Fenotipovi astme dječje dobi i kontrola bolesti u različitim dobnim skupinama

Mihatov Štefanović, Iva

Doctoral thesis / Disertacija

2014

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:127:087797

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-26**

Repository / Repozitorij:

University of Zagreb School of Dental Medicine Repository

Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Iva Mihatov Štefanović

Fenotipovi astme dječje dobi i kontrola bolesti u različitim dobnim skupinama

DISERTACIJA

Zagreb, 2014.

University of Zagreb

School of Dental Medicine

Iva Mihatov Štefanović

Asthma phenotypes in childhood and disease control in different age groups

DISSERTATION

Zagreb, 2014.

Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Iva Mihatov Štefanović

Fenotipovi astme dječje dobi i kontrola bolesti u različitim dobnim skupinama

DISERTACIJA

Mentor: prof.dr.sc. Ljerka Cvitanović-Šojat

Komentor: prof.dr.sc. Dorian Tješić-Drinković

Zagreb, 2014.

Zahvaljujem svima koji su omogućili i pridonijeli izradi ovog rada. Posebno zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Ljerki Cvitanović Šojat i komentoru prof.dr.sc. Dorianu Tješić-Drinkoviću na poticanju, požrtvovnosti i pomoći koju su mi pružili pri izradi ovog rada.
Zahvaljujem prim.dr. Evi Veroni na znanju koje mi je prenijela, kolegicama dr.sc. Biserki Čičak, mr.sc. Renati Vrsalović, prim.dr.sc. Gordani Stipančić, dr. Lavinii LaGrasti Sabolić i prof. dr.sc. Ana-Mariji Šimundić na sugestijama i pomoći.
Zahvaljujem svom osoblju Pulmološko alergološkog odsjeka i poliklinike Klinike za pedijatriju KBC Sestre milosrdnice na strpljenju i pomoći prilikom izvođenja antropometrijskih mjerenja, izvođenja spirometrije i kožnog ubodnog testiranja.
Zahvaljujem svim malim i velikim bolesnicima i njihovim roditeljima.
Zahvaljujem svojoj obitelji na strpljenju.

SAŽETAK

Astma je heterogena bolest koju čine različiti fenotipovi s vjerojatno različitim, ali za sada nepoznatim uzrocima i prirodnim tijekom. Prospektivno praćenje bolesnika s različitim fenotipovima važno je zbog analize njihove stabilnosti, odgovora na terapiju i praćenja prirodnog tijeka bolesti, odnosno njenog trajanja.

Cilj istraživanja bio je utvrditi učestalost određenog fenotipa u različitim dobnim skupinama djece, postojanje i vrstu alergijske senzibilizacije, trajanje terapije te kontrolu bolesti u različitim fenotipovima kao i rast te funkciju nadbubrežne žlijezde na početku i na kraju istraživanja u bolesnika na inhalacijskim kortikosteroidima.

U prospektivnu petogodišnju studiju uključen je 201 bolesnik s novootkrivenom astmom. Podjela u kliničke fenotipove učinjena je prema PRACTALL-smjernicama, a od parametara su analizirani kontrola bolesti, trajanje terapije, učestalost pozitivne atopijske obiteljske anamneze i drugih atopijskih bolesti u različitim fenotipovima i dobnim skupinama, vrijednost *score-a* standardne devijacije (SDS) te ACTH i kortizol na početku i na kraju istraživanja kod bolesnika na inhalacijskim kortikosteroidima.

U većine bolesnika bolest je bilo moguće klasificirati u pojedini fenotip koji u većine ostaje stabilan, osim u djece predškolske dobi. U dobnim skupinama starijim od 3 godine alergijska astma je bila najčešći fenotip, najčešći alergen grinja (*Dermatophagoides pteronyssinus*), a bolest najbolje kontrolirana u odnosu na druge fenotipove. Virusima inducirana astma bila je češći fenotip u mlađoj, a astma potaknuta fizičkim naporom u starijoj dobi. U svim fenotipovima moguća je prisutnost atopije. Loša kontrola bolesti bila je najčešća u najmlađoj dobnoj skupini. Inhalacijski kortikosteroidi, u preporučenim dozama, nisu utjecali na rast niti na funkciju nadbubrežne žlijezde.

Obzirom na veću učestalost određenih fenotipova u određenoj dobi, moguće je da je ekspresija fenotipa funkcija dobi. Suprotno dosadašnjim istraživanjima, alergijska astma najčešći je fenotip već u predškolskoj dobi. Visoka učestalost alergijske preosjetljivosti u skupini male djece do 2 godine i virusima induciranoj astmi nalaže praćenje bolesnika jer se ne radi o prolaznoj sipnji, pa tako ostaje upitno koja je optimalna terapija za poremećaje sipnje u ranom djetinjstvu. Astma je kronična bolest bez obzira na fenotip.

Ključne riječi: astma, fenotip, dijete, inhalacijski kortikosteroidi, rast

ABSTRACT

Asthma is a heterogeneous disease comprising several different phenotypes with probably different, but so far undefined causes and natural histories. Study designs based on longitudinal assessment of patients with different asthma phenotypes may improve understanding of their stability, natural history, persistence of disease and medication effectiveness.

The aim of this study was to determine the frequency of different phenotypes depending on age group, the existence and types of allergic sensitisation and disease control in different phenotypes, linear growth and function of the adrenal gland at the beginning and at the end of the study in patients taking inhaled corticosteroids.

This five year prospective study involved 201 patients with newly diagnosed asthma. PRACTALL guidelines were used to determine asthma phenotypes and disease control, treatment duration, the existence and types of allergic sensitisation in different phenotypes and age groups were monitored as well as height standard deviation *score* (SDS), ACTH and cortisol at the beginning and at the end of the study in patients taking inhaled corticosteroids.

Application of certain clinical parameters enables phenotype classification for most patients and it remains stable in most of them, except in preschool children. Allergic asthma was the most prevalent phenotype in all age groups older than 3 years, house dust mite was the most prevalent allergen and good disease control was significantly more frequent in allergic asthma than in other phenotypes. Viral induced asthma was more prevalent in the younger age group, while exercise induced asthma was more frequent in the older age group. Allergic sensitization can be expected in all phenotypes. The disease was the most poorly controlled in the youngest age group. Inhaled corticosteroids, in recommended doses, have no effect on linear growth or adrenal gland function.

Because of greater prevalence of some phenotypes in certain age groups, it is possible that age is a determinant factor for phenotype presentation. Contrary to previous research allergic asthma is the most prevalent phenotype already in preschool age group. High prevalence of allergic sensitisation in children aged 0-2 years and children with viral induced asthma requires monitoring of these patients because they do not represent sporadic viral wheeze. The optimal therapeutic strategy for wheezing disorders in early life remains unknown. Asthma is a chronic disease irrespective of phenotype.

Keywords: asthma, phenotype, child, inhaled corticosteroids, growth

SADRŽAJ

1. UVOD

1.1. Definicija astme 1
1.2. Epidemiologija astme – značaj problema 1
1.3. Patofiziologija astme – različiti tipovi upale 4

1.4. Rizični faktori za razvoj astme 7
1.4.1. Genska predispozicija 8
1.4.2. Rizični faktori u prenatalnom periodu 8
1.4.3. Rizični faktori u ranom djetinjstvu 9
1.4.4. Sazrijevanje imunološkog sustava 9
1.4.5. Interakcije alergena i virusa u astmi 11
1.4.6. Utjecaj prehrane 13
1.4.7. Drugi okolišni faktori 13
1.4.8. Upala u dišnim putevima, epitel i remodeliranje 14
1.4.9. Virusne infekcije – novi pogled u etiopatogenezu astme 14

1.5. Smjernice za liječenje astme – problem dječje dobi 16
1.5.1. Elementi koji određuju fenotip 17
1.6. Fenotipovi astme 18
1.6.1. Koegzistiranje atopijske i neatopijske astme 22
1.6.2. Fenotip specifično liječenje 23
1.6.3. Perzistiranje astme u odrasloj dobi 24
1.6.4. Prirodni tijek astme dječje dobi 24

1.7. Osobitosti astme djece predškolske dobi 26
1.8. Terapija astme 27
1.8.1. Farmamakodinamika i farmakokinetika inhalacijskih kortikosteroida .29
1.8.2. Sistemni učinci i značajne nuspojave inhalacijskih kortikosteroida 30

1.9. Rast zdrave djece i djece s astmom 32
1.9.1. Utjecaj astme na rast 32
1.9.2. Utjecaj egzogenih kortikosteroida na rast 32
1.9.3. Analiza praćenja rasta 33

2. CILJ ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE 34

3. ISPITANICI I POSTUPCI 34

4. REZULTATI 41
4.1. Opis uzorka bolesnika 41
4.1.1. Testiranje ujednačenosti uzorka prema dobi i spolu 41
4.2. Učestalost fenotipova astme prema dobi 43
4.2.1. Izvorna raspodjela fenotipova 43
4.3. Alergijska astma 43
4.3.1. Medijan dobi djece s alergijskom astmom 44
4.4. Nealergijska astma 44
4.4.1. Medijan dobi djece s nealergijskom astmom 45
4.5. Virusima inducirana astma 45
4.5.1. Medijan dobi djece s virusima induciranom astmom 46
4.6. Astma izazvana fizičkim naporom 47
4.6.1. Medijan dobi djece s astmom izazvanom fizičkim naporom 47
4.7. Usporedba učestalosti alergijske i nealergijske astme 48
4.7.1. Medijan dobi djece s alergijskom i nealergijskom astmom 48
4.8. Učestalost pojedinačnih i preklapajućih fenotipova prema dobi 49
4.9. Kontrola astme 51
4.9.1. Kontrola astma prema dobi 51
4.9.2. Kontrola astme prema fenotipu 52
4.10. Terapija 53
4.11. Alergijska preosjetljivost 55
4.12. Razlike u kretanju rasta u djece na inhalacijskim kortikosteroidima 58
4.13. Razlike u razini kortizola u djece na inhalacijskim kortikosteroidima 59
4.14. Razlike u razini ACTH u djece na inhalacijskim kortikosteroidima 59
4.15. Druge alergijske bolesti prema fenotipu astme 60
4.16. Pozitivna atopijska obiteljska anamneza prema fenotipu astme 62
4.17. Pojava težih egzacerbacija 63
4.18. Preklapajući fenotip VIA + alergijska astma 66

5. RASPRAVA 73

6. ZAKLJUČAK 100

7. LITERATURA 102

8. ŽIVOTOPIS I POPIS RADOVA 123

1. UVOD

1.1. Definicija astme

Astma je kronična upalna bolest dišnih puteva u kojoj sudjeluju brojne stanice s ključnom ulogom mastocita, eozinofila i T-limfocita. U podložnih osoba upala uzrokuje opetovane napadaje kašlja, sipnje (engl. wheezing), zaduhe i napetosti u prsnom košu, osobito noću i u ranim jutarnjim satima. Ovi simptomi su posljedica bronhoopstrukcije različitog intenziteta i reverzibilni su spontano ili uz liječenje. Upala dovodi i do pojačane reaktivnosti dišnih puteva na različite vanjske i unutarnje podražaje (1).

U prvim definicijama astme pažnja je bila usmjerena prema akutnom upalnom odgovoru (bronhoopstrukcija, hipersekrecija sluzi) dok je danas poznato da je kronična upala jedan od najvažnijih aspekata u definiranju astme. Ona može uzrokovati strukturne promjene u dišnim putevima kao što su fibroza, hiperplazija i hipertofija glatkih mišića, hiperplazija mukoznih žlijezda i formiranje novih krvnih žila (angiogeneza). Neke od ovih promjena mogu biti trajne i voditi ireverzibilnoj bronhoopstrukciji (2). Taj znanstveni napredak doveo je do usmjeravanja liječenja prema osnovnom procesu koji uzrokuje simptome. Astma je kompleks kroničnih upalnih promjena u dišnih putevima s aktivacijom brojnih upalnih i strukturnih stanice koje izlučuju upalne medijatore i dovode do tipičnih patofizioloških promjena (3). Upala je ključna u definiciji astme, a klinički simptomi i promjena funkcije pluća njena su izravna posljedica. Iako je upala u astmi varijabilnog intenziteta, najčešće je trajna. Kronična i neliječena upala s vremenom uzrokuje strukturne promjene u dišnim putevima, a poremećaj plućne funkcije i simptomi postaju trajni.

1.2. Epidemiologija astme – značaj problema

Astma je najčešća kronična bolest dječje dobi i čini ¼ svih kroničnih bolesti u djetinjstvu. Njezin značaj danas nije samo zbog porasta prevalencije, nego i velikih troškova liječenja.

Procijenjeno je da će još 100 do 150 milijuna ljudi vjerojatno oboljeti od astme do 2025. godine s najvećim porastom obolijevanja od 45 do 59% u urbanoj populaciji (1).
Prema brojnim studijama prevalencija astme se povećala. Većina ispitivanja ipak postavlja pitanje da li je to stvarni porast ili posljedica bolje dijagnostike i osviještenosti, kako liječnika, tako i roditelja. Neke studije navedeni su porast pokazale prema objektivnim parametrima kao što su broj hospitalizacija, ambulantnih pregleda, propisivanje lijekova ili mortalitet, dok su druge porast simptoma vezanih uz astmu ispitivale standardiziranim upitnicima.
Prva nacionalna studija o prevalenciji astme bila je Nacionalna studija o zdravlju i rastu školske djece u Engleskoj od 1973.-86. godine koja je pokazala statistički značajan porast prevalencije astme (4). Jedna od opsežnih studija o prevalenciji astme je i „Surveillance for asthma United States“ – izvješće za 1960.-95. godinu prema kojoj je ukupna prevalencija astme porasla 75% prema subjektivnim pokazateljima o simptomima. U dobnoj skupini djece 0 – 4 godine zabilježen je porast od 160%, dok je u skupini 5 – 14 godina zabilježen porast od 74%. U periodu 1975. –95. godine udvostručio se broj posjeta liječniku, a broj hospitalizacija porastao je najviše u dobi 0 – 4 godine (5).

Prve epidemiološke studije o prevalenciji astme u Hrvatskoj objavljene su u dva rada i pokazale su da je učestalost astme u Puli 2,4%, a u Istri 1,7% (6). Prema ispitivanju Kolbasa (1979) učestalost astme u školske djece u Zagrebu bila je 1,34% (7).

Praćenje podataka mortaliteta i morbiteta samo prema statističkim pokazateljima jednako je manjkavo kao i ono koje u obzir uzima samo podatke dobivene od bolesnika ili roditelja. Pouzdani podaci dobiju se uspoređivanjem standardiziranih upitnika i objektivnih pokazatelja. Mogući uzroci porasta prevalencije su generalizirani porast prevalencije atopijskih bolesti zbog većeg izlaganja alergenima ili manjeg broja infekcija u ranom djetinjstvu.

Prema nekim istraživanjima, od kraja 1990-tih godina bilježi se stabilizacija prevalencije astme (8). Uzroci takvom kretanju prevalencije astme nisu sasvim jasni; prema nekima samo dio populacije predisponiran je za razvoj astme i alergijskih bolesti i taj je plato dosegnut. Moguće je da je ovakav trend posljedica bolje medicinske skrbi što pokazuje porast upotrebe inhalacijskih kortikosteroida u većini zemalja. Između 1984. i 1993. godine postotak djece koja su koristila lijekove za astmu porastao je s 4 na 8,1% (9). To je prihvatljivo obrazloženje za redukciju broja teških napadaja astme, broja hospitalizacija, posjeta liječniku i mortaliteta u razvijenim zemljama.

Budući da nisu poznati ni uzroci porasta prevalencije astme, nema za sada ni jednoznačnog odgovora o očitoj stabilizaciji prevalencije bolesti. U objašnjenju trendova i zemljopisne varijacije pojave astme ponuđeni su brojni uzroci, uključujući onečišćenje zraka, duhanski dim, aeroalergeni, prehrana i infekcije u ranom djetinjstvu**.** Najznačajniji rizični čimbenik za sada je pozitivna anamneza o atopijskom dermatitisu ili alergijskom rinitisu (10).

Usprkos naporima da se astma prati, njena je procjena i dalje teška zbog heterogenosti bolesti. Nema zlatnog standarda u postavljanju dijagnoze, što dovodi do problema u procjeni prevalencije.

Prema ispitivanju „The International Study of Asthma and Allergies in Childhood" (ISAAC), alergijske bolesti su među najčešćim kroničnim bolestima dječje dobi i to osobito astma (11, 12). Iako neki izvještaji sugeriraju da je porast prevalencije astme u padu (13), nedavna ispitivanja ipak pokazuju porast (14), a prema ISAAC-u astma je u porastu u većini zemalja. U Velikoj Britaniji ISAAC je pokazao pad simptoma astme u djece dobi 13 do 14 godina za 20% između 1995. i 2002. godine (15). Prema podacima iz Australije značajan je pad prevalencije astme u djece dobi 6-7 godina između 1993. i 2002. godine (16). Studija koja je u SAD-u proučavala prevalenciju astme, bolničku skrb i mortalitet djece dobi 0-17 godina, pokazala je porast prevalencije astme od 1980. do 1995., s padom u 1996. godini (17). Broj hospitalizacija u Europi i Sjevernoj Americi u dramatičnom je porastu u djece do 15. godine života između 1950. i 1980. godine (18), a novija istraživanja pokazuju stabilizaciju ili pad broja hospitalizacija (19).

Nedostatak standardizacije definicije astme i metodologije koja se primjenjuje u praćenju njene prevalencije u različitim centrima u svijetu, otežavaju međusobne usporedbe navedenih studija. ISAAC (11) je koristila jedinstvenu metodologiju u standardiziranim upitnicima i video zapisima respiratornih simptoma za praćenje 257 800 školske djece (dob 6-7 godina) u 38 zemalja i 463 801 adolescenata (dob 13-14 godina) u 56 zemalja, s ciljem objektivnog određivanja prevalencije astme u svijetu 1994. i 1995. godine. Rezultati su pokazali da prevalencija značajno varira od zemlje do zemlje, u školskoj dobi prevalencija varira od 4,1% u Indoneziji do 32,1% u Kostariki, a u adolescenata varira od 2,1% u Albaniji do 32,2% u Ujedinjenom Kraljevstvu. Od 2002. do 2003. godine provedena je III faza ISAAC-a (12) koja je omogućila praćenje promjene prevalencije astme kroz 7 godina. Rezultati pokazuju promjenu prevalencije astme u školske djece u 60% centara (u većini se radi o porastu), dok je promjena prevalencije u adolescenata zabilježena u 77% centara (ali samo polovica je u porastu, dok je u druga polovica u padu).

Sistematski pregled varijacija u prevalenciji simptoma astme u svijetu uključio je studije koje su koristile ISAAC - protokol i koje nisu. Zaključak je da Ujedinjeno Kraljevstvo (UK) ima najveću prevalenciju sipnje, a Etiopija najnižu. Prevalencija sipnje u Australiji i UK se povećala od 1970-tih do 1990-tih, ali se od tada smanjila. Podaci ISAAC-a pokazuju značajno veću prevalenciju od ostalih studija (20).

U Zagrebu je unazad 10-tak godina provedeno epidemiološko ispitivanje prevalencije alergijskih bolesti prema originalnom ISAAC - protokolu kojim je obuhvaćeno 1364 školske djece u dobi od 10 do 11 godina. Dobiveni rezultati pokazali su da se Zagreb ubraja u područje s relativno niskom prevalencijom simptoma alergijskih bolesti (godišnja prevalencija simptoma astme iznosi 6,02%, alergijskog rinitisa 12,13%, atopijskog dermatitisa 7,83%) (21). Detaljni podaci za cijelu Hrvatsku nisu poznati, osim za neke regije (Zagreb, Primorsko-goranska županija i Međimurje) (22, 23, 24). Prema dostupnim podacima, prevalencija astme u Zagrebu i Međimurju je slična (do 8%), dok je nešto viša u Primorsko-goranskoj županiji (do 11,7%).

Epidemiološke studije provedene u SAD-u (25) i UK (26) pokazale su da u oko 80% bolesnika astma počinje u prvih 10 godina života. Prevalencija je veća u dječjoj dobi, u zapadnim zemljama pogađa jedno od 7 djece i jedno od 12 odraslih.

1.3. Patofiziologija astme – različiti tipovi upale

Astma je kompleksan sindrom čije su karakteristike varijabilan stupanj opstrukcije, bronhalna hiperrreaktivnosti i upala dišnih puteva. Ona je multifaktorska bolest. U patogenezi je važna predispozicija koja se nasljeđuje i okolišni faktori. Astma je kod djece najčešće vezana uz atopiju koja se definira kao pojačana produkcija IgE na epitope različitih uobičajenih okolišnih alergena kao što su grinje, životinjski proteini, peludi i gljive (27, 28, 29). Neki bolesnici s dokazanom atopijom razviju bolest donjih dišnih puteva, odnosno astmu, dok se kod drugih atopija manifestira na drugim organima kao alergijski rinitis, konjunktivitis, atopijski dermatitis i alergija na hranu. Osamdeset posto bolesnika s astmom ima i alergijski rinitis (30), a 20% osoba s alergijskim rinitisom razvit će i astmu (31, 32). Za djecu je važan razvoj tzv. alergijskog marša – pojave niza alergijskih bolesti u različito životno doba, počevši s alergijom na hranu i atopijskim dermatitisom u ranom djetinjstvu preko alergijskog rinitisa i astme u kasnijoj dobi (33, 34).

Do desete godine života astma je češća u dječaka, što je možda posljedica manjeg promjera i pojačanog tonusa dišnih puteva u dječaka, kao i nešto više razine IgE koja može biti predispozicija za bronhoopstrukciju nakon izlaganja alergenima (1).
Obzirom da do danas pokušane mjere prevencije, kao što je smanjeno izlaganje alergenu, nisu dale rezultate, i da trenutno dostupna terapija ne mijenja prirodan tijek bolesti, astma je kronična bolest u djece.

Dokaz da je upala važan dio patogeneze astme proizišla je iz nalaza autopsije bolesnika s teškom astmom. Njihovi dišni putevi pokazali su infiltraciju neutrofilima i eozinofilima, degranulirane mastocite, zadebljanje bazalne membrane, gubitak integriteta epitelnih stanica, ispunjenost dišnih puteva sluzi, hiperplaziju i hipertrofiju glatkih mišića bronha i hiperplaziju vrčastih stanica. Ove su promjene u početku smatrane karakterističnim za tešku astmu. Kasnije studije pokazale su značajnu upalu čak i kod blagog oblika bolesti (35).
Upalne promjene zbivaju se u centralnim i perifernim dišnim putevima (36, 37) i često variraju ovisno o težini bolesti (38, 39). Dokaz o upalnom procesu u astmi je prisutnost upalnih medijatora, citokina i kemokina u bronhoalveolarnom lavatu (40).
Najčešči patohistološki nalaz u astmi jest pojačano nakupljanje eozinofila, mastocita i aktiviranih pomoćničkih T-limfocita koji luče tzv. Th2-citokine (41). Navedene stanice, potaknute upalom i /ili alergenom, luče medijatore koji uzrokuju bronhokonstrikciju, lučenje sluzi izmijenjenog sastava i remodeliranje dišnih puteva koje se histološki prepoznaje kao zadebljanje mišićnog i vezivnog tkiva bronha, hiperplazija vrčastih stanica i submukoznih žlijezda te povećanje vaskularizacije dišnih putova. Th-2-limfociti su ključne stanice potrebne za sintezu IgE (42).

Citokini započinju upalni proces aktivirajući transkripcijske faktore, proteine koji se vežu na promotorsku regiju gena. Transkripcijski faktori vezani uz astmu su nuklearni faktor kapa B, aktivacijski protein 1, nuklearni faktor iz aktiviranih T-limfocita, ciklički adenozin monofosfat (AMP). Ti faktori djeluju na gene koji kodiraju sintezu upalnih citokina, kemokina, adhezijskih molekula i drugih proteina koji podržavaju upalu (43). Citokini induciraju ekspresiju adhezijskih molekula i omogućuju prijanjanje upalnih stanica za endotel i njihovu migraciju iz cirkulacije u laminu propriju, epitel i lumen dišnih puteva.

Važnu ulogu u aktivaciji Th2-limfocita i nastanku alergijske upale imaju dendritičke stanice, važne antigen-predočne stanice u dišnim putovima. Te stanice, u komunikaciji sa susjednim

epitelnim stanicama i stanicama prirođene imunosti, prepoznaju alergen i uzrokuju patogeni ili protuupalni imunološki odgovor (44). Radovi su pokazali da su dendritičke stanice u bolesnika s astmom vrlo osjetljive na proteolitičku aktivnost alergena kao što je *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p) i proizvode kemokine koji privlače Th2-limfocite (44).

Sinteza IgE započinje nakon dodira inhaliranog antigena s dendritičkim stanicama u dišnim putevima. One tada odlaze u drenirajuće limfne čvorove gdje prerađeni antigen prezentiraju T- i B-limfocitima (45). Interakcija među tim stanicama pod utjecajem je citokina. Za preusmjeravanje sinteze imunoglobulina prema specifičnom izotipu (IgE) potrebna su dva signala; prvi su interleukin (IL)-4 i IL-13 koji se vežu na B-limfocite, a drugi je vezanje CD40 na B-limfocitu za ligand na T-limfocitu.

Sintetizirana i otpuštena iz plazma stanica, antitijela IgE razreda cirkuliraju krvlju prije nego se vežu za visokoafinitetni receptor za IgE (FcεRI) na površini mastocita u tkivima ili bazofila u perifernoj krvi i niskoafinitetni receptor (FcεRII) na površini limfocita, eozinofila, trombocita i makrofaga. Interakcija alergena i molekule IgE vezane za receptor uzrokuje aktivaciju stanica i otpuštanje postojećih i novosintetiziranih medijatora.

Rano određivanje IgE može pomoći u identifikaciji djece koja će u kasnijem životu razviti neku od alergijskih bolesti (46).

U astmi udruženoj s IgE dominiraju Th2-limfociti, no nađena je i druga podskupina limfocita T, Th17 koja izlučuje IL-17. IL-17 osobito je važan u privlačenju neutrofila i detektiran je u sputumu, bioptatu i bronhoalveolarnom lavatu bolesnika s teškom astmom (47). Nedavno je opisana nova podskupina pomoćničkih T-limfocita, neovisna o Th2, koja proizvodi IL-9 i pridonosi imunološkom odgovoru. Taj citokin potiče lučenje IgE, oslobađanje proupalnih citokina iz mastocita i potencira sazrijevanje i preživljavanje eozinofila. Stanične i strukturne promjene posredovane IL-9 pogoršavaju remodeliranje bronha i perzistiranje kronične upale (48).

Mastociti potječu iz koštane srži, ulaze u cirkulaciju kao CD34+ mononuklearne stanice i putuju do mukoze i submukoze dišnih puteva gdje dozrijevaju. Vezanje IgE i alergena na mastocite uzrokuje otpuštanje histamina i sintezu metabolita arahidonske kiseline. Mastociti proizvode nekoliko citokina, uključujući IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, GCSF (faktor stimulacije rasta granulocita, od engl. granulocyte colony stimulating factor), interferon-γ (IFN-γ) i TNF-α (faktor nekroze tumora α, od engl. tumor necrosis factor α). U bolesnika s

astmom inhalirani alergeni uzrokuju oslobađanje histamina i leukotrijena iz mastocita koji potom dovode do kontrakcije glatkih mišića i opstrukcije u dišnim putevima.

Upalna reakcija u astmi dijeli se na ranu i kasnu. Rana faza reakcije obično završava unutar jednog sata. Četiri do šest sati nakon toga započinje kasna faza reakcije s oslobađanjem citokina i kemokina iz ostatnih upalnih stanica kao što su mastociti, makrofagi, epitelne stanice i pridošlih upalnih stanica kao što su limfociti i eozinofili (43). Posljedica kasne faze reakcije je upala, opstrukcija i bronhalna hiperreaktivnost.

Sinteza eozinofila započinje u koštanoj srži i regulirana je IL-3, IL-5 i GCSF. Zreli eozinofili imaju gusta unutarstanična granula koja su izvor glavnog bazičnog proteina, neurotoksina, peroksidaze i kationskog proteina. Glavni bazični protein direktno uzrokuje oštećenje epitela dišnih puteva, pojačava bronhalnu reaktivnost i uzokuje degranulaciju bazofila i mastocita. Eozinofili su bogat izvor leukotriena, posebno C4 koji uzrokuje kontrakciju glatkih mišića dišnih puteva, povećava krvožilnu propusnost i može usmjeriti nove eozinofile u dišne puteve (49). Interleukin 5 stimulira oslobađanje eozinofila iz koštane srži u cirkulaciju i produžuje njihov život. Da bi sudjelovali u upalnoj reakciji, eozinofili moraju migrirati iz cirkulacije u dišni put. Prvi korak u toj reakciji je kotrljanje stanica (engl. cell rolling) za što je potrebna prisutnost β1- i β2- integrina na njihovoj površini. Ti integrini vežu se na adhezijsku molekulu 1 na krvnoj žili. Kemokini RANTES (član interleukin-8 podskupine citokina, od engl. Regulated upon Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted) i eotaksini su centralni na tom putu prema dišnom sustavu, a proizvodi ih epitel, makrofagi, limfociti i eozinofili.

Uz dendritičke stanice, predmet istraživanja je i niz drugih stanica prirođene imunosti u astmi, kao što su mastociti, bazofili, neutrofili, NK T-limfociti, NK-stanice i γδ T-limfociti (50). Te stanice u ranoj fazi IgE - posredovane imunološke reakcije, luče brojne čimbenike (histamin, heparin, prostaglandine, leukotriene, adenozin, tromboksan) kojima uzrokuju kontrakciju glatke muskulature bronha, vazodilataciju i pojačanu propusnost krvnih žila te kemotaktički djeluje na druge upalne stanice (50).

1.4. Rizični faktori za razvoj astme

Astma je bolest u kojoj podležeća genetska predispozicija i okolišni faktori mijenjaju normalan razvoj respiratornog i imunološkog sustava. Okolišni faktori koji djeluju u

prenatalnom i postnatalnom periodu mogu poremetiti razvoj pluća i usporiti sazrijevanje imunološkog sustava, što rezultira povećanom osjetljivošću na razvoj sipnje u ranom djetinjstvu, povećanom učestalošću i težinom respiratornih infekcija te povećanom riziku za razvoj astme (51).

1.4.1. Genetska predispozicija

Astma nije monogenska bolest i genetska predispozicija nije dovoljna za razvoj bolesti (52). Ne postoji glavni gen za nastanak astme već više gena (> 100) pridonosi razvoju fenotipa astme. Različite genetske predispozicije pridonose nepravilnom razvoju pluća, odgođenom sazrijevanju imunološkog sustava, sklonosti virusnim infekcijama donjeg dišnog sustava, alergijskoj preosjetljivosti, posebno u ranom djetinjstvu i predispoziciji za bronhalnu hiperreaktivnost. Postoji i preklapanje tih predispozicija, ali još uvijek nije poznato u kojem opsegu (51). Interakcije gena i okoliša te epigenetski fenomen jednako su važni za određivanje rizika za astmu kao i genske varijacije. Ovisno o okolišnim faktorima, posebno u vrijeme fetalnog i ranog postnatalnog života, jednake varijacije gena mogu povećati rizik za astmu, ne moraju imati učinak ili mogu biti protektivne za razvoj astme (52, 53). Epigenetski fenomen odnosi se na promjenu ekspresije gena koja je rezultat nestrukturalnih promjena gena (promjena metilacije, acetilacije histona). Navedene promjene mogu nastati kao posljedica djelovanja okolišnih čimbenika. Za sada još uvijek nije jasno na koji način okolišni faktori djeluju na promjenu regulacije i ekspresije gena (51).

1.4.2. Rizični faktori u prenatalnom periodu

Iako su dostupni brojni literaturni podaci o rizičnim faktorima za astmu kod djece, malo je podataka o mogućim intrauterinim utjecajima, posebno na koji način rizični faktori u ovom periodu uzajamno djeluju s različitim genotipovima. Veći utjecaj astme kod majke, u usporedbi s astmom kod oca, na razvoj astme kod potomstva sugerira utjecaj perinatalnih rizičnih faktora. Neadekvatna oksigenacija i/ili prehrana fetusa može utjecati na neadekvatno sazrijevanje pluća. Jedan od najvažnijih i najbolje dokumentiranih rizičnih faktora je duhanski dim, osobito ako je majka aktivni pušač. Izloženost nikotinu i ugljičnom monoksidu intrauterino utječe na rast pluća. Moguć je i utjecaj zagađenja zraka (54). Atopija, astma i prehrana majke utječu na postnatalni rizik za nastanak astme. Majke atopičari imaju pojačanu sklonost za Th-2 odgovor na alergene za vrijeme trudnoće (55) i veću vjerojatnost za slabiji

Th-1 odgovor na nepodudarne HLA - antigene fetusa (56). Oba ova efekta vjerojatno favoriziraju postnatalnu alergijsku senzitizaciju kod potomstva (51). Malo je dokaza da neki dodaci u prehrani majke smanjuju rizik za astmu. Tako su rezultati uvođenja probiotika majkama i/ili dojenčadi u svrhu prevencije alergijskih bolesti razočaravajući (57). Izgleda da dodaci u prehrani, ukoliko se ne radi o deficitu, nisu korisni. Moguća iznimka je vitamin D (58), ipak, potrebno je provesti dodatna istraživanja (51).

1.4.3. Rizični faktori u ranom djetinjstvu

Poznat je koncept promatranja astme kao razvojne bolest (59). U podlozi ovog koncepta je ideja da je astma posljedica poremećaja u normalnom razvoju pluća i normalnom sazrijevanju imunološkog sustava. Poremećaj razvoja pluća vodi niskoj plućnoj funkciji u djetinjstvu dok poremećaj u sazrijevanju imunološkog sustava vodi povećanom riziku za infekcije donjih dišnih puteva i alergijskoj preosjetljivosti. Respiratorni i imunološki sustav sazrijevaju u postnatalnom periodu što ih čini osjetljivim na moguće utjecaje okolišnih faktora.

Rizičnim faktorima pokazali su se muški spol, niska porođajna težina, atopija u djetinjstvu, pušenje majke u trudnoći i atopija kod roditelja (60). Protektivnim faktorima za razvoj astme pokazali su se dojenje dulje od 3 mjeseca, boravak u kolektivu, infekcije gornjih dišnih puteva u ranom djetinjstvu, dvoje ili više braće i sestara te život u ruralnim područjima (60). Međutim protektivni učinak isključivog dojenja i upala gornjih dišnih puteva nije potvrđen u svim studijama (51). Izloženost maloj dozi alergena favorizira razvoj alergijske preosjetljivosti, dok visoka doza favorizira razvoj tolerancije, međutim ova veza je kompleksna zbog interakcija gena i okoliša (51).

Brojni podaci upućuju da astma počinje u dojenačkoj dobi i ranom djetinjstvu. Zato je važno uputiti na faktore koji mogu utjecati u tom kritičnom periodu. Trenutno se smatra da je astma posljedica interakcije gena i okoliša. Atopija i astma snažno su vezani uz postojanje astme u roditelja. Kako druge atopijske bolesti, kao što su ekcem, alergija na hranu i alergijski rinitis utječu na vjerojatnost razvoja astme nije jasno.Važni okolišni faktori koji utječu na razvoj astme su produkti mikroorganizama, unutarnji i vanjski alergeni, slaba kakvoća zraka i izloženost duhanskom dimu. Socioekonomski status obitelji također može imati ulogu.

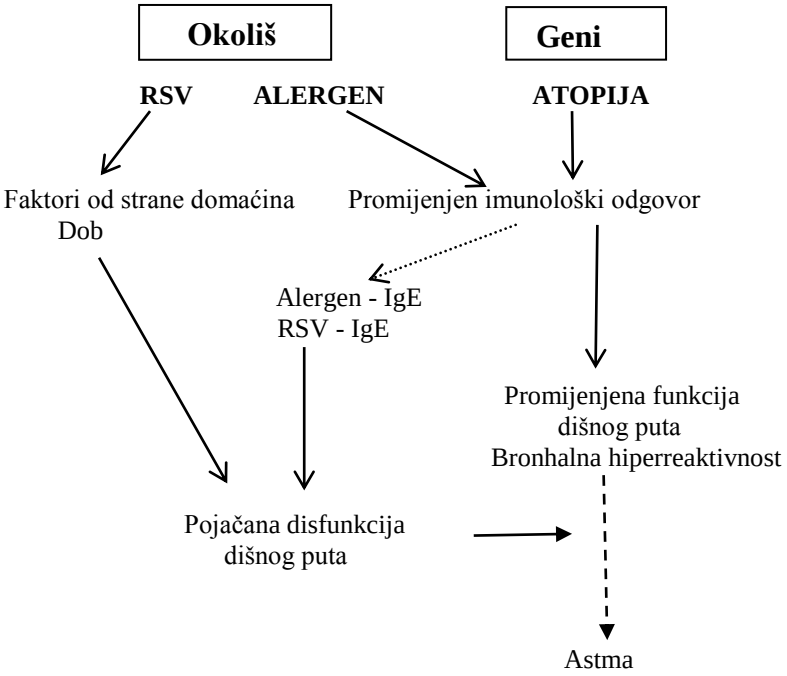
1.4.4. Sazrijevanje imunološkog sustava

Imunološki sustav se sastoji od dva dijela; nespecifičnog (prirođenog) koji osigurava automatsku, nespecifičnu reakciju na štetne okolišne faktore, uključujući i mikroorganizme, i specifičnog (stečenog) koji omogućuje specifičnu reakciju humoralnog i staničnog odgovora. Oba aspekta imunološkog sustava nezrela su pri rođenju i njihov razvoj ovisi o okolišnim stimulusima (51).

Higijenska hipoteza povezuje porast alergijskih bolesti, uključujući i astme, te autoimunih bolesti u razvijenim zemljama s činjenicom da su bolesnici manje izloženi mikroorganizimima i njihovim produktima. Smanjeni broj infekcija navodno je posljedica sedentarnog načina života, brojčano manjih obitelji, bolje kontrole infekcija, većeg broja cjepiva, česte upotrebe antibiotika i boljeg provođenja zdravstvenih mjera u djetinjstvu (61). Pretpostavlja se da izlaganje komponentama mikroorganizama rano u životu modulira imunološki odgovor i imunološki fenotip u djece od predominantno Th2-fenotipa pri rođenju u Th1-fenotip kasnije u djetinjstvu (62). Smanjeno izlaganje mikroorganizmima može podržati razvoj Th2-fenotipa i razvoj alergijske astme. Higijenska hipoteza naglašava da izloženost okolišnom mikrobiomu omogućuje pravilan signal za sazrijevanje, uči imunološki sistem koji je u razvoju ignorirati irelevantne stimuluse kao što su alergeni iz okoliša (51). U zapadnom društvu, većina djece je u postnatalnom periodu manje izložena okolišnom mikrobiomu i zbog toga ima manje postnatalnih stimulusa u sazrijevanju imunološkog sustava. U različitim studijama, kao markeri izlaganja okolišnom mikrobiomu, korišteni su podaci o boravku u kolektivu, broj braće i sestara ili učestalost respiratornih infekcija. Većina tih studija nije razlikovala infekcije gornjih i donjih dišnih puteva, nije uzimala u obzir izloženost i neinfektivnim produktima mikroorganizama i rijetko je mjerila sazrijevanje imunološkog sustava (51). Zbog toga trenutni podaci o tome predstavlja li takvo izlaganje rizik ili zaštitu za razvoj astme, nisu jasni (63). Ipak brojni dokazi upućuju da su infekcije donjih dišnih puteva sa sipnjom glavni rizični faktor za razvoj astme (64). Postnatalno sazrijevanje imunološkog sustava također je pod kontrolom gena. Podaci pokazuju da se u djece s visokim rizikom za astmu i alergije na osnovi pozitivne obiteljske anamneze, imunološki sustav sporije sazrijeva. Tome dodatno mogu pridonijeti okolišni faktori.

Predložen je model razvoja astme u kojem se razlikuju dvije faze: indukcijska ili senzitizacijska faza i faza progresije. U animalnim modelima jasno se razlikuju dvije faze: inicijalna u kojoj je važna uloga IL-4 i druga u kojoj je važan IL-13. Među faktorima koji mogu utjecati na indukcijsku fazu u dojenačkoj dobi, važni su rana alergijska senzitizacija (65) i infekcija respiratornim sincicijskim virusom (RSV). Kombinacija RSV infekcije i

senzitizacije na alergene dovodi do razvoja upale i promijenjene fukcije dišnog puta (Slika 1) (66). Studije su pokazale da i infekcija rinovirusom može biti prediktor razvoja astme do 6. godine života.



