



[https://domesticstj.ut.ac.ir/article\\_92680.html](https://domesticstj.ut.ac.ir/article_92680.html)

## مقاله علمی - ترویجی

# حساسیت به پروتئین‌های شیر و روش‌های پیشگیری و کنترل آن

کیمیا علیوردی نسب<sup>۱</sup> ID و امید بوذری<sup>۲</sup> \* ID

<sup>۱</sup> دانشجوی دکتری تخصصی تغذیه طیور، گروه مهندسی علوم دامی، دانشکده کشاورزی دانشگاه تبریز، آذربایجان شرقی، تبریز، ایران  
<sup>۲</sup> دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی دام، گروه مهندسی علوم دامی، دانشکده‌گان کشاورزی و منابع طبیعی دانشگاه تهران، البرز، کرج، ایران

<https://doi.org/10.22059/domesticstj.2023.353095.1112> doi

## چکیده

شیر گاو منبع غنی پروتئین و تمام اسیدهای آمینه ضروری است. پروتئین موجود در لبنیات به رشد و ترمیم عضلات کمک می‌کند. اما عدم تحمل پروتئین شیر عارضه‌ای است که در اثر آن دستگاه گوارش افراد به ویژه خردسالان نسبت به پروتئین شیر گاو واکنش نشان می‌دهد. حساسیت به پروتئین شیر گاو (CMPA) یک بیماری شایع گوارشی و متابولیک و یا آلرژیک با سطوح مختلف شیوع از ۲/۵ درصد در کودکان در طول سه سال اول زندگی تا ۱۲ الی ۳۰ درصد در کودکان زیر سه ماه است و می‌تواند حتی تا ۲۰ درصد در برخی کشورها بالا رود. این حساسیت اغلب در دوران کودکی و نوزادی، به طور معمول در ۱۲ ماه اول زندگی ظاهر می‌یابد. شیر گاو یکی از شایع‌ترین علل آنافیلاکسی و التهاب مری ناشی از مواد غذایی است. آنتروپاتی شیر گاو می‌تواند با اسهال طولانی و عدم رشد همراه باشد. التهاب مری، ناهنجاری‌های الکتریکی معده (الکتروگاستروگرافیک)، تأخیر در گفتار، اسهال و استفراغ و دیابت از دیگر پیامدهای گزارش شده در مورد حساسیت به پروتئین‌های شیر گاو است. با این وجود حساسیت به شیر گاو با استفاده از روش‌های مختلفی مانند جایگزین کردن شیر گاو با شتر یا عملیات حرارتی و ... قابل کنترل و پیشگیری می‌باشد.

کلمات کلیدی: اختلال گوارشی، پروتئین شیر، حساسیت، شیر

\*نویسنده مسئول: [omid.bouzari@ut.ac.ir](mailto:omid.bouzari@ut.ac.ir)

بخش: فیزیولوژی دام و طیور دبیر تخصصی: دکتر طوبی ندی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۱۰/۰۸ تاریخ بازنگری: ۱۴۰۱/۱۰/۲۱ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۱/۱۵ تاریخ انتشار آنلاین: ۱۴۰۱/۱۲/۱۶

رفرنس دهی: علیوردی نسب، ک.، بوذری، ا. حساسیت به پروتئین‌های شیر و روش‌های پیشگیری و کنترل آن. علمی-ترویجی (حرفه‌ای) دامستیک، ۱۴۰۱؛ ۲۲(۳): ۵-۱۲.



AnimSSAUT

## مقدمه

گرفت (Heine *et al.*, 2017). علی‌رغم محدودیت‌های موجود در مطالعات اپیدمیولوژیک، داده‌ها نشان می‌دهند که CMPA یک مشکل مهم در سراسر جهان با پیامدهای مادام‌العمر برای سلامتی است و با توجه به شیوع بالای آن در اوایل زندگی و همچنین با توجه به تاریخچه مطالعات، ممکن است به عنوان الگوی برای سایر حساسیت‌های غذایی عمل کند (Flom and Sicherer, 2019). بنابراین هدف از این مقاله شناخت و بررسی پروتئین‌های شیر و همچنین شناخت و مدیریت CMPA همراه با دستورالعمل‌هایی جهت پیشگیری می‌باشد.

## همه‌گیرشناسی (Epidemiology)

حساسیت به شیر (CMPA) یکی از شایع‌ترین حساسیت‌های غذایی در کشورهای توسعه‌یافته است که تا ۲/۷ درصد از کودکان را در اوایل زندگی تحت تأثیر قرار می‌دهد (Savage and Johns, 2015). این میزان در نوزادانی که فقط با شیر مادر تغذیه می‌شوند به ۰/۵ درصد کاهش می‌یابد (Sicherer, 2011). تنوع گسترده در شیوع احتمالاً به دلیل روش‌های مختلف تشخیص و ارزیابی حساسیت است (Lifschitz and Szajewska, 2015). با توجه به اثر نسلی (Cohort effect) اثبات شده است که بروز CMPA از ۱ درصد در انگلستان و هلند تا کمتر از ۰/۳ درصد در لیتوانی، آلمان و یونان در کودکان زیر ۲ سال متغیر است (Dhesi *et al.*, 2020). از آنجا که تاریخ طبیعی CMPA یکی از راه‌حل‌های موجود است، تجزیه و تحلیل داده‌های اپیدمیولوژیک می‌تواند دشوار باشد (Yang, 2011). بنابراین، شیوع واقعی احتمالاً بین ۲ تا ۳ درصد از کودکان است (Dhesi *et al.*, 2020).

## بیماری‌زایی (Pathogenesis)

طبقه بندی CMPA بر اساس ساز و کار و بیان بالینی شامل درماتیت آتوپیک یک بیماری التهابی مزمن پوستی خارش دار است که تصور می‌شود از ترکیبی از نقص عملکرد سد پوستی، اختلال عملکرد سیستم ایمنی، نقایص ژنتیکی و قرار گرفتن در معرض محیطی ناشی می‌شود. آنتروپاتی ناشی از مصرف شیر گاو نیز می‌تواند با اسهال طولانی مدت و عدم رشد ظاهر شود (Yang *et al.*, 2015). سندرم انتروکولیت ناشی از پروتئین غذایی (FPIES) می‌تواند باعث استفراغ و اسهال شدید شود که منجر به کم آبی بدن، شوک و اختلال متابولیک می‌شود (Järvinen and Nowak-Węgrzyn, 2013).

