

PREVENCIJA ALERGIJSKIH BOLESTI

IRENA IVKOVIĆ-JUREKOVIĆ*

Razvoj i fenotipska ekspresija alergijskih bolesti ovise o složenoj interakciji između genetičkih i okolišnih čimbenika. Epidemiološke studije ukazuju na niz čimbenika rizika povezanih s astmom i alergijskim bolestima, uključujući senzibilizaciju na inhalacijske i nutritivne alergene, prehranu tijekom trudnoće i dojenja, aerozagađenja - posebice izloženost duhanskom dimu, utjecaj mikroorganizama i njihovih produkata, infekcije i psihosocijalne čimbenike. Ipak, za mnoge od njih nedostaju dokazi da mjere eliminacije i izbjegavanja zaista preveniraju razvoj alergijskih bolesti. Prikazani su novi podaci nekih epidemioloških studija o povezanosti čimbenika rizika i alergijskih bolesti. Navedene su preporuke za primarnu prevenciju alergijskih bolesti u djece visokog rizika, temeljene na dokazima, te mjere sekundarne prevencije u djece koja boluju od alergijskih bolesti.

Deskriptori: ASTMA, ALERGIJSKE BOLESTI, ATOPIJA, PRIMARNA PREVENCIJA, SEKUNDARNA PREVENCIJA

U mnogim zemljama, posebice tzv. "zapadnjačkog" načina života, astma i alergijske bolesti predstavljaju veliki javnozdravstveni problem zbog svoje visoke prevalencije, pridruženog morbiditeta i troškova povezanih s liječenjem i pobolijevanjem. U Republici Hrvatskoj, prema podacima dobivenim na temelju rezultata I faze ISSAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) upitnika za područje Međimurja, Primorsko-Goranske županije i Grada Zagreba, prevalencija piskanja (astme) u školske djece kreće se od 5,1-8,4%, prevalencija alergijskog rinokonjunktivitisa od 6,7-12,3% i prevalencija atopijskog dermatitisa od 3,4-7,8% (1-3). Epidemiološke studije ukazuju na niz čimbenika rizika povezanih s astmom i alergijskim bolestima, uključujući senzibilizaciju na inhalacijske i nutritivne alergene, prehranu tijekom trudnoće i dojenja, aerozagađenja - posebice izloženost duhanskom dimu, utjecaj mikroorganizama i

njihovih produkata, infekcije i psihosocijalne čimbenike. Ipak, za mnoge od njih nedostaju dokazi da mjere eliminacije i izbjegavanja zaista preveniraju razvoj alergijskih bolesti.

Mjere prevencije kroničnih bolesti ovise o populaciji kojoj su namijenjene te o samoj bolesti. Kad govorimo o alergijskim bolestima, preventivne strategije mogu se odnositi na opću populaciju ili na djecu visokog rizika (djeca čiji jedan ili više srodnika I reda - majka, otac, sestra ili brat, imaju dokazanu alergijsku bolest) i različiti pristupi su potrebni za različite alergijske bolesti. Primarna prevencija se odnosi na zdravu djecu s ciljem da se prevenira razvoj alergijskih bolesti, a uključuje mjere sprečavanja senzibilizacije na inhalacijske i nutritivne alergene u djece visokog rizika. Sekundarna prevencija uključuje mjere za prevenciju pojave simptoma i daljnjeg napredovanja bolesti u djece koja već boluju od alergijskih bolesti i to su postupci kojima se smanjuje izloženost alergenima u senzibiliziranih bolesnika. Općenito, za sve alergijske bolesti mjere sekundarne prevencije uključuju eliminaciju i izbjegavanje uzročnih alergena na koje je dijete senzibilizirano i koji uzrokuju simptome bolesti. To kod alergije na hranu znači eliminacijska dijeta, a kod

alergijskih bolesti dišnih organa provođenje mjera kontrole okoliša, odnosno eliminacija i izbjegavanje inhalacijskih alergena. Mjere sekundarne prevencije alergijskih bolesti uključuju i edukaciju bolesnika i obitelji o bolesti, uzrocima pogoršanja, simptomima i liječenju. Tercijarna prevencija se odnosi na djecu s kroničnim bolestima, u cilju sprečavanja daljnjeg pogoršanja bolesti, a kad govorimo o alergijskim bolestima to znači preventivno sprečavanje propadanja plućne funkcije i smanjenja kvalitete života. Ekspresija alergijskih bolesti može varirati ovisno o dobi, neki simptomi mogu nestati, a na njihovo mjesto dolaze novi i drugačiji. Glavni simptomi atopije i alergijskih bolesti u dojenčadi su atopijski dermatitis, gastrointestinalni simptomi alergije na hranu i recidivne, najčešće virusima inducirane bronhopneumonije, dok se alergijski rinokonjunktivitis i alergijska astma javljaju u predškolske i školske djece. Alergijske reakcije na hranu su najčešće u prvoj godini života, a senzibilizacija na inhalacijske alergene se javlja kasnije. Poznato je da djeca s atopijskim dermatitisom imaju povećani rizik za astmu, djeca s alergijskim rinokonjunktivitisom često dobiju i astmu, a djeca koja boluju od astme u preko 80% slučajeva imaju i alergijski rinokonjun-

*KBC "Sestre milosrdnice"
Klinika za dječje bolesti

Adresa za dopisivanje:
Prim. dr. sc. Irena Ivković Jureković
KBC "Sestre milosrdnice"
Klinika za dječje bolesti
10000 Zagreb, Klaićeva 16
E-mail: irena.ivkovic-jurekovic@kdb.hr

ktivitis (4). Alergijska bolest posredovana protutijelima iz razreda imunoglobulina E (IgE) u ranoj životnoj dobi povezana je s visokim rizikom za težu alergijsku bolest u kasnijem životu i ovaj tzv. "alergijski marš" je poznati prirodni tijek alergijskih bolesti. Razvoj i fenotipska ekspresija bolesti ovise o složenoj interakciji između genetičkih i okolišnih čimbenika. Kod procjene mogućih čimbenika rizika za alergijske bolesti i učinka preventivnih mjera, treba imati na umu nekoliko činjenica. Studije na temelju kojih se donose zaključci i preporuke morale bi biti prospektivne i uključivati prihvaćene, dobro definirane dijagnostičke kriterije i procjene ishoda, period praćenja morao bi biti dovoljno dug za procjenu učinkovitosti primijenjenih postupaka, a uzorak ispitanika dovoljno velik za odgovarajuću statističku obradu rezultata. Intervencijske studije morale bi biti randomizirane, dvostruko slijepe i s odgovarajućim kontrolnim skupinama. Iako ima neizmjereno puno dostupnih podataka, na žalost vrlo malo studija zaista zadovoljava ove kriterije, što otežava donošenje jednoznačnih zaključaka i preporuka.