Slika 1. Važnost interakcije gena i okolišnih faktora u nastanku astme
Interakcija gena i okolišnih faktora pridonosi razvoju upale i promjeni funkcije dišnih puteva. Faktori od strane domaćina i dob u kojoj se javlja inicijalno izlaganje alergenu i/ili virusu su važne odrednice specifičnog imunološkog odgovora na navedenu izloženost. Razvoj IgE-protutijela specifičnih za alergen i virus povećava imunološki/upalni odgovor u plućima (59).

1.4.5. Interakcije alergena i virusa u astmi

Dokazano je da rana senzitizacija na okolišne alergene povećava rizik astme (46). Studija australske djece u dobi 8-10 godina pokazala je značajnu korelaciju alergijske senzitizacije i simptoma astme (67). Iako je povišena razina ukupnog IgE u umbilikalnoj veni rizičan faktor za razvoj atopijskog ekcema (68), nije osjetljiv marker za kasniji razvoj astme (60). Ipak, atopijski ekcem je sam rizičan faktor za kasniji razvoj trajne sipnje (60).
Izgleda da atopijski marš (69) počinje kao obrazac senzitizacije na različite alergene ovisno o dobi, pa tako u dojenačkom periodu počinje kao senzitizacija na alergene hrane da bi se kasnije razvila senzitizacija na aeroalergene prevalentne u određenom okružju bolesnika.
Podaci iz epidemioloških longitudinalnih kohortnih studija koje su pratile bolesnike od rođenja, sugeriraju da postoji interakcija između sipnje koja se javlja uz respiratorne infekcije

i senzitizacije na aeroalergene u ranom djetinjstvu (64). Što je veći stupanj atopije, mjeren razinom alergen - specifičnih IgE, to je veći rizik astme za određeni broj infekcija donjih dišnih puteva (70). Točan mehanizam te interakcije nije jasan, ali dokazi iz animalnih studija, kao i studija provedenih u djece s teškim akutnim egzacerbacijama astme (71), moguće daju ključ odgovora. Pretpostavlja se da postoji veza „pluća-koštana srž" u kojoj sekrecija tipa 1 interferona iz epitelnih stanica kao posljedica virusne infekcije, vodi povećanom broju FcεRI na mukoznim dendritičkim stanicama u dišnim putevima. U prisutnosti postojećeg IgE-protutijela, npr. na aeroalergene, dolazi do vezanja na te receptore i pojačane sposobnosti dendritičkih stanica da prezentiraju antigen, pokrenu Th2- limfocite i otpuštanje Th2-citokina, posebno IL-4 i IL-13. Oslobađanje tih citokina stimulira oslobađanje aktiviranih makrofaga iz koštane srži, njihovo putovanje u sluznicu dišnog puta, gdje u prisutnosti IL-13 podržavaju dalju upalu (72). Ovaj mehanizam interakcije virusa i alergena ipak je spekulativan i potrebno ga je potvrditi u sistematskim studijama kod djece.

Dokazi pokazuju da je veći rizik astme u djece s većim brojem respiratornih infekcija te da genetska predispozicija povećava i frekvenciju i težinu respiratornih virusnih infekcija donjih dišnih puteva (73). Iako direktni dokazi kod dojenčadi i male djece za to nedostaju, prihvaćeno je mišljenje da bolesnici s astmom drugačije reagiraju na virusne respiratorne infekcije i da je za to odgovoran defekt prirođenog imunološkog sustava u epitelnim stanicama (64). Navedene razlike uključuju smanjen odgovor na viruse koji se očituje manjom produkcijom tipa 1 i 3 interferona, što rezultira smanjenom apoptozom epitelnih stanica i pojačanim širenjem virusa.

Tradicionalno, pluća su smatrana sterilnim organom, za razliku od gastrointestinalnog trakta, ždrijela i kože. Nedavna primjena metagenomskih tehnika stavila je tu pretpostavku pod znak pitanja. Studije plućnog mikrobioma u odraslih bolesnika s astmom pokazale su bogatu mikrobiološku floru. Značenje plućnog bakterioma u razvoju imunološkog sustava i riziku za razvoj astme i alergije nije poznat; ali ako se preuzme analogija iz gastrointestinalnog trakta, vjerojatno ima značenje. Kod djece s astmom dokazana je imunološka reakcija na bakterije, specifični IgE na *Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae* i *Staphylococcus aureus*. IgE- protutijela na *Staphylococcus aureus* bila su viša u atopičara i povećala su rizik astme, dok su IgE- protutijela na *H.influenzae* i *S. pneumoniae* jednako česta u atopičara i neatopičara i pokazala su se protektivnim za razvoj astme (74).

Moguće je da bakterije prisutne u respiratornom sustavu prolaze epitelnu barijeru u vrijeme kada je ona oslabljena, kao što je to za vrijeme virusnih respiratornih infekcija, i tada su prepoznate od imunološkog sustava (50).

1.4.6. Utjecaj prehrane

Osim atopije, poznati su i drugi rizični faktori za razvoj astme. Garcia-Marcos i sur. objavili su da je konzumiranje mediteranske prehrane bogate antioksidansima i nezasićenim masnim kiselinama, protektivni faktor za razvoj teške astme u djevojčica školske dobi u Španjolskoj (75).

1.4.7. Drugi okolišni faktori

Ball i sur. pratili su grupu djece u Tucsonu i pokazali da djeca koja imaju stariju braću i sestre ili borave u kolektivu prvih šest mjeseci života, imaju značajno više epizoda sipnje u prve tri godine, ali manje astme i atopije u školskoj dobi, u usporedbi s djecom koja nisu boravila u kolektivu ili nemaju stariju braću i sestre (76). Hesselmar i sur. pokazali su da je u švedske djece koja su izložena dlakavim kućnim ljubimcima u prvoj godini života manja incidencija astme i rinitisa u školskoj dobi (77). Ernst i sur. proveli su ispitivanje školske djece u Kanadi koja su živjela u ruralnim područjima na farmi. Ta djeca su imala niži rizik za razvoj astme i manju alergijsku senzitizaciju u adolescenciji u usporedbi s djecom iz urbanih područja (78). Ipak, nije sigurno je li razlika u prevalenciji astme posljedica ranog izlaganja bakterijskim lipopolisaharidima u animalnom fecesu na farmama ili veće zagađenosti u urbanim zonama.

Gereda i sur. (79) objavili su da je rano izlaganje endotoksinu iz kućne prašine protektivan faktor za razvoj alergijske senzitizacije. Djeca koja su živjela u kućanstvu s visokom koncentracijom endotoksina imala su višu razinu IFN-γ i T-limfocita, ali ne i IL-4, IL-5 i IL-13. To sugerira da rano izlaganje endotoksinu može biti protektivan faktor za razvoj alergijske senzitizacije, povećavajući Th1-imunološki odgovor, što potvrđuje tzv. «higijensku teoriju». Guerra i sur. (80) pokazali su da djeca s nižom produkcijom CD14 (nakon rođenja) i nižim IFN-γ (u dobi od 3 mjeseca) imaju veći rizik za razvoj recidivirajuće sipnje u prvim godinama života. Poznato je da CD14 prepoznaje endotoksin i da je produkciju IFN-γ pozitivno vezana za izlaganje endotoksinima. Ovo je potvrdio Stern sa suradnicima (81). Prema njegovom istraživanju, rizik sipnje između 2-13 godine raste značajno u onih pojedinaca s niskom

produkcijom IFN-γ, mjerenom u dobi od 9 mjeseci, u usporedbi s djecom s visokom produkcijom IFN-γ. Ova veza ne postoji ukoliko se sipnja javlja nakon 6. godine života. Prema tome, karakteristike imunološkog sustava prisutne u prvim godinama života mogu anticipirati rizik razvoja sipnje, odnosno predispozicija za razvoj astme uspostavlja se vrlo rano u djetinjstvu.

1.4.8. Upala u dišnim putevima, epitel i remodeliranje

Eozinofilna upala i strukturne promjene respiratornog epitela, uobičajeno nazvane remodeliranjem, znak su astme u odraslih. Koliko rano ti procesi počinju još uvijek nije poznato jer nedostaju podaci kod djece. Remodeliranje uključuje zadebljanje stijenke dišnih puteva, povećanje submukoznog tkiva, adventicije i glatkog mišićja (82, 83). Točan mehanizam remodeliranja u intenzivnom je proučavanju. Trenutno dostupna protuupalna terapija ima umjeren učinak na preveniranje gubitka plućne funkcije u astmi. Iako su inhalacijski kortikosteroidi vrlo učinkoviti u kontroliranju simptoma bolesti, njihov učinak na plućnu funkciju je mali (84). Za sada nije poznato postoji li veza između gubitka plućne funkcije i strukturnog remodeliranja dišnih puteva u ranom djetinjstvu (43).
Brzina pada plućne funkcije s godinama veća je u odraslih bolesnika s astmom nego u zdravih osoba. Reverzibilnost tih promjena ovisi o ranom prepoznavanju i terapiji bolesti (85). Akutna upala manifestira se bronhokonstrikcijom koja izaziva simptome; kronična upala vodi nespecifičnoj reaktivnosti, a remodeliranje dišnih puteva kulminira u perzistentnoj opstrukciji dišnih puteva (86).

1.4.9. Virusne infekcije – novi pogled u etiopatogenezu astme

Većina, ali ne svi slučajevi astme, vezani su uz atopiju, koncept koji predstavlja astmu kao isključivo alergijsku bolest. Protiv ovog koncepta govore činjenice da prevencija bolesti nije uspješna, da jednom razvijena bolest nije izlječiva i da trenutno dostupna terapija ne mijenja prirodni tijek bolesti. Zbog toga postoji potreba da se identificira podležeća osnova za astmu i razumiju kompleksni utjecaji gena i okoliša, kako bi se otvorile nove mogućnosti liječenja. Potrebno se usredotočiti na malu djecu i faktore u ranom djetinjstvu koji su osnova bolesti te onda pratiti strukturne i funkcionalne promjene kroz djetinjstvo, adolescenciju i odraslu dob. Veliki broj istraživanja pokazao je da je epitel donjih dišnih puteva u astmi strukturno i funkcionalno oštećen te da to može biti podloga za abnormalan odgovor dišnog puta na

inhalirane okolišne faktore. Ovaj koncept perzistentne aktivacije epitela i signalizacije podležećih strukturnih stanica dobio je naziv „epitelno - mezenhimska trofička jedinica“ (engl. epithelial mesenchymal trophic unit). Ta strukturna jedinica može promovirati mikrookoliš koji olakšava alergijsku senzitizaciju, poduprijeti različite tipove upale i na taj način voditi perzistiranju astme u djetinjstvu. Aktivacija te jedinice može biti odgovorna i za remodeliranje dišnog puta (87).

Različiti podtipovi astme (fenotipovi) danas se razlikuju prema patologiji, kliničkoj ekspresiji, odgovoru na terapiju i tijeku bolesti (88). Iako se u većini slučajeva astme prepoznaje Th2-upalni odgovor s povećanjem broja citokina iz klastera gena za IL-4 vezanog za atopiju, pretjerano je pojednostavljen pogled na astmu kao isključivo posljedicu izloženosti alergenu. Neznatne razlike u patološkim nalazima odraslih bolesnika i djece s alergijskom i nealergijskom astmom pokazuju da se upala i remodeliranje događa neovisno o atopiji (89). Atopija pogađa do 50% populacije u razvijenim zemljama, ipak većina osoba ne razvije astmu (90). Iako u većine bolesnika alergijska senzitizacija pridonosi astmi, pokušaji intervencije redukcijom alergena (91) ili alergen - specifičnom imunoterapijom (92) donekle su razočarali u umjerenoj do teškoj astmi iako se dobri rezultati opisuju za te mjere intervencije u alergijskom rinitisu.

Holgate i sur. (93) uveli su prvi puta pojam „epitelno-mezenhimske komunikacije“ i objasnili njenu moguću ulogu u poticanju upale i remodeliranja dišnih puteva u astmi. Ovaj alternativni model implicira da je ta jedinica uključena u oštećenje epitela okolišnim faktorima kao što su virusi, zagađenje zraka, duhanski dim, lijekovi i biološki aktivni alergeni, što rezultira propagiranjem upalnog procesa i remodeliranjem u submukozi. Druge su pak studije pokazale defekt u stvaranju epitelnih veza među stanicama (engl. tight junctions) u bolesnika s astmom (94). Epitel bolesnika s astmom također je funkcionalno abnormalan u smislu da je osjetljiviji na oksidativno oštećenje, ima slabiju produkciju IFN-β i IFN-α u odgovoru na respiratornu virusnu infekciju što rezultira staničnom smrću, daljom replikacijom i širenjem virusa. Dakle, moguće je da su mnoge kronične upalne i strukturne promjene, koje se javljaju u kroničnoj astmi, posljedica defektnog epitela.

Studije su također pokazale da u djece koja razviju astmu, atopija ima mali utjecaj na ekspresiju bolesti do 5. godine života, a nakon te dobi je prediktor perzistiranja bolesti (65). Iako je izloženost alergenima važan poticaj za razvoj astme u djece, uloga alergena kao primarnog uzročnog faktora je upitna, obzirom da prolongirana primjena protuupalnih lijekova, kao što su inhalacijski kortikosteroidi, na početku bolesti, u ranom djetinjstvu i

kasnije, ima malo ili nema utjecaja na prirodan tijek bolesti, bez obzira na dobru kontrolu simptoma za vrijeme uzimanja terapije.

Od nedavno se spominju drugi okolišni faktori koji su važni za početak astme. Ponavljajuće infekcije rinovirusima u prve tri godine života povećavaju rizik astme do 6. godine života 26 puta u usporedbi s tri puta većim rizikom koji uzrokuje alergenska senzitizacija (95). Ipak, sva djeca koja razviju sipnju uz virusne infekcije ne razviju i astmu. Čini se da su važni i drugi okolišni faktori i atopija, a centralnu ulogu imaju antigen - prezentirajuće stanice koje su odgovorne za započinjanje i reguliranje ranih upalnih procesa na površini epitelnih stanica. U prvoj godini života djeca nemaju izložene antigen - prezentirajuće stanice u odsutnosti upalnog procesa, dok se zreli oblici ovih stanica pojavljuju kod težih respiratornih infekcija (96). Iako proteolitički aktivni alergen grinje Der p1 može prekinuti epitelne veze kako bi olakšao transport alergena kroz epitel, pretpostavlja se da antigen - prezentirajuće stanice ipak trebaju dodatni signal kako bi aktivirale T-limfocite (97). Respiratorne virusne infekcije mogu u „preastmatičnom“ epitelu biti ključan faktor koji vodi sazrijevanju antigen - prezentirajućih stanica s pomakom prema Th2-odgovoru koji je djelomično genetski određen. Na taj način se može promovirati mikrookoliš u kojem je olakšana alergijska senzitizacija i omogućeni različiti tipovi upale koji predisponiraju dišne puteve za razvoj astme u djetinjstvu.

Dakle, u zaključku se može reći da se astma više ne može smatrati jednostavnim celularnim odgovorom na inhalirane alergene nego posljedicom kompleksnih interakcija između inhaliranih čestica iz okoline i formiranih elemenata dišnih puteva.

Koncept u kojem stanje epitela dišnih puteva i podležećeg mezenhima ima ulogu u prevođenju atopijskog fenotipa u bolest donjih dišnih puteva, može biti osnova za različite fenotipove s različitim odgovorom na terapiju i različitim tijekom bolesti.

1.5. Smjernice za liječenje astme – problem dječje dobi

Nedavno je astma dječje dobi uključena u opće smjernice za odraslu i dječju astmu, kao što su Nordijski konsenzus (98), Global Initiative for Asthma (GINA) druga revizija (99) i njena nedavna dopuna (u studenom 2006. godine), te Britanske smjernice (100). Prema dječjoj astmi često se odnosi kao prema astmi odrasle dobi, što se djelomično odnosi i na terapijske smjernice. Neka posebna područja dječje astme nisu potpuno razjašnjena u općim smjernicama. To se odnosi na astmu vrlo male djece, astmu izazvanu fizičkim naporom, mijenjanje kliničke prezentacije i uzročnih faktora kroz djetinjstvo.

Kao rezultat, Europska akademija za alergologiju i kliničku imunologiju i Američka akademija za alergije, astmu i imunologiju, osnovala je tim stručnjaka i donijela konsenzus koji će koristiti kao smjernice za kliničku praksu u Europi i Sjevernoj Americi (PRACTALL-Practical allergy).
U astmi, dob bolesnika i okidači mogu se koristiti za definiranje različitih fenotipova bolesti. Ovako definirani fenotipovi mogli bi biti korisni jer prepoznaju heterogenost dječje astme. Oni ne predstavljaju različite bolesti već su dio "sindroma astme". Smjernice koje prepoznaju različite fenotipove trebale bi osigurati bolje razumijevanje prognostičkih faktora i strategija liječenja (101).

1.5.1. Elementi koji određuju fenotip

Fenotip je uočljiva strukturna i funkcionalna karakteristika organizma određena genotipom i modulirana okolinom (102).
Prema PRACTALL-smjernicama, jedna od glavnih odrednica fenotipova astme u djece je dob bolesnika jer uključuje različitu patofiziologiju, izloženost alergenima i prirodni tijek bolesti. Zbog različite prezentacije u različitoj dobi, važno je dizajnirati dijagnostičke i terapijske strategije koje se osnivaju na dobi.

Zbog toga su preporučene sljedeće dobne skupine koje bi se koristile u praksi:

dojenčad i mala djeca (0-2 godine)
predškolska djeca (3-5 godina)
školska djeca (6-12 godina)
adolescenti

U *dojenačkoj dobi* glavna odrednica težine bolesti je perzistiranje simptoma. Ako dijete pokazuje simptom sipnje većinu dana u prethodna tri mjeseca, postavlja se dijagnoza pezistentne dojenačke sipnje, nakon pomnog isključivanja drugih mogućih uzroka. Ukoliko dojenče ima simptome sipnje intermitentno, klasificira se kao teška ili blaga bolest, ovisno o potrebi za medicinskim intervencijama (sistemni kortikosteroidi, hospitalizacija).

U *predškolske djece*, glavna odrednica fenotipa astme je perzistiranje simptoma u protekloj godini; ukoliko simptomi potpuno nestaju između epizoda sipnje, a ona se uglavnom javlja uz

virusne infekcije gornjih dišnih puteva, virusom inducirana astma je najvjerojatnija dijagnoza. U ovoj dobnoj skupini virusi su najčešći okidač. Može se javiti i astma izazvana fizičkim naporom kao poseban fenotip. Potrebno je učiniti kožno ubodno testiranje ili testove za dokazivanje specifičnih IgE- protutijela te pokušati pokazati klinički relevantnu vezu između izloženosti alergenu i pojave simptoma. Treba napomenuti da je atopija faktor za perzistentnu astmu, bez obzira da li su alergeni očiti okidač aktivnosti bolesti ili ne. Ukoliko se ne identificira specifični alergenski okidač, fenotip se karakterizira kao nealergijska astma, ali sa znakom upozorenja jer se i dalje može raditi o alergijskoj astmi samo specifični alergenski okidač nije detektiran.

Fenotipovi astme u *školskoj dobi* jednaki su kao i u predškolske djece iako je alergenima inducirana astma češća, a sezonska pojava simptoma postaje očitija. Virusima inducirana astma i dalje je česta u ovoj dobnoj skupini. Težina bolesti može biti važna stavka u liječenju alergenima inducirane astme.

U *adolescentnoj dobi* prvi puta se može javiti i alergijska astma, a ima više novih slučajeva nego slučajeva remisije. U ovoj dobnoj skupini javlja se i neatopijska astma. Problem ove dobne skupine postaje suradljivost i aktivno pušenje.

Težina bolesti također ovisi o dobi. U dojenačkoj dobi, perzistentnu bolest treba smatrati teškom; kod starije djece, teške egzacerbacije i one koje se manifestiraju respiratornim distresom s potrebom za hospitalizacijom i primjenom kisika, klasificiraju se kao teška bolest, bez obzira na uobičajene parametre težine kao što su frekvencija simptoma ili plućna funkcija.

Preporuke navedenih smjernica su da se u edukaciji bolesnika i njihovih roditelja, kontroli okoliša i prognozi, posebna pozornost obrati na prepoznavanje okidača astme. Uvijek je potrebno pokušati identificirati fenotip astme, uključujući i evaluaciju atopijskog statusa. Glavna odrednica fenotipiziranja astme su simptomi između perioda egzacerbacija. U dojenačkoj dobi posebno je teško postaviti sigurnu dijagnozu astme. U predškolskoj i školskoj dobi, za djecu koja imaju egzacerbacije uz virusne infekcije, prihvatljiviji naziv fenotipa je „virusima inducirana astma“ nego virusima inducirana sipnja. Potrebne su studije bazirane na specifičnim fenotipovima astme koje mogu poboljšati razumijevanje, prirodan tijek i učinkovitost terapije astme.

1.6. Fenotipovi astme

Unazad nekoliko desetljeća, prepoznate su kliničke razlike u prezentaciji astme zbog čega je dobila obilježje heterogene bolesti. Astma je heterogena bolest koju čini nekoliko preklapajućih odvojenih sindroma s vjerojatno različitim, ali za sada nepoznatim, uzrocima i prirodnim tijekom. Postoji potreba da se identificiraju ove grupe bolesnika (tzv. fenotipovi), čije kliničke i prognostičke karakteristike kao i odgovor na terapiju može biti heterogen među grupama i homogen unutar svake grupe (103). Bolest je poremećaj stanja organizma koji smanjuje tjelesne funkcije i vezan je uz specifične znakove i simptome. Prema definiciji fenotip je uočljiva strukturna i funkcionalna karakteristika organizma određena genotipom i modulirana okolinom (102).

Studija o kompleksnosti kronične opstruktivne bolesti pluća predložila je uvođenje pojma „klinički fenotip“ kao jednog ili kombinacije atributa koji opisuju razlike među individuama i koji se odnose na kliničke značajke kao što su simptomi, egzacerbacije, odgovor na terapiju i progresija bolesti (104). Slična definicija mogla bi se primijeniti i na druge kronične bolesti pluća kao što je astma.

Nedavno objavljen rad analizira važnost proučavanja fenotipova. Prema autorima fenotipove astme važno je proučavati iz nekoliko razloga (103):

a) na taj način omogućuje se novi pogled u proučavanju astme i povećava statistička značajnost u detektiranju okolišnih i genetskih faktora rizika. Ukoliko trenutni pristup u definiranju fenotipova nije adekvatan, velika količina danas dostupnih genotipskih podataka ne može biti optimalno iskorištena
b) identifikacija fenotipova astme trebala bi voditi boljem razumijevanju podležeće patobiologije koja pridonosi pojedinom fenotipu (105)
c) konačno, iz perspektive kliničara, razlikovanje fenotipova astme trebalo bi voditi identifikaciji liječenja specifičnog za fenotip

Dva su pristupa proučavanju fenotipova; eksploratorni (engl. exploratory approach) i pristup kandidatu (engl. candidate approach). Pristup kandidatu definira fenotipove prema kriterijima koje su izabrali eksperti i koji predstavljaju jednu ili nekoliko komponenti bolesti. Najčešće spominjani fenotipovi su alergijska i nealergijska astma. I druge vrste fenotipova definirane su kliničkim i fiziološkim kategorijama (npr. težinom, početkom pojavljivanja bolesti, kroničnom opstrukcijom), okidačima (virusi, napor, alergeni, iritansi), patobiologijom

(eozinofilna, neutrofilna astma) ili razvojnim tijekom (prolazna, perzistentna sipnja) (106, 107). Navedeni pristup u definiranju fenotipova jednostavno je razumijeti i koristiti u kliničkoj praksi. Međutim, takav pristup je osnovan na klasičnim modelima bolesti koji ne mogu prepoznati patofiziološku vezu između fizioloških i staničnih abnormalnosti.
Eksploratorni pristup sastoji se u primjeni posebnih statističkih metoda u definiranju fenotipa. Koriste se multivarijantne statističke metode kako bi se objektivno identificirale homogene podgrupe (klasteri) bolesnika iz velike grupe praćenih odrednica.

Jedna od najcitiranijih studija u literaturi, obzirom na prepoznate fenotipove definirane prirodnim tijekom, je longitudinalna studija provedena u Tucsonu (SAD) koja je započela 1980. godine i u kojoj su djeca praćena od rođenja (108). Ovisno o epizodama sipnje u dobi od 3 godine i dobi od 6 godina, bolesnici su klasificirani prema Martinezu i autorima u one kontrolne – bez sipnje, s prolaznom sipnjom (barem jedna epizoda sipnje u prve tri godine života, ali ne u dobi od 6 godina), sipnjom s kasnim početkom (bez sipnje u prve tri godine života, ali prisutne u dobi od 6 godina) i trajnom sipnjom (barem jedna epizoda sipnje u prve tri godine s nastavljanjem simptoma u dobi 6 godina). U nastavku su opisane karakteristike bolesnika u dobivenim fenotipovima.

Prolazna sipnja

Djeca s prolaznom sipnjom razviju prve simptome u prve tri godine života i njihovo glavno obilježje je negativna obiteljska i/ili atopijska anamneza, te niža plućna funkcija od rođenja u odnosu na kontrolnu skupinu. Plućna funkcija ostaje nepromijenjena do 18. godine života iako s blažim poboljšanjem. Djeca s tim fenotipom nemaju veću bronhalnu hiperreaktivnost u bronhoprovokacijskom testu niti veću varijabilnost forsiranog ekspiratornog protoka (PEF) u dobi od 11 godina. Pretpostavlja se da je smanjena plućna funkcija posljedica strukturnih i funkcionalnih promjena dišnih puteva i predisponira za razvoj sipnje (109). Drugi rizični faktori su prematurnost, pasivno pušenje, osobito *in utero* i mlađa dob majke.

Sipnja s kasnim početkom

U djece s ovim fenotipom recidivirajuća sipnja javlja se u kasnoj dojenačkoj ili ranoj predškolskoj dobi i nastavlja se do 6. godine, ali s tendencijom regresije simptoma u pre-adolescenciji (110). Bolesnici imaju negativnu osobnu ili obiteljsku atopijsku anamnezu.

Najčešći okidač i u ovoj grupi bolesnika su respiratorne infekcije. Pušenje u trudnoći nije rizični faktor, a plućna funkcija do 11. godine neznatno je slabija od zdrave populacije. U metakolinskom testu ne pokazuju bronhalnu hiperreaktivnost, ali varijacije PEF-a veće su nego u zdravih pojedinaca (111). Pretpostavlja se da je mehanizam nastanka sipnje promjena regulacije tonusa dišne muskulature. Većina egzacerbacija vezana je uz virusne infekcije, najčešći patogen je rinovirus, zbog čega su mnoge studije proučavale vezu astme i virusa. Djeca koja su imala RSV - infekciju do treće godine imaju veći rizik za razvoj sipnje do 11. godine, neovisno o atopijskom statusu. Štoviše, ova djeca imaju značajno niži FEV1 i značajniji odgovor na bronhodilatatore, u usporedbi s onima koji navedenu infekciju nisu preboljeli (112).
Autori istraživanja pretpostavljaju da je ova grupa djece rođena sa smanjenom plućnom funkcijom ili da postoji veza između imunološkog sustava i virusa koja u ključnom trenutku u životu mijenja plućnu funkciju; ili su važna oba faktora. Vjerojatno je, ovisno o okolišu, prevalencija ovog fenotipa jednaka ili veća od atopijske sipnje.

Perzistentna atopijska sipnja

Opstruktivne smetnje kod ove djece počinju prije treće godine života (najčešće također vezano za respiratorne infekcije) i nastavljaju se u školsku dob. Osobna i/ili obiteljska anamneza je pozitivna. Djeca se rađaju s plućnom funkcijom koja je slična zdravoj populaciji, ali brzo počinje padati nakon 6. godine i ostaje smanjena do 18. godine života (113).
Kod školske djece s astmom, koja su prvu epizodu sipnje imala u prve tri godine, javlja se i povećana bronhalna hiperreaktivnost, no nije jasna povezanost pojačane bronhalne hiperreaktivnosti u ranom djetinjstvu s razvojem astme. Alergijska senzitizacija u ovoj grupi igra značajnu ulogu.

Longitudinalna studija u Novom Zelandu započeta 1972. godine pratila je djecu od rođenja i evaluirala više puta do 26. godine života (114). 25% ispitanka imalo je trajnu sipnju, 21% prolaznu sipnju, a 15% remisiju simptoma. Plućna funkcija odraslih bolesnika s trajnom sipnjom bila je znatno niža od grupe bez sipnje. Prema autorima, predisponirajući faktori za perzistiranje ili relaps simptoma bili su senzitizacija na grinju, veća bronhalna hiperreaktivnosti, ženski spol, izloženost duhanskom dimu i rana pojava prve sipnje.

Opisani rezultati potvrdili su da je sipnja u ranom djetinjstvu heterogena bolest, vjerojatno s preklapanjem fenotipova. S druge strane, kod nekih bolesnika sipnja započinje u ranom djetinjstvu i prestaje u školskoj dobi, dok je kod drugih ona prvi simptom astme. Nažalost, ne postoje biološki ili genetski markeri koji mogu pomoći u razlikovanju te dvije skupine bolesnika (115). Dijagnoza astme je i dalje klinička, uz pozitivnu obiteljsku, osobnu atopijsku anamnezu i porast serumskog IgE (116). Castro Rodriguez i sur. (117) nazvali su skup kliničkih i laboratorijskih parametara astma prediktivnim indeksom, kako bi odredili u kojih bolesnika će sipnja u predškolskoj dobi prerasti u astmu u školskoj dobi. Indeks je pozitivan ako dijete ima više od 3 epizode sipnje u prve tri godine života plus jedan veliki kriterij (dijagnosticiran atopijski ekcem ili roditelje s astmom) ili dva mala kriterija (sipnju koja nije vezana uz respiratorne infekcije, dijagnozu alergijskog rinitisa ili eozinofiliju u perifernoj krvi više od 4%).

1.6.1. Koegzistiranje atopijske i neatopijske astme

Do prije nekoliko desetljeća vladalo je mišljenje da većina djece s astmom pripada fenotipu atopijske astme i da je niža prevalencija astme u nerazvijenim zemljama vezana uz veću učestalost infekcija. Anderson (118) je objavio rezultate ispitivanja u Papua Novoj Gvineji gdje gotovo nema djece i adolescenata s astmom, ali je incidencija respiratornih infekcija gotovo 4 puta viša nego u engleske djece školske dobi. Von Mutius (119) je pokazala visoku prevalenciju astme, rinitisa i bronhalne hiperreaktivnosti među djecom u bivšoj Zapadnoj Njemačkoj u odnosu na bivšu Istočnu, ali incidencija bronhitisa i respiratornih infekcija u posljednoj grupi bila je veća. Na otoku Fiji (120), djeca iz obitelji s višim ekonomskim standardom imala su značajno veću prevalenciju sipnje od one iz obitelji s nižim prihodima, ali je u drugoj skupini bila veća učestalost respiratornih infekcija. Među djecom iz urbanih zona Etiopije atopija je značajno vezana uz astmu, dok su djeca s astmom iz ruralnih zona imala negativan kožni ubodni test (121). U Peruu 28,6% djece s astmom školske dobi ima dokazanu atopiju (122). Nagađa se da je moguće da veliki broj djece s astmom u nerazvijenim zemljama pripada neatopijskom fenotipu.

Svi ovi dokazi objašnjavaju zašto je ISAAC (11) pokazala najveću prevalenciju astme u djece i adolescenata u razvijenim zemaljama (25% u Australiji i Novom Zelandu) i zemljama u razvoju (Latinska Amerika). To odmah navodi na pitanje da li je «higijenska teorija» univerzalna u objašnjavanju porasta prevalencije astme u svijetu, budući da bi prema ovoj teoriji značajno manji broj djece s astmom trebao biti u manje razvijenim zemljama, što nije

slučaj. Vjerojatno je da u školske djece i adolescenata ova dva fenotipa astme (atopijska i neatopijska) koegzistiraju i da je u područjima s većim brojem infekcija, visoka prevalencija astme posljedica postojanja neatopijske astme u odnosu na industrijalizirane zemlje gdje je visoka prevalencija atopijske astme.

1.6.2. Fenotip - specifično liječenje

Određivanje fenotipova obično nije korisno u planiranju liječenja većine bolesnika s blagom do umjerenom astmom koji su kontrolirani na niskoj dozi ICS. Nije poznato da li je to zbog toga što je blaga bolest uniformna kategorija ili zato što ICS imaju mnogostruke učinke. Zbog toga je strategija liječenja bazirana na normaliziranju broja eozinofila u sputumu učinkovita kod teške astme, ali bez razlike kod bolesnika s blagom bolešću (123). Iznimka je astma potaknuta fizičkim naporom koja može biti vezana uz proizvodnju cisteinil leukotriena i može bolje odgovarati na antagoniste leukotrienskih receptora nego na ICS (124).

Prije određivanja fenotipa važno je potvrditi točnost dijagnoze astme, isključiti moguće komorbiditete (rinosinuitis, gastroezofagealnu refluksnu bolest, sindrom opstruktivne apneje u spavanju) i ustanoviti je li bolesnik suradljiv u uzimanju terapije. Ipak još uvijek ne postoji jednoznačan dogovor o podjeli fenotipova pa tako ni strategija liječenja ovisno o fenotipu. Unazad 20 godina malo je novih terapijskih mogućnosti u liječenju astme. Bradding (106) je koristeći metodu klaster - analize pratio tri skupine odraslih bolesnika s astmom; bolesnike regrutirane iz primarne zaštite, bolesnike s refrakternom astmom liječene na klinici i grupu u kojoj je proučavan utjecaj terapije na broj eozinofila u sputumu i broj egzacerbacija. Analizom je dobiveno više klastera, odnosno subpopulacija bolesnika u svakoj od tri grupe. U grupi bolesnika s refrakternom astmom identificirana je subpopulacija s eozinofilnom upalom. U navedenoj grupi, terapija vođena brojem eozinofila u sputumu, dovela je do 60% redukcije broja egzacerbacija. Identifikacija spomenutih klastera prvi je značajan napredak u kompleksnom kliničko-patološkom fenotipiziranju astme.

Molekularno fenotipiziranje proučava ekspresiju pojedinih gena u subpopulacijama bolesnika s astmom. Woodruff je identificirao skupinu bolesnika s astmom i izraženom ekspresijom Th2-citokina, kao i skupinu koja se u ekspresivnosti navedenih gena nije razlikovala od kontrole. Vrlo važno otkriće te studije je da je samo grupa sa značajnom ekspresijom Th2-citokina i kliničkim značajkama eozinofilnog fenotipa imala dobar klinički odgovor na ICS (125). Poznato je da su eozinofili odličan biomarker predikcije koji će bolesnici dobro reagirati na kortikosteroidnu terapiju i koji bolesnici imaju veći rizik egzacerbacija. Anti-IL-5

(mepolizumab) je u liječenih bolesnika značajno smanjio broj egzacerbacija u odnosu na placebo, ali bez utjecaja na plućnu funkciju, bronhalnu hiperreaktivnosti i simptome. To sugerira da simptomi i plućna funkcija ne moraju biti vezani uz eozinofilnu upalu, a poboljšanje primjenom ICS odvija se drugim mehanizmom.

Pristup liječenju astme prema kliničkim i molekularnim fenotipovima značajan je napredak u razumijevanju patofiziologije astme. Ovaj način proučavanja trebao bi otkriti i pouzdane biomarkere.

1.6.3. Perzistiranje astme u odrasloj dobi

U većine djece s trajnom astmom bolest perzistira i u odrasloj dobi a s vremenom progredira i pogoršanje plućne funkcije (126).

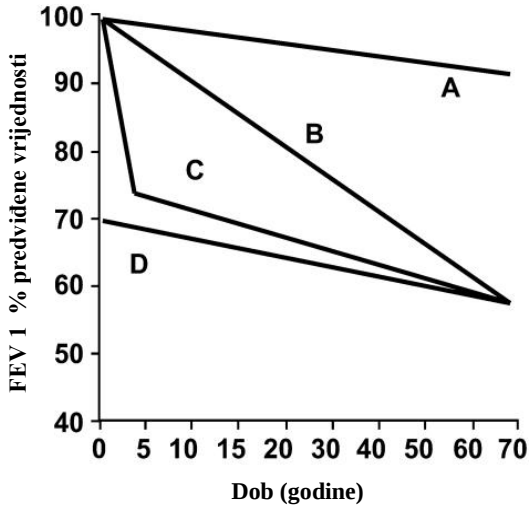
Longitudinalne studije pokazale su da astma često perzistira ili se javlja relaps u odrasloj dobi usprkos remisiji u adolescenciji. "Melbourne Asthma Study" (127) pokazala je kod neke djece poboljšanje simptoma astme do adolescencije, ali se kod mnoge javio relaps bolesti u odrasloj dobi. Djeca s povremenom sipnjom obično su do adolescencije bila bez simptoma, dok su ona s težom astmom i dalje imala simptome (126). Prema "Tucson Epidemiologic Study" 22% bolesnika s aktivnom astmom ušlo je u remisiju, najviše u adolescenciji (128), ali je 38% bolesnika s inaktivnom astmom doživjelo relaps. U oko 50% bolesnika relaps se javio u dobi 30-69 godina, a u samo 25% slučajeva kod mlađih bolesnika. U obje studije, remisija je bila povezana s težinom bolesti, samo 3% bolesnika s čestim simptomima ušlo je u remisiju nakon 9 godina bolesti (128).

Usprkos činjenici da u kasnijem djetinjstvu kod određenog broja bolesnika nastupa remisija i da bolesnici nemaju simptoma, brojne studije pokazale su da perzistiraju promjene u plućnoj fiziologiji. One su dokaz da opstrukcija, ali i upala u dišnim putevima, perzistiraju i u odsustvu simptoma. Nalazi biopsije bronha u bolesnika bez simptoma, pokazali su porast broja eozinofila, T-limfocita, mastocita te ekspresije IL-5 u sluznici dišnog puta kao i zadebljanje bazalne membrane (129). Longitudinalne studije omogućile su i objektivno mjerenje plućne funkcije kroz vrijeme. Značajnije pogoršanje plućne funkcije uočeno je u grupama bolesnika s perzistentnom astmom i češćim simptomima (130, 131). Berhane i sur. (132) uočili su da je poremećaj plućne funkcije povezan s trajanjem astme i početkom javljanja prvih simptoma. Značajno pogoršanje plućne funkcije u muškaraca povezano je s trajanjem bolesti dužim od 4, u žena dužim od 6 godina.

1.6.4. Prirodni tijek astme dječje dobi

Mnogo karakteristika prirodnog tijeka astme nije poznato. Tako nije poznato da li bolest koja je u početku blaga, progredira u umjereno tešku ili ostaje blaga, kao ni da li teška astma počinje rano i ne mijenja se (59). Bolesnici s trajnom astmom imaju smanjenu plućnu funkciju. Postoji inverzna korelacija između plućne funkcije i težine bolesti (133). Neke od karakterističnih promjena za astmu, uključujući zadebljanje retikularne bazalne membrane, vidljive su u predškolske djece koja imaju sipnju u dobi 1 do 3 godine (134). Budući da se promjene karakteristične za remodeliranje javljaju rano, moguće je da je ono posljedica smanjene funkcije barijere, zbog disrupcije epitelnih međustaničnih veza, što omogućuje da inhalirane tvari prodru u stijenku dišnog puta gdje aktiviraju upalne stanice (135). Iako većina bolesnika ima blagu bolest, teška astma je prisutna u 5-10% bolesnika (136).

Astma koja se javlja u najranijoj dobi razlikuje se od one koja se javlja u kasnijem djetinjstvu. Karakteristike astme koja se javlja u najranijoj dobi su pozitivna atopijska obiteljska anamneza, atopijski dermatitis i rana alergijska senzibilizacija. Dojenčad pokazuje slabiji odgovor na ICS, a upala, ukoliko je prisutna, može biti neutrofilna (137). Oko 80-90% bolesnika ima alergijsku astmu, eozinofilnu upalu, neke promjene koje odgovaraju remodeliranju i obično dobar odgovor na ICS (138).
Astma može utjecati na razvoj pluća. Značajno smanjenje plućne funkcije može se javiti čak i prenatalno. Smanjena plućna funkcija rano u djetinjstvu povezana je s opstruktivnom bolešću u kasnijem životu. Na temelju ovoga, može se pretpostaviti nekoliko modela progresije bolesti (Slika 2).



