

## ALERGIJA NA HRANU

BLAŽENKA KLJAIĆ BUKVIĆ\*

*Prevalencija alergije na hranu u značajnom je porastu u posljednjim desetljećima, pogotovo u dojenčadi i djece predškolske dobi. Patogenetski mehanizmi uključuju gubitak oralne podnošljivost alergena što dovodi do senzitivacije i alergije. Više je rizičnih čimbenika vezanih uz način života i okoliš suvremenog čovjeka koji pridonose razvoju alergije na hranu u osjetljivih pojedinaca, poput nedostatka vitamina D, smanjene izloženosti mikroorganizmima i kasnog uvođenja hrane uz okolišnu izloženost alergenima hrane. Različite su fenotipske prezentacije alergije na hranu, a uobičajeno ih grupiramo prema tipu alergijske reakcije koja je u podlozi. U dijagnostici značajnu ulogu ima detaljna anamneza s naglaskom na korelaciju između izlaganja alergenima i razvoja kliničkih simptoma uz laboratorijsku potvrdu senzitivacije (prick test, određivanje specifičnog IgE na alergenske ekstrakte te pojedine komponente alergena). Ako je potrebno, za potvrdu dijagnoze primjenjuje se provokacijski pokus. Eliminacija alergena iz prehrane, za sada je osnova liječenja alergije na hranu, iako je postignut značajan napredak u razvoju etiološkog liječenja, poput alergen specifične imunoterapije. Uočeno je da kasno uvođenje alergogenih namirnica u prehranu povećava rizik razvoja alergije na hranu. Savjetuje se ne odlagati njihovo uvođenje u prehranu dojenčadi, što čini jednu od mjera primarne prevencije i može modificirati broj oboljele djece.*

Deskriptori: ALERGIJA NA HRANU, ORALNA PODNOŠLJIVOST, PROVOKACIJSKI POKUS, PREVENCIJA

## UVOD

Alergijske reakcije na hranu svojom zastupljenošću i narušavanjem kvalitete života su javnozdravstveni problem u ekonomski razvijenim zemljama. Prevalencija prati trend porasta prevalencije astme i alergijskog rinitisa u zadnjim desetljećima dvadesetog stoljeća. Češće su u dječjoj u odnosu na odraslu dob. Pojam alergija na hranu obuhvaća različite kliničko-patološke entitete, kojima je zajednička nerazvijenost oralne podnošljivosti na antigene iz hrane, što rezultira IgE posredovanim i IgE neposredovanim/

staničnim reakcijama sa zahvaćanjem kože, gastrointestinalnog, respiracijskog i kardiovaskularnog sustava pojedinačno i u različitim kombinacijama. Na neke alergene s vremenom se razvije tolerancija. Dok ne iznađemo sigurni i učinkoviti put postizanja podnošljivosti ili trajne nereaktivnosti na alergene hrane, jedina praktična opcija liječenja ostaje eliminacija izvora alergena iz hrane, i liječenje alergijskih reakcija ako nastupe (adrenalin, antihistaminici, itd.). Istraživanje rizičnih čimbenika porasta alergije na hranu, rezultiralo je najnovijim preporukama za prevenciju koje su konceptualno okrenule naglavačke dosadašnji pristup: umjesto odgađanja, preporučuje se rano uvođenje nekih alergena kako bi se preduprijetio nastanak alergije.

na neposredne, IgE-posredovane alergijske reakcije (tip I), te na kronične alergijske procese posredovanje limfocitima T, obično praćene humoralnom IgE reakcijom (tip IV-b) ili, rjeđe, drugim, ne-IgE i neozinofilnim podtipovima staničnih alergijskih reakcija (IV-a, IV-c, IV-d) za koje se misli da mogu biti u podlozi alergijskih reakcija na hranu. Mada patogenetske veze uglavnom nisu dovoljno istražene, ponegdje se, osobito u gastroenterologiji, sve ove reakcije i bolesti, koje nisu samo trenutačno IgE-posredovano zbivanje, navode kao "miješane" alergijske reakcije (1-3). Neimunosne reakcije na hranu posljedica su metaboličkih, farmakoloških ili pseudoalergijskih reakcija te ih nazivamo nepodnošljivost ili intolerancija hrane.

\*Odjel za pedijatriju

Opća bolnica Dr. Josip Benčević, Slavonski Brod  
Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo  
Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera, Osijek  
Medicinski fakultet u Osijeku  
Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera

Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Blaženka Kljaić Bukvić, dr. med.  
Specijalistica pedijatrije, uža specijalnost  
pedijatrijska alergologija i imunologija  
Odjel za pedijatriju  
Opća bolnica Dr. Josip Benčević  
35000 Slavonski Brod, Andrije Štampara 42  
E-mail: blazenka.bukvic@gmail.com

## DEFINICIJA

Alergijom na hranu smatramo imunološki posredovane reakcije i bolesti koje se opetovano ponavljaju nakon ingestije određene hrane ili se kontinuiranim izlaganjem održavaju u vidu kroničnih upalnih bolesti. U prvom redu mislimo

## EPIDEMIOLOGIJA ALERGIJE NA HRANU I ATOPIJSKI HOD

Epidemiološka, opažanja i istraživanja bilježe porast opće prevalencije alergije na hranu u posljednjih tridesetak godina, s većom zastupljenošću u dječjoj u odnosu na odraslu populaciju razvijenih

zemalja. Sustavnim pretraživanjem i uspoređivanjem epidemioloških istraživanja procjenjuje se kako je učestalost alergije na hranu u općoj populaciji najmanje 1-2%, ali manja od 10%. U prve tri godine života učestalost iznosi do 8% (5). Do sada je opisano više od 170 različitih alergena koji mogu potaknuti alergijsku reakciju, međutim više od 90% nutritivnih alergija uzrokovano je malim brojem namirnica: kokošje jaje, kravlje mlijeko, kikiriki, pšenica, soja, riba i školjke, a na Dalekom Istoku, npr. riža i sezam. Mnogo toga ovisi o vrsti prehrane i zastupljenosti namirnica u prehrani populacije (6). Epidemiološka istraživanja primjenjuju različite pristupe, pa to treba imati na umu u doživljavanju podataka o incidenciji i prevalenciji alergije na hranu. Prema samoprijavljenim podacima roditelja u područjima sjeverne i zapadne Europe, čak 17,3% djece ima ili je imalo alergijske reakcije na hranu, 6,8% misli da u trenutku ispitivanja imaju alergiju na hranu, 10,1% ispitanika ima pozitivan specifični IgE na jednu namirnicu, 2,7% pozitivan prick test, a samo 0,9% ispitanika ima pozitivan provokacijski pokus (7).

