

# Alergija na kravljje mlijeko

---

Mijač, Silvija

Master's thesis / Diplomski rad

2014

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:435273>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-18**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine  
Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Silvija Mijač**

**Alergija na kravljje mlijeko – važnost  
ekspozicijskog pokusa za potvrdu  
dijagnoze**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2014.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu Klinike za pedijatriju Medicinskog fakulteta i KBC-a Zagreb pod vodstvom prof. Dr. Sc. Duške Tješić-Drinković i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

Mentor rada: prof.dr.sc. Duška Tješić-Drinković

## **POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU:**

BIS – Bolnički informacijski sustav

CAST-ELISA – engl. *cellular antigen stimulation test* (test stanične stimulacije antigenom)

ECP – engl. *eosinophil cationic protein* (eozinofilni kationski protein)

HZZO – Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje

IgE – imunoglobulini E

IL-4 – interleukin 4

KBC – klinički bolnički centar

MKB – Međunarodna klasifikacija bolesti

PATCH-TEST – kožni okluzijski test

SKIN-PRICK TEST – kožni ubodni test

TNF- $\alpha$  – engl. *tumor necrosis factor -  $\alpha$*  (faktor tumorske nekroze)

# SADRŽAJ:

|                                           |    |
|-------------------------------------------|----|
| 1.UVOD .....                              | 1  |
| 1.1.EPIDEMIOLOGIJA.....                   | 1  |
| 1.2.PATOGENEZA.....                       | 3  |
| 1.3.KLINIČKA SLIKA.....                   | 5  |
| 1.4.DIJAGNOSTIKA.....                     | 6  |
| 1.4.1.LABORATORIJSKE PRETRAGE .....       | 7  |
| 1.4.2.ELIMINACIJSKA DIJETA .....          | 8  |
| 1.4.3.EKSPOZICIJSKI POKUS .....           | 9  |
| 1.5.TERAPIJSKI POSTUPAK .....             | 10 |
| 1.6.PROGNOZA .....                        | 11 |
| 1.7.PREVENCIJA .....                      | 11 |
| 2.HIPOTEZA.....                           | 12 |
| 3.CILJEVI RADA .....                      | 12 |
| 4.METODE .....                            | 13 |
| 5.REZULTATI .....                         | 15 |
| 5.1.Rezultati ekspozicijskog pokusa ..... | 17 |
| 6.RASPRAVA .....                          | 18 |
| 7.ZAKLJUČAK.....                          | 24 |
| 8.ZAHVALE .....                           | 25 |
| 9.LITERATURA .....                        | 26 |
| 10.ŽIVOTOPIS .....                        | 29 |
| 11.PRILOG .....                           | 30 |

## SAŽETAK

„Alergija na kravljе mlijeko – važnost ekspozicijskog pokusa za potvrdu dijagnoze“,  
Silvija Mijač.

Alergija na kravljе mlijeko najčešća je alergija u dječjoj dobi, obuhvaća oko 2% djece mlađe od 2 godine. „Zlatnim standardom“ u dijagnostici smatra se ekspozicijski pokus. Međutim, ekspozicijski pokus se kod određenog broja djece ne provede, već se dijagnoza postavlja samo na temelju kliničke slike i povoljnog odgovora na eliminacijsku dijetu.

Cilj ovog rada bio je potvrditi važnost ekspozicijskog pokusa u dijagnostici alergije na kravljе mlijeko.

Ovo retrospektivno istraživanje obuhvatilo je dojenčad koja je u razdoblju od siječnja 2010. do prosinca 2013. bila liječena u službi Zavoda za gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu KBC-a Zagreb zbog postavljene sumnje na alergiju na kravljе mlijeko. Izdvojena je podskupina od 36 djece (18 djevojčica i 18 dječaka), kod kojih je proveden ekspozicijski pokus. Analizirali su se dob pojave simptoma, vodeći simptomi, utjecaj pozitivne obiteljske anamneze na ishod ekspozicijskog pokusa, rezultati laboratorijskih pretraga i eliminacijske dijetе i rezultati ekspozicijskog pokusa. Podaci su obrađeni metodama deskriptivne statistike i  $\chi^2$  „Fisher exact“ testom, a kao razina značajnosti određen je  $p < 0,05$ .

Medijan dobi u kojoj je postavljena sumnja na alergiju na kravljе mlijeko bio je 2.75 mjeseci (raspon 0.5-10.5). Ekspozicijski pokus bio je pozitivan u 17/36 pacijenata. Statističkom analizom nije utvrđena povezanost pozitivne obiteljske anamneze i rezultata ekspozicijskog pokusa.

Ovo je istraživanje pokazalo da je više od polovine djece imalo netočno postavljenu dijagnozu samo na temelju kliničke slike. Bez potvrde dijagnoze ekspozicijskim pokusom, i ta bi djeca neopravdano nastavila prehranu dijetalnim pripravcima, što je nepotreban trošak za zdravstveni sustav i nepotrebno opterećenje samoj obitelji.

## SUMMARY

„Cow's milk allergy – diagnostic importance of oral challenge test“, Silvija Mijač.

Cow's milk allergy is the most common food allergy in infants and young children and it includes 2% of children under the age of 2.

Oral challenge test is considered the gold standard for diagnosis of cow's milk allergy. However, in a number of children, oral challenge test was not implemented in diagnosis and diagnosis is only based on clinical symptoms and positive outcome of elimination diet.

The aim of this study was to confirm the diagnostic importance of oral challenge test.

This retrospective study included infants who had been treated for suspected cow's milk allergy, at the Department of gastroenterology, hepatology and nutrition of KBC Zagreb from first of January 2010 to thirty-first of December 2013.

36 of respondents (18 girls and 18 boys) who underwent oral challenge test were selected.

We analyzed the age of onset of the symptoms, leading symptoms, family history, laboratory tests results, elimination diet results and results of oral challenge test. Data were analyzed by descriptive statistics methods and by  $\chi^2$  „Fisher exact“ test.

Median age of suspicion of cow's milk allergy was 2.75 months (interval 0.5-10.5). Oral challenge test was positive in 17/36 respondents. Statistical analysis showed that there was no correlation between family history and oral challenge test results.

This study showed that more than half of the respondents had incorrect diagnosis, based only at clinical symptoms.

Those children would be unnecessarily subjected to elimination diet, and that would be burden for the health system and also for their families.

# **1.UVOD**

Alergija na kravlje mlijeko je imunološki posredovana, štetna, uglavnom neočekivana reakcija, koja nastupa nakon ponavljano unosa proteina koji se nalaze u kravljem mlijeku. Alergija na kravlje mlijeko manifestira se objektivnim kliničkim simptomima i znakovima čija je pojava potaknuta unosom proteina iz kravljeg mlijeka u dozama koje zdravi ljudi toleriraju normalno, bez pojave preosjetljivosti (Fiocchi A et al., 2010).

## **1.1.EPIDEMIOLOGIJA**

Prema podacima dosadašnjih istraživanja, od 5 do 15% djece ima simptome alergije na kravlje mlijeko, a dijagnoza se potvrdi u otprilike 2% djece mlađe od 2 godine (Host, 2002.; Heine et al., 2002). Alergija na kravlje mlijeko se smatra najčešćim oblikom alergije u dječjoj dobi i zbog učestalosti danas spada u skupinu globalnih zdravstvenih problema (Heine RG et al., 2002.; Oyoshi MK et al., 2014.)

Incidencija alergije na kravlje mlijeko je značajno niža kod dojene djece u odnosu na djecu na umjetnoj prehrani (Vandenplas et al., 2007.).