Slika 2. Modeli progresije astme od djetinjstva do odrasle dobi. Prema analiziranoj plućnoj funkciji - A Trajno normalna, B Strmi pad normalne plućne funkcije s vremenom rezultira teškom opstrukcijom, C Rani brzi pad normalne plućne funkcije rezultira teškom opstrukcijom i D Niska vrijednost FEV1 u početku nastavlja se kao loša plućna funkcija (59)

Neki bolesnici u početku imaju urednu plućnu funkciju koja brzo pada, kod drugih plućna funkcija pada sporije, u trećoj skupini slabija plućna funkcija pada, ali polagano. Za sada nije jasno jesu li razlike u prirodnom tijeku bolesti posljedica različitih patofizioloških mehanizama koji su pak posljedica okolišnih faktora i genetske predispozicije, ili su pak posljedica abnormalnosti u razvoju pluća.

Ovakav model heterogenosti postaje važnim kada se u obzir uzima potreba za specifičnim farmakološkim liječenjem. Na temelju rezultata više studija, izgleda da ICS ne smanjuju propadanje plućne funkcije kod djece s astmom. U prvoj kontroliranoj longitudinalnoj studiji, Children's Asthma Management Program (CAMP), ICS se nisu pokazali boljim od placeba ili nedokromila u održavanju normalne plućne funkcije tijekom 4 godine trajanja studije (139). Slične rezultate dale su i druge studije koje su pokazale da ICS ne utječu na prirodan tijek bolesti (140, 141, 142). Međutim, ICS su značajno smanjili korištenje simptomatskih lijekova, simptome i broj pregleda u hitnoj službi.

1.7. Osobitosti astme djece predškolske dobi

Prema preporukama za dijagnozu i liječenje astme, ona je kronična upalna bolest dišnih puteva karakterizirana ponavljajućim epizodama sipnje, nedostatka zraka, stezanja u prsištu i kašlja. Ove epizode su vezane uz proširenu, ali varijabilnu opstrukciju protoka zraka (143). Ta definicija često nije od značajne pomoći kod male djece, obzirom da i druge bolesti pluća mogu izazvati isti obrazac ponavljanja simptoma. Budući da nema specifičnog testa za astmu, prije nego što se potvrdi dijagnoza astme potrebno je isključiti druge bolesti.

Dijagnosticiranje astme kod male djece osobito je težak problem zato što su kašalj i sipnja česti simptomi, osobito kod djece mlađe od 3 godine. Pedeset posto djece doživi barem jednu epizodu sipnje u prvim godinama. Astma će biti dijagnosticirana u 1/3 ove djece do 6. godine života (144). Obiteljska anamneza o astmi i drugim atopijskim bolestima kod djece s ponavljajućom sipnjom govori u prilog astmi jer je astma koja počinje u djetinjstvu često vezana uz atopiju (143).

U djece do pete godine života dijagnoza astme se temelji na procjeni simptoma i fizikalnom pregledu. Mjerenje objektivnih parametara kao što su plućna funkcija i hiperreaktivnost

manjkavo je zbog nesuradnje**,** tako da je uvođenje terapije i dobar klinički odgovor vjerojatno najpouzdaniji put za dijagnozu astme.
Ključ dijagnoze astme u predškolske djece je dobra anamneza. Preporuke za dijagnozu i terapiju astme uključuju fizički napor kao faktor egzacerbacije (u malog djeteta uzbuđenje, smijeh i plač su ekvivalenti fizičkom naporu). Noćni simptomi i buđenje češći su kod astme nego kod drugih bolesti. Rendgenska slika pluća važna je radi isključivanja aspiracije, pneumonije, kongestivnog zatajenja srca, vaskularne anomalije i patoloških plućnih i medijastinalnih struktura. Reaktivna bolest pluća nije sinonim za astmu, ona je spektar bolesti među kojima su cistična fibroza, aspiracija, tuberkuloza, a od kojih je ipak najčešća astma.

1.8. Terapija astme

Prije dvadeset godina većina djece s astmom primala je terapiju samo intermitetntno, u vrijeme egzacerbacija. Evolucijom terapijskih mogućnosti, počeo se primjenjivati kontinuirano teofilin, beta2-agonisti i natrijev kromoglikat kod djece s umjerenom do teškom trajnom astmom. Neki bolesnici s vrlo teškom bolešću primali su dnevno ili svakog drugog dana prednizolon ili ICS. U terapiju astme uvode se od 1990-tih protuupalni lijekovi, prvenstveno ICS, i kod blage i umjerene astme.

Prema kliničkim simptomima, vrijednostima PEF-a ili forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi (FEV1), astma se inicijalno klasificira u povremenu i trajnu. Trajna astma dijeli se u blagu, umjerenu i tešku (Tablica 1) (1). Težina bolesti varira među bolesnicima, ne mora se nužno odnositi na perzistiranje i težinu simptoma, i kod pojedinog bolesnika se može mijenjati kroz vrijeme. Cilj stupnjevitog pristupa farmakološkog liječenju je uspostavljanje i održavanje adekvatne kontrole bolesti. Težina astme određuje terapijski izbor (Tablica 2) (1). Kada je kontrola uspostavljena i održana barem tri mjeseca, treba pokušati postupno smanjenje održavajuće terapije i dostići minimum doze za održavanje dobre kontrole. Kada bolest nije kontrolirana povećava se broj i frekvencija primjene lijekova (stupanj više) ili se smanjuje ukoliko je postignuta dobra kontrola (stupanj niže).

U terapiji astme koriste se dvije skupine lijekova; osnovni lijekovi (engl. controllers) koji se uzimaju u dužem periodu i čija je uloga dugotrajna kontrola trajne upale i simptomatski lijekovi (engl. relievers) čija je uloga brzo oslobađanje od bronhoopstrukcije. Osnovni lijekovi su inhalacijski i sistemni kortikosteroidi, teofilin sa sporim oslobađanjem, dugo djelujući ß2-

agonisti i antagonisti leukotrienskih receptora. Simptomatski lijekovi su brzo djelujući ß2-agonisti, sistemni glukokortikoidi, inhalacijski antikolinergici, kratko djelujući teofilin i kratkodjelujući oralni ß2-agonisti.

Tablica 1. Podjela astme prema težini u neliječenih bolesnika

Podjela astme	Dnevni simptomi	Noćni simptomi	PEF ili FEV1 varijabilnost PEF-a
Povremena	< 1x tjedno bez simptoma ili uredan PEF između napada	< 2 x mjesečno	> 80 % < 20 %
Blaga trajna	>1x tjedno ali < od jednom dnevno Napadaji mogu utjecati na aktivnost	> 2 x mjesečno	> 80 % 20 – 30 %
Umjerena trajna	Dnevno Napadaji utječu na aktivnost	> 1x tjedno	60 – 80 % > 30 %
Teška trajna	Kontinuirano Ograničena fizička aktivnost	Često	< 60 % > 30 %

Tablica 2. Stupnjevito uvođenje terapije astme prema težini bolesti (djeca starija od 5 godina)

Stupanj težine astme	Dnevna terapija osnovnim lijekovima	Druge terapijske mogućnosti
Povremena	Nije potrebna	
Blaga trajna	Niska doza ICS	Teofilin s polaganim otpuštanjem Kromoni ili antagonisti leukotrienskih receptora
Umjerena trajna	Niska do srednja doza ICS + dugodjelujući inhalacijski β2-agonist	Srednja doza ICS + teofilin s polaganim otpuštanjem ili Srednja doza ICS + dugodjelujući inhalacijski ß2-agonist ili Visoka doza ICS ili Srednja doza ICS + antagonist leukotrienskih receptora
Teška trajna	Visoka doza ICS + dugodjelujući inhalacijski β2-agonist + jedan ili više od slijedećih ukoliko je potrebno: teofilin s	

	polaganim otpuštanjem, antagonist leukotrienskih receptora, oralni kortikosteroid	

Ciljevi liječenja astme su kontrola simptoma, prevencija egzacerbacija, održavanje normalne plućne funkcije, normalna fizička aktivnost, sprečavanje razvoja ireverzibilne opstrukcije dišnih puteva, sprečavanje mortaliteta i izbjegavanje nuspojava lijekova (1).

Parametri dobre kontrole bolesti su redukcija egzacerbacija, kroničnih simptoma, poboljšanje plućne funkcije, smanjenje hiperreaktivnosti bronha i poboljšanje kvalitete života (1). Među osnovnim lijekovima, ICS su najučinkovitiji u postizanju ovih ciljeva.
Spoznaja da je čak i blaga astma karakterizirana značajnom upalom dišnih puteva (145) i da trajna upala može voditi ireverzibilnom remodeliranju dišnih puteva (146), usmjerila je pažnju na protuupalno liječenje ICS djece s astmom. Brojne studije pokazale su da ICS značajno poboljšavaju plućnu funkciju i simptome astme (147). Zbog toga su prema internacionalnim preporukama ICS prva linija terapije za sve bolesnike s trajnom astmom.
Inhalacijski kortikosteroidi su terapija izbora za protuupalno liječenje astme – kontroliraju simptome (148, 149), smanjuju biljege upale dišnih puteva (150), poboljšavaju plućnu funkciju i smanjuju bronhalnu hiperreaktivnosti (151, 152). Pružaju nekoliko prednosti pred oralnim kortikosteroidima u terapiji astme: dopremanje visokopotentnog kortikosteroida direktno u ciljno tkivo u visokoj koncentraciji, smanjenje ukupne doze i mogućnost češćeg doziranja. Pokazali su se učinkovitijim u kontroliranju simptoma astme od drugih lijekova kao što su natrijev kromoglikat, nedokromil, teofilin i dugo djelujući β2-agonisti.

Djelovanje kortikosteroida posredovano je receptorom koji posjeduje većina stanica. Zbog lipofilnosti brzo prolaze kroz membranu u citoplazmu gdje se vežu na svoj receptor. Kompleks kortikosteroida i receptora ulazi u jezgru gdje se veže na steroid-osjetljive gene i djeluje na njihovu transkripciju. Upravo na taj način, inhibirajući transkripcijske faktore za upalne citokine, kortikosteroidi moduliraju upalni odgovor.

1.8.1. Farmakodinamika i farmakokinetika inhalacijskih kortikosteroida

Farmakokinetika ICS koji se koriste u terapiji astme značajno se razlikuje i može biti uzrok razlikama u kliničkim i sistemskim učincima. Topički učinak ICS ovisi o aktivnosti molekule kortikosteroida i farmakokinetici u ciljnom tkivu.

Sistemna bioraspoloživost ICS je zbroj plućne i oralne bioraspoloživosti. Lijek koji nakon primjene zaostaje u usnoj šupljini dolazi gutanjem u gastrointestinalni sustav odakle se resorbira u sistemnu cirkulaciju. Nakon razgradnje u jetri, preostala količina u sistemnoj cirkulaciji čini oralnu bioraspoloživost lijeka. Količina deponirana u dišnim putevima najvjerojatnije će biti potpuno apsorbirana u sistemnu cirkulaciju (plućna bioraspoloživost) u aktivnoj formi, budući da nema dokaza za metaboličku inaktivaciju ICS u plućnom tkivu.

Na tržištu je prisutno više vrsta ICS koji se razlikuju prema farmakološkom profilu. Svi imaju klinički relevantne razlike u potentnosti. Zbog toga jednake doze različitih inhalacijskih kortikosteroida ne moraju imati i jednake kliničke učinke (153). Doza se određuje prema stupnju težine bolesti.

Oralna bioraspoloživost (dio lijeka koji je u sistemnu cirkulaciju stigao nakon gutanja) većine novijih ICS (flutikazon propionat, mometazon furoat, budesonid, ciklezonid) je niska jer značajno podliježu prvom prolasku i inaktivaciji u jetri. Zato je veći dio sistemne bioraspoloživosti ICS posljedica inhalirane frakcije koja ulazi u cirkulaciju nakon apsorpcije u plućima.

Primjenom komorice za primjenu ICS (VHC, od engl. valve holding chamber), npr. volumatika, aerochambera® i babyhalera®, smanjuje se oralna bioraspoloživost lijeka jer se smanjuje broj čestica koje zaostaju u usnoj šupljini (154).

Osobine koje ICS čine tako potentnim mogu povećani i rizik nuspojava. Dva takva faktora su afinitet vezanja za njihov receptor i lipofilnost koja omogućuje povećano odlaganje u plućnom tkivu, produženo vezanje za receptor i produženo vrijeme eliminacije. Visoka lipofilnost olakšava ulazak u stanicu ali i u cirkulaciju odakle se lipofilan ICS veže u tkiva i pokazuje produženo poluvrijeme života.

U sistemnoj cirkulaciji, ICS su većinom vezani za proteine plazme, transkortin i albumin. Flutikazon propionat vezan je za proteine plazme 90-98%, budesonid 88%, beklometazon dipropionat 87%, flunisolid 80%, (155) a ciklezonid 99% (156).

Terapijski indeks (omjer kliničkog učinka i neželjenog sistemnog učinka) važan je aspekt promatranja ICS. Generalno, što je veći terapijski indeks to je bolja ravnoteža između učinkovitosti i sigurnosti (157).

1.8.2. Sistemni učinci i značajne nuspojave inhalacijskih kortikosteroida

Kortikosteroidi su potentni protuupalni lijekovi u astmi. Mehanizmi djelovanja su sljedeći (158):

a) djelovanje na metabolizam arahidonske kiseline, a time kočenje produkcije leukotriena i prostaglandina
b) redukcija migracije i inhibiranje aktivnosti upalnih stanica
c) povećanje broja ß-receptora na glatkim mišićnim stanicama i pojačavanje njihove osjetljivosti
d) usporavanje sinteze histamina u mastocitima

Dodatni učinak ICS je smanjenje upale, sekrecije sluzi i edema dišnih puteva te bronhalne hiperreakivnosti.
Svi ICS su do određene mjere apsorbirani sistemski. Hoće li apsorbirana količina dovesti do mjerljivog sistemnog učinka ovisi o apsorbiranoj količini, jačini i farmakodinamici lijeka i o osjetljivosti metode kojom se mjeri sistemni efekt.
ICS mogu imati lokalne i sistemne nuspojave. Lokalne nuspojave su perioralni dermatitis, oralna kandidijaza, promuklost, disfonija i kašalj za vrijeme inhalacija (159).

Sistemne nuspojave su supresija osi hipotalamus – hipofiza – nadbubrežna žlijezda (HHN) (160, 161), usporenje brzine rasta (162), utjecaj na strukturu kosti i koštanu masu (163), markere koštane pregradnje (164), metabolizam lipida i ugljikohidrata (165), porast tjelesne težine, Cushingov sindrom (166), katarakta (167), glaukom i atrofija kože.
Todd i sur. (168) objavili su slučajeve akutne adrenalne krize koja se manifestirala hipoglikemijskim konvulzijama u djece na ICS. Zaključak njihovog istraživanja je važnost procjene funkcije nadbubrežne žlijezde u djece koja uzimaju ICS i spoznaja da je adrenalna supresija moguća bez obzira na dozu, zbog individualnih varijacija u sistemnom odgovoru. Značajna supresija nadbubrežne žlijezde javlja se kod primjene visokih doza ICS (>1500 µg⁄dan budesonida ili beklometazona, >750 µg⁄dan flutikazon propionata) iako postoji značajna individualna osjetljivost (169).

Zaključci grupe stručnjaka The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology i American College of Allergy, Asthma and Immunology doneseni na temelju analize niza članaka iz Medline-a i Embase baza podataka su sljedeći (170):

a) primjena ICS kod djece s astmom nije vezana uz redukciju gustoće kostiju

b) rizik razvoja subkapsularne i nuklearne katarakte vezan uz terapiju ICS je zanemariv kod djece, ali može biti povećan u bolesnika starijih od 70 godina
c) rizik za razvoj glaukoma vezan uz ICS je malen, iako je potrebno dalje istraživanje
d) rizik atrofije kože veći je u bolesnika na terapiji ICS. Na rizik utječu doza, dugotrajnost terapije i spol bolesnika.

1.9. Rast zdrave djece i djece s astmom

Rast djece može se podijeliti u tri faze (171):

1. Rast u prve 2-3 godine života je brz i brzo se usporava. Ova faza rasta vjerojatno je kontrolirana istim faktorima kao i fetalni rast, najvažnije prehranom
2. Rast od 3-11 godine života većinom je pod utjecajem hormona rasta (HR)
3. Rast u pubertetu ovisi o spolnim hormonima i HR

1.9.1. Utjecaj astme na rast

Astma, ovisno o stupnju kontrole, utječe na rast kao i svaka druga kronična bolest. Smanjuje brzinu rasta i uzrokuje zakašnjeli početak puberteta. Kašnjenje puberteta vezano je uz sporije koštano dozrijevanje tako da koštana dob odgovara tjelesnoj visini.
Dokazi da loše kontrolirana astma utječe na rast proizlaze iz istraživanja koja su pokazala da je skor (od engl. score) standardne devijacije (SDS) za visinu niži kod bolesnika s lošijom plućnom funkcijom (172, 173) i nižim stupnjem kontrole bolesti (174). Točan mehanizam kojim teška astma utječe na rast nije poznat (175, 176).

Nema značajnog smanjenja konačne visine u odrasloj dobi, iako se ona dosiže kasnije (177, 178). Ovakav obrazac rasta nije vezan uz ICS i jače je izražen kod djece s težom astmom.

1.9.2. Utjecaj egzogenih kortikosteroida na rast

Kortikosteroidi mogu utjecati na proces linearnog rasta djelujući na:

a) sekreciju hormona rasta
b) ekspresiju receptora za hormon rasta
c) bioaktivnost inzulinu sličnog faktora rasta 1 (IGF-1)

d) proliferaciju hondrocita
e) sintezu kolagena
f) nakupljanje koštanog mineralnog tkiva
g) održavanje pozitivne ravnoteže dušika

Kortikosteroidi povećavaju količinu energije nastale katabolizmom proteina, smanjuju oksidaciju lipida i time utječu na retenciju dušika i minerala. Njihovo direktno djelovanje na stvaranje kosti posljedica je inhibicije osteoblasta, a indirektno posljedica smanjene apsorpcije kalcija u probavnom sustavu, povećanog izlučivanja kalcija urinom i pojačane resorpcije kosti (179). Kortikosteroidi inhibiraju i hondrocite i utječu na metabolizam kolagena. Smanjena sinteza kolagena posljedica je smanjene aktivnost enzima za postranslacijsku modifikaciju prekursornih lanaca dok je drugi mehanizam njegova povećana razgradnja.
Učinak na sekreciju hormona rasta može biti dvojak; stimulacija ili inhibicija, no višak kortizola smanjuje oslobađanje HR nakon stimulacije oslobađajućim faktorom za hormon rasta (GHRH) (180). Nadalje, smanjuju ekspresiju receptora za HR i razdvajaju receptor od njegovog transdukcijskog mehanizma. Nakon oralne primjene kortikosteroida pada aktivnost IGF-1 iako njegova ukupna količina ostaje nepromijenjena.

1.9.3. Analiza praćenja rasta

Nekoliko je načina na koji se može pratiti rast djece na ICS. Rast se prati u različitim periodima; do 3 mjeseca, dužem od 3 mjeseca ali kraćem od vremena za postizanja ciljne visine u odrasloj dobi ili tijekom više godina sve do odrasle dobi. Rast je moguće pratiti i mjerenjem serumskih pokazatelja izgradnje i razgradnje kosti i kolagena.
U dužem periodu normalan rast nije linearan i stoga ga nije moguće predvidjeti analizom u kratkom periodu. Slabije napredovanje na tjelesnoj visini u periodu od godine dana ne dovodi nužno do sporijeg rasta u slijedećoj godini i obrnuto (181).
Na rast djece s astmom utječe niz faktora kao što su; težina bolesti, socijalni i psihološki faktori, prehrana, dob, pubertet, genetski faktori, izloženost duhanskom dimu i terapija astme.
Analiza podataka o rastu također je važna. Najčešće se prati brzina rasta (cm/godinu) i SDS. Brzinu rasta lakše je interpretirati, ali ona ne uzima u obzir spol i dob. Promjena brzine rasta je osjetljivija nego analiza tjelesne visine nakon određenog perioda. Za linearnu regresiju rasta kroz neko vrijeme, potrebna su barem četiri mjerenja čime se izbjegava utjecaj pojedinačnih grešaka i sezonskih varijacija (182).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE

Cilj je utvrditi postoji li statistički značajna razlika:

1. učestalosti određenog fenotipa astme klasificiranog prema PRACTALL-smjernicama u određenoj dobi djece
2. alergijske senzibilizacije u određenim fenotipovima astme
3. broja dobro kontroliranih bolesnika među bolesnicima koji su uzimali inhalacijske kortikosteroide i antagoniste leukotrijenskih receptora
4. trajanja terapije u određenim fenotipovima astme
5. SDS za tjelesnu visinu na početku i na kraju ispitivanja među bolesnicima na inhalacijskim kortikosteroidima
6. vrijednosti ACTH i kortizola na početku i na kraju ispitivanja među bolesnicima na inhalacijskim kortikosteroidima

Hipoteze

Učestalost određenih fenotipova dječje astme različita je u različitim dobnim skupinama. Određeni broj bolesnika zadovoljava kriterije za dva fenotipa, odnosno određeni broj fenotipova je preklapajući. Inhalacijski kortikosteroidi u preporučenim dozama za dječju dob ne utječu na rast niti na funkciju nadbubrežne žlijezde.

3. ISPITANICI I POSTUPCI

Ovo je prospektivna studija u koju je bilo uključeno 243 bolesnika s novodijagnosticiranom astmom, 50 bolesnika u svakoj dobnoj skupini (0-2 godine, 3-5 godina, 6-12 godina, adolescenti). Bolesnici su praćeni 5 godina. Svi bolesnici s novodijagnosticiranom astmom uključivani su u istraživanje od siječnja 2007. godine. Od ukupno uključena 243 bolesnika, zbog neredovitih kontrola isključena su 42 bolesnika. Istraživanje je provedeno na Klinici za pedijatriju KBC Sestre milosrdnice.

Prema navedenim kriterijima (PRACTALL-smjernice) bolesnici su podijeljeni u fenotipove:

astma izazvana fizičkim naporom – većina simptoma pogoršanja bolesti vezana uz fizički napor, bez smetnji između epizoda pogoršanja

astma izazvana virusnim infekcijama – većina simptoma pogoršanja vezana uz infekcije gornjih dišnih puteva, bez smetnji između epizoda pogoršanja

alergijska astma – većina simptoma pogoršanja vezana uz druge okidače (alergeni, duhanski dim, onečišćenje zraka) osim fizičkog napora i infekcija gornjih dišnih puteva, dokazana alergijska preosjetljivost, simptomi prisutni između epizoda pogoršanja

nealergijska astma – većina simptoma pogoršanja vezana uz druge okidače (duhanski dim, onečišćenje zraka) osim fizičkog napora i infekcija gornjih dišnih puteva, simptomi prisutni između epizoda pogoršanja, bez dokazane alergijske preosjetljivosti

posebna skupina – djeca 0-2 godine

Osnovna protuupalna terapija je uvedena prema smjernicama Europske akademije za alergologiju i kliničku imunologiju i Američke akademije za alergije, astmu i imunologiju (PRACTALL): inhalacijski kortikosteroid, inhalacijski kortikosteroid s beta2-agonistom dugog djelovanja, antagonist leukotrienskih receptora, salbutamol po potrebi, ovisno o fenotipu i težini bolesti.

Kroz pet godina je praćena:

- kontrola bolesti svaka 3-4 mjeseca (učestalost simptoma, potrošnja simptomatskih lijekova, broj egzacerbacija/hospitalizacija, veza simptoma i specifičnog okidača) prema dnevniku smetnji
- testovi plućne funkcije (spirometrija, vršni ekspiratorni protok zraka) svaka 3-4 mjeseca za djecu stariju od 5 godina

Na početku i na kraju petogodišnjeg praćenja određen je:

- SDS za tjelesnu visinu za djecu na terapiji inhalacijskim kortikosteroidima
- ACTH i kortizol za 100 djece na terapiji inhalacijskim kortikosteroidima

Kontrola bolesti u praćenom periodu od 5 godina definirana je na sljedeći način:

Dobra kontrola - korištenje salbutamola do 3x (tri uzastopna dana ili više) u praćenom periodu, uredna spirometrija (FEV1, PEF - 80% i više prediktivne vrijednosti), do jedna egzacerbacija astme koja je zahtijevala primjenu sistemnih kortikosteroida u praćenom periodu

Djelomična kontrola – korištenje salbutamola do 5x (tri uzastopna dana ili više) u praćenom periodu, promjena terapije jednom zbog smetnji i/ili povremenih opstruktivnih smetnji ventilacije u spirometriji, dvije do tri egzacerbacije koje su zahtijevale sistemnu primjenu kortikosteroida u praćenom periodu

Loša kontrola – korištenje salbutamola više od 5x (tri uzastopna dana ili više) u praćenom periodu, promjena terapije 2 ili više puta zbog smetnji i/ili opstruktivnih smetnji ventilacije, tri ili više egzacerbacije koje su zahtijevale sistemnu primjenu kortikosteroida u praćenom periodu

Uključujući kriteriji:

a) bolesnici s novootkrivenom astmom
b) dijagnoza astme donesena prema međunarodnim smjernicama (GINA)
c) redovite kontrole svaka 3-4 mjeseca
d) sposobnost i educiranost za izvođenje spirometrije (za djecu stariju od 5 godina) i mjerenja vršnog ekspiratornog protoka zraka (za djecu stariju od 4 godine)
e) izmjerena TV, TM na početku, na kraju ispitivanja i jednom godišnje u periodu ispitivanja
f) educiranost (roditelja/bolesnika) o pravilnom uzimanju terapije i korištenju volumatičke naprave (babyhaler®, aerochamber®, volumatik)
g) educiranost bolesnika/roditelja o vođenju dnevnika smetnji, potrošnji salbutamola, vrijednostima vršnog ekspiratornog protoka zraka
h) educiranost bolesnika/roditelja o eventualnoj povezanosti smetnji i određenih okidača (bilježenje respiratornih infekcija gornjih dišnih puteva i smetnji vezanih uz fizički napor u dnevnik smetnji)
i) provedeno kožno ubodno testiranje ili određivanje specifičnih IgE radioalergosorbent testom (RAST) na grinje, pelud trava i stabala te ambroziju

Isključujući kriteriji:

a) nesposobnost i nesuradljivost u izvođenju spirometrije i vršnog ekspiratornog protoka zraka za djecu stariju od 5 godina
b) nesuradljivost bolesnika definirana neredovitim dolaženjem na kontrole, neredovitim i nepravilnim uzimanjem terapije, neadekvatnim vođenjem dnevnika smetnji
c) druge kronične bolesti koje mogu utjecati na rast
d) neprovedeno kožno ubodno testiranje ili određivanje specifičnih IgE RAST na grinje, pelud trava i stabala te ambroziju

Mjerenje tjelesne visine provedeno je na Klinici za pedijatriju KBC Sestre milosrdnice Harpenderovim visinomjerom (±0,1 mm) u istim uvjetima (doba dana 8-12h). Mjerenje je provodilo uvijek isto i za to educirano osoblje. Visina djece mjerena je visinomjerom jednom u tri do četiri mjeseca kroz praćeni period.

Mjerenje visine provedeno je u uspravnom položaju, bosih nogu, stopala priljubljenih u medijalnoj liniji, petama, gluteusima i ramenima dodirujući ploču stadiometra. Ruke su opuštene uz tijelo. Glava je postavljena u položaj pri kome su donji rub orbite i izlaz vanjskog zvukovoda u horizontalnoj liniji. Zatim je ploča stadiometra lagano prislonjena na glavu ispitanika te je očitana visina tri puta, a srednja vrijednost je korištena za analizu podataka.

Kretanje rasta izraženo je kao «score» standardne devijacije tjelesne visine (SDS T.V. = X - X'/SD gdje je X tjelesna visina bolesnika a X' i SD su srednja visina za dob i standardna devijacija prema Tannerovim centilnim krivuljama) izračunat pomoću Kabi Pharmacia Growth Calculator®.

Kortizol je određivan u plazmi radioimunoesejem CORT-CT2 (CIS Bio International, Filiale de Schering S.A., Saclay, Francuska), a ACTH imunoradiometrijskim esejem ELSA-ACTH (CIS Bio International, Filiale de Schering S.A., Saclay, Francuska). Probe su izmjerene na Automatic Gamma Counteru CliniGamma 1272, LKB-Wallac-CliniGamma (Wallac OY, Turku, Finska) te obrađene prema Riacalc®-programu. Uzorci su uzeti u vremenu 8 - 9h. Granice referentnih vrijednosti za ACTH su 2 -13,3 pmol/L, a za kortizol (8 sati) 138 - 800 nmol/L.

Kožno ubodno testiranje (*prick test*) na inhalacijske alergene (grinja, pelud trava i stabala te ambroziju) provedeno je standardiziranim pripravcima (Stallergen, Pariz, Francuska) prema preporučenim smjernicama (183). Histamin (0,1%) i fiziološka otopina korišteni su kao pozitivna i negativna kontrola. Bolesnici nisu uzimali antihistaminike 72 h prije testiranja. U prisutnosti pozitivne kontrole (≥ 3mm), srednji promjer urtike najmanje 3 mm veći od

negativne kontrole uzet je kao pozitivan rezultat. Za određivanje ukupnih IgE korišten je radioimunosorbentni test (RIST) a za određivanje specifičnih IgE na grinje, pelud trava, stabala i ambroziju) radioalergosorbentni test (RAST) (Pharmacia Diagnostics AB, Uppsala, Švedska).
Za mjerenje vršnog ekspiratornog protoka zraka korišten je mini Wright Peak Flow Meter.

Testovi plućne funkcije mjereni su spirometrom (Viasys Healthcare GmbH, Jaeger, Hoechberg, Njemačka) prema preporučenim smjernicama Američkog torakalnog društva i Europskog pulmološkog društva (184).

Statistička raščlamba

Razina statističke značajnosti određena je na $p<0.05$ i svi intervali pouzdanosti dani su na razini od 95%. U svim slučajevima upotrebljavani su dvokračni (engl. two-tail) testovi statističke značajnosti. Normalnost raspodjela provjeravana je Kolmogorov Smirnov testom u slučaju uzoraka većih od 30, ili Shapiro – Wilk testom u slučaju uzoraka manjih od 30. Kao mjere centralne tendencije i raspršenja korišteni su medijan i interkvartilni raspon. Statistički značajna povezanost dvije nominalne varijable (primjerice razlika u prisutnosti pojedinih fenotipova s obzirom na dob grupiranu u razrede), provjeravana je hi-kvadrat testom, pri čemu je uz statistički značajne rezultate, kao standardna mjera veličine učinka dan C koeficijent. U slučaju razlika između kategorija ordinalnih varijabli prikazan je Sommersov D koeficijent. U analizi razlika srednjih vrijednosti neovisnih grupa na kontinuiranoj, numeričkoj varijabli (primjerice razlika u dobi između djece s određenim fenotipom astme i djece s bilo kojim drugim fenotipom astme) upotrijebljen je Mann - Whitney test, pri čemu je, uz statistički značajne rezultate kao standardna mjera veličine učinka dan AUC. Analiza promjene u rezultatu između dva mjerenja kod istih sudionika (primjerice, razina kortizola na početku i na kraju istraživanja) provedena je Wilcoxonovim testom za zavisne uzorke, pri čemu je uz statistički značajne rezultate kao standardizirana mjera veličine učinka dan Cohenov d. Analiza promjene između više od dva mjerenja kod istih sudionika provedena je Friedmanovim testom za zavisne uzorke. Promjena u nominalnim varijablama između dva mjerenja kod istih sudionika analizirana je McNemarovim testom za zavisne uzorke, a promjena u nominalnim varijablama između više od dva mjerenja analizirana je Cohranovim Q testom. Jednosmjerna predviđanja nekontrolirane astme s teškim egzacerbacijama kod djece starije od 2 godine provedena su pomoću logističke regresijske analize i korišten je

omjer izgleda (engl. odds ratio) uz 95% interval pouzdanosti (engl. confidence interval) za svaku varijablu. Povezanost binarne zavisne varijable s više prediktora, nezavisnih varijabli mjerenih na različitim ljestvicama provjeravana je multivarijatnom, binarnom logističkom regresijom. Sve statističke obrade obavljene su u paketu SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, SAD).

Očekivani znanstveni doprinos

Do sada poznati fenotipovi astme u djece poznati su samo na temelju retrospektivnih istraživanja. Obzirom da nije poznato koji fenotip astme je češći u određenoj životnoj dobi, ovo ispitivanje utjecalo bi na rasvijetljavanje odgovora o učestalosti određenog fenotipa u određenoj dječjoj dobi.

Praćenje kontrole bolesti u različitim fenotipovima astme, pridonijelo bi razumijevanju učinkovitosti lijekova u određenim fenotipovima.

Doneseni zaključci utjecali bi na donošenje odluke o uvođenju terapije prema smjernicama. Poznavanje tijeka bolesti u određenim fenotipovima olakšalo bi predviđanje trajanja terapije i simptoma, pomoglo razumijevanju tijeka bolesti i učinkovitosti terapije.

4. REZULTATI

4.1. Opis uzorka bolesnika

U istraživanje je uključeno 201 dijete, medijana dobi šest godina (interkvartilni raspon 3-11 godina), od toga 117/201 (58,2%) muškog i 84/201 (41,8%) ženskog spola (Tablica 3). Male djece u dobi do dvije godine bilo je 49/201 (24,4%).

Tablica 3. Opis inicijalnog uzorka bolesnika (n=201)

	n (%)
Spol	
muški	117 (58,2)
ženski	84 (41,8)
ukupno	201 (100,0)
Dob (median; IQR)	6 (3-11)
Dob u godinama grupiranima u razrede	
0-2	49 (24,4)
3-5	49 (24,4)
6-11	56 (27,9)
12+	47 (23,4)
ukupno	201 (100,0)
Fenotip astme	
alergijska astma	106 (52,7)
nealergijska astma	23 (11,4)
VIA	1 (0,5)
EIA	2 (1,0)
0-2 godine (mala djeca)	49 (24,4)
EIA + alergijska astma	5 (2,5)
VIA + alergijska astma	12 (6,0)
EIA + nealergijska astma	2 (1,0)
VIA + nealergijska astma	1 (0,5)
ukupno	201 (100,0)

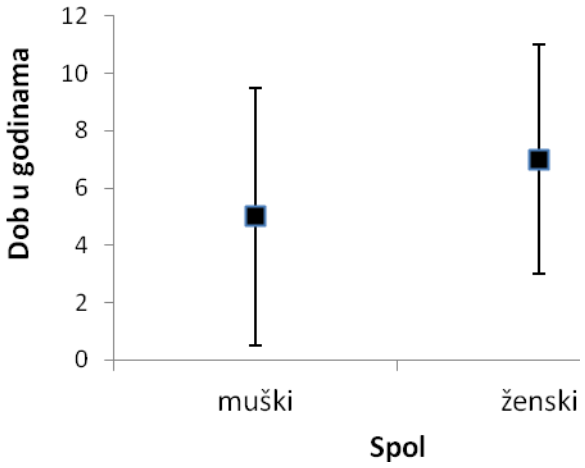
KRATICE: IQR = interkvartilni raspon; VIA = virusima inducirana astma; EIA = astma izazvana fizičkim naporom

4.1.1. Testiranje ujednačenosti uzorka prema dobi i spolu

Spolne razlike u prevalenciji pojedinih dobnih skupina nisu bile statistički značajne (Hi kvadrat test, χ^2=3,4; df=3; P=0,339) (Tablica 4). Prosječna dob muške djece iznosila je 5 godina (interkvartilni raspon 2-11 godina), a ženske 7 godina (interkvartilni raspon 3-11 godina). Razlika u medijanu dobi nije bila statistički značajna (Mann-Whitney test, U=4412; Z=-1,2; P=0,216). Na razini ovog uzorka u daljnjim intepretacijama rezultata neće biti potrebno uzimati u obzir međudjelovanje spola i dobi.

Tablica 4. Prevalencija sudionika u pojedinim dobnim razredima prema spolu (n=201)

	Spol	
n(%)	muški	ženski
Dob		
0-2	31 (26,5)	18 (21,4)
3-5	31 (26,5)	18 (21,4)
6-11	27 (23,1)	29 (34,5)
12+	28 (23,9)	19 (22,6)
ukupno	117 (100,0)	84 (100,0)



Slika 3. Medijan dobi prema spolu; crta pogreške predstavlja interkvartilni raspon (n=201)

4.2. Učestalost fenotipova astme prema dobi

4.2.1. Izvorna raspodjela fenotipova

Tablica 5. Fenotipovi astme prema dobi u godinama grupiranoj u razrede

		Dob u godinama grupiranima u razrede			
	n(%)	0-2	3-5	6-11	12+
alergijska astma		n.p.	32 (65,3)	40 (71,4)	34 (72,3)
nealergijska astma		n.p.	9 (18,4)	8 (14,3)	6 (12,8)
VIA		n.p.	1 (2,0)	0	0
EIA		n.p.	0	0	2 (4,3)
0-2 godine (mala djeca)		49 (100,0)	n.p.	n.p.	n.p.
EIA + alergijska		n.p.	0	1 (1,8)	4 (8,5)
VIA + alergijska		n.p.	6 (12,2)	5 (8,9)	1 (2,1)
EIA + nealergijska		n.p.	0	2 (3,6)	0
VIA + nealergijska		n.p.	1 (2,0)	0	0
ukupno		49 (100,0)	49 (100,0)	56 (100,0)	47 (100,0)

KRATICE: VIA = virusima inducirana astma; EIA = astma izazvana fizičkim naporom; n.p. = nije primjenjivo

4.3. Alergijska astma

Nisu dobivene statistički značajne razlike u učestalosti alergijske astme (pojedinačnog i preklapajućih fenotipova) u pojedinim dobnim skupinama djece starije od dvije godine (Hi kvadrat test, χ^2=0,5; df=2; P=0,762) (Tablica 6). Na razini ovog konkretnog uzorka čini se kako se prevalencija alergijske astme povećava s dobi, od 38/49 (77,6%) u dobnoj skupini 3-5 godina, do 39/47 (83,0%) među starima 12 i više godina, ali to na temelju ove analize nije bilo moguće statistički značajno utvrditi.

Tablica 6. Učestalost alergijske astme prema dobi u godinama grupiranoj u razrede (osnovica: samo djeca starija od dvije godine, n=152)

n(%)	Dob u godinama grupiranima u razrede	P

	3-5	6-11	12+	
alergijska astma	38 (77,6)	46 (82,1)	39 (83,0)	0,762
ostali fenotipovi	11 (22,4)	10 (17,9)	8 (17,0)	
ukupno	49 (100,0)	56 (100,0)	47 (100,0)	

KRATICE: P = Hi kvadrat (χ^2) test statističke značajnosti, vjerojatnost pogreške tipa I (alpha); C = koeficijent kontingencije C dan kao standardizirana mjera veličine učinka samo kod statistički značajnih rezultata

4.3.1. Medijan dobi djece s alergijskom astmom

Raspodjela dobi djece starije od dvije godine statistički je značajno odstupala od teorijski očekivane normalne raspodjele (Kolmogorov-Smirnov test = 0,14, df=201; P<0,001). Zato je analiza razlika u medijanu dobi napravljena neparametrijskim testom. Prosječna dob djece starije od dvije godine s alergijskom astmom (medijan = 8, interkvartilni raspon = 5-12) nije bila statistički značajno različita od prosječne dobi djece s drugim fenotipovima astme (medijan = 8, interkvartilni raspon = 3-12) (Mann-Whitney test, U=1588; Z=-0,9; P=0,357) (Tablica 7). Na temelju ovog istraživanja nije moguće pouzdano tvrditi kako u populaciji postoji razlika u prosječnoj dobi djece s alergijskom astmom i drugim fenotipovima astme.

Tablica 7. Medijan dobi djece s alergijskom astmom; (osnovica: samo djeca starija od dvije godine, n=152)

	Medijan (IQR)	P
alergijska astma	8 (5-12)	0,357
ostali fenotipovi	8 (3-12)	

KRATICE: P = Mann-Whitney U test statističke značajnosti razlika u dobi, vjerojatnost pogreške tipa I (alpha); AUC = (od engl. Area under the curve) standardizirana mjera veličine učinka dana samo za statistički značajne rezultate

4.4 Nealergijska astma

Nisu dobivene statistički značajne razlike u učestalosti nealergijske astme (pojedinačnog i preklapajućih fenotipova) u pojedinim dobnim skupinama djece starije od dvije godine (Hi kvadrat test, χ^2=1,0; df=2; P=0,599) (Tablica 8). Na razini ovog konkretnog uzorka čini se kako se prevalencija nealergijske astme smanjuje s dobi, od 10/49 (20,4%) u dobnoj skupini 3-5 godina, do 6/47 (12,8%) među starima 12 i više godina, ali to na temelju ove analize nije bilo moguće statistički značajno utvrditi.

