Prevencija alergijskih bolesti

Prebeg, Mia

Master's thesis / Diplomski rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:083085

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository

zir.nsk.hr

UNIRI DIGITALNA KNJIŽNICA

Image not found or type unknown

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Mia Prebeg

PREVENCIJA ALERGIJSKIH BOLESTI

Diplomski rad

Rijeka, 2015.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Mia Prebeg

PREVENCIJA ALERGIJSKIH BOLESTI

Diplomski rad

Rijeka, 2015.

Mentor: Prof. Dr. Sc. Vojko Rožmanić, dr. med

Diplomski rad ocjenjen je dana 25. lipnja 2015. godine s izvrstan (5) na Medicinskom fakultetu u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Prof. dr. sc. Srđan Banac
2. Prof. dr. sc Mladen Peršić
3. Prof. dr. sc. Brigita Tićac

Rad sadrži 48 stranica, 63 literaturna navoda.

ZAHVALA

Zahvaljujem se roditeljima i sestri na podršci koju su mi pružili tijekom studiranja. Hvala prof.dr.sc. Vojku Rožmaniću za stručno vodstvo pri izradi diplomskog rada.

SADRŽAJ

1. UVOD 1
2. SVRHA RADA 1
3. ETIOPATOGENEZA ALERGIJSKIH BOLESTI 3
3.1. Poremećaj ravnoteže Th1/Th2 odgovora 3
3.2. Higijenska hipoteza 3
3.3. Hipoteza o mikrobioti 5
4. ATOPIJSKI MARŠ 10
5. PRIMARNA PREVENCIJA 12
5.1. Primjena emolijensa 12
5.2. Dijetetske mjere 13
5.2.1. Dojenje 13
5.2.2. Hipoalergene formule 16
5.2.3. Uvođenje solidne hrane 18
5.2.4. Probiotici i prebiotici 19
6. SEKUNDARNA I TERCIJARNA PREVENCIJA 24
6.1. Specifična imunoterapija 24
6.2. Izbjegavanje alergena 30
6.3. Farmakoterapija 30
7. RASPRAVA 35
8. ZAKLJUČAK 38
9. SAŽETAK 39
10. SUMMARY 40
11. LITERATURA 41
12. ŽIVOTOPIS 48

POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

IgE- imunoglobulin E

SZO- Svjetska zdravstvena organizacija

Th1- T helper cell 1

Th2- T helper cell 2

IL-4- interleukin 4

IL-5- interlerukin 5

IL-13-interleukin 13

Treg- regulatory T cell

IL-10- interleukin 10

TGF-β- transforming growth factor beta

CTLA-4- cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4

DC- dendritic cell

DCreg- regulatory dendritic cell

FasL- Fas ligand

TLR- Toll- like receptor

CFU- colony- forming unit

g- gram

HMO- human milk oligosacharides

GALT- gut- associated lymphoid tissue

TSLP- thymic stromal lymphopoietin

IL-7- interleukin 7

IgA- imunoglobulin A

CD14- cluster of differentiation 14

MD- myeloid differnetiation factor

AAAI- Američka akademija za alergije, astmu i imunologiju

KD- kilodalton

AAP- Američka pedijatrijska akademija

ESPACI- Europsko udruženje za pedijatrijsku alergologiju i kliničku imunologiju

ESPGHAN- Europsko udruženja za dječju gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu

WAO- Svjetska alergološka organizacija

DNA- deoksiribonukleinska kiselina

INF- γ- interferon gama

ACE- angiotenzin- konvertirajući enzim

SLI- sublingvalna imunoterapija

SCI- subkutana imunoterapija

SAD- Sjedinjene Američke države

ARIA- Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma

HDORL- Hrvatsko društvo za otorinolaringologiju, kirurgiju glave i vrata

H1- receptor- histaminski receptor 1

SABA- kratkodjelujući beta agonisti

GINA- Globalne inicijative za astmu

LABA- dugodjelujući beta agonisti

1. UVOD

Alergija je reakcija preosjetljivosti pokrenuta imunološkim mehanizmima. Može biti posredovana protutijelima ili stanicama, no najčešće se radi IgE- posredovanom tipu reakcije.[1] Alergijske bolesti predstavljaju heterogenu skupinu bolesti koja uključuje atopijski ekcem, alergiju na hranu, astmu, alergijski rinokonjuktivitis, anafilaksiju, urtikariju, angioedem, alergiju na lijekove i ubod insekata.[2]One pokazuju izrazitu kompleksnost koja uvjetuje ograničeno poznavanje njihove patofiziologije. Tako postoje različite varijante alergijskih bolesti u čijoj se podlozi kriju isto tako različiti stanični i molekularni mehanizmi. [3]Radi se o multifaktorijalnim bolestima za čiji su nastanak odgovorni genetski i okolišni čimbenici.[4]

Atopijska konstitucija najznačajniji je rizični čimbenik nastanka IgE senzitizacije. Radi se o osobnoj ili obiteljskoj sklonosti produkciji IgE protutijela na uobičajene okolišne antigene. Genetski čimbenici doprinose nastanku IgE senzitizacije s visokim udjelom od čak 70-80%. Okolišni faktori mogu inducirati alergijske bolesti interakcijom s odgovornim genima, a upravo je njihova identifikacija ključna budući da se radi o čimbenicima koje je moguće modificirati. Prepoznavanje takvih okolišnih čimbenika i djelovanje na njih temelj je prevencije alergijskih bolesti.[5]

Primarnom prevencijom sprječava se sama alergijska senzitizacija. Sekundarna prevencija ima za cilj spriječiti nastanak klinički manifestne alergijske bolesti nakon što je prethodno već došlo do senzitizacije. Tercijarna prevencija sastoji se u liječenju alergijskih bolesti u svrhu bolje kontrole simptoma i sprječavanja razvoja komplikacija.[1]

2. SVRHA RADA

Prevalencija alergijskih bolesti posljednjih desetljeća bilježi globalni porast. Prema podatcima SZO 300 milijuna ljudi u svijetu pati od astme, a procjenjuje se da će do 2025. godine ta brojka porasti do impresivnih 400 milijuna. Jednako je i s drugim alergijskim bolestima pa

tako alergija na hranu pogađa 200 do 250 milijuna diljem svijeta, a od alergijskog rinitisa boluje čak 400 milijuna ljudi. Ovakve brojke objašnjavaju zašto su alergijske bolesti danas postale ne samo problem pojedinca, već i golemi javnozdravstveni problem. [2]

Rezultati studija provedenih na populaciji školske djece na području Primorsko-Goranske županije pokazuju kako ni ona ne odstupa od trenda porasta prevalencije alergijskih bolesti. Tijekom 8- godišnjeg perioda zabilježen je značajan porast prevalencije simptoma atopijskog ekcema i alergijskog rinitisa u skupini djece starosne dobi 6-7 godina, dok je prevalencija simptoma alergijskog rinokonjuktivitisa i astme ostala stabilna. Među djecom 13- 14 godina starosti došlo je do porasta prevalencije simptoma astme, alergijskog rinitisa, alergijskog rinokonjuktivitsa i atopijskog ekcema. Također se povećao broj prijavljenih dijagnoza alergijskog rinitisa i astme među populacijom 13-14-godišnjaka te dijagnoze atopijskog ekcema u mlađoj dobnoj skupini. [6]

Svrha rada je prikazati mjere primarne, sekundarne i tercijarne prevencije alergijskih bolesti čiji je cilj sprječavanje razvoja alergijskih bolesti ili poboljšanje njihove kontrole i time kvalitete života. Upravo je provođenje preventivnih mjera najznačajnija dugoročna strategija koja bi trebala dovesti do smanjenja prevalencije atopijskih bolesti i time tereta koji one donose. [7]

3. ETIOPATOGENEZA ALERGIJSKIH BOLESTI

3.1.Poremećaj ravnoteže Th1/Th2 odgovora

Alergijske bolesti posljedica su promijenjene ravnoteže između Th1/Th2 limfocita s dominacijom Th2 limfocita. Takva neravnoteža dovodi do aktivacije Th2 citokina pri čemu se pojačano produciraju IL-4, IL-5 i IL-13. Posljedično dolazi do stvaranja Ig-E koji se potom veže na bazofile i mastocite te dovodi do njihove degranulacije što rezultira oslobađanjem histamina, prostaglandina, kemokina i citokina. Njihovo djelovanje očituje se kontrakcijom glatke muskulature bronha, vaskularnom permeabilnošću,regrutacijom novih Th2 stanica i eozinofila te oslobađanjem neuropeptida. Ipak još uvijek ostaje nepotpuno razjašnjeno šta dovodi do ovakvog pomaka ravnoteže prema Th2 odgovoru te stoga u nastojanju da se rasvijetli etiopatogeneza alergijskih bolesti postoje brojne hipoteze koje je nastoje objasniti. Najaktualnije su zasigurno higijenska hipoteza i hipoteza o mikrobioti. [8]

3.2.Higijenska hipoteza

Higijenska teorija, koju je prvi predložio David P. Strachan 1989.godine, još uvijek je u središtu interesa znanstvenika. Strachan je uočio da djeca koja imaju stariju braću i sestre rjeđe obolijevaju od alergijskog rinitisa. To je objasnio činjenicom da infekcije u djetinjstvu, akvirirane nehigijenskim kontaktom sa starijom braćom ili prenatalno putem majke koja je u kontaktu sa starijom djecom, imaju preventivni učinak na pojavu alergijskih bolesti. U skladu s tim opažanjem porast prevalencije alergijskih bolesti posljednjih desetljeća povezao je sa smanjenjem veličine obitelji te poboljšanjem higijenskih navika čime se smanjio prijenos infekcija među članovima obitelji.[9]

Rezultati europskih GABRIELA i PARSIFAL studija potvrđuju higijensku hipotezu. One su pokazale da djeca odrasla u ruralnoj sredini imaju nižu stopu alergijskih bolesti, a 90% takvog učinka može se pripisati upravo izlaganju mikroorganizmima. [10]

Iako je hipoteza stara već više od tri desetljeća ono što je ostalo još uvijek nedovoljno razjašnjeno je sami mehanizam koji stoji u pozadini ovakvog obrnutog odnosa između izlaganja mikroorganizmima i pojave alergijskih bolesti. Infekcije mikroorganizmima induciraju Th1 odgovor, no smanjeno mikrobno opterećenje kakvo se bilježi posljednjih desetljeća dovelo je do imunološke devijacije prema Th2 odgovoru, što se smatra odgovornim za izraziti porast prevalencije alergijskih bolesti. Ipak, postoje kontradiktornosti u toj hipotezi. Naime, istovremeno s porastom prevalencije alergijskih bolesti došlo je i do porasta učestalosti nekih autoimunih bolesti Th1-tipa. Neobična je i činjenica da neke parazitarne infekcije koje stimuliraju Th2 odgovor sprječavaju pojavu alergijskih bolesti. Upravo iz ovoga proizlazi zaključak da je malo vjerojatno kako je upravo gubitak ili smanjenje Th1-promovirajućih učinaka induciranih infekcijama predominantni mehanizam koji je doveo do izrazitog porasta učestalosti alergija. Stoga se smatra da je poremećaj na razini regulatornih mehanizama koji kontroliraju nastanak alergijskih bolesti možda bolje objašnjenje. Regulatorni mehanizmi uključuju indukciju različitih tipova Treg koje potom produciraju IL-10 i/ili TGF-β i CTLA-4, anergiju efektorskih T stanica i apoptozu apecifičnih Th2 stanica.

Smatra se da su dendritičke stanice te koje imaju ključnu ulogu u infekcijama posredovanoj inhibiciji alergija. Alergeni prezentirani naivnim dendritičkim stanicama induciraju Th2 odgovor. No, dendritičke stanice "podučene" izlaganjem infekcijama postaju DC-1 nalik stanice odnosno tolerogene DC/DCreg. Alergeni prezentirani DC1-nalik stanicama mogu aktivirati Th1 stanice i na taj način blokirati alergijski Th2 odgovor(imuna devijacija), dok alergeni prezentirani DCreg mogu inducirati Treg ili imaju direktni suprimirajući učinak na Th2 odgovor (imuna regulacija). [11]

Tolerogene DC/DCreg inducirane infekcijom ili izlaganjem bakterijskim produktima mogu inhibirati Th2 alergijski odgovor na tri načina, a koji uključuju depleciju T-limfocita(apoptozu), indukciju Treg i T-staničnu anergiju.