DIJETA I PREHRANA

Dojenje

Brojne su studije koje jednoznačno potvrđuju povoljan preventivni učinak prirodne prehrane na prevenciju alergijskih bolesti. Isključivo prirodna prehrana tijekom najmanje prvih 4 mj. života značajno reducira rizik za alergiju na bjelančevine kravljeg mlijeka, za recidivno piskanje u male djece i za astmu i alergijsku senzitivizaciju u školske djece, a nedvojbeno je dokazan i pozitivan učinak na razvoj plućne funkcije (5). Osim poznatog imunomodulacijskog djelovanja prirodne prehrane, pozitivan učinak dojenja vjerojatno je barem dijelom posljedica i prebiotičkih svojstava oligosaharida iz humanog mlijeka i transfera intestinalnih bakterija od majke dojenčetu preko mlijeka, što je važno za razvoj imunološkog odgovora na antigene (6, 7). Uvođenje dojenačkih formula na bazi bjelančevina kravljeg mlijeka, kao i uvođenje krute hrane prije navršenih 4 mjeseca života značajno povećava rizik za atopijski dermatitis u kasnijem živo-

tu (8, 9). Za djecu s visokim rizikom za alergijske bolesti preporuča se isključivo prirodna prehrana najmanje prvih 4-6 mj., a ako to nije moguće dojenje treba hraniti hipoalergenom formulom, što znači ekstenzivnim ili ev. parcijalnim hidrolizatom bjelančevina kravljeg mlijeka (razina dokaza IA).

Vitamini

Za procjenu uloge vitamina, oligoelemenata i hrane u primarnoj prevenciji alergijskih bolesti u djece nedostaju eksperimentalne studije. Podaci kojima raspolažemo rezultat su epidemioloških studija, a ukazuju na preventivni učinak vitamina A, D, E, cinka, voća, povrća te mediteranske dijeta na razvoj astme i alergijskih bolesti (10). Čini se da je dodatak vitamina D povezan s manjom učestalošću infekcija gornjih dišnih putova. U djece s astmom, dodatak vitamina D tijekom jesenskih i zimskih mjeseci smanjuje rizik za virusima inducirane egzacerbacije astme (10). Deficit vitamina D mogao bi biti povezan s alergijom na hranu i atopijskim dermatitisom, ali za potvrdu ovih pretpostavki potrebne su nove studije. U tijeku je nekoliko intervencijskih studija koje prate suplementaciju vitamina D tijekom trudnoće i pojavu astme u djece.

Za vitamin C i selen nije dokazana povezanost s alergijskim bolestima. Međutim, za donošenje definitivnih zaključaka o ulozi vitamina i oligoelemenata u prevenciji alergijskih bolesti potrebna su daljnja istraživanja.

Dijeta

Prema rezultatima studija čini se da prehrana majke tijekom trudnoće i laktacije može do neke mjere utjecati na pojavu i simptome alergijskih bolesti u djeteta. Tako izbjegavanje određene hrane tijekom laktacije te eliminacijska dijeta u dojenčeta s atopijskim dermatitisom može povoljno utjecati na težinu simptoma (11, 12). Dodatak magnezija u prehranu majke tijekom trudnoće može smanjiti rizik za pojavu ekcema, ali ne i za astmu i alergijski rinitis u dobi 5 godina, povećana konzumacija maslaca u trudnoći povećava rizik za alergijski

rinitis, dok dodatak visokonezasićenih masnih kiselina u prehranu majke u trudnoći reducira rizik za alergijski rinitis u dobi 5 godina (12-14). Podaci su nekonzistentni, nisu bili reproducirani u drugim studijama i za sada nema dovoljno dokaza u prilog protektivnom učinku dijeta tijekom trudnoće i laktacije u prevenciji alergijskih bolesti (11, 12, 15). Propisivanje restriksijskih dijeta tijekom trudnoće neće značajno reducirati rizik za alergijske bolesti u potomka, ali može negativno utjecati na stanje uhranjenosti majke i djeteta. Suprotno još nedavno važećim uvjerenjima, novija istraživanja pokazuju da izloženost alergenima iz hrane u ranoj dobi vjerojatno inducira razvoj tolerancije, a ne alergije, pa se ne preporuča restriksijska dijeta za majku tijekom trudnoće i dojenja.

Odgadanje uvođenja krute hrane iza dobi 6 mjeseci nema nikakav pozitivan učinak na prevenciju alergija, a također nema dokaza o preventivnom učinku restriksijske dijeta nakon 6 mjeseca života (4, 16). Nema čvrstih dokaza da izbjegavanje ili odgođeno uvođenje alergogene hrane (jaja, gluten, žitarice, riba, orašasti plodovi, soja) reducira alergije niti u visokorizične djece niti u općoj populaciji (8). Mediteranska dijeta (bogata povrćem, voćem, maslinovim uljem i antioksidansima) djeluje protektivno na razvoj piskanja i astme u djece, ali ne štiti od alergijske senzibilizacije (10, 17).

Probiotici

Razvoj imunološkog sustava nakon rođenja usmjeren je prema Th2 (engl. *T helper 2*, T-pomagač 2) fenotipu. U cilju prevencije alergijskih bolesti u djece, nezreli i dominantno Th2 imunološki odgovor novorođenčeta mora biti putem okolišem stimuliranog kontakta s mikroorganizmima usmjeren ka sazrijevanju i jačanju Th1 (engl. *T helper 1*, T-pomagač 1) fenotipa, a kolonizacija crijeva je esencijalna za postnatalni razvoj Th1 imunološkog odgovora i razvoj oralne tolerancije. Epidemiološki podaci pokazuju razlike u sastavu crijevne flore u dojenčadi s atopijom u usporedbi sa zdravom dojenčadi. Atopičari imaju manje laktobacila, bifidobakterija i *Bacteroides sp.*, a češće su kolonizirani aerobnim

bakterijama, *Staphylococcus aureusom* i *Clostridium difficile* (9). Budući da je crijevna flora najveći izvor različitih mikroorganizama, uporaba probiotika (živi mikroorganizmi koji primijenjeni u određenoj količini pridonose zdravlju domaćina) u cilju modifikacije sastava crijevne flore predložena je kao potencijalni način za iskorištavanje protektivnog učinka mikroba na razvoj alergijskih bolesti. Prema rezultatima nekih ispitivanja davanje probiotika majkama iz neselekcionirane populacije tijekom zadnjeg trimestra trudnoće i tijekom laktacije reducira kumulativnu incidenciju atopijskog dermatitisa, ali nema učinka na alergijsku senzibilizaciju u djece dobi 2 godine, niti smanjuje rizik za kasniji razvoj astme i alergijskog rinitisa (9, 18, 19).

Mogući pozitivan učinak probiotika na prevenciju alergijskih bolesti i simptome atopijskog dermatitisa ovisi o mnogim čimbenicima, kao što su vrsta bakterija, režim doziranja, način primjene, dob i prehrana domaćina i oni moraju biti standardizirani prije uključivanja u službene preporuke i smjernice za prevenciju. Najpovoljnija vrsta probiotika, doza i vrijeme nadoknade tek moraju biti definirani (18, 19). Do tada, probiotici se ne mogu preporučivati za primarnu prevenciju alergijskih bolesti.

ČIMBENICI OKOLIŠA

Prve godine života su osobito vulnerabilan period u kojem određeni čimbenici iz okoliša u djece s rizikom za alergijske bolesti mogu djelovati sinergistički. Novi dokazi podupiru koncept da pojačana prenatalna i postnatalna izloženost stresu, "zapadnjačkoj" prehrani, infekcijama i kemijskim zagađivačima zraka može stvoriti okruženje koje dovede do promjena u fiziologiji pluća i imunološkog sustava te povećava rizik za alergijske bolesti i astmu (20-26).