Tablica 8. Učestalost nealergijske astme prema dobi u godinama grupiranoj u razrede (osnovica: samo djeca starija od dvije godine, n=152)

	n(%) Dob u godinama grupiranima u razrede	P

	3-5	6-11	12+	
nealergijska astma	10 (20,4)	10 (17,9)	6 (12,8)	0,599
ostali fenotipovi	39 (79,6)	46 (82,1)	41 (87,2)	
ukupno	49 (100,0)	56 (100,0)	47 (100,0)	

KRATICE: P = Hi kvadrat (χ^2) test statističke značajnosti, vjerojatnost pogreške tipa I (alpha); C = koeficijent kontingencije C dan kao standardizirana mjera veličine učinka samo kod statistički značajnih rezultata

4.4.1. Medijan dobi djece s nealergijskom astmom

Raspodjela dobi djece starije od dvije godine statistički je značajno odstupala od teorijski očekivane normalne raspodjele (Kolmogorov-Smirnov test = 0,14, df=201; P<0,001). Zato je analiza razlika u medijanu dobi napravljena neparametrijskim testom. Prosječna dob djece starije od dvije godine s nealergijskom astmom (medijan = 8, interkvartilni raspon = 3-10,5) nije bila statistički značajno različita od prosječne dobi djece s drugim fenotipovima astme (medijan = 8,5, interkvartilni raspon = 5-12) (Mann-Whitney test, U=1408; Z=-1,1; P=0,258) (Tablica 9). Na temelju ovog istraživanja nije moguće pouzdano tvrditi kako u populaciji postoji razlika u prosječnoj dobi djece s nealergijskom astmom i drugim fenotipovima astme.

Tablica 9. Medijan dobi djece s nealergijskom astmom; (osnovica: samo djeca starija od dvije godine, n=152)

	Medijan (IQR)	P
nealergijska astma	8 (3-10,5)	0,258
ostali fenotiplovi	8,5 (5-12)	

KRATICE: P = Mann-Whitney U test statističke značajnosti razlika u dobi, vjerojatnost pogreške tipa I (alpha); AUC = (od engl. Area under the curve) standardizirana mjera veličine učinka dana samo za statistički značajne rezultate

4.5. Virusima inducirana astma

Razlike u učestalosti virusima inducirane astme (pojedinačnog i preklapajućih fenotipova) u pojedinim dobnim skupinama djece starije od dvije godine nisu bile statistički značajne (Hi kvadrat test, χ^2=5,8; df=2; P=0,055; C=0,19) (Tablica 10). Iako ne možemo govoriti o statistički značajnom rezultatu, možemo primijetiti da se prevalencija virusima inducirane astme smanjivala s dobi, od 8/49 (16,3%) u dobnoj skupini 3-5 godina, preko 5/56 (8,9%) u dobnoj skupini 6-11 godina, do 1/47 (2,1%) među starima 12 i više godina.

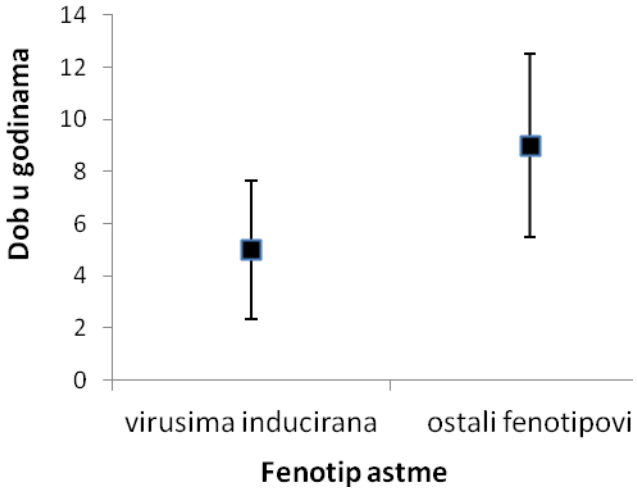
Tablica 10. Učestalost virusima inducirane astme prema dobi u godinama grupiranoj u razrede (osnovica: samo djeca starija od dvije godine, n=152)

	Dob u godinama grupiranima u razrede			P	C
n(%)	3-5	6-11	12+		
virusima inducirana astma	8 (16,3)	5 (8,9)	1 (2,1)	0,055	0,19
ostali fenotipovi	41 (83,7)	51 (91,1)	46 (97,9)		
ukupno	49 (100,0)	56 (100,0)	47 (100,0)		

KRATICE: P = Hi kvadrat (χ^2) test statističke značajnosti, vjerojatnost pogreške tipa I (alpha); C = koeficijent kontingencije C dan kao standardizirana mjera veličine učinka samo kod statistički značajnih rezultata

4.5.1. Medijan dobi djece s virusima induciranom astmom

Raspodjela dobi djece starije od dvije godine statistički je značajno odstupala od teorijski očekivane normalne raspodjele (Kolmogorov-Smirnov test = 0,14, df=201; P<0,001). Zato je analiza razlika u medijanu dobi napravljena neparametrijskim testom. Prosječna dob djece starije od dvije godine s virusima induciranom astmom (medijan = 5, interkvartilni raspon = 3-8,3) bila je statistički značajno niža od prosječne dobi djece s drugim fenotipovima astme (medijan = 9, interkvartilni raspon = 5-12) (Mann-Whitney test, U=590; Z=-2,4; P=0,016) (Slika 4).



Slika 4. Medijan dobi djece s virusima induciranom astmom; (osnovica: samo djeca starija od dvije godine, n=152); crta pogreške predstavlja interkvartilni raspon

4.6. Astma izazvana fizičkim naporom

Utvrđena je statistički značajna razlika u učestalosti astme izazvane fizičkim naporom (pojedinačnog i preklapajućih fenotipova) u pojedinim dobnim skupinama djece starije od dvije godine (Hi kvadrat test, χ^2=7,1; df=2; P=0,029; C=0,21) (Tablica 11). Prevalencija astme izazvane fizičkim naporom povećavala se s dobi, od 0/49 (0%) u dobnoj skupini 3-5 godina, preko 3/56 (5,4%) u dobnoj skupini 6-11 godina, do 6/47 (12,8%) među starima 12 i više godina.

Tablica 11. Učestalost astme izazvane fizičkim naporom prema dobi u godinama grupiranoj u razrede (osnovica: samo djeca starija od dvije godine, n=152)

	Dob u godinama grupiranima u razrede			P	C
n(%)	3-5	6-11	12+		
astma izazvanom fizičkim naporom	0 (0%)	3 (5,4)	6 (12,8)	0,029	0,21
ostali fenotipovi	49 (100,0)	53 (94,6)	41 (87,2)		
ukupno	49 (100,0)	56 (100,0)	47 (100,0)		

KRATICE: P = Hi kvadrat (χ^2) test statističke značajnosti, vjerojatnost pogreške tipa I (alpha); C = koeficijent kontingencije C dan kao standardizirana mjera veličine učinka samo kod statistički značajnih rezultata

4.6.1. Medijan dobi djece s astmom izazvanom fizičkim naporom

Raspodjela dobi djece starije od dvije godine statistički je značajno odstupala od teorijski očekivane normalne raspodjele (Kolmogorov-Smirnov test = 0,14, df=201; P<0,001). Zato je analiza razlika u medijanu dobi napravljena neparametrijskim testom. Prosječna dob djece starije od dvije godine s astmom izazvanom fizikim naporom (medijan = 12, interkvartilni raspon = 10,5-12,5) bila je statistički značajno viša od prosječne dobi djece s drugim fenotipovima astme (medijan = 8, interkvartilni raspon = 5-12) (Mann-Whitney test, U=292; Z=-2,8; P=0,006) (Tablica 12).

Tablica 12. Medijan dobi djece s astmom izazvanom fizičkim naporom; (osnovica: samo djeca starija od dvije godine, n=152)

	Medijan (IQR)	P	AUC
astma izazvanom fizičkim naporom	12 (10,5-12,5)	0,006	0,77
ostali fenotipovi	8 (5-12)		

KRATICE: P = Mann-Whitney U test statističke značajnosti razlika u dobi, vjerojatnost pogreške tipa I (alpha); AUC = (od engl. Area under the curve) standardizirana mjera veličine učinka dana samo za statistički značajne rezultate

4.7. Usporedba učestalosti alergijske i nealergijske astme

Usporedba učestalosti alergijske i nealergijske astme (pojedinačnih i preklapajućih fenotipova) prema dobi u godinama grupiranima u razrede

Nisu dobivene statistički značajne razlike u učestalosti alergijske u odnosu na nealergijsku astmu u pojedinim dobnim skupinama djece starije od dvije godine (Hi kvadrat test, χ^2=0,9; df=2; P=0,632) (Tablica 3). Na razini ovog konkretnog uzorka čini se kako se udio alergijske astme povećava s dobi, od 38/48 (79,2%) u dobnoj skupini 3-5 godina, do 39/45 (86,7%) među starima 12 i više godina, ali to na temelju ove analize nije bilo moguće statistički značajno utvrditi.

Tablica 13. Učestalost alergijske i nealergijske astme prema dobi u godinama grupiranoj u razrede (osnovica: samo djeca s alergijskom ili nealergijskom astmom starija od dvije godine, n=149)

	Dob u godinama grupiranima u razrede			P
n(%)	3-5	6-11	12+	
alergijska astma	38 (79,2)	46 (82,1)	39 (86,7)	0,632
nealergijska astma	10 (20,8)	10 (17,9)	6 (13,3)	
ukupno	48 (100,0)	56 (100,0)	45 (100,0)	

KRATICE: P = Hi kvadrat (χ^2) test statističke značajnosti, vjerojatnost pogreške tipa I (alpha); C = koeficijent kontingencije C dan kao standardizirana mjera veličine učinka samo kod statistički značajnih rezultata

4.7.1. Medijan dobi djece s alergijskom i nealergijskom astmom

Raspodjela dobi djece starije od dvije godine s alergijskom astmom statistički je značajno odstupala od teorijski očekivane normalne raspodjele (Kolmogorov-Smirnov test = 0,15, df=123; P<0,001). Zato je analiza razlika u medijanu dobi napravljena neparametrijskim testom. Prosječna dob djece starije od dvije godine s alergijskom astmom (medijan = 8, interkvartilni raspon = 5-12) nije bila statistički značajno različita od prosječne dobi djece s nealergijskom astmom (medijan = 8, interkvartilni raspon = 3-10,5) (Mann-Whitney test, U=1378; Z=-1,1; P=0,267) (

Tablica 4). Na temelju ovog istraživanja nije moguće pouzdano tvrditi kako u populaciji postoji razlika u prosječnoj dobi djece s alergijskom i nealergijskom astmom.

Tablica 14. Medijan dobi djece s alergijskom i nealergijskom astmom; (osnovica: samo djeca s alergijskom ili nealergijskom astmom starija od dvije godine, n=149)

	Medijan (IQR)	P
alergijska astma	8 (5-12)	0,267
nealergijska astma	8 (3-10,5)	

KRATICE: P = Mann-Whitney U test statističke značajnosti razlika u dobi, vjerojatnost pogreške tipa I (alpha)

4.8.Učestalost pojedinačnih i preklapajućih fenotipova astme prema dobi

Nije utvrđena statistički značajna razlika u učestalosti pojedinačnih i preklapajućih fenotipova astme u pojedinim dobnim skupinama djece (Hi kvadrat test; χ^2 = 0,378; df= 2; P = 0,828).

Iako su preklapajući fenotipovi bili nešto češći u djece od 3 do 11 godina, u odnosu na djecu od 12 godina i stariju, razlika nije bila statistički značajna.

Tablica 15. Učestalost pojedinačnih i preklapajućih fenotipova prema dobi u godinama grupiranoj u razrede (osnovica: samo djeca starija od dvije godine, n=152)

	Dob u godinama grupiranima u razrede			P
n(%)	3-5	6-11	12+	
pojedinačni fenotip	42 (85,7)	48 (85,7)	42 (89,4)	0,828
preklapajući fenotip	7 (14,3)	8 (14,3)	5 (10,6)	
ukupno	49 (100,0)	56 (100,0)	47 (100,0)	

KRATICE: P = Hi kvadrat (χ^2) test statističke značajnosti, vjerojatnost pogreške tipa I (alpha)

Raspodjela dobi djece starije od dvije godine statistički je značajno odstupala od teorijski očekivane normalne raspodjele (Kolmogorov-Smirnov test = 0,14, df=201; P<0,001). Zato je analiza razlika u medijanu dobi napravljena neparametrijskim testom. Prosječna dob djece starije od dvije godine s pojedinačnim fenotipovima astme nije bila statistički značajno različita od prosječne dobi djece starije od dvije godine s preklapajućim fenotipovima astme (Mann - Whitney test; U = 1261,5; Z = -0,321; P = 0,748).

Tablica 16. Medijan dobi djece s pojedinačnim i preklapajućim fenotipovima astme (osnovica: samo djeca starija od dvije godine, n=152)

	Medijan (IQR)	P
pojedinačni fenotip	8 (5-12)	0,748
preklapajući fenotip	8,5 (5-11,8)	

Učestalost pojedinačnog fenotipa alergijske astme i preklapajućih fenotipova alergijske astme prema dobi

Razlika u učestalosti pojedinačnog fenotipa alergijske astme i alergijske astme u kombinacijama s virusima induciranom astmom i astmom izazvanom fizičkim naporom u djece starije od dvije godine nije se pokazala statistički značajnom, ali se nalazi se na rubu statističke značajnosti (Hi kvadrat test; χ^2 = 9,196; df= 4; P = 0,056; C=0,26). Prevalencija pojedinačnog fenotipa alergijske astme podjednako je zastupljena u sve tri dobne kategorije. Iako se zastupljenost kombinacije fenotipa alergijske astme i astme izazvane fizičkim

naporom povećava se s dobi, dok se zastupljenost kombinacije fenotipa alergijske astme i virusima inducirane astme smanjuje s dobi, to na temelju ove analize nije bilo moguće statistički značajno utvrditi.

Tablica 17. Učestalost pojedinačnog fenotipa alergijske astme i preklapajućih fenotipova alergijske astme prema dobi u godinama grupiranima u razrede (osnovica: samo djeca starija od dvije godine s alergijskom astmom, n=123)

	Dob u godinama grupiranima u razrede			P	C
n(%)	3-5	6-11	12+		
alergijska astma	32 (84,2)	40 (87,0)	34 (87,2)	0,056	0,26
EIA + alergijska astma	0 (0,0)	1 (2,2)	4 (10,3)		
VIA + alergijska astma	6 (15,8)	5 (10,9)	1 (2,6)		
ukupno	38 (100,0)	46 (100,0)	39 (100,0)		

KRATICE: P = Hi kvadrat (χ^2) test statističke značajnosti, vjerojatnost pogreške tipa I (alpha); C = koeficijent kontingencije C dan kao standardizirana mjera veličine učinka samo kod statistički značajnih rezultata

Raspodjela dobi djece starije od dvije godine statistički je značajno odstupala od teorijski očekivane normalne raspodjele (Kolmogorov-Smirnov test = 0,15, df=123; P<0,001). Zato je analiza razlika u medijanu dobi napravljena neparametrijskim testom. Utvrđena je statistički značajna razlika u dobi između djece s pojedinačnim fenotipom alergijske astme, kombinacijom alergijske astme i astme izazvane fizičkim naporom, te kombinacijom alergijske i virusima inducirane astme (Krustal - Wallis test; χ^2 = 8,902; df=2; P = 0,012; η^2 = -0,93). Dodatnom analizom, nakon primjene Bonferronijeve korekcije razine statističke značajnosti utvrđena je statistički značajna razlika između skupine djece s kombinacijom alergijske astme i astme izazvane fizičkim naporom i skupine djece s kombinacijom alergijske i virusima inducirane astme (Mann - Whitney test; U = 3; Z = -2,887; P = 0,002; AUC = 0,05).

Tablica 18. Medijan dobi djece s pojedinačnim fenotipom alergijske astme i preklapajućim fenotipovima alergijske astme (osnovica: samo djeca starija od dvije godine s alergijskom astmom, n=123)

	Medijan (IQR)	P	η^2
alergijska astma	8,5 (5-12)	0,012	-0,93
EIA + alergijska astma	12 (11,5-13,5)		
VIA + alergijska astma	6,5 (3,5-8,8)		

4.9. Kontrola astme

4.9.1. Kontrola astme prema dobi

Kontrola astme bila je statistički značajno bolja u višim dobnim skupinama (Tablica 5) (Hi kvadrat test, χ^2=29,6; df=6; P<0,001; Sommersov D s dobi kao zavisnom varijablom = -0,31). U najnižoj dobnoj skupini (0-2 godine) astma je bila dobro kontrolirana u 9/49 (18,4%) slučajeva. U najvišoj dobnoj skupini (12+ godina) astma je bila dobro kontrolirana u 31/47 (66%) slučajeva.

Tablica 19. Kontrola astme prema dobi; (osnovica: cijeli uzorak, n=201)

n(%)	Dob u godinama grupiranima u razrede				P	D
	0-2	3-5	6-11	12+		
dobra	9 (18,4)	14 (28,6)	25 (44,6)	31 (66,0)	<0,001	-0,31
djelomična	27 (55,1)	23 (46,9)	17 (30,4)	14 (29,8)		
loša	13 (26,5)	12 (24,5)	14 (25,0)	2 (4,3)		
ukupno	49 (100)	49 (100)	56 (100)	47 (100)		

KRATICE: P = Hi kvadrat (χ^2) test statističke značajnosti, vjerojatnost pogreške tipa I (alpha); D = Sommersov D dan kao standardizirana mjera veličine učinka samo kod statistički značajnih rezultata

4.9.2. Kontrola astme prema fenotipu

Alergijska astma (pojedinačni i preklapajući fenotip) bila je statistički značajno češće dobro kontrolirana nego astma drugačijeg fenotipa (Hi kvadrat test, χ^2=6,7; df=2; P=0,035; C=0,18) (Tablica 20). Virusima inducirana astma (pojedinačni i preklapajući fenotip) i astma u male djece (u dobi do 2 godine) bila je statistički značajno rjeđe dobro kontrolirana (prema redosljedu navođenja: Hi kvadrat test, χ^2=10,4; df=2; P=0,005; C=0,22; χ^2=12,0; df=2; P=0,003; C=0,24).

Tablica 20. Kontrola astme prema fenotipu; (osnovica: cijeli uzorak, n=201)

	n(%)	Kontrola astme			ukupno	P	C
		dobra	djelomična	loša			
Alergijska astma	da	57 (46,3)	43 (35,0)	23 (18,7)	123 (100)	0,035	0,18
	ne	22 (28,2)	38 (48,7)	18 (23,1)	78 (100)		
Nealergijska astma	da	11 (42,3)	11 (42,3)	4 (15,4)	26 (100)	0,792	
	ne	68 (38,9)	70 (40,0)	37 (21,1)	175 (100)		
Virusima inducirana	da	1 (7,1)	6 (42,9)	7 (50,0)	14 (100)	0,005	0,22

astma	ne	78 (41,7)	75 (40,1)	34 (18,2)	187 (100)		
Astma izazvana fizičkim naporom	da	3 (33,3)	4 (44,4)	2 (22,2)	9 (100)	0,932	
	ne	76 (39,6)	77 (40,1)	39 (20,3)	192 (100)		
Mala djeca (do 2 godine)	da	9 (18,4)	27 (55,1)	13 (26,5)	49 (100)	0,003	0,24
	ne	70 (46,1)	54 (35,5)	28 (18,4)	152 (100)		

KRATICE: P = Hi kvadrat (χ^2) test statističke značajnosti, vjerojatnost pogreške tipa I (alpha); C = koeficijent kontingencije C dan kao standardizirana mjera veličine učinka samo kod statistički značajnih rezultata

Kontrola astme u pojedinačnom i preklapajućim fenotipovima alergijske astme

Utvrđena je statistički značajna razlika u kontroli astme među bolesnicima s pojedinačnim fenotipom alergijske astme, kombinacijom alergijske astme i astme izazvane fizičkim naporom, te kombinacijom alergijske i virusima inducirane astme (Hi kvadrat test; χ^2 = 10,910; df=4; P = 0,028; C = 0,285). Sudionici s pojedinačnim fenotipom alergijske astme su najčešće imali dobro kontroliranu bolest, dok su sudionici s kombinacijom alergijske astme i astme izazvane fizičkim naporom najčešće imali djelomično kontroliranu astmu, a oni s kombinacijom alergijske astme i virusima inducirane astme najčešće su imali loše kontroliranu astmu.

Tablica 21. Kontrola astme prema pojedinačnom fenotipu alergijske astme i preklapajućim fenotipovima alergijske astme (osnovica: samo djeca s alergijskom astmom, n=123)

	Fenotip astme			P	C
n(%)	Alergijska astma	EIA + alergijska	VIA + alergijska		
dobra kontrola	55 (51,9)	1 (20,0)	1 (8,3)	0,028	0,285
djelomična kontrola	34 (32,1)	3 (60,0)	6 (50,0)		
loša kontrola	17 (16,0)	1 (20,0)	5 (41,7)		
ukupno	106 (100,0)	5 (100,0)	12 (100,0)		

KRATICE: P = Hi kvadrat (χ^2) test statističke značajnosti, vjerojatnost pogreške tipa I (alpha); C = koeficijent kontingencije C dan kao standardizirana mjera veličine učinka samo kod statistički značajnih rezultata

4.10. Terapija

Zabilježena je terapija koju su djeca uzimala te smo ih prema terapiji podijelili u tri skupine. Prvu skupinu (83/187; 44,4%) čine djeca koja su uzimala monoterapiju inhalacijskim kortikosteroidima, drugu skupinu (64/187; 34,2%) čine djeca koja su uzimala kombinaciju inhalacijskih kortikosteroida i β2-agonista dugotrajnog djelovanja (LABA), dok su posljednju skupinu (40/187; 21,4%) činila djeca koja su uzimala kombinaciju inhalacijskih kortikosteroida i antagonista leukotrienskih receptora. Zabilježene su još dvije skupine bolesnika koje su uzimale dodatne dvije kombinacije lijekova (LTR i ICS + LABA+LTR), ali je broj djece na tim kombinacijama bio premalen. Zbog toga smo odlučili te dvije kombinacije terapija (ukupno 14 djece) izbaciti iz analize terapije.

Povezanost terapije i kontrole astme

Provjerena je povezanost terapije i kontrole astme. Dobivena je statistički značajna razlika u kontroli bolesti među pojedinim kombinacijama terapije (Hi kvadrat test, χ^2=34,9; df=4; P<0,001, C=0,397). Primjećujemo da je najviše djece s dobro kontroliranom astmom na monoterapiji inhalacijskim kortikosteroidima.

Tablica 22. Kontrola astme prema terapiji (osnovica, n=187)

	Kontrola astme								P	C
n(%)	dobra		djelomična		loša		ukupno			
ICS	50	(60,2)	25	(30,1)	8	(9,6)	83	(100,0)	<0,001	0,397
ICS + LABA	21	(32,8)	30	(46,9)	13	(20,3)	64	(100,0)		
ICS + LTR	3	(7,5)	23	(57,5)	14	(35,0)	40	(100,0)		

KRATICE: P = Hi kvadrat (χ^2) test statističke značajnosti, vjerojatnost pogreške tipa I (alpha); C = koeficijent kontingencije C dan kao standardizirana mjera veličine učinka samo kod statistički značajnih rezultata

Trajanje terapije prema fenotipovima astme

Distribucija rezultata na varijabli trajanje terapije statistički je značajno odstupala od normalne distribucije (Komogorov-Smirnov test, P<0,001), zbog toga su za tu varijablu kao mjera centralne tendencije i mjera raspršenja dani medijan i interkvartilni raspon. Medijan trajanja terapije iznosio je 48 mjeseci, dok je interkvartilni raspon obuhvaćao vrijednosti od 33 do 60 mjeseci.

U Tablici 23. prikazani su rezultati trajanja terapije po pojedinom fenotipu astme. Za svaki pojedini fenotip testirali smo razliku u trajanju terapije između djece s tim fenotipom astme i

djece koja taj fenotip nemaju. Nije dobivena statistički značajna razlika u trajanju terapije niti za jedan fenotip astme u odnosu na one koji taj fenotip nemaju.

Tablica 23. Trajanje terapije (u mjesecima) prema fenotipu; (osnovica, n=187)

		Trajanje terapije (mjeseci)		P
		medijan	IQR	
Alergijska astma	da	48	(31 - 60)	0,828
	ne	48	(36 - 60)	
Nealergijska astma	da	40	(30 - 59)	0,197
	ne	48	(34 - 60)	
Virusima inducirana astma	da	60	(34 - 60)	0,306
	ne	48	(33 - 60)	
Astma izazvana fizičkim naporom	da	48	(24 - 60)	0,735
	ne	48	(34 - 60)	
Mala djeca (do 2 godine)	da	50	(38 - 60)	0,244
	ne	48	(31 - 60)	

KRATICE: IQR=interkvartilni raspon; P = Mann-Whitney U test statističke značajnosti razlika u trajanju terapije, vjerojatnost pogreške tipa I (alpha); AUC = (od engl. Area under the curve) standardizirana mjera veličine učinkadana samo za statistički značajne rezultate

4.11. Alergijska preosjetljivost

Učestalost pozitivnog testa kožnog ubodnog testiranja ili povišenih specifičnih IgE na inhalacijske alergene prema spolu i dobi

Zabilježeno je ukupno 150/201 (74,6%) djece čiji je dijagnostički test bio pozitivan na barem jedan alergen. Nije dobivena statistički značajna razlika u prevalenciji takve astme među spolovima (Hi kvadrat test, χ^2=0,186; df=1; P=0,743). Astma u kojoj je dokazana preosjetljivost na barem jedan alergen zabilježena je u 57,3% dječaka te u 42,7% djevojčica. Dobivena je statistički značajna razlika u prevalenciji astme u kojoj je dokazana preosjetljivost prema dobi djece u skupinama (Tablica 19) (Hi kvadrat test, χ^2=13,78; df=3; P=0,003; Sommersov D s dobi kao zavisnom varijablom = -0,30). Primjećujemo da se s porastom dobi povećava i udio djece čiji je dijagnostički test bio pozitivan na barem jedan alergen.

Tablica 24. Astma s dokazanom (pozitivnom) i nedokazanom (negativnom) alergijskom preosjetljivošću prema dobi; (osnovica: cijeli uzorak, n=201)

	Dob u godinama grupiranima u razrede				P	D
n(%)	0-2	3-5	6-11	12+		
pozitivna	27 (55,1)	38 (77,6)	45 (80,4)	40 (85,1)	0,003	-0,30
negativna	22 (44,9)	11 (22,4)	11 (19,6)	7 (14,9)		
ukupno	49 (100,0)	49 (100,0)	56 (100,0)	47 (100,0)		

KRATICE: P = Hi kvadrat (χ^2) test statističke značajnosti, vjerojatnost pogreške tipa I (alpha); D = Sommersov D dan kao standardizirana mjera veličine učinka samo kod statistički značajnih rezultata

Učestalost pojedinih alergena

Najčešće zabilježeni alergen bila je grinja (*Dermatophagoides pteronyssinus*), dok su nešto rjeđe, no podjednako česte, zabilježene reakcije na peludi trava i ambroziju.

Tablica 25. Učestalost pojedinih alergena (osnovica: cijeli uzorak, n=201)

	Alergijska preosjetljivost		
n(%)	da	ne	ukupno
grinja	104 (51,7)	97 (48,3)	201 (100)
pelud trava	77 (38,9)	124 (61,7)	201 (100)

pelud stabala	61 (30,3)	140 (69,7)	201 (100)
ambrozija	76 (37,8)	125 (62,2)	201 (100)
perje	47 (23,4)	154 (76,6)	201 (100)
životinjska dlaka	10 (5,0)	191 (95,0)	201 (100)

Učestalost pozitivnog testa kožnog ubodnog testiranja ili povišenih specifičnih IgE na inhalacijske alergene u fenotipovima VIA, EIA (pojedinačni i preklapajući fenotipovi) i male djece do 2 godine

Testirali smo razliku u učestalosti pozitivnog nalaza kožnog ubodnog testiranja ili povišenih specifičnih IgE na inhalacijske alergene među različitim fenotipovima. U analizu su uključena djeca s fenotipovima virusima inducirane, fizičkim naporom inducirane astme (pojedinačni i preklapajući fenotipovi) i mala djeca do 2 godine.

Među navedenim fenotipovima nije utvrđena statistički značajna razlika u prevalenciji astme s dokazanom (pozitivnom) i nedokazanom (negativnom) alergijskom preosjetljivošću (Tablica 26) (Hi kvadrat test; $\chi^2 = 4,430$; df= 2; P = 0,109).

Utvrđena je statistički značajna razlika u prisutnosti dokazane preosjetljivosti na ambroziju između djece s VIA, EIA i male djece o dvije godine života (Tablica 27) (Hi kvadrat test; $\chi^2 = 14,561$; df= 2; P = 0,001; C = 0,109). U djece s virusima induciranom astmom najčešći alergen je ambrozija, dok je kod male djece do 2 godine taj alergen bio najrjeđe prisutan; 64,3% (9/14) djece s virusima induciranom astmom imalo je preosjetljivost na ambroziju, u odnosu na 22,2% (2/9) djece s astmom izazvanom fizičkim naporom i tek 14,3% (7/49) male djece do dvije godine.

Tablica 26. Razlika u učestalosti astme s dokazanom (pozitivnom) i nedokazanom (negativnom) alergijskom preosjetljivošću obzirom na fenotipove VIA, EIA, mala djeca do 2 godine (osnovica: djeca s fenotipom VIA, EIA, mala djeca, n= 72)

	Fenotipovi astme			P
n(%)	VIA	EIA	mala djeca	
Astma (alergijska preosjetljivost)				
pozitivna	12 (85,7)	6 (66,7)	27 (55,1)	0,109
negativna	2 (14,3)	3 (33,3)	22 (44,9)	
ukupno	14 (100,0)	9 (100,0)	49 (100,0)	

KRATICE: P = Hi kvadrat (χ^2) test statističke značajnosti, vjerojatnost pogreške tipa I (alpha)

Tablica 27. Razlika u učestalosti pojedinih alergena s obzirom na fenotipove VIA, EIA, mala djeca do 2 godine (osnovica: djeca s fenotipom VIA, EIA, ili mala djeca, n= 72)

	Fenotipovi astme			P	C
n(%)	VIA	EIA	mala djeca		
grinje					
ne	7 (50,0)	4 (44,4)	35 (71,4)	0,146	
da	7 (50,0)	5 (55,6)	14 (28,6)		
ukupno	14 (100,0)	9 (100,0)	49 (100,0)		
pelud trave					
ne	11 (78,6)	6 (66,7)	42 (85,7)	0,368	
da	3 (21,4)	3 (33,3)	7 (14,3)		
ukupno	14 (100,0)	9 (100,0)	49 (100,0)		
pelud stabala					
ne	9 (64,3)	6 (66,7)	42 (85,7)	0,135	
da	5 (35,7)	3 (33,3)	7 (14,3)		
ukupno	14 (100,0)	9 (100,0)	49 (100,0)		
ambrozija					
ne	5 (35,7)	7 (77,8)	42 (85,7)	0,001	0,410
da	9 (64,3)	2 (22,2)	7 (14,3)		
ukupno	14 (100,0)	9 (100,0)	49 (100,0)		
perje					
ne	11 (78,6)	8 (88,9)	40 (81,6)	0,817	
da	3 (21,4)	1 (11,1)	9 (18,4)		
ukupno	14 (100,0)	9 (100,0)	49 (100,0)		
životinjska dlaka					
ne	14 (100,0)	8 (88,9)	46 (93,9)	0,759	
da	(0,0)	1 (11,1)	3 (6,1)		
ukupno	14 (100,0)	9 (100,0)	49 (100,0)		

KRATICE: P = Hi kvadrat (χ^2) test statističke značajnosti, vjerojatnost pogreške tipa I (alpha)

4.12. Razlike u kretanju rasta u djece na inhalacijskim kortikosteroidima

Kretanje rasta izraženo je kao *score* standardne devijacije tjelesne visine (SDS T.V. = X - X'/SD gdje je X tjelesna visina bolesnika a X' i SD su srednja visina za dob i standardna devijacija prema Tannerovim centilnim krivuljama) izračunat pomoću Kabi Pharmacia Growth Calculator®. Navedeni *score* izračunat je na početku i kraju istraživanja te je za djecu koja su uzimala terapiju inhalacijskim kortikosteroidima, u bilo kojoj kombinaciji, izračunata razlika između prvog i zadnjeg mjerenja kretanja rasta. Riječ je skoro o cijelom

uzroku, budući da samo 5 djece nije uzimalo inhalacijske kortikosteroide, bilo kao monoterapiju ili kombinaciju. Nije dobivena statistički značajna razlika u *score-u* kretanja rasta kod djece koja su uzimala inhalacijske kortikosteroide u razdoblju od 5 godina, koliko je trajalo istraživanje.

Tablica 28. Medijan i interkvartilni raspon SDS tjelesne visine djece na terapiji inhalacijskim kortikosteroidima (osnovica:, n=196)

	medijan (IQR)	P
prvo mjerenje	0,8 (0,9)	0,082
zadnje mjerenje	0,7 (1,0)	

KRATICE:P = Wilcoxon test za zavisne uzorke, statistička značajnosti razlika u *score-u* kretanja rasta, vjerojatnost pogreške tipa I (alpha);

4.13. Razlike u razini kortizola u djece na inhalacijskim kortikosteroidima

Razina kortizola mjerena je na početku i kraju istraživanja. Za djecu koja su uzimala ICS izračunata je razlika u razini kortizola. Nije dobivena statistički značajna razlika u razini kortizola na početku i kraju istraživanja.

Tablica 29. Medijan i interkvartilni raspon razine kortizola djece na terapiji inhalacijskim kortikosteroidima (osnovica:, n=196)

	medijan (IQR)	P
prvo mjerenje	361 (247 - 485)	0,372
zadnje mjerenje	347 (235 - 462)	

KRATICE:P = Wilcoxon test za zavisne uzorke, statistička značajnosti razlika u *score-u* kretanja rasta, vjerojatnost pogreške tipa I (alpha);

4.14. Razlike u razini ACTH u djece na inhalacijskim kortikosteroidima

Vrijednosti ACTH mjerene su na početku i kraju istraživanja. Za djecu koja su uzimala inhalacijske kortikosteroidi izračunata je razlika u navedenim vrijednostima. Nije dobivena statistički značajna razlika u razini ACTH na početku i kraju istraživanja.

Tablica 30. Medijan i interkvartilni raspon razine ACTH u djece na terapiji inhalacijskim kortikosteroidima (osnovica:, n=196)

	medijan (IQR)	P
prvo mjerenje	5,4 (3,8 – 7,7)	0,455
zadnje mjerenje	5,5 (4,1 – 7,8)	

KRATICE:P = Wilcoxon test za zavisne uzorke, statistička značajnosti razlika u *score-u* kretanja rasta, vjerojatnost pogreške tipa I (alpha);

4.15. Druge alergijske bolesti prema fenotipu astme

Zabilježene su tri alergijske bolesti: alergijski rinitis (63/201; 31,3%), atopijski dermatitis (19/201; 9,5%) te prisutnost obiju bolesti istovremeno (14/201; 7,0%). U 105/201 (52,2%) djece nije zabilježena alergijska bolest. Svaku pojedinu bolest smo izdvojili te na taj način razlikujemo djecu koja imaju, odnosno nemaju pojedinu bolest (Tablice 26 i 27).

Kod dva fenotipa, alergijske astme i djece mlađe od 2 godine, dobivena je statistički značajna razlika u prevalenciji alergijskog rinitisa u odnosu na djecu koja taj fenotip nemaju. Alergijski rinitis bio je statistički značajno zastupljeniji među djecom koja imaju alergijsku astmu u odnosu na djecu koja taj fenotip nemaju (Hi kvadrat test, χ^2=5,5; df=1; P<0,019; C=0,163). S druge strane, u djece mlađe od 2 godine, statistički značajno manje je zastupljen alergijski rinitis u odnosu na djecu stariju od 2 godine (Hi kvadrat test, χ^2=8,8; df=1; P=0,003; C=0,205). S druge strane, nije dobivena statistički značajna razlika u prevalenciji atopijskog dermatitisa ni kod jednog fenotipa astme.

Tablica 31. Alergijski rinitis prema fenotipovima astme (osnovica: cijeli uzorak, n=201)

		alergijski rinitis		ukupno	P	C
	n(%)	da	ne			
Alergijska astma	da	55 (44,7)	68 (55,3)	123 (100,0)	0,019	0,163
	ne	22 (28,2)	56 (71,8)	78 (100,0)		
Nealergijska astma	da	11 (42,3)	15 (57,7)	26 (100,0)	0,653	
	ne	66 (37,7)	109 (62,3)	175 (100,0)		
Virusima inducirana astma	da	6 (42,9)	8 (57,1)	14 (100,0)	0,717	
	ne	71 (38,0)	116 (62,0)	187 (100,0)		
Astma izazvana fizičkim naporom	da	5 (55,6)	4 (44,4)	9 (100,0)	0,308	
	ne	72 (37,5)	120 (62,5)	192 (100,0)		
Mala djeca (do 2 godine)	da	10 (20,4)	39 (79,6)	49 (100,0)	0,003	0,205
	ne	67 (44,1)	85 (55,9)	152 (100,0)		

KRATICE: P = Hi kvadrat (χ^2) test statističke značajnosti, vjerojatnost pogreške tipa I (alpha); C = koeficijent kontingencije C dan kao standardizirana mjera veličine učinka samo kod statistički značajnih rezultata

Tablica 32. Atopijski dermatitis prema fenotipovima astme (osnovica: cijeli uzorak, n=201)

		Atopijski dermatitis		ukupno	P
	n(%)	da	ne		
Alergijska astma	da	18 (14,6)	105 (85,4)	123 (100,0)	0,391
	ne	15 (19,2)	63 (80,8)	78 (100,0)	
Nealergijska astma	da	3 (11,5)	23 (88,5)	26 (100,0)	0,472
	ne	30 (17,1)	145 (82,9)	175 (100,0)	
Virusima inducirana astma	da	1 (7,1)	13 (92,9)	14 (100,0)	0,331
	ne	32 (17,1)	155 (82,9)	187 (100,0)	
Astma izazvana fizičkim naporom	da	0 (0,0)	9 (100,0)	9 (100,0)	0,174
	ne	33 (17,2)	159 (82,8)	192 (100,0)	
Mala djeca (do 2 godine)	da	12 (24,5)	37 (75,5)	49 (100,0)	0,079
	ne	21 (13,8)	131 (86,2)	152 (100,0)	

KRATICE: P = Hi kvadrat (χ^2) test statističke značajnosti, vjerojatnost pogreške tipa I (alpha)

4.16. Pozitivna atopijska obiteljska anamneza prema fenotipu astme

Pozitivna atopijska obiteljska anamneza zabilježena je u 110/201 (54,7%) djece. Nije dobivena statistički značajna razlika u prevalenciji pozitivne atopijske obiteljske anamneze niti u jednom pojedinom fenotipu astme. Drugim riječima, kada svaki pojedini fenotip uzimamo zasebno, nema razlike u učestalosti pozitivne atopijske obiteljske anamneze između djece koji taj fenotip imaju te ostale djece kod koje taj fenotip astme nije prisutan.

Tablica 33. Pozitivna atopijska obiteljska anamneza prema fenotipovima astme (osnovica: cijeli uzorak, n=201)

		Pozitivna atopijska obiteljska anamneza		ukupno	P
	n(%)	da	ne		
Alergijska astma	da	59 (48,0)	64 (52,0)	123 (100,0)	0,335
	ne	32 (41,0)	46 (59,0)	78 (100,0)	
Nealergijska astma	da	12 (46,2)	14 (53,8)	26 (100,0)	0,923
	ne	79 (45,1)	96 (54,9)	175 (100,0)	
Virusima inducirana astma	da	8 (57,1)	6 (42,9)	14 (100,0)	0,355
	ne	83 (44,4)	104 (55,6)	187 (100,0)	
Astma izazvana fizičkim naporom	da	4 (44,4)	5 (55,6)	9 (100,0)	0,959
	ne	87 (45,3)	105 (54,7)	192 (100,0)	
Mala djeca (do 2 godine)	da	19 (38,8)	30 (61,2)	49 (100,0)	0,293
	ne	72 (47,4)	80 (52,6)	152 (100,0)	

KRATICE: P = Hi kvadrat (χ^2) test statističke značajnosti, vjerojatnost pogreške tipa I (alpha)

4.17. Pojava težih egzacerbacija

Teške egzacerbacije koje su zahtijevale hospitalizaciju zabilježene su u 47/201 (23,4%) djece. Nije dobivena statistički značajna razlika u prevalenciji teških egzacerbacija između dječaka i djevojčica (Hi kvadrat test, χ^2=2,460, df=1; P=0,117). Teške egzacerbacije doživjelo je 15/84 (17,9%) djevojčica te 32/117 (27,3%) dječaka. Nije dobivena statistički značajna razlika u prevalenciji teških egzacerbacija kod svakog pojedinog fenotipa astme.

