

# Dijetoterapija i komplementarna terapija u djece s atopijskim dermatitisom i alergijom na hranu

---

**Buneta, Anamarija**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2024**

*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:159:621188>

*Rights / Prava:* [Attribution-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-29**



*Repository / Repozitorij:*

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



**Sveučilište u Zagrebu  
Prehrambeno-biotehnološki fakultet  
Sveučilišni prijediplomski studij Nutricionizam**

**Anamarija Buneta**

0058219237

**DIJETOTERAPIJA I KOMPLEMENTARNA TERAPIJA U DJECE S ATOPIJSKIM  
DERMATITISOM I ALERGIJOM NA HRANU  
ZAVRŠNI RAD**

**Predmet:** Znanost o prehrani 2

**Mentor:** prof. dr. sc. Ivana Rumbak

**Komentor:** doc. dr. sc. Tena Niseteo

**Zagreb, 2024.**

## TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Završni rad

Sveučilište u Zagrebu  
Prehrambeno-biotehnološki fakultet  
Sveučilišni prijediplomski studij Nutricionizam

Zavod za poznavanje i kontrolu sirovina i prehrambenih proizvoda  
Laboratorij za znanost o prehrani

Znanstveno područje: Biotehničke znanosti  
Znanstveno polje: Nutricionizam

**Dijetoterapija i komplementarna terapija u djece s atopijskim dermatitisom i alergijom na hranu**  
**Anamarija Buneta, 0058219237**

### **Sažetak:**

Atopijski dermatitis (AD) je kronična upalna bolest kože, a alergija na hranu je prejaka imunološka reakcija na određeni antigen hrane i to su najčešće alergijske bolesti u dječjoj dobi. Klasično liječenje AD-a uključuje primjenu farmakološke terapije za ublažavanje simptoma, a kod alergija na hranu jedina terapija je izbacivanje alergena iz prehrane. Dijetoterapijski pristup kod AD-a i alergije na hranu trebao bi uključivati nutritivnu terapiju u obliku individualno prilagođene eliminacijske dijetete ovisno o nutritivnom statusu pacijenta. U cilju sprječavanja nutritivnih deficita često se primjenjuje suplementacija, a pojedini nutrijenti imaju ulogu i komplementarne terapije. Komplementarna terapija podrazumijeva dodatnu potporu konvencionalnoj terapiji, a najčešće korišteni nutrijenti su vitamin D, omega-3 masne kiseline i probiotici. Cilj ovog rada je na temelju dosadašnjih istraživanja odrediti najčešće korištenu i najučinkovitiju dijetoterapiju te komplementarnu terapiju kod djece s AD-om i/ili alergijom na hranu.

**Ključne riječi:** atopijski dermatitis, alergije na hranu, dijetoterapija, komplementarna terapija, suplementacija

**Rad sadrži:** 30 stranica, 1 tablica, 50 literaturnih navoda

**Jezik izvornika:** hrvatski

Rad je u tiskanom i elektroničkom obliku pohranjen u knjižnici Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb

**Mentor:** prof. dr. sc. Ivana Rumbak

**Komentor:** doc. dr. sc. Tena Niseteo

**Datum obrane:** 10.7.2024.

## BASIC DOCUMENTATION CARD

Undergraduate thesis

University of Zagreb  
Faculty of Food Technology and Biotechnology  
University undergraduate study Nutrition

Department of Food Quality Control  
Laboratory for Nutrition Science

Scientific area: Biotechnical Sciences  
Scientific field: Nutrition

**Diet therapy and complementary therapy in children with atopic dermatitis and food allergy**

**Anamarija Buneta, 0058219237**

**Abstract:** Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory skin disease, while food allergy is an overactive immune response to a specific food antigen, and these are the most common allergic diseases in childhood. The classic treatment for AD involves the use of pharmacological therapy to alleviate symptoms, while for food allergies, the only therapy is to eliminate the allergen from the diet. A dietary therapy approach for AD and food allergies should involve nutritional therapy in the form of individually tailored elimination diets depending on the patient's nutritional status. To prevent nutritional deficits, supplementation is often applied, and certain nutrients also play a role in complementary therapies. Complementary therapy involves additional support to conventional therapy, with the most commonly used nutrients being vitamin D, omega-3 fatty acids, and probiotics. The aim of this study is to determine the most commonly used and effective dietary therapy and complementary therapy based on previous research in children with AD and/or food allergies.

**Keywords:** atopic dermatitis, food allergy, diet therapy, complementary therapy, supplementation

**Thesis contains:** 30 pages, 1 table, 50 references

**Original in:** Croatian

Thesis is deposited in printed and electronic form in the Library of the Faculty of Food Technology and Biotechnology, University of Zagreb, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb

**Mentor:** Ivana Rumbak, PhD, Full Professor

**Co-mentor:** Tena Niseteo, PhD, Assistant Professor

**Thesis defended:** 10.7.2024.

## Sadržaj

1. UVOD .....	1
2. TEORIJSKI DIO .....	2
2.1. Atopijski dermatitis .....	2
2.2. Alergija .....	2
2.2.1. Alergija na hranu .....	2
2.3. Povezanost AD-a i alergije na hranu .....	3
2.3.1. Utjecaj AD-a i alergije na hranu na rast i razvoj djece .....	4
2.4. Dijetoterapija kod djece s AD-o .....	5
2.4.1. Eliminacijska dijeta kod AD-a .....	5
2.4.2. Mediteranska prehrana u liječenju AD-a .....	6
2.5. Dijetoterapija kod djece s alergijom na hranu .....	7
2.5.1. Eliminacijska dijeta kod alergije na hranu .....	8
2.5.2. Rano uvođenje alergena iz hrane .....	8
2.6. Suplementacija kod AD-a .....	10
2.6.1. Suplementacija vitaminom D .....	11
2.6.2. Suplementacija omega-3 masnim kiselinama .....	12
2.7. Adekvatna supstitucija kod alergije na hranu .....	13
2.8. Komplementarna terapija kod AD i alergije na hranu .....	15
2.8.1. Vitamin D kao komplementarna terapija kod AD-a .....	16
2.8.2. Vitamin D kao komplementarna terapija kod alergije na hranu .....	18
2.8.3. PUFA kao komplementarna terapija kod AD-a .....	19
2.8.4. PUFA kao komplementarna terapija kod alergije na hranu .....	20
2.8.5. Probiotici kao komplementarna terapija kod AD-a .....	22
2.8.6. Probiotici kao komplementarna terapija kod alergije na hranu .....	23
3. ZAKLJUČCI .....	25
4. POPIS LITERATURE .....	26

## 1. UVOD

Atopijski dermatitis (AD) je kronična upalna bolest kože koja se javlja u 24 % djece dobi 0-5 godina (1). Kad je riječ o alergiji na hranu, najčešće se javlja alergija na proteine mlijeka, jaja, žitarica koje sadrže gluten, kikirikija i orašastih plodova, soje, ribe i morskih plodova (2). Prevalencija alergije na hranu u dječjoj dobi je od 3 do 10 % (3,4). AD i alergija na hranu dvije su različite bolesti koje su često povezane, odnosno oko 53 % djece s AD-om ima i alergiju na hranu (3,5). Međutim, ne razviju sva djeca s AD-om alergiju na hranu, niti sva djeca s alergijom na hranu imaju AD i stoga se dijetoterapija i komplementarna terapija moraju za svaku bolest provoditi individualno uzimajući u obzir i različite pojedinačne faktore svakog oboljelog.

Dijetoterapija kod AD-a se i dalje najčešće temelji na eliminaciji pojedinih namirnica ili skupina namirnica kao i kad je riječ o alergiji na hranu. Međutim, ovaj pristup nije opravdan, štoviše eliminacijska prehrana u djece s AD-om koja nemaju alergiju na hranu može imati negativne posljedice poput nutritivnih deficita, slabijeg rasta i razvoja i posljedično težeg kliničkog stanja. Prehrambena intervencija u djece s AD-om trebala bi imati pozitivan učinak na imunološke odgovore u svrhu smanjenja upale i osiguravanja adekvatnog nutritivnog statusa. Kad je riječ o alergiji na hranu eliminacijska prehrana, koja podrazumijeva isključenje spornog alergena iz prehrane, jedini je terapijski pristup. Bez obzira o kojoj od ove dvije dijagnoze se radi potreban je individualni pristup u procjeni nutritivnog statusa i nutritivne terapije. Zbog eliminacija pojedinih namirnica, osobito kad je riječ o isključivanju skupina namirnica iz prehrane potrebna je adekvatna supstitucija i/ili suplementacija. Osim suplementacije koja se često primjenjuje u cilju sprječavanja nastajanja nutritivnih deficita, pojedini nutrijenti imaju ulogu i komplementarne terapije. Komplementarna terapija uglavnom podrazumijeva dodatnu potporu konvencionalnoj terapiji. Najčešći nutrijenti koji se koriste kao komplementarna terapija u djece s AD-om i/ili alergijom na hranu su vitamin D, omega-3 masne kiseline i probiotici.

Cilj ovog rada je na temelju dosadašnjih istraživanja odrediti najčešće korištenu i najučinkovitiju dijetoterapiju te komplementarnu terapiju kod djece s AD-om i/ili alergijom na hranu.

## **2. TEORIJSKI DIO**

### **2.1. Atopijski dermatitis**

Atopijski dermatitis je kronična upalna bolest kože koja obično počinje u ranom djetinjstvu i ponekad prethodi razvoju drugih atopijskih stanja poput astme, alergijskog rinitisa i alergija na hranu (6). Prevalencija varira ovisno o dobi djece, od 15 % kod djece mlađe od godinu dana do 38 % kod djece u dobi 4-5 godina (1). Simptomi se najčešće pojavljuju između trećeg i šestog mjeseca života, pri čemu oko 60 % djece pokazuje simptome u prvoj godini. Bitne karakteristike AD-a uključuju svrbež i ekcem koji su često recidivirajućeg i kroničnog karaktera (1). Na AD utječe nekoliko faktora: okolišni čimbenici, poremećena barijera i mikrobiom kože te imunološke disfunkcije kod pojedinaca koji imaju genetsku predispoziciju za AD. Etiologija AD-a je kompleksna i obuhvaća interakciju između dvije osnovne biološke komponente: funkcije kožnog epitela te urođenih i stečenih imunoloških odgovora (7). Ključni faktor u razvoju AD-a jest disfunkcija kožne barijere. U zdravoj koži, epidermalna barijera je sastavljena od strukturnih lipida i proteina koji imaju antimikrobna svojstva. Njena uloga je održavanje hidratacije kože i sprječavanje prodiranja alergena i iritansa, a svako oštećenje ovih komponenata doprinosi razvoju AD-a. Mikrobiom kože ima važnu ulogu u regulaciji imunološkog odgovora kože održavajući ravnotežu i smanjujući prisutnost patogenih bakterija (8). Osnovna njega za AD obuhvaća dvije ključne nefarmakološke mjere koje bi trebale biti primijenjene kod svih pacijenata bez obzira na težinu bolesti: redovita njega kože koja uključuje redovitu upotrebu emolijensa i kupanje ili tuširanje vodom optimalne temperature te izbjegavanje iritansa poput sapuna, vune i poznatih alergena (9).

### **2.2. Alergija**

Alergija je pretjerani imunološki odgovor organizma na tvari koje su inače bezopasne za većinu ljudi. U ovom slučaju tijelo na pojedine tvari reagira kao da su štetne, što dovodi do simptoma alergijske reakcije zbog čega navedene tvari nazivamo alergenima. Imunološki sustav tada proizvodi protutijela koja šalju signal tijelu da oslobodi spojeve poput histamina što dovodi do niza kaskadnih reakcija koje se manifestiraju kao simptomi poput kihanja, svrbeža, osipa, oticanja ili problema s disanjem, poznate kao najčešće alergijske reakcije. Postoje različite vrste alergijskih reakcija, a neke od njih su: alergijski rinitis, alergijska astma, kontaktni dermatitis, alergijski konjuktivitis, alergije na hranu i anafilaksija. Neki od najčešćih alergena u dječjoj dobi su: hrana, pelud, kućna prašina, životinjska dlaka itd. Razvoj alergija obično uključuje složenu interakciju između genetske predispozicije i okolišnih faktora (10).