واکنش‌های حساسیت مفرط با واسطه آنتی‌بادی IgE یا نوع ۱ زمانی رخ می‌دهد که یک آلرژن توسط یک سلول عرضه‌کننده آنتی‌ژن پردازش می‌شود و باعث می‌شود یک سلول T ساده به یک سلول T helper نوع ۲ (Th2) فعال شود (Janeway Jr *et*

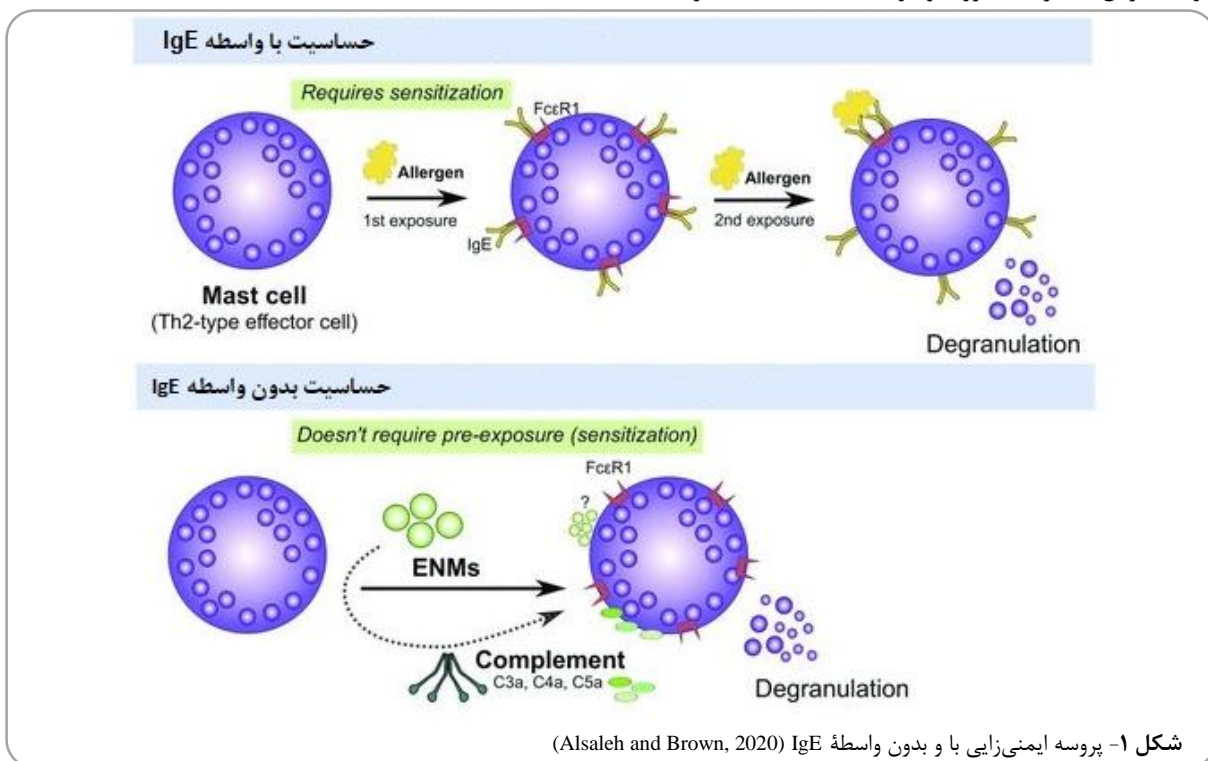
شیر یکی از موادی است که برای غنی سازی با ویتامین D در نظر گرفته می‌شود تا کمبود این ماده معدنی را در بدن برطرف کند (Bouzari and Aliverdi Nasab, 2021). شیر حیوانی در حدود ۱۰۰۰۰ سال پیش، زمانی که گاوها شروع به اهلی شدن کردند، در رژیم غذایی انسان ظاهر شد. با این حال، اولین واکنش فیزیولوژیکی نامطلوب به لبنیات ۲۵۰۰ سال پیش توسط بقراط توصیف شد که شامل علائم پوستی و گوارشی پس از مصرف بود (Dhesi *et al.*, 2020). حساسیت به شیر (CMPA) از نظر بالینی یک واکنش ایمنی‌شناسی غیرطبیعی به پروتئین‌های شیر است که ممکن است به دلیل تعامل بین یک یا چند پروتئین شیر و یک یا چند مکانیزم ایمنی باشد و منجر به واکنش‌های واسطه ایمنوگلوبولین (Ig) فوری شود (Smith *et al.*, 2022). عدم تحمل پروتئین شیر گاو، سندروم بالینی به دلیل حساسیت نسبت به آنتی‌ژن‌های پروتئین شیر گاو است. واکنش ایمنی‌شناسی ناشی از آن منجر به علائمی می‌شود که عمدتاً گوارشی، تنفسی و یا پوستی هستند (Harrison *et al.*, 1976). حساسیت به پروتئین شیر گاو (CMPA) یک بیماری شایع گوارشی و متابولیک و یا آلرژیک با سطوح مختلف شیوع از ۲/۵ درصد در کودکان در طول سه سال اول زندگی تا ۱۲ الی ۳۰ درصد در کودکان زیر ۳ ماه است و می‌تواند حتی تا ۲۰ درصد در برخی کشورها بالا رود (Businco and Bellintini, 1993). حساسیت به شیر (CMPA) یک حساسیت با واسطه ایمنوگلوبولین E (IgE) است که در آن بدن شروع به تولید آنتی‌بادی علیه پروتئین خاص (آلرژن‌ها) مانند شیر A1 و  $\alpha_{s1}$  کازئین در شیر گاو می‌کند (شیر A1 که پرمصرف‌ترین شیر است و به وفور در دسترس است، از گاوهایی با منشأ غربی مانند هلشتاین، جرسی و غیره به دست می‌آید. شیر A2 شیری است که توسط گاوهایی با منشأ هندی مانند گایر، سهیوال و غیره به دست می‌آید (Kaskous, 2020). مطالعات نشان داده است که مصرف  $\alpha_{s1}$  کازئین در شیر A1 می‌تواند باعث بیماری‌های ایسکمیک قلبی، دیابت نوع ۱، گرفتگی عروق، سندرم مرگ ناگهانی نوزاد، اوتیسم، اسکیزوفرنی و غیره شود (Park and Haenlein, 2021). حساسیت به شیر (CMPA) در اثر یک پاسخ ایمنی قابل تکرار به پروتئین‌های شیر ایجاد می‌شود و در چند ماه اول زندگی خود را نشان می‌دهد. این پاسخ می‌تواند به طور قابل توجهی از یک واکنش فوری در عرض ۲ ساعت پس از مصرف (واکنش‌های با واسطه IgE) تا یک واکنش تأخیری‌تر، که می‌تواند بین ۲ تا ۷۲ ساعت بعد رخ دهد (واکنش‌های بدون واسطه IgE)، متفاوت باشد (du Toit *et al.*, 2016). حساسیت به شیر (CMPA) را می‌توان با عدم تحمل لاکتوز که یک پاسخ با واسطه غیر ایمنی در نتیجه کمبود آنزیم لاکتاز است، اشتباه