Tablica 34. Teške egzacerbacije prema fenotipu (osnovica: cijeli uzorak, n=201)

		teške egzacerbacije		ukupno	P
	n(%)	ne	da		
Alergijska astma	da	96 (78,0)	27 (22,0)	123 (100,0)	0,547
	ne	58 (74,4)	20 (25,6)	78 (100,0)	
Nealergijska astma	da	20 (76,9)	6 (23,1)	26 (100,0)	0,968
	ne	134 (76,6)	41 (23,4)	175 (100,0)	
Virusima inducirana astma	da	8 (57,1)	6 (42,9)	14 (100,0)	0,074
	ne	146 (78,1)	41 (21,9)	187 (100,0)	
Astma izazvana fizičkim naporom	da	8 (88,9)	1 (11,1)	9 (100,0)	0,373
	ne	146 (76,0)	46 (24,0)	192 (100,0)	
Mala djeca (do 2 godine)	da	35 (71,4)	14 (28,6)	49 (100,0)	0,324
	ne	119 (78,3)	33 (21,7)	152 (100,0)	

KRATICE: P = Hi kvadrat (χ^2) test statističke značajnosti, vjerojatnost pogreške tipa I (alpha); C = koeficijent kontingencije C dan kao standardizirana mjera veličine učinka samo kod statistički značajnih rezultata

Također smo kod tih 47 bolesnika s teškim egzacerbacijama provjerili postoji li razlika u vremenu do prve takve egzacerbacije u odnosu na spol te fenotip astme.

Nije dobivena statistički značajna razlika u vremenu do pojave prve teške egzacerbacije između dječaka i djevojčica (Mann Whitney U=209,5; Z=-0,697; P=0,486).

Dobivena je statistički značajna razlika u vremenu do prve teške egzacerbacije među djecom sa i bez alergijske astme. Ukupno je 27 djece imalo teške egzacerbacije i alergijsku astmu, no do pojave tih egzacerbacija prošlo je statistički značajno više vremena nego kod djece koja nemaju alergijsku astmu. Medijan pojave prve teške egzacerbacije za djecu s alergijskom astmom iznosio je 19 mjeseci, dok je za djecu bez alergijske astme medijan iznosio 9,5 mjeseci. Kod ostalih fenotipova astme nije primijećena razlika u vremenu do pojave prve teške egzacerbacije.

Tablica 35. Vrijeme do teške egzacerbacije (mjeseci) prema fenotipu (n=47)

		Vrijeme do teške Egzacerbacije (mjeseci) Median (IQR)	P	AUC
Alergijska astma	da	19 (13 - 35)	0,017	0,30
	ne	9,5 (5 - 20)		
Nealergijska astma	da	9,5 (7 - 17)	0,324	
	ne	18 (7 - 35)		
Virusima inducirana astma	da	14,5 (9 – 26,5)	0,913	
	ne	17 (6,5 - 35)		
Astma izazvana fizičkim naporom	da	- -	-	
	ne	17 (8 - 35)		
Mala djeca (do 2 godine)	da	9 (3 - 24)	0,067	
	ne	18 (9,5 - 35)		

KRATICE: IQR=interkvartilni raspon; P = Mann-Whitney U test statističke značajnosti razlika u trajanju terapije, vjerojatnost pogreške tipa I (alpha); AUC = (od engl. Area under the curve) standardizirana mjera veličine učinka dana samo za statistički značajne rezultate

Zabilježena je i učestalost korištenja salbutamola, te je dobivena statistički značajna razlika u korištenju salbutamola kod djece s alergijskom astmom, virusima induciranom astmom te male djece. Djeca s alergijskom astmom koristila su salbutamol statistički značajno manje od djece bez alergijske astme (Mann Whitney U= 3346,0; Z=-3,677; P<0,001; AUC=0,35). S druge strane, djeca s virusima izazvanom astmom koristila su salbutamol statistički značajno više od djece bez virusom izazvane astme (Mann Whitney U=844,0; Z=-2,256; P=0,024; AUC=0,32). Također, djeca do 2 godine koristila su salbutamol češće od djece starije od 2 godine (Mann Whitney U=2430,0; Z=-3,721; P<0,001; AUC=0,33).

4.18. Preklapajući fenotip VIA + alergijska astma

Analizirana je učestalost uzimanja bronhodilatatora vezano uz virusne infekcije i druge okidače u grupi od 18 bolesnika s preklapajućim fenotipom VIA + alergijska astma u dobi 0-2 godine (n=12 djece) i 3-5 godina života (n=6) u petogodišnjem periodu praćenja.

Korištenje bronhodilatatora vezano uz respiratorne infekcije

Utvrđena je statistički značajna razlika u učestalosti korištenja bronhodilatatora vezano uz respiratorne infekcije kroz pet godina praćenja (Cohranov Q = 30,167; df= 4; P < 0,001). Broj djece koja su koristila bronhodilatatore uz respiratorne infekcije smanjivao se od prve do pete godine praćenja. Učestalost korištenja bronhodilatatora uz respiratorne infekcije bila je najveća u prvoj godini praćenja, bronhodilatatore je koristilo 94,4% (17/18) bolesnika, a najmanja u petoj godini praćenja, bronhodilatatore uz respiratorne infekcije koristilo je 16,7% (3/18) bolesnika. Daljnjom analizom, uz Bonferronijevu korekciju razine statističke značajnosti, utvrđena je statistički značajna razlika u učestalosti korištenja bronhodilatatora uz respiratorne infekcije između prve i četvrte godine praćenja (McNemarov test; n=18; P = 0,001), između prve i pete godine praćenja (McNemarov test; n=18; P < 0,001), te između druge i pete godine praćenja (McNemarov test; n=18; P = 0,002).

Tablica 36. Broj bolesnika koji su koristili bronhodilatatore vezano uz respiratorne infekcije u praćenom periodu (osnovica: djeca s miješanim fenotipom VIA + alergijska astma u dobi 0-2 godine i 3-5 godina; n=18)

	Broj bolesnika koji je koristio bronhodilatatore vezano uz respiratorne infekcije			P
n(%)	da	ne	ukupno	
prva godina	17 (94,4)	1 (5,6)	18 (100,0)	<0,001
druga godina	15 (83,3)	3 (16,7)	18 (100,0)	
treća godina	13 (72,2)	5 (27,8)	18 (100,0)	
četvrta godina	6 (33,3)	12 (66,7)	18 (100,0)	
peta godina	3 (16,7)	15 (83,3)	18 (100,0)	

KRATICE: P = Cohranov Q test statističke značajnosti za zavisne uzorke, vjerojatnost pogreške tipa I (alpha)

Utvrđena je statistički značajna razlika u prosječnoj godišnjoj učestalosti uzimanja bronhodilatatora vezano uz respiratorne infekcije kroz pet godina praćenja (Friedmanov test; χ^2 = 36,399; df = 4; P <0,001). Prosječna učestalost uzimanja bronhodilatatora vezano uz respiratorne infekcije smanjivala se od prve do pete godine praćenja s najvećim brojem u prvoj godini praćenja (M; SD = 1,8 (±1,06)), a najmanjim u petoj godini praćenja (M; SD = 0,2 (±0,38).

Tablica 37. Prosječna godišnja učestalost uzimanja bronhodilatatora vezano uz respiratorne infekcije u praćenom periodu (osnovica: djeca s miješanim fenotipom alergijska astma+VIA u dobi 0-2 godine i 3-5 godina; n=18)

	M (SD)	P
Godina praćenja		
prva godina	1,8 (1,06)	<0,001
druga godina	1,4 (0,92)	
treća godina	1,0 (0,84)	
četvrta godina	0,3 (0,49)	
peta godina	0,2 (0,38)	

KRATICE: M = aritmetička sredina; SD = standardna devijacija; P = Friedmanov test za zavisne uzorke, razina statističke značajnosti razlike ili vjerojatnost pogreške tipa I (alpha)

Korištenje bronhodilatatora vezano uz druge okidače

Utvrđena je statistički značajna razlika u učestalosti korištenja bronhodilatatora vezano uz druge okidače (izvan respiratornih infekcija) kroz petogodišnje praćenje (Cohranov Q = 28,421; df= 4; P < 0,001). Broj djece koja su koristila bronhodilatatore izvan respiratornih infekcija rastao je do četvrte godine praćenja, te se u petoj godini smanjuje. Broj bolesnika koji su koristili bronhodilatatore izvan respiratornih infekcija bio je najveći u četvrtoj godini praćenja, bronhodilatatore je koristilo 77,8% (14/18) bolesnika, najmanje u prvoj i drugoj godini praćenja, bronhodilatatore izvan respiratornih infekcija koristilo je 11,1% (2/18) bolesnika.

Tablica 38. Broj bolesnika koji su koristili bronhodilatatore izvan respiratornih infekcija kroz praćeni period (osnovica: djeca s miješanim fenotipom alergijska astma+VIA u dobi 0-2 godine i 3-5 godina; n=18)

	Broj bolesnika koji je koristio bronhodilatatore izvan respiratornih infekcija			P
n(%)	da	ne	ukupno	
prva godina	2 (11,1)	16 (88,9)	18 (100,0)	<0,001
druga godina	2 (11,1)	16 (88,9)	18 (100,0)	
treća godina	10 (55,6)	8 (44,4)	18 (100,0)	
četvrta godina	14 (77,8)	4 (22,2)	18 (100,0)	
peta godina	7 (38,9)	11 (61,1)	18 (100,0)	

KRATICE: P = Cohranov Q test statističke značajnosti za zavisne uzorke, vjerojatnost pogreške tipa I (alpha)

Utvrđena je statistički značajna razlika u prosječnoj godišnjoj učestalosti uzimanja bronhodilatatora izvan respiratornih infekcija kroz pet godina praćenja (Friedmanov test; χ^2 = 28,710; df = 4; P <0,001). Prosječna godišnja učestalost uzimanja bronhodilatatora vezana uz druge okidače rasla je od prve do četvrte godine praćenja, te se u petoj godini ponovno smanjila, bila je najveća u četvrtoj godini praćenja (M; SD = 0,8 (±0,51)), a najmanja u prvoj godini praćenja (M; SD = 0,1 (±0,32).

Tablica 39. Prosječna godišnja učestalost uzimanja bronhodilatatora vezano uz druge okidače kroz praćeni period (osnovica: djeca s miješanim fenotipom alergijska astma+VIA u dobi 0-2 godine i 3-5 godina; n=18)

	M (SD)	P
Godina praćenja		
prva godina	0,1 (0,32)	<0,001
druga godina	0,2 (0,51)	
treća godina	0,7 (0,69)	
četvrta godina	0,8 (0,51)	
peta godina	0,4 (0,50)	

KRATICE: M = aritmetička sredina; SD = standardna devijacija; P = Friedmanov test za zavisne uzorke, razina statističke značajnosti razlike ili vjerojatnost pogreške tipa I (alpha)

PREDIKTIVNI MODELI

Prediktivni model nekontrolirane astme s teškim egzacerbacijama u djece starije od 2 godine

Djecu stariju od 2 godine podijelili smo u dvije skupine: one s nekontroliranom astmom koji su imali teške egzacerbacije te na one s dobro kontroliranom astmom bez egzacerbacija. Kako bi izradili prediktivni sklop za pojavu nekontrolirane astme s teškim egzacerbacijama, proveli smo niz univarijatnih logističkih regresija, provjeravajući povezanost pojedinog prediktora i kriterija. Sve prediktore koji su bili statistički značajni na univarijatnoj razini uvrstili smo u multivarijatnu logističku regresiju. Sve prediktore koji su u toj multivarijatnoj analizi pokazali statistički značajno povezanima s kriterijem uvrstili smo u konačnu multivarijatnu analizu. Od niza prediktora koje smo testirali na univarijatnoj razini značajnima su se pokazali: spol, alergijski rinitis, virusom inducirana astma, uzimanje terapije dulje od 5 godina, učestalost uzimanja salbutamola, dob te terapija (monoterapija ili kombinacija). Nakon što smo te prediktore uvrstili u multivarijatnu analizu, statistički značajnima pokazali su se spol, alergijski rinitis te terapija (monoterapija ili kombinacija). Veću vjerojatnost za pojavu nekontrolirane astme s teškim egzacerbacijama imali su dječaci, djeca bez alergijskog rinitisa te ona koja uzimaju kombinaciju lijekova u odnosu na one koji uzimaju monoterapiju. Sve ove navedene varijable uvrštene su u konačni prediktivni sklop.

Tablica 40. Povezanost pojedinih prediktora s pojavom nekontrolirane astme

	nekontrolirana astma s teškim egzacerbacijama									
n(%)	ne		da		ukupno		OR	95% CI	OR_m	95% CI_m
spol										
ženski	59	(89,4)	7	(10,6)	66	(100)	-			
muški	65	(75,6)	21	(24,4)	86	(100)	2,7	(1,1 – 6,9)	4,3*	(1,3 – 13,8)
Test na alergene										
negativan	25	(86,2)	4	(13,8)	29	(100)	-			
pozitivan	99	(80,5)	24	(19,5)	123	(100)	0,5	(0,5 – 4,8)		
Pelud trava										
ne	67	(81,7)	15	(18,3)	82	(100)	-			
da	57	(81,4)	13	(18,6)	70	(100)	1,0	(0,4 – 2,3)		
Pelud stabala										
ne	81	(82,7)	17	(17,3)	98	(100)	-			
da	43	(79,6)	11	(20,4)	54	(100)	1,2	(0,5 – 2,8)		
Ambrozija										
ne	68	(81,9)	15	(18,1)	83	(100)	-			
da	56	(81,2)	13	(18,8)	69	(100)	1,1	(0,5 – 2,4)		
Dlaka životinja										
ne	119	(82,1)	26	(17,9)	145	(100)	-			
da	5	(71,4)	2	(28,6)	7	(100)	1,8	(0,3 – 9,9)		
Alergija hrana										
ne	114	(83,2)	23	(16,8)	137	(100)	-			
da	10	(66,7)	5	(33,3)	15	(100)	2,5	(0,8 – 7,9)		
Alergijski rinitis										
ne	63	(74,1)	22	(25,9)	85	(100)	-			
da	61	(91,0)	6	(9,0)	67	(100)	0,3	(0,1 – 0,7)	0,3*	(0,1 – 0,7)
Atopijski dermatitis										
ne	108	(82,4)	23	(17,6)	131	(100)	-			
da	16	(76,2)	5	(23,8)	21	(100)	1,5	(0,5 – 4,4)		
Atopijska obiteljska anamneza										
negativna	56	(77,8)	16	(22,2)	72	(100)	-			
pozitivna	68	(85,0)	12	(15,0)	80	(100)	0,6	(0,3 – 1,4)		
Alergijska astma										
ne	24	(82,8)	5	(17,2)	29	(100)	-			
da	100	(81,3)	23	(18,7)	123	(100)	1,1	(0,4 – 3,2)		
Nealergijska astma										
ne	103	(81,7)	23	(18,3)	126	(100)	-			
da	21	(80,8)	5	(19,2)	26	(100)	1,1	(0,4 – 3,1)		
Virusima inducirana astma										
ne	116	(84,1)	22	(15,9)	138	(100)	-			
da	8	(57,1)	6	(42,9)	14	(100)	3,9	(1,3 – 12,5)	1,9	(0,5 – 8,4)
Astma izazvana fizičkim naporom										
ne	116	(81,1)	27	(18,9)	143	(100)	-			
da	8	(88,9)	1	(11,1)	9	(100)	0,5	(0,1 – 4,5)		
Terapija										
monoterapija	64	(92,8)	5	(7,2)	69	(100)	-			
kombinacija	53	(72,6)	20	(27,4)	73	(100)	4,8	(1,7 – 13,7)	4,4*	(1,4 – 14,1)
Trajanje terapije										
do 5 godina							-			
dulje od 5 godina							3,4	(0,5 – 7,9)	2,6	(0,9 – 7,5)
	Med	(IQR)	Med	(IQR)						
broj alergena	1	(0-2)	1	(0-3)			1,1	(0,8 – 1,6)		
IgE (kij/L)	111	(36 - 346)	195	(31 - 569)			1	(1 -1)		
ECP (mcg/L)	17	(8 - 32)	10	(6 - 21)			1	(1-1)		
Dob (mjeseci)	98	(87 - 129)	76	(57 - 131)			1	(0,9 - 1)		
Vrijeme do egzacerbacije (mj)	19	(14 - 31)	17	(9 - 36)			1	(0,9 – 1,1)		
Učestalost salbutamola	1	(0 – 1,5)	3	(1 - 5)			1,3	(1,1 – 1,5)	1,2	(0,9 – 1,4)

KRATICE: IQR=interkvartilni raspon; OR= univarijatni omjer izgleda (engl. Odds ratio); 95% CI= interval pouzdanosti za omjer izgleda; OR_m= ultivarijatni omjer izgleda (eng. Odds ratio); 95% CI_m= interval pouzdanosti za omjer izgleda

*= statistički značajan omjer izgleda u multivarijatnoj analizi

Tablica 41. Završni multivarijatni model povezanosti prediktora nekontrolirane astme s teškim egzacerbacijama

	nekontrolirana astma s teškim egzacerbacijama				
	ne	da	ukupno	OR_{mu} (95%CI)	P
spol					
ženski	59 (89,4)	7 (10,6)	66 (100)		
muški	65 (75,6)	21 (24,4)	86 (100)	4,2 (1,4 – 12,8)	0,011
alergijski rinitis					
ne	63 (74,1)	22 (25,9)	85 (100)		
da	61 (91,0)	6 (9,0)	67 (100)	0,2 (0,1 – 0,7)	0,009
Terapija					
monoterapija	64 (92,8)	5 (7,2)	69 (100)		
kombinacija	53 (72,6)	20 (27,4)	73 (100)	5,4 (1,8 – 16,2)	0,003

Kratice: OR_{mu} - multivarijatna, binarna logistička regresija svih prikazanih varijabli; uključene su samo varijable koje su se u prva dva koraka univarijatno i multivarijatno pokazale statistički značajno povezanima s kriterijem na razini P<0,05; P - razina statističke značajnosti mulitivarijatnog omjera izgleda

Mjere prediktivne valjanosti završnog multivarijatnog modela

Nagelkerke R^2 za multivarijatni model = 0,266.

Hosmer and Lemeshow test, χ^2=24,9; ss=3; P<0,001

Postotak pravilno predviđenih = 84,5%

Tablica 42. Analiza prediktivne valjanosti završnog multivarijatnog modela za predikciju nekontrolirane astme s teškim egzacerbacijama

Broj ispitanika		**Nekontrolirana astme s teškim egzacerbacijama**		
		da	ne	
Prediktivni model	da	stvarno pozitivni 13/25	lažno pozitivni* 10/117	Pozitivna prediktivna vrijednost 57% (38%-73%)
	ne	lažno negativni† 12/25	stvarno negativni 107/117	Negativna prediktivna vrijednost 90% (86%-93%)
		Osjetljivost 52% (35%-67%)‡	Specifičnost 91% (88%-95%)	

LEGENDA: * Pogreška tipa I (alpha); P vrijednost, odnosno razina statističke značajnosti; vjerojatnost da će nulta hipoteza biti odbačena kad u populaciji doista ne postoji razlika
†Pogreška tipa II (beta); vjerojatnost da će nulta hipoteza biti prihvaćena u slučaju kada u populaciji doista postoji razlika

Pozitivni omjer izgleda (engl. likelihood ratio): 6,1 (95% CI: 2,8 – 12,7).
Negativni omjer izgleda (engl. likelihood ratio): 0,52 (95% CI: 0,35 – 0,75).
Ukupna točnost (engl. accuracy): 0,85 (95% CI: 0,78-0,90)

Osjetljivost prediktivnog sklopa za predviđanje pojave nekontrolirane astme s teškim egzacerbacijama je 52% (95% CI: 35%-67%), što znači da je 52% djece kod kojih je prisutna nekontrolirana astma s teškim egzacerbacijama na temelju ovog prediktivnog modela prepoznato kao takvo. Specifičnost je iznosila 91% (95% CI: 88%-95%) iz čega proizlazi da je 91% djece s kontroliranom astmom bez egzacerbacija tako i procijenjeno. Pozitivna prediktivna vrijednost iznosila je 57% (95% CI: 38%-73%), dok je negativna prediktivna vrijednost iznosila 90% (95% CI: 86%-93%). Drugim riječima, od sve djece koju smo na temelju prediktivnog sklopa procijenili kao rizične za pojavu nekontrolirana astma s teškim egzacerbacijama njih 57% ima nekontroliranu astmu, dok djecom koju smo na temelju prediktivnog sklopa procijenili kao niskorizičnu, njih 90% nema nekontroliranu astmu s teškim egzacerbacijama.

5. RASPRAVA

Klinički fenotip – objektivnost i praktična primjena

Fenotipom se može smatrati skup (klaster) kliničkih i/ili patoloških karakteristika koje se čine povezanim. Fenotipovi mogu biti definirani kao rezultat niza podataka i subjektivne analize i u tom smislu mogu biti rezultat predrasude istraživača (185). Ukoliko je dostupna dovoljno velika količina podataka, primjenjuju se sofisticirane metode analize (npr. latentna analiza klasa, analiza klastera) kako bi se objektivno odredio fenotip (186). Oba pristupa zahtijevaju točan i opsežan opis problema, odnosno fenotipa, i dobra su onoliko koliko je dobar navedeni opis. Smisao prepoznavanja fenotipa ogleda se u kontekstu (primjeni) liječenja kao i u razjašnjenju mehanizama bolesti (187). Iako je primjena klaster analize objektivnija metoda u određivanju fenotipa, radi se o eksploratornoj metodi. Dobivene podskupine bolesnika rijetko imaju značenje u kliničkoj praksi jer često nisu realne ni primjenjive kod svih bolesnika, osim retrospektivno, nakon analize velike skupine podataka.

Primjena kliničkih karakteristika u definiranju fenotipa jest kombinacija subjektivnih i semikvantitativnih parametara i ovisi o promatranju istraživača, ipak, u literaturi je poznata (104). Kako bi klinički fenotip bio što objektivniji, potrebno je detaljno opisati i definirati obilježja i parametre koji se prate. Podjela fenotipa koja u obzir uzima samo vrstu okidača može biti teško primjenjiva ukoliko roditelji nisu dobro educirani o mogućoj vezi simptoma i pojedinog okidača.

Upravo iz navedenih mogućih manjkavosti u podjeli fenotipova, roditelji naših bolesnika opetovano su educirani i kontrolirani o sposobnosti povezivanja simptoma i okidača, u dnevnike smetnji detaljno su unosili primjenu simptomatske terapije, simptome zbog kojih je primijenjena i eventualnu vezu s okidačem. Iako je moguće da su roditelji pogrešno procijenili povezanost simptoma i okidača, obzirom da je praćenje trajalo 5 godina, malo je vjerojatno da se pogreška ponavljala kod svake primjene simptomatskih lijekova i pojave smetnji. Na kontrolnim pregledima roditeljima su postavljana ciljana pitanja o mogućoj vezi okidača i smetnji. Zbog toga zaključujemo da su metode podjele fenotipova bile objektivne.

U ovom istraživanju, podjela kliničkog fenotipa, preuzeta je iz smjernica PRACTALL (101), u kojima su upute dali stručnjaci na ovom području. U navedenim smjernicama preporučeno je prospektivno praćenje ovako klasificiranih fenotipova (alergijska, nealergijska astma,

virusima inducirana astma i astma potaknuta fizičkim naporom) (101). Na ovaj način dizajniranih prospektivnih studija u Hrvatskoj, prema našem saznanju nema. Prospektivno praćenje bolesnika s različitim fenotipovima važno je zbog promjene njihove stabilnosti, odgovora na terapiju i praćenja prirodnog tijeka bolesti, odnosno njenog trajanja. Upravo iz tih razloga potekla je inicijativa za prospektivnim praćenjem bolesnika podijeljenih u fenotipove prema navedenim smjernicama.

Postavlja se pitanje jesu li navedene smjernice primjenjive u kliničkoj praksi, odnosno zadovoljava li preveliki broj bolesnika kriterije za više fenotipova. Ukoliko veliki broj bolesnika zadovoljava kriterije za dva ili više fenotipa, onda one u kliničkoj praksi nemaju vrijednost, odnosno očito je da prema kliničkim simptomima i vrsti okidača razlikujemo i više preklapajućih fenotipova, što otežava praćenje bolesnika, mogućnost procjene učinkovitosti terapije i trajanja bolesti.

Većinu bolesnika klasificirali smo prema predloženim parametrima. U ovom istraživanju 10% bolesnika zadovoljavalo je kriterije za preklapajući fenotip.
Kod preklapajućih fenotipova, analizom povezanosti smetnji i okidača uočeno je da dio bolesnika zadovoljava kriterije za dva fenotipa (ili se radi o novom fenotipu) dok se kod drugih jedan fenotip mijenja u drugi. Kako se u radilo o samo 20 bolesnika (10%) s preklapajućim fenotipom, detaljna analiza eventualne promjene fenotipa u periodu praćenja nije učinjena niti su oni statistički obrađeni prema zadanim ciljevima kao posebni fenotipovi. Iznimka je VIA + alergijski fenotip u dobnoj skupini 0-2 godine i 3-5 godina. Kod ove grupe od 18 bolesnika (12 bolesnika u dobnoj skupini 0-2 godine i 6 bolesnika u dobi 3-5 godina) praćenje učestalosti uzimanja bronhodilatatora tijekom petogodišnjeg razdoblja pokazalo je da je u prvim godinama praćenja, odnosno u nižoj dobi, većina potrošnje bronhodilatatora vezana uz virusne infekcije što nije slučaj za kasnije godine praćenja odnosno višu dob kada se potreba za bronhodilatatorom javlja izvan respiratornih infekcija.
Na većem broju bolesnika bilo bi interesantno pratiti upravo bolesnike s preklapajućim fenotipom. Ipak, važno je da su preklapajući fenotipovi registrirani što znači da je ukupan broj fenotipova veći nego što je predloženo u PRACTALL-smjernicama.

Prema primijenjenim smjernicama, skupina djece mlađe od dvije godine izdvojena je kao poseban fenotip. Za predškolsku djecu, stručnjaci Europskog respiratornog društva (ERS, od engl. European Respiratory Society) preporučili su podjelu u virusima i mnogostrukim

okidačima potaknutu sipnju (188). Navedena grupa smatra da termin astma treba koristiti tek nakon navršene 5. godine života kada su dostupne objektivne metode definiranja bolesti. PRACTALL-smjernice preporučuju da se kod djece mlađe od 2 godine, dijagnoza astme postavi ukoliko su u prethodnih 6 mjeseci imali 3 ili više reverzibilne bronhoopstrukcije (101). Do te životne dobi se, u većini anglosaksonske literature, umjesto termina astma, u predškolskoj dobi koristi termin *wheezing* kako bi se opisali simptomi sipnje i otežanog disanja. Ovakva klinička slika, ukoliko se ponavlja, identična je onom što kod starije djece opisujemo kao astmu.
U ovom istraživanju, termin astma koristili smo za djecu mlađu od 5 godina koja su u periodu od 6 mjeseci prije uključivanja imala 3 ili više bronhoopstrukcije, odnosno glavna odrednica za uključivanje u studiju bilo je perzistiranje simptoma.

Za sada nema općeprihvaćenog dogovora o vrstama fenotipova u djece, pa tako ni podataka o njihovoj učestalosti u određenoj dobi. PRACTALL-smjernice pretpostavljaju da je dob glavna odrednica fenotipa kod djece i uključuje različitu patofiziologiju i prirodni tijek bolesti.

Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi postoji li statistički značajna razlika u učestalosti određenog fenotipa u određenoj dobi. U ukupnom uzorku, najveći broj bolesnika klasificiran je kao alergijska astma (Tablica 5). U svim dobnim skupinama starijim od 3 godine, alergijska astma je najčešći fenotip, po učestalosti slijedi nealergijska astma.
Ukoliko se pretpostavlja da se astma u određenoj dobi prezentira kao određeni fenotip, podatak o učestalosti fenotipova u različitoj dobi može biti važan s kliničkog stanovišta. U praktičnom radu važno je u kojoj dobi se astma prvi puta prezentira jer se može očekivati određeni fenotip (ili fenotipovi).

Alergijska astma i prisutnost atopije u različitim fenotipovima

Tradicionalno, liječnici dijele astmu u dvije osnovne kategorije, alergijsku i nealergijsku. U praktičnom smislu, ovakva podjela ima ograničenu vrijednost u predškolskoj dobi. Sve je jasnije da atopija nije fenomen «sve ili ništa», nego je treba prihvatiti kao kontinuiranu varijablu. Ponekad je potrebno vrijeme da se atopija manifestira, a sama činjenica da dijete koje je atopičar ima sipnju, ne dokazuje da su ta dva događaja nužno i povezana.
Meta-analiza studija o učinku ICS na predškolsku sipnju pokazala je da se atopija ne može koristiti za predviđanje odgovora na terapiju (189). Taj nedostatak korisnosti atopije u

određivanju fenotipa nastavlja se i u odraslu dob. Nema razlike u histološkom nalazu dišnog puta kod djece sa sipnjom potaknutom mnogostrukim okidačima, bez obzira jesu li atopičari ili ne (89). Pearce i sur. (90) su nakon analize nekoliko studija provedenih u različitim dijelovima svijeta zaključili da je samo 58% astme vezano uz atopiju (mjereno pozitivnim kožnim testom) i sugeriraju da je važnost atopije/alergije kao uzroka astme precijenjena. Garcia-Marcos i sur. (190) objavili su da je samo 62,4% djece s astmom školske dobi u Španjolskoj atopičari i da su rizični faktori atopijske i ne-atopijske astme različiti.

Rezultat našeg istraživanja je u skladu s istraživanjima koja pokazuju da je atopija determinirajući faktor za prevalenciju astme u razvijenim zemljama (191). Na ovaj način prikazana prevalencija alergijske astme pokazuje udio bolesnika s astmom koji imaju dokazanu alergijsku preosjetljivost.
Ovo istraživanje različito je od navedenih spoznaja jer alergijska astma nije klasificirana samo prema dokazanoj alergijskoj preosjetljivosti već i prema vrsti okidača. Alergijski fenotip u ovom istraživanju je više nego puka povezanost bolesti s atopijom.

Učestalost fenotipa alergijske i nealergijske astme, prema rezultatima našeg istraživanja nije bila statistički značajno različita u pojedinim dobnim skupinama starijim od dvije godine, iako se doima da se prevalencija alergijske astme povećava, a prevalencija nealergijske smanjuje s dobi.
Na temelju ovog istraživanja nije moguće pouzdano tvrditi kako u populaciji postoji razlika u prosječnoj dobi djece s alergijskom i nealergijskom astmom. Prva prezentacija alergijske astme se, prema našem istraživanju, može očekivati i u dobnoj skupini starijoj od 12 godina gdje je ovo najčešći fenotip. To zapažanje treba uzeti u obzir budući da se astma u većine bolesnika prezentira prije pete godine života (192).

U fenotipovima virusima, fizičkim naporom inducirane astme i male djece do 2 godine, također je moguća prisutnost atopije. Nema statistički značajne razlika u pojavi atopije među navedenim fenotipovima.
U grupi naših bolesnika, preosjetljivost na barem jedan testirani alergen zabilježena je u 55,1% bolesnika dobi do 2 godine, 77,6% u grupi 3-5 godina, 80,4% u grupi 6-11 godina i 85,1% u grupi djece starije od 12 godina. Najčešći alergen u svim dobnim skupinama bila je grinja (*Dermatophagoides pteronyssinus*), potom slijede pelud trava, stabala i ambrozija. Analiza alergijske preosjetljivosti prema fenotipu pokazala je da je većina bolesnika i u

fenotipu VIA i EIA preosjetljiva na barem jedan alergen. U djece s virusima induciranom astmom najčešći alergen je ambrozija, dok je u male djece 0-2 godine taj alergen bio najrjeđe prisutan.

Kod svih bolesnika učinjeno je kožno ubodno testiranje na inhalacijske alergene (navedene u poglavlju Materijal i metodologija). Postoji mogućnost da je dio bolesnika preosjetljiv na alergene koje nismo testirali, i da smo time krivo klasificirali fenotip. Arshad i suradnici proveli su istraživanje u djece rođene u Isle of Wight (Engleska) i pokazali da se 60% djece atopičara može identificirati kožnim ubodnim testiranjem samo na grinju, a 96% kada su uključena četiri najčešća alergena (grinja, pelud trava, dlaka mačke i gljiva - Alternaria alternata) (193). Bolesnici su u istraživanju testirani upravo na najčešće inhalacijske alergene.
Skupina male djece do 2 godine, kod koje je češća alergija na nutritivne alergene, testirana je na najčešće nutritivne alergene, ali podaci nisu korišteni za statističku analizu jer nisu primijenjeni kod svih bolesnika. Analizom bolesnika kod kojih je provedeno testiranje na nutritivne alergene, nije registriran ni jedan bolesnik koji istodobno nije bio pozitivan na barem jedan inhalacijski alergen. Zbog toga pretpostavljamo da preosjetljivost na nutritivne alergene kod male djece nije utjecala na pogrešnu klasifikaciju fenotipa.

Virusima inducirana astma

Ponavljajuća sipnja u predškolskoj najčešće se klasificira ovisno o vrsti okidača. Kako su to u ovoj dobi najčešće virusi, govori se o virusima induciranoj sipnji, ukoliko su virusne infekcije jedini okidač, ili o sipnji koja je potaknuta mnogostrukim okidačima, ukoliko se simptomi javljaju i izvan virusnih infekcija. Ovakva podjela, iako rjeđe, koristi se u nekim studijama i u školskoj dobi (194, 195), rjeđe kod odraslih (196). Virusne infekcije su ipak najčešći okidač simptoma u bolesnika predškolske dobi.

Iako u ovom istraživanju razlika u učestalosti virusima inducirane astme u pojedinim dobnim skupinama djece starije od dvije godine nije bila statistički značajna, prevalencija virusima inducirane astme smanjivala se s dobi (Tablica 10). Prosječna dob djece starije od dvije godine s virusima induciranom astmom bila je statistički značajno niža od prosječne dobi djece s drugim fenotipovima astme.
U skupini djece 3-5 godina 12,2% bolesnika klasificirali smo kao preklapajući fenotip (VIA + alergijska astma). U bolesnika s navedenim preklapajućim fenotipom simptomi su u početku

praćenja (u nižoj dobi) vezani isključivo uz virusne infekcije, a u kasnijem praćenju mogu se klasificirati kao alergijska astma, odnosno fenotip se promijenio.
Ovaj podatak je u suprotnosti s istraživanjem u kojem se fenotip alergijske astme promijenio u virusima induciranu, dakle obrnuto, s obrazloženjem da je promjena fenotipa vjerojatno posljedica terapije inhalacijskim kortikosteroidima koji su kontrolirali većinu simptoma osim onih induciranih virusima (197).

Astma se u ranom djetinjstvu može manifestirati simptomima koji se većinom javljaju uz respiratorne infekcije. Ovim istraživanjem pokazali smo da se ona manifestira simptomima i izvan respiratornih infekcija već u predškolske djece starije od 3 godine. U grupi bolesnika u dobi 3-5 godina, najčešći fenotip nije virusima inducirana, već alergijska astma. Obzirom na alertnost liječnika, poznavanje prevalencije i važnosti astme te dijagnostičke metode dokazivanja alergijske preosjetljivosti, alergijsku astmu moguće je dokazati već i kod male djece do treće godine.
U ovom istraživanju nije tražena ni potvrđena prisutnost respiratornih virusa u dišnim putevima za vrijeme epizode sipnje. Studije u kojima je potvrđena prisutnost respiratornih virusa u djece sa sipnjom u predškolskoj dobi, sugeriraju da rinovirus i respiratorni sincicijski virus može imati posebno značenje u povećanom riziku za razvoj perzistentne astme (95, 198). Većina kliničara ipak rutinski ne radi testiranje na respiratorne viruse u predškolske djece sa sipnjom. Također, testiranje na viruse nije preporučeno u kliničkim smjernicama za sipnju u predškolskoj dobi (188), pa tako naša studija predstavlja trenutnu kliničku praksu u kojoj se tip sipnje u predškolskoj dobi bazira samo na anamnezi dobivenoj od roditelja.

Skupina male djeca (do 2 godine)

U ranoj životnoj dobi, do druge godine života, sipnja može biti prolazna, pa je otežana njena dijagnoza i podjela u fenotipove (101). Grupa naših bolesnika najmlađe dobi, do navršene 2. godine, izdvojena je kao poseban fenotip prema PRACTALL-smjernicama (101). Iako ovi bolesnici nisu klasificirani u fenotipove koje smo prepoznali kod starije djece, prateći vezu simptoma i okidača na isti način kao i kod starijih bolesnika, vidljivo je da su u 32% bolesnika najčešći okidač bile isključivo virusne infekcije, 26,5% zadovoljavalo bi kriterije za alergijsku astmu, 24,5% za VIA + alergijsku. Radi se o grupi od 50 bolesnika, na temelju koje nije moguće generalizirati zaključke.

Ostaje otvoreno pitanje je li podjela u alergijsku, nealergijsku i VIA možda moguća i u najmlađoj dobnoj skupini do 2 godine.
U grupi male djece do 2 godine koju smo prema vezi okidača i smetnji klasificirali kao fenotip VIA + alergijska astma, rezultat je sličan kao i u istom preklapajućem fenotipu u dobnoj skupini djece 3-5 godina. U prvim godinama praćenja (znači u nižoj dobi) glavni okidači su virusne infekcije, a u kasnijim godinama praćenja smetnje više nisu vezane isključivo uz respiratorne infekcije, odnosno fenotip se promijenio. To je u skladu s istraživanjem Kappelle (199) u kojem se kod gotovo polovine djece s povremenom virusnom sipnjom, kod kojih su simptomi perzistirali ili se ponovo javili prije 5-10 godine života, simptomi u školskoj dobi nisu javljali samo uz virusne infekcije već su reagirala i na druge okidače. Povišena razina frakcije izdahnutog dušičnog oksida (FeNO, ed engl. fraction of exhaled nitric oxide) kod bolesnika s astmom u navedenom istraživanju podupire saznanje da se zaista radi o alergijskoj astmi i da bolesnici nisu bili predijagnosticirani ili nepravilno liječeni zbog nespecifičnih respiratornih simptoma (199).
To potvrđuje ranija opažanja da se virusima inducirana povremena sipnja može s vremenom razviti u sipnju potaknutu mnogostrukim okidačima i obrnuto (200). Povremena virusna sipnja u predškolske djece povezana je s povišenom, normalnom i smanjenom razinom FeNO u različitim studijama (201, 202, 203, 204) što sugerira da ovaj oblik sipnje ne mora biti dobro definiran klinički entitet i da su u podlozi možda različiti upalni fenotipovi (200).

U najmlađoj dobnoj skupini (do 2 godine) većina simptoma vezana je uz virusne infekcije. U skupini djece 3-5 godina fenotip VIA je također češći nego u starije djece, iako su većina bolesnika bili atopičari. Kod dijela bolesnika fenotip VIA prelazi u alergijsku astmu.
Bolest koja se kasnije prezentira kao alergijska astma, u ranijim godinama prezentira se kao virusima inducirana, bez obzira na prisutnost atopije. Zbog toga pretpostavljamo da postoji mogućnost da je je ekspresija fenotipa funkcija dobi.

Astma potaknuta fizičkim naporom (EIA)

Bronhoopstrukcija potaknuta fizičkom aktivnošću u bolesnika koji boluju od astme smatra se astmom potaknutom fizičkim naporom (EIA). Prema nekim autorima, EIA nije poseban fenotip bolesti, jer više od 90% bolesnika s astmom ima respiratorne simptome nakon adekvatnog testa fizičkog napora, dok je drugima potrebna terapija zbog simptoma koji se javljaju uz uobičajene dnevne aktivnosti (205). Grupa stručnjaka iz spomenute studije

definirala je EIA kao stanje u kojem fizička aktivnost inducira simptome astme u bolesnika koji boluju od astme. Ipak, u nekim slučajevima fizička aktivnost je primarni ili jedini očiti okidač bronhospazma.