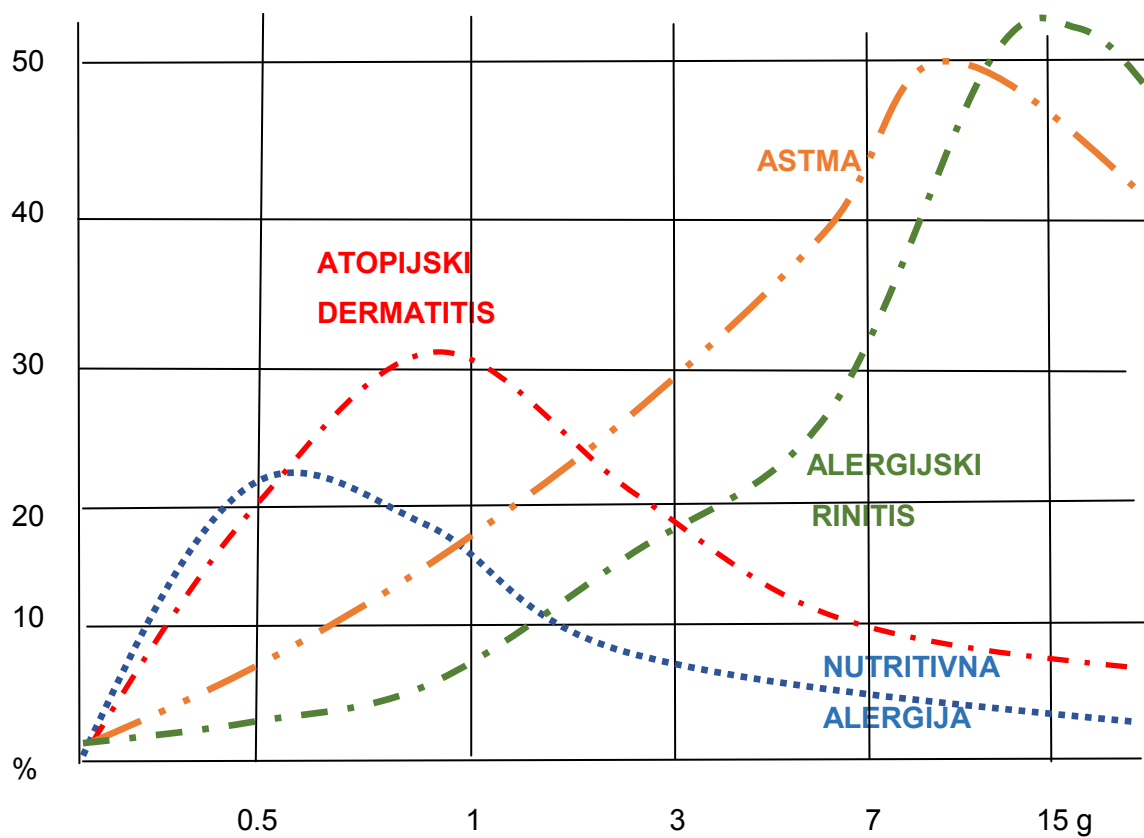
Prevalencija alergije na kravlje mlijeko u novorođenačkoj dobi iznosi 0.21 %, a kod prematurusa iznosi čak 0.35 % (Fiocchi A et al., 2010). Općenito se smatra da je prijavljena prevalencija alergije na kravlje mlijeko i globalno alergije na hranu nerealno visoka, tj. mnogo veća nego što bi bila da se dijagnoza rano provjeri ekspozicijskim pokusom u strogo kontroliranim uvjetima (Fiocchi A et al., 2010).

Istovremena alergijska reakcija na druge vrste hrane razvija se kod 50% pacijenata, a alergija na inhalacijske alergene razvija se kod 50-80% pacijenata koji imaju alergiju na kravlje mlijeko (Halken & Host, 2014).

Važnost alergije na kravlje mlijeko jest i u tome što je to često prva alergijska reakcija u životu. Tako većina djece „preraste“ alergiju i kasnije tolerira mlijeko. Međutim, iz te skupine djece regrutira se velik broj onih koji će kasnije u životu imati neku drugu alergijsku bolest (npr. alergijski rinitis, astmu, atopijski dermatitis). Ova se



pojava zove atopijski (alergijski) marš (vidi Sliku 1.) i upozorava na važnost prevencije alergije na kravlje mlijeko u ranom životu.



**Slika 1.** Atopijski marš: prevalencija simptoma/alergijskih bolesti ovisno o dobi

## **1.2.PATOGENEZA**

Alergija na kravlje mlijeko je imunološki posredovana reakcija na proteine iz kravljeg mlijeka. Ti proteini predstavljaju stranu tvar za organizam, no većina djece na njih razvija toleranciju. Međutim, kod određenog broja djece dolazi do poremećaja u razvoju tolerancije i nastane preosjetljivost. Alergijska reakcija na kravlje mlijeko nastaje nakon ponavljane izloženosti alergenima iz kravljeg mlijeka. Predstavlja neželjenu (patološku) reakciju koja posljedično može oštetiti različita tkiva i organe. Imunološka podloga reakcije razlikuje alergiju na kravlje mlijeko od drugih štetnih reakcija na mlijeko koje nisu alergijske prirode kao što je na primjer nepodnošenje kravljeg mlijeka zbog intolerancije laktoze tj. nedostatka laktaze (Bahna, 2002). Abnormalna reakcija na proteine kravljeg mlijeka može biti posljedica imunološkog odgovora na samo jedan protein ili istovremena reakcija na više proteina, a može uključivati bilo koji od četiri oblika reakcija preosjetljivosti (Høst A, 1994).

Alergijske reakcije na kravlje mlijeko prema tipu reakcije dijele se u 2 osnovne skupine:

- Posredovane imunoglobulinima E
- Druge reakcije (koje nisu posredovane s IgE i miješane reakcije)

Kod IgE posredovanih reakcija, pri prvom kontaktu s alergenom dolazi do senzibilizacije tj. limfociti T potiču limfocite B na stvaranje IgE protutijela koji se vežu na bazofile i mastocite. Pri ponovnom kontaktu s istim alergenom dolazi do degranulacije bazofila i mastocita i oslobađanja upalnih medijatora.

Reakcije koje nisu IgE posredovane su: preosjetljivost posredovana stanicama (dolazi do aktivacije limfocita T) i miješane reakcije.

Alergijske reakcije na kravlje mlijeko javljaju se s različitim vremenskim odmakom te se prema tome klinički mogu podijeliti u 2 skupine:

- rane
- kasne

Rane (akutne) alergijske reakcije nastaju unutar 2 sata nakon unosa alergena u organizam (najčešće ingestijom). Takve su reakcije najčešće IgE posredovane.

Kasne (odgođene) reakcije javljaju se kasnije, više od 2 sata nakon ingestije kravljeg mlijeka, a najčešće su miješane reakcije ili posredovane limfocitima T.

Alergeni kravljeg mlijeka mogu se, prema strukturi i biološkom učinku, podijeliti u 2 glavne skupine: proteine sirutke i kazeinske proteine. Najčešći alergeni u kravljem mlijeku su:  $\beta$ -laktoglobulin,  $\alpha$  s1-kazein,  $\alpha$  s2-kazein i  $\kappa$ -kazein. Senzibilizacija se najčešće događa na  $\beta$ -laktoglobulin koji je ujedno i najzastupljeniji protein u kravljem mlijeku. Koncentracija  $\beta$ -laktoglobulina u kravljem mlijeku je 4000000 ng/ml, dok je u majčinom mlijeku njegova koncentracija 1-1.5 ng/ml. Alergeni iz mlijeka sličnih životinjskih vrsta pokazuju križnu reaktivnost, odnosno između proteina u mlijeku različitih vrsta postoji velika homologija te je uobičajeno da je osoba istodobno alergična na mlijeko više životinjskih vrsta.

Alergenost kravljeg mlijeka može se umanjiti različitim tehnološkim procesima u proizvodnji kao što su: primjena visoke temperature i tlaka, enzimska hidroliza i fermentacija (Bu et al., 2013). Ovi se postupci koriste u pripremi posebnih mliječnih pripravaka za prehranu alergične djece.

Alergeni iz kravljeg mlijeka najčešće ulaze u organizam konzumacijom kravljeg mlijeka. Međutim, mogu ući i izravnim kožnim kontaktom s alergenima ili udisanjem para kravljeg mlijeka. Stoga se senzibilizacija može dogoditi iako dijete nije nikad prije konzumiralo kravlje mlijeko, o čemu valja voditi računa pri diferencijalnoj dijagnozi. Rijetko se dijete može senzibilizirati kad proteini kravljeg mlijeka koje je konzumirala majka prijeđu u majčino mlijeko te na takav način posredno uđu u djetetov probavni trakt. To je slučaj kod 0.5 % svih alergijskih reakcija na kravlje mlijeko (Høst A, 1994). Još se rjeđe senzibilizacija može dogoditi već in utero, transplacentarnim prijelazom alergena (Hamburger, 1990).

Do alergije na kravlje mlijeko može doći u bilo kojoj životnoj dobi, počevši od rođenja, no najčešće se simptomi alergije prvi put javljaju u dojenačkoj dobi i to nakon uvođenja kravljeg mlijeka u prehranu, kod umjetne prehrane ili dvovrsne mliječne prehrane (Fiocchi A et al., 2010).

Zdrave pojedince odlikuje oralna tolerancija koja predstavlja supresiju neželjenog i štetnog imunološkog odgovora na antigene koji su uneseni u organizam. Kod njih postoji ravnoteža između imunosupresije i senzitivizacije te ne dolazi do nikakve reakcije nakon konzumacije kravljeg mlijeka. Ta ravnoteža ovisi o nekoliko

različitih čimbenika kao što su: doza antigena, njegova priroda, genetska predispozicija svakog pojedinca, učestalost izlaganja djeteta antigenu, dob u kojoj je dijete prvi puta izloženo antigenu te njegovom imunološkom statusu. Mehanizam razvoja tolerancije na pojedine antigene vrlo je složen te još uvijek nije u potpunosti razjašnjen.