U Sjevernoj Americi, za 8% djece roditelji smatraju da imaju alergiju na hranu, 2,4% je alergično na više namirnica, a 3% je imalo tešku reakciju (8). U Australiji, uočena je najviša prevalencija alergije na hranu u dječjoj dobi, pa tako 11% djece u dobi od godinu dana ima pozitivan provokacijski test. Najzastupljenija je alergija na sirovo jaje (8,9%), kikiriki (3%) i sezam (0,8%) (9). Alergija na pojedinačne alergene imaju nižu zastupljenost u Europi i Americi. EuroPrevall, je europsko multicentrično istraživanje koje je imalo za cilj istražiti incidenciju alergije na hranu u prve dvije godine života. Prema ovom istraživanju alergija je definirana pozitivnim provokacijskim pokusom, pa tako incidencija alergije na jaje iznosi 1,23% a na kravlje mlijeko 0,54% (10, 11). Alergija na orašaste plodove potvrđena oralnom provokacijom javlja se učestalošću manjom od 2%. Od svih orašastih plodova, u Europi je češća alergija na lješnjak, a u Americi na orah i indijski oraščić (12, 13). Alergija na na ribu kreće se od 0 do 7%, a na školjke od 0 do 10,3%.

Alergija na hranu tipično se javljaju nakon uvođenja pojedinih namirnica u prehranu, pa se tako u ranoj dojenačkoj dobi pojavljuje alergija na kravlje mlijeko, potom kokošje jaje, kikiriki, soju i pšenicu. U školskoj dobi pojavljuje se alergija na svježe voće i povrće zbog razvoja križnih alergijskih reakcija na alergene peludi, koje se mogu održati i u odrasloj dobi u kojoj su dominantni alergeni: kikiriki, orašasti plodovi, riba i školjke. Tijekom odrastanja alergija na neke namirnice gubi se u visokom postotku: mlijeko (>50% do 5-10. godine života), jaje (50% do 2.-9. godine života), pšenica (50% do 7. godine života) i soja (45% do 6. godine života) s nastavljanjem rezolucije u adolescenciji. Za druge namirnice, alergija tipično perzistira ili ima niski stupanj rezolucije: kikiriki (20% do druge godine života), orašasti plodovi (oko 10%), dok za dokaz perzistencije ili rezolucije alergijskih reakcija na ribu, školjke i sjemenke nedostaju važna klinička istraživanja (14).

Atopija je naslijeđena sklonost stvaranju imunoglobulina E na uobičajene proteine iz okoline poput peludi, grinja iz kućne prašine i hrane. Prisutnost atopije predstavlja rizik za pojavu alergijskih bolesti poput atopijskog dermatitisa, astme, alergijskog rinitisa i alergije na hranu, iako, ona može biti prisutna samo u obliku klinički asimptomatske senzitivacije. Alergijske bolesti dijele zajedničke nasljedne i okolišne rizične čimbenike, imunološke obrasce specifičnog Th2 odgovora, kao i efektorsku fazu imunološke reakcije obilježenu proizvodnjom IgE i aktivacijom granulocita. Prisutnost jedne bolesti povećava rizik za drugu bolest. Alergijske bolesti pokazuju karakteristični slijed pojavnosti u djetinjstvu nazvan atopijskim hodom, koji započinje pojavom atopijskog dermatitisa u ranoj dojenačkoj dobi. Procjenjuje se da se javlja u oko 20% djece. Narušen integritet kože, uzrokovan mutacijom gena za filagrin, pridonosi razvoju senzitivacije na nutritivne i inhalacijske alergene, i povećava rizik za razvoj drugih alergijskih bolesti. Smatra se da 40% djece s atopijskom dermatitisom ima alergiju na hranu, 50% razvija astmu, a 75% i alergijski rinitis (15). Dijagnosticiranu alergiju na hranu ima 3-5% djece, njih 50% ima ato-

pijski dermatitis, 40% razvije astmu, a oko 30% alergijski rinitis (2). Zanimljiva je dinamika pojavnosti alergijskih bolesti, one mogu biti samostalne, ući u fazu remisije i nakon perioda latencije uočava se pojava druge bolesti. Isto tako mogu se istodobno pojavljivati i preklapati (6).

#### PATOGENEZA

Alergija na hranu je kronična upalna bolest složene, multifaktorijalne patogeneze. Poput alergijskih bolesti dišnog sustava i kože, nastaje djelovanjem okoline tijekom ranog razvoja u osoba koje su nasljeđem sklone razvoju alergije. Početak joj je obilježen gubitkom kliničke i imunološke podnošljivosti na ingestiranu hranu. Više je rizičnih čimbenika okoline koji su grupirani u tri hipoteze o nastanku alergije na hranu. Prva hipoteza razvija se s opažanjima kako učestalost alergije na hranu raste uz porast prevalencije nedostataka vitamina D. Vitamin D ima imunomodulacijsko djelovanje (diferencijacija limfocita T i indukcija Treg, a njegov nedostatak stimulira Th2 imunološki odgovor) (16). Epidemiološka opažanja pokazuju veću zastupljenost alergije na hranu među populacijama manje izloženim sunčevoj svjetlosti (pokazatelj koncentracije vitamina D u serumu), a klinička istraživanja povezuju nedostatak vitamina D s većim rizikom za alergiju na kikiriki i jaja (17, 18). Ova hipoteza otvara mogućnosti za nova istraživanja koje bi trebala pomnije istražiti i rasvijetliti ulogu vitamina D. Druga hipoteza (higijenska hipoteza) potkrijepljena je nizom opažajnih istraživanja, kako smanjena okruženost mikroorganizmima, kroz suvremeni način života uz pojačane higijenske mjere te smanjena učestalost infekcija, povećavaju rizik za alergijske bolesti (19). Treća po redu, hipoteza dvostruke izloženosti alergenu (engl. the dual-allergen exposure hypothesis) temelji se na kliničkim istraživanjima kako senzitivacija na alergene hrane nastaje putem kože, dok rana ingestija hrane vodi ka oralnoj podnošljivosti (20). Atopijski dermatitis (AD) kronična upalna bolest, obilježena je narušenim integritetom kože. Izloženost visokim koncentracijama alergena u okolini, omogućava nastanak senzitivacije na nutritivne (kikiriki, jaje) i inha-

lacijske alergene iz okoliša (21). Smatra se kako odgođeno uvođenje dohrane, koje se preporučavalo krajem prošlog i početkom 21. stoljeća, usporava razvoj oralne podnošljivosti (22). Ova hipoteza je testirana kroz nekoliko kontroliranih kliničkih studija, poput LEAP (eng. Learning Early About Peanut Allergy). i EAT (engl. Enquiring About Tolerance), koji pokazuju kako rano uvođenje (od 4. mjeseca života) alergena kikirikija i jaja, smanjuje učestalost alergije (23-25). Za razvoj oralne podnošljivosti važno je vrijeme uvođenja (prije razvoja senzitivacije) i optimalna doza alergena (20). Posljednja hipoteza, rezultirala je mijenjanjem smjernica u prevenciji alergije

na hranu, pa se sada preporuča rano uvođenje alergogenih namirnica u prehranu dojenčadi (2).