Higijenska teorija u kontekstu prevencije atopijskog dermatitisa pokazuje da infestacija parazitima donekle štiti od atopijskog dermatitisa, što nije slučaj za bakterijske i virusne infekcije. Cijepljenje ne pokazuje značajnu povezanost s rizikom za atopijski dermatitis, a terapija antibioticima u ranom djetinjstvu značajno povećava rizik za obolijevanje (20).

Način života koji nosi sa sobom viške higijenske standarde, obitelji s manje djece, kasniji odlazak djece u jaslice i promjenu prehrambenih navika, stvara tako "polusterilni" okoliš koji povećava rizik za alergijske bolesti. Izostaje interleukinom 12 (IL-12) stimulirani signal za sazrijevanje naivnih T-stanica u smjeru Th1 fenotipa, što stvara predispoziciju za alergiju. Velike epidemiološke studije PARSIFAL i GABRIELA pokazale su da djeca koja žive na farmama i u seoskim domaćinstvima imaju značajno nižu prevalenciju astme i alergijskih bolesti, a čini se da taj protektivni učinak traje cijelog života (21-23).

Izloženost različitim mikroorganizmima u okolišu inverzno je povezana s rizikom za astmu (22). Bakterijski endotoksin (lipopolisaharidna ili oligosaharidna komponenta staničnog zida mnogih Gram-negativnih bakterija), konzumacija nepasteriziranog prirodnog mlijeka, rani odlazak u kolektiv (jaslice!) te krznati kućni ljubimci u domaćinstvu djeluju protektivno na razvoj alergijskih bolesti (24).

Ipak, protektivni učinak ovog specifičnog okoliša na razvoj astme i alergije modificiran je i genetičkim čimbenicima, pa je rizik za astmu značajno niži u djece sa specifičnim genskim polimorfizmima (25, 26). Tako je snažan protektivni učinak produkata mikroba na alergije dokazan samo u djece homozigota za T alel u genu CARD4/-21596 (engl. *Caspase Recruitment Domain Protein 4*, intracelularni receptor za prepoznavanje neuropeptida mnogih Gram-negativnih bakterija), ali ne i u djece nosioca minor alela C (26). Polimorfizam u CARD4 značajno modificira učinak okoliša na pojavu alergije.

Učinak bakterijskog endotoksina mogao bi biti važan i prenatalno jer u novorođenčadi majki koje žive na farmama i konzumiraju svježe nepasterizirano mlijeko modulara proizvodnju citokina - povećava se koncentracija proupalnih citokina interferona γ (IFN- γ) i čimbenika nekroze tumora α (TNF- α), u inače fiziološki dominantno Th2 orijentiranom imunološkom odgovoru novorođenčeta (27).

Inhalacijski alergeni - grinje

Rana senzibilizacija na inhalacijske alergene iz okoliša, prvenstveno na alergene zatvorenih prostora (grinje iz kućne prašine i krznati kućni ljubimci), važan je čimbenik rizika za astmu i alergijski rinokonjuktivitis u djece visokog rizika. Međutim, za sada nema uvjerljivih dokaza da mjere za redukciju koncentracije grinja u ranoj životnoj dobi zaista prevenciraju pojavu astme u školske djece, iako odgađaju senzibilizaciju (28-30). Petogodišnje praćenje visokorizične djece pokazalo je da mjere eliminacije grinja iz okoliša u prvih 5 godina života nemaju značajan učinak na prevalenciju astme, piskanja i atopije u dobi 8 godina (29).

Krznati kućni ljubimci

Na koji način alergeni krznatih kućnih ljubimaca utječu na razvoj alergijskih bolesti nije do kraja jasno i trenutno nema dovoljno dokaza koji govore u prilog ili protiv držanja kućnih ljubimaca za djecu koja nisu senzibilizirana na njihove alergene (31).

U djece visokog rizika za alergijske bolesti, izloženost alergenima psa i mačke u prvih 5 godina života povezana je sa smanjenim rizikom za alergijsku senzibilizaciju u dobi 5 godina (32). Općenito se čini da kontakt sa psima i mačkama u prvim godinama života, a osobito u prvim mjesecima po rođenju, utječe na razvoj imunološkog sustava poticanjem razvoja Th1 fenotipa, što smanjuje rizik za piskanje i atopiju (33, 34). Ipak, postoje i suprotna izvješća iz kohortnih studija prema kojima alergeni životinja povećavaju rizik za astmu (35). Prospektivne studije pokazuju da je izloženost alergenima mačke u ranoj životnoj dobi u djece visokog rizika značajno povezana s preosjetljivosti na alergene mačke i povećanim rizikom za astmu (4). Za ostale krznate ljubimce rezultati su također dvojbeni.

Aerozagađenja

Izloženost onečišćenjima iz zraka u ranoj dobi smatra se izuzetno štetnom, budući da respiratorni epitel u fazi razvoja pluća pokazuje pojačanu propusnost za toksine, što je osobito izraženo

u dojenčadi visokog rizika za alergiju i astmu koja su posebno osjetljiva na aerozagadenja (36, 37). Rezultati istraživanja EDEN kohortne studije pokazuju da aerozagadenja kojima je majka izložena prije i tijekom trudnoće imaju utjecaja na imunološki odgovor potomka i povećavaju rizik za alergiju i astmu u kasnijem životu (38). Brojni su dokazi o povezanosti prenatalnog djelovanja toksina i razvoja imunološkog sustava, što ima utjecaj na razvoj različitih bolesti, pa tako i alergija (39). Nekoliko populacijskih studija pokazalo je povezanost aerozagadenja u urbanim sredinama sa smanjenom plućnom funkcijom, alergijama i astmom u djece (36, 40). Pasivno pušenje in utero i nakon rođenja utječe na razvoj plućne funkcije te povećava rizik za alergije i astmu u kasnijem životu (41, 42). Pušenje majke u trudnoći jasno je povezano sa smanjenom plućnom funkcijom i recidivnim piskanjem u dojenačkoj dobi i ranom djetinjstvu (4). Pasivno pušenje izaziva promjene u subpopulacijama limfocita u krvi pupkovine novorođenčeta, smanjuje se postotak CD4+ T limfocita, snižava se omjer CD4+/CD8+, a povećava se postotak NK stanica (*Natural Killer*, urođenoubilačke stanice). Također se snižava postotak CD3+, CD4+ i CD8+ limfocita, a raste postotak CD19+ B limfocita (41). U djece s astmom, prenatalna izloženost duhanskom dimu značajno je povezana s lošijim ishodom liječenja inhalacijskim kortikosteroidima i općenito slabijim odgovorom na protuupalnu terapiju (43).

Aerozagadenja kojima je izložena majka prije i tijekom trudnoće mogu biti uzrok poremećaja funkcionalne ravnoteže i mehanizma imunološkog odgovora novorođenčeta i izazivaju značajnu promjenu relativne distribucije NK stanica i T-limfocitnog fenotipa uključujući i redukciju CD4CD25+ regulacijskih T-stanica. Može li ovo objasniti "epidemiju" alergija kojoj svjedočimo proteklih desetljeća, zahtijeva dodatne provjere.