### 1.3.KLINIČKA SLIKA

Alergija na kravljje mlijeko prezentira se širokim spektrom kliničkih simptoma i znakova od kojih nijedan nije specifičan i patognomoničan za alergiju na kravljje mlijeko. Simptomi se mogu očitovati na gastrointestinalnom, dišnom sustavu te koži. Najčešći tipovi kliničkih slika navedeni su u Tablici 1.

**Tablica 1.** Tipovi kliničkih slika alergije na kravljje mlijeko

|                        |                                                                                                                                                                                           |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>PROBAVNI SUSTAV</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• sindrom alergijskog kolitisa</li> <li>• alergijski gastroenteritis</li> <li>• alergijski proktitis</li> <li>• alergijska enteropatija</li> </ul> |
| <b>DIŠNI SUSTAV</b>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• astma provocirana hranom</li> </ul>                                                                                                              |
| <b>KOŽA</b>            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• atopijski dermatitis</li> <li>• urtikarija</li> </ul>                                                                                            |

Otprilike 50-60 % bolesnika ima gastrointestinalne simptome, 50% pacijenata ima kožne simptome a 20-30% respiratorne simptome (Halken & Host, 2014). Većina pacijenata ima dva ili više simptoma od strane dva ili više organska sustava (Halken & Host, 2014).

Najčešći simptomi i klinička stanja bi trebala pobuditi sumnju na alergiju na kravljje mlijeko s probavnim manifestacijama su:

- proljev
- subakutno povraćanje

- stolice s primjesom krvi i/ili sluzi (kod dojenčadi)
- opstipacija (koja ne reagira na uobičajene terapijske postupke)
- gastroezofagealni refluks
- akutne reakcije probavnog sustava (nakon unosa kravljeg mlijeka)
- gastrointestinalni simptomi kod djeteta s atopijskim dermatitisom

Uz to, moguće je i da dijete ima i osip, a najrjeđi su respiratorni simptomi.

Rane alergijske reakcije (unutar 2 sata od ingestije) najčešće se manifestiraju kliničkom slikom urtikarije, angioedema, povraćanja ili akutnom egzacerbacijom atopijskog dermatitisa. Kasne alergijske reakcije najčešće se manifestiraju kliničkom slikom atopijskog dermatitisa ili subakutnim simptomima gastrointestinalnog sustava. Teške (opasne) kliničke slike alergije na kravlje mlijeko su rijetka pojava. Najteži klinički oblik alergije na kravlje mlijeko je anafilaktička reakcija koja predstavlja životno ugrožavajuću situaciju i zahtijeva neodgodivu medicinsku intervenciju. Incidencija teških kliničkih slika manja je u dojene djece.

Simptomi alergije na kravlje mlijeko najčešće se javljaju u prvih nekoliko mjeseci života. Pojava simptoma nakon dvanaestog mjeseca života, odnosno poslije navršene prve godine života, vrlo je rijetka (Høst A, 1994).

Simptome najčešće prijavljuju roditelji koji, potaknuti brigom o djetetu i svojim vlastitim strahom, ponekad mogu dati i pogrešne anamnestičke podatke o djetetu ili pogrešno tumačiti opažene pojave. Kod uzimanja anamneze važno je doznati podatke o količini i vrsti ingestiranog mlijeka i o tome koliko je vremena prošlo od ingestije do pojave prvih simptoma te detaljan opis simptoma.

Već temeljem anamneze može se ponekad s velikom vjerojatnošću otkloniti dijagnoza alergije na kravlje mlijeko, neovisno o dojmovima roditelja o uzročno-posljedičnoj vezi konzumiranja mlijeka i simptoma.

## **1.4.DIJAGNOSTIKA**

Dijagnoza alergije na kravlje mlijeko egzaktno se postavlja nakon ekspozicijskog pokusa. Tradicionalna dijagnostika obuhvaća sljedeće postupke:

anamnezu, fizikalni pregled, laboratorijske pretrage, eliminacijsku dijetu, te dodatne ciljane pretrage.

### **1.4.1.LABORATORIJSKE PRETRAGE**

Laboratorijski testovi koji se najčešće koriste u dijagnostici alergije na kravlje mlijeko su:

- kožni ubodni test („*Skin-prick*“ test)
- kožni okluzijski test („*patch*“ test)
- ukupni IgE
- specifični IgE

Od ostalih laboratorijskih testova još se koriste:

- *CAST-ELISA* (prema eng. *cellular antigen stimulation test*, test stanične stimulacije antigenom )
- određivanje koncentracije citokina u stolici i serumu (IL-4, TNF- $\alpha$ )
- određivanje markera eozinofilne aktivacije u stolici (ECP)

„*Skin-prick*“ test provodi se tako da se na volarnu stranu podlaktice u razmacima od 3 mm do 5 mm kapne po jedna kap od svakog alergena, te za kontrolnu usporedbu reakcija pri interpretaciji rezultata testa kap histamina i kap pufera. Ovaj je test dokaz senzibilizacije na specifični antigen. U slučaju da je pacijent prethodno senzibiliziran na taj alergen, pojavit će se indurat  $\geq 3$  mm (zbog oslobađanja histamina iz mastocita dermisa). Ovim testom ispituje se atopijsku predispoziciju pojedinca (sklonost pojedinca da pretjerano reagira na pojedini antigen). Ako je test pozitivan, to je dokaz IgE posredovane alergijske reakcije u koži. Negativan test znači da pacijent vjerojatno nema IgE posredovanu alergijsku reakciju, ali ne isključuje drugi tip alergijske reakcije. Pozitivna prediktivna vrijednost „*skin-prick*“ testa je 60%, dok je negativna prediktivna vrijednost testa između 90 i 95%, što znači da ovaj test nije dovoljno diskriminirajući u dijagnostici alergije na

kravlje mlijeko. Prednost „*skin-prick*“ testa je u tome što se istovremeno može testirati senzibilizacija na više alergena. „*Skin-prick*“ test nije nužno učiniti ukoliko postoje uvjeti da se napravi ekspozicijski pokus i postoji adekvatno znanje kliničara da ga provede i interpretira (Fiocchi A et al., 2010).

Visoke vrijednosti specifičnog IgE dokaz su senzibilizacije na specifični antigen. Ova metoda ima sličnu osjetljivost i specifičnost kao i *skin-prick* test. Kod djece s ranim alergijskim reakcijama češće nalazimo povišen specifični IgE i pozitivan skin-prick test, nego kod djece s kasnim alergijskim reakcijama.

Visoke vrijednosti ukupnog IgE pokazuju sklonost pojedinca alergiji (atopijsku predispoziciju), međutim, nisu dokaz alergije. Kod pacijenata kod kojih se sumnja na alergiju posredovanu IgE protutijelima, a planira se napraviti ekspozicijski pokus nije potrebno mjeriti razinu serumskih specifičnih IgE (Fiocchi A et al., 2010).

*CAST-ELISA* je *in vitro* test stimulacije bazofilnih limfocita. U testu se detektira degranulacija bazofila nakon inkubacije s antigenima.

## **1.4.2.ELIMINACIJSKA DIJETA**

„Zlatni standard“ u dijagnostici alergije na kravlje mlijeko čine eliminacijska dijeta i ekspozicijski pokus (Vandenplas et al., 2007.). Eliminacijska dijeta jedan je od najvažnijih dijagnostičkih postupaka (Høst A, 1994).

Eliminacijska dijeta kod djece na umjetnoj prehrani podrazumijeva prehranu bez kravljeg mlijeka tijekom 2-4 tjedna. U tom periodu djeca konzumiraju hidrolizirane mliječne pripravke za dojenčad. Eliminacijska dijeta kod isključivo dojene djece podrazumijeva privremenu eliminaciju kravljeg mlijeka iz majčine prehrane 2-4 tjedna, s time da se dojenje ne prekida.

Nestanak ili smanjenje simptoma na eliminacijskoj dijeti govori u prilog alergije na kravlje mlijeko. Ukoliko se simptomi tijekom eliminacijske dijeta ne povuku, vjerojatnije je riječ o nekoj drugoj dijagnozi.

### **1.4.3.EKSPOZICIJSKI POKUS**

Nakon uspješne eliminacijske dijeta, sljedeći dijagnostički korak trebao bi biti ekspozicijski pokus, idealno ubrzo nakon povlačenja simptoma odnosno do 4 tjedna nakon početka dijetalne prehrane.

Ekspozicijski pokus je *in vivo* dijagnostički test za dokazivanje ili isključivanje dijagnoze alergije na kravlje mlijeko te on danas predstavlja zlatni standard u dijagnostici (Järvinen KM & Chatchatee P, 2009).