#### **2.2.1. Alergija na hranu**

Alergija na hranu je prejak imunološka reakcija koja se javlja kao posljedica izlaganja

određenoj hrani. Svaka hrana može biti potencijalni okidač za alergijsku reakciju, ali u dječjoj dobi ipak su najčešće alergije na: mlijeko, jaja, žitarice koje sadrže gluten, kikiriki i orašaste plodove, soju, ribe i morske plodove (2). Imunološka reakcija uzrokovana je nutritivnim antigenima koji su po kemijskom sastavu proteini životinjskog ili nešto rjeđe biljnog podrijetla. Epitopi su dijelovi antigena tj. nizovi od 3 do 5 aminokiselina na koji imunološki sustav reagira proizvodnjom specifičnih antitijela poput imunoglobulina E (IgE) (11). U prvom kontaktu alergena s hranom dolazi do senzibilizacije, a u svakom sljedećem do otpuštanja upalnih medijatora poput histamina i pojave simptoma alergije. U tom slučaju govorimo o IgE posredovanoj alergiji na hranu koja se javlja unutar dva sata od izlaganja alergenu, a simptomi su najčešće kožni, respiratorni i gastrointestinalni. Drugi tip je ne-IgE-om posredovana alergijska reakcija koja ima odgođeni početak simptoma od nekoliko sati do nekoliko dana, a simptomi su najčešće gastrointestinalne prirode (12). Trenutno ne postoji lijek za alergiju na hranu stoga je jedini način liječenja izbjegavanje namirnica koje uzrokuju alergijsku reakciju. Također, postoje nove strategije koje su usmjerene na brže razvijanje tolerancije na alergene hrane. One uključuju: ranu introdukciju termički obrađenog (na visokim temperaturama) mlijeka i jaja (ako se mogu tolerirati) kod djece s alergijom na jaja ili mlijeko, desenzibilizaciju na alergene hrane i upotrebu probiotika kod dojenčadi s alergijom na kravlje mlijeko (12). Razumijevanje mehanizma djelovanja i identificiranje epitopa na alergenima pomaže u određivanju potencijalnih okidača alergijskih reakcija te u razvoju strategija za dijagnozu, prevenciju i liječenje alergija na hranu (11).

### **2.3. Povezanost AD-a i alergije na hranu**

AD se smatra prvom fazom "atopijskog marša", u kojem postoji kronološki napredak alergijskih stanja prema alergijama na hranu, alergijskom rinitisu i astmi (1). Stoga je AD često povezan s osjetljivošću na okolišne i prehrambene alergene, a dokazana je IgE posredovana alergija na hranu kod trećine pacijenata s umjerenim do teškim AD-om (3). Brojne studije pokazuju povezanost između AD-a i senzibilizacije na alergene hrane. U dojenčadi s AD-om, vjerojatnost senzibilizacije na hranu do trećeg mjeseca života je do šest puta veća nego kod zdrave djece (5). Oko 53 % djece s AD-om ima pozitivne rezultate specifičnih IgE testova na hranu ili kožnih ubodnih testova (eng. Skin Prick Test - test u kojem se mala količina alergena nanosi na kožu, najčešće na podlaktici, zatim se iglom omogućujući prolazak alergena u gornje slojeve kože i ako je osoba alergična na mjestu apliciranog alergena se pojavljuje crvenilo, otekline ili svrbež) (3,5). Povećana apsorpcija alergena kroz poremećenu barijeru kože može dovesti do senzibilizacije i kasnije kliničke alergije na hranu. S druge strane, oralni unos alergena obično potiče toleranciju (4). Djeca s AD-om mogu reagirati na hranu na tri načina: odmah prisutne IgE-posredovane alergijske reakcije, odgođeno pogoršanje AD-a koje se



smatra ne-IgE posredovanim alergijskim reakcijama, ili kombinacija tih dviju reakcija. Neposredne reakcije obično se manifestiraju unutar 2 sata i imaju uobičajene karakteristike IgE-posredovanih alergijskih reakcija na hranu. Većina djece s AD-om ima kožne simptome. S druge strane, odgođene reakcije obično se pojavljuju unutar 6 - 48 sati i karakteriziraju se pogoršanjem AD-a. U konačnici 40 % djece pokazuje početne neposredne reakcije, koje zatim prati odgođeno pogoršanje AD-a (4). Iako AD nije nužno povezan s alergijom na hranu postoji visok rizik za razvoj iste pogotovo ukoliko se radi o djeci s umjerenim do teškim AD-om. Međutim, većina djece s blažim oblicima AD-a će prerasti to stanje bez razvoja alergije na hranu.

### 2.3.1. Utjecaj AD-a i alergije na hranu na rast i razvoj djece

Poremećaj spavanja zbog svrbeža i povećane metaboličke potrebe zbog brze obnove kože i kronične upale mogu imati utjecaj na rast djece s AD-om. Budući da 15-40 % djece s AD-om ima i alergiju na hranu to može biti dodatna otežavajuća okolnost za normalan rast djece (13). Ako dijete s AD-om zbog alergije na hranu mora izbjegavati određene namirnice, može biti dodatno izloženo određenim nutritivnim nedostacima. Budući da se simptomi alergije na hranu mogu ispoljavati i putem probavnog sustava, oštećenja i upale crijevne sluznice mogu dovesti do poremećaja apsorpcije hranjivih tvari. Svi navedeni simptomi AD-a i alergije na hranu mogu izazvati psihološki stres kod djece što također ima utjecaj na hormone rasta i metabolizam. Jhamnanai i sur. (2018) (13) proučavali su rast djece s AD-om i alergijom na hranu te su rezultati pokazali da rast može biti značajno narušen istovremenim prisustvom AD-a i IgE posredovane alergijske reakcije na hranu, posebno alergijom na mlijeko. Nasuprot tome, pacijenti s umjerenim do teškim AD-om bez alergije na hranu bili su često skloni povećanom indeksu tjelesne mase. Navedeni podaci sugeriraju da bi sva djeca s umjerenim do teškim AD-om mogla imati koristi od pažljivog nutricionističkog praćenja.

Low i sur. (2020) (14) proveli su slično istraživanje no rezultati su pokazali da sva ispitivana djeca s AD-om neovisno imaju li ili nemaju alergiju na hranu imaju nižu stopu rasta, zaostajanje u visini i tjelesnoj masi te kašnjenje u sazrijevanju koštane dobi u usporedbi s vršnjacima. Nijedno ispitivano dijete s AD-om nije bilo prekomjerno teško ili pretilo dok je nacionalna prevalencija za istu dobnu skupinu iznosila 4,1 %. Pavić i Kolaček (2017) (15) objavili su pregledno istraživanje o utjecaju alergija na hranu na rast i razvoj djece. Na temelju prikupljenih podataka uočeno je da djeca s alergijom na hranu imaju povećan rizik od zaostajanja u rastu, posebno djeca s višestrukim alergijama. Najvažniji čimbenik koji doprinosi smanjenom rastu su eliminacijske dijetete zbog svoje nutritivne neadekvatnosti. Međutim, određene studije su pokazale da su djeca s alergijom na hranu u usporedbi s zdravom djecom imala smanjeni rast bez obzira što su energetske i nutritivne unosi bili isti. Iz toga je vidljivo da

nije isključivo nedostatan prehrambeni unos razlog smanjenog rasta kod djece s alergijom na hranu već i neki drugi za sada nepoznati čimbenici.

## **2.4. Dijetoterapija kod djece s AD-om**

Dijetoterapija kod djece s AD-om ima za cilj smanjenje simptoma i poboljšanje kvalitete života. Prehrana može utjecati na imunološke i upalne odgovore u tijelu, što može rezultirati poboljšanjem ili pogoršanjem simptoma. U djece s AD-om koja imaju pokazanu alergiju na hranu dijetoterapijski pristup isti je onome u djece s alergijom na hranu, odnosno eliminacijska prehrana (3). Međutim, eliminacijske dijetete se često pripisuju i djeci koja nemaju potvrđenu alergiju na hranu uz AD što može imati više negativnih posljedica nego benefita. Osim eliminacijske dijetete, predmet istraživanja su i dijetete koje bi mogle imati povoljan učinak na AD zbog svog potencijalnog protuupalnog učinka poput Mediteranske prehrane. Naime, Mediteranska prehrana podrazumijeva visok unos voća i povrća, ribe i orašastih plodova, cjelovitih žitarica i maslinovog ulja što značajno pridonosi antioksidativnom i protuupalnom procesu u tijelu što dugoročno može imati pozitivan utjecaj na težinu AD-a.

### **2.4.1. Eliminacijska dijeta kod AD-a**

Eliminacijska dijeta je pristup prehrani koji uključuje privremeno izbacivanje određenih namirnica iz prehrane kako bi se smanjili simptomi alergije, intolerancije na hranu ili drugih prehrambenih reakcija. Ovaj pristup se temelji na pretpostavci da određene namirnice mogu izazvati neželjene reakcije u tijelu. Tijekom eliminacijske dijetete, namirnice koje se smatraju potencijalno problematičnima se izbjegavaju tijekom određenog razdoblja, a zatim se ponovno uvode u prehranu kako bi se utvrdilo ima li njihov povratak utjecaj na simptome. Cilj eliminacijske dijetete je identificirati specifične namirnice ili skupine namirnica koje mogu uzrokovati reakcije kod pojedinca i izbjegavati ih kako bi se izbjegli ili smanjili neželjeni simptomi (16). U istraživanjima su se ispitivale razne vrste eliminacijskih dijeta poput specifičnih eliminacijskih dijeta, opće eliminacijske dijetete, prilagođene eliminacijske dijetete te stroge eliminacijske dijetete i njihov učinak na simptome AD-a. Specifične eliminacijske dijetete odnosile su se na eliminaciju mlijeka i jaja, jednih od najčešćih alergena u dječjoj dobi. Rezultati istraživanja su se pokazali kontradiktornim budući da je u pojedinim istraživanjima došlo do značajnog poboljšanja simptoma AD-a dok druga istraživanja na istu temu nisu pronašla statistički značajne razlike u simptomima tijekom eliminacije navedenih namirnica. Stoga uloga eliminacije kravljeg mlijeka i jaja iz prehrane u liječenju AD-a ostaje nejasna (16). Opća eliminacijska dijeta definirana je kao dijeta u kojoj se eliminiraju svi prehrambeni proizvodi osim prethodno određenog skupa od 12–20 namirnica koje se općenito smatraju hipoalergenima kao što su npr. janjetina, riža, mrkva, krumpir itd. Takve studije pokazale su

statistički značajno poboljšanje simptoma AD-a, međutim malobrojne su i u njima je sudjelovao mali broj ispitanika pa se ne smatraju relevantnima (16). Isto se odnosi i na studije koje su istraživale utjecaj strogih eliminacijskih dijeta koje uključuju još manji broj namirnica. Iz tog razloga takve dijetе se ne preporučaju kao terapija za liječenje AD-a (16). Prilagođena eliminacijska dijeta podrazumijeva prilagodbu prehrane individualnim potrebama ovisno o namirnicama koje izazivaju pogoršanje simptoma AD-a. Takvim pristupom kod svakog oboljelog pojedinca se izbacuju samo namirnice nakon kojih je uočeno pogoršanje simptoma, čime se broj eliminiranih namirnica svodi na minimum. Trogodišnja prospektivna studija provedena na 100 djece s AD-om uključivala je individualno prilagođenu eliminacijsku dijetu ovisno o namirnicama na koje je dijetе bilo alergično. Alergija se dokazala Prick testom i određivanjem ukupne količine specifičnog serumskog IgE-a. Namirnice koje su se izbacile su: jaje u 67 %, kikiriki u 54 %, mlijeko u 30 %, školjke u 26,9 %, pšenično brašno u 16,8 %, riba u 11,2 %, soja u 8,9 % i senf u 4,5 % djece. Konzultacije s nutricionistom su se vršile svaka tri mjeseca ili u slučaju pogoršanja simptoma AD-a. Studija je dala pozitivne rezultate na poboljšanje simptoma na način da je smanjena količina upotrebe kortikosteroida za 85 % te su postignute niske razine serumskog IgE-a. (17).