Dok neki istraživači ovakvu pojavu zovu čistom EIA (206, 207), drugi preporučuju termin bronhospazam izazvan fizičkim naporom (EIB). EIB opisuje hiperreaktivnost dišnih puteva nakon fizičkog napora u bolesnika koji inače, prema simptomima i smjernicama, ne boluje od astme. Iako bolesnici s EIB ne boluju od perzistentne astme, podloga može biti upala dišnih puteva slična kao kod astme. Zbog toga je možda različita terminologija uzrokom razlika u prevalenciji EIA. Oko 10% inače zdrave djece školske dobi ima EIA bez drugih dnevnih simptoma astme (208). Podležeća patologija astme je upala u dišnim putevima. Dok mehanizam ne bude u potpunosti razjašnjen, u bolesnika s EIA, može se smatrati da odgovor dišnog puta na fizički napor trigerira upalu u astmi (205, 206).

U ovom istraživanju utvrđena je statistički značajna razlika u učestalosti astme izazvane fizičkim naporom u pojedinim dobnim skupinama djece starije od dvije godine. Prevalencija ovog fenotipa povećavala se s dobi (Tablica 11). Prosječna dob djece starije od dvije godine s astmom izazvanom fizičkim naporom bila je statistički značajno viša od prosječne dobi djece s drugim fenotipovima astme.

Simptomi astme prepoznati su kao prepreka fizičkoj aktivnosti djece 7-14 godina. Djeca mlađa od 5 godina također mogu imati simptome vezane uz fizičku aktivnost ali ih zbog dobi i stila života ne mogu prepoznati ili upozoriti na njih. Mala djeca također veliki dio vremena provode u kolektivima gdje nisu pod nadzorom roditelja. Zato je teško zaključiti kako se u predškolske djece ovaj fenotip astme uopće ne javlja. Kod male djece također ne postoji zlatni standard za dijagnosticiranje astme potaknute fizičkim naporom i potrebne su metode kako bi se ova djeca prepoznala. Dobiveni rezultati upućuju da je astma izazvana fizičkim naporom vjerojatno neprepoznat fenotip u nižoj životnoj dobi i da je njena prevalencija u toj dobi viša nego što su pokazali rezultati ovog istraživanja.

Nealergijska astma

Atopijski mehanizmi mogu se povezati s najviše 40% slučajeva astme u općoj populaciji (209). Nadalje, najviše 50% slučajeva astme može se povezati s eozinofilnom upalom (210). Rezultati studija o povezanosti eozinofilije i astme slični su rezultatima o povezanosti atopije i astme; u oba slučaja, najviše 50% slučajeva astme povezano je s alergijskim mehanizmima

(bilo da su oni definirani kao atopija ili eozinofilija). Isto tako, alergijski mehanizmi ne moraju biti jedini i/ili odlučujući podležeći faktori za razvoj astme. Ne-eozinofilna astma povezana je s neutrofilnom upalom ne samo u bolesnika s teškom astmom, već i kod umjerene i blage astme te se pretpostavlja da je većina astme vezana uz neutrofilnu upalu (210). Mogući okidači ovakve neutrofilne upale u dišnim putevima mogu biti bakterijski endotoksini, onečišćenje zraka, ozon, virusne infekcije i gljive.

U našem istraživanju nakon alergijske astme prema prevalenciji slijedi nealergijska astma.

Interesantno je da do sada nije identificirana kombinacija obilježja prema kojoj bi se pouzdano mogla razlikovati alergijska od nealergijske astme kod djece (211).

Zbog toga je indicirano alergološko testiranje kod sve djece s novootkrivenom astmom kako bi se identificirali potencijalni alergeni kao okidači i dale adekvatne upute o kontroli okoliša u bolesnika s alergijskom, odnosno izbjegle navedene upute u bolesnika s nealergijskom astmom.

Stabilnost fenotipa

Prema izvještajima u kojima su djeca predškolske dobi klasificirana u povremenu (virusnu) sipnju ili sipnju potaknutu mnogostrukim okidačima, na osnovi retrospektivnih upitnika koje su popunjavali roditelji, klasifikacija se nakon godinu dana značajno promijenila. Klasifikacija fenotipa ostala je ista u 45,9%, a promijenila se u 54,1% djece (197). Fenotip sipnje procijenjen na temelju upitnika na početku ove studije nije bio prediktivan za fenotip na kraju studije. Promjena klasifikacije nije bila ovisna o dobi. Kao moguće uzroke promjene fenotipa (ili pogrešne klasifikacije sipnje) autori navode prelazak povremene sipnje kod atopičara u sipnju izazvanu mnogostrukim okidačima, utjecaj inhalacijskih kortikosteroida na učestalost simptoma ili zanemarivanje simptoma od strane roditelja. Prema autorima, u djece predškolske dobi sa sipnjom, fenotip određen prema učestalosti i okidaču sipnje na temelju retrospektivnog roditeljskog izvještaja, ne može biti korišten kako bi se predvidio fenotip sipnje u sljedećoj godini.

Bolesnici su u ovom istraživanju praćeni pet godina. Smatramo da je to dovoljno dug period da bi se potvrdila ili isključila stabilnost fenotipa. U navedenom periodu većina bolesnika prešla je u višu dobnu skupinu. Ukoliko je, kao što PRACTALL-smjernice sugeriraju, dob faktor u razlikovanju prezentacije bolesti, onda se prelaskom u višu dobnu skupinu može pratiti i eventualna promjena fenotipa. Interesantniji rezultat dobio bi se kada bi bilo praćeno više bolesnika, tada bi vjerojatno bilo i više preklapajućih fenotipova. U tom slučaju imalo bi

smisla uspoređivati učestalost simptoma i vezu s okidačima kroz određeni period kako bi se analiziralo radi li se stvarno o preklapajućem fenotipu ili se jedan fenotip mijenja u drugi. Kako je broj bolesnika s preklapajućim fenotipovima mali, nismo na ovaj način statistički obradili bolesnike. U većine bolesnika, osim u skupini male djece do 2 godine i dijela bolesnika u dobnoj skupini 3-5 godina (ukupno 18 bolesnika), fenotip je bio stabilan.

Druge alergijske bolesti

U grupi naših bolesnika, pratili smo istovremenu prisutnost simptoma alergijskog rinitisa, atopijskog dermatitisa te prisutnost obiju bolesti istovremeno. Barem jedna od pratećih alergijskih bolesti zabilježena je u 47,8% djece. Alergijski rinitis bio je statistički značajno zastupljeniji među djecom koja imaju alergijsku astmu u odnosu na djecu s drugim fenotipovima dok je kod djece mlađe od 2 godine, statistički značajno manje zastupljen alergijski rinitis u odnosu na djecu stariju od 2 godine.
Nije dobivena statistički značajna razlika u prevalenciji atopijskog dermatitisa ni kod jednog fenotipa astme.
Pozitivna atopijska obiteljska anamneza zabilježena je u 54,7% djece. Nije dobivena statistički značajna razlika u prevalenciji pozitivne atopijske obiteljske anamneze ni u jednom pojedinom fenotipu astme. Eisen i Bacal (212) su pokazali da 25,4% dojenčadi koja prebole jednu epizodu bronhiolitisa u dojenačkoj dobi, razvije astmu u školskoj dobi, a obiteljska anamneza na atopiju i alergijska preosjetljivost su rizični faktori. Za razliku od toga, već spomenuta, nedavno objavljena studija, nije identificirala pozitivnu atopijsku anamnezu kao determinirajući faktor za razlikovanje alergijske i nealergijske astme (211).

Moguće je da su podaci o visokoj prevalenciji atopije, atopijskih bolesti i pozitivne atopijske anamneze u grupi naših bolesnika posljedica činjenice da se radi o djeci koja su na početku istraživanja zbog teže bronhoopstrukcije ili perzistiranja simptoma hospitalizirana na Klinici za pedijatriju. Moguće je da se radi o selekcioniranoj grupi bolesnika kod kojih zbog teže kliničke slike postoji veći rizik za razvoj astme, time vjerojatno i veći broj rizičnih faktora.

Epidemiološki fenotipovi

Epidemiološkim fenotipom možemo nazvati podskupinu bolesnika klasificiranu na temelju retrospektivnog ispitivanja tijeka bolesti i određenih karakteristika bolesnika. Klasični

epidemiološki fenotipovi opisani su u tucsonskoj studiji, prema vremenu početka simptoma i njihovom perzistiranju (213) (vidi Uvod, str 20.).
Epidemiološke studije su korisne jer upućuju na mehanizam bolesti. Osim u razumijevanju mehanizama nastanka bolesti, epidemiološki fenotipovi korisni su i u razumijevanju razvoja bolesti. Njihov nedostatak u predviđanju tijeka bolesti pokušalo se nadoknaditi primjenom tzv. astma prediktivnog indeksa (117). Preporučeno je nekoliko prediktivnih indeksa koji bi trebali olakšati predviđanje razvoja bolesti u kasnijoj dobi. Svi oni imaju relativno dobru negativnu prediktivnu vrijednost ali pozitivna je tek nešto veća od 50% (214). Sljedeći problem epidemioloških studija sličnih tucsonskoj je da navedena podjela nema osnovu za određivanje različitih strategija liječenja. U ovom trenutku ne postoje strategije liječenja koje bi modificirale tijek bolesti i spriječile razvoj perzistentne sipnje. Ni intermitentna ni profilaktička primjena ICS ne prevenira prelazak povremene (virusne) sipnje u mnogostrukim okidačima potaknutu sipnju.

U našem istraživanju, medijan trajanja terapije iznosio je 48 mjeseci. Terapija je ukinuta prema GINA-smjernicama, kada je postignuta i održana dobra kontrola bolesti kroz 6 mjeseci, na najmanjoj dozi inhalacijskog kortikosteroida. Nije dobivena statistički značajna razlika u trajanju terapije niti za jedan fenotip astme u odnosu na one koji taj fenotip nemaju. U većine bolesnika, prateći preporuke GINA-smjernica za stupanj niže ili više u terapiji ovisno o kontroli bolesti, bila je potrebna dugotrajna primjena terapije tijekom petogodišnjeg praćenja. Tucsonska epidemiološka studija pratila je perzistiranje smetnji do 6. godine života. Grupu naših bolesnika predškolske dobi moguće je usporediti s fenotipovima u navedenoj studiji. Većina bolesnika odgovara fenotipu sipnje s kasnim početkom (bez sipnje u prve tri godine života ali sa sipnjom u dobi 6 godina) i perzistentne atopijske sipnje (sipnja prije 3 godine i u dobi od 6 godina) iz navedene studije.
Kako je većina bolesnika u našem istraživanju imala pozitivan nalaz alergološkog testiranja, pozitivnu atopijsku anamnezu ili neku drugu alergijsku bolest, očekivano je i perzistiranje smetnji.

Kontrola astme

Usprkos napretku u poznavanju mehanizama bolesti i dostupnosti terapije, kontrola astme nije optimalna (215, 216). Trenutne smjernice ističu da i simptomi astme i progresija bolesti može

biti kontrolirana (143). Ipak, postizanje kontrole astme izazov je u razvijenom zapadnom društvu (217). Moguće da je tome uzrok raskorak između onoga što se trenutno preporučuje u terapiji astme i onoga što se primjenjuje u praksi (problem suradljivosti bolesnika, tehnika primjene terapije). Studija provedena u Kanadi kod djece u dobi 5 do 13 godina pokazala je lošu kontrolu bolesti u 75% ispitanika, dok je 25% imalo zadovoljavajuću kontrolu (218).

U ovom istraživanju, alergijska astma bila je statistički značajno češće dobro kontrolirana nego astma drugačijeg fenotipa, dok je virusima inducirana astma i astma u male djece (u dobi do 2 godine) bila statistički značajno rjeđe dobro kontrolirana. Među bolesnicima s alergijskom astmom, 48,1% bolesnika uzimalo je tijekom petogodišnjeg praćenja monoterapiju ICS, 43,4% u određenom periodu liječeno je i ICS i LABA, a 2,8% bolesnika uzimalo je kombinaciju ICS i LTR. Većina bolesnika na monoterapiji ICS bila je dobro kontrolirana.

U skupini male djece do 2 godine, 55% bolesnika liječeno je u praćenom periodu određeno vrijeme i inhalacijskim kortikosteroidima i antagonistima leukotrienskih receptora, 14% inhalacijskim kortikosteroidima, a 16,3% antagonistima leukotrienskih receptora. Ostali bolesnici uzimali su kombinacije lijekova (ICS + LABA, ICS + LABA + LTRA) koje nisu statistički analizirane.

Terapija koju su djeca uzimala u ovom istraživanju prikazana je kroz tri skupine. Monoterapiju ICS uzimalo je 44,4%, ICS + LABA 34,2% a kombinaciju ICS + LTRA 21,4% od ukupnog broja bolesnika. Monoterapija ICS znači da su bolesnici, u periodu u kojem su uzimali terapiju, liječeni isključivo monoterapijom ICS, u grupi ICS + LABA, bolesnici su u određenom periodu uz ICS uzimali i LABA, prateći smjernice za stupanj više ili niže, ovisno o kontroli bolesti. Isti princip primijenjen je i u grupi koja je uzimala ICS+ LTRA.

Zabilježene su još dvije kombinacije lijekova (LTR i ICS + LABA + LTRA), ali je broj djece na tim kombinacijama bio premalen zbog čega smo odlučili te dvije kombinacije lijekova (ukupno 14 djece) izbaciti iz analize terapije.

Dobivena je statistički značajna razlika u kontroli bolesti među pojedinim kombinacijama terapije. Najviše djece s dobro kontroliranom astmom bilo je na monoterapiji inhalacijskim kortikosteroidima. Budući da je većina bolesnika (48,1%) s najčešćim fenotipom alergijske astme u praćenom periodu liječena monoterapijom ICS, možemo zaključiti da je u navedenom fenotipu i uz dugotrajnu terapiju isključivo ICS postignuta adekvatna kontrola bolesti.

Kako se radi o praćenju bolesnika kroz period od 5 godina, u kojem u određenom periodu kontrola može biti loša, u drugom zadovoljavajuća, pokušali smo na temelju određenih parametara (učestalost uzimanja salbutamola, broj egzacerbacija, promjena terapije zbog loše kontrole, spirometrija za djecu stariju od 5 godina) procijeniti kontrolu bolesti kroz 5 godina. Iz ovako procijenjene kontrole dužeg vremenskog perioda proizlazi da najveći terapijski izazov u postizanja dobre kontrole bolesti predstavljaju predškolska djeca (Tablica 20).
U najmlađoj dobnoj skupini u terapiji se mogu koristiti i antagonisti leukotrienskih receptora i inhalacijski kortikosteroidi, ali se kod određenog broja bolesnika može očekivati neadekvatna kontrola bolesti s čime je potrebno upoznati roditelje. Na astmu male djece, zbog drugačije patofiziologije, trenutno dostupne terapijske mogućnosti nemaju povoljan utjecaj.

Na kontrolu bolesti mogu utjecati brojni faktori osim izbora terapije, kao što je adekvatno uzimanje inhalacijske terapije, edukacija roditelja, pripremljen i primjenjen plan za akutno pogoršanje astme (engl. asthma management plan). U ovim parametrima naši se bolesnici nisu razlikovali. Bolesnici (i njihovi roditelji) stariji od 4 godine u dnevnike smetnji unosili su jutarnju i večernju vrijednost vršnog ekspiratornog protoka zraka, bilježili potrošnju simptomatskih lijekova, smetnje i moguću vezu s okidačem. Svi su bolesnici u dnevnicima imali plan za akutno pogoršanje astme. Nakon prve hospitalizacije bolesnika, većina roditelja završila je jednodnevnu edukaciju o astmi u kojoj im je prezentirana tehnika primjene terapije, način vođenja dnevnika i plan za akutno pogoršanje astme. Tehnika primjene terapije u praćenom periodu kontrolirana je više puta. Međutim, osim pisanih provjera dnevnika smetnji u koje je bilježeno otvaranje novih kanistera, suradljivost nismo pratili ni jednom drugom metodom.

Teškim egzacerbacijama smatrali smo one koje su zahtijevale hospitalizaciju i/ili terapiju peroralnim ili parenteralnim kortikosteroidima. One su zabilježene u 47 (23,4%) bolesnika, bez statistički značajne razlika u prevalenciji između dječaka i djevojčica. Nije dobivena statistički značajna razlika u prevalenciji teških egzacerbacija kod svakog pojedinog fenotipa astme niti značajna razlika u vremenu od uvođenja terapije do pojave prve teške egzacerbacije između dječaka i djevojčica.
Dobivena je statistički značajna razlika u vremenu do prve teške egzacerbacije među djecom sa i bez alergijske astme. Ukupno 27 djece (13,5%) je imalo teške egzacerbacije i alergijsku astmu, no do pojave tih egzacerbacija proteklo je statistički značajno više vremena nego u djece s drugim fenotipovima. Medijan pojave prve teške egzacerbacije za djecu s alergijskom

astmom iznosio je 19 mjeseci, dok je za djecu bez alergijske astme (27 bolesnika) medijan iznosio 9,5 mjeseci. Kod ostalih fenotipova astme nije primijećena razlika u vremenu do pojave prve teške egzacerbacije kada se pojedini fenotip usporedio s bolesnicima koji taj fenotip nemaju.

Također je dobivena statistički značajna razlika u korištenju salbutamola u djece s alergijskom astmom, virusima induciranom astmom te male djece. Djeca s alergijskom astmom koristila su salbutamol statistički značajno manje od djece bez alergijske astme. S druge strane, djeca s virusima izazvanom astmom koristila su salbutamol statistički značajno više od djece bez virusom izazvane astme. Također, djeca do 2 godine koristila su salbutamol češće od djece starije od 2 godine. Indikacije za primjenu salbutamola bile su simptomi pogoršanja bolesti, pad vrijednosti vršnog ekspiratornog protoka zraka ispod 80% najboljih vlastitih vrijednosti i prema uputi nadležnih pedijatara.

U najmlađoj dobnoj skupini većina pogoršanja simptoma bila je vezana uz virusne infekcije, a većina bolesnika je u periodu praćenja od 5 godina, liječena i inhalacijskim kortikosteroidima i antagonistima leukotrienskih receptora. Učinkovitost liječenja ove dobne skupine nije sasvim uspješna, čemu u prilog govori veći broj male djece s lošom kontrolom bolesti. Moguće objašnjenje za ovu činjenicu je da astma u male djece vjerojatno ima drugačiju patofiziologiju na koju trenutno dostupne terapijske mogućnosti nemaju povoljan utjecaj ili je to šarolika skupina etiološki različitih entiteta (anatomski odnosi, imunološki sustav, infekcije, izloženost pasivnom pušenju, adekvatna primjena terapije). Moguće je da u male djece određeni problem predstavlja i primjena terapije u inhalacijskom obliku.

Prema procjeni dugotrajne kontrole, djeca s alergijskom astmom bila su bolje kontrolirana, uzimala su rjeđe simptomatsku terapiju, kasnije je nastupila prva egzacerbacija. Najveći izazov u postizanju kontrole bolesti predstavljaju mala djeca i bolesnici s virusima induciranom astmom.

Prediktivni model

Od niza prediktora koje smo testirali na univarijatnoj razini značajnima su se pokazali: spol, alergijski rinitis, virusom inducirana astma, uzimanje terapije dulje od 5 godina, učestalost uzimanja salbutamola, dob te terapija (monoterapija ili kombinacija). Nakon što smo te prediktore uvrstili u multivarijatnu analizu, statistički značajnima pokazali su se spol, alergijski rinitis te terapija (monoterapija ili kombinacija). Veću vjerojatnost za pojavu nekontrolirane astme s teškim egzacerbacijama imali su dječaci, djeca bez alergijskog rinitisa

te ona koja uzimaju kombinaciju lijekova u odnosu na one koji uzimaju monoterapiju. Sve ove navedene varijable uvrštene su u konačni prediktivni sklop. Osjetljivost prediktivnog sklopa za predviđanje pojave nekontrolirane astme s teškim egzacerbacijama je 52%, što znači da je 52% djece kod kojih je prisutna nekontrolirana astma s teškim egzacerbacijama na temelju ovog prediktivnog modela prepoznato kao takvo. Specifičnost je iznosila 91% iz čega proizlazi da je 91% djece s kontroliranom astmom bez egzacerbacija tako i procijenjeno. Pozitivna prediktivna vrijednost iznosila je 57% , dok je negativna prediktivna vrijednost iznosila 90%. Drugim riječima, od sve djece koju smo na temelju prediktivnog sklopa procijenili kao rizične za pojavu nekontrolirane astme s teškim egzacerbacijama njih 57% ima nekontroliranu astmu, dok među djecom koju smo na temelju prediktivnog sklopa procijenili kao niskorizičnu, njih 90% nema nekontroliranu astmu s teškim egzacerbacijama.

Nejasno je zašto je spol prediktivni faktor za lošiju kontrolu s težim egzacerbacijama. Ni studije koje su pokazale da je ženski spol prediktivni faktor za egzacerbacije nisu imale objašnjenje za navedenu činjenicu (219). Poznavajući fiziologiju jedinstvenog dišnog puta, poznato je da prisutnost neliječenog alergijskog rinitisa može voditi lošoj kontroli astme ukoliko su kod bolesnika prisutni simptomi obje bolesti. U ovom istraživanju dobili smo upravo obrnuti rezultat, odnosno veću vjerojatnost za pojavu nekontrolirane astme s teškim egzacerbacijama imala su djeca bez alergijskog rinitisa. Moguće objašnjenje je da istovremena prisutnost alergijskog rinitisa pridonosi proaktivnom pristupu liječenju. Bolesnici koji imaju simptome obje bolesti, ukoliko su dobro educirani, razumiju da nekontrolirana bolest gornjih dišnih puteva vodi i nekontroliranoj bolesti donjih dišnih puteva. Kombinacijska terapija se u našem istraživanju pokazala rizičnim faktorom za nekontroliranu astmu s težim egzacerbacijama no vjerojatno su bolesnici upravo zbog loše kontrole bolesti dobivali kombinacijsku terapiju. Zato ovaj prediktivni model treba shvatiti u okviru svih navedenih ograničavajućih spoznaja, a ne jednoznačno.

Problem izbora terapije u predškolske djece (do 6 godina)

Sipnja u predškolske djece predstavlja problem u svakodnevnom radu obzirom na izbor terapije. Pitanje o kojem se dugo raspravlja jest da li su inhalacijski kortikosteroidi korisni u liječenju virusima inducirane sipnje u djetinjstvu. Meta-analiza studija koje su uključivale terapiju ili oralnim ili parenteralnim kortikosteroidima zaključila je da ovakav pristup liječenju ima male koristi (220). Terapija kortikosteroidima možda ima najveći učinak u težim slučajevima sipnje (220). Iako je potencijal toksičnog učinka sistemne primjene

kortikosteroida generalno mali, ipak je povećan kod djece koja imaju česte egzacerbacije astme zbog kojih dobivaju sistemne kortikosteroide za vrijeme virusnih infekcija (221). Ovakva zabrinutost potaknula je istraživače da otkriju da li bi visoke doze inhalacijskih kortikosteroida mogle biti jednako učinkovite a s manje potencijalnih nuspojava. Iako je ovakva ideja obećavajuća (222, 223), idealan lijek, doza, način primjene i trajanje terapije još uvijek nisu jasno određeni.

Neke studije pokazale su učinkovitost ICS u poboljšanju simptoma i plućne funkcije (224, 225, 226), dok je kod drugih nedostajao njihov učinak na prevenciju progresije u astmu (140, 142). Najprihvatljivije objašnjenje za ovakve razlike jest da u predškolske djece postoji više fenotipova sipnje koji mogu biti provocirani respiratornim virusima, alergenima, fizičkim naporom, izlaganjem duhanskom dimu i drugim polutantima (101). K tome su, različiti anatomski, fiziološki i emocionalni faktori, koji su jedinstveni za malu djecu, posebno dojenčad, razlog za teškoće u primjeni inhalacijske terapije (227). To se može izbjeći primjenom oralne terapije kao što su antagonisti leukotrienskih receptora. PREVIA studija (engl. Prevention of Viral Induced Asthma) pokazala je da jednogodišnja primjena montelukasta, u djece s virusima induciranom astmom, značajno smanjuje broj egzacerbacija i korištenje simptomatskih lijekova. Ona je jedna od malobrojnih randomiziranih kontroliranih studija u predškolske djece s blagom intermitentnom astmom koja dokazuje da prolongirana primjena montelukasta smanjuje korištenje ICS u visokom postotku (39.8%) (228). Retrospektivna analiza 2034 djece s astmom koja su uzimala montelukast ili flutikazon propionat kao monoterapiju, pokazala je da su oba lijeka smanjila upotrebu simptomatskih lijekova i bolničkih posjeta. Autori zaključuju da povoljan učinak antagonista leukotrienskih receptora (LTRA) može biti uglavnom vidljiv u predškolskoj dobi (229). Međutim, malo je randomiziranih kontroliranih studija koje su uspoređivale montelukast s ICS.
Najvažnije smjernice za liječenje astme (GINA, British Thoracic Society, National Institute od Health) potvrdile su kliničku primjenu antagonista leukotrienskih receptora kod djece starije od 5 godina (230, 231, 232). U djece mlađe od 5 godina, provedeno je malo randomiziranih kontroliranih studija, zbog čega su preporuke u smjernicama proizašle iz studija provedenih kod starije djece. GINA preporučuje primjenu LTRA osobito zbog učinkovitosti u reduciranju virusima induciranih egzacerbacija, koje su najčešće u predškolskoj dobi (230). Prema BTS smjernicama LTRA se mogu primijeniti kao alternativa ICS, ili kao dodatna terapija u djece koja na ICS ne odgovaraju adekvatno (231). NIH (engl. National Institute of Health) smjernice preporučuju LTRA kod male djece kako bi se

prevladale teškoće u primjeni inhalera ili kada je suradljivost loša (232). PRACTALL konsensus zaključuje da su LTRA učinkoviti kao kratkoročna ili dugotrajna terapija u kontroliranju egzacerbacija virusima inducirane astme kod djece do 2 godine, i mogu se koristiti kao monoterapija i alternativa ICS u djece dobi 3-5 godina s intermitentnom ili blagom perzistentnom astmom (101).
Identifikacija fenotipa sipnje bazira se na podacima dobivenim od roditelja, i postoji široko preklapanje kliničkih simptoma i znakova među ovim kategorijama. Fenotipovi se u predškolskoj dobi mogu s vremenom i mijenjati. Zato ERS Task force zaključuje da se montelukast može pokušati uvesti kod oba fenotipa (virusima i mnogostrukim okidačima potaknuta sipnja), ali potrebne su dalje studije koje bi potvrdile ove preporuke (188188). Roorda i suradnici pokazali su da su pozitivna obiteljska anamneza za astmu i često ponavljanje simptoma u djece do 4. godine života povezani s pozitivnim odgovorom na flutikazon, mjereno redukcijom simptoma (233).
U ovom istraživanju, terapija u grupi predškolske djece izabrana je obzirom na navedene spoznaje.

U ovom istraživanju, u skupini male djece do 2 godine, 55% bolesnika liječeno je u praćenom periodu i inhalacijskim kortikosteroidima i antagonistima leukotrienskih receptora, 14% inhalacijskim kortikosteroidima, a 16,3% antagonistima leukotrienskih receptora. Vidljivo je da kod većine bolesnika u najmlađoj dobnoj skupini ni ICS ni LTRA nisu doveli do adekvatne kontrole, zbog čega je primijenjena dvojna terapija, ali uz neadekvatan rezultat budući da je u ovoj skupini bolesnika u odnosu na druge fenotipove veći broj loše kontroliranih. Sličan je rezultat i u fenotipu virusima inducirane astme gdje je statistički značajno veći broj loše kontrolirane astme u odnosu na druge fenotipove.

Na temelju dobivenih rezultata zaključujemo da nema optimalne terapije za poremećaje sipnje u ranom djetinjstvu. Čak ni prisutnost atopije u 55% bolesnika u ovoj dobnoj skupini nije bila odlučujući faktor za dobru kontrolu. Patofiziologija je slabo razumljiva i vjerojatno su važni i drugi faktori osim upale dišnog puta. Montelukast je dostupna alternativa ICS, posebno u djece kod koje je slaba suradljivost ili u bolesnika koji pokazuju nuspojave dugotrajne terapije ICS (234).

Izbor terapije u školske djece

Identificiranje karakteristika bolesnika koje će predvidjeti odgovor na terapiju bilo bi od iznimne važnosti u kliničkoj praksi i moglo bi poboljšati rezultate liječenja. Literatura nudi uvid u neke fenotipske karakteristike ili biomarkere koji bi mogli služiti kao prediktori odgovora na ICS i LTRA. Time bi se omogućilo individualiziranje terapije astme. Ipak, većina podataka primijenjena je na kratkoročan ishod (235). Kliničarima se sugerira (235) da se bolji dugotrajni rezultat uz liječenje ICS može očekivati u djece koja imaju pozitivnu obiteljsku anamnezu za astmu, višu razinu FeNO, veću bronhalnu hipertreaktivnost ili podatak o prethodnoj terapiji ICS, u usporedbi s terapijom LTRA. Povišeni markeri alergijske upale predviđaju poboljšanje testova plućne funkcije i simptoma na terapiji flutikazonom u usporedbi s montelukastom (236). Prihvaćen je koncept prema kojem je pozitivan nalaz kožnog ubodnog testiranja na alergene marker alergijske upale na koju djeluju kortikosteroidi. Ukoliko je astma kod roditelja prediktivan faktor za razvoj alergijske senzibilizacije u djece, pretpostavlja se da je istim mehanizmom astma kod roditelja i prediktivan faktor za terapijski odgovor na inhalacijski kortikosteroid. Studija Knuffmana i suradnika pokazala je da je nekoliko markera atopije (serumska razina ukupnog IgE, broj eozinofila u perifernoj krvi i FeNO) visoko prediktivno za predviđanje razlike u terapijskom odgovoru između flutikazona i montelukasta (235). U svjetlu ovih nalaza, preporučena je primjena ICS kao prvog izbora u liječenju astme kod djece s određenim kliničkim, plućnim i upalnim markerima (237).
Izbor terapije u naših bolesnika, vođen je navedenim spoznajama.

U ovom istraživanju, pokušali smo procijeniti dugotrajnu kontrolu bolesti. Kontrola astme je bila statistički značajno bolja u višim dobnim skupinama. U najvišoj dobnoj skupini (12+ godina) astma je bila dobro kontrolirana u 66% slučajeva.
Bolesnici s alergijskom astmom bili su statistički značajno češće dobro kontrolirani nego bolesnici s astmom drugačijeg fenotipa. Kako je alergijska astma daleko najčešći fenotip u skupini djece školske dobi, a najčešća terapija bili su ICS (48,1% monoterapija ICS, 43,4% u praćenom periodu i ICS i LABA) može se zaključiti da se terapija ICS u bolesnika s alergijskom astmom u ovom ispitivanju pokazala učinkovitom.
Kao što postoji značajna varijabilnost u tijeku bolesti, postoji i značajna varijabilnost u odgovoru na terapiju, na što nesumljivo utječu genetski i okolišni faktori. Kritičan korak u budućnosti bit će identificirati fenotipske prediktore terapijskog odgovora, ali i kvantificirati očekivanu korist od jedne terapije pred drugom.

Prirodni tijek dječje astme – perzistiranje i progresija bolesti

Trenutno nema standardne definicije što se smatra perzistiranjem a što progresijom astme, niti dogovora koji su to kriteriji kako i kada progresiju treba evaluirati (230, 231). Panettieri u svom radu predlaže da se perzistiranje astme definira kao perzistiranje simptoma a progresija kao pogoršanje plućne funkcije, simptoma ili oboje kroz vrijeme (238). Iako se morbiditet astme poboljšava kako dijete raste, većina školske djece s perzistentnom astmom ima simptome i u adolescenciji. Kod većine djece s trajnom astmom bolest perzistira i u odrasloj dobi, s vremenom progredira i pogoršanje plućne funkcije (239).

U predviđanju perzistiranja bolesti, važno je razlikovati pojam prolazne sipnje i povremene (virusima inducirane) sipnje u predškolske djece. Ovi pojmovi nisu jednoznačni. Prolazna sipnja je retrospektivno određen fenotip u kojem simptomi prestaju u određenoj životnoj dobi, dok povremena sipnja znači povremeno javljanje simptoma bez obzira u kojem periodu se simptomi ponavljaju.

U skupini naših bolesnika terapija je nastavljena obzirom na perzistiranje simptoma i promjenu parametara plućne funkcije. Nije zabilježena regresija simptoma koji su se javljali povremeno (uz virusne infekcije) tijekom petogodišnjeg praćenja. Dakle, u skupini naših bolesnika nije bilo onih koje bismo mogli klasificirati kao prolaznu sipnju.

Perzistiranje astme koja se prezentira u predškolskoj dobi

Prirodni tijek sipnje u predškolskoj dobi je heterogen i objektivne razlike među fenotipovima su klinički važne jer se fenotipovi mogu razlikovati u etiologiji, patofiziologiji, potencijalno različitom odgovoru na terapiju i tijeku bolesti (240). Fenotipovi koji se baziraju na početku i trajanju simptoma (prolazna, perzistentna, sipnja s kasnim početkom) (108, 241) i atopiji (65, 242) validirani su testovima plućne funkcije i pokazateljima upale u dišnim putevima kao što je FeNO. Iako je ovakva podjela poboljšala razumijevanje predškolske sipnje i korisna je u epidemiološkim studijama, ograničenog je značenja u kliničkoj praksi (188). Za razliku od toga, podjela bazirana na obrascu ponavljanja simptoma (virusima i mnogostrukim okidačima potaknuta sipnja) (243), nije objektivno validirana testovima plućne funkcije ni pokazateljima upale u dišnim putevima. Prvu takvu studiju objavila je Sonnappa (244) i pokazala da je sipnja potaknuta mnogostrukim okidačima povezana s poremećajima plućne funkcije

nevezano za atopijski status i trenutno javljanje sipnje. To znači da kategorija perzistentne i prolazne sipnje nisu sinonimi, te da ove dvije klasifikacije ne treba miješati (244).
U većini predškolske djece simptomi sipnje se povlače između 3. i 6. godine života (108). Povlačenje simptoma je izglednije kod djece s niskom razinom plućne funkcije u dojenčadi (245), čije su majke pušači (108) i u djece s povremenom virusnom sipnjom (117). Uvriježena percepcija da povremena sipnja ima mogućnost spontanog povlačenja nakon određenog vremena, bazira se na populacijskim studijama koje su pratile ishod sipnje u djece koja su imala barem jednu (obično blagu) epizodu sipnje (188). Neke studije pokazale su da čak i teške epizode sipnje u prvoj godini života nisu prediktivne kakav će biti ishod u dobi od 10 godina (246) i da osnova za simptome nije jasna, ali nije eozinofilna upala (204). Ipak, većina studija pokazuje da predškolska djeca s češćim i težim epizodama sipnje češće razviju astmu od djece s blagim i izoliranim epizodama sipnje u ranom djetinjstvu (247, 248).

Međutim, malo je kliničkih studija o tijeku težih epizoda sipnje u ranom djetinjstvu. Samo nekoliko studija pratilo je dugotrajnu prognozu predškolske djece koja su hospitalizirana radi teže epizode sipnje (249, 250). Nedavno je objavljena studija hospitalno praćene kohorte predškolske djece s povremenom virusnom sipnjom. Djeca su praćena do dobi kada se pouzdano može postaviti dijagnoza astme. Dvije trećine predškolske djece s težom kliničkom slikom povremene virusne sipnje koja je zahtijevala hospitalizaciju, imala su astmu u dobi 5-10 godina. Djeca s astmom su u toj dobi također imala povišenu razinu FeNO. Jedini rizični faktor koji je značajno bio povezan s razvojem astme u dobi 5-10 godina bila je pozitivna obiteljska anamneza za astmu (199). Rezultati ove studije sugeriraju da povremena virusna sipnja, kada je klinička slika dovoljno teška da zahtijeva bolničko liječenje, nije bezopasna bolest za koju se može očekivati da će se povući do školske dobi, nego postoji velika vjerojatnost da će se razviti u astmu (251).

U ovom istraživanju su djeca s težom kliničkom slikom povremene sipnje koja je zahtijevala hospitalizaciju, također praćena na Klinici, dakle podaci nisu iz populacijske studije. Obzirom na perzistiranje simptoma radi se, kao u prethodno navedenoj studiji, o bolesnicima kod kojih postoji velika vjerojatnost da će razviti astmu. Međutim, dio bolesnika ove dobne skupine, nastavio je kontrole u nadležnim dispanzerima, te nisu uključeni u studiju. Vjerojatno se radi o bolesnicima s rjeđim i/ili blažim simptomima.
U tom smislu grupa predškolske djece nije dobar uzorak za donošenje općih zaključaka o perzistiranju smetnji kod ovog fenotipa.

U male djece s težom kliničkom slikom sipnje koja zahtijeva hospitalizaciju može se očekivati perzistiranje simptoma. Preporučuje se evaluacija, liječenje i praćenje predškolske djece s povremenom virusnom sipnjom jednako ozbiljno kao što bi se pristupilo i školskoj djeci s astmom.

Perzistiranje astme koja se manifestira u školskoj dobi

Dugotrajne studije pomogle su u identifikaciji kliničkih karakteristika koje su povezane s tijekom astme. Težina bolesti u dječjoj dobi utječe na perzistiranje simptoma u odrasloj dobi. 1964. provedena je longitudinalna studija astme u školske djece (7 godina) u Melburnu, Australiji (127). Ista skupina je reevaluirana i klasificirana u dobi od 35 godina. 77% djece koja su bila kategorizirana kao «blaga sipnja» bilo je bez simptoma u dobi od 35 godina, a samo 23% imalo je trajnu astmu. 50% bolesnika koji su u djetinjstvu kategorizirani kao «astmatičari» i u dobi od 35 godina imali su simptome perzistentne astme (252). Melburnška studija je pokazala da je manja vjerojatnost postizanja i održavanja remisije ukoliko se radi o teškoj astmi (131, 253). Može se zaključiti, što je teža astma u djetinjstvu, manja je vjerojatnost da će simptomi nestati u odrasloj dobi. Djeca s blagom astmom u odrasloj dobi ulaze u remisiju ili imaju blagu bolest.

U studiji u kojoj je praćena kohorta u Novom Zelandu, perzistiranje ili relaps sipnje u dobi od 26 godina javio se s većom prevalencijom u bolesnika koji su bili preosjetljivi na grinju i dlaku mačke, koji su imali izraženu hiperreaktivnost dišnih puteva i smanjenu plućnu funkciju u dobi od 9-21 godine. Rana dob početka sipnje, ženski spol i pušenje bili su prediktori za relaps (254).

Za razliku od do sada spomenutih studija, koje su uključivale neselekcionirane kohorte djece od rođenju ili iz školske populacije, među kojima je veći dio imao blažu bolest, Childhood Asthma Management Program (CAMP) je studija jedinstvena po tome što je ispitivala grupu djece s perzistentnom astmom i pozitivnim metakolinskim testom kao objektivnim pokazateljem hiperreaktivnosti koja se veže uz astmu. Duže trajanje astme bilo je u vezi sa stupnjem hipereaktivnosti i kliničkim pokazateljima težine bolesti, višom razinom IgE, većim brojem perifernih eozinofila i pozitivnim kožnim alergološkim testiranjem (255). Postotak bolesnika s niskim vrijednostima plućne funkcije (FEV1/FVC) u CAMP studiji povećao se s dobi bolesnika, što bi značilo da je pogoršanje plućne funkcije moguće objašnjenje za

ponovno javljanje simptoma astme nakon remisije. To je različito od studija koje su pokazale da se pogoršanje plućne funkcije javlja rano i ne mijenja kasnije sa starenjem (139).
Na temelju našeg istraživanja ne možemo donijeti definitivne zaključke o tijeku astme koja se prvi puta prezentira u školskoj dobi jer je za to potrebno praćenje do u odraslu dob.