#### KLINIČKA SLIKA

Alergijske reakcije na hranu s obzirom na tip alergijske reakcije koji ih uzrokuje mogu biti posredovane IgE protutijelima, posredovane stanicama (T-limfocitima) i miješanog tipa (posredovanje IgE protutijelima i T-limfocitima) (Tablica 1). IgE posredovane reakcije pojavljuju se brzo, unutar nekoliko minuta do dva sata nakon uzimanja alergena. Simptomi i znakovi javljaju se na koži, respiracijskom, probavnom i kardiovaskularnom sustavu (Tablica 2).

Akutna urtikarija/angioedem je najčešća klinička prezentacije alergije na hranu, ali, samo je 20% svih akutnih urtikarija uzrokovano alergenima iz hrane. Alergija na hranu nije uobičajeni uzrok kronične urtikarije. Oralni alergijski sindrom/kontaktna urtikarija orofarinksa je blaga alergijska reakcija ograničena na sluznicu usne šupljine i ždrijela uzrokovana konzumacijom svježeg voća i povrća u osoba preosjetljivih na peludne alergene. Alergeni u voću, povrću i orašidima homolozi su alergena peludi. Djeca školske dobi i adolescenti su prvobitno senzitivirani na peludne alergene, a nakon izlaganja homolognim alergenima razvijaju svrbež, trnce, eritem i otok usnice, slu-

Tablica 1.  
Alergijske bolesti uzrokovane hranom (37, 45) podjela prema imunopatologiji

| Imunopatologija                     | Poremećaj  | Klinička prezentacija   | Dobna skupina                                | Prognoza  |
|-------------------------------------|--|---|--|---|
| IgE posredovane                     | Kontaktna urtikarija orofarinksa                           | Svrbež, peckanje, oticanje sluznice usne šupljine   | Starija djeca s peludnom alergijom           | Prelazi u odraslu dob   |
|                                     | Urtikarija i angioedem                                     | Ingestija ili izravan dodir   | Djeca>odrasli                                | Ovisno o nutritivnom alergenu   |
|                                     | Rinokonjunktivitis/astma                                   | U tijeku sistemne reakcije/ inhalacija aerosoliziranog proteina   | Djeca>odrasli                                | Ovisno o nutritivnom alergenu   |
|                                     | Gastrointestinalni simptomi                                | Mučnina, povraćanje, bolovi, proljev nakon ingestije hrane  | Bilo koja dob                                | Ovisno o nutritivnom alergenu   |
|                                     | Anafilaksija   | Nagli početak, progresivna, sistemna reakcija   | Bilo koja dob                                | Ovisno o nutritivnom alergenu   |
|                                     | Anafilaksija na hranu potaknuta tjelesnim naporom          | Ingestija alergena 2-4 sata prije tjelovježbe   | Starija djeca i mladi odrasli                | Prelazi u odraslu dob   |
| Miješane IgE i stanično posredovane | Atopijski dermatitis                                       | Povezan s hranom u 40% djece s umjereno/teškim oblikom  | Dojenče>dijete>odrasla osoba                 | Obično se preraste  |
|                                     | Eozinofilni gastrointestinalni poremećaji                  | Simptomi ovisno o dobi, lokalizaciji i stupnju eozinofilne infiltracije   | Bilo koja dob                                | Prelazi u odraslu dob   |
|                                     | Plućna hemosideroza uzrokovana reakcijom na proteine hrane | Ponavljane upale pluća s plućnim infiltratima, hemosideroza, anemija, slabije napredovanje na tjelesnoj masi  | Dojenčad                                     | Obično se preraste  |
| Stanično posredovane                | Enterokolitis uzrokovan reakcijom na bjelančevine iz hrane | Akutni oblik-bljedilo, letargija, povraćanje, proljev, dehidracija. Kronični oblik- bljedilo, letargija, abdominalna distenzija, malapsorpcija, pothranjenost, anemija, hipoalbuminemija, edemi | Prvih par dana do prve godine života         | Uz djetetu simptomi se povuku za par tjedana do mjesec dana, obično se preraste u predškolskoj dobi |
|                                     | Enteropatija uzrokovana reakcijom na bjelančevine iz hrane | Kronični proljev i pothranjenost, vilozna atrofija s povećanom dubinom kripti   | 2-24 mjeseca                                 | Uz djetetu simptomi se povuku, obično se preraste   |
|                                     | Proktokolitis uzrokovan reakcijom na bjelančevine iz hrane | Sluzavo-sukrvave stolice u zdravog i dobrog uhranjenog dojenčeta  | Prvih nekoliko dana do šestog mjeseca života | Uz djetetu simptomi se povuku 1-3 tjedna, obično se preraste u dobi malog djeteta                   |

Tablica 2.  
Alergijske bolesti uzrokovane hranom prema zahvaćenom organu/organskom sustavu (46)

| Organ                   | IgE-posredovane  | Miješane IgE i stanično posredovane alergijske reakcije | Stanično posredovane   |
|-------------------------|--|---|--|
| Koža                    | Generalizirana urtikarija/angioedem<br>Kontaktna urtikarija<br>Eritem, morbiliformi osip | Atopijski dermatitis                                    | 0  |
| Pluća                   | Alergijski rinoonjunktivitis<br>Akutni bronhospazam                                      | Astma   | Plućna hemosideroza (Heinerov sindrom)   |
| Probavni sustav         | Kontaktna urtikarija orofarinksa/Oralni alergijski sindrom<br>Akutni grčevi              | Eozinofilni ezofagitis<br>Eozinofilni gastroenteritis   | Enterokolitis uzrokovan reakcijom na bjelančevine iz hrane<br>Enteropatija uzrokovana reakcijom na bjelančevine iz hrane<br>Proktokolitis uzrokovan reakcijom na bjelančevine iz hrane |
| Kardiovaskularni sustav | Hipotenzija  | 0   | 0  |
| Generalizirana reakcija | Anafilaksija<br>Anafilaksija izazvana tjelesnim naporom                                  | 0   | 0  |

znice usne šupljine, nepca i ždrijela. Ovi alergeni iz hrane uzrokuju križne reakcije s alergenima iz peludi, osjetljivi su na toplinu, želučanu kiselinu i probavne enzime. Stoga i uzrokuju simptome u gornjem dijelu probavnog sustava, dok su sistemne reakcije izuzetno rijetke.