Ekspresijom FasL na DCreg dolazi do Th2 stanične apoptoze posredovane FasL-Fas interakcijom. DCreg mogu inducirati alergen-specifične i alergen-nespecifične Treg produkcijom imunoregulatornih citokina kao što su IL-10 i TGF-β. Posljednji mehanizam je produkcijom IL-10 od strane DCreg posredovana Th2 stanična anergija.

Izlaganje bakterijskim produktima u ranoj životnoj dobi dovodi do promjena u ekspresiji TLR-a na površini dendritičkih stanica te produkciji citokina od strane istih u odrasloj dobi. Dendritičke stanice predstavljaju temeljnu poveznicu između izlaganja produktima mikroorganizama u neonatalnoj dobi i uravnoteženog razvoja imunoloških regulatornih funkcija koje kontroliraju razvoj alergijskog Th2 odgovora, dok su T-limfociti uključeni u održavanje njihove tolerogene funkcije. Iako higijenska teorija zasigurno nije jedino objašnjenje za opaženi porast prevalencije alergijskih bolesti, ona je značajna s obzirom na mogućnosti kreiranja preventivnih i terapijskih mjera koje se zasnivaju upravo na ovoj hipotezi. Saznanja o funkciji dendritičkih stanica omogućila su razumijevanje mehanizama koji stoje u pozadini higijenske teorije, a pitanje koje još uvijek ostaje neodgovoreno je kakav je utjecaj samog tipa, mjesta i proširenosti infekcije na inhibiciju alergijskih reakcija. [11]

3.3.Hipoteza o mikrobioti

Hipoteza o ulozi crijevne mikrobiote kao dominantnog čimbenika u razvoju alergijskih bolesti je ona u koju se trenutno polaže najviše vjere i na čijem se istraživanju intenzivno radi. Ona se smatra svojevrsnim proširenjem higijenske teorije, a temelji se na zamisli da sastav crijevne

mikrobiote tijekom fetalnog razdoblja i prvih mjeseci života ima ključni utjecaj na razvoj alergijskih bolesti. Tijekom trudnoće Th1 odgovor fetusa je suprimiran, što predstavlja prirodan mehanizam prevencije ekscesivnog imunološkog odgovora na majčine antigene, pa stoga u novorođenčadi dominira Th2 odgovor. Bakterije koje prve koloniziraju crijevo novorođenčeta predstavljaju inicijalni poticaj za uspostavljanjeTh1/Th2 ravnoteže. Kontakt s mikroorganizmima u ranom postnatalnom periodu dovodi do postupne supresijeTh2 odgovora i stimulacijeTh1 odgovora.[12]Budući da komenzalne bakterije u crijevima predstavljaju prvi i najveći izvor mikrobnog opterećenja upravo su one teza koje se smatra da interakcijom s domaćinom moduliraju razvoj imunološkog odgovora.[8]

Intestinalna mikrobiota predstavlja zajednicu od 100 trilijuna bakterija koje koloniziraju crijeva. Procjenjuje se da se u probavnom sustavu svakog pojedinca može naći više stotina različitih vrsta bakterija iz samo 7 do 9 filotipova, a dominiraju gram pozitivne bakterije koje pripadaju koljenu *Firmicutes* ,među kojima se ističu one roda *Clostridium, Enterococcus* i *Lactobacillus* , te gram negativne bakterije koje pripadaju koljenu *Bacteroidetes*. Gustoća crijevne mikrobne populacije doseže impresivnu brojku od 10^{12} CFU na 1 gram luminalnog sadržaja distalnog crijeva.[13]

Dominantnu mikrobiotu čine obligatni anaerobi kao što su gram negativni bacili roda *Bacteroides,* gram pozitivni bacili roda *Bifidobacterium, Eubacterium* i gram pozitivni koki. Subdominantna mikrobiota sastavljena je od fakultativnih anaeroba uključujući različite vrste bakterija koja pripadaju rodu *Enterobacteriaceae*, među kojima se ističe vrsta *E. Colli,* te vrste koje pripadaju rodu *Enteroccocus* i *Lactobacillus*. Njezina gustoća je 10^{6-8} $CFUg^{-1}$,a odlikuje se velikom varijabilnošću i prolaznošću.[12]

Primarno dolazi do kolonizacije fakultativnim anaerobima, koji reduciraju sadržaj kisika i time stvaraju uvjete za kolonizaciju striktnim anaerobima koji ubrzo premaše brojem fakultativne anaerobe. Povećanje raznolikosti mikrobiote nastavlja se do dobi od jedne do tri

godine, kada mikrobiota sastavom odgovara mikrobioti u odraslih te sadrži više stotina različitih vrsta bakterija.[14]Iako se smatralo da su fetalna crijeva sterilna i da njihova kolonizacija započinje tijekom samog poroda, paradigma "sterilne utrobe" koju je postavio Henry Tissier prije stoljeća poljuljana je nedavnim istraživanjima koja pokazuju da kolonizacija crijeva počinje već prije rođenja.[15]

Naime, prisutnost bakterija u krvi pupkovine, amnionskoj tekućini, fetalnim membranama i mekoniju u terminske, zdrave novorođenčadi ukazuje na to da do kolonizacije možda dolazi i prije poroda, bakterijskom transmisijom kroz placentarnu membranu.[14]

Nije poznat točan mehanizam kojim bakterije dosegnu placentu i mliječne žlijezde, no genetski materijal enteričnih bakterija nađen je u mononuklearnim stanicama u krvi i majčinu mlijeku. Crijevna epitelna barijera u normalnim okolnostima sprječava ulazak crijevnih bakterija u cirkulaciju, no zato dendritičke stanice mogu aktivno penetrirati kroz epitel, odabrati bakterije iz crijevnog lumena i moguće transportirati ih do placente. Prestpostavlja se da je prezentacija majčinih bakterijskih komponenata fetusu tijekom trudnoće bitna za sazrijevanje imunološkog sustava i indukciju oralne tolerancije na alergene. Smatra se da izlaganje bakterijskim molekularnim komponentama tijekom fetalnog razdoblja priprema imunološki sustav i/ili epitel za primjereni odgovor na patogene i komenzale nakon rođenja. Moguće je da je prenatalno programiranje imunološkog sustava majčinim bakterijskim komponentama potrebno za uspostavljanje odgovarajuće imunološke tolerancije na izrazito bakterijsko opterećenje koje se događa odmah nakon rođenja. Neonatalna crijevna mikrobiota ne modulira samo intestinalni imunološki sustav već utječe i na razvoj sistemskog imunološkog odgovora, s dugoročnim utjecajem na razine cirkulirajućeg igE i bronhalnu hiperreaktivnost.[14]Iz toga proizlazi da crijevna mikrobiota utječe i na pojavu izvancrijevnih bolesti, a najsnažniji dokazi postoje za astmu. Studije podupiru teoriju o postojanju crijevo-pluća osovine, čime se objašnjava učinkovitost djelovanja probiotika na upalni proces u

plućima. Postoji stajalište da mukozna tkiva funkcioniraju kao sistemski organ čiji su sastavni dijelovi u međusobnim imunološkim interakcijama putem još nedovoljno poznatih mehanizama. [16]

Sastav mikrobiote određen je brojnim čimbenicima koji se mogu podijeliti na čimbenike domaćina(pH, žučne kiseline, enzimi gušterače, sadržaj mucina), one koje nisu vezane za domaćina(prehrana, lijekovi, okolišni faktori) i bakterijske čimbenike (primjerice adhezijski kapacitet, enzimi, metabolički kapacitet). Poseban interes postoji za čimbenicima čija je promjena uvjetovana modernim načinom života. Primjena antibiotika, prehrana, smanjena veličina obitelji i visoka stopa poroda carskim rezom mogući su faktori koji su doveli do promjena u crijevnoj mikroflori i time do porasta prevalencije alergijskih bolesti.[14]

Zasigurno jedan od najproučavanijih faktora koji utječu na sastav mikrobiote je način poroda. Kod novorođenčadi koja je rođena vaginalnim putem prvi inokulum sastoji se od maternalnih

fekalnih i vaginalnih bakterija uključujući one roda *Lactobacillus, Prevotella, Bacteroides, Bifidobacterium* i *Streptococcus*, dok je novorođenčad rođena carskim rezom primarno izložena mikrobioti kože majke uključujući bakterije roda *Staphyloccocus*.[14,17] Primjenom različitih molekularnih metoda pokazalo se da crijeva novorođenčadi rođene carskim rezom sadrže smanjenu proporciju bakterija roda *Bacteroides* i *Bifidobacterium.*

Drugi nezaobilazni čimbenik koji utječe na sastav crijevne mikrobiote je dojenje. Opće su poznate sve prednosti koje ono donosi. Majčino mlijeko sadrži imunoglobuline, citokine, faktore rasta, lizozime, laktoferin, ali i HMO. HMO je ugljikohidratna komponenta zastupljena u majčinu mlijeku koja ima funkciju sličnu prebioticima. Naime, HMO stimulira rast bakterija roda *Bifidobacterium* i na taj način selektivno modulira mikrobni sastav crijeva dojenčeta. Brojne studije pokazale su da crijevna mikrobiota dojenčadi koja su na prehrani majčinim mlijekom ima veću zastupljenost bakterija roda *Bifidobacterium* i *Lactobacillus*.

Ipak, neka istraživanja to osporavaju budući da njihovi rezultati ukazuju na to da nema razlike u zastupljenosti bakterija oba roda između dojenčadi na prehrani majčinim mlijekom i onih na zamjenskim formulama. Kolonizacija crijeva bakterijama roda *Clostridium*, naročito vrstom *Clostridium difficile* prisutna je u većoj mjeri u dojenčadi na prehrani formulama u odnosu na onu koja dobivaju majčino mlijeko, kako pokazuju rezultati brojnih studija. U djece koja su rođena vaginalnom putem te dojena, crijeva su u manjoj mjeri kolonizirana *C.difficile* i *E.coli*, ali su zato zastupljenije korisne bakterije kao što su one vrste *Biffidobacterium*.[17]

Hospitalizacije i prematuritet također imaju utjecaj na formiranje intestinalne mikrobiote. Povećana stopa hospitalizacija i prematuritet dovode do zakašnjele intestinalne kolonizacije što može biti posljedica izlaganja različitim mikoroorganizmima ili korištenja antibiotika. U obje navedene skupine pronađena je povećana kolonizacija bakterijama vrste *Clostridium difficile* što se može pripisati prisustvu spora u bolničkoj okolini. U prematurne novorođenčadi gestacijske dobi manje od 33 tjedna, postoji smanjena raznovrsnost crijevne mikrobiote. Mogući uzroci tako smanjene raznolikosti mikrobiote su rekurentna infekcija C.*difficile* , ali i druga bolesna stanja.

Najveće promjene u taksonomskim grupama unutar mikrobiote događaju se kod promjena u prehrani, kao što je prelazak na solidnu hranu. Moguće je da je upravo prehrana dominantan čimbenik koji određuje promjene u sastavu i raznolikosti mikrobiote. Inicijalna kolonizacija crijeva bakterijama može biti brzo izmijenjena promjenama u prehrani.[17]

Intestinalna mikrobiota najsnažniji je stimulator GALT-a, najvećeg imunološkog organa u organizmu te stoga djelujući na sastav crijevne mikrobiote indirektno možemo modulirati imunološke mehanizme koji stoje u pozadini alergijskih bolesti. Važnost sastava mikrobiote tijekom prvih mjeseci života, ali i prenatalno u uspostavljanju imunološke homeostaze pruža velike potencijale glede preventivnog i terapijskog pristupa alergijskim bolestima. [18]

4. ATOPIJSKI MARŠ

Atopijski marš definiran je kao prirodni slijed atopijskih manifestacija s karakterističnim redoslijedom javljanja pojedinih alergijskih bolesti u djetinjstvu, počevši od atopijskog ekcema u najranijoj dobi. Pokazalo se da 1/3 djece s atopijskim ekcemom kasnije razvije astmu, a čak 2/3 alergijski rinokonjuktivitis. Najnoviji dokazi upućuju na to da u nekim slučajevima atopijski marš ne prati tipičan slijed atopijskih manifestacija pa se tako astma može javiti prije atopijskog ekcema. Isto tako pojam atopijskog marša ne vezuje se više isključivo za djetinjstvo već se on može manifestirati i u odrasloj dobi.[19]