Prema smjernicama Američke akademije dermatologije, djeca mlađa od 5 godina koja imaju nekontrolirani AD ili poznate reakcije izazvane hranom trebaju biti testirana na alergije na hranu. Nakon provedenog testiranja preporučuje se eliminacija alergeni namirnica isključivo ako je dokumentirana IgE-posredovana alergija (16). Ako ne postoji dokazana alergija na hranu prehrambene restrikcije nisu preporučljive za pacijente s AD-om. Budući da ne postoje dokazi koji garantiraju smanjenje težine simptoma restrikcija potencijalno alergeni namirnica može nepovoljno utjecati na rast i razvoj te dovesti do nutritivnih deficita.

Osim toga, djeca koja su bila na nezasnovanim eliminacijskim dijetama često su imala povećanu konzumaciju proupalnih namirnica bogatih šećerom, zasićenim masnim kiselinama i visoko procesiranih namirnica u usporedbi s djecom bez AD-a (18). Stoga je od velike važnosti provoditi testove individualne tolerancije na alergene namirnice kod djece kako bi se izbjegle nepotrebno restriktivne eliminacijske dijetе.

#### 2.4.2. Mediteranska prehrana u liječenju AD-a

Mediteranska prehrana je prehrambeni stil koji se temelji na tradicionalnoj prehrani zemalja Mediterana. Ovaj način prehrane karakterizira visok unos voća, povrća, cjelovitih žitarica, maslinovog ulja, ribe i orašastih plodova, te umjeren unos mliječnih proizvoda, crvenog mesa i slastica (19). Mediteranska prehrambena piramida naglašava važnost ravnoteže između unosa energije putem hrane i potrošnje energije kroz tjelesnu aktivnost.

Antioksidacijski i protuupalni učinci mediteranske prehrane u cjelini, kao i učinci pojedinih

komponenti mediteranske prehrane, posebno maslinovog ulja, voća i povrća, cjelovitih žitarica i ribe, mogli bi djelomično objasniti njezin pozitivan utjecaj na različite bolesti i cjelokupno zdravlje (19).

Maslinovo ulje čija se konzumacija naglašava u Mediteranskoj prehrani, sadrži visoku koncentraciju mononezasićenih masti koje su manje podložne oksidaciji. Osim toga sadrži brojne antioksidanse koji pomažu u borbi protiv slobodnih radikala i smanjenu upale što dovodi do poboljšanja općeg zdravlja. Orašasti plodovi također su bogati mononezasićenim mastima i omega-3 masnim kiselinama koje imaju protuupalne učinke (20). S druge strane još jedna ključna namirnica je riba i to posebno masna riba poput srdela i skuše. Takva riba bogata je dugolančanim omega-3 masnim kiselinama, tj. eikozapentaenskom (EPA) i dokozaheksaenskom (DHA) koje mogu imati protuupalne učinke koji su korisni za smanjenje simptoma AD-a. Veliki udio u Mediteranskoj prehrani čini skupina namirnica iz voća i povrća koji su osim vitamina i minerala bogati antioksidansima i fitonutrijentima. Raznolikost konzumiranih fitonutrijenata putem voća i povrća pruža zaštitu od oksidativnog stresa i upale (21). Osim navedenih skupina namirnica, ono što još obilježava Mediteransku prehranu su svakako začini i vino koji zajedno sa svim ostalim komponentama djeluju sinergistički i imaju pozitivan učinak na zdravlje.

Iako se pretpostavlja da navedene karakteristike Mediteranske prehrane mogu pozitivno utjecati na smanjenje simptoma AD-a kod djece, pregledni članak koji uključuje 46 studija zaključio je da izostaje zaštitni učinak ovakve prehrane na ekcem i atopiju (22). Bez obzira na rezultate tog preglednog članka, Mediteranska prehrana smatra se okvirom i vodičem raznolike i pravilne prehrane širom svijeta, a zbog svojih protuupalnih i antioksidativnih komponenti doprinosi poboljšanju imunološkog sustava i smanjenju upala koji su ključni u borbi sa AD-om. Zbog toga su potrebna daljnja istraživanja u obliku randomiziranih kontroliranih studija koja će dodatno istražiti učinak Mediteranske prehrane na AD i pružiti uvid u ulogu prehrane za poboljšanje bolesti i općeg zdravstvenog stanja kod djece.

## **2.5. Dijetoterapija kod djece s alergijom na hranu**

Za razliku od AD-a kod kojeg ne postoje čvrsti dokazi o utjecaju eliminacijske prehrane na simptome bolesti, kod djece koja imaju alergiju na određenu hranu eliminacijska dijeta je i dalje vodeće rješenje za sprječavanje pojave neželjenih simptoma alergijske reakcije. Uz eliminacijsku dijetu u liječenju alergija sve više se istražuju i učinci imunoterapije koja uključuje postupno izlaganje pacijenata malim količinama alergena kako bi se smanjila reakcija organizma ili postigla tolerancija na alergen (23).

### 2.5.1. Eliminacijska dijeta kod alergije na hranu

Eliminacija određenih alergeni namirnica predstavlja ključni korak u procesu uspješnog upravljanja alergijom na hranu, no nakon eliminacije potrebno je pružiti adekvatnu zamjenu za eliminiranu namirnicu. U IgE ne-posredovanim alergijama preporučuje se eliminacijska dijeta obično tijekom jednog do dva mjeseca nakon čega slijedi ponovno uvođenje izbačenih namirnica. Eliminacijska dijeta tijekom najmanje dva tjedna preporučuje se za alergijske reakcije posredovane IgE-om (23). Neke alergije na hranu prirodno prolaze, stoga je potrebna redovita procjena alergijskog statusa kako bi se izbjegla nepotrebna produljena ograničenja u prehrani. Bez obzira na eliminaciju određenih namirnica, prehrana djece bi trebala biti raznolika jer takva prehrana doprinosi prevenciji i smanjenu alergijskih reakcija. Zbog toga prilikom uvođenja namirnica kod dojenčadi koja imaju alergiju na hranu nije potrebno odgađati ili izbjegavati uvođenje novih namirnica nego se ono treba provesti prema preporukama za svu dojenčad od 6 mjeseci starosti. Raznovrsnost hrane koja se nudi u prvoj godini djetetova života povezana je sa smanjenim rizikom od razvoja alergija na hranu u prvih deset godina (24). Prilikom određivanja eliminacijske dijeta važno je uzeti u obzir nekoliko čimbenika kako bi se procijenio nutritivni rizik djece s alergijom na hranu. Ti čimbenici uključuju praćenje energijskog i nutritivnog unosa kod djece do dvije godine starosti zbog intenzivnog perioda rasta i razvoja te fenotip bolesti ili povezane alergijske bolesti poput AD-a. Još jedan važan čimbenik je vrsta i broj isključenih namirnica kako bi se izbjegli nutritivni nedostaci i uvele odgovarajuće zamjene (23). Važno je pratiti i konzumaciju prerađenih namirnica, budući da puno takvih namirnica „skriveno“ sadrži alergene. Zbog toga se nastoji definirati granice za alergene u prerađenim namirnicama koje bi informirale o potrebi za oprezom prilikom konzumacije takvih namirnica.

Nakon potvrđene alergije na hranu, potrebno je provoditi eliminacijsku dijetu koja uključuje izbacivanje svih namirnica u kojima se nalazi dokazani alergen. Kod djece koja imaju alergiju na više namirnica to može dovesti do značajnog smanjenja izbora hrane i raznolikosti prehrane što posljedično može dovesti do različitih nutritivnih deficita koji mogu imati negativan utjecaj na zdravlje. Iz tog razloga svaka eliminirana namirnic mora imati odgovarajuću zamjenu bilo da je to druga namirnic ili suplementacija. U obzir se moraju uzeti i svi navedeni nutritivni rizici kod svakog pojedinog djeteta kako bi strategija liječenja pružila optimalnu zaštitu zdravlja i ujedno osigurala sve potrebne nutrijente za pravilan rast i razvoj.

### 2.5.2. Rano uvođenje alergena iz hrane

Prevalencija alergije na hranu u dječjoj dobi u konstantnom je porastu, ali isto tako sve je veći broj i novih alergena. Svaka namirnic može izazvati alergijske reakcije jer one ovise o

poteškoćama obrambenog sustava organizma, a ne o sastavu hrane koju najveći broj ljudi konzumira bez poteškoća. Ipak postoje alergeni koji su najučestaliji u dječjoj dobi, a njih šest uključuje: mlijeko, jaja, žitarice koje sadrže gluten, kikiriki i orašasti plodovi, soja, riba i morski plodovi (2). Sve veći broj opservacijskih i intervencijskih studija proveden je kako bi se procijenilo vrijeme prvog izlaganja alergenima i evaluirala uloga rane introdukcije alergena hrane u prevenciji alergije na hranu.

Mlijeko i mliječni proizvodi zbog svojih bjelančevina često izazivaju alergijske reakcije u dojenčadi i male djece. Najznačajnije bjelančevine koje su alergeni u mlijeku su beta-laktoglobulin, alfa-laktoalbumin i kazein. U preglednom članku iz 2020. godine opservacijske studije sugeriraju da odgađanje uvođenja proteina kravljeg mlijeka i drugih čvrstih namirnica ne sprječava alergiju na kravlje mlijeko, već može čak potaknuti toleranciju (2). U istraživanju provedenom na 2558 novorođenčadi proučavana je veza između dobi kada su prvi put izloženi proteinima kravljeg mlijeka i drugim namirnicama te razvoja atopijskih manifestacija i senzibilizacije u prve dvije godine života. Rezultati su pokazali da je odgađanje uvođenja proteina kravljeg mlijeka i drugih čvrstih namirnica bilo povezano s većim rizikom za razvoj ekcema (2). Još jedno istraživanje koje se navodi u preglednom članku provedeno je na 13019 novorođenčadi i njime je utvrđeno da je rana izloženost proteinima kravljeg mlijeka, unutar 14 dana od rođenja, povezana s nižom učestalošću IgE-posredovane alergije na kravlje mlijeko u usporedbi s odgođenom introdukcijom (2). Stoga se može zaključiti da je rana izloženost proteinima kravljeg mlijeka pozitivna i zajedno uz dojenje može poticati toleranciju te imati utjecaj na razvoj atopijskih manifestacija kod djece koja boluju od AD-a.

Bjelančevine jaja mogu dovesti do alergije na jaja, a najčešće alergijske reakcije izazivaju ovalbumin i ovomukoid (25). Rezultati studija, koje su proučavale rano uvođenje jajeta u prehranu dojenčadi u cilju smanjenja prevalencije alergije, se razlikuju. Prema rezultatima randomizirane, dvostruko slijepe, placebom kontrolirane studije provedene na 147 novorođenčadi pokazano je da postoji veći rizik od razvoja alergije na jaje kod djece koja su jaje uvela u prehranu nakon navršenih 10 mjeseci u odnosu na one koji su jaje konzumirali u dobi od 4-6 mjeseci (25). S druge strane, nekoliko kliničkih pokusa navedenih u preglednom članku nije pokazalo da je rana konzumacija jajeta bila u stanju spriječiti senzibilizaciju i alergiju na jaje (2).

Alergija na kikiriki, iako je manje učestala od alergije na mlijeko i jaja, puno češće izaziva teške alergijske reakcije i kod oboljelih obično perzistira do kraja života. Proteini kikirikija koji je leguminoza vrlo su slični proteinima orašastog voća, zbog čega osobe koje su alergične na kikiriki mogu biti alergične i na orašasto voće i obrnuto (26). Dostupna ispitivanja pružila su dobre dokaze o vjerojatnoj ulozi rane introdukcije kikirikija u smanjenju rizika od alergije na

kikiriki kod dojenčadi i djece. Perkin i sur. (2016) (27) proveli su randomiziranu kontroliranu studiju na 1303 novorođenčadi i prema rezultatima istraživanja zaključili su da je prevalencija alergije na kikiriki bila značajno niža u grupi rane introdukcije u odnosu na grupu standardne introdukcije.