Ekspozicijski se pokus može provesti na nekoliko načina: kao otvoreni pokus bez zaslijepljivanja ili kao slijepi pokus (jednostruko ili dvostruko). Tijekom samog pokusa dijete konzumira točno određene količine kravljeg mlijeka u točno propisanim vremenskim razmacima. Pacijenti se prate tijekom pokusa, a cilj je praćenja vidjeti hoće li se razviti klinička reakcija.

Pokus je pozitivan tj. alergija je dokazana, ako je došlo do pojave kliničkih simptoma ili znakova nakon ingestije kravljeg mlijeka. Pozitivan je pokus dokaz alergije. Kliničke reakcije tijekom provokacijskog pokusa mogu biti rane (akutne), unutar 2 sata od ingestije kravljeg mlijeka, ili kasne (odgođene) koje se javljaju nakon više od 2 sata od ingestije (Halken & Host, 2014). Oblik kliničke reakcije ne mora nužno biti isti kod svake pojedine ekspozicije kravljem mlijeku.

Negativan ekspozicijski pokus znači da nakon ekspozicije nije došlo do pojave kliničkih simptoma ili znakova te on isključuje alergiju na kravlje mlijeko (Fiocchi A et al., 2010). S obzirom da se neki oblici kasne reakcije dogode i nakon 2-3 tjedna, to je minimalno razdoblje promatranja prije odluke o rezultatu ekspozicijskog testa (pozitivan/negativan).

Kod djece s izrazito pozitivnim laboratorijskim nalazima u smislu IgE senzibilizacije preporuča se odgoditi ekspozicijski pokus.

Unatoč tome što se danas smatra zlatnim standardom u dijagnostici, ekspozicijski pokus ima i neke nedostatke. Izvedba samog testa je kompleksna i zahtijeva stručnu osposobljenost liječnika i ostalog medicinskog osoblja. Ovaj test ujedno nosi sa sobom i određene rizike, odnosno mogućnost razvoja neželjenih reakcija, od kojih je najopasnija anafilaktička reakcija. S obzirom na spomenute rizike, liječnik treba odgovorno procijeniti postoji li opravdana indikacija za provođenje ekspozicijskog pokusa.



## **1.5.TERAPIJSKI POSTUPAK**

Terapija kod dokazane alergije na kravlje mlijeko, kod djeteta na umjetnoj prehrani je restriksijska dijeta. Umjesto kravljeg mlijeka, u prehranu se uvode mliječni pripravci za dojenčad sa smanjenom alergenošću koji predstavljaju dobru alternativu (Vandenplas et al., 2014). U takvim se dojenačkim mliječnim pripravcima proteini kravljeg mlijeka hidroliziraju tj. tehnološkim postupcima im se smanji alergenost, vrši se hidroliza proteina te izlaganje vrlo visokim temperaturama i tlaku te ultrafiltracija. Preporučuju se potpuno hidrolizirani pripravci, u kojima je veličina peptidnih ostataka manja od 1500 kDa, dok se djelomično hidrolizirane formule ne bi trebale koristiti zbog toga što sadržavaju preveliku količinu alergena koja može podržavati alergiju (Halken & Host, 2014).

Dijetu treba provoditi do 12. mjeseca života ili najmanje šest mjeseci. Nakon toga treba ponoviti ekspozicijski pokus kako bi se utvrdilo je li se razvila tolerancija.

Pripravci na bazi soje i mlijeko drugih životinja se ne preporučaju jer često dolazi do križne reaktivnosti. (Bunyavanich et al., 2014).

Terapija kod djeteta na mjačinom mlijeku temelji se na majčinoj restriksijskoj dijeti, a dojenje se nastavlja.

Važno je točno utvrditi ima li indikacije za višemjesečnu restriksijsku dijetu. Ukoliko je dijete alergično, a kravlje mlijeko mu se ne izostavi iz prehrane, čak i kad nije impresivna klinička slika može s vremenom doći do zastoja u rastu i oštećenja crijeva te drugih tkiva i organa. S druge strane, ako se dijete nepotrebno izlaže restriksijskoj dijeti, i to može doći do štetnih posljedica za rast i razvoj.

Terapijski postupci, čiji se učinak još istražuje i zasad se ne primjenjuju rutinski u dojenčadi s alergijom na kravlje mlijeko su oralna i sublingvalna imunoterapija (Keet et al., 2012). Oralna imunoterapija se temelji na oralnom unosu alergena iz kravljeg mlijeka, s time da se količina alergena koji se unosi postupno povećava te se tako vrši desenzitizacija pacijenata (Halken & Host, 2014). Oralna imunoterapija je efikasnija od sublingvalne, ali ujedno ima i više popratnih sistemskih učinaka (Keet et al., 2012). Međutim, oralna se imunoterapija smatra vrlo uspješnom metodom kojom se sprečavaju buduće neželjene reakcije na alergene kod pacijenata (Levy MB et al.).

## **1.6.PROGNOZA**

Djetetova prognoza ovisi o njegovoj dobi i koncentraciji specifičnih IgE protutijela u trenutku postavljanja dijagnoze (Shek et al., 2004.). Računa se da većina djece preraste alergiju na kravlje mlijeko, odnosno počne tolerirati bjelančevine kravljeg mlijeka: otprilike trećina u drugoj godini života, još dvadesetak posto u trećoj godini života, a u dobi od 5 godina računa se da 80% djece više nema simptome alergije uzrokovane mlijekom (Fiocchi A, 2010.).

Ova vrsta alergije često prethodi razvoju alergija na druge vrste hrane kao što su jaja i kikiriki, a određen broj djece može imati istovremenu alergiju na više vrsta hrane (vidi Sliku 1.).

## **1.7.PREVENCIJA**

Kao primarna prevencija alergije na kravlje mlijeko već se dugo preporuča dojenje (Isolauro et al., 1999.). Majčino mlijeko bolje je u prevenciji alergije na kravlje mlijeko od hidroliziranih mliječnih pripravaka za dojenčad (Osborn & Sinn, 2006.). Kod nedojene djece, s visokim rizikom od alergije, opravdan je izbor djelomičnih ili potpunih hidroliziranih mliječnih pripravaka za dojenčad kao metoda prevencije (Osborn & Sinn, 2006.).

U trudnoći nije potrebna eliminacijska dijeta majke. Preporuča se uzimanje probiotika, iako njihov učinak nije dokazan.

## **2.HIPOTEZA**

Vjerodostojnost dijagnoze alergije na kravlje mlijeko, postavljene samo na temelju kliničkih simptoma i odgovora na eliminacijsku dijetu je mala. Izbjegavanje ekspozicijskog pokusa u prvotnom postupku dijagnostike uzrok je neopravdano visoke incidencije dijagnoze alergije na kravlje mlijeko i dovodi do nepotrebnih dijetetskih ograničenja u djece s pogrešnom dijagnozom.

## **3.CILJEVI RADA**

Opći cilj ovog rada bio je potvrditi važnost ekspozicijskog pokusa u dijagnostici alergije na kravlje mlijeko u dojenačkoj dobi na uzorku djece s radnom dijagnozom nutritivne alergije koja su podvrgnuta pokusu opterećenja.

Specifični ciljevi ovog rada bili su:

- utvrditi učinak eliminacijske dijetete u djece sa sumnjom na alergiju na kravlje mlijeko
- utvrditi udio bolesnika u kojih se sumnja na alergiju na kravlje mlijeko potvrdila ekspozicijskim pokusom
- utvrditi povezanost pozitivne obiteljske anamneze i dokazane alergije na kravlje mlijeko
- procijeniti uštedu na dijetetskoj hrani ostvarenu odbacivanjem dijagnoze alergije na kravlje mlijeko temeljem ekspozicijskog pokusa u ispitanom uzorku

## 4.METODE

Ovo retrospektivno istraživanje obuhvatilo je dojenčad s opravdanom sumnjom na alergiju na kravlje mlijeko koja je u razdoblju od 1.1.2010. do 31.12.2013. godine bila liječena u službi Zavoda za gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu Kliničkog bolničkog centra Zagreb, uključujući stacionar, dnevnu bolnicu i polikliniku. Između njih, izdvojena je poskupina od 36 djece, 18 djevojčica i 18 dječaka, koji su podvrgnuti ekspozicijskom pokusu.

Sumnja na alergiju na kravlje mlijeko bila je postavljena na temelju sljedećih kliničkih simptoma i znakova: gastrointestinalnih (povraćanje, proljev, krvave stolice, grčevi) dermatoloških (dermatitis, angioedem, urtikarija) i općih simptoma (zastoj u rastu tj. neadekvatan napredak na tjelesnoj masi, anafilaktička reakcija).