Unatoč brojnim individualnim razlikama, alergijske bolesti pokazuju određeni prirodni slijed javljanja koji je odraz dozrijevanja imunološkog sustava. Netom nakon rođenja novorođenče nema simptoma alergijskih bolesti. Produkcija IgE počinje u 11. tjednu gestacije, no povećane razine serumskog IgE u krvi pupkovine, kao odraz alergijske senzitizacije na alimentarne i inhalacijske alergene, ne detektiraju se standardnim metodama. Ukupni serumski IgE nakon rođenja raste proporcionalno s dobi te dostiže vršne vrijednosti oko puberteta. Najraniji specifični IgE odgovor na proteine hrane, prvenstveno na kokošja jaja i kravlje mlijeko, detektira se tijekom prvih mjeseci života. Senzitizacija na okolišne aeroalergene zahtjeva više vremena i generalno se detektira između prve i desete godine života. Smatra se da je izraženi IgE odgovor na alimentarne alergene marker alergijske reaktivnost općenito i prediktor senzitizacije na aeroalergene.[20]

Što se kliničkih simptoma tiče, najranije kliničke alergijske manifestacije su alergija na hranu i atopijski ekcem.[21]Atopijski ekcem pokazuje najvišu incidenciju tijekom prva tri mjeseca, a vrhunac prevalencije tijekom prve tri godine života. Longitudinalne studije praćenja pokazale su da 63% djece postigne potpunu remisiju do dobi od 3 godine, dok 38% razvije intermitentni oblik bolesti sve do školske dobi.[20] Jednako kao i atopijski ekcem alergije na

hranu također najčešće počinju u razdoblju od navršena 3 do 12 mjeseci života, dosežu vrhunac prevalencije u dobi od 2 godine kako bi potom prevalencija postupno počela opadati. Alergijski rinokonjuktivitis i astmu odlikuje odgođeni nastup.[21]Tako se sezonski alergijski rinokonjuktivitis još ne manifestira tijekom prve dvije godine života iako će manji broj djece razviti specifična IgE tijekom ovog ranog perioda. Izgleda da su potrebne dvije sezone izlaganja peludnim alergenima prije nego se alergijski rinokonjuktivitis manifestira tipičnom simptomatologijom kao odrazom stvaranja specifičnih IgE na aeroalergene.[20]Istovremeno s padom prevalencije alergija na hranu i atopijskog ekcema prevalencija alergijskog rinokonjuktivitisa i astme postupno raste. Prevalencija astme dostiže plato u školskoj dobi dok ona alergijskog rinokonjuktivisa nastavlja i dalje rasti. [21]

Ono što povezuje sve ove alergijske bolesti je atopija, koja je ujedno zaslužna za fenomen atopijskog marša. Atopija je osobna ili obiteljska sklonost produkciji IgE u odgovoru na niske doze alergena, obično proteina, te sklonost razvoju tipičnih simptoma astme, alergijskog rinokonjuktivitisa i ekcema.

Unatoč prihvaćanju pojma atopijskog marša, još uvijek ostaje nepoznato koji mehanizmi dovode do njegove progresije. Jedna od hipoteza polazi od toga da je defektna funkcija kožne barijere, kao temeljno obilježje atopijskog ekcema, odgovorna za inicijaciju atopijskog marša jer do alergijske senzitizacije može doći upravo putem defektne kožne barijere. Takva penetracija alergena može dovesti do transkutane senzitizacije s migracijom memorijskih Th2 stanica u limfatično tkivo dišnih puteva s posljedičnim nastankom senzitizacije i upale istih. Ovakav slijed zbivanja može naposljetku dovesti do alergijskog rinitisa ili astme.[19]

Barijerna funkcija kože narušena je zbog višestrukih abnormalnosti, a koje uključuju reducirani sadržaj lipida (ceramid i sfingozin) i abnormalnu keratinizaciju zbog disfunkcije filagrina. Ključni strukturni proteini vanjskog sloja epidermisa kodirani su genima na lokusu 1q21, koji se naziva epidermalni diferencijacijski kompleks. Glavni među njima je upravo

filagrin te su mutacije gena za filagrin genetska osnova disfunkcije kožne barijere te značajan čimbenik u patogenezi atopijskog dermatitisa i posljedičnoj inicijaciji i progresiji atopijskog marša.[4]

Dakako, nezanemariv je i utjecaj okolišnih faktora koji djeluju kao modifikatori atopijskog marša(boravak djeteta u vrtiću, izlaganje životinjama, itd.). Kožna senzitizacija prethodi senzitizaciji dišnih puteva na isti alergen te su stoga intervencije koje poboljšavaju kožnu barijernu funkciju ključne jer sprječavaju ulazak alergena i time inicijaciju atopijskog marša.

Druga istraživanja pripisuju ključnu ulogu TSLP-u kojeg produciraju keratinociti, smatrajući da je on najvažnija poveznica između atopijskog ekcema i astme. Kronične kožne lezije u atopijskom ekcemu eksprimiraju TSLP, IL-7- nalik citokin, čije je oslobađanje potaknuto traumom, mikoroorganizmima i upalom, a koji dovodi do inicijacije ili egzacerbacije alergijske upale. Pokazalo se da izraziti porast serumskog TSLP potiče bronhalnu hiperreaktivnost na inhalacijske alergene neovisno o epikutnoj alergijskoj senzitizaciji. Ovakvi rezultati ukazuju na to da je povezanost između pretjerane ekspresije TSLP-a u koži onih koji boluju od atopijskog ekcema i drugih alergijskih bolesti neovisna o defektnoj kožnoj barijernoj funkciji.

Ukoliko je atopijski marš slijed alergijskih manifestacija koje su jedna drugoj uzrok, onda bi preventivne mjere koje bi spriječile njegovu inicijaciju ili zaustavile daljnju progresiju već započetog atopijskog marša bile od velikog javno-zdravstvenog značaja.[19]

5. PRIMARNA PREVENCIJA

5.1.Primjena emolijensa

Ako je tvrdnja da je defektna funkcija kožne barijere ta koja je zaslužna za nastanak atopijskog ekcema i inicijaciju atopijskog marša istinita tada bi primjena emolijensa već od najranije dobi bila učinkovita mjera prevencije.[22]Emolijensi djeluju na način da opskrbljuju

stratum corneum vodom i lipidima te na taj način poboljšavaju kožnu barijernu funkciju. Zasada su se najučinkovitijim pokazali emolijensi tipa ulje u vodi. Primjena emolijensa u svrhu primarne prevencije alergijskih bolesti počela se ispitivati tek u novije vrijeme. Stoga, iako rezultati dosadašnjih istraživanja ukazuju na potencijalnu korist ove intervencije potrebne su daljnje studije koje bi to potvrdile, ali i odgovorile na pitanje koji je tip emolijensa najbolji izbor i dali bi njihova primjena trebala uključivati samo visoko rizičnu ili svu djecu neovisno o atopijskoj predispoziciji. [23]

5.2. Dijetetske mjere

5.2.1. Dojenje

Neosporiva je činjenica da je dojenje optimalna prehrana za dojenče, a savjetuje se ekskluzivno dojenje do dobi od navršenih 4- 6 mjeseci. Prehrana dojenčeta jedan je od najvažnijih modificirajućih rizičnih faktora za nastanak alergijskih bolesti te je stoga dojenje potencijalno efikasna mjera prevencije alergijskih bolesti.[24]Učinci dojenja na prevenciju alergijskih bolesti primarno se pripisuju njegovom utjecaju na bakterijsku kolonizaciju crijeva. Jedinstvena formula majčinog mlijeka potiče uspostavljanje dobro uravnotežene i raznolike intestinalne mikrobiote te predstavlja jedan od incijalnih čimbenika koji dovode do skretanja s, tijekom intrauterinog razdoblja, predominantnog Th2 odgovora prema Th1/Th2 uravnoteženom imunološkom odgovoru. Već četrdeset godina poznat je bifidogeni efekt dojenja koji označava kolonizaciju crijeva različitim vrstama bakterija roda *Bifidobacterium*, stimuliranu upravo dojenjem. Ovaj učinak naročito je naglašen tijekom prvih tjedana života. Dokazano je da već nakon tri tjedna dojena djeca pokazuju povećanu kolonizaciju bakterijama roda *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* u odnosu na onu hranjenu formulama.

Visoki udio oligosaharida, koji čine otprilike 8% svih nutrijenata u majčinom mlijeku, temeljni je nositelj bifidogenog efekta dojenja i ima najveći utjecaj na intestinalni milje.[25]

U majčinu mlijeku također se nalaze proteini u tragovima, čiji je izvor hrana koju konzumira majka, a koji mogu u dojenčeta potaknuti razvoj tolerancije.[24]

Zanimljivo je da se u majčinu mlijeku nalaze i aeroalergeni. Stoga su dojena djeca svakodnevno izložena malim dozama inhalacijskih alergena već rano u životu što bi moglo imati isto tako pogodan učinak na razvoj tolerancije. [26]

Sastojci humanog mlijeka potiču i kolonizaciju nekim drugim vrstama korisnih bakterija, poput onih roda *Lactobacillus*, *Bacteroides* i *Clostridia*, koji isto tako imaju ulogu u poticanju imunološke tolerancije.

Činjenica kako majčino mlijeko sadrži mikroorganizme već je odavno poznata, no ranije se smatralo da je to posljedica kontaminacije bakterijama s područja kože areole majke i onima prisutnima u usnoj šupljini dojenčeta. Molekularne metode kojima se izučavao mikrobiom u majčinu mlijeku pokazale su da su u njemu zastupljene i crijevne bakterije majke. To se objašnjava izrazitim porastom intestinalne propusnosti kao posljedice snažnih hormonalnih utjecaja na pukotinske sveze enterocita u kasnoj trudnoći i ranoj laktaciji. Migrirajuće crijevne bakterije bivaju zarobljene u limfoidnim stanicama kojima dospiju do mliječnih žlijezdi kako bi potom bile izlučene u majčino mlijeko. Ovaj mehanizam opisuje se kao enteromamarna cirkulacija. Količina intestinalnih bakterija prisutnih u majčinu mlijeku nije velika(10^3 /cc majčina mlijeka) uspoređujući je s brojem bakterija koje koloniziraju crijevo, no svejedno predstavlja značajan inokulum, posebice u prisutnosti oligosaharida u majčinu mlijeku koji imaju ulogu prebiotika.[25]

Majčino mlijeko sadrži i komponente koje iako ne utječu na kompoziciju mikrobiote doprinose njegovom protektivnom učinku. TGF-β, jedan od najzastupljenijih citokina u

mlijeku, potiče u dojenčeta stvaranje vlastitih IgA. Topivom obliku CD14, zastupljenom u majčinu mlijeku u visokim koncentracijama, pripisuje se glavna uloga u indukciji Th1 odgovora na bakterijske antigene i time zaštitni učinka na razvoj alergijskih bolesti. Poliamini, uključujući spermin i spermidin, smanjuju propusnost crijeva i time doprinose povoljnim učincima dojenja u sprječavanju razvoja atopijskih bolesti.[27]

Intestinalni sadržaj u dojene djece kiseliji je negoli u djece koja su na prehrani formulama, što stvara pozitivnu sredinu za proliferaciju korisnih bakterija. Također je i sadržaj kratko lančanih masnih kiselina veći, a one aktiviraju receptore na Treg stanicama i bakterijske gene čime potiču ekspresiju zjapnih veza i ostvaruju protuupalni učinak. Nezaobilazna je i zaštitna uloga laktoferina, lizozima i defenzina koji jednako tako moduliraju sastav mikrobiote. [25]

Ipak, neka istraživanja pokazale su da nemaju sve komponente majčina mlijeka protektivna svojstva glede razvoja alergijskih bolesti. Također, postoji razlika u koncentracijama citokina u mlijeku majki koje imaju pozitivnu osobnu anamnezu na alergijske bolesti i onih koje je nemaju. Tako je koncentracija IL- 4, IL-5 i IL-13, koji stimuliraju produkciju IgE i induciraju eozinofile u mlijeku majki atopičarki veća. Također se pokazalo se da visoki omjer arahidonske i eikozapentanoične kiselina povećava rizik razvoja alergijskih bolesti.[27]

Majčinom mlijeko dinamički se mijenja i pruža imunološki deficijentnom novorođenčetu pasivnu zaštitu. Primjer za to je promjena koncentracije IgA u mlijeku, pa tako povećanjem proizvodnje vlastitog IgA dojenčeta njegova koncentracija u mlijeku postupno opada. U različitim razdobljima razvoja mukoznog imunološkog sustava ono osigurava dojenčetu pasivne faktore kao što su IgA, defenzini, komponente prirođene imunosti(topivi oblik TLR-2 i 4, CD14 i MD) koji mu s jedne strane pružaju obranu od patogenih mikroorganizama, a s druge strane utječu na sastav crijevne mikrobiote.[25]