Inhalacijski kortikosteroidi i rast

Etiološko liječenje astme za sada nije moguće. Zbog toga je cilj liječenja bolesnika uspješna kontrola bolesti uz dobru kvalitetu života i minimalne nuspojave primijenjenih lijekova (256). Obzirom da inhalacijski kortikosteroidi mogu imati nuspojave, a u dječjoj dobi posebno je važan njihov utjecaj na rast, pratili smo rast i funkciju nadbubrežne žlijezde u bolesnika na inhalacijskim kortikosteroidima.
Trenutno dostupne smjernice preporučuju započinjanje terapije ICS u dozama koje su određene prema težini bolesti, a nakon toga se titriraju stupanj više ili niže ovisno o odgovoru na primijenjenu terapiju (257).
Preporuke za uvođenje terapije ICS u predškolske djece su - česte, perzistentne ili teške epizode sipnje (258) i upotreba simptomatskih lijekova više od 2x tjedno (143). Djeca s čestim epizodama sipnje (najmanje 4 epizode u prethodnoj godini) uz jedan glavni čimbenik rizika (pozitivna obiteljska anamneza za astmu ili osobna za atopijski dermatitis) ili 2-3 sporedna čimbenika (alergijski rinitis, eozinofilija i sipnja bez znakova infekcije gornjih dišnih puteva) imaju povećani rizik za razvoj astme (117). Inhalacijski kortikosteroidi su učinkovita terapija astme kod male djece (149, 259, 260). Internacionalne smjernice za terapiju astme preporučuju primjenu ICS u liječenju djece s astmom mlađe od 4 godine (261). U toj dobnoj skupini ICS kontroliraju simptome (262, 148, 149), smanjuju markere upale (150), poboljšavaju plućnu funkciju i smanjuju bronhalnu hiperreaktivnost (151). Za razliku od toga, kod djece s ponavljajućim epizodama sipnje izazvanim virusnim infekcijama imaju mali ili nemaju učinak (263).
U skladu s ovim spoznajama, terapija inhalacijskim kortikosteroidima započeta je u ovoj dobnoj skupini. Maksimalna dnevna doza od 100 mcg flutikazon propionata dva puta dnevno smatra se adekvatnom u skupini predškolske djece (264). U našem istraživanju, u skupini male djece do dvije godine primijenjena je maksimalna doza 200 mcg flutikazon propionata dnevno.

Astma može utjecati na rast na nekoliko načina. Astma i njena kontrola direktno utječu na rast kao i druge kronične bolesti smanjujući brzinu rasta. Ovo smanjenje brzine rasta nastavlja se u drugo desetljeće i vodi kašnjenju puberteta. Konačno nema smanjenja ciljne visine (177, 178). Ovakva razlika u obrascu rasta nije vezana uz terapiju ICS i izraženija je kod djece s teškom astmom. Loše kontrolirana astma utječe na rast kao i na ciljnu visinu (175, 176). Stupanj funkcije pluća u bolesnika s astmom može utjecati na sistemnu bioraspoloživost ICS. Zbog manjeg promjera dišnih puteva bolesnika s teškom bolešću postoji razlika u odlaganju ICS u dišnim putevima. Zbog toga učinci ICS mogu biti izraženiji u bolesnika s blagom astmom (265, 266).

Studije su pokazale da započinjanje protuupalne terapije na početku bolesti ima bolji učinak nego kada se terapija uvodi nekoliko godina kasnije (267, 268). Kod svih bolesnika u našem ispitivanju terapija je započeta nakon postavljanja dijagnoze astme.

Upotreba kortikosteroida u inhalacijskom obliku ima dokazane prednosti jer smanjuje na minimum sistemni učinak tipično vezan uz oralne kortikosteroide (269). Nedavni podaci pokazuju da uvođenje ICS smanjuje supresiju rasta uzrokovanu astmom zbog bolje kontrole bolesti i manje upotrebe oralnih kortikosteroida (270).

Kada govorimo o inhalacijskim kortikosteroidima i njihovom potencijalu da uzrokuju sistemne nuspojave potrebno je poznavati farmakodinamiku i farmakokinetiku pojedinih vrsta inhalacijskih kortikosteroida prema kojoj se razlikuju. Osim same tvari važan je i oblik lijeka te vrsta VHC pomoću koje se primjenjuju jer o tome također ovisi količina koja ulazi u sistemnu cirkulaciju (154). Zbog smanjenja oralne, a time i sistemne bioraspoloživosti ICS kao i adekvatne primjene efikasne doze, skupina djece predškolske dobi u ovom istraživanju koristila je terapiju preko komorice za primjenu inhalacijske terapije (babyhaler®, aerochamber®).

Neželjeni učinci su predmet zanimanja i opreza za svaku kroničnu terapiju u pedijatriji, osobito ICS (271). Postoji zabrinutost o njihovom utjecaju na rast i ciljnu visinu. Interakcija kortikosteroida s hormonom rasta i regulacijom rasta je kompleksna. Akutno izlaganje kortikosteroidima može povećati otpuštanje HR (272), ali dugotrajna primjena smanjuje njegovo otpuštanje (273). Oni također mogu inhibirati utjecaj hormona rasta na ciljna tkiva i smanjiti aktivnost IGF-1 (274). Utjecaj sistemnih kortikosteroida na rast ovisi o dozi (275). Svi ICS teoretski mogu uzrokovati usporenje rasta ukoliko se primjenjuju u dovoljno visokoj dozi. Zbog toga se preporučuje redovito praćenje rasta.

Cilj ovog istraživanja bio je ispitati rast djece s astmom koja kroz pet godina praćenja uzimaju ICS, bilo kao monoterapiju ili u kombinaciji s drugim lijekovima.

Neki aspekti procjene sigurnosti primjene ICS jedinstveni su za predškolsku djecu zbog velike brzine rasta i nešto drugačijeg metabolizma u toj dobi. Brzi rast u prve 2-3 godine je pod utjecajem faktora sličnih onima koji kontroliraju fetalni rast (171), što čini malu djecu osjetljivijom na štetne učinke ovih lijekova i/ili bolesti. Zbog toga se zaključci iz ispitivanja odraslih i školske djece ne mogu nekritično prenijeti na mlađu djecu (171).

Rast je kompleksan proces koji ovisi o pulsatilnom, uglavnom noćnom, otpuštanju HR, kasnije i spolnih hormona (274). Prematurno rođena djeca ili ona rođena s niskom tjelesnom težinom obzirom na gestacijsku dob, pokazuju u prvoj, a katkad i do 2. godine «catch-up growth» zbog čega nisu uključena u ispitivanje. Djeca koja su izuzetno visoka ili niska, pretila ili slabo uhranjena, mogu imati drugačiju brzinu rasta od standardnih vrijednosti (276, 277). Zbog toga smo u ispitivanje uključili samo djecu koja su visinom 5. – 95. centile za dob.

Rast djece s astmom prati se u različitim periodima – do 3 mjeseca, dužem od 3 mjeseca ali kraćem od vremena za postizanje ciljne visine u odrasloj dobi ili tijekom više godina sve do odrasle dobi.

Kratkoročne studije prate rast potkoljenice knemometrijom kroz nekoliko tjedana i pokazuju da učinak ICS na rast ovisi o dozi i da niže doze nemaju učinak. Različit je utjecaj na krivulju rasta ovisno o dozi ali i vrsti inhalacijskog kortikosteroida. Flutikazon propionat u dozi 200 i 400 mcg dnevno nije utjecao na brzinu rasta potkoljenice. Budesonid u dozi 400 mcg dnevno značajno je utjecao na brzinu rasta potkoljenice (278). Kliničke implikacije ovih studija trebaju dalju procjenu budući da brzina rasta potkoljenice kroz 1 mjesec i promjene u brzini rasta potkoljenice izazvane kortkosteroidima slabo objašnjavaju varijacije u linearnoj brzini rasta kroz godinu dana. Knemometrija je vrlo osjetljiva metoda praćenja rasta. Ukoliko egzogeni kortikosteroid nema utjecaj na rast potkoljenice u dobro vođenoj knemometrijskoj studiji, malo je vjerojatno da će biti vezan uz dugoročnu supresiju rasta.

Veliki broj studija evaluirao je utjecaj inhalacijskih kortikosteroida na rast kroz period od 1 do 13 godina, većina je provedena među školskom djecom. Meta-analiza 21 studije usporedila je dosegnutu visinu s predmijevanom u djece s astmom koja su bila na terapiji ICS i oralnim kortikosteroidima (279). Značajno, iako blago, usporenje rasta nađeno je u djece koja su primala oralne kortikosteroide, dok su djeca na ICS dostigla odraslu visinu. Nadalje, nije bilo

statističke povezanosti između visokih doza ili duže primjene ICS i usporenja rasta. Praćenje rasta djece s astmom u ambulantama opće prakse pokazalo je da samo dnevne doze od 400 mcg dnevno i više utječu na rast. Utjecaj na rast međutim bio je manji nego utjecaj lošijeg socioekonomskog statusa i teške astme (176). Ova studija pokazala je koliko su važni i drugi faktori u studijama o praćenju rasta i kako ih treba uzeti u obzir.

Beklometazon dipropionat značajno je utjecao na rast u dozi 400 mcg i više no doza u navedenom istraživanju bila je znatno viša od preporučene za kontrolu trajne blage astme (280, 281). Redukcija rasta uočena je u prva 3 mjeseca praćenja, nakon ovog razdoblja brzina rasta u grupi na beklometazon dipropionatu i placebo grupi bila je jednaka (279). Slični su rezultati dobiveni i za budesonid, u dozi do 400mcg dnevno nije utjecao na rast dok je grupa koja je uzimala višu dozu imala manju i brzinu rasta i plućnu funkciju, što indicira da ili visoke doze ili loša kontrola astme (ili oboje) utječe na rast (173). Najveća studija do sada pratila je 1000 bolesnika u dobi 5 do 12 godina i uspoređivala rast kroz 4,3 godine na terapiji budesonidom 400 mcg dnevno, nedokromilom 16mg dnevno i placebom. U prvoj godini terapije srednja brzina rasta u grupi na budesonidu bila je značajnije manja nego u druge dvije grupe, ali rast u zadnje tri godine bio je podjednak u sve tri grupe. Na kraju istraživanja koštana dob, očekivana dosegnuta visina i pubertetski razvoj prema Tanneru bio je sličan u sve tri grupe (282). Flutikazon propionat u dozi 100 ili 200 mcg dnevno nije prema studijama utjecao na rast (283).

Ovisno o dobi djeca su različito osjetljiva na efekt retardacije rasta ICS; djeca 4 do 10 godina su osjetljivija nego djeca u pubertetu. Većina liječnika smatra da je najvažniji rezultat rasta visina dosegnuta u odrasloj dobi i da je glavno pitanje da li kratkoročno usporenje brzine rasta konačno vodi smanjenoj visini u odrasloj dobi.

Praćenje tjelesne visine visinomjerom je široko prihvaćeno kao najpouzdanija metoda mjerenja tjelesne visine, a period od 1 godine dovoljno dug da se izbjegnu sezonske varijacije rasta (284). U našem istraživanju, tjelesnu visinu pratili smo visinomjerom. Knemometrijsko mjerenje slabije korelira s dosegnutom visinom i precjenjuje eventualni utjecaj ICS na rast (285, 286).

U školske djece ICS utječu na rast u kratkoročnim studijama (2 tjedna) (287), srednje dugotrajnim studijama (3-12 mjeseci) (288) i dugotrajnim studijama praćenja rasta (4-6 godina) (282) iako na ciljnu visinu u jednoj provedenoj studiji nisu utjecali (172).

Djeca u dobi od 2-5 godina liječena FP (190-565 mcg dva puta dnevno) također su pokazala značajno smanjenje brzine rasta u usporedbi s placebom, iako se na kraju istraživanja SDS za visinu nije značajno razlikovao (289).

Ispitivanjem naših bolesnika koji su uzimali ICS kao monoterapiju ili u kombinaciji s drugim lijekovima nismo uočili supresiju rasta kroz period praćenja 5 godina. Prosječno trajanje terapije u našoj studiji je 48 mjeseci. Zbog relativno malog uzorka, nepostojanja kontrolne grupe koja nije bila na terapiji ICS i smanjenja varijabilnosti promatrane varijable, tjelesnu visinu izrazili smo kao SDS za tjelesnu visinu i usporedili je na početku i na kraju ispitivanja. Razlika SDS na kraju u odnosu na početak ispitivanja nije bila statistički značajna.

Sistemne nuspojave mogu se pojaviti kod bilo kojeg ICS ukoliko se primijeni u dovoljno visokoj dozi. Retardacija rasta javlja se kod niskih do srednjih doza ovisno o ICS i obliku primjene (290). Brzina rasta smanjena je u prvih 6 mjeseci do godinu dana terapije i nakon toga se vraća u normalu. Učinak je obično mali (ukupno 1-2 cm) i nije kumulativan. Iako ne postoje dokazi za „catch-up growth“, trenutno studije sugeriraju da ICS nemaju učinak na postizanje očekivane adultne visine. Pretpostavlja se da djeca nastavljaju rasti ali dulje vrijeme (291). Zbog toga se učinak ICS na visinu često karakterizira kao retardacija rasta a ne supresija (292). Iako se brzina rasta vraća u normalu unutar nekoliko godina nakon započinjanja terapije ICS (rezultat je deficit u visini koji nije progresivan), dugotrajni učinci inicijalnog smanjenja brzine rasta na konačnu visinu u odrasloj dobi su još uvijek nejasni.
Nedavno objavljena studija (292) pokazala je da smanjenje postignute visine vezano uz terapiju ICS u djece prije puberteta perzistira kao redukcija visine u odrasloj dobi, iako smanjenje nije niti progresivno niti kumulativno. Međutim u navedenoj studiji primijenjena je doza od 400 mcg budesonida kako bi se osigurao dobar terapijski učinak i kod djece s blagom i umjerenom astmom.

Najozbiljnije nuspojave ICS su osteoporoza, supresija rasta, adrenalna insuficijencija, katarakta i glaukom (293). Utjecaj na os HHN moguća je nuspojava primjene inhalacijskih kortikosteroida.

Jednokratno mjerenje jutarnje koncentracije kortizola u serumu manje je senzitivna metoda praćenja osi HHN od mjerenja koncentracije kortizola u 24h urinu (294, 295). Obzirom da se radilo o bolesnicima i izvan naše županije, koji su praćeni ambulantno, te zbog nemogućnosti adekvatne kontrole skupljanja 24h urina, odlučili smo se za jednokratno mjerenje jutarnje koncentracije kortizola u serumu.

Kako bismo utvrdili eventualni sistemni učinak ICS na os HHN pratili smo jutarnju koncentraciju ACTH i kortizola na početku i na kraju ispitivanja. Vrijednosti na kraju ispitivanja nisu se statistički značajno razlikovale u grupi naših bolesnika. Lokalne nuspojave terapije nismo uočili.

6. ZAKLJUČAK

Na temelju petogodišnjeg praćenja bolesnika koji su podijeljeni u fenotipove prema PRACTALL-smjernicama, možemo zaključiti da u analiziranom uzorku bolesnika:

1. Nema statistički značajne razlike učestalosti određenog fenotipa astme u dobnim skupinama starijim od 3 godine u kojima je alergijska astma najčešći fenotip. Suprotno dosadašnjim istraživanjima, alergijska astma najčešći je fenotip već u predškolskoj dobi.

2. Prevalencija alergijske astme se povećavala, a nealergijske astme smanjivala s dobi.

3. Virusima inducirana astma češći je fenotip u mlađoj dok je astma potaknuta fizičkim naporom češća u starijoj dobi. Prevalencija virusima inducirane astme smanjuje se s dobi.

4. U fenotipovima virusima, fizičkim naporom inducirane astme i male djece do 2 godine, moguća je prisutnost atopije. Najčešće zabilježeni alergen u svim dobnim skupinama je grinja (*Dermatophagoides pteronyssinus*). Obzirom na visoku učestalost alergijske preosjetljivosti u svim dobnim skupinama i fenotipovima, indicirano je alergološko testiranje u svih bolesnika s novodijagnosticiranom astmom kako bi se roditelji uputili o uređenju okoliša i pratila eventualna povezanost smetnji s pojedinim alergenima. Visoka učestalost alergijske preosjetljivosti u skupini male djece do 2 godine i virusima induciranoj astmi nalaže praćenje bolesnika jer se ne radi o prolaznoj virusnoj sipnji.

5. Alergijska astma značajno je češće dobro kontrolirana od drugih fenotipova. Primjena inhalacijskih kortikosteroida prema smjernicama kod ovog fenotipa je učinkovita te se može očekivati dobra kontrola bolesti u dužem periodu i uz monoterapiju ICS.

6. Kontrola astme bolja je u višim dobnim skupinama. U najmlađoj dobnoj skupini najveći je broj bolesnika s lošom kontrolom bolesti. Prateći kontrolu bolesti prema fenotipu astme, najveći izazov u postizanju dobre kontrole bolesti predstavlja virusima inducirana astma koja je češća u predškolske djece. Ostaje upitno koja je optimalna terapija za poremećaje sipnje u ranom djetinjstvu.

7. Kod većine bolesnika, bez obzira na fenotip, može se očekivati višegodišnje liječenje što potvrđuje da je astma kronična bolest bez obzira na fenotip.

8. Inhalacijski kortikosteroidi, u dozama preporučenim prema smjernicama, prateći težinu i kontrolu bolesti, ne utječu na linearan rast niti pokazuju supresivan učinak na os hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda. Obzirom na moguće nuspojave i individualnu osjetljivost na učinak ICS, preporučuje se redovito praćenje rasta i funkcije nadbubrežne žlijezde u djece koja uzimaju ICS.

Dodatni zaključci:

a) Primjenom PRACTALL-smjernica (određenih kliničkih parametara) moguće je većinu bolesnika klasificirati u pojedini fenotip. Za takvu klasifikaciju potrebno je definirati parametre podjele, educirati roditelje o vezi simptoma i okidača i pravilno voditi dnevnike smetnji i potrošnje kratkodjelujućih beta2-agonista uz redovite kontrole.

b) Dio praćenih bolesnika zadovoljava kriterije za dva fenotipa. Moguće je da se radi o novim, za sada nepoznatim fenotipovima.

c) Bolest koja se kasnije prezentira kao alergijska astma, u ranijim godinama prezentira se kao virusima inducirana, bez obzira na prisutnost atopije. Moguće je da je ekspresija fenotipa astme funkcija dobi.

d) Kod većine bolesnika fenotip je bio stabilan. U predškolske djece češće se može očekivati promjena fenotipa nego u kasnijoj dobi.

e) Alergijski rinitis, kao pridružena bolest, zastupljeniji je u djece s alergijskom astmom, dok je značajno manje zastupljen u djece mlađe od 2 godine u odnosu na stariju djecu.

f) Nema razlike u prevalenciji atopijskog dermatitisa i pozitivne atopijske obiteljske anamneze astme u različitim fenotipovima. Pozitivna obiteljska i osobna atopijska anamneza može se očekivati kod bolesnika sa svim fenotipovima.

7. LITERATURA

1. Global Initiative for Asthma: Global Strategy for Asthma Managment and Prevention, NHLBI/WHO Workshop Report, Updated 2003. London: Global Initiative for Asthma; November 2003. Available at: http://www.ginasthma.com/wr_clean.pdf.Accessed August 20,2004.

2. Redington AE, Howarth PH. Airway wall remodelling in asthma. Thorax 1997;52:310-2.

3. Barnes PJ. Pathophysiology of asthma. Br J Clin Pharmacol 1996;42:3–10.

4. Burney PGJ, Chinn S, Rona RJ. Has the prevalence of asthma increased in children? Evidence from the national study of health and growth 1973-86. Br Med J 1990;300:306-10.

5. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Moorman JE, Gwynn C, Redd SC. Surveillance for asthma--United States, 1980-1999. Morb. Mortal. 2002 Wkly. Rep. 51(SS-1): 1-13.

6. Hafner – Kavurić C, Šišul N, Zgrablić M. Zaštita astmatičnog djeteta i epidemiologija alergijskih bolesti u Istri. Arhiv ZMD 1979;25:75-9.

7. Kolbas V. Važnost ranog otkrivanja i prevencije dječje astme. Lij Vjes 1979;101:457-61.

8. Ronchetti R, Villa MP, Barreto M, Rota R, Pagani J, Martella S, et al. Is the increase in childhood asthma coming to an end? Findings from three surveys of schoolchildren in Rome, Italy. Eur Respir J 2001, 17:881-6.

9. Goodman DC, Lozano P, Stukel TA, Chang C, Hecht J. Has asthma medication use in children become more frequent, more appropriate, or both? Pediatrics 1999;104:187-94.

10. Anderson HR. Prevalence of asthma. BMJ 2005;330:1038-9.

11. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma an Allergies in Childhood (ISAAC): Eur Resp J 1998; 12:315-35.

12. Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, Lai CKW, Strachnan DP, Weiland SK, et al. ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. Lancet 2006; 368:733-43.

13. Braun-Fahrlander C, Gassner M, Grize L, Takken-Sahli K, Neu U, Sticker T, et al. Swiss Study on Childhood Allergy and Respiratory symptoms; Air Pollution (SCARPOL) team. No further increase in asthma, hay fever and atopic sensitisation in adolescents living in Switzerland. Eur Respir J 2004; 23:407-13.

14. Lodrup Carlsen KC, Haland G, Devulapalli CS, Munthe-Kaas M, Pettersen M, Granum B et al. Asthma in every fifth child in Oslo, Norway: a 10 year follow up of a birth cohort study. Allergy 2006; 61:454-60.

15. Anderson HR, Ruggles R, Strachan DP, Austin JB, Burr M, Jeffs D, et al. Trends in prevalence of simptoms of asthma, hay fever, and eczema in 12-14 year olds in the British Isles, 1995-2002:questionnaire survey. BMJ 2004;328:1052-3.

16. Robertson CF, Roberts MF, Kappers JH. Asthma prevalence in Melbourne schoolchildren: have we reached the peak? Med J Aust 2004;180:273-6.

17. Akinbami LJ, Schoendorf KC. Trends in childhood asthma: prevalence, healthe care utilization, and mortality. Pediatrics 2002;110:315-22.

18. Mitchell E. International trends in hospital admission rates for asthma. Arch Dis Child 1985;60:376-8.

19. Ng TP, Niti M, Tan WC. Trends and ethnic differences in asthma hospitalization rates in Singapore, 1991 to 1998. Ann Allergy Asthma Immunol 2003;90:51-5.

20. Patel SP, Järvelin MR, Little MP. Systematic review of worldwide variations of the prevalence of wheezing symptoms in children. Environ Health 2008; 7:57.

21. Stipić-Marković A, Pevec B, Radulović Pevec M, Čustović A. Prevalencija simptoma astme, alergijskog rinitisa i konjunktivitisa te atopijskog ekcema: ISAAC u populaciji školske djece u Zagrebu. Acta Med Croatica 2003;57:281-5.

22. Stipić-Marković A, Pevec B, Radulović Pevec M, Ćustović A, Predović J. Allergic diseases in relationship with environmental factors in a population of school children in Zagreb, Croatia. Arh Hig Rada Toksikol 2004; 55:221-8.

23. Banac S, Tomulić KL, Ahel V, Rozmanic V, Simundic N, Zubović S, et al. Prevalence of asthma and allergic diseases in Croatian children is increasing: survey study. Croat Med J 2004;45:721-6.

24. Munivrana H, Vorko-Jovic 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 Sci Monit 2007;13:505-9.

25. Yunginger JW, Reed CE, O'Connel EJ, Melton J, O'Fallon WM, Silverstein MD. A community-based study of the epidemiology of asthma. Incidence rates, 1964-1983. Am Rev Respir Dis 1992;146:888-94.

26. Anderson HR, Pottier AC, Strachan DP. Asthma from birth to age 23: incidence and relation to prior and concurrent atopic disease. Thorax 1992;47:537-42.

27. Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy? Thorax 1999;54:268-72.

28. Martinez FD. Viruses and atopic sensitization in the first years of life. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:S95-9.

29. Burrows B, Martinez FD, Halonen M, Barbee RA, Cline MG. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens N Engl J Med 1989;320:271-7.

30. The Allergy Report (2000) Overview of allergic diseases: diagnosis, management and barriers to care. Vol 1. Milwaukee: American Academy of allergy, Asthma, and Immunology

31. Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C, Liard R, Neukirch F. Perennial rhinitis: an independent risk factor for asthma in nonatopic subjects: results from the European Community Respiratory Health Survey. J Allergy Clin Immunol 1999;104:301-4.

32. Sibbald B, Rink E. Epidemiology of seasonal and perennial rhinitis: clinical presentation and medical history. Thorax 1991;46:895-901.

33. Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. J Allergy Clin Immunol 2003;112:118-27.

34. Lan S, Nickel R, Niggermann B, Gruber S, Sommerfeld C, Illi S. The development of childhood asthma: lessons from the German Multicentre Allergy Study (MAS). Paediatr Respir Rev 2002;3:265-72.

35. Barbato A, Turato G, Baraldo S, Bazzan E, Calabrese F, Tura M, et al. Airway inflammation in childhood asthma. Am J Respir Crit Care Med 2003;168:798-803.

36. Haley KJ, Sunday ME, Wiggs BR, Kozakewich HP, Reilly JJ, Mentzer SJ, et al. Inflammatory cell distribution within and along asthmatic airways. Am J Respir Crit Care Med 1998;158:565-72.

37. Kraft M, Djukanovic R, Wilson S, Holgate ST, Martin RJ. Alveolar tissue inflammation in asthma. Am J Respir Crit Care Med 1996;154:1505-10.

38. Vignola AM, Chanez P, Campbell AM, Souques F, Lebel B, Enander I, et al. Airway inflammation in mild intermittent and in persistent asthma. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:403-9.

39. Hamid QA, Minshall EM. Molecular pathology of allergic disease: I: lower airway disease. J Allergy Clin Immunol 2000;105:20-36.

40. Chung KF, Barnes PJ. Cytokines in asthma. Thorax 1999;54:825-57.

41. Agrawal DK, Shao Z. Pathogenesis of allergic airway inflammation. Curr Allergy Asthma Rep 2010;10:39-48.

42. Gagro A. Astma u djece. Acta Med Croatica 2011;65:169-79.

43. Busse WW, Lemanske RF. Asthma. N Engl J Med 2001;344:350-62.

44. Lambrecht B, Hammad H. The role of dendritic and epithelial cells as master regulators of allergic airway inflammation. Lancet 2010; 376:835-43.

45. Noah TL, Becker S. Chemokines in nasal secretions of normal adults experimentally infected with respiratory syncytial virus. Clin Immunol 2000;97:43-9.

46. Sly PD, Boner AL, Björksten B, Bush A, Custovic A, Eigenmann PA, et al. Early identification of atopy in the prediction of persistent asthma in children. Lancet 2008;372:1100-6.

47. Bullens DM, Truyen E, Coteur L, Dilissen E, Hellings PW, Dupont LJ, et al. IL-17 mRNA in sputum of asthmatic patients: linking T cell driven inflammation on granulocytic influx? Respir Res 2006;7:135.

48. Soroosh P, Doherty TA. Th9 and allergic disease. Immunology 2009;127:450-8.

49. Rothenberg ME. Eosinophilia. N Engl J Med 1998;338:1592-600.

50. Sly PD, Holt PG. Role of innate immunity in the development of allergy and asthma. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2011;11:127-31.

51. Sly PD. The early origins of asthma: who is really at risk? Curr Opin Allergy Clin Immunol 2011;11:24-8.

52. Guerra S, Martinez F. Asthma genetics: from linear to multifactorial approaches. Ann Rev Med 2008; 59:327-41.

53. Von Mutius E. Gene-environment interactions in asthma. J Allergy Clin Immunol 2009; 123:3-11.

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

55. Breckler LA, Hale J, Jung W, Westcott L, Dunstan JA, Thornton CA, et al. Modulation of in vivo and in vitro cytokine production over the course of pregnancy in allergic and nonallergic mothers. Pediatr Allergy Immunol 2010; 21:14-21.

56. Prescott SL, Breckler LA, Witt CS, Smith L, Dunstan JA, Christiansen FT. Allergic women show reduced T helper type 1 alloresponses to fetal human leucocyte antigen mismatch during pregnancy. Clin Exp Immunol 2010; 159:65-72.

57. Johannsen H, Prescott SL. Practical prebiotics, probiotics and synbiotics for allergists: how useful are they? Clin Exp Allergy 2009;39:1801-14.

58. Camargo Jr CA, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, Rich-Edwards JW, Weiss ST, Gold DR, et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. Am J Clin Nutr 2007;85:788-95.

59. Gelfand DV. Pediatric asthma: a different disease. Proc Am Thorac Soc 2009 1;6:278-82.

60. Midodzi WK, Rowe BH, Majaesic CM, Saunders LD, Senthilselvan A. Early life factors associated with incidence of physician-diagnosed asthma in preschool children: results from the Canadian Early Childhood Development cohort study. J Asthma 2010; 47:7-13.

61. Wills-Karp M, Santeliz J, Karp CL. The germless theory of allergic disease: revisiting the hygiene hypothesis. Nat Rev Immunol 2001;1:69–75.

62. Finn PW, Bigby TD. Innate immunity and asthma. Proc Am Thorac Soc. 2009;6:260-5.

63. Maier RM, Palmer MW, Andersen GL, Halonen MJ, Josephson KC, Maier RS, et al. Environmental determinants of and impact on childhood asthma by the bacterial community in household dust. Appl Environ Microbiol 2010;76:2663-7.

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

65. Illi S, von Mutius E, Lau S, Niggemann B, Grüber C, Wahn U. Perennial allergen sensitization early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. Lancet 2006;368:763-70.

66. Schwarze J, Gelfand EW. Respiratory viral infections as promoters of allergic sensitization and asthma development. Eur Respir J 2002;19:341-9.

67. Peat JK, Salome CM, Woolcock AJ. Longitudinal changes in atopy during a 4-year-period: relation to bronchial hyperresponsiveness and respiratory symptoms in a population sample of Australian schoolchildren. J Allergy Clin Immunol 1990;85:65-74.

68. Halonen M, Stern D, Taussig LM, Wright AL, Ray CG, Martinez FD. The predictive relationship between serum IgE levels and subsequent incidence of lower respiratory illnesses and eczema in infants. Am Rev Respir Dis 1992;146:866-70.

69. Martinez FD. Asthma phenotypes. Wheezy infants and wheezy children. Immunol Allergy Clin North Am 1998;18:25-33.

70. Holt PG, Rowe J, Kusel M, Parsons F, Hollams EM, Bosco A, et al. Toward improved prediction of risk for atopy and asthma among preschoolers: a prospective cohort study. J Allergy Clin Immunol 2010;125:653-9.

71. Subrata LS, Bizzintino J, Mamessier E, Bosco A, McKenna KL, Wilkström ME, et al. Interactions between innate antiviral and atopic immunoinflammatory pathways precipitate and sustain asthma exacerbations in children. J Immunol 2009;183:2793-800.

72. Holt PG, Strickland DH. Interactions between innate and adaptive immunity in asthma pathogenesis: new perspectives from studies on acute exacerbations. J Allergy Clin Immunol 2010;125:963-72.

73. Bochkov YA, Hanson KM, Keles S, Brockman-Schneider RA, Jarjour NN, Gern JE. Rhinovirus-induced modulation of gene expression in bronchial epithelial cells from subjects with asthma. Mucosal Immunol 2010;3:69-80.

74. Hollams E, Hales B, Bachert C, Huvenne W, Parsons F, de Klerk NH, et al. Th2-associated immunity to bacteria in asthma in teenagers and susceptibility to asthma. Eur Respir J 2010; 36:509-16.

75. Garcia-Marcos L, Canflanca IM, Garrido JB, Varela AL, Garcia-Hernandez G, Guillen Grima F, et al. Relationship of asthma and rhinoconjunctivitis with obesity, exercise and Mediterranean diet in Spanish schoolchildren. Thorax 2007;62:5003-8.

76. Ball T, Castro-Rodriguez JA, Griffith K, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Siblings, day care attendance and the later risk of asthma and frequent wheeze in children. New Engl J Med 2000;343:538-43.

77. Hesselmar B, Aberg N, Aberg B, Eriksson B, Bjorksten B. Does early exposure to cat or dog protect against later allergy development? Clin Exp Allergy 1999;29:611-7.

78. Ernst P, Cormier Y. Relative scaricity of asthma and atopy among rural adolescents raised on a farm. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1563-6.

79. Gereda JE, Leung DY, Thatayatikom A, Streib JE, Price MR, Klinnert MD, et al. Relation between house-dust endotoxin exposure, type 1 T-cell development, and allergen senzitization in infants at high risk of asthma. Lancet 2000;355:1690-3.

80. Guerra S, Lohman IC, Halonen M, Martinez FD, Wright AL. Reduced interferon gamma production and soluble CD14 levels in early life predict recurrent wheezing by 1 year of age. Am J Respir Crit Care Med 2004;169:70-6.

81. Stern DA, Guerra S, Halonen M, Wright AL, Martinez FD. Low IFN-gamma production in the first year of life as a predictor of wheeze during childhood. J Allergy Clin Immunol 2007;120:835-41.

82. Kuwano K, Bosken CH, Pare PD, Bai TR, Wiggs BR, Hogg JC. Small airway dimensions in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1993;148:1220-5.

83. Hossain S. Quantitative measurement of bronchial muscle in men with asthma. Am Rev Respir Dis 1973;107:99-109.

84 Dixon AE, Irvin CG. Early intervention of therapy in asthma. Curr Opin Pulm Med 2005;11:51-5.

85. Haahtela T, Järvinen M, Kava T, Kiviranta K, Koskinen S, Lehtonen K, et al. Comparison of a β2-agonists, terbutaline, with an inhaled corticosteroid, budesonide, in newly detected asthma N Engl J Med 1991;325:388-92.

86. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1720-45.

87. Holgate ST. Has the time come to rethink the pathogenesis of asthma? Curr Opin Allergy Clin Immunol 2010,10:48-53.

88. Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. Lancet 2008;372:1107-19.

89. Turato G, Barbato A, Baraldo S, Zanin ME, Bazzan E, Lokar-Oliani K, et al. Nonatopic children with multitrigger wheezing have airway pathology comparable to atopic asthma. Am J Respir Crit Care Med 2008;178:476-82.

90. Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy? Thorax 1999;54:268-72.

91. Woodcock A, Forster L, Matthews E, Martin J, Letley L, Vickers M, et al; Medical Research Coucil General Practice Research Framework. Control of exposure to mite allergen and allergen-impermeable bed covers for adults with asthma. N Engl J Med 2003;349:225-36.

92. Barnes PJ. Is there role for immunotherapy in the treatment of asthma? No. Am J Respir Crit Care Med 1996;154:1277-28.

93. Holgate ST, Davies DE, Lackie PM, Wilson SJ, Puddicombe SM, Lordan LJ. Epithelial-mesenchymal interactions in the pathogenesis of asthma. J Allergy Clin Immunol 2000;105:193-204.

94. Holgate ST. Asthma: more than an inflammatory disease. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2002;2:27-9.

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

96. Tschernig T, Debertin AS, Paulsen F, Kleemann WJ, Pabst R. Dendritic cells in the mucosa of the human trachea are not regularly found in the first year of life. Thorax 2001; 56:427-31.

97. Matzinger P. Friendly and dangerous signals: is the tissue in control? Nat Immunol 2007; 8:11-3.

98. Dahl R, Bjermer L. Nordic consensus report on asthma management. Nordic Asthma Consensus Group. Respir Med 2000;94:299-327.

99. Global Strategy for Asthma Management and prevention. 2nd ed. Bethesda: National Institutes of Health; 2002.

100. British guideline on the management of asthma. Thorax 2003;58:1-94.

101. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Götz M, et al; European Pediatric Asthma Group. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. Allergy 2008;63:5-34.

102. Rice JP, Saccone NL, Rasmussen E. Definition of the phenotype. Adv Genet 2001;42:69-76.

103. Siroux V, Garcia-Aymerich J. The investigation of asthma phenotypes. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2011; 11:393-9.

104. Han MK, Agusti A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPB. Am J Respir Crit Care Med 2010;182:598-604.

105. Wenzel SE. Eosinophils in asthma: closing the loop or opening the door? N Engl J Med 2009;360:1026-8.

106. Bradding P, Green RH. Subclinical phenotypes of asthma. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2010;10:54-9.

107. Spycher BD, Silverman M, Kuehni CE. Phenotypes of childhood asthma: are they real? Clin Exp Allergy 2010; 40:1130-41.

108 Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. N Engl J Med 1995;332:133-8.

109. Baena-Cagnani C, Rossi GA, Canonica GW. Airway remodeling in children: when does it start? Curr Opin Allergy Clin Immunol 2007; 7:196-200.

110. Wilson N. The significance of early wheezing. Clin Exp Allergy 1994;234:522-9.

111. Stein RT, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Lombardi E, Taussig L, et al. Peak flow variability, metacholine responsivness and atopy as markers for detecting different wheezing phenotypes in childhood. Thorax 1997;52:946-52.

112. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and the subsequent risk of wheezing and allergic sensitization by the age 13. Lancet 1999;354:541-5.

113. Turner SW, Palmer LJ, Rye PJ, Gibson NA, Judge PK, Cox M, et al. The relationship between infant airway function, childhood airway responsiveness, and asthma.Am J Respir Crit Care Med 2004;169:921-7.

114. Sears MR, Greene JM, Willian AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. N Engl J Med. 2003;349:1414-22.

115. Carlsen KH. What distinguishes the asthmatic amongst the infant wheezers? Pediatr Allergy Immunol 1997;8:40-5.

116. Taussig LM. Wheezing in infancy: when is it asthma? Pediatr Pulmonol 1997;16:90-1.

117. Castro-Rodriguez JA, Wright AL, Taussig LM, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. Am J Resp Crit Care Med 2000;162: 1403-6.

118. Anderson HR. The epidemiological and allergic features of asthma in the New Guinea Highlands. Clin Allergy 1974;4:171-83.

119. Von Mutius E, Martinez FD, Fritzsch C, Nicolai T, Roell G, Thie-mann HH. Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. Am J Respir Crit Care Med 1994;149:358-64.

120. Flynn MG. Respiratory symptoms of rural Fijian and Indian children in Fiji. Thorax 1994;49:1201-4.

121. Yemaneberhan H, Bekele Z, Venn A, Lewis S, Parry E, Britton J. Prevalence of wheeze and asthma and relation to atopy in urban and rural Ethiopia. Lancet 1997;350:85-90.

122. Penny ME, Murad S, Madrid SS, Herrera TS, Pińeiro A, Cacares DE, et al. Respiratory symptoms, asthma, exercise test spirometry, and atopy in schoolchildren from a Lima shanty town. Thorax 2001;56:607-12.

123. Jayaram L, Pizzichini MM, Cook RJ, Boulet LP, Lemière C, Pizzichini E, et al. Determining asthma treatment by monitoring sputum cell counts: effect on exacerbation. Eur Respir J 2006;27:483-94.

124. Stelmach I, Grzelewski T, Majak P, Jerzynska J, Stelmach W, Kuna P. Effect of different antiasthmatic treatments on exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma. J Allergy Clin Immunol 2008;121:383-9.

125. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, Jia G, Abbas AR, Ellwanger A, et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. Am J Respir Crit Care Med 2009;180:388-95.

126. Horner CC, Strunk R.C. Age-related changes in the asthmatic phenotype in children. Curr Opin Pediatr 2007;19:295-9.

127. Phelan PD, Robertson CF, Olinsky A. The Melbourne Asthma Study: 1964-1999. J Allergy Clin Immunol 2002; 109:189-94.

128. Bronnimann S, Burrows B. A prospective study of the natural history of asthma. Remission and relapse rates. Chest 1986; 90:480-4.

129. Van den Toorn LM, Overbeek SE, de Jongste JC, Leman K, Hoogsteden HC, Prins JB. Airway inflammation is present during clinical remission of atopic asthma. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:2107-33.

130. McNicol KN, Williams HB. Spectrum of asthma in children. I. Clinical and physiological components. Br Med J 1973;4:7-11.

131. Martin AJ, Landau LI, Phelan PD. Lung function in young adults who had asthma in childhood. Am Rev Respir Dis 1980; 122:609-16.

132. Berhane K, McConnell R, Gilliland F, Islam T, Gauderman WJ, Avol E, et al. Sex-specific effects of asthma on pulmonary function in children. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:1723-30.

133. Weiss ST, Tostenson TD, Segal MR, Tager IB, Redline S, Speizer FE. Effects of asthma on pulmonary function in children: a longitudinal population-based study. Am Rev Respir Dis 1992;145:58-64.

134. Saglani S, Payne DN, Jin J, Wang Z, Nicholson AG, Bush A, et al. Early detection of airway wall remodeling and eosinophilic inflammation in preschool wheezers. Am J Respire Crit Care Med 2007;176:858-64.