Astma/rinokonjunktivitis obično su dio sistemne alergijske reakcije, rijetko se viđaju izolirano nakon konzumacije alergena hrane. Jednako tako i gastrointestinalni simptomi poput mučnine, povraćanja i bolova u truhu, većinom su sastavni dio anafilaksije, a samostalna pojavnost je rijetka. Anafilaksija je sustavna, potencijalno letalna reakcija, koja zahvaća kožu, probavni, respiracijski i kardiovaskularni sustav, a u dječjoj dobi nastupa najčešće nakon konzumacije kikirikija, jaja, mlijeka, ribe i morskih plodova. Anafilaksija ovisna o hrani a potaknuta naporom, obično se javlja u odrasloj dobi. Pokretači anafilaksije su tjelesni napor uz prethodnu konzumaciju alergena hrane poput pšenice, jaja, mlijeka, rajčice ili celera. Miješane alergijske reakcije na hranu (IgE i stanično posredovane) ograničene su na kožu i gastrointestinalni sustav. Atopijski dermatitis je najčešća kožna bolest dječje dobi koja zahvaća oko 20% dječje populacije. Obilježena je kroničnim ekcemom s tipičnom distribucijom, svrbežom kože i kroničnim, relapsirajućim tijekom. Pokretači kožnih promjena su brojni, a smatra se da su alergeni iz hrane od-

govorni za pogoršanja u 40% atopijskih dermatitisa (26). Eozinofilni gastrointestinalni poremećaji obilježeni su eozinofilnom infiltracijom sluznice i povišenim Th2 odgovorom. U ovu skupinu ubrajamo eozinofilni ezofagitis sa simptomima gastroezofagusnog refluksa i eozinofilni gastroenteritis koji se prezentira nenapredovanjem na težini, povraćanjem i proljevom nakon ingestije hrane, hipalbuminemijom, edemima i okultnim krvarenjem. Plućna hemosideroza uzrokovana reakcijom na bjelančevine iz hrane (Heinerov sindrom) se javlja rijetko, obično u dojenačkoj dobi, i očituje ponavljajućim upalama pluća s plućnim infiltratima, hemosiderozom, sideropenijskom anemijom i slabijim napredovanjem na tjelesnoj masi. Najčešći uzrok su bjelančevine kravljeg mlijeka. Stanično posredovane alergijske reakcije na hranu (T-limfociti) obilježene su subakutnim/kroničnim simptomima probavnog sustava i kože. Eliminacijska dijeta djeluje povoljno na povlačenje simptoma, a dinamika bolesti pokazuje rezoluciju u prve tri godine života. Enterokolitis uzrokovan reakcijom na bjelančevine iz hrane (FPIES, eng. food protein-induced enterocolitis syndrome) pojavljuje se u dojenačkoj dobi s povraćanjem, bljedilom i letargijom 1-3 sata nakon obroka, krvavim proljevastim stolicama, dehidracijom, anemijom, distenzijom abdomena i nenapredovanjem na težini. Dominantni alergeni su kravlje mlijeko i soja, a u starije djece riba i školjke. Ente-

ropatija uzrokovana reakcijom na bjelančevine iz hrane (FPE, eng. food protein-induced enteropathy) obično započinje u prvim mjesecima života, iako se može pojaviti do druge godine. Tipični simptomi su proljev, steatoreja, malapsorpcija, nenapredovanje na težini. Najčešći alergeni su kravlje mlijeko, jaja, riba. Definitivna dijagnoza uključuje biopsiju sluznice crijeva koja pokazuje atrofiju crijevnih resica s brojnim infiltratima mononukleara i eozinofila. Proktokolitis uzrokovan reakcijom na bjelančevine iz hrane (FPIAP, eng. food protein-induced allergic proctocolitis) najčešći je oblik stanično posredovane alergije na hranu. Pojavljuje se rano, u novorođenačkoj i ranoj dojenačkoj dobi sa sluzavo-krvavim stolicama u inače zadovoljnog djeteta koje dobro napreduje na tjelesnoj težini. Obično su to ne-IgE posredovane alergijske reakcije na bjelančevine kravljeg mlijeka iz adaptiranih dojenačkih pripravaka i/ili mlijeka majke koja konzumira mliječne proizvode, soju, pšenično brašno i jaja. Oko 60% oboljelih na prehrani je majčinim mlijekom (27). Uvođenje prehrane s isključivanjem alergena, dovodi do uklanjanja simptoma nakon 4-6 tjedana (28).

#### DIJAGNOSTIKA ALERGIJE NA HRANU

Detaljnou, ciljanou anamnezou, uvidom u medicinsku dokumentaciju i fizikalnim pregledom započinje dija-

gnostička obrada sumnje na alergijsku bolest uzrokovanu hranom. Anamneza je temeljena na različitim fenotipovima i organima/organskim sustavima koji su involvirani u alergijske uzrokovane hranom (opisani u Tablici 1), karakteristika namirnica (termička obrada/sirove namirnice; količina; put unosa: ingestija, inhalacija i/ili kontakt), vremenskom periodu od izlaganja namirnici do pojave simptoma (podležeći endotip), ponavljanju simptoma nakon ponovljenog izlaganja istoj namirnici i prisutnosti rizičnih čimbenika koji mogu potaknuti alergijsku reakciju poput tjelesnog napora, lijekova i alkohola. Potrebno je objektivizirati težinu reakcije te način liječenja. Važno je ispitati postojanje drugih, koegzistirajućih alergijskih bolesti u bolesnika (atopijski dermatitis, astma, alergijski rinokonjunktivitis) te obiteljsku anamnezu. Laboratorijska dijagnostika IgE posredovane započinje izvođenjem kožnog ubodnog testa ili prick testa (engl. skin prick test.) komercijalnim ekstraktima alergena ili samom hranom (prick-prick test) i određivanje specifičnog IgE protutijela (sIgE) i/ili proizvoda aktiviranih mastocita ili bazofila (npr. triptaza u serumu, izlučivanje sulfidoleukotriena ili ispoljavanje CD63 molekule na bazofilima u dodiru s alergenom u epruveti). IgE reaktivnost je prisutna od rane dojenačke dobi i nema dobnog ograničenja za izvođenje prick test. Test je pozitivan kada na mjestu primijenjenog alergena nastane urtike koja je  $\geq 3$ mm od negativne kontrole. Pozitivan test ne potvrđuje kliničku reaktivnost, nego označava senzitivizaciju i mogućnost da primijenjeni alergen uzrokuje alergijsku reakciju (29). Veći promjer urtike, povećava mogućnost kliničke reaktivnosti. U djece mlađe od dvije godine prick test na kravlje mlijeko, kokošje jaje ili kikiriki koji je  $>8$ mm ima visoku prediktivnu vrijednost (više od 95%) za kliničku reaktivnost (30). Određivanje sIgE na različite alergene iz hrane u serumu pacijenta prva je u nizu in vitro pretraga. Koncentracija sIgE u serumu korelira s kliničkom reaktivnošću, a koncentracija pri kojoj se razvija klinička reakcija različita je za različite alergene (Tablica 3). Negativan prick test zajedno s nemjerljivim sIgE protutijelima u serumu, s visokom prediktivnom vrijednošću ( $>95\%$ ) isključuje IgE posre-