Podaci o postavljenoj sumnji na alergiju na kravlje mlijeko, kliničkim simptomima i provedenom ekspozicijskom pokusu dobiveni su retrospektivnim pretraživanjem pacijenata u Bolničkom informacijskom sustavu (BIS-u) po sljedećim otpusnim dijagnozama, kako su definirane u Međunarodnoj klasifikaciji bolesti (MKB, 10. revizija):

- Alergijski i dijetetski gastroenterokolitis i kolitis (K52.2)
- Druge neinfektivne upale tankog i debelog crijeva (K52)
- Neinfektivni gastroenterokolitis i kolitis, nespecificiran (K52.9)
- Bolest probavnog sustava, nespecificirana (K92.9)
- Atopični dermatitis (L20)
- Ostali atopični dermatitisi (L20.8)
- Atopični dermatitis, nespecificiran (L20.9)
- Iritantni kontaktni dermatitis uzrokovan kontaktom kože s hranom (L24.6)
- Nespecificirani kontaktni dermatitis uzrokovan kontaktom kože s hranom (L25.4)
- Dermatitis uzrokovan tvarima uzetim interno (L27)
- Dermatitis uzrokovan konzumiranjem hrane (L27.2)
- Urtikarija (L50)

- Alergijska urtikarija (L50.0)
- Ostale urtikarije (L50.8)
- Urtikarija, nespecificirana (L50.9)
- Anafilaktični šok uzrokovan štetnim djelovanjem hrane (T78.0)
- Ostala štetna djelovanja hrane, nesvrstana drugamo (T78.1)
- Anafilaktični šok, nespecificiran (T78.2)
- Angioneurotski edem (T78.3)

Analizirali smo dob pojave simptoma, vodeće simptome, obiteljsku anamnezu, rezultate laboratorijskih pretraga i eliminacijske dijeta i rezultate ekspozicijskog pokusa.

Podaci su obrađeni metodama deskriptivne statistike i  $\chi^2$  „Fisher exact“ testom (Altman DG, 1991.), a razina značajnosti postavljena je na  $p < 0,05$ .

## 5.REZULTATI

U periodu od 1.1.2010. do 31.12.2013. u službi Zavoda za gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb kod 84 pacijenta je postavljena sumnja na alergiju na kravlje mlijeko na temelju kliničkih simptoma i znakova i povoljnog odgovora na eliminacijsku dijetu. Od tih 84 pacijenata, kod 36 pacijenata proveden je ekspozicijski pokus te su samo ti pacijenti uključeni u ovo istraživanje.

Bilo je 18 djevojčica i 18 dječaka. Karakteristike pacijenata navedene su u Tablici 2.

**Tablica 2.** Karakteristike pacijenata

|                                           |                         |
|-------------------------------------------|-------------------------|
| SPOL                                      | M – 18<br>Ž – 18        |
| UREDNA TRUDNOĆA                           | 29/36                   |
| NEDONOŠENOST (manje od 37. tj. gestacije) | 2/36                    |
| RODNA MASA (medijan i raspon)             | 3400 (2000-4200) grama  |
| POZITIVNA OBITELJSKA ANAMNEZA             | 9/36                    |
| DOB POJAVE SIMPTOMA (medijan i raspon)    | 2.75 (0.5-10.5) mjeseci |

Medijan dobi u kojoj su se prvi put javili simptomi alergije na kravlje mlijeko kod pacijenata bila je 2.75 mjeseca (raspon 0.5-10.5).

Postojanje bilo koje alergijske bolesti u obitelji povećava rizik za pojavu alergije u pojedinca. Međutim, statističkim testovima utvrđena je ista pojavnost dokazane alergije na kravlje mlijeko u skupini ispitanika s pozitivnom i u skupini s negativnom obiteljskom anamnezom u ovom uzorku ( $\chi^2=0.037$ ,  $p=0.84$ ).

U trenutku pojave prvih simptoma 16 djece imalo je dvovrsnu mliječnu prehranu (majčinim mlijekom i tvorničkim mliječnim dojenačkim pripravcima), dok ih je 19 bilo na umjetnoj prehrani, a jedno je dijete bilo hranjeno isključivo majčinim mlijekom.

Kod 22/36 pacijenata alergijska se reakcija prezentirala simptomima gastrointestinalnog sustava, kod 20/36 kožnim simptomima, a kod 4/36 djece uočeno

je nenapredovanje na tjelesnoj masi. 11/36 djece ima simptome dva ili više organska sustava.

Nakon postavljene sumnje na alergiju na kravlje mlijeko kod svih je pacijenata uvedena privremena restriksijska dijeta te kod svih pacijenata dolazi do povlačenja simptoma tijekom restriksijske dijetae.

U većine je ispitanika (13/36) vrijeme od početka eliminacijske dijetae do ekspozicijskog pokusa bilo kratko, uglavnom unutar mjesec dana (MOD=0, raspon 0-41 mjeseci). Međutim, u nekim je slučajevima period od eliminacijske dijetae do ekspozicijskog pokusa bio znatno dulji (do najviše 41 mjesec), s medijanom od 5.75 mjeseci.

Manji broj ispitanika podvrgnut je laboratorijskim testovima, a rezultati su u Tablici 3.

**Tablica 3.** Rezultati laboratorijskih testova za procjenu atopije i sukladnost rezultata ekspozicijskog pokusa s ishodom laboratorijskog testa

| TEST                                       | Broj pozitivnih testova/broj izvedenih testova | Broj pozitivnih ekspozicijskih pokusa/ broj pozitivnih testova |
|--------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| <b>*SKIN-PRICK TEST</b> na kravlje mlijeko | 4/10                                           | 2/4                                                            |
| <b>**CAST-ELISA</b> na kravlje mlijeko     | 1/3                                            | 1/1                                                            |
| <b>UKUPNI IgE</b>                          | 5/8                                            | 3/5                                                            |
| <b>SPECIFIČNI IgE</b> na kravlje mlijeko   | 4/7                                            | 2/4                                                            |

\* kožni ubodni test

\*\* engl. *cellular antigen stimulation test* (test stanične stimulacije antigenom)

## 5.1. Rezultati ekspozicijskog pokusa

Ekspozicijski pokus bio je pozitivan kod 17/36 pacijenata tj. tijekom ekspozicije pojavili su se simptomi alergije na kravlje mlijeko. Od toga su se kod 7/17 pacijenata pojavili isti simptomi kao i pri prvotnoj prezentaciji bolesti, a kod 10/17 pacijenata reakcija je bila drugačija.

Dijagnoza alergije na kravlje mlijeko opovrgnuta je u 19/36 ispitanika. Da se ekspozicijski pokus nije proveo, svih 19 ispitanika bi nastavilo s nepotrebnom konzumacijom hidroliziranih mliječnih dojenačkih pripravaka, koje u našem društvu financira uglavnom HZZO.

Aproksimativno se može izračunati financijski trošak za HZZO za terapiju hidroliziranim mliječnim pripravcima za dojenčad, očekivanog trajanja od najmanje 6 mjeseci, za prosječan dnevni unos od 700 ml pripravka po djetetu:

dnevni unos od 700 ml = 24 mjerice hidroliziranog dojenačkog pripravka

mjesečno = 720 mjerica = 7-8 kutija

ukupna cijena 1 kutije pripravka (400g) = 124 kn

cijena 1 kutije pripravka (koju plaća HZZO) = 95 kn

mjesečni troškovi za HZZO (8 kutija) = 760 kn

troškovi za dijetu tokom 6 mjeseci (za HZZO) = 4560 kn

Gore navedeni izračun odnosi se na najjeftiniji pripravak na tržištu po cijeni od 124 kn/kutija, dok se cijene ostalih hidroliziranih mliječnih pripravaka za dojenčad kreću u rasponu 130-350 kn/kutija.



## 6.RASPRAVA

Ovim istraživanjem potvrđena je važnost ekpozicijskog pokusa u dijagnostici alergije na kravlje mlijeko na uzorku od 36 djece liječene na Zavodu za gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu Klinike za pedijatriju KBC Zagreb, u razdoblju od 2010. do 2013. godine. U navedenom razdoblju kod prethodno je navedenih pacijenata proveden ekpozicijski pokus koji je u 17/36 ispitanika bio pozitivan.

Simptomi alergije na kravlje mlijeko javljaju se u ovom uzorku ispitanika u ranoj dojenačkoj dobi (MEDIJAN = 2.75, raspon 0.5-10.5), što se i očekuje s obzirom na to da se upravo u toj dobi najčešće događa i prva konzumacija tvorničkih mliječnih pripravaka za dojenčad koji sadržavaju proteine kravljeg mlijeka. Kod dojenčadi na umjetnoj prehrani, većinom se razviju simptomi prije navršenog prvog mjeseca života, otprilike tjedan dana nakon uvođenja kravljeg mlijeka u obliku mliječnog pripravka za dojenčad (Høst A, 1994).