Iako je preporuka SZO-e ekskluzivno dojenje do navršenih 6 mjeseci života, neke smjernice preporučuju ekskluzivno dojenje do dobi od navršenih 4 do 6 mjeseci čime se omogućava uvođenje solidne hrane tijekom takozvanog "prozora mogućnosti" i time razvoj tolerancije.[28,29]

Čak i Američka akademija za alergije, astmu i imunologiju(AAAI) savjetuje uvođenje solidne hrane nakon navršenih 4 mjeseca života, ali uz nastavak dojenja najkraće do dobi od 6 mjeseci. Čak se pokazalo kako je možda bitnije trajanje dojenja nego to da je ono ekskluzivno do navršenih 6 mjeseci. Niti jedne smjernice ne preporučuju restrikcijsku dijetu majke tijekom trudnoće i dojenje, a čija bi svrha bila izbjegavanje kontakta djeteta s potencijalnim alimentarnim alergenima, zbog potencijalnog rizika od pothranjenosti majke i značajne štete za dijete.[28]

5.2.2. Hipoalergene formule

Ekskluzivno dojenje do dobi od navršenih 4 do 6 mjeseci života mjera je koja se preporuča u sve dojenčadi, neovisno o tome pripadaju li skupini s niskim ili visokim rizikom za razvoj alergijskih bolesti. Postoje ograničeni dokazi kako u visoko rizične djece koja ne mogu biti ekskluzivno dojena primjena hidroliziranih (hipoalergenih) formula može reducirati rizik razvoja atopijskih bolesti. Radi se o formulama u kojima su proteini mlijeka pocijepani na manje peptide koji imaju manji alergijski potencijal.[30]Razlikuju se ekstenzivno i parcijalno hidrolizirane formule. Ekstenzivno hidrolizirane formule ne smiju sadržavati peptide veće od 1,5 KD i intaktne proteine, kao ni izazivati anafilaksiju u životinja te najbitnije moraju se pokazati sigurnima kod primjene u djece alergične na kravlje mlijeko u dvostruko-slijepim placebo-kontroliranim i otvorenim studijama. Parcijalno hidrolizirane formule imaju brojne peptide veće od 4 KD i mogu izazvati alergijsku reakciju u 40 do 60% djece sa Ig-E

posredovanom alergijom na kravlje mlijeko pa se stoga ne smatraju sigurnom alternativom za takve pacijente.

AAP i ESPACI/ESPGHAN preporučuju primjenu hidroliziranih formula za primarnu prevenciju alergijskih bolesti u visoko rizične djece.[31]Izglednije je da su ekstenzivno hidrolizirane formule efikasnije u prevenciji atopijskog ekcema negoli su to parcijalno hidrolizirane formule.[28,32]Preporuke AAP uzimaju u obzir višu cijenu i slabije prihvatljiv okus ekstenzivno hidroliziranih formula, što bi moglo ograničiti njihovu upotrebu. Rješenje za neprihvatljivost okusa bilo bi uvođenje takve formule u ranoj dobi, prije negoli dijete razvije okus za druge formule. Tada bi, u slučaju da cijena ekstenzivno hidroliziranih formula ne predstavlja ograničavajući faktor, njihova upotreba bila preporučljiva u skupini visoko rizične djece.[31]

Neka istraživanja pokazala su da je primjena ekstenzivno hidroliziranih formula na bazi kazeina i parcijalno hidroliziranih formula na bazi sirutke učinkovita u prevenciji alergijskih bolesti. Suprotno tome, ekstenzivno hidrolizirane formule na bazi sirutke nisu pokazale takav poželjni učinak. Upravo zbog kontradiktornih rezultata brojne nacionalne smjernice ne preciziraju dali koristiti ekstenzivno ili parcijalno hidrolizirane formule, već samo ističu da formula mora samo biti dokazano reducirane alergogenosti.[29]

Rezultati dugoročnih praćenja ukazuju na to da se učinkovitost primjene hidroliziranih formula u prevenciji alergijskih bolesti smanjuje tijekom duljeg razdoblja što navodi na zaključak da navedena intervencija možda prije odgađa nego doista prevenira atopijske manifestacije.[24]

Nakon navršenih 6 mjeseci života i u skupini dojenčadi s visokim rizikom za razvoj atopijskih bolesti može se uvesti kravlje mlijeko, sve dok dijete ne pokazuje simptome alergije na njega.[20]Šta se tiče primjene formula na bazi soje, ne postoje preporuke za njezinu primjenu u

visoko rizične djece s ciljem prevencije alergijskih bolesti. Štoviše, pokazalo se da čak 10 do 15 % djece s alergijom na kravlje mlijeko također imaju IgE antitijela na soju.[31,33]

Dakle, iako se u praksi u djece s atopijskom predispozicijom koja ne mogu biti ekskluzivno dojena preporučuje korištenje hidroliziranih formula do dobi od navršenih 6 mjeseci, još uvijek nije razjašnjeno dali njihova primjena u ranom djetinjstvu ima utjecaj na prevenciju isključivo atopijskog ekcema ili i drugih atopijskih bolesti te dali su preventivni učinci dugoročni. [28]

5.2.3. Uvođenje solidne hrane

Istraživanja su pokazala da rano uvođenje solidne hrane može dovesti do porasta rizika za razvoj atopijskog ekcema. U skladu s tim rezultatima AAP preporučuje odgodu uvođenja solidne hrane do dobi od navršenih 4 do 6 mjeseca života. ESPACI/ESPGHAN preporučuju uvođenje komplementarne hrane nakon 17. tjedna, ali ne kasnije od 26. tjedna života budući da nema dokaza da kasnije uvođenje potencijalno alergogene hrane, kao što su jaja i riba, smanjuje incidenciju alergija u djece neovisno o riziku.[31]Čak je predložena dualna alergen ekspozicijska hipoteza koja objašnjava zašto odgođeno uvođenje specifične solidne hrane povećava incidenciju alergija na hranu. Naime , djeca s atopijskim ekcemom, kao inicijalnim rizičnim faktorom, pojačano su izložena antigenima hrane putem defektne kožne barijere, kao jednog od mogućih puteva senzitizacije. Odgođeno uvođenje te iste hrane ne dopušta dojenčetu ostvarivanje potencijalne koristi putem regularnog oralnog i gastrointestinalnog puta izlaganja tim istim antigenima iz hrane i time razvoj tolerancije putem regulatornih T-staničnih puteva.[28]

Prema smjernicama SZO preporučena je odgoda uvođenje solidne hrane do dobi od navršenih 6 mjeseci života. No, nema dokaza kako daljnja odgoda uvođenje solidne hrane nakon

navršena 4 mjeseca života dovodi do veće redukcije rizika. Aktualni dokazi upućuju na to kako je period od 4. do 6. mjeseca života idealan za uvođenje komplementarne hrane, uz nastavak dojenja do dobi od navršenih 6 mjeseci, u sve djece neovisno o atopijskoj predispoziciji.[24]

Uvođenje solidne hrane tijekom ovog perioda prozora služi za razvoj tolerancije na solidnu hranu.[28]Namirnice je potrebno uvoditi jednu po jednu u razmaku od nekoliko dana kako bi se u slučaju bilo kakve reakcije jednostavno identificirala ona koja ju je prouzročila.[34] Nakon šta se uvede nova namirnica preporuča se njezin regularan unos, primjerice nekoliko puta tjedno . To je bitno za razvoj imunološke tolerancije, možda čak i jednako koliko i vrijeme uvođenja solidne hrane.[28]

5.2.4. Probiotici i prebiotici

Primjena prebiotika i probiotika u primarnoj prevenciji alergijskih bolesti smatra se preventivnom mjerom koja krije velike potencijale, iako još uvijek postoje brojne nedoumice glede učinkovitosti, ali i načina njihove primjene.[7]

Probiotici su živi organizmi koji primijenjeni u adekvatnoj dozi pružaju korist zdravlju domaćina. Najšire primjenjivane probiotičke bakterije su one roda *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*.[35]Prebiotici su neprobavljivi sastojci hrane koji selektivno potiču rast i aktivnost korisnih crijevnih bakterija.[36] Sinbiotici su kombinacija probiotika i prebiotika.[35]

Budući da trenutačna saznanja upućuju na to da je upravo gubitak mikrobne ravnoteže jedan od ključnih čimbenika koji dovode do pojave alergijskih bolesti, primjena probiotika i prebiotika predstavlja pokušaj ponovne uspostave narušene ravnoteže.[7]

Osim djelovanja na sastav crijevne flore, probiotici također pospješuju barijernu funkciju intestinalne mukoze, smanjujući propuštanje kroz mukozu i posljedično izlaganje antigenima.

Izravno modulirajuće djelovanje na imunosni sustav vjerojatno ostvaruju putem indukcije stvaranja antiinflamatornih citokina ili putem povećanog stvaranja IgA koji uklanja antigene iz intestinalne mukoze. Enzimatska degradacija posredovana enzimima probiotskih bakterija također dovodi do smanjenog izlaganja antigenima. Svi navedeni mehanizmi rezultiraju reduciranim antigenskim opterećenjem imunološkog sustava alimentarnim antigenima.[37]

Usprkos mnogobrojnim istraživanjima na ovom području još uvijek nije dokazana sigurna korist njihove primjene, a time ne postoje niti apsolutne preporuke za njihovu primjenu.[7]

Ipak, prema smjernicama WAO njihova primjena u ovoj indikaciji mogla bi biti korisna, i to naročito u prevenciji atopijskog ekcema te se stoga ona preporučuje u određenih skupina: trudnica i dojilja čiji potomci imaju visoki rizik za obolijevanje od alergijskih bolesti te u novorođenčadi i dojenčadi koja je izložena visokom riziku. Visoki rizik obolijevanja od alergijskih bolesti definiran je pozitivnom obiteljskom anamnezom atopijskih bolesti bilo u bioloških roditelja ili braće i sestara. Navedene preporuke počivaju na slabim dokazima, a odnose se na zdrave žene i djecu, dok se u imunokompromitiranih primjena probiotika nikako ne preporuča. Najveća potencijalna korist primjene probiotika pokazala se u prevenciji ekcema, a za njihov preventivni učinak na razvoj drugih oblika alergijskih bolesti nedostaje dokaza. Javlja se potreba za točnom razradom kriterija kojima će se točnije definirati visoko rizična djeca kako bi se potom u tako odabranoj skupini primjenjivali probiotici. Također zasada ostaje nedefinirano dali različite vrste probiotika imaju i različite učinke, a otvoreno ostaje i pitanje duljine njihove primjene. U većini studija u trudnica su se primjenjivali tijekom posljednjeg tromjesječja, no nema adekvatnih dokaza kako je upravo taj vremenski period onaj u kojemu je njihova primjena najučinkovitija. Također, prema smjernicama WAO suplementacija se preporučuje u skupini trudnica, dojilja i same dojenčadi, ali pitanje dali je učinkovitija njihova primjena samo u jedne skupine ili kombinirano ostaje neodgovoreno.[38]

Neka istraživanja pokazala su da je učinak probiotika u prevenciji atopijskog ekcema veći ukoliko se koriste kombinirano prenatalno i postnatalno, dok isključivo postnatalna primjena nije polučila uspjeh. Iako se, s obzirom na dostupne dokaze, čini kako je prenatalna primjena probiotika ona koja je ključna, moguće je da je i nastavak njihove primjene postnatalno jednako značajan. Probiotici se ne moraju nužno primijeniti direktno u djece, već naprotiv, pokazalo se da su najznačajniji pozitivni efekti njihove primjene u prevenciji alergijskih bolesti postignuti u dojene djece čije su majke koristile probiotike tijekom trudnoće i dojenja, bez direktne suplementacije u samog djeteta.[35]Mononuklearne stanice periferne krvi i majčino mlijeko sadrže male količine vijabilnih bakterija i široki spektar bakterijske DNA pa stoga primjena probiotika u majke može utjecati na kompoziciju crijevne mikrobiote djeteta. Također u krvi pupkovine i mlijeku majki koje koriste probiotsku suplementaciju nađene su povećane razine protuupalnih imunoregulatornih faktora.[39]Nezanamariva je i uloga geni-okoliš interakcija na učinke samih probiotika. Na učinkovitost mikroorganizama u modulaciji imunološkog odgovora i time prevenciji alergijskih bolesti utječu i genetički faktori pojedinca. Također je bitan odabir bakterijskog soja i vrste jer upravo on uvjetuje efikasnost njihove primjene. [35]

Primjena bakterija roda *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*, rodova kojima pripada većina probiotskih dodataka, u načelu se smatra sigurnom. Jedine nuspojave njihove primjene su prolazne gastrointestinalne smetnje, najčešće nadutost. Ipak svojstvo probiotika da skreću Th1/Th2 ravnotežu prema Th1 odgovoru, na kojem se i zasniva njihova primjena u prevenciji i liječenju alergijskih bolesti, u nekim specifičnim stanjima nije poželjno. Tako se u trudnica skretanje prema Th2 fenotipu smatra bitnim za maternalno- fetalnu imunološku toleranciju. Stimulacija Th1 odgovora isto tako nije poželjna u osoba koje boluju od autoimunih bolesti koje su posredovane upravo Th1 citokinima, naročito u početku bolesti. U imunokompromitiranih primjena probiotika može dovesti do probioticima inducirane sepse.