دستگاه گوارش را می‌توان CMPA بدون واسطه IgE در نظر گرفت (Dhesi et al., 2020).

### پروتئین‌های شیر و انواع حساسیت‌زایی (CN) کازئین

بزرگ‌ترین ساختار در بخش مایع شیر «میسلهای کازئین» است. هر میسل کازئین تقریباً کروی و حدود یک دهم میکرومتر است. چهار نوع مختلف پروتئین کازئین وجود دارد:  $\alpha_1$ -کازئین،  $\alpha_2$ -کازئین،  $\beta$ -کازئین و  $\kappa$ -کازئین. بیشتر پروتئین‌های کازئین به میسل‌ها متصل می‌شوند. چندین نظریه در مورد ساختار دقیق میسل‌ها وجود دارد، مهم‌ترین ویژگی میسل‌ها این است که خارجی‌ترین لایه آن‌ها از رشته‌هایی از یک نوع پروتئین ( $\kappa$ -کازئین) تشکیل شده است که از بدنه میسل به مایع اطراف می‌رسد (شکل ۲). این مولکول‌ها کاپا کازئین نام دارند که همگی دارای بار الکتریکی منفی هستند و بنابراین یکدیگر را دفع می‌کنند و میسل‌ها را در شرایط عادی و در یک سوسپانسیون کلوئیدی پایدار در مایع اطراف مبتنی بر آب جدا نگه می‌دارند (Eskin and Shahidi, 2012; McGee, 2007). بخش کوچکی از جمعیت به کازئین حساسیت دارند (Solinas et al., 2010). نشان داده شده است که کازئینی که تحت حرارت قرار می‌گیرد، حساسیت‌زا تر بوده و هضم آن در هنگام تغذیه برای نوزادان سخت‌تر است (Dupont et al., 2010).

سلول Th2 سیتوکین‌هایی تولید می‌کند که سلول B را برای تولید آنتی‌بادی‌های IgE مخصوص یک آنتی‌ژن / آلرژن تحریک می‌کند (Deo et al., 2010). ماست سل‌ها و بازوفیل‌های پوشش داده شده توسط آنتی‌بادی‌های IgE که اکنون به آلرژن «حساس» شده‌اند، در مواجهه مجدد، آلرژن‌ها به مولکول‌های IgE متصل می‌شوند و پیوند متقابل رخ می‌دهد که باعث دگرانوله شدن و آزادسازی واسطه‌های شیمیایی از جمله هیستامین می‌شود (Dhesi et al., 2020). آلرژن‌ها باعث ایجاد تعداد زیادی از ویژگی‌های بالینی می‌شوند که با واکنش‌های نوع فوری مشاهده می‌شوند، آن‌ها می‌توانند به یک اندام محدود شوند یا چند سیستمی باشند که باعث آنافیلاکسی (بیش‌دفاعی) شوند (Cardona et al., 2020). حساسیت بدون واسطه IgE یک واکنش حساسیت مفرط نوع ۴ است و این زمانی اتفاق می‌افتد که سلول‌های T helper نوع ۱ (Th1) آلرژن‌ها را تشخیص می‌دهند و ماکروفاژها را برای تولید آنزیم‌های لیتیک و سلول‌های T سیتوتوکسیک فعال می‌کنند که مستقیماً به سلول‌های میزبان حمله می‌کنند و باعث التهاب می‌شوند؛ همچنین مکانیسم‌های حساسیت بدون واسطه IgE کمتر شناخته شده است و تصور می‌شود که مکانیسم‌هایی با واسطه سایر آنتی‌بادی‌های دیگر نیز ممکن است دخیل باشند (Flores and Maibach, 2010) (شکل ۱). واکنش‌های بدون واسطه IgE شامل علائم پوستی و گوارشی هستند. علائم متعدد، مداوم، شدید و یا درمانی مقاوم مانند بیماری ریفلاکس گاستروازوفازئال (GORD)، آگزمای آتوپیک، یا بیوست مزمن، تغییر عادت روده و کولیک یا اختلالات عملکردی



بزرگسالان مبتلا به حساسیت به شیر گاو با واسطه Ige می‌شود (Olivier *et al.*, 2012).