Deskriptivna studija provedena u Brazilu (Aguiar et al., 2013.) u periodu od 2007. do 2009. godine na uzorku od 214 djece u dobi do 3 godine, utvrdila je da je medijan dobi u kojoj je napravljen prvi klinički pregled zbog sumnje na alergiju na kravlje mlijeko 9 mjeseci ( $\pm 6.9$  mjeseci).

Od svih se kliničkih simptoma najčešće javljaju gastrointestinalni simptomi (Lie et al., 2012). Međutim, u ovom uzorku podjednako su česte probavne manifestacije (22/36 pacijenata) i kožne (20/36 pacijenata) manifestacije alergije. U ovom uzorku nije bilo pacijenata kod kojih je prva manifestacija alergije na kravlje mlijeko bila na respiratornom sustavu. Podaci iz prethodno navedenog istraživanja (Aguiar et al., 2013.) pokazuju da je 81% (173/214) ispitanika imalo probavne, 36.9 % (79/214) kožne, a 23.8 % (51/214) respiratorne simptome, te da su djeca s probavnim simptomima češće imala neadekvatan prirast na tjelesnoj masi.

U ovom uzorku 4/36 djece imalo je neadekvatan prirast na tjelesnoj masi, a kod 2/4 prisutni su probavni simptomi. Rijetka, ali moguća manifestacija alergije na kravlje mlijeko je tvrdokorna opstipacija. Kod tvrdokorne opstipacije koja ne odgovara na terapiju laksativima, preporuča se privremeno uvesti eliminacijska dijeta (Dehghani et al., 2013). Studija iz 2013. (Dehghani et al., 2013) pokazala je da u

skupini pacijenata s kroničnom opstipacijom u 80% dolazi do poboljšanja simptoma na eliminacijsku dijetu. Pitanje je međutim je li to zbog izostavljanja proteina kravljeg mlijeka kao alergena koji potiče opstipaciju, ili je to posljedica drugih sastojaka posebnih dijetetskih mliječnih pripravaka.

Kod određenog broja djece kod kojeg ekspozicijski pokus nije proveden, ipak se većini njih privremeno uvode hidrolizirani mliječni pripravci za dojenčad u prehranu.

Nakon eliminacije kravljeg mlijeka iz prehrane, kod svih ispitanika (36/36) dolazi do poboljšanja ili povlačenja simptoma unutar nekoliko dana. Istraživanje provedeno 2014. godine pokazalo da je restriksijska dijeta uglavnom učinkovita kod svih pacijenata sa simptomima alergije na kravlje mlijeko, neovisno o tome je li alergija dokazana ekspozicijskim pokusom ili ne (Vandenplas et al., 2014). Upravo ova činjenica podupire potrebu da se u sve djece, neovisno o kliničkom dojmu, potvrdi dijagnoza i ekspozicijskim pokusom.

Najbolja metoda primarne prevencije alergije na kravlje mlijeko je dojenje. Osim što djeluje protektivno, dojenje ujedno i odgađa kontakt s alergenom, pa time i pojavu simptoma alergije na kravlje mlijeko. U ovom uzorku u trenutku pojave simptoma, 20/36 djece bilo je na dvovrsnoj mliječnoj prehrani, a 16/36 bilo je isključivo na umjetnoj prehrani. Kod većine djece simptomi alergije na kravlje mlijeko su se pojavili otprilike tjedan dana nakon uvođenja tvorničkih mliječnih pripravaka za dojenčad u prehranu, što je očekivano.

Samo je manjem broju ispitanika (19/36) napravljen neki od laboratorijskih testova koji se obično provode u bolesnika sa sumnjom na alergiju. Razlog tome jest „stav kuće“ KBC-a Zagreb koji, potaknut činjenicom da laboratorijski testovi nisu dovoljno diskriminirajući u dijagnostici alergije na kravlje mlijeko, temelji svoju dijagnostiku prvenstveno na eliminacijskoj dijeti i ekspozicijskom pokusu, izbjegavajući tako nepotrebno trošenje resursa u zdravstvu i traumatiziranje pacijenata. Laboratorijske pretrage često nisu u suglasju s rezultatom testa opterećenja. Primjerice, retrospektivna studija iz 2013. godine (Payot et al., 2013.), opisuje 178 djece s mogućom alergijom i u svih je napravljen kožni ubodni test i određen specifični IgE, ali ovi testovi u većini slučajeva nisu korespondirali s rezultatima ekspozicijskog pokusa. Drugo je istraživanje (Mehl et al, 2012.)

provedeno na 395 ispitanika pokazalo da kod njih 92 „*skin-prick*“ test i razina specifičnog IgE nisu korespondirali rezultatima ekspozicijskog pokusa, niti su bili istovjetni jedan drugome. Unatoč malom broju ispitanika koji su podvrgnuti laboratorijskim testovima prije ekspozicijskog pokusa, ovo je istraživanje pokazalo vidljivo nesuglasje između rezultata testa i rezultata ekspozicijskog pokusa.

Pozitivna obiteljska anamneza (alergijskih bolesti) rizičan je faktor za alergiju općenito, pa i na kravlje mlijeko. Međutim, zbog globalnog porasta incidencije alergijskih bolesti, među djecom s alergijom na kravlje mlijeko puno je više onih s negativnom obiteljskom anamnezom. To je potvrdilo i ovo istraživanje, jer svega četvrtina (9/36) pacijenata ima pozitivnu obiteljsku anamnezu, i nema razlike u ishodu ekspozicijskog testa ovisno o obiteljskoj anamnezi.

Postoje razlike u kliničkim manifestacijama alergije na kravlje mlijeko kod nedonoščadi i donošene djece. Alergija na kravlje mlijeko u neonatusa uglavnom nije posredovana s IgE, zbog nedostatka specifične imunosti. Studija iz 2013. godine (Morita et al., 2013.), koja je provedena na uzorku od 2116 nedonoščadi sa sumnjom na alergiju na kravlje mlijeko, pokazala je da nema razlike u simptomima alergije na kravlje mlijeko između nedonoščadi i donošene djece, međutim razlikuje se dob pojave prvih simptoma. Dok se kod donošene djece simptomi najčešće javljaju već nekoliko dana nakon unošenja alergena u organizam, kod nedonoščadi se simptomi javljaju kasnije, otprilike nakon mjesec dana od prve ingestije alergena. Ista je studija (Morita et al., 2013.) pokazala da se alergija na kravlje mlijeko kod nedonoščadi ne može javiti prije navšenog 32. tjedna gestacije, zbog nezrelosti imunološkog sustava. U našem uzorku, medijan rodne mase bio je 3400 g (raspon 2000-4200g). 2/36 pacijenta bila su nedonoščad, no između njih i ostale djece iz uzorka nema razlike u dobi pojave simptoma ni u kliničkoj slici.

Nakon postavljene sumnje na alergiju na kravlje mlijeko, uvodi se eliminacijska dijeta. Prehrana bez proteina kravljeg mlijeka mora trajati najmanje do kraja 12. mjeseca života ili najmanje šest mjeseci. Privremena eliminacijska dijeta nije štetna, a uglavnom dovodi do poboljšanja, što je bio i slučaj u svih pacijenata obuhvaćenih ovim istraživanjem. Nakon povlačenja simptoma, potrebno je učiniti ekspozicijski pokus i ovisno o rezultatu nastaviti ili prekinuti dijetu. U djece koja nastavljaju dijetu opravdano je periodički ponavljati test ekspozicije. Nova studija iz 2014. godine

(Lazare et al., 2014.) pokazala je da većina djece s alergijom na kravlje mlijeko razvija toleranciju i prije navršenog 12. mjeseca života. U toj je studiji na uzorku od 25 ispitanika s dokazanom alergijom na kravlje mlijeko, utvrđeno da tolerancija nastupa znatno ranije (12 ispitanika razvilo je toleranciju do 7. mjeseca života, a preostali do 10. mjeseca života).. S obzirom na tu činjenicu, autori preporučuju tromjesečnu eliminacijsku dijetu pa ponavljanje ekspozicijskog pokusa (Lazare et al., 2014). Studija je utvrdila da ranija ponovna ekspozicija štedi resurse u zdravstvu.