INFEKCIJE

Iako je uloga virusa u alergiji i astmi predmet brojnih istraživanja posljednjih desetljeća, mnogi odgovori još nedostaju. Jedna od neriješenih nedoumica, vezana uz infekcije uzrokovane respira-

tornim sincicijskim virusom (RSV): je li teški bronhiolitis uzrokovan RSV-om uzrokuje recidivno piskanje ili djeca s predispozicijom za astmu obolijevaju od težeg oblika bronhiolitisa? Suprotno onome u što se dugo vjerovalo, čini se da RSV nema specifičnu ulogu u nastanku astme, nego u djece s predispozicijom za astmu izaziva težu kliničku sliku i recidivno piskanje (44). Čak značajniju ulogu u razvoju astme čini se da ima humani rinovirus (hRV), budući da djeca koja obole od infekcije donjih dišnih putova uzrokovane hRV imaju povećani rizik za alergijsku senzibilizaciju i astmu (45). Infekcije hRV koje zahtijevaju bolničko liječenje pokazatelj su genetičke predispozicije prije negoli uzročni čimbenik za astmu (46). Kakav će biti ishod ove interakcije ovisi o čimbenicima vezanim uz domaćina, ali i uz virus. Tako sniženi plućni volumeni pri rođenju (što je uobičajeni nalaz u prijevremeno rođene djece), atopija, intenzitet stvaranja bronhalne sluzi u infekciji, neurotropni mehanizmi važni za razvoj bronhalne hiperreaktibilnosti potaknute infekcijom, sposobnost dojenčeta s piskanjem da potakne imunološki odgovor na virusne patogene, uključujući proizvodnju IFN tipa I i III, čimbenici su koji utječu na patogenezu i prognozu. Moguće je da razlika u razvoju i sazrijevanju dišnih putova i imunološkog sustava može u neke djece stvoriti predispoziciju za virusom inducirane perzistentne sekvele u dišnim putovima. Moguće je i obrnuto, da su virusom inducirane epizode piskanja marker koji ukazuje na predispoziciju za astmu zbog usporenog sazrijevanja dišnih putova i imunološkog sustava.

Dokazano je da su virusi najčešći uzročnici recidivirajućeg piskanja u dojenčadi i male djece, te egzacerbacija astme u starije djece i odraslih (47, 48). Vjerojatno vrsta i tip virusa utječu na ove interakcije. Najčešći uzrok egzacerbacija astme je hRV, a poznato je više od 100 serotipova (48). Da li su neki serotipovi hRV više "astmageni" od drugih još nije poznato (49). U pokušaju razumijevanja ovih odnosa ne smijemo zaboraviti utjecaj okoliša - prvenstveno zagađivača zraka (duhanski dim, ispušni plinovi vozila, ozon) na dišne putove astmatičara. Važno je razumjeti do koje mjere okoliš-

ni čimbenici ulaze u interakciju s upalom u dišnim putovima pokrenutom virusnom infekcijom i alergenima. Usporeno sazrijevanje Th1 funkcija povećava rizik za alergijsku senzibilizaciju i teže infekcije donjih dišnih putova. Oboje može dovesti do bronhalne upale u ključnoj fazi razvoja pluća, što može potaknuti proces remodeliranja koji se događa u astmi (50). Postoje zajednički genetički čimbenici uključeni u odgovor na infekcije donjih dišnih putova i astmu, primjerice polimorfizam gena koji kodira ju *Toll-like* receptore (TLR), a povezani su s različitim fenotipovima astme (51). Kad respiratorni virusi uđu u dišni sustav, inficiraju stanice bronhalnog epitela i izazivaju antivirusni odgovor s ciljem eliminacije infekcije. Inficirane stanice bronhalnog epitela izlučuju niz produkata, uključujući interferone, poglavito IFN-λ i IFN-β. Oni induciraju apoptozu stanica bronhalnog epitela i tako ograničavaju širenje virusa. Bolesnici s alergijskom astmom osjetljiviji su na respiracijske infekcije, osobito na hRV i u njih je snižena produkcija IFN-γ, β i λ u tijeku virusne infekcije (52). Virusne infekcije, a osobito hRV mogu aktivirati niz proupalnih putova i putova uključenih u proces remodeliranja bronha, a dokazano je da piskanje u ranom djetinjstvu uzrokovano hRV povećava rizik za perzistentnu astmu u djece (53, 54).

Procjenjuje se da je gotovo 85% egzacerbacija astme u djece posljedica virusnih infekcija, a predominantni patogen je hRV (u 71% djece), dok je RSV daleko rjeđi (u 6% slučajeva) (55, 56). S druge strane, prema higijenskoj teoriji, izloženost nekim virusima u ranoj dobi može djelovati protektivno na razvoj atopije i astme (57, 58). Da li će virusne infekcije imati protektivni učinak ili ne, ovisi o vremenu infekcije, mjestu infekcije, učestalosti i intenzitetu infekcije (57). Još uvijek nije sasvim jasno da li virusne infekcije dišnih putova samo selekcioniraju djecu s predispozicijom za astmu ili mijenjaju razvoj pluća i imunološki odgovor u dovoljnoj mjeri da izazovu astmu. Vjerojatnije je da alergija djeluje sinergistički s respiracijskim infekcijama u stvaranju bronhalne upale i posljedičnom razvoju astme u djece (55). Čini se ipak da se ta povezanost odnosi

samo na neke viruse i na teške infekcije donjih dišnih putova.

Respiracijske infekcije uzrokovane *Chlamydom pneumoniae* moduliraju imunološki odgovor, mijenjaju strukturu pluća i plućnu funkciju te mogu utjecati na težinu alergijske astme u kasnijem životu. Mogući mehanizmi uključuju povećanje broja vrčastih stanica koje proizvode sluz u bronhalnom zidu, povećanje ekspresije interleukina 13 (IL-13) u plućima te utjecaj na plućnu funkciju. Infekcija *C. pneumoniae* u ranom životu povećava sposobnost dendritičkih stanica da induciraju otpuštanje IL-13 iz T-stanica nakon izlaganja alergenu (59).

Glede povezanosti drugih mikroorganizama (virus morbila, varičela, herpes virus tip 6, Epstein Barr virus) i alergije, rezultati studija se nekonzistentni i potrebna su dodatna istraživanja (60).

OSTALI ČIMBENICI

Antibiotici, paracetamol

Povezanost antibiotika i rizika za alergijske bolesti je kontroverzna, a meta-analiza 18 longitudinalnih studija ukazuje na precijenjen utjecaj antibiotika na alergiju (61). Izloženost antibioticima prenatalno i u prvoj godini života prema nekim studijama donekle povećava rizik za astmu u djece, iako su dokazi nedovoljni, a rezultati nereproducibilni (62, 63). Ima podataka da je korištenje antibiotika i paracetamola u prve 2 godine života povezano s ranim piskanjem, bez značajnog utjecaja na astmu (64). Potrebna su daljnja ispitivanja utjecaja uporabe antibiotika u ranoj dobi u odnosu na alergije. Ostaje preporuka ograničavanja njihove uporabe, osobito onih širokog spektra, samo u prepoznatim indikacijama s visokosuspektnom ili dokazanom bakterijskom infekcijom (62).