### کازئومورفین (CM)

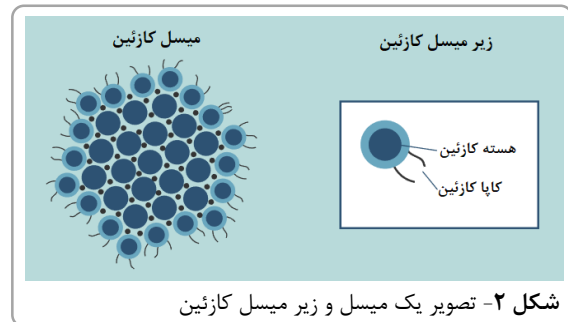
کازئومورفین یک پپتید اپیوئیدی است که از هضم پروتئین شیر کازئین به دست می‌آید (De Noni *et al.*, 2009). هضم شیر نوع A1، بتا-کازئومورفین- $\gamma$  ( $\beta$ CM-7) را تولید می‌کند که با اثرات گوارشی نامطلوب بر مصرف شیر در ارتباط است (Park and Haenlein, 2021). اگر این پپتیدهای اپیوئیدی سد روده را بشکنند، می‌توانند به گیرنده‌های مواد افیونی متصل شوند و اثراتی شبیه به مخدرها را القا کنند (Woodford, 2021). اگرچه اثرات قطعی کازئومورفین بر روی انسان ثابت نشده است (De Noni *et al.*, 2009).

### حساسیت و بیماری‌های ناشی از آن

مصرف پروتئین شیر منجر به التهاب در مخاط روده می‌شود که با نفوذ آئوزینوفیلیک و ماست سل‌ها مشخص می‌شود (Borrelli *et al.*, 2009). التهاب و ناهنجاری‌های حرکتی روده پس از حذف پروتئین شیر از رژیم غذایی ناپدید می‌شوند (Siddique *et al.*, 2021).

انتروپاتی ناشی از مصرف شیر گاو می‌تواند با اسهال طولانی و عدم رشد همراه باشد، همچنین سندرم انتروکولیت ناشی از پروتئین غذایی (FPGA) می‌تواند موجب استفراغ شدید و اسهال شود که منجر به دهیدراتاسیون، شوک و اختلال متابولیک می‌شود (Hill *et al.*, 1989). سندرم هاینر نیز باعث بیماری ریوی ناشی از حساسیت به شیر گاو می‌شود (Moissidis *et al.*, 2005). گزارشات نشان داده‌اند که فیستول مقعدی در کودکان می‌تواند توسط CMPA ایجاد می‌شود (Allen *et al.*, 2009). معمولاً این ضایعات مخرجی شدید در طول رژیم بدون پروتئین شیر گاو کاملاً تحلیل می‌روند (Connor *et al.*, 2022). در کودکان، فیستول مقعدی همراه با بیبوست مزمن یک نشانه از CMPA است؛ همچنین ضایعات شدید آنال و پری آنال در کودکان ممکن است علائم بالینی CMPA باشند (Iacono *et al.*, 1998). حساسیت‌ها ممکن است دستگاه گوارش را از دهان تا رکتوم درگیر کنند و ممکن است با بیش‌دفاعی (آنافیلاکسی) یا با تأخیر مشخص شوند (Dupont, 2014).

در کودکان آلرژیک، قرار گرفتن در معرض آلرژن شیر باعث دگرانولاسیون سریع ماست سل‌ها و آئوزینوفیل‌های معده و آزاد شدن تریپتاز ماست سل می‌شود که با گیرنده‌های فعال شده با پروتئیناز که با رشته‌های عصبی مخاطی معده در تعامل هستند، واکنش می‌دهد (D'Auria *et al.*, 2019). ناهنجاری‌های



### آلفا-کازئین ( $\alpha$ -CN)

بزرگ‌ترین بخش از میسل‌های کازئین است و شامل فسفوپروتئین‌هایی است که در غلظت‌های پایین کلسیم رسوب می‌کنند. خانواده  $\alpha$ -کازئین ( $\alpha$ s-CN) ۴۰ درصد از این بخش را تشکیل می‌دهد و شامل ۱۹۹ اسید آمینه است. آلفا-کازئین شیر گاو یک اپی‌توپ متصل شونده به ایمونوگلوبولین E (IgE) و یکی از عوامل CMPA است. این ماده در مطالعات کودکان مبتلا به دیابت وابسته به انسولین (IDDM) به دلیل واکنش متقابل قوی آنتی‌بادی آلفا-کازئین با انسولین نیز مورد استفاده قرار گرفته است (Chen *et al.*, 2021; Eskin and Shahidi, 2012).

### بتا-کازئین ( $\beta$ -CN)

یک جزء پروتئینی عمده شیر است و همراه با کازئین‌های دیگر در میسل‌ها جمع می‌شود. بتا-کازئین بیشتر از آلفا یا k-کازئین ویژگی آبگریزی دارد (Kumar *et al.*, 1994).

### آلفا لاکتالبومین (LALBA)

پروتئینی است که تولید لاکتوز را در شیر تقریباً تمام گونه‌های پستانداران تنظیم می‌کند (Qasba *et al.*, 1997). در پستانداران، بیان آلفالاکتالبومین در پاسخ به هورمون پرولاکتین افزایش می‌یابد و تولید لاکتوز را افزایش می‌دهد (Kleinberg *et al.*, 1983). تاکنون حساسیت خاصی به آلفا لاکتالبومین گزارش نشده است؛ این پروتئین منبع قوی از اسیدهای آمینه شاخه‌دار، سیستئین و باقی مانده‌های تریپتوفان است که هر کدام از موارد مذکور دارای فوایدی برای سلامت انسان هستند (Almeida *et al.*, 2021).

### بتا لاکتوگلوبولین (BLG)

$\beta$ -لاکتوگلوبولین (BLG) پروتئین اصلی آب پنیر شیر گاو و گوسفند است و در بسیاری از گونه‌های پستانداران دیگر نیز وجود دارد (Hambling *et al.*, 1992). بتا لاکتوگلوبولین به عنوان یک آلرژن شیر در نظر گرفته می‌شود (Wei *et al.*, 2018). پلیمریزاسیون آزمایشگاهی  $\beta$ -لاکتوگلوبولین توسط ترانس گلوتامیناز میکروبی باعث کاهش حساسیت آن در کودکان و

تأثیری ندارد. حرارت دادن پروتئین آب‌پنیر گاو در دمای ۱۰۰ یا ۱۱۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ دقیقه منجر به حساسیت یا آنافیلاکسی نشد. حرارت دادن شیر بز در دمای ۱۰۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ دقیقه منجر به تغییر IgG شد، در حالی که آنتی‌ژنیسیته لاکتوآلبومین و لاکتوگلوبولین تحت تأثیر حرارت قرار نگرفت (Cinicola et al., 2022; Smith et al., 2022).