Ekspozicijski se pokus mora provesti u strogo kontroliranim uvjetima, pod liječničkim nadzorom, zbog mogućnosti razvoja neželjenih i opasnih reakcija za vrijeme samog pokusa. To je ujedno i jedan od nedostataka ovog testa. Ekspozicijski pokus može se izvesti kao dvostruko slijepi pokus koji je teško izvediv, ali ima veliku objektivnost. Druga mogućnost je otvoreni pokus, koji je praktičniji, ali nažalost, manje objektivan od slijepog pokusa. U periodu od 2010. do 2013. godine u KBC-u Zagreb, svi su ekspozicijski pokusi izvedeni kao otvoreni pokus. U praksi se i inače rijetko provodi slijepi pokus, osobito kao dvostruko slijepi – on koristi se uglavnom u prospektivnim istraživanjima (Gushken et al., 2013.). Egzaktnost dvostruko slijepog, placebo kontroliranog pokusa potvrđena je nedavnim istraživanjem Merras-Salmio i suradnika: alergija na kravlje mlijeko potvrđena samo u 18/57 djece. Zanimljiv je i podatak iz istog istraživanja da je od brojnih mogućih nespecifičnih simptoma probavnog sustava koji se tradicionalno pripisuju alergiji, potvrđena povezanost jedino proljeva s pozitivnim ishodom ekspozicijskog testa (Merras-Salmio et al., 2013.).

Iako se ekspozicijski pokus danas smatra „zlatnim standardom“ u dijagnostici alergije na kravlje mlijeko, kod određenog broja djece kod kojeg je postavljena sumnja na alergiju na kravlje mlijeko on se ne provodi. Razlozi za to su različiti, a najčešće su to odbijanje roditelja i gubitak nadzora nad pacijentom. Kod određenog broja pacijenata, roditelji sami nakon nekog vremena ponovno uvedu kravlje mlijeko u prehranu, bez liječničke preporuke i ponovljenog ekspozicijskog pokusa, te se ti pacijenti gube iz evidencije. Osim toga, ekspozicijski se pokus može u nekim slučajevima i odgoditi u slučaju izrazito jake kliničke slike zbog neželjenih teških reakcija za vrijeme pokusa. Ovo su ujedno i razlozi što je u ovom uzorku od 84 pacijenata s postavljenom sumnjom na alergiju na kravlje mlijeko, samo kod 36 proveden ekspozicijski pokus. Kod nekih se ispitanika iz ovog uzorka, planira provesti

ekspozicijski pokus proteinima kravljeg mlijeka, te je on samo privremeno odgođen. Na isti način može se tumačiti veliki vremenski raspon od postavljanja sumnje na alergiju do ekspozicijskog pokusa (0.5-48 mjeseci, medijan 12 mjeseci).

Kod većine ispitanika je vrijeme od početka eliminacijske dijeta do ekspozicijskog pokusa bilo kratko tj. kraće od mjesec dana (kad govorimo o ekspozicijskom pokusu sa svrhom dokazivanja alergije na kravlje mlijeko u užem smislu). Međutim, kod nekih ispitanika taj je period bio znatno dulji (do maksimalno 47 mjeseci); s medijanom od 5.75 mjeseci. Studija iz 2014. godine (Bellini et al., 2014) pokazala je da je većini djece sa sumnjom na alergiju na kravlje mlijeko, ekspozicijski pokus proveden ubrzo nakon postavljanja sumnje, te da je indikacija za 63% (86/135) svih ekspozicijskih pokusa iz u toj studiji bila potvrditi sumnju na alergiju, dok je preostali dio proveden s ciljem da se utvrdi razvoj tolerancije. Nažalost, ovakva analiza nije bila moguća na temelju podataka iz ovog istraživanja.

Alergijske se reakcije mogu javiti već i na minimalan unos alergena (npr. nekoliko kapi kravljeg mlijeka). Alergijska reakcija tijekom ekspozicijskog pokusa ne mora nužno biti istovjetna prvotnoj prezentaciji bolesti. Među našim pacijentima, više od polovice onih kod kojih je ekspozicijski pokus bio pozitivan (10/17), imalo je drugačiju reakciju tijekom ekspozicijskog pokusa, s time da se kod većine ispitanika reakcija razvila unutar 2 sata od ingestije kravljeg mlijeka. Drugim riječima, ovo je istraživanje potvrdilo nužnost provođenja pokusa u kontroliranim uvjetima, jer uvijek postoji mogućnost iznenadni, nepredviđenih i potencijalno opasnih reakcija kod ponovne ekspozicije alergenu.

Prognoza alergije na kravlje mlijeko je uglavnom dobra. Kod većine djece nastupa spontana rezolucija bolesti (Elizur et al., 2012). Remisija se događa kod 45-50% pacijenata poslije prve godine, kod 60-75% pacijenata poslije druge godine i kod 85-90% pacijenata poslije treće godine života (Halken & Host, 2014). Istraživanje provedeno 2013. godine u Poljskoj (Kaczmarek et al., 2013) pokazalo je da 80% (212/291) djece „preraslo“ alergiju tj. razvilo toleranciju na kravlje mlijeko do treće godine života. Perzistentna alergija na kravlje mlijeko (ona kod koje je ekspozicijski pokus pozitivan nakon više od godine dana eliminacijske dijeta) utvrdila se kod 27% pacijenata. Čimbenici rizika za odgođen razvoj tolerancije na proteine kravljeg mlijeka su: visok specifični IgE, dob pojave simptoma alergije nakon treće godine života, pozitivna obiteljska anamneza.

Unatoč malom broju ispitanika (36) i drugim nedostacima ovog istraživanja, ono je pokazalo da bi, u slučaju da se ekspozicijski pokus nije proveo, više od polovine pacijenata (19/36) imalo pogrešno postavljenu dijagnozu alergije na kravlje mlijeko. U tom slučaju, svih bi 36 pacijenata imalo dijetalnu prehranu, temeljenu na skupim hidroliziranim mliječnim pripravcima. U rezultatima su aproksimativno izračunati i prikazani mjesečni troškovi dijetalne prehrane jednog djeteta za HZZO, koji iznose 760 kn, i to za najjeftiniji pripravak na tržištu. Određen broj djece koristi i puno skuplje mliječne pripravke, te je samim time trošak za HZZO zapravo i mnogo veći od onog prikazanog u ovim rezultatima. Restriksijska dijeta za svako dijete, u trajanju od najmanje šest mjeseci, za HZZO predstavlja trošak veći od 4500 kn.

U skladu s prethodno navedenim podacima, može se izračunati ušteda za ovih 19 ispitanika s opovrgnutom dijagnozom alergije. S obzirom na to da oni nisu nastavili restriksijsku dijetu, tako je ostvarena ušteda na njihovoj šestomjesečnoj dijeti (za najjeftiniji pripravak) od oko 86 000 kn.

Ovo je istraživanje pokazalo kako se i na ovakvom malom uzorku može ostvariti velika ušteda financijskih resursa za zdravstveni sustav. U skladu s tim, može se zaključiti da bi ušteda na većim uzorcima bila iznimno značajna. Da bi se to postiglo, potrebno je razviti svijest liječnika o dosljednoj provedbi dijagnostičkog postupka, koji kao posljedicu ima postavljanje ispravne indikacije za restriksijsku dijetu. Ujedno je i važno razviti svijest svih korisnika zdravstvenog sustava o troškovima restriksijske dijetе i za zdravstveno osiguranje, a samim time i za cjelokupnu populaciju.

## **7.ZAKLJUČAK**

Pacijentima se dijagnoza alergije na kravlje mlijeko ne bi trebala olako postaviti samo na temelju kliničkih simptoma koji sugeriraju dijagnozu i povoljan učinak eliminacijske dijeta. Rezultati ovog istraživanja na malom broju pacijenata (36) podvrgnutih ekspozicijskom pokusu svjedoče da se sumnja potvrdi svega u pola slučajeva (17/36). Kod svakog djeteta u dojenačkoj dobi važno je prilikom pojave prethodno navedenih simptoma isključiti druge uzroke bolesti, a tek nakon toga postaviti sumnju na alergiju na proteine iz kravljeg mlijeka. Nakon postavljene kliničke sumnje, u dijagnostičkom postupku „zlatni standard“ čine eliminacijska dijeta i ekspozicijski pokus.

Posljedice pogrešno postavljene dijagnoze su nepotrebna restriksijska dijeta, koja opterećuje pacijenta i njegovu obitelj i stvara nepotrebne troškove u zdravstvenom sustavu koji su vrlo visoki. Ako simptomi alergije na kravlje mlijeko nisu na vrijeme uočeni te ako nisu na vrijeme započeti dijagnostički i terapijski postupci, a dijete ima alergiju na kravlje mlijeko, može doći do zastoja u rastu, malapsorpcije te oštećenja različitih organskih sustava. Imajući na umu sve ove posljedice, liječnik bi trebao znati na vrijeme prepoznati simptome alergije na kravlje mlijeko te znati koji su daljnji koraci u dijagnostici, a potom i u terapiji.

## **8.ZAHVALE**

Zahvaljujem svojoj mentorici profesorici Duški Tješić-Drinković na velikoj pomoći, uloženom trudu i vremenu te svim korisnim savjetima i poticajima koje mi je pružila tijekom cijele izvedbe ovog rada.

Zahvaljujem svim djelatnicima Zavoda za gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb koji su mi omogućili prikupljanje podataka za ovo istraživanje te pomogli u tome.