Tablica 3.

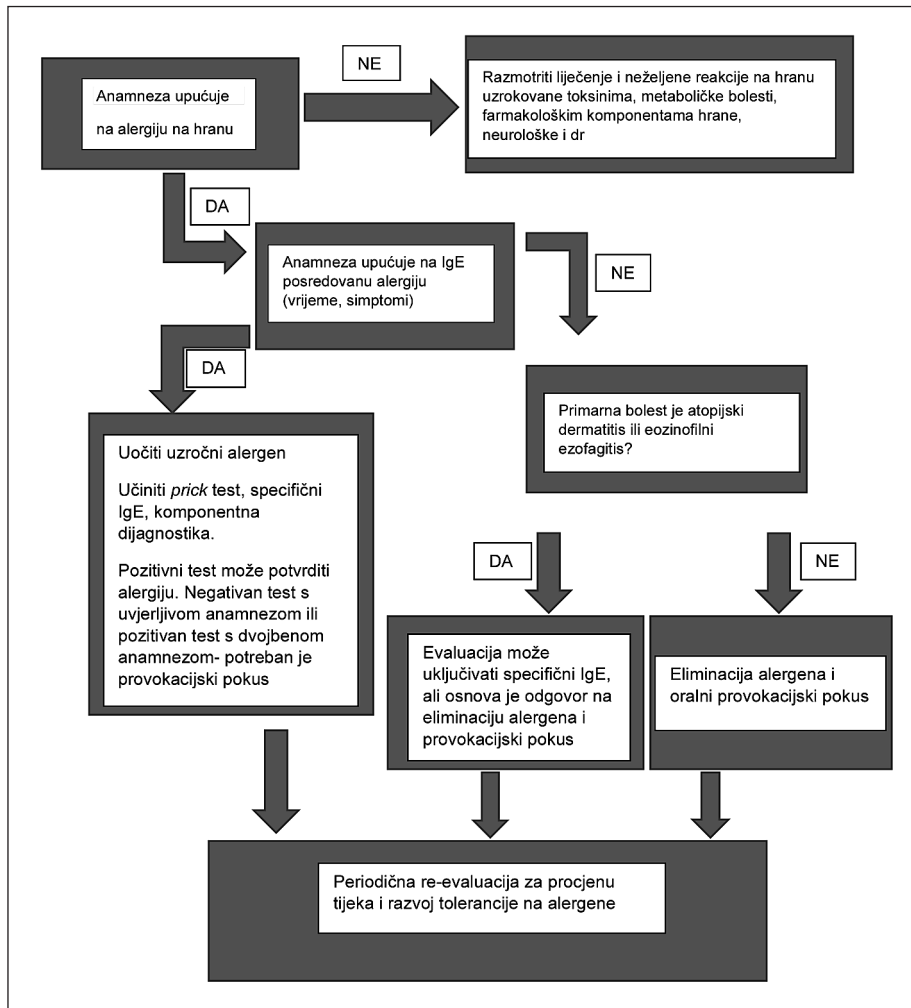
Granične vrijednosti sIgE na alergene iz hrane i njihova pozitivna prediktivna vrijednost u predviđanju kliničke reakcije (46)

| Alergen           | Koncentracija sIgE (ku/l) | Pozitivna prediktivna vrijednost (%) |
|-------------------|---------------------------|--------------------------------------|
| Djeca (>2 godine) |                           |                                      |
| kokošje jaje      | 7                         | 98                                   |
| kravlje mlijeko   | 15                        | 95                                   |
| kikiriki          | 14                        | 100                                  |
| kikiriki Ara h2   | 5                         | 96                                   |
| riba              | 20                        | 100                                  |
| orašasti plodovi  | 15                        | 95                                   |
| lješnjak Cor a 9  | 1                         | 90                                   |
| lješnjak Cor a 14 | 5                         | 90                                   |
| soja              | 30                        | 73                                   |
| pšenica           | 26                        | 74                                   |
| Djeca <2 godine   |                           |                                      |
| kokošje jaje      | 2                         | 95                                   |
| kravlje mlijeko   | 5                         | 95                                   |

dovanu alergiju na hranu (31). Međutim, ukoliko postoji klinička sumnja na alergiju, neophodno je učiniti provokacijski pokus. Pojedinačni alergen sadržava niz proteina od kojih samo neki izazivaju kliničku reakciju, a neki križnu reaktivnost. Molekularna dijagnostika alergije na hranu omogućava određivanje sIgE za pojedine komponente alergena te daje informaciju radi li se o molekuli alergena koji je uzrok alergiji ili molekuli koja uzrokuje križnu reaktivnost (32).