Poznavanje indikacija u kojima primjena probiotika nije preporučljiva naročito je važno kod široke primjene probiotika u neonatalnoj kohorti ili u slučaju uključivanja probiotika u sadržaj formula. [40]

Prebiotici ostvaruju imunomodulatorne učinke dvama mehanizmima. U prvom redu oni potiču aktivnost korisnih crijevnih bakterija, poput onih roda *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*. Drugi mehanizam temelji se na fermentaciji prebiotika korisnim bakterijama čime nastaju kratkolančane masne kiseline koje služe kao energetski supstrat kolonocitima te potiču stvaranje INF-γ i IL-10.[31]Najčešće primjenjivani oligosaharidni spojevi s prebiotskim učinkom koji primjenjuju u dojenčadi su galaktooligosaharidi i fruktooligosaharidi. Za sada ne postoje sigurni dokazi koji bi ukazivali na uspješnost primjene prebiotika u prevenciji alergijskih bolesti, no rezultati nekih istraživanja ipak daju naznake kako bi u budućnosti i oni mogli naći svoje mjesto među preporukama za prevenciju atopijskih bolesti.[41]Radi se o pojedinačnim studijama u kojima se koristila kombinacija galaktooligosaharida i fruktooligosaharida u omjeru 9:1 sa ili bez dodatka acidooligosaharida u koncentraciji 8 g/L, a koji su se koristili prolongirano u trajanju 6 do 12 mjeseci, koliko i dojenačke formule. Takva kombinacija prebiotika slična je onima nađenima u majčinom mlijeku. Rezultati su pokazali znatnu redukciju atopijskog ekcema u dobi do 2 godine u skupini koja je dobivala prebiotsku suplementaciju. Navedeni ishod izostao je u studijama u kojima se prebiotska suplementacija koristila kraće, od 30 do 120 dana, no budući da su se koristili različiti prebiotski dodaci u drugačijim dozama negoli u prije navedenim studijama ostaje nerazjašnjeno dali je uzrok tomu baš duljina primjene prebiotika ili izbor i doza prebiotika. Iako postoje indicije kako je primjena prebiotika od koristi u prevenciji atopijskog ekcema, još uvijek ostaju brojne nedoumice glede njihove primjene. Pitanje je dali bi prebiotski dodaci trebali biti rezervirani isključivo za dojenčad s visokim rizikom za razvoj atopijskih bolesti ili je njihova primjena preporučljiva i u nisko rizičnoj populaciji. Također ostaje upitno dali osim preventivnih

učinaka na pojavu atopijskog ekcema oni sprječavaju i razvoj drugih alergijskih manifestacija. Potrebna su daljnja istraživanja prije stvaranja preporuka za rutinsku primjenu prebiotika. [42]

Zaključno, iako postoje indicije kako bi primjena probiotika i prebiotika bila korisna u prevenciji alergijskih bolesti, posebice atopijskog ekcema, njihova uloga u prevenciji i liječenju atopijskih bolesti je kontroverzna. Potrebna su randomizirane kontrolirane studije u budućnosti koje bi definirale slijedeće: ciljne skupine u kojih bi njihova primjena bila korisna, sastav i dozu takvih pripravaka, duljinu primjene i na koncu ishode.[8]

5.3. Izbjegavanje ili izlaganje alergenima

Pojam izbjegavanja alergena odnosi se na redukciju izlaganja okolišnim aeroalergenima odnosno na eliminaciju specifičnih alimentarnih alergena iz prehrane.[43]Iako se dugo vremena smatralo da izbjegavanje alergena smanjuje rizik nastanka alergijske senzitizacije, u novije je vrijeme ispravnost takvog stajalište dovedena u pitanje. Unatoč općem izbjegavanju potencijalnih alergena u visoko rizične djece, posljednjih desetljeća došlo je do znatnog porasta incidencije alergijskih bolesti.[20]

Takvi poražavajući rezultati doveli su do predlaganja sasvim novog koncepta u primarnoj prevenciji alergijskih bolesti, a koji se zasniva na poticanju tolerancije namjernim izlaganjem okolišnim i alimentarnim alergenima. Rezultati mnogobrojnih istraživanja podupiru upravo ovakav pristup. Tako je primijećeno da uvođenje žitarica u prehranu prije navršenih 6 mjeseci života rezultira smanjenom incidencijom alergija na pšenicu u odnosu na uvođenje žitarica nakon navršenih 6 mjeseci. Pokazalo se i kako je na područjima u kojima trudnice i dojilje konzumiraju kikiriki niža incidencija alergija na kikiriki u djece u usporedbi sa zapadnim industrijaliziranim društvima, gdje se njegova konzumacija u načelu tijekom trudnoće i dojenja izbjegava. Zanimljiva je činjenica da rano izlaganje alergenima putem

kože, za razliku od izlaganja oralnim putem, potiče senzitizaciju, a ne imunološku toleranciju što upućuje na važnost puta izlaganja alergenima.[26]

Budući da ne postoje dokazi koji bi poduprli provođenje takvih mjera, danas se ne savjetuje uklanjanje kućnih ljubimaca ili provođenje mjera eliminacije grinje kućne prašine u djece koja nemaju dokazanu alergiju na njih. Također se ne savjetuje restrikcijska dijeta u majke tijekom trudnoće i dojenja. Nema razloga niti za odgađanje uvođenja komplementarne hrane nakon navršenih 4 do 6 mjeseci života, kao niti izbjegavanja unosa hrane koja ima veliki alergijski potencijal (jaja, kravlje mlijeko, kikiriki, orašasti plodovi, riba) jer rezultati studija ne pokazuju korist takvih postupaka.[34,44]

6. SEKUNDARNA I TERCIJARNA PREVENCIJA

6.1.Specifična imunoterapija

Alergen specifična imunoterapija modificira imunološki odgovor na pojedinačni alergen odnosno preciznije komponentu alergena, obično protein iz alergenih izvora(trava, prašina..).[45]

Ona predstavlja jedinu etiološku terapiju alergijskih bolesti. Zasniva se na ponavljanom davanju rastućih doza specifičnog alergena, zaslužnog za pojavu simptoma u bolesnika, čime se postiže imunološka tolerancija i redukcija jakosti alergijske reakcije tipa 1 na specifični alergen ili u najboljem slučaju njezin potpuni nestanak.[46]

Profesor Leonard Noon prvi je predstavio ovaj terapijski modalitet u kratkom članku u kojem je tvrdio da alergen specifične injekcije mogu modificirati tijek alergijskog rinitisa. Zajedno s partnerom John Freemanom, sastavio je smjernice na kojima se zasniva suvremena imunoterapija, a koje su uključivale i protokol postupnog povećanja doze alergena, kao i upozorenje na potencijalni rizik nastanka anafilaksije.[47]

Pretpostavlja se da su različiti mehanizmi zaslužni za učinkovitost specifične imunoterapije.[48]Danas se smatra da upravo regulatorni T limfociti imaju ključnu ulogu u indukciji tolerancije. Visoke doze alergena djelujući preko dendritičkih stanica pokreću cijeli niz događaja koji u konačnici rezultira pomakom odnosa Th1/Th2 limfocita u smjeru Th1 limfocita.[49]Ipak i nakon provedene imunoterapije koja je rezultirala kliničkim uspjehom alergen- specifični IgE najčešće ostaje pozitivan, kao i drugi alergološki testovi.

Imunoterapija se preporučuje pacijentima s alergijskim rinitisom, koji imaju teške i/ili trajne simptome koji utječu na kvalitetu života, a izbjegavanje uzročnog alergena nije moguće te se kontrola simptoma nije postigla primjenom drugih načina liječenja.

Primjena imunoterapije u kontroli simptoma astme je složenija budući da je etiologija astme multifaktorijalna, a u slučaju umjereno teške do teške astme povećani je rizik nastanka nuspojava. Ipak, dokazano je da njezina primjena smanjuje bronhalnu hiperreaktivnost, ublažava simptome astme i smanjuje potrebu za primjenom farmakološke terapije.

Specifična imuntorapija apsolutno je indicirana pacijentima koji su imali sistemsku alergijsku reakciju na ubod opnokrilaca, gdje se pokazala vrlo učinkovitom u smanjenju rizika od nastanka alergijskih reakcija u slučaju ponovnih uboda.[48]

Kontraindikacije za primjenu specifične imunoterapije su slabo regulirana astma; medikacija β-blokatorima i ACE inhibitorima; kardiovaskularne bolesti ,osim u slučaju alergije na otrov opnokrilaca zbog opasnosti nastanka nuspojava na primijenjeni adrenalin; teške maligne, autoimunosne i psihičke bolesti; teška imunodeficijencija i loša suradljivost pacijenta.[46]

Od ključne je važnosti mogućnost identifikacije relevantnog alergena, što predstavlja jedan od preduvjeta za provođenje imunoterapije. Do takvih se podataka dolazi anamnezom, pri čemu se izlaganje alergenima povezuje sa pojavom simptoma, a potvrđuje se objektivnim metodama kao što je ubodni kožni Prick test i razina serumskih specifičnih IgE protutijela. U

novije vrijeme se provodi i in vitro komponentna dijagnostika koja je od pomoći u prepoznavanju alergena, odnosno njihovih epitopa kao mjesta vezanja specifičnih IgE.[46,48]

Preventivni učinci specifične imunoterapije su višestruki. PAT studija, kao prva prospektivna studija praćenja, pokazala je učinkovitost specifične imunoterapije u prevenciji razvitka astme u pacijenata koji boluju od alergijskog rinitisa. Također su mnogobrojne studije pokazale da primjena specifične imunoterapije, bilo supkutano ili sublingvalno, smanjuje rizik nastanka novih senzitizacija izazvanih inhalacijskim alergenima. Preventivni učinci imunoterapije pokazali su se dugoročnima, pa se tako i nakon desetogodišnjeg praćenja po završetku imunoterapije pokazalo da je u skupini u koje se provodila specifična imunoterapija znatno manja incidencija astme.[50]

Najizraženiju korist od primjene imunoterapije imaju djece, u koje ju je moguće primijeniti već u dobi od 5 godina, zbog učinkovitosti u sprječavanju napredovanje alergijskog hoda u kasnijoj dobi.[49]

Alergeni koji se koriste u dijagnostici i specifičnoj imunoterapiji pročišćeni su proteinski ekstrakti iz alergenih supstanci. U provođenju imunoterapije trebaju se primjenjivati standardizirani alergeni ekstrakti poznatog sadržaja i potentnosti. Općenito se alergeni koji uzrokuju respiratorne alergije mogu podijeliti u slijedeće razrede: peludi (trava, korovi i stabala), grinja kućne prašine, plijesni i epitel životinja. Alergeni iz svake od navedenih grupa dostupni su za imunoterapiju, a mogu se koristiti alergeni ekstrakti iz pojedinačnih vrsta i mješavine različitih alergenih vrsta. U slučaju da se kombiniraju alergeni ekstrakti iz različitih razreda potrebno je paziti na njihovu kompatibilnost.[46,48] Primjenjuju se aluminijski precipitirani ekstrakti i vodeni alergeni ekstrakti. U slučaju primjene aluminijskih precipitiranih alergena, kod kojih su alergeni apsorbirani na aluminijski hidroksidni nosač, smanjuje se apsorpcija alergena i time mogućnost nastanka sistemskih reakcija. Također je potreban manji broj injekcija za postizanje doze održavanja, no postoji mogućnost nastanka

lokalnih reakcija i aluminijske toksičnosti što nalaže poseban oprez u slučaju njihove primjene.[50]