Zahvaljujem doktorici Slavici Sović na uloženom vremenu i korisnim savjetima vezanim uz statističku obradu podataka.

Veliku zahvalnost dugujem svojem suprugu i cijeloj svojoj obitelji na vjeri u moj uspjeh i velikoj podršci pruženoj tijekom cijelog studija.



## 9.LITERATURA

1. Altman DG (1991) Practical statistics for medical research, London, Chapman & Hall
2. Bahna SL. (2002) Cows' milk allergy versus cow milk intolerance. *Ann Allergy Asthma Immunol* 89:56–60.
3. Bu G, Luo Y, Chen F, Liu K, Zhu T (2013) Milk processing as a tool to reduce cow's milk allergenicity: a mini-review. *Dairy Sci Technol.* 93(3):211-223
4. Bunyavanich S, Rifas-Shiman SL, Platts-Mills TA, Workman L, Sordillo JE, Camargo CA Jr, Gillman MW, Gold DR, Litonjua AA (2014) Peanut, milk, and wheat intake during pregnancy is associated with reduced allergy and asthma in children. *J Allergy Clin Immunol.* 133(5):1373-82.
5. Cohen A, Elizur A, Goldberg MR, Katz Y, Leshno M, Rajuan N (2012) Natural course and risk factors for persistence of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Pediatr.* 161(3):482-487.
6. Elizur A, Cohen M, Goldberg MR, Rajuan N, Katz Y (2013) Mislabelled cow's milk allergy in infants: a prospective cohort study. *Arch Dis Child.* 98(6):408-12.
7. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna SL, von Berg A, Beyer K, Bozzola M, Bradsher J, Compalati E, Ebisawa M, Guzmán MA, Li H, Heine RG, Keith P, Lack G, Landi M, Martelli A, Rancé F, Sampson H, Stein A, Terracciano L, Vieths S (2010) World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines *WAO Journal* 3:57-161.
8. Gushken AK, Castro AP, Yonamine GH, Corradi GA, Pastorino AC, Jacob CM (2013) Double-blind, placebo-controlled food challenges in Brazilian children: adaptation to clinical practice. *Allergol Immunopathol.* 41(2):94-101
9. Heine RG, Elsayed S, Hosking CS, Hill DJ (2002) Cow's milk allergy in infancy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2(3):217-25.
10. Høst A (1994) Cow's milk protein allergy and intolerance in infancy. Some clinical, epidemiological and immunological aspects. *Pediatr Allergy Immunol.* 5:1-36.

- 11.Host A, Halken S (2014) Cow's milk allergy: where have we come from and where are we going? *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 14(1):2-8.
- 12.Isolauri E, Tahvanainen A, Peltola T, Arvola T (1999) Breast-feeding of allergic infants. *J Pediatr* 134:27–32.
- 13.Järvinen KM, Chatchatee P (2009) Mammalian milk allergy: clinical suspicion, cross-reactivities and diagnosis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 9(3):251-8.
- 14.Jurčić Z, Oberiter V (1996) Probiotici i fermentirano mlijeko: profilaktički i terapijski učinci kod proljeva kod djece *Mljekarstvo* 46(4):251-263.
- 15.Keet CA, Frischmeyer-Guerrerio PA, Thyagarajan A, Schroeder JT, Hamilton RG, Boden S, Steele P, Driggers S, Burks AW, Wood RA (2012) The safety and efficacy of sublingual and oral immunotherapy for milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 129(2):448-55
- 16.Levy MB, Elizur A, Goldberg MR, Nachshon L, Katz Y (2014) Clinical predictors for favorable outcomes in an oral immunotherapy program for IgE-mediated cow's milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 112(1):58-63.
- 17.Liu LL, Yao H, Zhang XL, Zhang HL, Chao PL, Tong ML, Liu GL, Lin LR, Fan-Liu, Zhang ZY, Yang TC (2012) Characteristics of patients suffering from cow milk allergy. *Int Immunopharmacol*. 14(1):94-8.
- 18.Lock RJ, Unsworth DJ (2011) Food allergy: which tests are worth doing and which are not? *Ann Clin Biochem*. 48:300-9.
- 19.Osborn DA, Sinn JKH (2012) Prebiotics in infants for prevention of allergic disease and food allergy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (4):CD003664.
- 20.Oyoshi MK, Oettgen HC, Chatila TA, Geha RS, Bryce PJ (2014) Food allergy: Insights into etiology, prevention, and treatment provided by murine models. *J Allergy Clin Immunol*. 133(2):309-17.
- 21.Rance F, Juchet A, Bremont F, Dutau G (2007) Comparison between skin prick tests with commercial extracts and fresh foods, specific IgE and food challenges. *Allergy* 52:1031–5.
- 22.Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, Sigurdardottir ST, Lindner T, Goldhahn K, Dahlstrom J, McBride D, Madsen C (2007) The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 120(3):638-46.

23. Shek LP, Soderstrom L, Ahlstedt S, Beyer K, Sampson HA (2004) Determination of food specific IgE levels over time can predict the development of tolerance in cow's milk and hen's egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 114:387–91
24. Vandenplas Y, Brueton M, Dupont C, Hill D, Isolauri E, Koletzko S, Oranje AP, Staiano A (2007) Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants *Arch Dis Child* 92:902-908
25. Vandenplas Y, Cruchet S, Faure C, Lee H, Di Lorenzo C, Staiano A, Chundi X, Aw M, Gutiérrez-Castrellón P, Asery A, Spolidoro J, Heine R, Miqdady M, Arancibia M, Alarcón P (2014) When should we use partially hydrolysed formulae for frequent gastrointestinal symptoms and allergy prevention? *Acta Paediatr.* 21. doi: 10.1111/apa.12637.

## **10.ŽIVOTOPIS**

Ime i prezime: Silvija Mijač

Datum i mjesto rođenja: 30.7.1989., Varaždin

Adresa: Ivana Mažuranića 46a, 42000 Varaždin (Hrvatska)

Telefonski broj: +385 95 5982634

E-pošta: [silvija.conar@gmail.com](mailto:silvija.conar@gmail.com)

### **OBRAZOVANJE:**

2004.-2008. Prva gimnazija Varaždin (Varaždin)

2008.- Medicinski fakultet sveučilišta u Zagrebu

### **OSOBNJE VJEŠTINE:**

Aktivno znanje engleskog jezika (Diploma engleskog jezika B2)

Znanje francuskog jezika (razina A1)

### **RAČUNALNE VJEŠTINE: MS Office**

## 11.PRILOG

### **POKUS OPTEREĆENJA KRAVLJIM MLIJEKOM<sup>1</sup>**

(za potvrdu dijagnoze alergije i za procjenu je li nastupila tolerancija)

#### **Preduvjeti:**

- Prethodno dijeta minimalno tjedan dana (za reakcije imedijatnog tipa), optimalno 3-4 tjedna (posebno uz gastrointestinalni oblik alergije)
- Ne smije biti na terapiji antihistaminicima ni kortikosteroidima

#### **Pripremni postupak:**

- Dijete ne treba biti niti sito, niti gladno – tako da na početku pokusa hoće uzeti malu količinu mlijeka, a da do kraja pokusa ne pregladni
- Osigurati 180 ml testnog mlijeka (tvornički dojenački mliječni pripravak prilagođen dobi)
- Postaviti venski put i pripremiti set za hitnu intervenciju u slučaju akutne alergijske reakcije
- Kontinuiran nadzor

#### **Izvedba testa opterećenja:**

- **PRVI DAN:** Na početku se samo navlaže usta, ako nema neposredne reakcije, da se jedan gutljaj (5ml); potom u razmacima od 30 minuta daju se sve veće doze: 10 ml, 50 ml, 100 ml → cijeli postupak traje 1 sat i 30 minuta

---

<sup>1</sup> Protokol Zavoda za gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb

- Ako dijete ne želi piti samo, mlijeko mu se da špricom, ili sondom (u krajnjem slučaju)
- Nadzor pacijenta u ustanovi od početka pokusa do 3 sata nakon završetka pokusa
- **DRUGI DAN:** prvi obrok 100 ml mlijeka, drugi obrok je uobičajen, treći obrok 100 ml mlijeka, dalje uobičajena hrana. Može i ne mora biti pod kontrolom u ustanovi.
- **TREĆI DAN:** unos mlijeka *ad libitum* (minimalno 200 ml/dan). Može se provesti i izvan ustanove
- Ekspozicija se utvrđuje 3 tjedna ili do pojave prvih simptoma
- Roditelji vode dnevnik (količina popijenog mlijeka/mlječnog proizvoda i eventualna opažanja) tijekom tog razdoblja
- U drugom i trećem tjednu kontrola stolice na okultno krvarenje