Test aktivacije bazofila slijedeća je in vitro metoda kojom se mjere površinski biljezi aktiviranih bazofila (CD63 i CD203c) primjenom protočnog citometra i omogućava identifikacija uzročnog alergena, procjena težine kliničke reakcije te praćenje uspješnosti oralne imunoterapije (32). U dijagnostici alergije na hranu rutinski se ne primjenjuju epikutani (eng. atopy patch test) i intradermalni test te određivanje specifičnog IgG4, dok primjena biorezonance i testova intolerancije na hranu nije opravdana. Nakon uvida u anamnezu te rezultate in vitro obrade, za definitivnu dijagnozu alergije na hranu potrebno je izvesti provokacijski pokus. Dvostruko slijepi placebo kontrolirani provokacijski pokus (niti ispitanik niti istraživač

ne znaju dobivaju li placebo ili alergen koji je sakriven u drugoj hrani) je zlatni standard u dijagnostici alergije na hranu, međutim s obzirom na troškove i vrijeme potrebno za izvođenje, primjenjuje se u znanstvenim istraživanjima, kod subjektivnih simptoma povezanih s konzumacijom hrane, kasnih alergijskih te kroničnih simptoma. U kliničkoj praksi primjenjuje se jednostruko slijepi ili otvoreni provokacijski pokus (primjena alergena u prirodnom obliku). Rezultati ovih pokusa smatraju se dijagnostičkim ukoliko su negativni ili su tijekom pokusa zabilježeni objektivni simptomi koji odgovaraju anamnestičkim podacima, a potkrepljeni su i rezultatima in vitro testova (33). Provokacijski pokus započinje malim količinama alergena koji se postupno povećavaju u vremenskim intervalima od 15 do 30 minuta sve dok se ne razviju objektivni simptomi ili se ne konzumira puna doza alergena bez pojave simptoma. Puna doza podrazumijeva 8 do 10 g suhe tvari ili 100 ml tekuće tvari (dvostruka količina za meso i ribu jer uobičajena količina obroka sadrži više proteina, tj. 20 g). Provokacijski pokus treba izvoditi u bolničkim uvjetima s osobljem dobro educiranim u prepoznavanju i liječenju anafilaksije (34).



Slika 1. Dijagnostički algoritam alergije na hranu (47)

#### DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

U diferencijalnoj dijagnostici alergije na hranu treba razlučiti postoji li korelacija između otkrivenih mehanizama alergijskih reakcija i simptoma te eventualno promatrati postoji li promjena u simptomima ukoliko se inkriminirana namirnica isključi tijekom 4-6 tjedana. Najčešće razmatramo gastrointestinalne bolesti poput stenoze pilorusa, traheo-ezofagealne fistule, Hirschsprungove bolesti, gastroezofagusnog refluksa; malapsorpcijskih sindroma; toksičnih reakcija uzrokovanih toksinima iz hrane ili bakterijskim toksinima. Intolerancija histamina posljedica je konzumacije hrane bogate histaminom ili blokade diaminooksidaze, a klinički oponaša IgE posredovanu alergijsku reakciju. Aurikulotemporalni sindrom (Freyov sindrom) odlikuje jednostrani eritem inervacij-

skog područja ličnog živca (lateralni dio obraza, uška, sljepoočnica, čelo). Pojavljuje se u dojenačkom razdoblju s uvođenjem krute hrane, a uzrok mu je perinatalna ozljeda ličnog živca (35).

#### LJEČENJE ALERGIJE NA HRANU

Dugoročno liječenje alergije na hranu sastoji se u strogom izbjegavanju namirnica koje uzrokuju alergijske reakcije. Prehrana u kojoj je neophodno izbjegavati npr. kravlje mlijeko ili kokošja jaja i druge namirnice, nije jednostavna za dijete, ona predstavlja problem za obitelj i sve one koje se brinu o prehrani djeteta. Neophodno je ograničiti eliminaciju samo na relevantne alergene, kako bi se izbjeglo nepotrebno izostavljanje nutritivno vrijednih namirnica. Potrebna je edukacija djece i roditelja, konzultacije

nutricionista i praćenje somatskog rasta jer se kod djece s multiplim alergijama na hranu uočava zaostajanje u rastu i neprimjereni unos hranjivih tvari (36).

U djece s alergijom na bjelančevine kravljeg mlijeka, preporučuje se uvođenje hipoalergenih dojenačkih pripravaka: ekstenzivnih hidrolizata (hidrolizom bjelančevina umanjena je njihova alergogenost, a primjenjuju se bjelančevine kravljeg mlijeka - kazein i proteini sitrutke, riže i soje) ili čistih aminokiselinskih formula (mješavina esencijalnih i neesencijalnih aminokiselina) kod djece koja nemaju povoljan klinički odgovor na ekstenzivni hidrolizat, kod težih alergijskih reakcija/anafilaksije i kod stanično posredovanih alergijskih reakcija na hranu. Ukoliko se djeca doje, nastavlja se prehrana majčinim mlijekom uz eliminaciju kravljeg mlijeka i mliječnih proizvoda iz majčine prehrane i nadoknadu kalcija. Mlijeka drugih sisavaca ili mlijeka dobivena iz žitarica ne preporučuju se u prehrani dojenčadi (37, 38). Slučajna konzumacija alergena s posljedičnom IgE posredovanom alergijskom reakcijom, ovisno o težini i stupnju kliničke reakcije indicira primjenu lijekova poput antihistaminika, a kod pojave anafilaksije i primjenu adrenalina (već na licu mjesta: samoprimjena adrenalinskog autoinjektora). Intenzivno se istražuje učinkovitosti i sigurnosti imunoterapije u liječenju alergije na hranu. Imunoterapija modulira imunski odgovor i potiče razvoj tolerancije, međutim, za sada nije u kliničkoj primjeni. Može se primijeniti oralnim, sublingvalnim i epikutanim putem. Oralna primjena imunoterapije je učinkovitija, s lošijim sigurnosnim profilom, dok istodobna primjena omalizumaba umanjuje nuspojave (39).

#### PREVENCIJA

Porast prevalencije alergije na hranu, nepostojanje primjerenog liječenja kao i troškovi eliminacijskih dijeta, razlozi su istraživanja mjera primarne i sekundarne prevencije alergije na hranu. Proučava se mogućnost prevencije alergije na hranu i drugih alergijskih bolesti modifikacijom prehrane majke tijekom trudnoće i dojenja te prehrane dojenčeta. Posljednjih desetak godina u prvom je planu testiranje hipoteze kako rana i redovna