Primjena analgoantipiretika u trudnoći i prvim mjesecima života mogla bi također biti povezana s kasnijim razvojem alergije. Čini se da je ova povezanost barem za neke lijekove regulirana genetski, pa tako majčin antioksidacijski genski polimorfizam modificira odnos između prenatalne izloženosti acetamionofenu i astme u djece. Acetaminofen u

Tablica 1.
Povezanost gena i alergijskih bolesti (GWAS pristup)

Table 1
Genes and allergic diseases (GWAS approach)

Alergija na hranu Food allergy	HLA II
	CD14
	FOXP3
	STAT6
	SPINK5
Atopijski dermatitis Atopic eczema	IL-10
	IL-13
	FLG
	ADAM33
	ORMDL3
Astma Asthma	PDE4
	DENND1B
	RAD50IL13
	HLA-G
	STAT6
	DPP10
	PHF11
	NSPR1
	GATA3

Kratice/Abbreviations:

HLA: humani leukocitni antigen razred II (Human Leukocyte Antigen class II)
FOXP3: glavni regulator u razvoju i funkciji regulacijskih T stanica (forkhead box P3; master regulator in the development and function of regulatory T cells)
STAT6: provodnik signala i aktivator transkripcije-6 (signal transducer and activator of transcription-6)
SPINK5: serin skupine inhibitora proteaze Kazal tipa 5 (serine protease inhibitor Kazal type 5)
IL-10: interleukin 10 (interleukin-10)
IL-13: interleukin 13 (interleukin-13)
FLG: filagrin (filaggrin)
ADAM33: disintegrin i metaloproteinaza domena-sadrži protein 33 (disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein 33)
ORMDL3: protein koji kodira transmembranske proteine iz endoplazmatskog retikuluma (family of endoplasmatic reticulum membrane proteins)
PDE4: fosfodiesteraza 4D (phosphodiesterase 4D)
DENND1B: protein koji ulazi u interakciju s receptorom za TNF-α (DENN domain-containing 1B; protein interacting with the TNF-α receptor)
RAD50-IL13: gen povezan s astmom i atopijom (candidate gene for asthma and atopy)
HLA-G: humani leukocitni antigen G (Human Leucocyte Antigen G).
DPP10: dipeptidil peptidaza 10 (dipeptidyl peptidase X)
PHF11: prstasti protein 11 (finger protein 11)
NSDPR1: neuropeptid-S receptor 1 (neuropeptide-S receptor 1)
GATA3: T stanični specifični transkripcijski čimbenik (trans-acting T cell specific transcription factor)

ranoj gestaciji povećava rizik za astmu ako majka ima minor T alel Nrf2, a u kasnijoj gestaciji povećava rizik ako majka ima GSTM1 (*Glutathione-S-transferase μ1*, glutation-S-transferaza μ1) genotip. Antioksidacijski genotip djeteta ne utječe na povezanost acetamionofena i astme (65). Primjena paracetamola u prve 2 godine života prema nekim podacima povećava rizik za astmu i alergijske bolesti u dobi 6 i 7 godina, a noviji rezultati na temelju analize faze III ISAAC programa pokazuju da je uporaba paracetamola

u prvoj godini života i kasnije povezana s rizikom za astmu, alergijski rinokonjunktivitis i ekcem u dobi 6-7 godina, dok prenatalna uporaba paracetamola za bol značajno povećava rizik za dječju astmu (66-68). Međutim, nije sasvim jasno da li se radi o učinku učestalih infekcija dišnog sustava u djece s rizikom za alergiju, ili o djelovanju paracetamola per se i za sada nema dovoljno dokaza za jednoznačne preporuke o korištenju paracetamola u visokorizične djece (69).

Stres

Stresom inducirana imunomodulacija mogla bi imati utjecaj na ekspresiju alergijskih bolesti u djece. Prenatalni majčin stres modulira fetalni urođeni i stečeni imunološki odgovor i povećava rizik za astmu u kasnijem životu (70). Pod utjecajem stresa, u novorođenčeta se mijenja citokinski odgovor mononuklearnih stanica u krvi pupkovine, odnosno povećava se proizvodnja interleukina 8 (IL-8) i TNF- α nakon stimulacije mikrobima, a nakon stimulacije antigenom grinje povećava se proizvodnja IL-13 i smanjuje proizvodnja fitohemaglutininom induciranog IFN- γ (71). Kumulativna izloženost multiplim psihosocijalnim i okolišnim stresnim čimbenicima tijekom djetinjstva sinergistički povećava rizik za astmu u djece (72). Stres u ranoj dobi može promijeniti i kardiopulmonalno sazrijevanje i izazvati poremećaj regulacije hipotalamičko-pituitarno-adrenokortikalne osovine i autonomnog živčanog sustava, što utječe na imunološku regulaciju i povećava rizik za astmu i alergiju (72).

GENETIKA I ALERGIJSKE BOLESTI

Nasljeđe u astmi i drugim alergijskim bolestima ne slijedi klasičan mendelski model koji je karakterističan za monogenski nasljedne bolesti. U nastanak atopije, astme i drugih alergijskih bolesti uključene su interakcije multiplih gena i kromosomskih regija, nekih s potencijalno zaštitnim učinkom, drugih s prilažućim učinkom. Svaki od tih gena ima svoju varijabilnu tendenciju ekspresije. Alergijske bolesti određene su složenim interakcijama između *maior* i *minor* gena i okolišnih čimbenika koji utječu na ekspresiju bolesti. Gotovo da nema kromosomske regije koja se ne povezuje s alergijom, a otkriveno je više od 100 gena povezanih s atopijom i alergijskim bolestima. Utjecaj pojedinačnih gena na alergijske bolesti različit je u pojedinim populacijskim skupinama. Rezultati nisu uvijek reproducibilni, što je uvelike umanjilo značaj ovih povezanosti u stvarnom životu. U analizi genetičkih utjecaja na alergijske bolesti najkorisniji podaci dobiveni su iz studija povezanosti na temelju analize genoma (GWAS, *Genome Wide Association Studies*), a

za razumijevanje uloge genetičkih polimorfizama u patogenezi alergijskih bolesti neophodne su replikacijske studije i funkcionalne biološke studije (73-76). Neki novootkriveni geni koji pokazuju povezanost s alergijskim bolestima navedeni su u Tablici 1.

Obzirom da su astma i alergijske bolesti posljedica interakcije multiplih gena, kromosomskih regija i okolišnih čimbenika, te da se pod utjecajem okoliša događaju i epigenetički fenomeni u kojima se mijenja ekspresija gena bez promjene genetičke strukture, postavlja se pitanje koliko je genetičko testiranje zaista primjenjivo u svakodnevnoj praksi i da li će se ikada koristiti rutinski u pristupu alergijskim bolestima.

PRIMARNA PREVENCIJA ALERGIJSKIH BOLESTI U DJECE VISOKOG RIZIKA

Preporuke za primarnu prevenciju alergijskih bolesti u djece visokog rizika, temeljene na dokazima (razina dokaza I) (4, 77):

- Isključivo dojenje najmanje 4-6 mj.

- Ako nije moguća prirodna prehrana, preporuča se hipoalergena formula - ekstenzivni (ili parcijalni hidrolizat) najmanje 4 mj.

- Uvođenje krute hrane iza 4-6 mj.

- Ne preporuča se eliminacijska dijeta za majku u trudnoći i laktaciji.

- Nema specifičnih preporuka za alergogenu hranu (jaje, riba, gluten, soja, orašasti plodovi) - niti za izbjegavanje niti za rano uvođenje.

- U djece visokog rizika, preporučuju se mjere za smanjenje koncentracije alergena zatvorenih prostora, prvenstveno grinja i alergena krznatih kućnih ljubimaca (razina dokaza II-1)

- Izbjegavanje pasivnog pušenja u trudnoći i ranom djetinjstvu (razina dokaza II-1)

- Izbjegavanje vlage i iritansa (razina dokaza II-1).