Žitarice koje sadrže gluten uključuju pšenicu, ječam, raž, zob, pir, kamut i njihove hibride koji sadrže slične prolaminske frakcije pa također izazivaju alergijske reakcije. Ukoliko je detektirana alergija na pšenicu, savjetuje se izbjegavanje i navedenih žitarica. Opservacijska studija, provedena na 1612 dojenčadi od rođenja do prosječne dobi od 4,7 godina, imala je za cilj istražiti povezanost između trenutka prvog izlaganja žitaricama koje sadrže gluten i razvoja alergije na pšenicu. Na kraju istraživanja, alergija na pšenicu zabilježena je kod 1 % djece. Utvrđeno je da je vjerojatnost pojave alergije na pšenicu bila četverostruko veća kod djece koja su prvi put bila izložena žitaricama nakon navršениh 6 mjeseci života u usporedbi s onima koji su ih konzumirali prije tog perioda (2). Zaključak koji je proizašao iz navedenih rezultata govori da odgođeno prvo izlaganje žitaricama nakon 6 mjeseci života nema zaštitnu ulogu u prevenciji alergije na pšenicu, nego bi moglo povećati rizik od razvoja alergije.

Kod riba i morskih plodova alergijske reakcije najčešće izazivaju ribe, rakovi školjke i mekušci. Izolirani protein koji uzrokuje navedene reakcije naziva se tropomiozin i nalazi se u svim vrstama školjaka, odnosno parvalbumin koji se nalazi u bakalaru. Opservacijska studija, koja je pratila 4089 dojenčadi od rođenja do 4 godine života, dokumentirala je da je redovita konzumacija ribe prije 12 mjeseci života bila povezana sa smanjenim rizikom od alergijske bolesti i senzibilizacije u dobi od 4 godine (2).

Iako se u prošlosti smatralo da alergene namirnice treba uvesti u prehranu djeteta što kasnije kako bi se izbjegao razvoj alergijskih reakcija, danas je poznato da strategija izbjegavanja alergena u ranoj dobi ne sprječava alergiju na hranu. Umjesto toga odgađanje alergena može doprinijeti povećanju rizika za razvoj alergije na hranu u kombinaciji s genetskim i okolišnim čimbenicima. Prema današnjim smjernicama uvođenje alergernih namirnica trebalo bi biti jednako kao i uvođenje svih ostalih namirnica kod dojenčadi (28). Uvođenje alergena na takav način doprinosi smanjenju prevalencije alergija te ujedno potiče toleranciju. Daljnja istraživanja trebala bi utvrditi optimalno vrijeme prvog izlaganja za pojedini alergen koji ima najveći učinak na smanjenje nastanka alergija.

## **2.6. Suplementacija kod AD-a**

Budući da patologija AD-a uključuje složenu povezanost problema s barijerom kože i različitih poremećaja urođenog i stečenog imunološkog sustava, djeca s AD-om često imaju nedostatak određenih nutrijenata. Uz upale na koži i ostalih simptoma različite bakterijske i

virusne infekcije, poput *Staphylococcus aureus* i *Herpes simplex* virusa, dodatno pogoršavaju već postojeće stanje AD-a (29). Zbog toga deficit određenih hranjivih tvari kao što je vitamin D ili omega-3 masne kiseline mogu dodatno utjecati na imunološki sustav i zdravlje kože. Stoga suplementacija tim nutrijentima može dovesti do jačanja imunološkog sustava i smanjenja upale. Osim potpore imunološkom sustavu, suplementi mogu biti korisni i u svrhu očuvanja zdravlja kože i smanjenju simptoma, dok neki ujedno pokazuju i protektivne učinke kod AD-a. Iako se suplementacija koristi kao izravna intervencija kako bi se nadopunili određeni deficiti, neke od suplemenata potrebno je sagledati i u širem kontekstu koji imaju na zdravlje zajedno sa standardnom terapijom koja uključuje kortikosteroidne kreme, emolijense i imunosupresivne lijekove.

#### 2.6.1. Suplementacija vitaminom D

Poznato je da vitamin D<sub>3</sub> ima ulogu u funkciji barijere kože. On modulira strukturne proteine sloja rožnice, regulirajući glikosfingozide koji su bitni za hidratantnu zaštitnu lipidnu barijeru koja održava kožu hidratiziranom. On također modulira i urođeni imunitet putem proizvodnje antimikrobnih peptida katecidina i defenzina koji mogu pomoći u smanjenju rizika od infekcije kože (29). Osim toga, Amon i sur. (2018.) (30) raspravljali su o tome kako vitamin D smanjuje oslobađanje proupalnih citokina iz Th1 stanica i inhibira oslobađanje IgE-a smanjujući funkciju B stanica. To su neki od mehanizama koji bi u teoriji mogli pomoći u smanjenju upale kože. Rezultati različitih studija pokazali su značajno niže razine vitamina D u krvi kod djece s AD-om (29). Glavni oblik vitamina D koji se mjeri u krvi za procjenu statusa je 25-hidroksi vitamin D. Taj biomarker odražava ukupnu količinu vitamina D koja je dostupna u tijelu, bilo da dolazi iz prehrane, sinteze u koži pod utjecajem sunčeve svjetlosti ili iz suplementacije (29).

Niže koncentracije vitamina D kod djece s AD-om mogla bi se pripisati nekoliko različitih faktora. Prvi faktor mogao bi biti izbjegavanje sunčeve svjetlosti zbog nelagode uzrokovane simptomima poput svrbeža i upale kože. U tu svrhu često se koriste i prekomjerne količine krema sa zaštitnim faktorom te odjeća koja pokriva veći dio tijela. Osim toga različiti geografski položaji u svijetu pokazuju različite vrijednosti vitamina D u krvi (31). Očito je da svi ovi čimbenici onemogućavaju adekvatnu sintezu vitamina D u organizmu apsorpcijom sunčevih zraka. Drugi faktor je oslabljeni i poremećeni rad imunološkog sustava koji može utjecati na metabolizam ili iskorištavanje vitamina D što također može rezultirati nižim koncentracijama u krvi. Treći faktor na koji ukazuju određena istraživanja su genetski faktori koji mogu imati utjecaj na uništavanje receptora za vitamin D u organizmu (31). Svi ti faktori mogu doprinijeti deficitom vitamina D u djece s AD-om i zbog toga je u određenim slučajevima nužna suplementacija. Osim što se suplementacija vitaminom D koristi kako bi se izliječili ili izbjegli



nedostatci tog vitamina, ona se ujedno koristi i kao komplementarna terapija u liječenju AD-a jer dokazano utječe na smanjenje i poboljšanje simptoma.

### 2.6.2. Suplementacija omega-3 masnim kiselinama

Glavne skupine dugolančanih polinezasićenih masnih kiselina ( LC-PUFA) su omega-6 (n-6) i omega-3 (n-3) skupine. Smatra se da ove skupine djeluju antagonistički jedna na drugu pa njihova neuravnoteženost u organizmu može biti povezana s fiziološkim poremećajima i povećanim rizikom od bolesti (32). Povećan unos omega-6 linolne kiseline u kasnijem dijelu 20. stoljeća povezan je s većom prevalencijom i incidencijom atopijskih bolesti kod djece. Postoji biološko objašnjenje za tu povezanost koje uključuje eikozanoidne medijatore proizvedene iz omega-6 arahidonske kiseline koja je derivat linolne kiseline. Budući da omega-3 masne kiseline djeluju na način da neutraliziraju učinak omega-6 masnih kiselina, veći unos ovih masnih kiselina trebao bi smanjiti rizik od atopijskih bolesti (32).

Omega-3 masne kiseline sintetiziraju se u tijelu putem enzimskih reakcija koje se događaju u jetri. Glavna omega-3 masna kiselina koja se nalazi u biljnim izvorima je alfa-linolenska kiselina (ALA), dok su eikozapentaenska kiselina (EPA) i dokozaheksaenska kiselina (DHA) aktivni oblici koji se nalaze u ribljem ulju i drugim morskim izvorima (32). EPA se sintetizira iz ALA putem niza enzimskih reakcija. Na početku se ALA desaturira u stearidonsku kiselinu, koja se zatim elongira u EPA putem enzima elongaze. DHA se također može sintetizirati iz ALA, ali je ta sinteza manje učinkovita nego kod EPA. ALA se prvo pretvara u EPA, a zatim se EPA nadalje elongira u DHA putem dodatnih enzimskih reakcija, uključujući desaturaze i elongaze (32). Važno je napomenuti da je sinteza EPA i DHA iz ALA relativno ograničena u ljudskom tijelu. Glavni izvori ALA su lanene sjemenke, chia sjemenke, biljna ulja poput lanenog, sojinog, repičinog i ulja pšeničnih klica te orasi. Linolna kiselina se uglavnom nalazi u biljnim uljima poput sojinog, suncokretovog, kukuruznog, ulja pšeničnih klica i sezamovog ulja. Izvori arahidonske kiseline su meso i mesni proizvodi, žumanjci jaja i iznutrice (32). Izvori hrane bogati s EPA i DHA su masna riba poput lososa, skuše i sardina te orašasti plodovi pa su ove namirnice često preferirane kako bi se osigurao adekvatan unos ovih masnih kiselina. Udio omega-3 masnih kiselina može biti deficitaran kod djece s AD-om iz nekoliko razloga. Budući da djeca s AD-om često imaju i alergiju na hranu zbog koje su na eliminacijskoj dijeti, neadekvatna prehrana može rezultirati nedostatkom hrane bogate omega-3 masnim kiselinama. Isto tako upalni procesi na koži mogu povećati potrebu za protuupalnim spojevima poput omega-3 masne kiseline. Kao što je već spomenuto jedan od razloga je i prehrana bogata omega-6 masnim kiselinama koja može poremetiti ravnotežu omega-3 i omega-6 masnih kiselina u tijelu. Visoki unos omega-6 masnih kiselina može konkurencijski inhibirati apsorpciju i metabolizam omega-3 masnih kiselina (33). Uzimajući u obzir ove faktore, važno

je osigurati da djeca s AD-om imaju adekvatan unos omega-3 masnih kiselina kako bi se podržalo zdravlje kože i smanjila upala. To se može postići promjenom prehrambenih navika, uključivanjem hrane bogate omega-3 masnim kiselinama ili korištenjem dodataka prehrani poput ribljeg ulja.

## **2.7. Adekvatna supstitucija kod alergije na hranu**

Eliminacijska dijeta glavni je način koji sprječava pojavu simptoma alergije na hranu. Strogo izbjegavanje određenih skupina namirnica može dovesti do nedostatka ključnih hranjivih tvari. Stoga je bitno da se provede supstitucija namirnica koje su isključene iz prehrane kako bi se osiguralo da se deficitarni nutrijenti unose iz drugih izvora u prehrani. Budući da namirnice koje su najčešći alergeni pružaju glavni dio hranjivih tvari u prehrani ili su prisutne u mnogim namirnicama, ponekad je teško osigurati adekvatnu supstituciju pa je u tom slučaju potrebna suplementacija deficitarnih nutrijenata (2). Nutritivni unos također može biti ugrožen nekontroliranom prehrambenom manipulacijom, ograničenjima zbog kulturnih, vjerskih ili etičkih obaveza, izbjegavanjem mnogih namirnica, strahom od uvođenja zamjenskih namirnica i sumnjom u to koje namirnice uvesti.

Budući da je alergija na kravlje mlijeko najčešća alergija kod dojenčadi, glavni nutricionistički cilj je osigurati adekvatnu zamjenu kravljeg mlijeka odgovarajućim alternativama kod ne dojenih beba. Unos proteina može biti ozbiljno ugrožen ako se daju zamjenska mlijeka koja ne sadrže dovoljno proteina za potrebe djeteta. Kravlje mlijeko osigurava energiju, proteine, kalcij, vitamine B skupine i jod. Također, mlijeko se često obogaćuje i vitaminom D (34). Adekvatna zamjena za kravlje mlijeko kod dojenčadi uključuje ekstenzivne hidrolizirane formule te aminokiselinke formule. Za djecu stariju od dvije godine preporučaju se zamjenski biljni napitci s dodanim kalcijem kao što su zobeni, bademovi, kokosovi napitci (34). Oni se ne mogu nazvati „mlijekom“ budući da njihov nutritivni sastav nimalo ne nalikuje sastavu kravljeg mlijeka. Proizvodi od kozjeg ili ovčjeg mlijeka, ili mozzarella sir od bivoljeg mlijeka, nisu prikladni za osobe s alergijom na mlijeko (34). Proizvodi od pšenice su izvor energije, proteina, B vitamina i kalcija. Ostali biljni proizvodi poput mahunarki, brokule i tamnozelenog lisnatog povrća pružaju B vitamine i kalcij. Riba s kostima i tofu napravljen s kalcijevim spojevima također su izvori kalcija (34). Međutim za djecu koja isključuju i druge namirnice osim mlijeka može biti teško zadovoljiti nutritivne potrebe iz drugih namirnica pa su tada potrebni dodaci prehrani kako bi se zadovoljili nutrijenti koje sadrži kravlje mlijeko.