Iako su monosenzitizirani pacijenti idealni kandidati za provođenje specifične imunoterapije, u kliničkoj praksi čak je 80% pacijenata polisenzitizirano, što može biti posljedica križne reaktivnosti ili pojedinačnih neovisnih senzitizacija. Nedovoljno je razjašnjeno dali se u takvih pacijenata imunoterapija treba provoditi samo jednim tj. s nekoliko klinički relevantnih alergena (europski pristup) ili mješavinom alergena(američki pristup). Provođenje specifične imunoterapije jednim, odnosno s nekoliko klinički relevantnih alergena u polisenzitiziranih pacijenata pokazalo se podjednako efikasno kao i u monosenzitiziranih. Još uvijek ostaje nedorečeno, poduprto tek slabim eksperimentalnim dokazima, dali se u polisenzitiziranih pacijenata treba primjenjivati specifična imunoterapija mješavinama alergenima. U Europi se ona ne provodi na taj način budući da prevladava gledište o relativnoj malobrojnosti nepovezanih alergenih izvora kao i poteškoća u slučaju nastanka nuspojava, pri čemu je nemoguće odrediti koji je alergen krivac za takvo zbivanje. Kod primjene mješavina alergena nerazriješeni su problemi glede dilucije, kompatibilnosti pojedinih alergena uključenih u mješavinu kao i mogućnosti degradacije alergena te nastanka potencijalnih nuspojava.[45]

Zasada se još uvijek radi o prirodnim alergenim ekstraktima, no u specijaliziranim alergološkim centrima već je počela i primjena rekombinantnih oblika alergena.[46]

Dva su puta primjene specifične imunoterapije, subkutani i sublingvalni. Sublingvalna imunoterapija (SLI) pojavila se devedesetih godina kao odgovor na zahtjev za novim načinom provođenja imunoterapije koji bi rezultirao jednakom efikasnošću, a pritom bio sigurniji i jednostavniji.[47]

Ona zahtjeva primjenu 20-200 puta viših doza alergena u odnosu na one koje se primjenjuju u supkutanoj imunoterapiji.[49] Alergeni se pritom apsorbiraju putem oralne mukoze i dovode do

sistemskih imunoloških promjena jednakih onima kod supkutane imunoterapije (SCI).[51]Alergena vakcina primjenjuje se u vidu topivih tableta ili kapi, a pripravak je potrebno najmanje 2 minute dulje zadržati između jezika i dna usne šupljine te potom progutati.[46]Ono što je čini superiornom nad supkutanom imunoterapijom je mogućnost jednostavne primjene kod kuće i sigurnost, budući da su kod nje sistemske nuspojave rijetkost.[51]U slučaju oralne imunoterapije alergen je potrebno odmah progutati, a ona je popraćena relativno čestim nuspojavama. Zasada je pokazala učinkovitost u pacijenata s alergijom na kravlje mlijeko i kokošje jaje, gdje ubrzava postizanje trajne tolerancije na navedene namirnice u djece u koje bi tolerancija i spontano nastupila. Kod alergija na kikiriki pokazala se učinkovitijom negoli supkutana specifična imunoterapija.[46]

Neovisno o putu primjene, postupak specifične imunoterapije provodi se u dvije faze: uvodna faza i faza održavanja.

U uvodnoj fazi supkutane imunoterapije sastoji se od postupnog povećanja doza alergena sve do postizanja doze održavanja tj. doze pri kojoj je postignuta terapijska učinkovitost, bez popratnih značajnih lokalnih i sistemskih nuspojava. Potom se terapija nastavlja održavajućim dozama koje se ponavljaju u pravilnim vremenskim intervalima kroz 3-5 godina, odnosno do poboljšanja ili povlačenja simptoma.

Postoje četiri različita protokola supkutane imunoterapije:

- Klasični, kod kojeg se primjenjuju 1-2 doze tjedna, a doza održavanja se postiže za 10-12 tjedana;
- U grozdovima- *cluster*, kod kojeg se primjenjuju 3-4 doze istog dana u tjednu, a doza održavanja se postiže već za 4-6 tjedana;
- Ubrzana-*rush*, kod koje se primijenuju 3-4 doze dnevno, a doza održavanja se postiže već nakon 4 dana;

- Ultraubrzana-*ultrarush*, kod koje doza održavanja postiže za samo 1-2 dana.[46]

Supkutana imunoterapija nosi rizik nastanka lokalnih i sistemskih reakcija. Od lokalnih reakcija najčešće se javlja oteklina na mjestu injiciranja ili u blizini. Opasnost nastanka sistemskih reakcija, uz neugodnost ubrizgavanja i hospitalnu primjenu, jedna je od osnovnih mana supkutane imunoterapije. Kako se čak 70% takvih reakcija javlja unutar prvih pola sata nakon injiciranja, u tom periodu potreban je nadzor nad pacijentom. Rizik nastanka akutne reakcije reducira se premedikacijom anitihistaminicima, no to nikako ne znači da u tom slučaju nije potreban nadzor nad pacijentom tijekom minimalno 30-45 minuta od injiciranja. Astma, pogreške u doziranju, rush protokol imunoterapije, provođenje imunoterapije u vrijeme egzacerbacije simptoma čimbenici su rizika za nastanak sistemskih reakcija.[48,49]

U slučaju provođenja sublingvalne imunoterapije uvodna faza traje 11 do 14 dana, tijekom kojih se dnevno postupno povećava doza alergena, kako bi potom uslijedila faza održavanja tijekom koje se alergena vakcina primjenjuje svakodnevno ili 3 puta tjedno. Prva primjena se preporučuje pod nadzorom liječnika ili medicinske sestre zbog mogućnosti njihova uvida u ispravnost primjene i zbog mogućnosti nastanka nuspojava, uz nadzor u trajanju do 30 minuta.[46]Ovisno o vrsti alergena postoje dvije sheme primjene, predsezonska/sezonska i cjelogodišnja.[48]

Nuspojave sublingvalne imunoterapije su blage i većinom se javljaju u početku liječenja, a uključuju svrbež usne šupljine, gastrointestinalne smetnje (kolike, proljev, povraćanje) i pogoršanje simptoma osnovne bolesti.[46,48]Rezultati istraživanja pokazali su kako provođenje subkutane ili sublingvalne imunoterapije u osoba s alergijskih rinokonjuktivitisom može spriječiti kasniji razvoj astme i smanjiti incidenciju novih senzitizacija. To bi značilo da ona ima potencijal modificirati prirodni tijek alergijskih bolesti što je osobito intrigantno. U tom

slučaju trebala bi se provoditi u ranijoj fazi bolesti, a ne tek nakon što izostane učinak farmakoterapije. Ipak, potrebna su daljnja ispitivanja prije donošenja konačnih zaključaka.[48]

6.2.Izbjegavanje alergena

Iako je stav o izbjegavanju alergena u svrhu primarne prevencije alergijskih bolesti doveden u pitanje, ono se i dalje preporuča u svrhu sprječava daljnje progresije atopijskog marša i sprječavanja razvoja komplikacija bolesti.[20]

Izbjegavanje alergena treba se temeljiti na prethodnoj dijagnostici kojom se utvrđuje na koji je točno alergen nastala senziticija.[44]Eliminacija alergena je zahtjevna i često ne rezultira željenim uspjehom. To se u prvom redu odnosi na aeroalergene.[52]Redukcija izlaganja grinji kućne prašine, Dermatophagoides pteronyssinus,kao jednom od najčešćih kućnih alergena, može biti uspješna u visoko motiviranih pacijenata koji provode višestruke mjere eliminacije. Kod alergija na epitel mačke potrebno je nekoliko mjeseci nakon njezina uklanjanja kako bi došlo do eliminacije alergena. To je ujedno i razlog zašto ne postoje studije koje dokazivale učinkovitost ove mjere u poboljšanju simptoma, no vjerojatno je da do njega ipak dolazi. [53]
U slučaju alergije na alergene peludi, potpuna eliminacija je nemoguća. Svejedno postoje mjere kojima se ekspozicija alergenima može smanjiti, a koje uključuju: izbjegavanje boravka na otvorenom prije 10 sati ujutro kada je koncentracija peludi visoka, zatvaranje prozora kako bi se spriječio ulazak alergena, presvlačenje i pranje odjeće nakon povratka kući, korištenje uređaja za kondicioniranje zraka.[1]

6.3. Farmakoterapija

Farmakoterapija predstavlja osnovu liječenja već razvijenih alergijskih bolesti. Ona se pokazala izrazito učinkovitom u suzbijanju simptoma i poboljšanju kvalitete života. No,

zasada nema dokaza kako ijedan oblik farmakoterapije može modificirati prirodni tijek alergijskih bolesti, odnosno zaustaviti alergijski marš. Ipak, za zanemariti nije činjenica kako se ona primjenjuje tek nakon nastupa simptoma pa time ostaje mogućnost da bi u slučaju njezina dovoljno ranog uvođenja takav učinak ipak mogao biti ostvaren.[54]

Narušena funkcija kožne barijere s posljedičnim pojačanim transepidermalnim gubitkom vode uzrok je izrazitoj suhoći kože koja je osnovno obilježje atopijskog ekcema. Upravo zato temelj terapije čini redovita i kontinuirana primjena emolijensa, čak i onda kada upalne kožne lezije nisu prisutne. [55]Najidealnije ih je primijeniti odmah nakon kupanja jer pospješuju održavanje hidratacije kože.[56]

Topički kortikosteroidi i dalje zauzimaju bitno mjesto u liječenju atopijskog ekcema. Primjenjuju se na akutne ekcematozne lezije i to samo 2 puta dnevno kroz kraći period budući da u suprotnom mogu izazvati nuspojave. Istovremeno se nastavlja i s primjenom emolijensa kao bazične terapije čime se smanjuje potreba za kortikosteroidima.[55] Različite formulacije iste aktivne tvari utječu na njenu potentnost. Tako najveću kliničku učinkovitost pokazuju masti, potom kreme i tek onda losioni.[56]Na osjetljive dijelove kože, kao što su lice, genitalna regija i intertriginozna područja preporučuje se korištenje isključivo slabih i umjereno potentnih kortikosteroidnih pripravaka, a jednako vrijedi i za djecu neovisno o lokalizaciji lezija.[55]Potrebno je prilagoditi potentnost kortikosteroidnog pripravaka jačini akutnih upalnih lezija kako bi se što prije postigla kontrola upale. Potom se ili postupno smanjuje broj aplikaciji ili prelazi na slabije potentne pripravke.

U novije vrijeme pojavljuje se novi vid primjene kortikosteroida i emolijensa. Naime, nakon njihove aplikacije to se područje prekriva vlažnim okluzivnim zavojima. Na taj način pojačava se efikasnost kortikosteroida, održava vlažnost kože i smanjuje svrbež. Većina stručnjaka preporuča primjenu razrijeđenih kortikosteroida ispod vlažnih zavoja i to kao drugu liniju terapije.[56]

Druga terapijska opcija su lokalni inhibitori kalcineurina, timekrolimus i pimekrolimus. Oni pokazuju imunomodulatornu aktivnost i imaju protuupalni učinak. U Europi i SAD-u registrirani su pimekrolimus krema(1%) i takrolimus mast(0,03%) za djecu stariju od 2 godine i odrasle, dok je pimekrolimus mast(0,1%) registrirana isključivo za upotrebu u odraslih.[55]

Njihova učinkovitost usporediva je s onom jako potentnih kortikosteroida. Prednost upotrebe ovih lokalnih imunomodulatora u odnosu na kortikosteroide je u tome šta je njihova apsorpcija u nepromijenjenoj koži slabija zbog veće molekularne težine pa samim time i nuspojave rjeđe.[57]

U terapiji alergijskog rinokunjuktivitisa intranazalni kortikosteroidi zauzimaju dominantno mjesto. Oni ne djeluju isključivo na simptome, već pokazuju i protuupalni učinak.[58]Njihova prednost pred antagonistima leukotrijenskih receceptora i anitihistaminicima je u tome što kontroliraju prodor eozinofila, zaslužnih za dugotrajnu prisutnosti nazalnih simptoma. Pokazuju brzi učinak, već 3 do 7 sati nakon uzimanja, a najdjelotvorniji su ukoliko se uzimaju redovito. Dugotrajna upotreba je sigurna i ne dovodi do atrofije nosne sluznice. Predstavljaju prvu liniju terapije u slučaju umjereno teškog i teškog povremenog alergijskog rinitsa, kao i trajnog alergijskog rinokonjuktivitisa. Razlika u smjernicama ARIA-e i HDORL je u preporukama za liječenje blagog povremenog alergijskog rinokonjuktivisa. Tako ARIA smjernice preporučuju korištenje antihistaminika ili antagonista leukotrijenskih receptora, dok je prema smjernicama HDORL moguća i primjena intranazalnih kortikosteroida.

Antihistaminici predstavljaju drugu liniju terapije alergijskog rinokonjuktivitisa. Danas se pripisuju antihistaminici druge generacije koji nemaju sedirajuće djelovanje. Blokiranjem učinaka histamina na H1-receptore učinkovito umanjuju simptome pojačane sekrecije, kihanja i svrbeža nosa, no nemaju učinak na nazalnu kongestiju. Jedina prednost pred intranazalnim kortikosteroidima bolja je efikasnost u suzbijanju očnih simptoma. Njihova primjena smatra se sigurnom u djece starije od 6 godine.