Nema dovoljno dokaza da je za prevenciju alergijskih bolesti u zdrave djece bez atopije u obitelji potrebno davati hi-poalergene dojenačke formule.

SEKUNDARNA PREVENCIJA

Izbjegavanje izloženosti alergenima na koje je dijete senzibilizirano i koji izazivaju simptome je logičan način za tretiranje alergijskih bolesti, uvijek kad je uzročni alergen identificiran i moguće je provesti eliminaciju. Smanjeni kontakt s inhalacijskim alergenima u djece s alergijskom astmom poboljšava plućnu funkciju, normalizira markere alergijske upale te smanjuje potrebu za protuupalnim lijekovima (4). Studije pokazuju da u djece s alergijskim rinokonjunktivitisom uzrokovanim senzibilizacijom na alergene peludi specifična imunoterapija alergenima može imati preventivni učinak na razvoj astme te na razvoj novih senzibilizacija na inhalacijske alergene (78, 79).

U djece s dokazanom klinički relevantnom alergijom na hranu preporuča se eliminacijska dijeta, što dovodi do regresije simptoma i poboljšanja kvalitete života. U dojenčadi s dokazanom alergijom na hranu potrebna je potpuna eliminacijska dijeta, a u dojenčadi koja su isključivo dojena može se pokušati eliminirati uzročni alergen i iz majčine prehrane tijekom dojenja. Kod dokazane alergije na bjelanjčevine kravljeg mlijeka, ako nije moguća prirodna prehrana, preporuča se ekstenzivni hidrolizat bjelanjčevina kravljeg mlijeka ili rijetko, mješavina aminokiselina. Ako su prisutni i simptomi malapsorpcijske enteropatije preporuča se ekstenzivni hidrolizat bez laktoze i sa srednjelančanim trigliceridima (razina dokaza 1A). Kozje i ovčje mlijeko ili parcijalni hidrolizati se ne preporučuju za dojenčad s dokazanom alergijom na bjelanjčevine kravljeg mlijeka (8).

Preporuke za sekundarnu prevenciju

- Eliminacijska dijeta (razina dokaza I).

- Izbjegavanje duhanskog dima (razina dokaza II-1).

- U bolesnika koji boluju od alergijskog rinokonjuktivitisa, astme ili atopijskog dermatitisa i koji su alergični na grinje ili životinjsku dlaku potrebno je provesti eliminaciju alergena iz okoliša (razina dokaza I) (80).

ZAKLJUČAK:

Ljudsko biće je složeni organizam koji živi u kompleksnom okolišu, te stoga ne čudi što su mnoge kronične bolesti, među kojima i alergijske bolesti, kompleksne u svojoj etiologiji, patogenezi i patofiziologiji. Alergijske bolesti ne smijemo promatrati kao linearan zbroj mendelskih efekata, nego kao rezultat preklapajućih odnosa gena s različitim međusobnim interakcijama na koje utječe niz čimbenika iz okoliša. Preporuke za prevenciju alergijskih bolesti u djece visokog rizika temelje se na dokazima, a za veliki broj okolišnih čimbenika još nema dovoljno dokaza da njihova eliminacija zaista smanjuje rizik za alergijske bolesti. Ekspresija gena modificirana je utjecajem okoliša, a s druge strane okolišni čimbenici povećavaju rizik za alergijske bolesti samo u djece s određenim genskim polimorfizmima. Drugim riječima, navedene preporučene mjere za primarnu prevenciju alergijskih bolesti korisne su za svu djecu visokog rizika, a specifičan utjecaj pojedinih čimbenika iz okoliša, kao npr. kontakt s bakterijskim endotoksinom ili dijeta, mora se procjenjivati u kontekstu genetske predispozicije za alergijske bolesti. Ove bolesti se prezentiraju raznolikim fenotipovima pa bi, kako u liječenju tako i u prevenciji, najbolji bio individualni pristup. Međutim, za individualne mjere prevencije prilagođene svakom pojedinom djetetu bilo bi neophodno imati gensku mapu svakog pojedinca. Za sada to nije moguće, a malo je vjerojatno da će biti i u budućnosti primjenjivo u svakodnevnoj praksi, kako iz praktičnih tako i iz etičkih razloga. Do tada, preporuka su mjere prevencije temeljene na dokazima koje su primjenjive i korisne za svu djecu visokog rizika za alergijske bolesti.

LITERATURA

- Stipić-Marković A, Pevec B, Radulović-Pevec M, Čustović A. Prevalencija simptoma astme, alergijskog rinitisa i konjuktivitisa te atopijskog ekcema: ISAAC u populaciji školske djece u Zagrebu. Acta med Croatica 2003; 57: 283-7.
- Banac S, Tomulić KL, Ahel V, Rožmanić V, Šimundić N, Zubović S, Milardović A, Topić J. Prevalence of asthma and allergic diseases in Croatian children is increasing: survey study. Croat Med J 2004; 45: 721-6.

- Munivrana H, Vorko-Jović A, Munivrana S, Kursar M, Medlobi-Gluhak M, Vlahek P. The prevalence of allergic diseases among Croatian school children according to the ISAAC Phase One questionnaire. Med Sco Monit 2007; 13: 505-9.

- Halken S. Prevention of allergic disease in childhood: clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention. Pediatr Allergy Immunol 2004; 15 (16): 9-32.

- Kull I, Melen E, Alm J, Hallberg J, Svartengren M, van Haage M i sur. Brest-feeding in relation to asthma, lung function and sensitization in young schoolchildren. J Allergy Clin Immunol 2010; 125: 1013-9.

- Chichlowski M, German LB, Lebrilla CB, Mills DA. The influence of milk oligosaccharides on microbiota of infants: opportunities for formulas. Ann Rev Food Sci Technol 2011; 2: 331-51.

- Kozyrskjy AL, Bahreinian S, Azad MB. Early life exposures: impact on asthma and allergic diseases. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2011; 11: 400-6.

- Høst A, Koletzko B, Dreborg S, Muraro A, Wahn U, Aggett P i sur. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Arch Dis Child 1999; 81: 80-4.

- Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B i sur. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008; 46: 99-110.

- Nurmatov U, Devereux G, Sheikh A. Nutrients and foods for the primary prevention of asthma and allergy: Systematic review and meta-analysis. J Allergy Clin Immunol 2011; 127: 724-33.

- Greer FR, Sicherer SH, Burks AW. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods and hydrolyzed formulas. Pediatrics 2008; 121: 183-91.

- Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. Cochrane Database Syst Rev 2006; 3: 133.

- Nwaru BI, Erkkola M, Ahonen S, Kaila M, Kronberg-Kippila C, Ilonen J i sur. Intake of antioxidants during pregnancy and the risk of allergies and asthma in the offspring. Eur J Clin Nutr 2011; 65: 937-43.

- Nwaru BI, Erkkola M, Lumia M, Kronberg-Kippila C, Ahonen S, Kaila M i sur. Maternal intake of fatty acids during pregnancy and allergies in the offspring. Br J Nutr 2011; 9: 1-13.

- Nwaru BI, Erkkola M, Ahonen S, Kaila M, Lumia M, Prasad M i sur. Maternal diet during lactation and allergic sensitization in the offspring at age of 5. Pediatr Allergy Immunol 2011; 22: 334-41.