Druga najčešća alergija kod djece je alergija na jaja. Jaja osiguravaju energiju, proteine, vitamine B skupine, selen i vitamin D (34). Ovi nutrijenti uvelike su prisutni i u drugim proizvodima poput mesa, morskih plodova i mliječnih proizvoda obogaćenih vitaminom D. Stoga nije nužno da jaja budu uključena u svakodnevnu prehranu zbog određenih nutrijenata,

već više zbog praktičnosti kuhanja i pečenja gdje se jaja koriste kao sastojak mnogih jela. Ipak, u tim situacijama mogu se kupiti zamjenski proizvodi za jaja. Ti proizvodi pružaju sličnu konzistenciju ako recept zahtijeva jaja, ali obično ne pružaju mnogo nutrijenata. Oni uključuju proizvode od algi, kvasca, graška ili soje (34). Ukoliko je prisutna alergija na jaja i kravlje mlijeko onda postoji moguća potreba za suplementacijom vitaminom D. Budući da vitamin D ima važnu ulogu u homeostazi kalcija i zdravlju kostiju, ali utječe i imunološki sustav, suplementacija je potrebna posebno za one koji nisu redovito izloženi sunčevoj svjetlosti.

Kikiriki i orašasti plodovi nisu vodeći alergeni u dječjoj dobi no važni su zbog izrazito snažnih alergijskih simptoma i zbog toga što najčešće ostaju do kraja života za razliku od alergija na jaja i mlijeko koje se u većini slučajeva prerastu. Ove namirnice su bogate energijom, proteinima, zdravim mastima te raznim vitaminima i mineralima, ovisno o vrsti orašastih plodova. Najčešće sadrže neke vitamine B skupine poput folne kiseline, tiamina i vitamina B<sub>6</sub>, vitamin E, kalcij, selen i magnezij (34). Ovisno o tome na koje orašaste plodove je potvrđena alergija, drugi orašasti plodovi koji ne izazivaju simptome mogu se jesti. Ukoliko se nijedno orašasto voće ne može konzumirati adekvatna zamjena su sjemenke konzumirane u većim količinama. One mogu pružiti sličan profil hranjivih tvari kao orašasti plodovi, a zdrave masti mogu se dobiti kroz avokado i druga biljna ulja dok biljna hrana može pružiti optimalan udio potrebnih vitamina i minerala.

Riba i morski plodovi osiguravaju proteine, kalcij od ribljih kostiju, vitamine A i D, vitamin B<sub>12</sub>, omega-3 masne kiseline te jod (34). Osobe s alergijom na morsku hranu rijetko su alergične na svu morsku hranu. Zbog toga je potrebno stručno nutricionističko savjetovanje kako bi se utvrdilo koje namirnice su sigurne za konzumaciju. Osim morskih izvora, sjemenke lana su izvor omega-3 masnih kiselina, kao i životinjski proizvodi, ali u ograničenom opsegu. S druge strane, jod se dodaje kuhinjskoj soli, a morske alge, mlijeko i jaja su također izvori joda (34). Pšenica i ostale žitarice, a posebno cjelovite žitarice pružaju energiju, proteine, vlakna, vitamine B skupine, željezo, magnezij, fosfor, selen i cink (34). Ukoliko postoji alergija na pšenicu i ostale žitarice preporuča se konzumacija pseudožitarica. Pseudožitarice su sjemenke koje se koriste kao žitarice, iako botanički nisu žitarice. One uključuju kvinoju, amarant, heljdu i proso. Ove pseudožitarice su bogate proteinima, vlaknima i raznim hranjivim tvarima te su zbog toga često adekvatna alternativa pšenici i drugim žitaricama. Osim žitarica, mlijeko i jaja pružaju energiju, proteine, kalcij i vitamine B skupine (34). Vlakna se mogu dobiti konzumiranjem drugih cjelovitih žitarica i biljnih namirnica. Iako je željezo prisutno u nekim biljnim namirnicama u manjoj mjeri, najbolji izvor željeza je meso. Osobe koje izbjegavaju i mlijeko i pšenicu, a posebno ako su vegetarijanci, možda će trebati suplemente vitamina B, kalcija, željeza i mikroelemenata kako bi se spriječili mogući deficiti.

Većina alergeni namirnica može pronaći odgovarajuću zamjenu u prehrani i na taj način osigurati adekvatan unos svih hranjivih tvari. Ipak, u slučajevima kada je prisutna višestruka alergija na hranu ili kod određenih pridruženih alergijskih bolesti poput AD-a uz adekvatnu zamjenu potrebna je i suplementacija. Također je bitno da se eliminiraju samo alergene namirnice, a ne cijele skupine namirnica ili neke druge namirnice za koje nije dokazana prisutnost alergije. Na taj način može se osigurati optimalna količina svih hranjivih tvari koje su potrebne za normalan rast i razvoj u dječjoj dobi te ostvariti svi potencijalni benefiti koji utječu na daljnji tijek bolesti.

## **2.8. Komplementarna terapija kod AD i alergije na hranu**

Komplementarna terapija, također poznata kao adjunktivna terapija, odnosi se na pristupe liječenju koji se koriste zajedno s konvencionalnim medicinskim tretmanima radi poboljšanja zdravlja, olakšanja simptoma ili potpore oporavku. Komplementarna medicina obuhvaća širok spektar nekonvencionalnih terapija uključujući različite tehnike, metode ili suplemente koji se ne koriste u okviru tradicionalne medicinske prakse, ali ih pacijenti mogu koristiti kao dodatak svojoj primarnoj medicinskoj skrbi (35). Komplementarna medicina smatra se medicinom temeljenom na dokazima, međutim zbog neekonomičnosti provođenja istraživanja na opće dostupnim biljkama i nutrijentima (namirnicama) često je broj istraživanja malen, a time i težina kliničkih dokaza o učinkovitosti. Međutim, sve je više istraživanja koja pokazuju jasnu kliničku učinkovitost određenih postupaka i nutraceutika. Primjeri komplementarnih terapija uključuju akupunkturu, masažu, fitoterapiju, homeopatiju, aromaterapiju, meditaciju, joga terapiju, prehrambene dodatke i mnoge druge. Ove terapije se često koriste kako bi se poboljšalo opće stanje, smanjio stres, ublažili simptomi ili podržao prirodni proces ozdravljenja (35). U ovom radu fokus će biti na suplementima koji bi se mogli koristiti i kao komplementarna terapija zbog svojih dokazanih ili potencijalno mogućih benefita koje imaju na AD i alergije na hranu.

Obzirom da je AD jedna od najčešćih upalnih bolesti kože u posljednje vrijeme došlo je do značajnog napretka u razumijevanju njezine patogeneze i terapije. Ipak, konvencionalne terapije koje uključuju topičke kortikosteroide, antibiotike i sistemske imunosupresive imaju svoje nuspojave te ne mogu izliječiti bolest već ju samo staviti pod kontrolu. Iz tog razloga mnogi pacijenti žele primijeniti i komplementarnu terapiju, a pogotovo ako su standardni tretmani neefikasni ili imaju nuspojave. Neke studije su pokazale da više od polovice pacijenata s AD koristi alternativne medicinske pristupe (35). Slično kao i AD, alergije na hranu su u konstantnom porastu u dječjoj dobi, a budući da je glavni način sprječavanja simptoma alergije na hranu eliminacijska dijeta, komplementarna terapija i u ovom slučaju pronalazi veliki značaj. Također kao i kod AD-a konvencionalne terapije koje uključuju antihistaminike i kortikosteroide imaju određene nuspojave. Komplementarna terapija može biti korisna u

smanjenju simptoma, kao potpora imunološkom sustavu te za ublažavanje simptoma konvencionalnih terapija. Na taj način može se poboljšati kvaliteta života oboljele djece i pružiti podrška konvencionalnim terapijama. Alergije na hranu i AD su bolesti koje su posljedica više čimbenika, stoga je za njihovo uspješno upravljanje potrebna integracija širokog spektra konvencionalnih medicinskih i alternativnih terapija koje su prilagođene individualnim potrebama pacijenata kako bi se postigli optimalni klinički rezultati.

#### 2.8.1. Vitamin D kao komplementarna terapija kod AD-a

Kao što je već navedeno vitamin D ima važnu ulogu u održavanju zdravlja lipidne barijere kože i djeca s AD-om su često u deficitu zbog više razloga. Što se tiče bioloških mehanizama, postoji mogućnost da vitamin D može utjecati na ozbiljnost AD-a, uključujući i broj infekcija. Poznato je da vitamin D modulira prirodne i stečene imunološke odgovore. Fiziološka uloga vitamina D u održavanju zdrave kože, kao i činjenica da niže koncentracije 25-hidroksi vitamina D koreliraju s povećanom alergijskom senzibilizacijom, višim razinama IgE-a i nižim serumskim razinama katelicidina, sugerira ulogu vitamina D u moduliranju ozbiljnosti AD-a (29). Različite studije istraživale su utjecaj suplementacije vitaminom D kod djece na težinu simptoma AD-a. Istraživanje provedeno na 39 djece s AD-om i 20 djece bez simptoma AD-a uključivalo je primjenu oralne doze vitamina D od 1000-2000 IU dnevno tijekom tri mjeseca. Rezultati su pokazali statistički značajnu razliku između suplementirane skupine i placebo skupine u težini simptoma (29). Prema tim rezultatima vidljivi su jasni dokazi za klinički značajno smanjenje težine bolesti AD-a nakon suplementacije vitaminom D. Osim te studije, jedan pregledni rad objavio je nekoliko studija koje su također istraživale utjecaj suplementacije i doze vitamina D na težinu simptoma AD-a u djece. Istraživanja su se provodila u razdoblju od 1 do 3 mjeseca, a suplementacija se koristila kod djece s različitom težinom simptoma AD-a. Rezultati ovih istraživanja potvrdili su pozitivan učinak vitamina D na težinu simptoma AD-a (Tablica 1) (36).

Tablica 1. Karakteristike i rezultati istraživanja suplementacije vitaminom D kod djece s AD-om (prilagođeno prema Hidayati i sur.) (36).

Broj ispitanika i dob	Doze i trajanje suplementacije	Jačina simptoma AD-a	Rezultati	Literatura
21 sudionik u eksperimentalnoj skupini i 24 u kontrolnoj skupini, prosječna dob 7.4 godina	Vitamin D 2000 IU na dan, kroz tri mjeseca	Blagi, umjereni i teški	Suplementacija vitaminom D nije značajno poboljšala težinu simptoma.	Lara-Corrales i sur. (2019) (37)
19 sudionika u eksperimentalnoj i 24 u kontrolnoj skupini, prosječna dob 12.6 godina	Vitamin D3 5000 IU na dan, kroz tri mjeseca	Blagi, umjereni i teški	Vitamin D3 može se smatrati kao komplementarna terapija u atopijskom dermatitisu.	Sanchez-Armendariz i sur. (2018) (38)
15 sudionika u eksperimentalnoj i 15 u kontrolnoj skupini, prosječna dob 5 godina	Vitamin D 600 IU na dan kroz jedan mjesec.	Blagi, umjereni i teški	Suplementacija vitaminom D tijekom jednog mjeseca bila je učinkovitija u smanjenju težine atopijskog dermatitisa kod djece u usporedbi sa standardnom terapijom.	Earlia i sur. (2020) (39)

Vidljivo je da se rezultati studija, kao i primjenjivane doze vitamina D razlikuju (Tablica 1). Zanimljivo je da Lara-Corrales i sur. (2019) (37) nisu pronašli povezanost između suplementacije vitaminom D i težine simptoma, no to se može pripisati činjenici da u studiji nisu mjerene razine vitamina D u krvi prije i nakon suplementacije. Također, Earlia i sur. (2020) (39) pokazali su da je doza od 600 IU na dan kroz mjesec dana bila učinkovitija od standardne terapije. Međutim ograničenja ove studije su što je trajanje bilo kraće od ostalih studija i

također nisu mjerene razine vitamina D prije i nakon suplementacije, a primjenjivana doza je značajno manja od ostalih studija. S druge strane Sanchez-Armendariz i sur. (2018) (38) su jedini mjerili nivo vitamina D3 u krvi prije i poslije suplementacije i njihovo istraživanje je pokazalo da vitamin D3 nije samo koristan suplement u terapiji AD-a nego da se zajedno sa standardnom terapijom može koristiti i kao komplementarna terapija u liječenju. Prema navedenim rezultatima status vitamina D kod pacijenta na početku studije mogao bi biti faktor koji utječe na poboljšanje simptoma. Osim toga, doze i trajanje primjene također bi mogli imati utjecaj na poboljšanje simptoma kod djece s AD-om.