### درمان آنزیمی

یکی دیگر از روش‌های کاهش حساسیت‌زایی پروتئین‌های شیر، درمان آنزیمی با انواع آنزیم‌ها است (Liang et al., 2022). با این حال، محصولات حاصل از درمان آنزیمی به دلیل تلخی که به آزادسازی پپتیدها و آمینواسیدها از پروتئولیز نسبت داده می‌شوند، طعم قابل قبولی ندارند. در همین حال، هضم پروتئولیتیک ممکن است خودش مواد آنتی‌ژنیک جدیدی تولید کند (Liang et al., 2022; Sun et al., 2022).

### تصحیح فرمول

فرمول شیر می‌تواند به منظور حذف اپی‌توپ‌های حساسیت‌زا هیدرولیز شود (Crittenden and Bennett, 2005). تعدادی جایگزین برای فرمول‌های مبتنی بر شیر گاو وجود دارد که شامل فرمول هیدرولیز جزئی (PHF) و فرمول هیدرولیز شده به صورت گسترده (EHF) است (Maryniak et al., 2022). فرمول‌های نیمه هیدرولیز شده (PHFها) با هدف کمینه کردن تعداد اپی‌توپ‌های حساس شده در پروتئین‌های شیر و در عین حال حفظ پپتیدهایی با اندازه کافی و ایمنی‌زایی کافی برای تحریک تحمل خوراکی توسعه داده شده‌است (و در نتیجه برای درمان مناسب نیستند) (Bahna, 2008). فرمول‌های به‌شدت هیدرولیز شده (EHFها) به طور گسترده هیدرولیز می‌شود تا اپی‌توپ‌های حساسیت‌زا از بین بروند. EHFها در درمان و پیش‌گیری استفاده می‌شوند. در درمان CMPA، از آنجایی که PHFها دارای پپتیدهای بزرگ‌تر نسبت به EHFها هستند، باعث فعال شدن علائم در درصد نسبتاً زیادی از نوزادان می‌شوند و بنابراین در جایی که خطر علائم CMPA شدید وجود دارد، توصیه نمی‌شوند (Bahna, 2008; Crittenden and Bennett, 2005). فرمول‌های به‌شدت هیدرولیز شده (EHFها) فرمول‌های ضد حساسیت‌زایی هستند که اکثریت (۹۰ درصد) نوزادان مبتلا به CMPA آن‌ها را تحمل می‌کنند (D'Auria et al., 2021). آن‌ها یا کازئین و یا فرمول‌های غالب آب‌پنیر بر اساس شیر گاو هستند که در آن پروتئین‌ها به طور گسترده به پپتیدهای کوچک‌تری تجزیه می‌شوند که کم‌تر توسط سیستم ایمنی تشخیص داده می‌شوند (Vandenplas et al., 2014).

میوالکترونیک الکتروگاستروگرافی بعدی ممکن است علائم سوء هاضمه مرتبط با آتوپیی را تعیین کند (Schäppi et al., 2008). کودکان مبتلا به علائم پوستی یا گوارشی ناشی از نقص ایمنی که به‌وسیله CMPA ایجاد می‌شود، می‌توانند در مراحل اولیه درمان شوند؛ در حالی که اشکال شدید یا عدم پاسخ به درمان، ممکن است به‌سادگی درمان نشوند و نیاز به مراقبت‌های ویژه دارند (Dhesi et al., 2020).

### پیشگیری و مدیریت حساسیت‌ها

#### اجتناب از شیر گاو

اکثریت نوزادان و کودکانی که CMPA در آنان تشخیص داده شده‌است، باید از شیر گاو و محصولات حاوی شیر گاو کاملاً اجتناب کنند. شیر مادر یک منبع ایده‌آل تغذیه در نوزاد مبتلا به CMPA می‌باشد. با این حال، اگر کودکی که با شیر مادر تغذیه می‌شود از طریق شیر مادر به پروتئین شیر واکنش نشان دهد، توصیه اجتناب از شیر مادر نیز مورد نیاز خواهد بود (Dhesi et al., 2020).

#### شیرهای جایگزین

سیستم ایمنی بدن به طور معمول بدن ما را از عوامل بیماری‌زای مضر مانند باکتری‌ها و ویروس‌ها محافظت می‌کند. مطالعات نشان داده‌است که مصرف کازئین در شیر A1 عمدتاً باعث حساسیت می‌شود (Kaskous, 2020). نوع جدیدی از شیر گاو، به نام شیر A2، در سال‌های اخیر بیشتر مورد مصرف قرار گرفته‌است. شیر گاو A2 هضم و جذب بهتری نسبت به A1 یا انواع دیگر شیر دارد (Park and Haenlein, 2021).

شیر انسان مشابه شیر شتر عاری از لاکتوگلوبولین است که یکی از آلرژن‌های مهم در شیر گاو است (Maryniak et al., 2018). عدم وجود شباهت ایمونولوژیک بین پروتئین‌های شیر شتر و گاو می‌تواند معیار مهمی از نقطه نظر تغذیه‌ای و بالینی باشد، زیرا شیر شتر می‌تواند به‌عنوان یک منبع پروتئینی جدید برای تغذیه کودکان حساس به شیر گاو پیشنهاد شود و می‌تواند به این شکل یا به شکل اصلاح شده مورد استفاده قرار گیرد (El-Agamy et al., 2009).