- Kopplin JJ, Osborne NJ, Wake M, Martin PE, Gurrin IC, Robinson MN i sur. Can early introduction of egg prevent egg allergy in infants? A population-based study. J Allergy Clin Immunol 2010; 126: 807-13.

- Nagel G, Weinmayr G, Kleiner A. Effect of diet on asthma and allergic sensitization in the International Study on Allergies and Asthma in Childhood (ISAAC) Phase 2. Thorax 2010; 65: 516-22.

- Ozdemir O. Any benefits of probiotics in allergic disorders? Allergy Asthma Proc 2010; 31: 103-11.

- Gore C, Čustović A, Tannock GW, Munro K, Kerry G, Johnson K i sur. Treatment and secondary prevention effects of the probiotics Lactobacillus paracasei or Bifidobacterium lactis on early infant eczema: randomized controlled trial with follow-up until age 3 years. Clin Exp Allergy 2012; 42: 112-22.

- Flohr C, Yeo L. Atopic dermatitis and hygiene hypothesis revisited. Curr Probl Dermatol 2011; 41: 1-34.

- Alfven T, Braun-Fahrlander C, Brunekreef B, von Mutius E, Riedler J, Scheynius A i sur. Allergic diseases and atopic sensitization in children related to farming and anthroposophic lifestyle-the PARSIFAL study. Allergy 2006; 61: 414-21.

- Ege MJ, Mayer M, Normand AC, Genuneit J, Cookson WO, Braun-Fahrlander C, Heederik D i sur. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. N Eng J Med 2011; 364: 701-9.

- Eriksson J, Ekerljung L, Lötvall J, Pullerits T, Wennergren G, Rönmark E i sur. Growing on a farm leads to lifelong protection against allergic rhinitis. Allergy 2010; 65: 1397-403.

- Sandini U, Kukkonen AK, Poussa T, Sandini L, Savilahti E, Kuitunen M. Protective and risk factors for allergic diseases in high-risk children at the ages of two and five years. Int Arch Allergy Immunol 2011; 156: 339-48.

- Bruce S, Nyberg F, Melén E, James A, Pukkinnen V, Orsmark-Pietras C i sur. The protective effect of farm animal exposure on childhood allergy is modified by NPSR1 polymorphisms. J Med Genet 2009; 46: 159-67.

- Eder W, Klimecki W, Yu L, von Mutius E, Riedler J, Braun-Fahrlander C i sur. Association between exposure to farming, allergies and genetic variation in CRAD4/NOD1. Allergy 2006; 61: 1117-24.

- Pfefferle PI, Büchele G, Blümer N, Roponen M, Ege MJ, Krauss-Etschmann S i sur. Cord blood cytokines are modulated by maternal

farming activities and consumption of farm dairy products during pregnancy: The PASTURE Study. J Allergy Clin Immunol 2010; 125: 108-15.

28. Corver K, Kerkhof M, Brussee JE, Brunekreef B, van Strien RT, Vos AP i sur. House dust mite allergen reduction and allergy at 4 yr: Follow up of the PIAMA-study. Pediatr Allergy Immunol 2006; 17: 329-36.

29. Marks GB, Mirshahi S, Kemp AS, Tovey ER, Webb K, Almquist C i sur. Prevention of asthma during the first 5 years of life: A randomized controlled trial. J Allergy Clin Immunol 2006; 118: 53-61.

30. Woodcock A, Lowe LA, Murray CS, Simpson BM, Pipis SD, Kissen P i sur. Early life environmental control: Effect on symptoms, sensitization and lung function at age 3 years. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 433-9.

31. Bufford JD, Gern JE. Early exposure to pets: Good or bad? Curr Allergy Asthma Rep 2007; 7: 375-82.

32. Almquist C, Garden F, Kemp AS, Li Q, Crisafulli D, Tovey ER i sur. Effects of early cat or dog ownership on sensitization and asthma in a high-risk cohort without disease-related modification of exposure. Padiatr Perinat Epidemiol 2010; 24: 171-8.

33. Bufford J, ReadonC, Li Z, Roberg KA, Da-Silva D, Eggleston PA i sur. Effects of dog ownership in early childhood on immune development and atopic diseases. Clin Exp Allergy 2008; 38: 1635-43.

34. Mandhane PJ, Sears MR, Poulton R, Greene JM, Lou WYW, Taylor DR, Hancox RJ. Cats and dogs and the risk of atopy in childhood and adulthood. J Allergy Clin Immunol 2009; 124: 745-50.

35. Takkouche B, Gonzalez-Barcala F-J, Etminan M, FitzGerald M. Exposure to furry pets and the risk of asthma and allergic rhinitis: a meta-analysis. Allergy 2008; 63: 857-64.

36. Clark NA, Demers PA, Karr CJ, Koehoorn M, Lencar C, Tamburic L i sur. Effect of early life exposure to air pollution on development of childhood asthma. Environ Health Perspect 2010; 118: 284-90.

37. Carlsten C, Dybuncio A, Becker A. Traffic-related air pollution and incident asthma in a high-risk birth cohort. Occup Environ Med 2011; 68: 291-5.

38. Baiz N, Slama R, Bene MC, Charles MA, Kolopp-Sarda MN, Magnan A i sur. Maternal exposure to air pollution before and during pregnancy related to changes in newborn's cord blood lymphocyte subpopulations. The EDEN study cohort. BMC Pregnancy and Childbirth 2011; 11: 87-98.

39. Prescott SL. Allergic disease: understanding how in utero events set the scene. Proc Nutr Soc 2010; 69: 366-72.

40. Nordling E, Berglund N, Melen E, Emenius G, Hallberg G, Nyberg J i sur. Traffic-related air pollution and childhood respiratory symptoms, function and allergies. Epidemiology 2008; 19: 401-8.

41. Karwowska W, Rachtan J, Wiecek E. Effect of cigarette smoking on IgE levels and circulating lymphocytes in cord blood. Centr Eur J Immunol 2008; 33: 228-331.

42. Wang L, Pinkerton KE. Detrimental effects of tobacco smoke exposure during development on postnatal lung function and asthma. Birth Defects Res C Embryo Today 2008; 84: 54-60.

43. Cohen RT, Raby BA, Ven Steen K, Fuhlbrigge AL, Celedon JC, Rosner BA i sur. In utero smoke exposure and impaired response to inhaled corticosteroids in children with asthma. J Allergy Clin Immunol 2010; 126: 491-7.

44. Poorisrisak P, Halkjaer LB, Thomsen SF. Causal direction between respiratory syncytial virus bronchiolitis and asthma studied in monozygotic twins. Chest 2010; 138: 338-44.

45. Jartti T, Kuusipalo H, Vuorinen T. Allergic sensitization is associated with rhinovirus-, but not other virus-induced wheezing in children. Pediatr Allergy Immunol 2010; 21: 1008-14.

46. Thomsen SF, van der Sluis S, Stensballe LG, Posthuma D, Skytthe A, Kyvik KO i sur. Exploring the association between severe respiratory syncytial virus infection and asthma: a registry-based twin study. Am J Respir Crit Care Med 2009; 179: 1091-7.

47. Kusel MM, de Klerk NH, Keadze T, Vohma V, Holt PG, Johnston SL i sur. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization and risk of subsequent development of persistent asthma. J Allergy Clin Immunol 2007; 119: 1105-10.