Neke studije također su uočile povezanost između niže koncentracije 25-hidroksi vitamina D i povećane sekundarne kolonizacije kože sa *Staphylococcus aureus* i *Herpes simplex* virusom, što sugerira da povećanje razina vitamina D kod djece s AD-om može podržati smanjenje i sprječavanje sekundarnih kožnih infekcija (29). Poznato je da se sekundarne infekcije i reinfekcije u AD-u teško liječe, a pretjerana upotreba topičkih i oralnih antibiotika povećava rizik od mikrobnog otpora na antibiotike. Poboljšanje razina vitamina D može doprinijeti borbi protiv antibiotske rezistencije smanjenjem rizika i ozbiljnosti kožnih infekcija.

Obzirom na različite faktore, većina djece s AD-om ima deficit vitamina D koji je potrebno nadoknaditi odgovarajućom suplementacijom. Iako je većina istraživanja dokazala pozitivan utjecaj suplementacije vitaminom D kod djece s AD-om potrebna su daljnja ispitivanja u kojima bi se odredila točna doza vitamina D koja ima pozitivan učinak i optimalno trajanje suplementacije. Osim toga, potrebna su istraživanja koja će objasniti ulogu vitamina D u modulaciji prevalencije kolonizacije mikroba i smanjene potrebe za antibioticima. Na taj način bi se mogla suzbiti antibiotska rezistencija i smanjiti sekundarne infekcije. Isto tako potrebno je redovito mjeriti nivo vitamina D u krvi kako bi se eventualno primjenjivane doze mogle modificirati i na taj način postići optimalan učinak na zdravlje i kvalitetu oboljele djece.

### 2.8.2. Vitamin D kao komplementarna terapija kod alergije na hranu

Djeca s alergijom na hranu moraju izbjegavati namirnice koje izazivaju alergiju što može dovesti do slabijeg rasta te nedostatka mikronutrijenata. Jedan od mogućih deficitarnih nutrijenata je i vitamin D, ali osim njegove suplementacije kako bi se izbjegao nedostatak, proučava se i njegova uloga u razvoju i prevenciji alergija na hranu. Klinička istraživanja o vitaminu D i alergijskim bolestima navode da vitamin D održava integritet sluznice i smanjuje propusnost sluznice crijeva te na taj način ograničava prolaz alergena u krvotok (40). Funkcija barijere sluznice crijeva ključna je za sprječavanje alergija na hranu, a nedostatak vitamina D dovodi do ozbiljnijih oštećenja crijeva. Oštećena sluznica crijeva omogućuje niskim dozama osjetljivih proteinskih namirnica da prodiru u imunološki sustav, što potiče limfocite B da proizvode više imunoglobulina E, što zatim povećava alergijski imunološki odgovor tipa Th2 i

uzrokuje poremećaje u prirodnoj epitelnoj obrani (40).

Pojedina istraživanja u preglednom članku pokazala su da je vjerojatnost pojave alergije na hranu u djece koja imaju nedostatak vitamina D čak do 6 puta veća u odnosu na djecu koja nemaju deficit vitamina D. Dodatno u djece s deficitom vitamina D pokazana je i veća sklonost razvoju alergija na kikiriki i jaja (40). Međutim, dio studija u tom preglednom članku pokazao je negativne rezultate. U nekim studijama nije pronađena značajna povezanost između vitamina D i IgE-posredovane alergije na hranu te nije pronađen dokaz da je nedostatak vitamina D u novorođenčadi u prvih 6 mjeseci rizični faktor za alergiju na hranu u dobi od jedne godine (40).

U randomiziranoj, placebo kontroliranoj studiji na 975 dojenčadi primjenjivan je vitamin D u dozama od 400 ili 1200 IU svaki dan počevši od 2 tjedna starosti. Dojenčad je bila praćena kako bi se utvrdila pojava alergijskih bolesti u dobi od 12 mjeseci. Rezultati su pokazali da visoke doze vitamina D nisu spriječile pojavu alergijskih bolesti ili astme kod dojenčadi u prvoj godini života. Naprotiv, dojenčad kojoj je nasumično dodijeljena veća doza vitamina D imala je povećan rizik od alergije na mlijeko (41).

Vitamin D koristi se kao komplementarna terapija zbog svog imunomodulatornog učinka na stečenu i urođenu imunost što može imati utjecaja na jačinu simptoma alergijske reakcije. Također, vitamin D ima protuupalna svojstva koja mogu pomoći u smanjenju upalnih procesa koji se javljaju kao odgovor na unesene alergene (29). Bez obzira na to, nedovoljno je relevantnih istraživanja provedeno da bi se sa sigurnošću mogla utvrditi veza između vitamina D i alergijskih bolesti, stoga su svakako potrebne dodatne studije.

### 2.8.3. PUFA kao komplementarna terapija kod AD-a

Omega-3 i omega-6 masne kiseline imaju važnu ulogu u održavanju optimalne barijere kože zbog njihovog doprinosa u formiranju ceramida (33). Osim toga EPA i DHA mogu djelovati na imunološki sustav na način da smanjuju pretjeranu reaktivnost imunološkog sustava koja može doprinijeti smanjenju upalnih reakcija na koži. Također, omega-3 masna kiselina ima ulogu i u smanjenju upale putem sinteze protektina i rezolvina. Protektin i rezolvin su protuupalni medijatori koji potiču završetak upalnog odgovora i vraćaju tkiva u stanje homeostaze te na taj način reguliraju imunološki odgovor i smanjuju upalu. Općenito se smatra da LC-PUFA mogu smanjiti djelovanje proupalnih molekula poput leukotriena i prostaglandina, te smanjiti aktivaciju određenog receptora koji se smatra posrednikom alergijskih procesa (33). Pretpostavlja se da prekomjeran unos omega-6 masnih kiselina koji je karakterističan za zapadnu prehranu rezultira smanjenim unosom omega-3 masnih kiselina, što predstavlja faktor rizika za upalne bolesti.

Obzirom na rezultate provedenih studija koji su sistematizirani u preglednom članku, rezultati



jednog istraživanja su pokazali pozitivne učinke suplementacije PUFA na smanjenje ozbiljnosti AD-a. Ta randomizirana, kontrolirana studija provodila se na 50 osoba od kojih je 25 imalo dijagnozu AD-a, a 25 ispitanika je bila placebo skupina. U istraživanju se koristilo ulje noćurke (bogato gama linolenskom masnom kiselinom) u dozi od 500 mg kroz 5 mjeseci. Rezultati studije su pokazali da su opseg, intenzitet, suhoća i svrbež bolesti značajno smanjeni kod pacijenata koji su konzumirali ulje noćurka u usporedbi s placebo skupinom (33). Istraživanje koje je procjenjivalo učinak ulja boražine (također bogato gama-linolenskom masnom kiselinom) provedeno je na 140 ispitanika od kojih je 69 djece s dijagnozom AD-a. Ispitanicima dječje dobi se davala doza od 460 mg kroz 4 mjeseca te nije pronađena značajna razlika u ozbiljnosti simptoma bolesti među pacijentima koji su konzumirali ulje boražine u usporedbi s placebo skupinom (42). U nekoliko randomiziranih kontroliranih studija navedenih u preglednom članku učinci suplementacije ribljim uljem na biomarkere ekcema također nisu pokazali značajnu razliku među ispitivanim skupinama (33).

Smatra se da suplementacija omega-3 masnim kiselinama može smanjiti intenzitet svrbeža i težinu kožnih lezija kod pacijenata s AD-om, te da bi suplementacija EPA-om mogla spriječiti ponovno pojavljivanje kožnih lezija (43). Randomizirana kontrolirana studija provedena na 43 ispitanika dječje dobi s dijagnozom AD-a, pokazala je pozitivan učinak EPA na smanjenje simptoma bolesti. Ispitanici su suplementirani s 250 mg EPA dva puta dnevno u razdoblju od 4 tjedna (43).

Iako postoje fiziološka i biokemijska objašnjenja koja dokazuju važnost PUFA u funkciji kože, rezultati studija koje pokazuju utjecaj PUFA kao komplementarne terapije na smanjenje simptoma AD-a su proturječni. Najnovija istraživanja usmjerena su na omega-3 masne kiseline (EPA + DHA) kao dio komplementarne terapije, a čini se da su rezultati obećavajući. No, svakako su potrebna dodatna istraživanja kako bi se u potpunosti razjasnila uloga PUFA u liječenju bolesti kao i optimalan omjer omega-3 i omega-6 u prehrani koji bi mogao doprinijeti poboljšanju simptoma AD-a.

#### 2.8.4. PUFA kao komplementarna terapija kod alergije na hranu

Pretpostavka je da PUFA mogu doprinijeti regulaciji imunološkog sustava i razvoju alergija obzirom da su uključene u modificiranje fluidnosti staničnih membrana, proizvodnju upalnih i protuupalnih čimbenika, te mogu utjecati i na ekspresiju gena (44). Unutar kategorije PUFA, omega-3 mogu smanjiti upalu i poboljšati alergijske simptome, dok se omega-6 PUFA općenito smatraju proinflamatornim jer potiču Th2 imunološki odgovor i razvoj alergija (44). Budući da su alergije na hranu dio „atopijskog marša“, sposobnost omega-3 masne kiseline da spriječi ili smanji upalu kože također može imati zaštitnu ulogu u senzibilizaciji kože na alergiju na hranu.

Prevenција alergija može biti povezana s ranim izlaganjem alergenima hrane tijekom razvoja imunološkog sustava, ali također može biti povezana s ranim izlaganjem hranjivim tvarima koje imaju imunomodulacijski učinak i sprječavaju alergijsku senzibilizaciju (44).

Dokazano je da djeca s alergijama na hranu na eliminacijskoj dijeti imaju rizik od razvoja deficita omega-3 masnih kiselina. Budući da je riba najrelevantniji izvor PUFA, alergija na ribu očito može dovesti do nedovoljnog unosa omega-3 masnih kiselina kod djece. Međutim, alergija na jednu vrstu ribe ne znači nužno alergiju na sve vrste riba. Djeca koja konzumiraju barem 200-300 g ribe tjedno dostižu adekvatnu količinu EPA i DHA (44). Djeca kojima nije dopušteno jesti bilo koju vrstu ribe trebaju biti suplementirana omega-3 masnim kiselinama dobivenim iz algi (44).

Unatoč nepotpunim i proturječnim rezultatima, nekoliko studija i meta-analiza navedenih u preglednom radu istraživalo je ulogu suplementacije omega-3 masnih kiselina tijekom trudnoće na alergije potomstva. Rezultati su pokazali da su neproporcionalne razine PUFA u plazmi povezane s alergijama na hranu. Također, djeca kojima je dijagnosticirana alergija na hranu pokazala su smanjeni udio omega-3 masnih kiselina u plazmi, posebno EPA i DHA (44). Istraživanje provedeno na 485 djece u dobi od 1 godine pokazalo je da je prenatalna suplementacija ribljim uljem bila povezana s većim koncentracijama DHA i metabolita povezanih s omega-3 masnim kiselinama, a suprotno tome, veća razina omega-6 masnih kiselina bila je povezana s većim rizikom od alergija na hranu (45). Zaštitni učinak omega-3 masnih kiselina protiv alergija na hranu kod potomstva može se dodatno povećati kada se prenatalna suplementacija majki produži na razdoblje dojenja (44). Iz toga vidimo da doziranje, vrijeme i trajanje prenatalne suplementacije značajno doprinose preventivnom učinku na alergije na hranu.