oralna izloženost potiče kliničku i imunološku podnošljivost na alergene iz hrane. Jedno od prvih istraživanja koje potvrđuje ovu hipotezu i donosi promjene u poimanju prevencije alergije na hranu je LEAP studija. Studija je uključila 628 dojenčadi dobi između 4. i 11. mjeseca s rizikom za alergiju (atopijski dermatitis i/ili alergija na jaje, a kožni test na kikiriki im je negativan ili najviše 4 mm), koja su podijeljena u dvije skupine: jedna skupina je redovno jela namirnice s kikirikijem do 3 puta tjedno (minimalno 6 grama kikirikija tjedno, prosječno 7,1 gram tjedno), a druga skupina je izbjegavala kikiriki. Nakon 60 mjeseci praćenja, uočava se značajno manje alergije na kikiriki u intervencijskoj skupini (17,2% pozitivnih provokacijskih pokusa u izloženoj skupini, a 3,2% u skupini koja je izbjegavala kikiriki). Klinička podnošljivost bile je praćena i imunološkim promjenama (koncentracija IgG4 i omjer IgG4:IgE su viši u skupini koja je konzumirala kikiriki). Uočeno je da i nakon 12 mjeseci izbjegavanja alergena u sve djece, alergija na kikiriki viša u skupini koja su izbjegavala ovu namirnicu prvih 60 mjeseci. LEAP studija pokazuje kako rano i redovno konzumiranje kikirikija dovodi do primarne i sekundarne prevencije alergije na kikiriki (23, 25). Za sada još nema nedvojbenih dokaza da se ranim uvođenjem u prehranu preveniraju alergije na druge alergene (jaja, kravlje mlijeko, pšenica, riba). EAT studija pokazala je kako rano uvođenje jaja, kao i kikirikija, smanjuje alergiju na ovu hranu, dok rano uvođenje kravlje mlijeka, pšenice, sezama, ribe nije pokazalo zaštitni učinak (24, 40). Europska i međunarodna društva donose preporuke o prevenciji alergije temeljena na navedenim istraživanjima. Prehrana majke tijekom trudnoće i dojenja treba biti raznovrsna i uravnotežena bez eliminacijskih dijeta, a dojenje je optimalni način prehrane u prvih 4-6 mjeseci. Djeci s rizikom za alergijske bolesti koja se ne doje, preporučuju se hipoalergena dojenačka mlijeka. Dodatna hrana uključivši i tzv. alergogenu hranu uvodi se od četvrtog do šestog mjeseca života u skladu s nutritivnim potrebama i lokalnim prehrambenim navikama, bez obzira na atopijski nasljeđe (37). U djece s visokim rizikom za alergiju na kikiriki (atopijski dermati-

tisom i/ili alergijom na jaje), kikiriki se može i treba uvesti između 4. i 11. mjeseca života, ali tek nakon alergološke procjene (vidi LEAP studiju). Kravlje mlijeko se može u malim količinama uvesti u prehranu dojenčadi od 4. mjeseca života, a kao glavni napitak tek nakon 12. mjeseca (41). U prevenciji alergijskih bolesti razmatrana je i mogućnost dodavanja vitamina D i probiotika, te primjena emolijensa u očuvanju integriteta kože (42, 43). Meta-analize upućuju na upitnu mogućnost hipoalergenih formula u prevenciji alergijskih bolesti. Međutim, za jasnije preporuke potrebna su dodatna istraživanja (44).

#### Kratice:

FPE - engl. Food Protein-Induced Enteropathy  
 FPIAP - engl. Food Protein-Induced Allergic Proctocolitis  
 FPIES - engl. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome  
 IgE - imunoglobulin E  
 IgG - imunoglobulin G  
 sIgE - specifični IgE  
 prick test - engl. skin prick test  
 Th2 - engl. T helper 2  
 Treg - regulacijski limfociti T

NOVČANA POTPORA/*FUNDING*  
 Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/*ETHICAL APPROVAL*  
 Nije potrebno/None

#### SUKOB INTERESA/*CONFLICT OF INTEREST*

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na [www.icmje.org/coi\\_disclosure.pdf](http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf) (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./ *All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/coi\_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.*

#### LITERATURA

1. Richter D, Ivković-Jureković I, Gagro A, Vokresensky-Baričić T, Radonić M, Kelečić J et al. Medikamentozni osipi u djece. Paediatr Croat 2016; 60: 3-14.
2. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Summary of the

NIAD-Sponsored Expert Panel Report. The Journal of allergy and clinical immunology. 2010; 126 (6): 1105-18.

3. Lifschitz C, Szajewska H. Cow's milk allergy: evidence-based diagnosis and management for the practitioner. European journal of pediatrics. 2015; 174 (2): 141-50.
4. Chafen JJ, Newberry SJ, Riedl MA, Bravata DM, Maglione M, Suttrop MJ et al. Diagnosing and managing common food allergies: a systematic review. Jama. 2010; 303 (18): 1848-56.
5. Sampson HA. Food allergy. Part 1: immunopathogenesis and clinical disorders. The Journal of allergy and clinical immunology. 1999; 103 (5 Pt 1): 717-28.
6. Thomsen SF. Epidemiology and natural history of atopic diseases. European clinical respiratory journal. 2015; 2.
7. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. Allergy. 2014; 69 (8): 992-1007.
8. Gupta RS, Springston EE, Warrier MR, Smith B, Kumar R, Pongracic J et al. The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. Pediatrics. 2011; 128 (1): 9-17.
9. Peters RL, Koplin JJ, Gurrin LC, Dharmage SC, Wake M, Ponsonby AL et al. The prevalence of food allergy and other allergic diseases in early childhood in a population-based study: HealthNuts age 4-year follow-up. The Journal of allergy and clinical immunology. 2017; 140 (1): 145-53.
10. Xepapadaki P, Fiocchi A, Grabenhenrich L, Roberts G, Grimshaw KE, Fiandor A et al. Incidence and natural history of hen's egg allergy in the first 2 years of life-the EuroPrevall birth cohort study. Allergy. 2016; 71 (3): 350-7.
11. Schoemaker AA, Sprickelman AB, Grimshaw KE, Roberts G, Grabenhenrich L, Rosenfeld L et al. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children-EuroPrevall birth cohort. Allergy. 2015; 70 (8): 963-72.
12. McWilliam V, Koplin J, Lodge C, Tang M, Dharmage S, Allen K. The Prevalence of Tree Nut Allergy: A Systematic Review. Current allergy and asthma reports. 2015; 15 (9): 54.
13. Moonesinghe H, Mackenzie H, Venter C, Kilburn S, Turner P, Weir K et al. Prevalence of fish and shellfish allergy: A systematic review. Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology. 2016; 117 (3): 264-72.
14. Savage J, Sicherer S, Wood R. The Natural History of Food Allergy. The journal of allergy and clinical immunology In practice. 2016; 4 (2): 196-203.