135. Holgate ST, Leung DYM, Ledford DK. Epithelium dysfunction in asthma. J Allergy Clin Immunol 2007;120:1233-44.

136. Holgate S, Polosa R. The mechanisms, diagnosis, and management of severe asthma in adults. Lancet 2006;368:780-93.

137. Marguet C, Jouen-Boedes F, Dean TP, Warner JO. Bronchoalveolar cell profiles in children with asthma, infantile wheeze, chronic cough, or cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:1533-40.

138. Covar RA, Szefler SJ, Zeiger RS, Sorkness CA, Moss M, Mauger DT, et al. Factors associated with asthma exacerbation during a long-term clinical trial of controller medications in children. J Allergy Clin Immunol 2008;122:741-7.

139. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. N Engl J Med 2000;343:1054-63.

140. Murray CS, Woodcock A, Langley SJ; the IFWIN study team. Secondary prevention of asthma by the use of inhaled fluticasone propionate in wheezy infants (IFWIN): double-blind, randomized, controlled study. Lancet 2006;368:754-62.

141. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szefler SJ, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. N Engl J Med 2006;354:1985-97.

142. Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. N Engl J Med 2006;354:1998-2005.

143. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 2. Clinical Practice Guidelines. Guidelines for the Diagnosis and Managment of Asthma. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institute;1997.NIH Publ.No.97-4051.

144. Skoner DP (1999). Why preschool children are falling through the cracs. Program and Abstracts of the 1999 Annual Meeting of the American College of Allergy, Asthma, and Immunology; November 12-17;Chicago, IL

145. Laitinen LA, Laitinen A, Haathela T. Airway mucosal inflammation even in patients with newly diagnosed asthma. Am Rev Respir Dis 1993;147:697-704.

146. Jefferey PK, Godfrey RWA, Ädelroth E, Nelson F, Rogers A, Johansson S-Å. Effects of treatment on airway inflammation and thickening of reticular collagen in asthma: a quantitative light and electron microscopic study. Am Rev Respir Dis 1992;145:890-9.

147. Verona E, Petrov D, Cserhati J, Hofman J, Geppe N, Medley H, et al. Fluticasone propionate in asthma: a long term dose comparison study. Arch Dis Child 2003;88:503-9.

148. Bisgaard H, Gillies J, Groenewald M, Maden C. The effect of inhaled fluticasone propionate in the treatment of young asthmatic children: a dose comparison study. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:126-31.

149. Bisgaard H, Munck S, Nielsen J, Petersen W, Ohlsson S. Inhaled budesonide for treatment of recurrent wheezing in early childhood. Lancet 1990;336:649-51.

150. Buchvald F, Bisgaard H. FeNO measured at fixed exhalation flow rate during controlled tidal breathing in children from the age of 2 yr. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:699-704.

151. Nielsen K, Bisgaard H. The effect of inhaled budesonide on symptoms, lung function, and cold air and methacholine responsiveness in 2- to 5-year old asthmatic children. Am J Respir Crit Care Med 2000;162;1500-6.

152. Čičak Biserka (1998) Rana primjena inhalacijskih kortikosteroida u liječenju dječje astme. Magistarski rad. Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet

153. The National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report, Guidelines for the Diagnosis and Managment of Asthma – Update on Selected Topics 2002, National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, U.S. Department of Health and Human Services.

154. Trescoli CWM. Systemic activity of inhaled and swallowed beclomethasone dipropionate and the effect of different inhaler devices. Postgrad Med J 1998;74:675-7.

155. Derendorf H, Hochhaus G, Meibohm B, Möllmann H, Barth J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids. J Allergy Clin Immunol 1998;101:440-6.

156. Rohatagi S, Luo Y, Shen L, Guo Z, Schemm C, Huang Y et al. Protein binding and its potential for eliciting minimal systemic side effects with a novel inhaled corticosteroid, ciclesonide. Am J Ther 2005;12:201-9.

157. Pedersen S, O`Byrne P. A comparison of the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. Allergy 1997;52:1-34.

158. Robert G. Aucoin RG. Respiratory pharmacotherapy.http://picuBOOK.net/1999/04-01(el).html

159. Dubus JC, Marguet C, Deschildre A, Mely L, Le Roux P, Brouard J, et al. Local side effects of inhaled corticosteroids in asthmatic children: influence of drug, dose, age and device. Allergy 2001;56:944-8.

160. Yiallouros PK, Milner AD, Conway E, Honour JW. Adrenal function and high dose inhaled corticosteroids for asthma. Arch Dis Child 1997;76:405-10.

161. Goldberg S, Algur N, Levi M, Brukheimer E, Hirsh HJ, Branski D, et al. Adrenal suppression among asthmatic children receiving chronic therapy with inhaled corticosteroids with and without spacer device. Ann Allergy Asthma Immunol 1996;76:234-8.

162. Doull IJM, Freezer NJ, Holgate ST, Doull IJ. Growth of prepubertal children with mild asthma treated with inhaled beclomethasone dipropionate. Am J Respir Crit Care Med 1995;151:1715-9.

163. Martinati LC, Bertoldo F, Gasperi E, Micelli S, Boner AL. Effect on cortical and trabecular bone mass of different anti-inflammatory treatments in preadolescent children with chronic asthma. Am J Respir Crit Care Med 1996;153:232-6.

164. Rao R, Gregson RK, Jones AC, Miles EA, Campbell MJ, Warner JO. Systemic effects of inhaled corticosteroids on growth and bone turnover in childhood asthma: a comparison of fluticasone with beclomethasone. Eur Respir J 1999;13:87-94.

165. Turpeinen M, Sorva R, Juntunen-Backman K. Changes in carbohydrate and lipid metabolism in children with asthma inhaling budesonide. J Allergy Clin Immunol 1991;88:384-9.

166. Priftis K, Everard ML, Milner AD. Unexpected side-effects of inhaled steroids: a case report. Eur J Pediatr 1991;150:448-9.

167. Allen MB, Ray SG, Leitch AG, Dhillon B, Cullen B. Steroid aerosols and cataract formation. BMJ 1989; 299:432-3.

168. Todd GRG, Acerini CL, Buck JJ, Murphy NP, Ross-Russell R, Warner JT, et al. Acute adrenal crisis in asthmatics treated with high-dose fluticasone propionate. Eur Respir J 2002;19:1207-9.

169. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: a systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med 1999,159:941-55.

170. Collaboration of American College of Chest Physicians, American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology, and American College of Allergy, Asthma and Immunology. Systematic review of the evidence regarding potential complications of inhaled corticosteroid use in asthma. Chest 2000;124:2329-40.

171. Karlberg J, Engstrőm I, Karlberg P, Fryer JG. Analysis of linear growth using a mathematical model. I. From birth to three years. Acta Paediatr Scand 1987;76:478-88.

172. Agertoft L, Pedersen S. Effect of long term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. N Engl J Med 2000;343:1064-9.

173. Agertoft L, Pedersen S. Effects of long term treatment with an inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children. Resp Med 1994;88:373-81.

174. Ninan T, Russel G. Asthma, inhaled corticosteroids treatment, and growth. Arch Dis Child 1992;67:703-5.

175. Van Bever HP, Desager KN, Lijssens N, Weyler JJ, Du Caju MV. Does treatment of asthmatic children with inhaled corticosteroids affect their adult height? Pediatr Pulmonol 1999;27:369-75.

176. McCowan C, Neville RG, Thomas GE, Crombie IK, Clark RA, Ricketts IW, et al. Effect of asthma and its treatment on growth: four year follow up of cohort of children from general practices in Tayside, Scotland. BMJ 1998;87:123-9.

177. Balfour-Lynn L. Effect of asthma on growth and puberty. Pediatrician 1987;14:237-41.

178. Fergusson AC, Murray AB, Tze WJ. Short stature and delay skeletal maturation in children with allergic disease. J Allergy Clin Immunol 1982;69:461-5.

179. Locascio V, Bonucci E, Imbimbo B. Bone loss in response to long term glucocorticoid therapy. Bone Miner 1990;8:39-51.

180. Kaufman S, Jones KL, Wehrenberg WB, Culler FL. Inhibition by prednisone of growth hormone (GH) response to GH-releasing hormone in normal men. J Clin Endocrinol Metab 1988;67:1258-61.

181. Karlberg J, Gelander L, Albertsson-Wikland K. Distinctions between short- and long-term human growth studies. Acta Paediatr 1993;82:631-4.

182. Pedersen S. Do inhaled corticosteroids inhibit growth in children? Am J Respir Crit Care 2001;164:521-35.

183. Skin tests used in type I allergy testing Position paper. Sub-committee on skin tests of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy 1989;44:1-59.

184. Standardization of spirometry: 1994 update. American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:1107-36.

185. Bush A, Menzies-Gow A. Phenotypic differences between pediatric and adult asthma. Proc Am Thorac Soc 2009,6;712-9.

186. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. Am J Respir Crit Care Med 2008;178:218-24.

187. Silverman M, Wilson N. Wheezing phenotypes in childhood. Thorax 1997;52:936-7.

188. Brand PLP, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA, Custovic A, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. Eur Respir J 2008;32:1096-110.

189. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. Efficacy of inhaled corticosteroids in infants and pre-schoolers with recurrent wheezing and asthma: a systematic review with meta-analysis. Pediatrics 2009;123:519–25.

190. Garcia-Marcos L, Castro-Rodriguez JA, Suarez-Varela MM, Garrido JB, Hernandez GG, Gimeno AM, et al. A different pattern of risk factors for atopic and non-atopic wheezing in 9-12-year-old children. Pediatr Allergy Immunol 2005;16:471-7.

191. Weinmayr G, Weiland SK, Björkstén B, Brunekreef Bert, Büchele G, Cookson WOC, et al; ISAAC Phase Two Study Group. Atopic sensitization and the international variation of asthma symptom prevalence in children. Am J Respir Crit Care Med 2007;176:565-74.

192. Martinez FD. Recognizing early asthma. Allergy 1999;54:24–8.

193. Arshad SH, Tariq SM, Matthews S, Hakim E. Sensitization to common allergens and its association with allergic disorders at age 4 years: a whole population bithh cohort study. Pediatrics 2001;108:E33.

194. Wassall HJ, Devenny AM, Daud Khan S, Ninan TK, Russell G. A comparison of virus-associated and multi-trigger wheeze in school children. J Asthma 2005;42:737-44.

195. Doull IJM, Lampe FC, Smith S, Schreiber J, Freezer NJ, Holgate ST. Effect of inhaled corticosteroids on episodes of wheezing associated with viral infection in school age children: randomised double blind placebo controlled trial. Br Med J 1997;315:858-62.

196. Mckean MC, Hewitt C, Lambert PC, Myint S, Silverman M. An adult model of exclusive viral wheeze: inflammation in the upper and lower respiratory tracts. Clin Exp Allergy 2003;33:912-20.

197. Schultz A, Devadason SG, Savenije OEM, Sly PD, Le Souëf PN, Brand PLP. The transient value of clasiffying preschool wheeze into episodic viral wheeze and multiple triger wheeze. Acta Paediatrica 2010; 99:56-60.

198. Garcia-Garcia ML, Calvo C, Falcon A, Pozo F, Perez-Brena P, De Cea JM, et al. Role of emerging respiratory viruses in children with severe acute wheezing. Pediatr Pulmonol 2010;45:585-91.

199. Kappelle L, Brand PLP. Severe episodic viral wheeze in preschool children: High risk of asthma at age 5-10 years. Eur J Pediatr 2012;171:947-54.

200. Schultz A, Brand PL. Episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze in preschool children: a useful distinction for clinicians? Paediatr Respir Rev 2011;12:160-4.

201. Brusse JE, Smit HA, Kerkhof M, Koopman LP, Wijga AH, Postma DS, et al. Exhaled nitric oxide in 4-year-old children: relationship with asthma and atopy. Eur Respir J 2005;25:455-61.

202. Caudri D, Wijga A, Hoekstra MO, Kerkhof M, Koppelman GH, Brunekreef B, et al. Prediction of asthma in symptomatic preschool children using exhaled nitric oxide, Rint and specific IgE. Thorax 2010;65:801-7.

203. Chawes BL, Buchvald F, Bischoff AL, Loland L, Hermansen M, Halkjaer LB, et al. Elevated exhaled nitric oxide in high-risk neonates precedes transient early but not persistent wheeze. Am J Respir Crit Care med 2010;182:138-42.

204. Saglani S, Malmstrom K, Pelkonen AS, Malmberg LP, Lindahl H, Kajosaari M, et al. Airway remodeling and inflammation in symptomatic infants with reversible airflow obstruction. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:722-7.

205. Weiler JM, Bonini S, Coifman R, Craig T, Delgado L, Cãpao-Filipe M, et al. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Work Group Report: exercise-induced asthma. J Allergy Clin Immunol 2007;119:1349-58.

206. Storms WW. Asthma associated with exercise. Immunol Allergy Clin N Am 2005;25:31-43.

207. Helenius I, Lumme A, Haahtela T. Asthma, airway inflammation and treatment in elite athletes. Sports Med 2005;35:565-74.

208. Hallstrand TS, Curtis JR, Koepsell TD, Martin DP, Schoene RB, Sullivan SD, et al. Effectiveness of screening examinations to detect unrecognized exercise-induced bronchoconstriction. J Pediatr 2002;141:343-8.

209. Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy? Thorax 1999;54:268–72.

210. Douwes J, Gibson P, Pekkanen J, Pearce N. Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms.Thorax 2002;57:643–8.

211. Sinisgalli S, Collins MS, Schramm CM. Clinical features cannot distinguish allergic from non-allergic asthma in children. J Asthma 2012;49:51-6.

212. Eisen AH, Bacal HL. Relationship of acute bronchiolitis to bronchial asthma: A 4-14 year follow-up. Pediatrics 1963;31:859-61.

213. Taussig LM, Wright AL, Harrison HR, Ray CG. The Tucson Children's Respiratory Study. I. Design and implementation of a prospective study of acute and chronic respiratory illness in children. Am J Epidemiol 1989;129:1219-31.

214. Leonardi NA, Spycher BD, Strippoli MPF, Frey U, Silverman M, Kuehni CE. Validation of the Asthma Predictive Index and comparison with simpler clinical prediction rules. J Allergy Clin Immunol 2011;127:1466-72.

215. Mo F, Robinson C, Choi BC, Li FC. Childhood asthma management and control. Analysis of the Student Lung Health Survey (SLHS) database, Canada 1996. Int J Adolesc Med Health 2004;16:24-40.

216. Lava J, Moore R, Li F, El-Saadany S. Childhood Asthma in Sentinel Health Units: Report of the Student Lung Health Survey Results 1995-1996. Ottawa: Health Canada; 1998.

217. Rabe KF, Adachi M, Lai CK, Soriano JB, Vermeire PA, Weiss KB, et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: The global asthma insights and reality surveys. J Allergy Clin Immunol 2004;114:40-7.

218. Mc Ghan SL, Mac Donald C, James DE, Naidu P, Wong E, Sharpe H, et al. Factors associated with poor asthma control in children aged five to 13 years. Can Respir J 2006;13:23-9.

219. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network fo Understanding Mechanisms of Severe Asthma. Eur Respir J 2003;22:470-7.

220. Garrison MM, Christakis DA, Harvey E, Cummings P, Davis RL. Systemic corticosteroids in infant bronchiolitis: a metaanalasys. Pediatrics 2000;105:E44.

221. Hedlin G, Svedmyr J, Ryden AC. Systemic effects of a short course of betamethasone compared with high-dose inhaled budesonide in early childhood asthma. Acta Pediatr 1999;88:48-51.

222. Connet G, Lenney W. Prevention of viral induced asthma attacs using inhaled budesonide. Arch Dis Child 1993;68:85-7.

223. Svedmyr J, Nyberg E, Asbrink-Nilsson E, Hedlin G. Intermittent treatment with inhaled steroids for deterioration of asthma due to upper respiratory tract infections. Acta Paediatr 1995;84:884-8.

224. Zielen S, Rose MA, Bez C, Jarisch A, Reichenbach J, Hofmann D. Effectiveness of budesonide nebulising suspension compared to disodium cromoglycate in early childhood asthma. Curr Med Res Opin 2006;22:367-73.

225. Papi A, Nicolini G, Boner AL, Baraldi E, Cutrera R, Fabbri LM, et al. Short term efficacy of nebulised beclomethasone in mild-to-moderate wheezing episodes in preschool children. Ital J Pediatr 2011;37:39.

226. Zeiger RS, Mauger D, Bacharier LB, Guilbert TW, Martinez FD, Lemanske RF Jr, et al. CARE Network of the National Heart, Lung, and Blood Institute. Daily or intermittent budesonide in preschool children with recurrent wheezing. N Engl J Med 2011;365:1990-2001.

227. Amirav I. Aerosol therapy. Ital J Pediatr 2004;30:147-56.

228. Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, Johnston SL, Gilles L, Menten J, et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. Am J Respir Crit Care med 2005;171:315-22.

229. Allen-Ramey FC, Markson LE, Riedel AA, Sajjan S, Weiss KB. Patterns of asthma-related health care resource use in children treated with montelukast or fluticasone. Curr Med Res Opin 2006;22:1453-61.

230. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. http://www.ginaasthma.com. Last access on: 09 February 2012.

231. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network: British Guideline on the management of asthma. http://www.brit-thoracic.org.uk. Last access on: 09.

232. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program: Expert Panel Report 3. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. http://www.nhlbi.nih.gov. Last access on: 09 February 2012.

233. Roorda RJ, Mezei G, Bisgaard H, Maden C. Response of preschool children with asthma symptoms to fluticasone propionate. J Allergy Clin Immunol 2001;108:540-6.

234. Montella S, Maglione M, De Stefano Sl, Manna A, Di Giorgio A, Santamaria F. Update on leukotriene receptor antagonists in preschool children wheezing disorders. Ital J Pediatr 2012;38:29.

235. Knuffman JE, Sorkness CA, Lemanske RF Jr, Mauger DT, Boehmer SJ, Martinez FD, et al; Childhood Asthma Research and Education Network of the National Heart, Lung and Blood Institute. Phenotypic predictors of long-term response to inhaled corticosteroid and leukotriene modifier therapies in pediatric asthma. J Allergy Clin Immunol 2009;123:411-6.

236. Szefler SJ, Phillips BR, Martinez FD, Chinchilli VM, Lemanske RF, Strunk RC, et al. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. J Allergy Clin Immunol 2005;115:233-42.

237. Zeiger RS, Szefler SJ, Phillips BR, Schatz M, Martinez FD, Chinchilli VM, et al; Childhood Asthma Research and Education Network of the National Heart, Lung, and Blood Institute. Response profiles to fluticasone and montelukast in mild-to-moderate persistent childhood asthma. J Allergy Clin Immunol 2006;117:45-52.

238. Panettieri RA, Covar R, Grant E, Hillyer EV. Natural history of asthma: Persistence versus progression-does the beginning predict the end? J Allergy Clin Immunol 2008;121:607-13.

239. Horner CC, Strunk R.C. Age-related changes in the asthmatic phenotype in children. Curr Opin Pediatr 2007;19:295-9.

240. Spycher BD, Silverman M, Brooke AM, Mindert CE, Kuehni CE. Distinguishing phenotypes of childhood wheeze and cough using latent class analysis. Eur Respir J 2008;31:974-81.

241. Kurukulaaratchy RJ, Fenn MH, Waterhouse LM, Matthews SM, Holgate ST, Arshad SH. Characterization of wheezing phenotypes in the first 10 years of life. Clin Exp Allergy 2003;33:573-8.

242. Brussee JE, Smit HA, Kerkhof M, Koopman LP, Wijga AH, Postma DS, et al. Exhaled nitric oxide in 4-year-old children: relationship with asthma and atopy. Eur Respir J 2005;25:455-61.

243. Frey U, von Mutius E. The challenge of managing wheezing infants. N Engl J Med 2009;360:2130-3.

244. Sonnappa S, Bastardo CM, Wade A, Saglani S, McKenzie S, Bush A, et al. Symptom-pattern phenotype and pulmonary function in preschool wheezers. J Allergy Clin Immunol 2010;126:519-26.

245. Turner S, Zhang G, Young S, Cox M, Goldblatt J, Landau L, et al. Associations between postnatal weight gain, change in postnatal pulmonary function, formula feeding and early asthma. Thorax 2008;63:234-9.

246. Devulapalli CS, Carlsen KC, Haland G, Munthe-Kaas MC, Pettersen M, Mowinckel P, et al. Severity of obstructive airways disease by age 2 predicts asthma at 10 years of age. Thorax 2008;63:8-13.

247. Bacharier LB, Phillips BR, Bloomberg GR, Zeiger RS, Paul IM, Krawiec M, et al. Severe intermittent wheezing in preschool children: a distrinct phenotype. J Allergy Clin Immunol 2007;119:604-10.

248. Caudri D, Wijga A, A Schipper CM, Hoekstra M, Postma DS, Koppelman GH, Brunekreef B, Smit HA, de Jongste JC. Predicting the long-term prognosis of children with symptoms suggestive of asthma at preschool age. J Allergy Clin Immunol 2009;124:903-10.

249. Kotaniemi-Syrjänen A, Reijonen T, Korhonen K, Korppi M. Wheezing requiring hospitalization in early childhood: predictive factors for asthma in six-year follow-up. Pediatr Allergy Immunol 2002;13:418-25.

250. Wennergren G, Hansson S, Engstrom I, Jodal U, Amark M, Brolin I, et al. Characteristics and prognosis of hospital-treated obstructive bronchitis in children aged less than two years. Acta Paediatr 1992;81:40-5.

251. Schultz A, Brand PL. Episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze in preschool children: a useful distinction for clinicians? Paediatr Respir Rev 2011;12:160-4.

252. Oswald H, Phelan PH, Lanigan A, Hibbert M, Bowers G, Olin-sky A. Outcome of childhood asthma in mid-adult life. BMJ 1994;309:95-6.

253. Kelly WJ, Hudson I, Raven J, Phelan PD, Pain MC, Olinsky A. Childhood asthma and adult lung function. Am Rev Respir Dis 1988;138:26-30.

254. Sears MR, Greene J, Willan A, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. N Engl J Med 2003;349:1414-22.

255. Zeiger RS, Dawson C, Weiss S. Relationships between duration of asthma and asthma severity among children in the Childhood Asthma Management Program (CAMP). J Allergy Clin Immunol 1999;103:376-87.

256. Gagro A. Značenje fenotipova astme za terapijski izbor. Medicus 2011;2:187-94.

257. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. National Asthma Education and Prevention Program. Full report of the expert panel: guidelines for the

diagnosis and management of asthma (EPR-3)
2007.http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma.

258. Price J. The role of inhaled corticosteroids in children with asthma. Arch Dis Child 2000 June; 82:ii 10-ii 14.

259. Connet GJ, Warde C, Wooler E, Lenney W. Use of budesonide in severe asthmatics aged 1-3 years. Arch Dis Child 1993; 69:351-5.

260. DeBlic J, Delacourt C, Le Beourgeois M, Mahuut B, Ostinelli J, Caswell C, et al. Efficacy of nebulized budesonide in treatment of severe infantile asthma: a double-blind study. J Allergy Clin Immunol 1996;98:14-20.

261. Global Strategy for Asthma Managment and Prevention (2002) NHLBI/WHO Workshop Report. NIH Publication No. 95-3659, Bethesda, MD: National Institutes of Health

262. Noble V, Ruggins N, Everard M, Milner A. Inhaled budesonide for chronic wheezing under 18 months of age. Arch Dis Child 1992;67:285-8.

263. Wilson N, Sloper K, Silverman M. Effect of continuous treatment with topical corticosteroid on episodic viral wheeze in pre-school children. Arch Dis Child 1995;72:317-20.

264. Bisgaard H, Allen D, Milanowski J, Kalev I, Willits L, Davies P. Twelve-month safety and efficacy of inhaled fluticasone propionate in children aged 1 to 3 years with recurrent wheezing. Pediatrics 2004;113:87-94.

265. Falcoz C, Mackie AE, Moss J, Horton J, Ventresca GP, Brown A, et al. Pharmacokinetics of fluticasone propionate inhaled from the Diskhaler and the Discus after repeat doses in healthy subjects and asthmatic patients. J Allergy Clin Immunol 1997; 99:S505

266. Lipworth BJ, Clark DJ. Effects of airway calibre on lung delivery of nebulized salbutamol. Thorax 1997;52:1036-9.

267. König P, Shaffer J. The effect of drug therapy on long-term outcome of childhood asthma: a possible preview of international guidelines. J Allergy Clin Immunol 1998;1103-11.

268. Sont JK, Willems LN, Evertise CE, Vanderbroucke JP, Sterk PJ. Long term management of asthma: is it worth to treat bronchial hyperresponsicness (BHR) beyond clinical symptoms and lung function. Am J Respir Crit Care Med 1997;155:A203.

269. Trembath PW. Corticosteroids in asthma: inhaled or oral? Drugs 1980; 20:81-6.

270. Covar RA, Leung DY, McCormick D, Steelman J, Zeitler P, Spahn JD. Risk factors associated with glucocorticoid-induced adverse effects in children with severe asthma. J Allergy Clin Immunol 2000; 106:651-9.

271. Bisgaard H, Pedersen S. Safety of treatment. Eur Respir J 1996;21:28S-34S.

272. Raza J, Massoud AF, Hindmarsh PC, Robinson IC, Brook CG. Direct effects of corticotrophin-releasing hormone on stimulated growth hormone secretion. Clin Endocrinol (Oxf) 1998;48:217-22.

273. Guistina A, Wehrenberg WB. The role of glucocorticoids in the regulation of growth hormone secretion – mechanisms and clinical significance. Trends Endocrinol Metab 1992; 3:306-11.

274. Allen DB. Growth suppression by glucocorticoid therapy. Endocrinol Metab Clin North Am 1996; 25:699-717.

275. Kamada AK, Szefler SJ. Glucocorticoids and growth in asthmaic children. Pediatr Allergy Immunol 1995;6:145-54.

276. Rosenfield RL. Essentials of growth diagnosis. Endocrinol Metab Clin North Am 1996; 25:743-58.

277. Tillmann V, Thalange NK, Foster PJ, Gill MS, Price DA, Clayton P. The relationship between stature, growth, and short-term changes in height and weight in normal prepubertal children. Pediatr Res 1998;4:882-6.

278. Pedersen S. Do inhaled corticosteroids inhibit growth in children? Am J Respir Crit Care Med 2001;164:521-35.

279. Allen D, Mullen M, Mullen B. A meta-analysis of the effect of oral and inhaled corticosteroids on growth. J Allergy Clin Immunol 1994; 93:967-76.

280. Tinkelman DG, Reed CE, Nelson HS, Offord KP. Aerosol beclomethasone dipropionate compared with theophylline as primary treatment of chronic, mild to moderately severe asthma in children. Pediatrics 1993;92:64-77.

281. Simons FE. A comparison of beclomethasone, salmeterol, and placebo in children with asthma. N Engl J Med 1997;337:1659-65.

282. Long- term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. The Childhood Asthma Management Program Research Group. N Engl J Med 2000;343:1054-69.

283. Allen D, Bronsky E, LaForce C, Nathan RA, Tinkelman DG, Vandewalker ML, et al. Growth in asthmatic children treated with inhaled fluticasone propionate. J Pediatr 1998; 132:472-7.

284. Price J, Hindmarsh P, Huges S, Efthimiou J. Evaluating the effects of asthma therapy on childhood growth: principles of study design. Eur Respir J 2002;19:1167-78.

285. Allen DB. Limitations of short-term studies in predicting long-term adverse effects of inhaled corticosteroids. Allergy 1999;54:29-34.

286. Efthimiou J, Barnes PJ. Effect of inhaled corticosteroids on bones and growth. Eur Respir J 1998; 11:1167-77.

287. Ageftoft L, Pedersen S. Short-term knemometry and urine cortisol excretion in children treated with fluticasone propionate and budesonide: a dose response study. Eur Respir J 1997; 10:1507-12.

288. Doull I, Freezer N, Holgate S. Growth of prepubertal children with mild asthma treated with inhaled beclomethasone dipropionate. Am J Respir Crit Care Med 1995;151:1715-9.

289. Turktas I, Ozkaya O, Bostanci I, Bideci A, Cinaz P. Safety of inhaled corticosteroid therapy in young children with asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2001;86:649-54.

290. Ferguson AC, Van Bever HP, Teper AM, Lasytsya O, Goldfrad CH, Whitehead PJ. A comparison of the relative growth velocities with budesonide and fluticasone propionate in children with asthma. Respir Med 2007;101:118-29.

291. Pedersen S. Clinical safety of inhaled corticosteroids for asthma in children: an update of long-term trials. Drug Saf 2006;29:599-612.

292. Kelly HW, Sternberg AL, Lescher R, Fuhlbrigge AL, Williams P, Zeiger RS, et al; CAMP Research Group. Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height. NEJM 2012;367:904-12.

293. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy. A systematic review and meta-analysis. Arch Int Med 1999;159:941-55.

294. Brown PH, Blundell G, Greening AP, Crompton GK. Screening for hypothalamo-pituitary-adrenal axis supression in asthmatics taking high dose inhaled corticosteroids. Respir Med 1991;85:511-6.

295. Cave A, Arlett P, Lee E. Inhaled and nasal corticosteroids: factors affecting the risk of systemic adverse effects. Pharmacol Ther 1999;83:153-79.

Ž I V O T O P I S

Rođena u Zagrebu 8.7.1971. gdje je završila osnovnu školu i Obrazovni centar za jezike. 1990. upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu i diplomirala 28.6.1996. Dobitnik Stipendije Grada Zagreba za školsku godinu 1995/96.

Položila USMLE 1997. u Budimpešti. Završila tečaj Advanced Pediatric Life Support 2005. u Splitu, a Generic Instructor Course za instruktore reanimacije u St Mery's Hospital u Londonu 2006., od 2009. Instruktor navedenog tečaja naprednog oživljavanja.

Završila tečaj pedijatrijske bronhoskopije u organizaciji Europskog respiratornog društva (ERS), 2009. u Parizu.

Nakon završetka staža radila u Ustanovi za hitnu medicinsku pomoć, u Domu zdravlja Centar i farmaceutskoj tvrtki Belupo.

Započela specijalizaciju iz pedijatrije 2000. na Klinici za pedijatriju Kliničke bolnice Sestre milosrdnice i položila specijalistički ispit 2005., a subspecijalistički ispit iz pedijatrijske pulmologije 2010. Radi na Odjelu za pulmologiju i alergologiju Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice.

17.11.2006. stekla naslov magistar znanosti iz područja prirodnih znanosti, znanstvenog polja biologija radom «Utjecaj inhalacijskog kortikosteroida flutikazon propionata na rast djece s astmom».

Aktivni sudionik stručnih kongresa i član stručnih društava. Od 2007. radi kao asistent na Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, od 2009. predavač na Zdravstvenom veleučilištu u Zagrebu, Kolegij iz pedijatrije, a od 2010. predavač na Poslijediplomskom stručnom studiju Medicinskog fakulteta u Zagrebu, Klinika za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata KBC Sestre milosrdnice.

Udata, majka kćeri i dva sina.

POPIS RADOVA

1. Mihatov Štefanović I, Čičak B, Vrsalović R. Fenotipovi astme dječje dobi. Pediatr Croat. 2014;58 (Supl 1):79-83.

2. Kukuruzović M, Cvitanović-Šojat Lj, Gjergja Juraški R, Malenica M, Kužnik K, Mihatov Štefanović I, Vugrinec M. Neurološki simptomi u djece povezani s infekcijom virusima influence. Paediatr Croat. 2012;56:131-3.

3. Cvitanović-Šojat Lj, Malenica M, Kukuruzović M, Bedek D, Mihatov Štefanović I, Perše B, Kužnik K. Neurological findings in girls with anorexia nervosa – retrospective hospital study. U: Žaja Franulović O. ur. Poslijediplomski tečaj stalnog medicinskog usavršavanja I.kategorije, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Sestre milosrdnice, Klinika za pedijatriju, Hrvatsko društvo za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu, Zagreb: Medicinska naklada;2012;55-9.

4. Štefanović IM, Verona E, Čičak B, Vrsalović R. No effect of fluticasone propionate on linear growth in preschool children with asthma. Pediatrics International, 2011;53:672-6.

5. Mihatov Štefanović I, Verona E, Čičak B, Vrsalović R. Nesuradljivost – prva, posljednja ili najvažnija prepreka u liječenju astme? XXIV. Simpozij HLZ-Hrvatskog društva za pedijatrijsku pulmologiju s međunarodnim sudjelovanjem, Knin, 27. - 28 . svibnja 2011. Zbornik radova.

6. Mihatov Štefanović I. Neonatal sepsis, Biochemia Medica 2011;21(3):276-81.

7. Čičak B, Verona E, Mihatov Štefanović I. Necrotizing pneumonia in infants. Acta Clin Croat 2010;49:321-6.

8. Čičak B, Mihatov Štefanović I, Vrsalović R, Babić N, Markičević K. Hoershoe lung associated with diaphragmatic herniation of the liver. Acta Clin Croat 2010;49:445-51.

9. Mihatov Štefanović I, Čičak B, Vrsalović R. Da li su klinički parametri dobre kontrole astme dovoljni za ukidanje terapije inhalacijskim kortikosteroidom? XXIII. Simpozij Hrvatskog društva za pedijatrijsku pulmologiju s međunarodnim sudjelovanjem, Pag, 14. – 15. svibnja 2010. Zbornik radova.

10. Čičak B, Verona E, Mihatov Štefanović I, Vrsalović R. Spontaneous pneumomediastinum in a healthy adolescent. Acta Clin Croat 2009;48:461-7.

11. Štefanović IM, Verona E, Čičak B, Vrsalović R. Comparison of inhaled ciclesonide, fluticasone propionate and fluticasone propionate + salmeterol in maintaining asthma control. European Respiratory Society 19th Annual Congress, Vienna, 12-19. September 2009. ERJ 2009;34, Suppl. 53. Abstract 1216.

12. Aberle N, Drkulec V, Gagro A, Ivković-Jureković I, Javorović B, Matika-Šetić A, Meštrović J, Mihatov Štefanović I, Mišulić J, Pavlov N, Radonić M, Richter D, Rožmanić V, Turkalj M. Smjernice za liječenje anafilaksije i anafilaktičkog šoka u djece. Prvi kongres hrvatskih alergologa i kliničkih imunologa s međunarodnim sudjelovanjem /Stipić-Marković Asja, Čvoriščec B. ur., Zagreb; Hrvatsko društvo za alergologiju i kliničku imunologiju, 2009. 190-8.

13. Mihatov Štefanović I, Verona E, Čičak B, Vrsalović R. Alergijski rinitis – bezazlena bolest ili problem? 6. Poslijediplomski tečaj stalnog medicinskog usavršavanja I kategorije, Medicinski fakultet u Osijeku, Odjel za dječje bolesti OB „Dr. Josip Benčević“, Slavonski Brod , ožujak 2009. 74-6. Aberle N (ur.)

14. Mihatov Štefanović I, Verona E, Čičak B, Vrsalović R. Usporedba ciklezonida, flutikazon propionata i kombinacijske terapije (flutikazon + salmeterol) u kontroli astme u djece. XXII. Simpozij Hrvatskog društva za pedijatrijsku pulmologiju s međunarodnim sudjelovanjem, Vukovar, 25. – 26. rujna 2009. Zbornik radova.

15. Mihatov Štefanović I, Verona E, Čičak B, Vrsalović R. Alergijski rinitis – bezazlena bolest ili problem? Poslijediplomski tečaj trajnog medicinskog usavršavanja, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KB Sestre milosrdnice, Klinika za pedijatriju, Zagreb, 8. studenog 2009. Zbornik radova.

16. Čičak B, Verona E,Mihatov Štefanović I. An individualized approach in the education of asthmatic children. Acta Clin Croat 2008;47:231-8.

17. Verona E, Čičak B, Mihatov Štefanović I. Novosti u pedijatrijskoj farmakoterapiji-izazovi i nedoumice. Poslijediplomski tečaj trajnog medicinskog usavršavanja, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KB Sestre milosrdnice, Klinika za pedijatriju, Zagreb, 8.studenog 2008.

18. Čičak B, Verona E, Mihatov Štefanović I. Vršni ekspiratorni protok zraka u praćenju djece s astmom. Paediatr Croat. 2008;52:55-63.

19. Mihatov Štefanović I, Verona E, Čičak B, Vrsalović R. Usporedba ACT upitnika i kliničkih parametara kontrole astme. VII kongres Hrvatskog pedijatrijskog društva, Zadar, 8.-11.listopada 2008. Pediatria Croat. 2008;52(Suppl 1)88-9.

20.Verona E, Čičak B, Mihatov Štefanović I. Atopijski slijed u djece. Poslijediplomski tečaj stalnog medicinskog usavršavanja I. Kategorije, Medicinski fakultet u Osijeku, Odjel za dječje bolesti Opće bolnice „Dr. Josip Benčević“, Slavonski Brod, ožujak 2008;59-61.

21. Mihatov Štefanović I. XXI. Simpozij Hrvatskog društva za pedijatrijsku pulmologiju s međunarodnim sudjelovanjem, Rab, 29. – 30. svibnja 2008., Paediatr Croat. 2008;52(3): 229.

22. Verona E, Čičak B, Mihatov Štefanović I. Principi dugotrajnog liječenja astme u djece. Paediatr Croat. 2007;50 (Suppl 1):80-4.

23. Verona E, Čičak B, Mihatov Štefanović I. Prednosti i zamke potpune kontrole astme u djece. Poslijediplomski tečaj trajnog medicinskog usavršavanja, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KB Sestre milosrdnice, Klinika za pedijatriju, Zagreb, 10.studenog 2007; 50-62. Jurčić Z, Cvitanović Šojat Lj, Zakanj Z (ur.)

24. Čičak B, Verona E, Mihatov Štefanović I. Individualna edukacija djece astmatičara i njihovih roditelja. Poslijediplomski tečaj trajnog medicinskog usavršavanja, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KB Sestre milosrdnice, Klinika za pedijatriju, Zagreb, 10.studenog 2007; 107-13. Jurčić Z, Cvitanović Šojat Lj, Zakanj Z (ur.)

25. Mihatov Štefanović I. Indikacije za endoskopski pregled. Poslijediplomski tečaj prve kategorije, Endoskopija dišnih puteva, Zagreb, 2007. Zbornik sažetaka.

26. Mihatov I. XX. Simpozij Hrvatskog društva za pedijatrijsku pulmologiju s međunarodnim sudjelovanjem, Požega, 11. i 12. svibnja 2007., Paediatr Croat 2008,52(1): 47.

27. Verona E, Tješić-Drinković D, Čičak B, Kelečić J, Mihatov Štefanović I. Postupnik za kronično liječenje astme u dječjoj dobi. Medix, travanj 2008, broj 75/76;166-70.

28. Mihatov Štefanović I. Smjernice za laboratorijsku dijagnostiku hitnih stanja u pedijatriji. U: Topić E. ur. Dijagnostika hitnih stanja, Zagreb: Medicinska naklada;2006, 57-64.

29. Čičak B,Verona E, Bukovac Ž, Mihatov I. Asthma and eosinophilic cation protein as an indicator of disease control. Acta Clin Croat 2005;44:251-7.

30. Čičak B, Verona E, Mihatov I. Hipersenzitivni pneumonitis u dojenčeta. VII kongres Hrvatskog pedijatrijskog društva s međunarodnim sudjelovanjem, Osijek 5.-7.listopada 2006. Paediatr Croat. 2006;50(Suppl 2):78.

31. Čičak B, Verona E, Mihatov I. Kontrola astme deset godina nakon postavljanja dijagnoze. VII kongres Hrvatskog pedijatrijskog društva s međunarodnim sudjelovanjem, Osijek 5.-7. listopada 2006. Paediatr Croat. 2006;50(Suppl 2):32.

32. Verona E, Čičak B, Mihatov Štefanović I. Farmaceutski oblik lijeka i kontrola astme.VII kongres Hrvatskog pedijatrijskog društva s međunarodnim sudjelovanjem, Osijek 5.-7. Listopada 2006. Paediatr Croat. 2006;50(Suppl 2):32.

33. Verona E, Čičak B, Okštajner A, Mihatov I. Veza astme, alergijskog rinitisa, atopijskog dermatitisa kao funkcija dobi. IV kongres Hrvatskog pedijatrijskog društva, Čakovec 4.-7. Listopada 2000. Paediatr Croat. 2000;44(Suppl 3):153.

34. Barišić N, Mihatov I. Neurophysiology and molecular genetics of Charcot-Marie-Tooth type 1 neuropathy in croatian children: follow up study. Croat Med J 2000:41(3)306-13.

35. Francetić I, Mihatov I. Antimicrobial agents in intensive care unit. Neurol Croat 1997; 46, 59-62.