Učinak suplementacije omega-3 masnih kiselina kod dojenčadi i djece u prevenciji alergijskih bolesti također je istraživao, a rezultati su također kontradiktorni. Suplementacija ribljim uljem kod dojenčadi i djece rezultirala je višim razinama omega-3 masnih kiselina, ali nije jasno jesu li ovi nalazi klinički relevantni (44).

Potencijalna uloga komplementarne terapije PUFA kod djece s alergijom na hranu još nije istražena, ali bi mogla biti od velikog interesa za istraživanje imunomodulatornog učinka suplementacije omega-3 masnih kiselina na alergijski fenotip. Isto kao i kod AD-a ne postoje još znanstveno dokazani učinci na smanjenje simptoma, ali s obzirom na sva svojstva i uloge PUFA u organizmu, daljnja istraživanja su svakako potrebna. Tim istraživanjima bi se razjasnila uloga i mehanizmi kojima bi se simptomi alergije na hranu mogli smanjiti ili prevenirati.

### 2.8.5. Probiotici kao komplementarna terapija kod AD-a

Probiotici su živi mikroorganizmi koji, kada se primjenjuju u odgovarajućim količinama, pružaju zdravstvenu korist domaćinu. (46). Da bi neki mikroorganizmi uopće bili probiotici moraju zadovoljavati određene kriterije, a oni zahtijevaju da: su probiotski sojevi dovoljno opisani, sigurni za predviđenu uporabu, podržani s najmanje jednim pozitivnim kliničkim ispitivanjem na ljudima provedenim prema općeprihvaćenim znanstvenim standardima ili prema preporukama i odredbama lokalnih/nacionalnih vlasti kada je to primjenjivo i živi u proizvodu u djelotvornoj dozi tijekom cijelog roka trajanja (46). Pokazalo se da oralni probiotici mogu smanjiti abnormalnu kolonizaciju *Staphylococcus aureus* (jer je njegova povećana kolonizacija pokazana u djece s AD-om), obnoviti raznolikost mikrobiote, pomoći u obnovi funkcije crijevne barijere i olakšati kliničke simptome AD-a. Epidemiološka istraživanja pokazala su da se udjeli *Clostridium*, *Clostridium difficile*, *Escherichie coli* i *Staphylococcus aureus* u crijevnoj mikrobioti pacijenata s AD-om povećavaju, dok se udjeli *Bifidobacterium* i *Bacteroides* smanjuju, što upućuje na to da je patogeneza AD-a usko povezana s poremećajem crijevne mikrobiote (47).

U meta-analizi koju su proveli Jiang i suradnici 2020. godine (48) utvrđeno je da oralni probiotici u trudnica i novorođenčadi mogu učinkovito smanjiti prevalenciju AD-a kod djece te da oralna primjena probiotika može učinkovito olakšati kliničke simptome AD-a i poboljšati kvalitetu života. Isto tako, još jedno istraživanje je provedeno na 76 djece koja su uzimala *Lactobacillus plantarum* CJLP133 u dozi od  $1 \times 10^{10}$  CFU jednom dnevno tijekom 12 tjedana. Rezultati su pokazali da su djeca s AD-om starija od 1 godine bolje reagirala na oralne probiotike te je učinkovitost oralnih probiotika kod djece s umjerenim do teškim AD-om bila bolja nego kod djece s blagim AD-om. Također se pokazalo da mješavine probiotika koje sadrže laktobacile i bifidobakterije imaju bolji terapijski učinak od pripravaka s jednim sojem (47).

Pretpostavlja se da terapijski učinak probiotika na AD nije samo povezan sa sojevima probiotika, već i s imunološkim statusom domaćina. Važno je napomenuti da je ravnoteža ljudske mikrobiote pod utjecajem različitih faktora poput dobi, imunološkog statusa i vanjskog okruženja, te je terapijski učinak probiotika usko povezan sa sojem, vremenom i dozom primjene (47).

Poremećaji crijevne mikrobiote usko su povezani s nastankom i razvojem AD-a. Oralni i lokalni probiotici mogu regulirati raspodjelu lokalne mikrobiote i poboljšati imunološki odgovor tijela. Probiotici prisutni u crijevima mogu regulirati imunološke stanice i faktore, suzbiti razmnožavanje patogena u crijevnom traktu te poboljšati funkciju epitelne crijevne barijere. Međutim, specifični mehanizmi djelovanja vezani uz pojavu i razvoj crijevne mikrobiote i AD-

a još uvijek nisu u potpunosti razjašnjeni. Također, terapijska učinkovitost i sigurnost probiotika kod djece s AD-om zahtijeva dodatnu potvrdu putem daljnjih istraživanja.

#### 2.8.6. Probiotici kao komplementarna terapija kod alergije na hranu

Mikrobiota u tijelu pomaže u održavanju zdravlja probavnog sustava, jača imunološki sustav i pomaže u apsorpciji hranjivih tvari. S porastom dokaza koji sugeriraju disbiozu kao vodeći uzrok alergije na hranu, potencijalni preventivni i terapijski učinci probiotika na alergijske simptome sve su više istraživani. Najčešće vrste probiotičkih bakterija pripadaju dvjema grupama *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*. Dokazano je da *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve* i *Lactobacilli plantarum* posjeduju anti-alergijski potencijal kako u životinjskim modelima tako i u kliničkim ispitivanjima (49).

Različite studije otkrivaju da probiotici moduliraju imunološki sustav pričvršćivanjem na crijevne endotelne stanice, proizvodnjom antimikrobnih metabolita, konkuriranjem s patogenim mikroorganizmima za hranjive tvari, jačanjem epitelne barijere i modificiranjem imunoloških odgovora. Ovakvim djelovanjem probiotici mogu djelomično obnoviti broj bakterijskih stanica u crijevnoj mikrobioti nakon disbioze i stoga se smatraju korisnim mikroorganizmima (49).

Kad je riječ o alergijama, provedena istraživanja su pokazala da probiotici mogu biti učinkoviti ako mogu regulirati imunološki odgovor u smjeru obrambenog (protiv patogena). Među različitim sojevima probiotika, *Lactobacillus* GG pokazao je pozitivne rezultate u poboljšanju ravnoteže crijevne mikrobiote i simptoma alergije u mnogim studijama na životinjama i ljudima. Od toga je posebno istraživani učinak *Lactobacillus* GG na alergiju na kravlje mlijeko (50). Poboljšani životni standardi i higijena, između ostalog, mogu biti jedan od čimbenika koji doprinose porastu prevalencije alergija. S druge strane, povećanje interakcija s životinjama, prirodom i ljudima omogućuje veću izloženost različitim mikrobima, čime se održava zdrav crijevni mikrobiom i uravnotežen imunološki status (49). Iako se stvaraju novi lijekovi i terapije za ublažavanje alergijskih simptoma ili sprječavanje alergije na hranu, treba razmotriti može li jednostavno uzimanje komensalnih mikroba (koji žive u simbiozi s drugim organizmima, ali im ne uzrokuju štetu) poput probiotika, služiti kao učinkovito liječenje ili smanjiti rizik kod djece za razvoj alergija na hranu (49).

Primijećena je snažna povezanost između promjene mikrobiote tijekom rane dobi i sprječavanja alergijske senzibilizacije. Međutim, još uvijek nije jasno je li održavanje ovakve "zdrave" mikrobiote u crijevima dovoljno za poticanje tolerancije na hranu. Trenutna istraživanja ne pružaju dovoljno podataka o najprikladnijim sojevima, njihovoj učinkovitosti i ispravnoj dozi. Stoga će se više istraživanja trebati usmjeriti na sigurnost, učinkovitost i dozu različitih probiotičkih bakterijskih sojeva u budućnosti. Multidisciplinarni pristup mogao bi

omogućiti znanstvenicima da otkriju imunološke mehanizme kako se mikrobiom regulira u crijevima i kako dodatno poboljšati prevenciju, dijagnozu i terapije alergije na hranu.

### 3.ZAKLJUČCI

1. Postoji povezanost između AD-a, alergije na hranu i rasta i razvoja kod djece što upućuje na važnost individualno prilagođene dijetoterapije.
2. Dijetoterapija kod AD-a kod kojega je dokazana alergija na hranu uključuje prilagođenu eliminacijsku dijetu ovisno o potrebama i simptomima svakog pojedinca te je kao takva pokazala pozitivan učinak na cjelokupni nutritivni status oboljelog i na smanjenje simptoma.
3. Mediteranska prehrana kao dijetoterapija kod AD-a ima potencijala obzirom na svoje karakteristike, ali su potrebna daljnja istraživanja kako bi se utvrdila njena uloga i učinci na AD.
4. Eliminacijska dijeta kod alergija na hranu je i dalje najučinkovitija dijetoterapija, no treba se provoditi ciljano i individualno uz adekvatnu supstituciju eliminiranih namirnica kako bi se spriječili nutritivni deficiti.
5. Uvođenje alergena bez odgađanja u dojenačkoj dobi doprinosi smanjenju prevalencije alergija te ujedno potiče toleranciju.
6. Vitamin D i omega-3 masne kiseline su najčešće deficitarne kod djece oboljele od AD-a stoga je potrebna njihova suplementacija u dijetoterapiji.
7. Alergije na hranu i AD su bolesti koje su posljedica više čimbenika, stoga je za njihovo uspješno upravljanje potrebna integracija širokog spektra konvencionalnih medicinskih i komplementarnih terapija koje su prilagođene individualnim potrebama pacijenata kako bi se postigli optimalni klinički rezultati.
8. Vitamin D pokazao je pozitivan učinak kao komplementarna terapija kod AD-a i alergija na hranu, ali su potrebna daljnja istraživanja za utvrđivanje odgovarajućih doza i načina djelovanja na simptome bolesti.
9. Ne postoje još znanstveno dokazani učinci na smanjenje simptoma AD-a i alergije na hranu korištenjem PUFA kao komplementarne terapije, ali obzirom na sva svojstva i uloge PUFA u organizmu, daljnja istraživanja su svakako potrebna.
10. Oralni i lokalni probiotici kao komplementarna terapija mogu regulirati raspodjelu lokalne mikrobiote i poboljšati imunološki odgovor tijela te na taj način doprinijeti smanjenju simptoma kod AD-a i sprječavanju alergijske senzibilizacije kod alergija na hranu. Međutim potrebno je definirati njihovu vrstu i dinamiku primjene.