15. van der Hulst AE, Klip H, Brand PL. Risk of developing asthma in young children with atopic eczema: a systematic review. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2007; 120 (3): 565-9.
16. Molloy J, Ponsonby AL, Allen KJ, Tang ML, Collier FM, Ward AC et al. Is Low Vitamin D Status A Risk Factor For Food Allergy? Current Evidence And Future Directions. *Mini reviews in medicinal chemistry*. 2015; 15 (11): 944-52.
17. Mullins RJ, Camargo CA. Latitude, sunlight, vitamin D, and childhood food allergy/anaphylaxis. *Current allergy and asthma reports*. 2012; 12 (1): 64-71.
18. Allen KJ, Koplin JJ, Ponsonby AL, Gurrin LC, Wake M, Vuillermin P et al. Vitamin D insufficiency is associated with challenge-proven food allergy in infants. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2013; 131 (4): 1109-16.
19. Liu AH. Revisiting the hygiene hypothesis for allergy and asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2015; 136 (4): 860-5.
20. Du Toit G, Sampson HA, Plaut M, Burks AW, Akdis CA, Lack G. Food allergy: Update on prevention and tolerance. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2018; 141 (1): 30-40.
21. Fox AT, Sasieni P, du Toit G, Syed H, Lack G. Household peanut consumption as a risk factor for the development of peanut allergy. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2009; 123 (2): 417-23.
22. Koplin JJ, Allen KJ. Optimal timing for solids introduction - why are the guidelines always changing? *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2013; 43 (8): 826-34.
23. Du Toit G, Sayre PH, Roberts G, Sever ML, Lawson K, Bahnson HT et al. Effect of Avoidance on Peanut Allergy after Early Peanut Consumption. *The New England journal of medicine*. 2016; 374 (15): 1435-43.
24. Perkin MR, Logan K, Marrs T, Radulovic S, Craven J, Flohr C et al. Enquiring About Tolerance (EAT) study: Feasibility of an early allergenic food introduction regimen. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2016; 137 (5): 1477-86.
25. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, Bahnson HT, Radulovic S, Santos AF et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *The New England journal of medicine*. 2015; 372 (9): 803-13.
26. Hauk PJ. The role of food allergy in atopic dermatitis. *Current allergy and asthma reports*. 2008; 8 (3): 188-94.
27. Ravelli A, Villanacci V, Chiappa S, Bolognini S, Manenti S, Fuoti M. Dietary protein-induced proctocolitis in childhood. *The American journal of gastroenterology*. 2008; 103 (10): 2605-12.
28. Ho MH, Wong WH, Chang C. Clinical spectrum of food allergies: a comprehensive review. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2014; 46 (3): 225-40.
29. Wood RA, Camargo CA, Jr., Lieberman P, Sampson HA, Schwartz LB, Zitt M et al. Anaphylaxis in America: the prevalence and characteristics of anaphylaxis in the United States. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2014; 133 (2): 461-7.
30. Sporik R, Hill DJ, Hosking CS. Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children. *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2000; 30 (11): 1540-6.
31. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, James J, Jones S, Lang D et al. Food allergy: a practice parameter update-2014. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2014; 134 (5): 1016-25.
32. Markovic AS, Ivkovic-Jurekovic I, Dodig S, Batista I, Zrinski-Topic R, Barberic M et al. Croatian guidelines for in vitro diagnosis of IgE mediated hypersensitivity. *Acta medica Croatica: casopis Hrvatske akademije medicinskih znanosti*. 2015; 69 (2): 75-96.
33. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods-position paper from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2004; 59 (7): 690-7.
34. Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, Sicherer S, Teuber SS, Burks AW et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology Practall consensus report. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2012; 130 (6): 1260-74.
35. Tillman BN, Lesperance MM, Brinkmeier JV. Infantile Frey's syndrome. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2015; 79 (6): 929-31.
36. Sova C, Feuling MB, Baumler M, Gleason L, Tam JS, Zafra H et al. Systematic review of nutrient intake and growth in children with multiple IgE-mediated food allergies. *Nutrition in clinical practice: official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*. 2013; 28 (6): 669-75.
37. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014; 69 (8): 1008-25.
38. Salvatore S, Vandenplas Y. Hydrolyzed Proteins in Allergy. *Nestle Nutrition Institute workshop series*. 2016; 86: 11-27.
39. Burks AW, Sampson HA, Plaut M, Lack G, Akdis CA. Treatment for food allergy. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2018; 141 (1): 1-9.
40. Perkin MR, Logan K, Tseng A, Raji B, Ayis S, Peacock J et al. Randomized Trial of Introduction of Allergenic Foods in Breast-Fed Infants. *The New England journal of medicine*. 2016; 374 (18): 1733-43.
41. Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, Domellof M, Embleton N, Fidler Mis N et al. Complementary Feeding: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2017; 64 (1): 119-32.
42. Yepes-Nunez JJ, Brozek JL, Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, Zhang Y et al. Vitamin D supplementation in primary allergy prevention: Systematic review of randomized and non-randomized studies. *Allergy*. 2018; 73 (1): 37-49.
43. Lowe AJ, Leung DYM, Tang MLK, Su JC, Allen KJ. The skin as a target for prevention of the atopic march. *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2018; 120 (2): 145-51.
44. Boyle RJ, Ierodiakonou D, Khan T, Chivinge J, Robinson Z, Geoghegan N et al. Hydrolysed formula and risk of allergic or autoimmune disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2016; 352: 974.
45. Ivković-Jureković I, Navratil M, Voskresensky Baričić T, Kljaić Bukvić B, Gagro A, Richter D et al. Food Allergy. *Paediatrica Croatica*. 2018; 62: 20-38.
46. Renz H, Allen KJ, Sicherer SH, Sampson HA, Lack G, Beyer K et al. Food allergy. *Nature reviews Disease primers*. 2018; 4: 17098.
47. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2018; 141 (1): 41-58.

### Summary

#### FOOD ALLERGY

*Blaženka Kljaić Bukvić*

*Prevalence of food allergy has been increasing over the last decades, especially among infants and preschool children. Underlining mechanisms include loss of oral tolerance to ingested allergens, leading to sensitization and allergies. There are lots of risk factors associated with the lifestyle and environment of modern man which contribute to the development of food allergy in sensitive individuals such as vitamin D deficiency, reduced exposure to microorganisms and delayed oral ingestion of allergens with environmental exposure to food allergens. There are different phenotypic presentations of food allergies, which are grouped according to the underlying type of allergic reaction. The most important test is a detailed clinical history with an emphasis on correlation between exposure to allergens and development of clinical symptoms with laboratory confirmation of sensitizations (skin prick test, specific IgE on allergen extracts and food allergen components). A provocation test is used to confirm the diagnosis. Strict allergen avoidance is currently the basis for the treatment of food allergies, although significant progress has been made in the development of etiologic treatment, such as allergen-specific immunotherapy. It was noted that delayed introduction of allergens in diet increases the risk of developing food allergies. Current recommendations, advice not to delay their introduction into infant nutrition, which is one of the primary prevention measures and can modify the number of food allergic children.*

Descriptors: FOOD ALLERGY, ORAL TOLERANCE, FOOD CHALLENGE, PREVENTION

*Primljeno/Received: 6. 2. 2019.*

*Prihvaćeno/Accepted: 13. 3. 2019.*