Anatagonisti leukotrijenskih receptora primarno su rezervirani za one koji uz alergijski rinitis boluju i od astme. Glede učinkovitosti vrlo su slični antihistaminicima, no ipak su inferiorni u odnosu na inhalacijske kortikosteroide. [59]

U terapiji astme razlikuju se simptomatski lijekovi, koji isključivo djeluju na olakšanje akutnih simptoma i osnovni, protuupalni farmaci za dugotrajnu kontrolu bolesti. Osnovu simptomatske terapije čini primjena bronhodilatatora, na prvom mjestu kratkodjelujućih β-2 agonista (SABA) prema potrebi. Oni su ujedno i jedina farmakoterapijska mjera u bolesnika s blagom povremenom astmom, a primjenjuju se kod pojave simptoma ili prije izlaganja poznatim pokretačima. Dakako njihova primjena nezaobilazna je i u liječenju trajne astme, ali tada uz osnovne protuupalne lijekove.[60]

Inhalacijski kortikosteroidi zasigurno su najpotentniji lijekovi u terapiji astme. Prema smjernicama Globalne inicijative za astmu (GINA) inhalacijski kortikosteroidi u monoterapiji prvi su lijek izbora u temeljnoj terapiji trajne astme neovisno o dobi. Njihovo djelovanje očituje se smanjenjem bronhalne hiperreaktivnosti, kontrolom upale u dišnim putevima, redukcijom simptoma kao i broja i intenziteta egzacerbacija šta na koncu rezultira poboljšanjem kvalitete života. Najveća korist postiže se primjenom niskih doza, dok je daljnjim porastom doze poboljšanje učinkovitosti zanemarivo u odnosu na porast rizika od nuspojava. [61]

Među temeljnim lijekovima za kontrolu bolesti nalaze se i dugodjelujući β-2 agonisti(LABA) koji se u terapiji trajne astme primjenjuju isključivo uz inhalacijske kortikosteroide.[60]Bitno je naglasiti kako u djece, u slučaju nedovoljne kontrole bolesti niskim dozama inhalacijskih kortikosteroida, prelazak na srednje doze pokazuje povoljniji učinak negoli dodavanje dugodjelujućih simpatikomimetika niskim dozama inhalacijskih kortikosteroida.

U slučaju da se kontrola bolesti ne uspostavi primjenom inhalacijskih kortikosteroida u monoterapiji ili uz dugodjelujuće β-2 agoniste tada kao terapijska opcija ostaje uvođenje leukotrijenskih modifikatora ili teofilina. Oralni kortikoseroidi dodaju se tek ako uz sve druge terapijske opcije nije uspostavljena primjerena kontrola astme, budući da imaju potencijal izazivanja teških sistemskih nuspojava. Anti- IgE terapija ostaje kao posljednja opcija ukoliko bolest nije adekvatno kontrolirana unatoč primjeni kombinacija s visokim dozama inhalacijskih kortikosteroida ili oralnih kortikosteroida. Dakle, terapijski pristup astmi je stupnjevit. Bitno je konstantno evaluirati stupanj kontrole bolesti i tome prilagoditi terapiju.[61]

7. RASPRAVA

Alergijske su bolesti, zbog rastuće prevalencije, postale zdravstveni problem globalnih dimenzija.[62]Budući da je do izrazitog porasta učestalosti došlo u kratkom razdoblju malo je vjerojatno da su za to zaslužne promjene u genomu. Stajalište je da su upravo promjene u okolišnim faktorima glavni krivac.[63]Trenutno najaktualnija hipoteza koja objašnjava etiologiju alergijskih bolesti je hipoteza o mikrobioti. Zasniva se na ideji da sastav crijevne mikrobiote tijekom fetalnog razdoblja i prvih mjeseci života utječe na razvoj imunološkog sustava. Stoga bi disbioza tj. odstupanje od normalne kompozicije crijevne mikrobiote mogla uvjetovati nastanak alergijskih bolesti.[12]Prevencija alergijskih bolesti zasniva se na modifikaciji okolišnih čimbenika koji bi mogli biti okidači za njihov nastanak u osoba s atopijskom konstitucijom.[5]

Budući da se u novije vrijeme formirao stav, utemeljen na rezultatima istraživanja, kako je defektna funkcija kožne barijere zaslužna za nastanak atopijskog ekcema i time inicijaciju atopijskog marša sve se više preporučuje primjena emolijensa od prvih mjeseci života u svrhu primarne prevencije. Ipak, potrebna su daljnje studije koje bi potvrdile korist njihove primjene te definirale ciljne skupine i najoptimalniji izbor emolijensa.[22,23]

Uloga dojenja u primarnoj prevenciji još uvijek nije razjašnjena. Ono što predstavlja otežavajuću okolnost u ispitivanju preventivnih učinaka dojenja je činjenica da su sve studije opservacijske jer provođenje randomiziranih kontroliranih studija ne bi bilo etički opravdano. Također se pokazalo da su majke čije dijete ima visoki rizik za razvoj alergijskih bolesti sklonije dojenju negoli one čije dijete ima nizak rizik.[24]Unatoč nedoumicama glede učinaka u prevenciji alergijskih bolesti, dojenje se savjetuje u sve djece. AAP i EAACI/ESPGHAN preporučuju ekskluzivno dojenje do dobi od navršena 4 mjeseca života, nakon čega se savjetuje njegov nastavak do navršenih 6 mjeseci, ali uz uvođenje solidne hrane. Ovakve

preporuke razlikuju se od onih SZO, koja preporuča ekskluzivno dojenje do navršenih 6 mjeseci, zbog stajališta da uvođenje solidne hrane u ovom periodu može inducirati razvoj imunološke tolerancije. [24,28]U djece s visokim rizikom za nastanak alergijskih bolesti koja ne mogu biti ekskluzivno dojena preporučena je primjena hidroliziranih formula iako postoje tek limitirani dokazi o uspješnosti provođenja ove mjere u prevenciji atopijskih bolesti. Potrebna su daljnja istraživanja u skupini visoko rizične dojenčadi kako bi se potvrdila korist njihove primjene i definiralo dali ona perzistira i u kasnijoj dobi. Također je potrebno utvrditi pruža li upotreba ekstenzivno hidroliziranih formula dodatnu korist u odnosu na parcijalno hidrolizirane.[30]

Zasada nema relevantnih dokaza o učinkovitosti probiotika u prevenciji alergija, no WAO svejedno preporuča njihovu primjenu u određenih skupina zbog potencijalne koristi. Radi se o trudnicama i dojiljama čija djeca imaju visoki rizik za razvoj alergija i dojenčadi s pozitivnom alergijskom anamnezom u prvih srodnika. U budućnosti bi se trebali utvrditi probiotski sojevi koji imaju imunomodulatorni učinak, definirati doze i najidealniji period za suplementaciju.[8] Rezultati istraživanja pokazali su kako bi dodavanje prebiotika dojenačkim formulama moglo biti učinkovito u prevenciji atopijskog ekcema do dobi od 2 godine. Ipak, prije kreiranja preporuka za njihovu rutinsku primjenu potrebno je utvrditi dali je njihova primjena rezervirana isključivo za visoko rizičnu djecu ili postoji potencijalna korist od njihove primjene i u skupini djece niskog rizika. Jednako tako potrebno je definirati dali je prebiotska suplementacija efikasna mjera prevencije i drugih alergijskih bolesti izuzev atopijskog ekcema.[36]

Uloga izbjegavanja alergena kao mjere primarne prevencije alergijskih bolesti posljednjih je desetljeća dovedena u pitanje. Štoviše, razmatra se dali je upravo namjerno izlaganje alergenima, koji bi mogli inducirati uspostavu tolerancije ,u dječjoj dobi učinkoviti

pristup.[7]Danas se ne savjetuje izbjegavanje alergena u svrhu sprječavanja nastanka alergijske senzitizacije, no zato se i dalje preporuča kao mjera sekundarne i tercijarne prevencije. [34,44]

Sekundarna odnosno tercijarna prevencija alergijskih bolesti ima za cilj spriječiti nastanak klinički manifestne bolesti u osoba u kojih je već došlo do senzitizacije odnosno, ukoliko se bolest već manifestirala, umanjiti simptome i spriječiti nastanak komplikacija.[1]

Alergen specifična imunoterapija jedina je etiološka terapija alergijskih bolesti, a pokazala se učinkovitom kod respiratornih alergija i alergija na otrov opnokrilaca. Dokazi upućuju na to da bi njezina primjena u osoba s alergijskim rinokonjuktivitisom mogla spriječiti kasniji nastanak astme i smanjiti incidenciju novih alergijskih senzitizacija. Ovakva saznanja su obećavajuća budući da bi značila da je njezinim provođenjem moguće izmijeniti prirodni tijek alergijskih bolesti, no potrebna su daljnja razmatranja navedenog.[48]

Farmakoterapija je osnova liječenja alergijskih bolesti. Primjena protuupalnih lijekova dovodi do olakšanja simptoma i poboljšanja kvalitete života. Pitanje na koje se treba pronaći odgovor u budućnosti je može li ona i zaustaviti progresiju atopijskog marša.[54]

8. ZAKLJUČAK

1. Rezultati dosadašnjih istraživanja ukazuju na korist primjene emolijensa u primarnoj prevenciji alergijskih bolesti zbog djelovanja na funkciju kožne barijere.
2. Preporučeno je ekskluzivno dojenje do navršenih 4 do 6 mjeseca, nakon čega se savjetuje nastavak dojenja barem do 6 mjeseci života, ali uz uvođenje solidne hrane. Nema adekvatnih dokaza koji bi potvrdili sigurnu učinkovitost dojenja kao preventivne mjere no ono je optimalna prehrana za dojenčeta se stoga i savjetuje.
3. Primjena hidroliziranih formula u djece s visokim rizikom za nastanak alergijskih bolesti, a koja ne mogu biti ekskluzivno dojena do dobi od 4-6 mjeseci života, pokazala se učinkovitom u prevenciji nastanka atopijskog ekcema.
4. Nema dokaza kako je izbjegavanje potencijalnih alergena u svrhu sprječavanja nastanka senzitizacije učinkovito te se stoga ne preporuča.
5. Izbjegavanje alergena ima svoje mjesto u sekundarnoj i tercijarnoj prevenciji alergijskih bolesti, a treba se zasnivati na prethodno dokazanoj senzitizaciji.
6. Alergen specifična imunoterapija jedina je etiološka terapija alergijskih bolesti. Učinkovita je mjera sekundarne i tercijarne prevencije, a danas se provodi sublingvalna imunoterapija zbog jednostavnije primjene i rjeđih nuspojava u odnosu na supkutanu imunoterapiju. Rezultati istraživanja ukazuju na mogućnost njegova utjecaja na zaustavljanje daljnje progresije atopijskog marša.
7. Protuupalna terapija osnova je liječenja atopijskih bolesti. Djeluje na olakšanje simptoma i poboljšanje kvalitete života, a moguće je da bi mogla i modificirati tijek atopijskog marša.

9. SAŽETAK

Zbog izrazitog porasta prevalencije alergijskih bolesti tijekom posljednjih desetljeća one su poprimile dimenzije globalne "epidemije". Činjenica da se to dogodilo tijekom relativno kratkog perioda navodi na zaključak da su glavni uzrok promjene u okolišnim faktorima. Preventivne mjere sastoje se u modifikaciji upravo okolišnih čimbenika. Preporučene intervencije čiji je cilj sprječavanje nastanka alergijske senzitizacije su ekskluzivno dojenje do navršenih 4-6 mjeseci života, te potom njegov nastavak barem do 6 mjeseci starosti djeteta uz uvođenje komplementarne hrane. Ostale preporučene mjere primarne prevencije uključuju primjenu hidroliziranih formula u visoko rizične djece koja ne mogu biti ekskluzivno dojena i primjenu probiotika i prebiotika u trudnica, dojilja i dojenčadi. Sve navedene mjere zasnivaju se na slabim dokazima te su zato upitne učinkovitosti. Iz navedenog proizlazi potreba za preispitivanjem njihove efikasnosti u budućnosti. Izbjegavanje alergena u svrhu primarne prevencije se ne savjetuje jer nema dokaza koji bi ukazivali na korist takve intervencije. Alergen specifična imunoterapija, protuupalna farmakoterapija i eliminacija alergena mjere su koje se preporučaju u svrhu sekundarne i tercijarne prevencije atopijskih bolesti.