#### عملیات حرارتی

استفاده از حرارت طولانی‌مدت برای اصلاح اجزای پروتئینی شیر گاو در تلاش برای کاهش پتانسیل حساسیت‌زایی آن‌ها انجام شده‌است (Bu et al., 2013). مشخص شده است که حرارت دادن شیر در دمای ۱۲۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۵ دقیقه بر آنتی‌ژنیسیته کازئین‌ها در شیر گاو، گاو میش و یا بز



- Casein,  $\beta$ -Casein and  $\kappa$ -Casein." *Processes*, 9(9), 1630. <https://doi.org/10.3390/pr9091630>
- Cinicola, B. L., Pulvirenti, F., Capponi, M., Bonetti, M., Brindisi, G., and et al. (2022). "Selective IgA Deficiency and Allergy: A Fresh Look to an Old Story." *Medicina (Kaunas)*, 58(1). <https://doi.org/10.3390/medicina58010129>
- Connor, F., Salvatore, S., D'Auria, E., Baldassarre, M. E., Acunzo, M., and et al. (2022). "Cows' Milk Allergy-Associated Constipation: When to Look for It? A Narrative Review." *Nutrients*, 14(6). <https://doi.org/10.3390/nu14061317>
- Crittenden, R. G., and Bennett, L. E. (2005). "Cow's milk allergy: a complex disorder." *Journal of the American College of Nutrition*, 24(sup6), 582S-591S. <https://doi.org/10.1080/07315724.2005.10719507>
- D'Auria, E., Salvatore, S., Acunzo, M., Peroni, D., Pendenza, E., and et al. (2021). "Hydrolysed Formulas in the Management of Cow's Milk Allergy: New Insights, Pitfalls and Tips." *Nutrients*, 13(8). <https://doi.org/10.3390/nu13082762>
- D'Auria, E., Salvatore, S., Pozzi, E., Mantegazza, C., Sartorio, M. U. A., and et al. (2019). "Cow's milk allergy: Immunomodulation by dietary intervention." *Nutrients*, 11(6), 1399. <https://doi.org/10.3390/nu11061399>
- De Noni, I., FitzGerald, R. J., Korhonen, H. J., Le Roux, Y., Livesey, C. T., and et al. (2009). "Review of the potential health impact of  $\beta$ -casomorphins and related peptides." *EFSA Scientific Reports*, 231, 1-107. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2009.231r>
- Deo, S. S., Mistry, K. J., Kakade, A. M., and Niphadkar, P. V. (2010). "Role played by Th2 type cytokines in IgE mediated allergy and asthma." *Lung India*, 27(2), 66-71. <https://doi.org/10.4103/0970-2113.63609>
- Dhesi, A., Ashton, G., Raptaki, M., and Makwana, N. (2020). "Cow's milk protein allergy." *Paediatrics and Child Health*, 30(7), 255-260. <https://doi.org/10.1016/j.paed.2020.04.003>
- du Toit, G., Tsakok, T., Lack, S., and Lack, G. (2016). "Prevention of food allergy." *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 137(4), 998-1010. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.02.005>
- Dupont, C. (2014). "Diagnosis of cow's milk allergy in children: determining the gold standard?" *Expert review of clinical immunology*, 10(2), 257-267. <https://doi.org/10.1586/1744666x.2014.874946>
- Dupont, D., Mandalari, G., Mollé, D., Jardin, J., Rolet-Répécaud, O., and et al. (2010). "Food processing increases casein resistance to simulated infant digestion." *Molecular nutrition & food research*, 54(11), 1677-1689. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200900582>
- El-Agamy, E. I., Navar, M., Shamsia, S. M., Awad, S., and Haenlein, G. F. (2009). "Are camel milk proteins convenient to the nutrition of cow milk allergic children?" *Small Ruminant Research*, 82(1), 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2008.12.016>
- Eskin, N. M., and Shahidi, F. (2012). "Biochemistry of foods."
- Flom, J. D., and Sicherer, S. H. (2019). "Epidemiology of cow's milk allergy." *Nutrients*, 11(5), 1051. <https://doi.org/10.3390/nu11051051>
- Flores, S., and Maibach, H. (2010). "Chapter 25 - Allergic Contact Dermatitis." In R. Krieger (Ed.), *Hayes' Handbook of Pesticide Toxicology (Third Edition)* (pp. 669-675). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374367-1.00025-2>
- Hambling, S. G., McAlpine, A. S., and Sawyer, L. (1992). " $\beta$ -Lactoglobulin." *Advanced dairy chemistry-1: Proteins*. (Ed. 2), 141-190.
- Harrison, M., Kilby, A., Walker-Smith, J., France, N., and Wood, C. (1976). "Cows' milk protein intolerance: a possible association with gastroenteritis, lactose intolerance, and IgA deficiency." *British Medical Journal*, 1(6024), 1501-1504. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.6024.1501>

## نتیجه گیری کلی

مصرف شیر و لبنیات به دلیل مواد مغذی نظیر انواع پروتئین‌ها و ... برای بدن لازم و ضروری است. از طرفی حساسیت‌هایی که با مصرف شیر ایجاد می‌شود، افراد را دچار مشکلات مختلفی می‌کند. قرارگیری زودهنگام در معرض پروبیوتیک‌ها و یا پریبیوتیک‌ها در طول دوره پیش از تولد و در اوایل زندگی ممکن است در جلوگیری از بیماری‌های آلرژیک با واسطه Th2، از جمله حساسیت به مواد غذایی مفید باشد؛ همچنین می‌توان با شیرهای جایگزین مانند شیر شتر، عملیات حرارتی، درمان آنزیمی و تصحیح فرمول، مانع از حساسیت‌زایی شیر شده و مصرف شیر در افراد حساس را ممکن ساخت. در نتیجه راه‌های مختلفی برای جلوگیری از ایجاد حساسیت به شیر وجود دارد که منوط به یافتن عامل حساسیت و تصحیح یا از بین بردن آن می‌باشد.