#### 4. POPIS LITERATURE

1. Eichenfield LF, Stripling S, Fung S, Cha A, O'Brien A, Schachner LA (2022) Recent Developments and Advances in Atopic Dermatitis: A Focus on Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment in the Pediatric Setting. *Paediatr Drugs* **24**, 293-305. <https://doi.org/10.1007/s40272-022-00499-x>
2. Corica D, Aversa T, Caminiti L, Lombardo F, Wasniewska M, Pajno GB (2020) Nutrition and Avoidance Diets in Children With Food Allergy. *Front Pediatr* **8**, 518. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00518>
3. Cartledge N, Chan S (2018) Atopic dermatitis and food allergy: a paediatric approach. *Curr Pediatr Rev* **14**, 171–179. <https://doi.org/10.2174/1573396314666180613083616>
4. Robison RG, Singh AM (2019) Controversies in allergy: food testing and dietary avoidance in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* **7**, 35–39. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.11.006>
5. Graham F, Eigenmann PA (2020) Atopic dermatitis and its relation to food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* **20**, 305-310. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000638>
6. Yang EJ, Sekhon S, Sanchez IM, Beck KM, Bhutani T (2018) Recent Developments in Atopic Dermatitis. *Pediatrics* **142**. <https://doi.org/10.1542/peds.2018-1102>
7. Cork MJ, Danby SG, Ogg GS (2020) Atopic dermatitis epidemiology and unmet need in the United Kingdom. *J Dermatolog Treat* **31**, 801-809. <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1655137>
8. Malik K, Heitmiller KD, Czarnowicki T (2017) An Update on the Pathophysiology of Atopic Dermatitis. *Dermatol Clin* **35**, 317-326. <https://doi.org/10.1016/j.det.2017.02.006>
9. Boguniewicz M, Fonacier L, Guttman-Yassky E, Ong PY, Silverberg J, Farrar JR (2018) Atopic dermatitis yardstick: Practical recommendations for an evolving therapeutic landscape. *Ann Allergy Asthma Immunol* **120**, 10-22.e2. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2017.10.039>
10. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M (2014) Patologija, 4. izd., Medicinska naklada, Zagreb.
11. Chen HB, Gao JY (2012) Food Allergen Epitopes. *Multidisciplinary Approaches to Allergies* 113-130. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-31609-8\\_7](https://doi.org/10.1007/978-3-642-31609-8_7)
12. Devdas JM, Mckie C, Fox AT, Ratageri VH Food Allergy in Children: An Overview. *Indian J Pediatr* **85**, 369–374 (2018). <https://doi.org/10.1007/s12098-017-2535-6>

13. Jhamnani RD, Levin S, Rasooly M, Stone KD, Milner JD, Nelson C, i sur. (2018) Impact of food allergy on the growth of children with moderate-severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* **141**, 1526-1529.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.11.056>
14. Low DW, Jamil A, Md Nor N, Kader Ibrahim SB, Poh BK (2020) Food restriction, nutrition status, and growth in toddlers with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* **37**, 69-77. <https://doi.org/10.1111/pde.14004>
15. Pavić I, Kolaček S (2017) Growth of Children with Food Allergy. *Horm Res Paediatr* **88**, 91–100. <https://doi-org.ezproxy.nsk.hr/10.1159/000462973>
16. Das A, Panda S (2020) Role of elimination diet in atopic dermatitis: Current evidence and understanding. *Indian J Paediatr Dermatol* **22**, 21-28. [https://doi.org/10.4103/ijpd.IJPD\\_88\\_20](https://doi.org/10.4103/ijpd.IJPD_88_20)
17. Marie-Helene G, Anyfantakis V, Guillet G (2011) Food allergen-free diet in severe atopic dermatitis related to food allergy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* **77**, 332. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.79715>
18. Schütte O, Bachmann L, Shivappa N, Hebert JR, Felix JF, Röder S, i sur. (2022) Pro-inflammatory Diet Pictured in Children With Atopic Dermatitis or Food Allergy: Nutritional Data of the LiNA Cohort. *Front. Nutr* **9**. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.868872>
19. Sikalidis AK, Kelleher AH, Kristo AS (2021) Mediterranean Diet. *Encyclopedia* **1**, 371-387. <https://doi.org/10.3390/encyclopedia1020031>
20. Flori L, Donnini S, Calderone V, Zinnai A, Taglieri I, Venturi F, i sur. (2019) The Nutritional Value of Olive Oil and Its Bioactive Constituents on the Cardiovascular System. Focusing on Main Strategies to Slow Down Its Quality Decay during Production and Storage. *Nutrients* **11**, 1962. <https://doi.org/10.3390/nu11091962>
21. Kelleher AH, Sikalidis AK (2021) The Effects of Mediterranean Diet on the Human Gut Microbiota; a Brief Discussion of Evidence in Humans. *OBM Hepatol. Gastroenterol* **5**, 1-16. <https://doi.org/10.21926/obm.hg.2101056>
22. Castro-Rodriguez JA, Garcia-Marcos L (2017) What Are the Effects of a Mediterranean Diet on Allergies and Asthma in Children? *Front Pediatr* **5**, 72. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00072>
23. Kotchetkoff ECA, de Oliveira LCL, Sarni ROS (2023) Elimination diet in food allergy: friend or foe? *Jornal de Pediatria*. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2023.09.012>
24. Venter C, Maslin K, Holloway JW, Silveira LJ, Fleischer DM, DeanT, i sur. (2020) Different Measures of Diet Diversity During Infancy and the Association with Childhood



- Food Allergy in a UK Birth Cohort Study. *J Allergy Clin Immunol Pract* **8**, 2017-2026. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.01.029>
25. Natsume O, Kabashima S, Nakazato J, Yamamoto-Hanada K, Narita M, Kondo M, i sur. (2017) Two-step egg introduction for prevention of egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* **389**, 276-286. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31418-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31418-0)
26. Du Toit G, Sayre PH, Roberts G, Sever ML, Lawson K, Bahnson HT, i sur. (2016) Effect of avoidance on peanut allergy after early peanut consumption. *N Engl J Med* **374**, 1435. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1514209>
27. Perkin MR, Logan K, Tseng A, Raji B, Ayis S, Peacock J, i sur. (2016) Randomized trial of introduction of allergenic foods in breast-fed infants. *N Engl J Med* **374**, 1733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1514210>
28. ESPHGAN (2017) Complementary feeding. ESPHGAN-European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, [https://www.esphgan.org/knowledge-center/publications/Nutrition/2017\\_Complementary\\_Feeding](https://www.esphgan.org/knowledge-center/publications/Nutrition/2017_Complementary_Feeding). Pristupljeno 12. svibnja 2024.
29. Hattangdi-Haridas SR, Lanham-New SA, Wong WHS, Ho MHK, Darling AL (2019) Vitamin D Deficiency and Effects of Vitamin D Supplementation on Disease Severity in Patients with Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis in Adults and Children. *Nutrients* **11**, 1854. <https://doi.org/10.3390/nu11081854>
30. Amon U, Baier L, Yaguboglu R, Ennis M, Holick MF, Amon J (2018) Serum 25-hydroxyvitamin D levels in patients with skin diseases including psoriasis, infections, and atopic dermatitis. *Dermatoendocrinol* **10**. <https://doi.org/10.1080/19381980.2018.1442159>
31. Fu H, Li Y, Huang H, Wang D (2022) Serum Vitamin D Level and Efficacy of Vitamin D Supplementation in Children with Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Comput Math Methods Med* **2022**. <https://doi.org/10.1155/2022/9407888>
32. Kremmyda LS, Vlachava M, Noakes PS, Diaper ND, Miles EA, Calder PC (2011) Atopy risk in infants and children in relation to early exposure to fish, oily fish, or long-chain omega-3 fatty acids: a systematic review. *Clin Rev Allergy Immunol* **41**, 36-66. <https://doi.org/10.1007/s12016-009-8186-2>

33. Labib A, Golpanian RS, Aickara D, Smith P, Yosipovitch G (2023) The effect of fatty acids, vitamins, and minerals on pediatric atopic dermatitis: A systematic review. *Pediatr Dermatol* **40**, 44-49. <https://doi.org/10.1111/pde.15143>
34. Skypala IJ, McKenzie R (2019) Nutritional Issues in Food Allergy. *Clin Rev Allergy Immunol* **57**, 166-178. <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8688-x>
35. Adler-Neal AL, Cline A, Frantz T, Strowd L, Feldman SR, Taylor S (2019) Complementary and Integrative Therapies for Childhood Atopic Dermatitis. *Children* **6**, 121. <https://doi.org/10.3390/children6110121>
36. Hidayati AN, Sawitri S, Sari DW, Prakoeswa CRS, Indramaya DM, Damayanti D, i sur. (2022) Efficacy of vitamin D supplementation on the severity of atopic dermatitis in children: A systematic review and meta-analysis. *F1000Res* **11**, 274. <https://doi.org/10.12688/f1000research.106957.2>
37. Lara-Corrales I, Huang CM, Parkin PC, Rubio-Gomez GA, Posso-De Los Rios CJ, Maguire J, i sur. (2019) Vitamin D Level and Supplementation in Pediatric Atopic Dermatitis: A Randomized Controlled Trial. *J Cutan Med Surg* **23**, 44-49. <https://doi.org/10.1177/1203475418805744>
38. Sánchez-Armendáriz K, García-Gil A, Romero CA, Contreras-Ruiz J, Karam-Orante M, Balcazar-Antonio D, i sur. (2018) Oral vitamin D3 5000 IU/day as an adjuvant in the treatment of atopic dermatitis: a randomized control trial. *Int J Dermatol* **57**, 1516-1520. <https://doi.org/10.1111/ijd.14220>
39. Earlia N, Maulida M, Hidayati A, Pratama R (2020) Pengaruh Pemberian Vitamin D Terhadap Perbaikan Gejala Klinis Pada Penderita Dermatitis Atopik Di Poliklinik Kulit Kelamin RSUD Dr. Zainoel Abidin Banda Aceh Tahun 2018: Uji Klinis Ketersamaran Ganda. *J. Med. Sci* **1**, 31–37. <https://doi.org/10.55572/jms.v1i1.7>
40. Di T, Chen L (2021) A narrative review of vitamin D and food allergy in infants and children. *Transl Pediatr* **10**, 2614-2620. <https://doi.org/10.21037/tp-21-396>
41. Rosendahl J, Pelkonen AS, Helve O, Hauta-Alus H, Holmlund-Suila E, Valkama S, i sur. (2019) High-Dose Vitamin D Supplementation Does Not Prevent Allergic Sensitization of Infants. *J Pediatr* **209**, 139-145. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.02.021>
42. Takwale A, Tan E, Agarwal S, Barclay G, Ahmed I, Hotchkiss K, i sur. (2003) Efficacy and tolerability of borage oil in adults and children with atopic eczema: randomised, double blind, placebo controlled, parallel group trial. *BMJ* **327**, 1385. <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7428.1385>

43. Mirrahimi B, Moazemi M, Eslami N, Jamshidi E, Mir M, Mohebbi R, i sur. (2023) Evaluating the Effect of Eicosapentaenoic Acid in Children With Atopic Dermatitis: A Randomized Triple-Blind Clinical Trial. *J Pediatr Pharmacol Ther* **28**, 29-35. [https://doi: 10.5863/1551-6776-28.1.29](https://doi.org/10.5863/1551-6776-28.1.29)
44. Sartorio MUA, Pendezza E, Coppola S, Paparo L, D'Auria E, Zuccotti GV, i sur. (2021) Potential Role of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Pediatric Food Allergy. *Nutrients* **14**, 152. <https://doi.org/10.3390/nu14010152>
45. Ellul S, Marx W, Collier F, Saffery R, Tang M, Burgner D, i sur. (2020) Barwon Infant Study Investigator Group. Plasma metabolomic profiles associated with infant food allergy with further consideration of other early life factors. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* **159**, 102099. [https://doi: 10.1016/j.plefa.2020.102099](https://doi.org/10.1016/j.plefa.2020.102099)
46. WHO (2002) Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food . WHO-World Health Organization, [https://www.who.int/foodsafety/fs\\_management/en/probiotic\\_guidelines.pdf](https://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf). Pristupljeno 12. svibnja 2024.
47. Liu Y, Du X, Zhai S, Tang X, Liu C, Li W (2022) Gut microbiota and atopic dermatitis in children: a scoping review. *BMC Pediatr* **22**, 323. <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03390-3>
48. Jiang W, Ni B, Liu Z, Liu X, Xie W, Wu IXY, i sur. (2020) The Role of Probiotics in the Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis in Children: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Paediatr Drugs* **22**, 535-549. [https://doi: 10.1007/s40272-020-00410-6](https://doi.org/10.1007/s40272-020-00410-6)
49. Shu SA, Yuen AWT, Woo E, Chu KH, Kwan HS, Yang GX, i sur. (2019) Microbiota and Food Allergy. *Clin Rev Allergy Immunol* **57**, 83-97. <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8723-y>
50. Mennini M, Arasi S, Artesani MC, Fiocchi AG (2021) Probiotics in food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* **21**, 309-316. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000745>

## Izjava o izvornosti

Ja \_\_\_\_\_ Anamarija Buneta \_\_\_\_\_ izjavljujem da je ovaj završni rad izvorni rezultat mojeg rada te da se u njegovoj izradi nisam koristio/la drugim izvorima, osim onih koji su u njemu navedeni.

Anamarija Buneta

\_\_\_\_\_ Vlastoručni potpis