KLJUČNE RIJEČI: alergijske bolesti, primarna, sekundarna, tercijarna, prevencija

10. SUMMARY

Due to the significant increase in the prevalence of allergic diseases in recent decades they have taken on dimensions of global "epidemic". The fact that it happened during a relatively short period of time suggests that the major cause are changes in environmental factors. Preventive measures consist of a modification of environmental factors. Recommended interventions aimed at preventing the occurrence of allergic sensitization are exclusive breastfeeding up to the age of four to six months of life, and then its continuation until at least until 6 months of age with the introduction of complementary foods . Other recommended primary prevention measures include the use of hydrolysed formulas in high-risk children, who may not be exclusively breastfed and the supplemetation of probiotics and prebiotics in pregnant women, nursing mothers and infants. All these measures are based on weak evidence and therefore of questionable effectiveness. That is the reason why there is a need to review their effectiveness in the future. Avoiding allergens for the purpose of primary prevention is not advised because there is no evidence suggesting the benefits of such intervention. Allergen-specific immunotherapy, anti-inflammatory drug therapy and elimination of allergens are measures recommended for secondary and tertiary prevention of atopic disease.

KEY WORDS: allergic diseases, primary, secondary, tertiary, prevention

11. LITERATURA

1.World Health Organization. Prevention of Allergy and Allergic Asthma; 2002. Preuzeto sa: http://www.worldallergy.org/professional/who_paa2003.pdf (29.4.2015)

2. Pawankar R. Allergic diseases and asthma: a global public health concern and a call to action. World Allergy Organization Journal. 2014; 7(1): 12.

3. Akdis CA. Therapies for allergic inflammation: refining strategies to induce tolerance. Nature Medicine. 2012; 18(15): 736-749.

4. Zheng T, Yu J, Oh MH, Zhu Z.The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma. Allergy, Asthma & Immunology Research. 2011; 3(2): 67-73.

5. Johansson SGO, Tari Haahtela T. World Allergy Organization Guidelines for Prevention of Allergy and Allergic Asthma. International Archives of Allergy and Immunology. 2004; 135: 83-92.

6. Banac S, Rožmanić V, Manestar K, Korotaj- Rožmanić Z i sur. Rising trend in the prevalence of asthma and allergic diseases among school children in the north- west coastal part of Croatia. Journal of Asthma. 2013; 50(8): 810-814.

7. Prescott S, Nowak- Wegrzyn A. Strategies to Prevent or Reduce Allergic Disease. Annals of Nutrition and Metabolism. 2011; 59(1): 28-42.

8. Popescu A, Neamtu ML. Aspects in the prevention and treatment with probiotics in allergic diseases. Acta Medica Transilvanica. 2014; 2(4):295-296.

9. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. British Medical Journal. 1989; 299: 1259-1260.

10. Molloy J, Allen K, Collier F, Tang MLK, Ward AC, Vuillermin P. The Potential Link between Gut Microbiota and IgE-Mediated Food Allergy in Early Life. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2013; 10: 7235-7256.

11. Yang X, Gao X. Role of dendritic cells:a step forward for the hygiene hypothesis. Cellular & Molecular Immunology. 2011; 8(1):12-18.

12. Waligora- Dupriet AJ,Butel MJ. Microbiota and Allergy: From Dysbiosis to Probiotics, Allergic Diseases - Highlights in the Clinic, Mechanisms and Treatment. InTech;2012.

13. Cerf- Benussan N,Gaboriau-Routhiau V. The immune system and the gut microbiota-friends or foes. Nature Reviews Immunology. 2010; 10: 735-744.

14. Penders J, Gerhold K, Thijs C i sur. New insigts into the hygiene hypothesis in allergic diseases. Gut microbes. 2014; 5(2): 239-244.

15. Abrahamsson TR, You Wu R, Jenmalm MC. Gut microbiota and allergy:the importance of the pregnancy period. Pediatric Research. 2015; 77(1-2):214-219.

16. Russel SL, Finlay BB. The impact of gut microbes on allergic diseases. Current Opinion in Gastroeneterology. 2012; 28(6):563-9.

17. Johnson CL, Versalovic J. The Human Microbiome and Its Potential Importance to Pediatrics. Pediatrics. 2012; 129(5): 950-960.

18. Savilahti E, Kukkonen K, Kuitunen M. Probiotics in the Treatment and Prevention of Allergy in Children. WAO Journal. 2009; 2: 69-76.

19. Dharmage sc, Lowe AJ, Matheson MC, Burgess JA, Allen KJ, Abramson MJ. Atopic dermatitis and the atopic march revisited. Allergy. 2014; 69: 17–27.

20. Hamelmann E, Beyer K, Gruber C i sur. Primary prevention of allergy: avoiding risk or providing protection. Clinical and Experimental Allergy. 2007; 38: 233–245.

21. Liu AH. Hygiene theory and allergy and asthma prevention. Paediatric and Perinatal Epidemiology. 2007;21 (3): 2–7.

22. Williams HC, Chalmers JR, Simpson EL. Prevention of atopic dermatitis. Medicine Reports. 2012; 4: 24.

23. Simpson EL, Berry TM, Brown PA, Hanifin JM. A Pilot Study of Emollient Therapy for the Primary Prevention of Atopic Dermatitis. Journal of the American Academy of Dermatology. 2010; 63(4): 587–593.

24. Kneepkens CMF, Brand PLP. Breastfeeding and the prevention of allergy. European Journal of Pediatrics. 2010; 169: 911–917.

25. Walker WA, Iyengar RS. Breast milk, microbiota, and intestinal immune homeostasis. Pediatric Research. 2015; 77: 220-228.

26. Verhasselt V. Oral tolerance in neonates: from basics to potential prevention of allergic disease.Mucosal Immunology. 2010 Jul;3(4):326-333.

27. Muraro A, et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Pediatric Allergy and Immunology. 2004; 15(3):196-205.

28. Chan ES, Cummings C. Dietary exposures and allergy prevention in high-risk infants: a joint position statement of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology and the Canadian Paediatric Society. Paediatrics & Child Health .2013;18(10):545-9.

29. Grimshaw KEC, et al. Infant feeding and allergy prevention: a review of current knowledge and recommendations. A EuroPrevall state of the art paper- infant feeding and allergy prevention. Allergy. 2009; 64: 1407–1416.

30. Szajewska H, Horvath A. Meta-analysis of the evidence for a partially hydrolyzed 100% whey formula for the prevention of allergic diseases. Current Medical Research & Opinion . 2010; 26(2): 423–437.

31. Mavroudi A, Xinias I. Dietary interventions for primary allergy prevention in infants. Hippokratia.2011; 15(3): 216-222.

32. Greer FR, Sicherer SH, MD, Wesley Burks A. Effects of Early Nutritional Interventions on the Development of Atopic Disease in Infants and Children: The Role of Maternal Dietary Restriction, Breastfeeding, Timing of Introduction of Complementary Foods, and Hydrolyzed Formulas. Pediatrics. 2008; 121(1): 183-191.

33. Osborn DA, Sinn JKH. Soy formula for prevention of allergy and food intolerance in infants.The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013;3.

34. Australian Society od Clinical Immunology and Allergy. Allergy prevention in children; 2010.Preuzeto sa: http://www.allergy.org.au/images/stories/aer/infobulletins/2010pdf/AER_Allergy_Prevention_in_Children.pdf (10.5.2015.)

35. Ismail IH, Licciardi PV, Tang MLK. Probiotic effects in allergic diseases. Journal of Paediatrics and Child Health.2013; 49: 709-715.

36. Osborn DA, Sinn JKH. Prebiotics in infants for prevention of allergy. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013;3.

37. Ouwehand AC. Antiallergic Effects of Probiotics. The Journal of Nutrition. 2007; 137(3): 7945-7975.

38. Fiocchi et al. World Allergy Organization Journal. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics.2015; 8: 4.

39. Dotterud CK, Storro O, Johnsen R, Oien T. Probiotics in pregnant women to prevent allergic disease: a randomized, double- blind trial. British Journal of Dermatology.2010; 163: 616- 623.

40. Fiocchi et al. World Allergy Organization Journal. Clinical Use of Probiotics in Pediatric Allergy (CUPPA):A World Allergy Organization Position Paper. 2012; 5(11): 148–167.

41. Collado MC, Rautava S, Isolauri E , Salminen S. Gut microbiota: a source of novel tools to reduce the risk of human disease?. Pediatrich Research. 2015; 77(1-2): 182-188.

42. Osborn DA, Sinn JKH . Prebiotics in infants for prevention of allergic diseases. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013;3.

43. Huiyan W, Yuhe G, Juan W i sur. The Importance of Allergen Avoidance in High Risk Infants and Sensitized Patients: A Meta-analysis Study. Allergy, Asthma & Immunology Research. 2014; 6(6): 525-534.

44. Haahtela T, Valovirta E, Kauppi P i sur. The Finnish Allergy Programme 2008-2018 - scientific rationale and practical implementation. Asia Pacific Allergy. 2012; 2(4): 275–279.

45. Passalacqua G. The use of single versus multiple antigens in specific allergen immunotherapy for allergic rhinitis: review of the evidence. Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology. 2014; 14(1): 20-24.

46. Rožmanić V. Uzročno liječenje alergija. Paediatria Croatica. 2012; 56(1): 135-140.

47. Danielsen RD, MacConnell LS. Allergic Rhinitis & Immunotherapy Hope or Hype. Clinician Reviews. 2014;24(3):34-40.

48. Smith WB. Allergen immunotherapy. Australian Prescriber. 2014; 37(3): 87-89.

49. Lugović- Mihić L, Duvančić T. Uloga imunoterapije u prevenciji alergijskih bolesti. Acta Medica Croatica. 2011; 65(2): 195- 201.

50. Jacobsen L, Wahn U, Bilo MB. Allergen-specific immunotherapy provides immediate, long-term and preventive clinical effects in children and adults: the effects of immunotherapy can be categorised by level of benefit -the centenary of allergen specific subcutaneous immunotherapy. Clinical and Translational Allergy. 2012; 2: 8.

51. Lipozenčić J, i sur. Alergijske i imuinosne bolesti. Medicinska naklada; 2011.

52. Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, Lockey RF, Blaiss RS. WAO White Book on Allergy:Update2013; 2013.

Preuzeto sa:

http://www.worldallergy.org/UserFiles/file/WhiteBook2-2013-v8.pdf (29.05.2015.)

53. Scadding GK, Durham SR, Mirakian R i sur. BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis. Clinical and Experimental Allergy. 2008; 38: 19–42.

54. Warner JO. Future aspects of pharmacological treatment to inhibit the allergic march. Pediatric Allergy and Immunology. 2001; 12 (14): 102–107.

55. Akdis et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. Allergy. 2006; 61: 969–987.

56. Leung TNH, Hon KL. Eczema therapeutics in children: what do the clinical trials say?. Hong Kong Medical Journal. 2015; 21.

57. Katayama I, Kohno Y, Akiyama K i sur. Japanese Guideline for Atopic Dermatitis 2014. Allergology International. 2014;63:377-398.

58. Passalacqua G, Baiardini I, Senna G , Canonica GW. Adherence to pharmacological treatment and specific immunotherapy inallergic rhinitis. Clinical & Experimental Allergy. 2012; 43: 22–28.

59. Poje G, Branica S. Smjernice za liječenje alergijskog rinitisa – uloga intranazalnih kortikosteroida. Medicus . 2013;22(2): 89-95.

60. Verona E, Čičak B, Štefanović IM. Principi dugotrajnog liječenja astme u djece. Paediatria Croatica. 2007; 51 (1): 80-84.

61. Gudelj I, Miše K. Smjernice za liječenje astme- uloga IKS-a. Medicus 2013;22(1):13-20.

62. Pfefferle PI, Renz H. Microbial Exposure and Onset of Allergic Diseases – Potential Prevention Strategies?. Allergology International. 2014;63:3-10.

63. Rutkowski K, Sowa P, Rutkowska-Talipska J, Sulkowski S, Rutkowski R. Allergic diseases: the price of civilisational progress. Postepy Dermatologii i Alergologii. 2014; 31(2): 77–83.

12. ŽIVOTOPIS

Mia Prebeg rođena je 10. siječnja 1991. godine u Rijeci. Završila je osnovnu školu "Milan Brozović" u Kastvu te potom Prvu riječku hrvatsku gimnaziju. Studij medicine na Medicinskom fakultetu u Rijeci upisala je 2009. godine te ga završila u redovnom roku 2015. godine. Služi se engleskim, talijanskim i njemačkim jezikom.