## منابع

- Allen, K. J., Davidson, G. P., Day, A. S., Hill, D. J., Kemp, A. S., and et al. (2009). "Management of cow's milk protein allergy in infants and young children: an expert panel perspective." *Journal of paediatrics and child health*, 45(9), 481-486. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2009.01546.x>
- Almeida, C. C., Mendonça Pereira, B. F., Leandro, K. C., Costa, M. P., Spisso, B. F., and et al. (2021). "Bioactive compounds in infant formula and their effects on infant nutrition and health: a systematic literature review." *International journal of food science*, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/8850080>
- Alsaleh, N. B., and Brown, J. M. (2020). "Engineered nanomaterials and type I allergic hypersensitivity reactions." *Frontiers in immunology*, 11, 222. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00222>
- Bahna, S. L. (2008). "Hypoallergenic formulas: optimal choices for treatment versus prevention." *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 101(5), 453-459. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60281-5](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60281-5)
- Borrelli, O., Barbara, G., Di Nardo, G., Cremon, C., Lucarelli, S., and et al. (2009). "Neuroimmune interaction and anorectal motility in children with food allergy-related chronic constipation." *Official journal of the American College of Gastroenterology/ ACG*, 104(2), 454-463. <https://doi.org/10.1038/ajg.2008.109>
- Bouzari, O., and Aliverdi Nasab, K. (2021). "Vitamin D fortification and its roles on human health." *Professional Journal of Domestic*, 21(2), 50-55. <https://doi.org/10.22059/domesticj.2021.327421.1075>
- Bu, G., Luo, Y., Chen, F., Liu, K., and Zhu, T. (2013). "Milk processing as a tool to reduce cow's milk allergenicity: a mini-review." *Dairy Sci Technol*, 93(3), 211-223. <https://doi.org/10.1007/s13594-013-0113-x>
- Businco, L., and Bellintini, J. (1993). "Food allergy in childhood. Hypersensitivity to cows' milk allergens." *Clinical & Experimental Allergy*, 23(6), 481-483. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.1993.tb03234.x>
- Cardona, V., Ansoategui, I. J., Ebisawa, M., El-Gamal, Y., Fernandez Rivas, M., and et al. (2020). "World allergy organization anaphylaxis guidance 2020." *World Allergy Organ J*, 13(10), 100472. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100472>
- Chen, C.C., Chen, L.Y., Li, W.T., Chang, K.L., Tseng, H.W., and et al. (2021). "Ultrasound-Assisted Transglutaminase Catalysis of the Cross-Linking and Microstructure of as-

- transglutaminase/cysteine polymerization." *Clinics*, 67, 1171-1179. [https://doi.org/10.6061/clinics/2012\(10\)09](https://doi.org/10.6061/clinics/2012(10)09)
- Park, Y. W., and Haenlein, G. F. (2021). "A2 bovine milk and caprine milk as a means of remedy for milk protein allergy." *Dairy*, 2(2), 191-201. <https://doi.org/10.3390/dairy2020017>
- Qasba, P. K., Kumar, S., and Brew, K. (1997). "Molecular divergence of lysozymes and  $\alpha$ -lactalbumin." *Critical reviews in biochemistry and molecular biology*, 32(4), 255-306. <https://doi.org/10.3109/10409239709082574>
- Savage, J., and Johns, C. B. (2015). "Food allergy: epidemiology and natural history." *Immunology and Allergy Clinics*, 35(1), 45-59. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2014.09.004>
- Schäppi, M. G., Borrelli, O., Knafelz, D., Williams, S., Smith, V. V., and et al. (2008). "Mast cell-nerve interactions in children with functional dyspepsia." *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 47(4), 472-480. <https://doi.org/10.1097/mpg.0b013e318186008e>
- Sicherer, S. H. (2011). "Epidemiology of food allergy." *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 127(3), 594-602. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.11.044>
- Siddique, Z., Thibodeau, R., Jafroodifar, A., and Hanumaiah, R. (2021). "Pediatric milk protein allergy causing hepatic portal venous gas: case report." *Radiology Case Reports*, 16(2), 246-249. <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2020.11.002>
- Smith, T. D., Townsend, R., Hussain, H. S., Santer, M., and Boyle, R. J. (2022). "Milk allergy guidelines for infants in England promote over-diagnosis: a cross-sectional survey." *Clinical & Experimental Allergy*, 52(1), 188-191. <https://doi.org/10.1111/cea.14053>
- Solinas, C., Corpino, M., Maccioni, R., and Pelosi, U. (2010). "Cow's milk protein allergy." *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 23(sup3), 76-79. <https://doi.org/10.3109/14767058.2010.512103>
- Sun, X., Zheng, J., Liu, B., Huang, Z., and Chen, F. (2022). "Characteristics of the enzyme-induced release of bitter peptides from wheat gluten hydrolysates." *Frontiers in Nutrition*, 9, 1022257. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1022257>
- Vandenplas, Y., De Greef, E., and Devreker, T. (2014). "Treatment of cow's milk protein allergy." *Pediatric gastroenterology, hepatology & nutrition*, 17(1), 1-5. <https://doi.org/10.5223/2Fpghn.2014.17.1.1>
- Wei, J., Wagner, S., Maclean, P., Brophy, B., Cole, S., and et al. (2018). "Cattle with a precise, zygote-mediated deletion safely eliminate the major milk allergen beta-lactoglobulin." *Scientific reports*, 8(1), 1-13. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-25654-8>
- Woodford, K. B. (2021). "Casomorphins and Gliadorphins Have Diverse Systemic Effects Spanning Gut, Brain and Internal Organs." *International journal of environmental research and public health*, 18(15), 7911. <https://doi.org/10.3390/ijerph18157911>
- Yang, M., Geng, L., Xu, Z., Chen, P., Friesen, C. A., and et al. (2015). "Severe Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome to Cow's Milk in Infants." *Nutrients*, 8(1). <https://doi.org/10.3390/nu8010001>
- Yang, Y. (2011). "Chapter 2 - Aging, Cohorts, and Methods." In R. H. Binstock & L. K. George (Eds.), *Handbook of Aging and the Social Sciences (Seventh Edition)* (pp. 17-30). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-380880-6.00002-2>
- Heine, R. G., AlRefaee, F., Bachina, P., De Leon, J. C., Geng, L., and et al. (2017). "Lactose intolerance and gastrointestinal cow's milk allergy in infants and children - common misconceptions revisited." *World Allergy Organ J*, 10(1), 41. <https://doi.org/10.1186/s40413-017-0173-0>
- Hill, S. M., Phillips, A. D., Mearns, M., and Walker-Smith, J. A. (1989). "Cows' milk sensitive enteropathy in cystic fibrosis." *Archives of Disease in Childhood*, 64(9), 1251-1255. <https://doi.org/10.1136/adc.64.9.1251>
- Iacono, G., Cavataio, F., Montalto, G., and Carroccio, A. (1998). "Cow's milk-protein allergy as a cause of anal fistula and fissures: a case report." *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 101(1), 125-127. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(98\)70204-0](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(98)70204-0)
- Janeway Jr, C. A., Travers, P., Walport, M., and Shlomchik, M. J. (2001). "The complement system and innate immunity." In *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*. 5th edition. Garland Science. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27100/>
- Järvinen, K. M., and Nowak-Węgrzyn, A. (2013). "Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES): current management strategies and review of the literature." *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 1(4), 317-322. e314. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2013.04.004>
- Kaskous, S. (2020). "A1-and A2-Milk and their effect on human health." *Journal of Food Engineering and Technology*, 9(1), 15-21. <https://doi.org/10.32732/jfet.2020.9.1.15>
- Kleinberg, D., Todd, J., and Babitsky, G. (1983). "Inhibition by estradiol of the lactogenic effect of prolactin in primate mammary tissue: reversal by antiestrogens LY 156758 and tamoxifen." *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 80(13), 4144-4148. <https://doi.org/10.1073/pnas.80.13.4144>
- Kumar, S., Clarke, A. R., Hooper, M. L., Horne, D. S., Law, A., and et al. (1994). "Milk composition and lactation of beta-casein-deficient mice." *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 91(13), 6138-6142. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.13.6138>
- Liang, X., Wang, Z., Yang, H., Luo, X., Sun, J., and et al. (2022). "Evaluation of allergenicity of cow milk treated with enzymatic hydrolysis through a mouse model of allergy." *Journal of dairy science*, 105(2), 1039-1050. <https://doi.org/https://doi.org/10.3168/jds.2021-20686>
- Lifschitz, C., and Szajewska, H. (2015). "Cow's milk allergy: evidence-based diagnosis and management for the practitioner." *European journal of pediatrics*, 174(2), 141-150. <https://doi.org/10.1007/s00431-014-2422-3>
- Maryniak, N. Z., Hansen, E. B., Ballegaard, A. R., Sancho, A. I., and Bøgh, K. L. (2018). "Comparison of the Allergenicity and Immunogenicity of Camel and Cow's Milk-A Study in Brown Norway Rats." *Nutrients*, 10(12). <https://doi.org/10.3390/nu10121903>
- Maryniak, N. Z., Sancho, A. I., Hansen, E. B., and Bøgh, K. L. (2022). "Alternatives to Cow's Milk-Based Infant Formulas in the Prevention and Management of Cow's Milk Allergy." *Foods*, 11(7). <https://doi.org/10.3390/foods11070926>
- McGee, H. (2007). "On food and cooking: the science and lore of the kitchen." Simon and Schuster.
- Moissidis, I., Chaidaroon, D., Vichyanond, P., and Bahna, S. L. (2005). "Milk-induced pulmonary disease in infants (Heiner syndrome)." *Pediatr Allergy Immunol*, 16(6), 545-552. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2005.00291.x>
- Oliveira, K. A. S. d., Esper, M. T., Oliveira, M. L. d., Tofoli, M. H. C., and Avelino, M. A. G. (2022). "Correlation between cow's milk protein allergy and otitis media: a systematic review." *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 88, 803-811. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2021.07.005>
- Olivier, C. E., Lima, R. P. d. S., Pinto, D. G., Santos, R. A. P. G. d., Silva, G. K. M. d., and et al. (2012). "In search of a tolerance-induction strategy for cow's milk allergies: significant reduction of beta-lactoglobulin allergenicity via