48. Heyman PW, Carper HT, Murphy DD, Platts-Mills TA, Patrie J, McLaughlin AP i sur. Viral infections in relation to age, atopy, and season of admission among children hospitalized for wheezing. J Allergy Clin Immunol 2004; 114: 239-47.

49. Palmenberg AC, Spiro D, Kuzmickas R, Wang S, Djikeng A, Rathe JA i sur. Sequencing and analyses of all known human rhinovirus genome reveal structure and evolution. Science 2009; 324: 55-9.

50. Gern JE. Rhinovirus and the initiation of asthma. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2009; 9: 73-8.

51. Sly PD, Kusel M, Holt PG. Do early-life viral infections cause asthma? J Allergy Clin Immunol 2010; 125: 1202-5.

52. Jackson DJ. The role of rhinovirus infections in the development of early childhood asthma. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2010; 10: 133-8.

53. Proud D, Turner RB, Winther B. Gene expression profiles during in vivo human rhinovirus infection: insights into the host response. Am J Respir Crit Care Med 2008; 178: 962-8.

54. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE i sur. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. Am J Respir Crit Care Med 2008; 178: 667-72.

55. Callaway Z, Chang-Keun K. Respiratory viruses, eosinophilia and their roles in childhood asthma. Int Arch Allergy Immunol 2011; 155: 1-11.

56. Rakes GP, Arruda E, Ingram JM, Hoover GE, Zambrano JC, Hyden FG i sur. Rhinovirus and respiratory syncytial virus in wheezing children requiring emergency care. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 785-90.

57. Bufford JD, Gern JE. The hygiene hypothesis revisited. Immunol Allergy Clin North Am 2005; 25: 247-62.

58. Gereda JE, Leung DY, Thatayatikom A, Streib JE, Price MR, Klinnert MD i sur. Relation between house-dust endotoxin exposure, type 1 T-cell development and allergen sensitization in infants at high risk of asthma. Lancet 2000; 355: 1680-3.

59. Horvat JC, Starkey MR, Kim RY, Phipps S, Gibson PG, Beagley KW i sur. Early-life chlamydial lung infection enhances allergic airways disease through age-dependent differences in immunopathology. J Allergy Clin Immunol 2010; 125: 617-25.

60. Mommers M, Thijs C, Stelma F. Timing of infection and development of wheeze, eczema, and atopic sensitization during first 2 years of life: the KOALA Birth Cohort Study. Pediatr Allergy Immunol 2010; 21: 983-9.

61. Penders J, Kummeling I, Thijs C. Infant antibiotic use and asthma risk: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J 2011; 38: 295-302.

62. Marra F, Lynd L, Coombes M, Ricahrdson K, Legal M, Fitzgerald JM i sur. Does antibiotic exposure during infancy lead to development of asthma? A systematic review and meta-analysis. Chest 2006; 129: 610-8.

63. Murk W, Risnes KR, Bracken MB. Prenatal or early-life exposure to antibiotics and risk of childhood asthma: A Systematic Review. Pediatrics 2011; 127: 1125-38.

64. Rusconi F, Gagliardi L, Galassi C, Forastiere F, Brunetti L, La Grutta S i sur. Paracetamol and antibiotics in childhood and subsequent development of wheezing/asthma: association or causation? Int J Epidemiol 2100; 40: 662-7.

65. Shaheen SO, Newson RB, Ring SM, Rose-Zerilli M, Holloway JW, Henderson AJ. Prenatal and infant acetaminophen exposure, antioxidant gene polymorphisms and childhood asthma. J Allergy Clin Immunol 2010; 126: 1141-8.

66. Lowe AJ, Carlin JB, Hosking CS, Allen KJ, Robertson CF, Axelrad C i sur. Paracetamol use in early life and asthma: prospective birth cohort study. Brit Med J 2010; 15: 341-8.

67. Beasley R, Clayton T, Crane J, von Mutius E, Lai CK, Montefort S i sur. Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in children aged 6-7 years: Analysis from Phase Three of the ISAAC programme. Lancet 2008; 372: 1039-48.

68. Goksör E, Thengilsdottir H, Alm B, Norvenius G, Weennergren G. Prenatal paracetamol exposure and risk of wheeze at preschool age. Acta Paediatrica 2011; 100: 1567-71.

69. Eysers S, Weathertall M, Jefferies S, Beasley R. Paracetamol in pregnancy and the risk of wheezing in offspring: a systematic review and meta-analysis. Clin Exp Allergy 2011; 41: 482-9.

70. Wright J, Visness C, Calatroni, Gayson M, Gold DR, Sandel MT i sur. Prenatal maternal stress and cord blood innate and adaptive cytokine responses in an inner-city cohort. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182: 25-33.

71. Franco SS, Duarte CS, Sendel MT, Wright RJ. Social and environmental stressors in the home and childhood asthma. J Epidemiol Community Health 2010; 64: 636-42.

72. Wright RJ. Epidemiology of stress and asthma: from constricting communities and fragile families to epigenetics. Immunol Allergy Clin North Am 2011; 31: 19-39.

73. Holoway JW, Arshad SH, Holgate ST. Using genetics to predict the natural history of asthma? J Allergy Clin Immunol 2010; 126: 200-9.

74. Moffat MF, Kabesch M, Liang L, Dixon AL, Strachan D, Heath S i sur. Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma. Nature 2007; 448: 470-3.

75. Himes BE, Hunninghake GM; Baurley JW, Rafaels NM, Sleiman P, Strachan DP i sur. Genome-wide association analysis identifies PDE4D as an asthma-susceptibility gene. Am J Hum Genet 2009; 84: 581-93.

76. Willers SM, Wijga AH, Brunekreef B, Scholten S, Postma DS, Kerkhof M i sur. Childhood diet and asthma and atopy at 8 years of age: the PIAMA birth cohort study. Eur Respir J 2011; 37: 1060-7.

77. Høst A, Halken S, Muraro A, Dreborg S, Niggemann B, Aalberse R i sur. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Pediatr Allergy Immunol 2008; 19: 1-4.

78. Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-Study). J Allergy Clin Immunol 2002; 109: 251-6.

79. Pajno GB, Barberio, De Luca F, Morabito L, Parmiani S. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. Clin Exp allergy 2001; 21: 1392-7.

80. Sheikh A, Hurwitz B, Nurmatov U, van Schayk CP. House dust mite avoidance measures for perennial allergic rhinitis. Cochrane Database Syst Rev 2010; 7: 1563.

Summary

PREVENTION OF ALLERGIC DISEASES

I. Ivković-Jureković

The development and phenotype expression of allergic diseases depend upon a complex interaction between genetic and environmental factors. Epidemiological studies point to a number of risk factors associated with asthma and allergic diseases, including sensitization to inhalant- and nutritive allergens, diet during pregnancy and lactation, air pollution, in particular the exposure to tobacco smoke, the effect of microorganisms and their products, infections and psychosocial factors. However, for many of those there is a lack of evidence that measures of elimination or avoidance indeed do prevent development of allergic diseases. New data from several epidemiological studies is presented, related to the connection between risk factors and allergic diseases. Evidence-based recommendations for primary prevention of allergic diseases in children at high risk are presented, as well as the measures of secondary prevention for children with allergic diseases.

Descriptors: ASTHMA, ALLERGIC DISEASES, ATOPY, PRIMARY PREVENTION, SECONDARY PREVENTION

Primljeno/Received: 16. 2. 2012.
Prihvaćeno/Accepted: 5. 4. 2012.