**Publisher Note**

Animal Science Students Scientific Association, Campus of Agriculture and Natural Resources at the University of Tehran

**Submit Your Manuscript:**

[https://domesticstj.ut.ac.ir/contacts/?\\_action=logInForm](https://domesticstj.ut.ac.ir/contacts/?_action=logInForm)



## Scientific-Extensional Article

## Allergy to milk proteins and its prevention and control methods

Kimia Aliverdi Nasab<sup>1</sup>  and Omid Bouzari<sup>2\*</sup> 

<sup>1</sup> Ph.D. student of Poultry Nutrition, Department of Animal Science, Faculty of Agriculture, Tabriz University, East Azerbaijan, Tabriz, Iran

<sup>2</sup> M.Sc. Student of Animal Physiology, Department of Animal Science, College of Agriculture and Natural Resources, University of Tehran, Alborz, Karaj, Iran

 <https://doi.org/10.22059/domesticj.2023.353095.1112>

### Abstract

Cow's milk is a rich source of protein and all essential amino acids. The protein in dairy products helps in muscle growth and restoration. While, milk protein intolerance is a condition in which people's digestive systems, especially children, react to cow's milk protein. Cow's milk protein allergy (CMPA) is a common digestive and metabolic or allergic disorder with different levels of prevalence ranging from 2.5% during the first three years of life to 12-30% before 3rd months of age. It has been reported to go up to 20% in some countries. Within the first 12 months of life, CMPA typically manifests in infancy and early childhood. Cow's milk is one of the most common causes of food-induced anaphylaxis and esophagitis. Cow's milk enteropathy can be associated with prolonged diarrhea and failure to thrive. Esophagitis, electrical abnormalities of the stomach (electro gastro graphic), delayed speech, diarrhea and vomiting, and diabetes are other reported consequences of cow's milk protein sensitivity. However, sensitivity to cow's milk can be controlled and prevented by using different methods such as replacing cow's milk with camel's milk or heat treatment, etc.

**Keyword(s):** Digestive disorder, Milk protein, Sensitivity, Milk

\*Corresponding Author E-mail: [omid.bouzari@ut.ac.ir](mailto:omid.bouzari@ut.ac.ir)

Section: Animal and Poultry Physiology

Associate Editor: Dr. Touba Nadri

Received: 29 Dec 2022

Revised: 11 Jan 2023

Accepted: 04 Feb 2023

Published online: 07 Mar 2023



Citation: Aliverdi Nasab, K., Bouzari, O. Allergy to milk proteins and its prevention and control methods. *Professional Journal of Domestic*, 2023; 22(3): 5-12.