Uloga impedancije jednjaka u dijagnostici loše kontrolirane astme u djece

Nogalo, Vlatka

Master's thesis / Diplomski rad

2014

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:861873

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Vlatka Nogalo

ULOGA IMPEDANCIJE JEDNJAKA U DIJAGNOSTICI LOŠE KONTROLIRANE ASTME U DJECE

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2014.

Ovaj je diplomski rad izrađen u Kliničkom bolničkom centru Rebro, pod vodstvom prof. dr. sc. Doriana Tješića Drinkovića i predan na ocjenjivanje u u akademskoj godini 2013./2014.

Sadržaj

3. **UVOD** 1

4. **ASTMA** 2

4.1. DEFINICIJA 2

4.2 EPIDEMIOLOGIJA 2

4.3 ETIOLOGIJA 3

4.3.1. GENETIKA 3

4.3.2. SPOL 4

4.3.3. OKOLIŠNI FAKTORI RIZIKA 4

4.3.4. INFEKCIJE DIŠNIH PUTOVA 5

4.4. PATOGENEZA ASTME 6

4.5. KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOSTIKA 9

4.5.1 KLINIČKA SLIKA 9

4.5.2 DIJAGNOSTIKA ASTME 11

4.6. LIJEČENJE ASTME 14

4.7. KONTROLA ASTME 17

5. **GERB** 19

5.1 DEFINICIJA I EPIDEMIOLOGIJA 19

5.2. MEHANIZMI NASTANKA GERB-a i KLINIČKA SLIKA 20

5.3. DIJAGNOSTIKA I LIJEČENJE GERB-a 22

5.4. IMPEDANCIJA JEDNJAKA 23

5.5. TERAPIJA 26

6. **POVEZANOST ASTME I GERB-a** 29

7. ZAKLJUČAK 33

8. ZAHVALA 35

9. LITERATURA 36

10. ŽIVOTOPIS 46

1. SAŽETAK

Naslov rada: Uloga impedancije jednjaka u dijagnostici loše kontrolirane astme u djece

Autor: Vlatka Nogalo

Ključne riječi: astma, GERB, impedancija

Astma se može pojaviti u svakoj dobi, a najčešća je kronična bolest djece školske dobi. Brojne studije pokazuju stalan porast prevalencije i incidencije astme zadnjih 20-ak godina, a sličan se trend očekuje i u budućnosti. Astma je kronična upalna bolest donjih dišnih putova obilježena napadajima reverzibilne bronhoopstrukcije. U djece s loše kontroliranom astmom često nalazimo komorbiditete, od kojih je jedan od najvažnijih gastroezofagealna refluksna bolest (GERB). Prevalencija GERB-a u razvijenim zemljama dosegla je gotovo epidemijske razmjere. Gastroezofagealni refluks (GER) je nevoljno vraćanje želučanog sadržaja u jednjak. Ako agresivni činitelji tijekom GER-a nadvladaju obrambene mehanizme zaštite i uzrokuju oštećenje sluznice jednjaka i/ili simptome bolesti, riječ je o GERB-u. Multikanalna intraluminalna impedancija (MII) jednjaka je novija metoda koja se koristi za potvrdu GERB-a, posebno u bolesnika s refraktornim simptomima, za procjenu učinka antirefluksne terapije, te u dijagnostici alkalnog refluksa. Brojni su dokazi da liječenje GERB-a u bolesnika s astmom poboljšava simptome astme te smanjuje i skraćuje primjenu protuupalnih lijekova i bronhodilatatora u astmi. Obrada često asimptomatskoga GERB-a u djece s loše kontroliranom astmom, pa čak i s drugim kroničnim bolestima dišnog sustava, često je potrebna zbog njihove očite povezanosti. Diplomski rad opisuje važnost MII-a jednjaka kao nove metode u dijagnostici GERB-a u djece s loše kontroliranom astmom, te objašnjava povezanost GERB-a i astme u djece koristeći se dostupnom znanstvenom literaturom i publikacijama.

2. SUMMARY

Title: The role of esophageal impedance in the diagnosis of poorly controlled asthma in children

Author: Vlatka Nogalo

Key words: Asthma, GERD, Impedance of edophageus

Asthma may occur at any age and is the most common chronic disease of children. Numerous studies have shown a steady increase in the prevalence and incidence of asthma, and a similar trend is expected in the future. Asthma is a multifactorial caused disease. It is a chronic inflammatory disease of the bronchi characterized by reversible attacks of wheezing. In children with poorly controlled asthma, comorbidities are often present, especially GERD. Gastroesophageal reflux (GER) is the involuntary return of gastric content into the esophagus. GERD in developed countries has reached almost epidemic proportions, while in the poor countries is present in a smaller extent. If aggressive factors during GER overcome the defense mechanisms of protection and cause damage to the lining of the esophagus and/or cause symptoms of the disease, it is called gastroezophageus reflux disease (GERD) and it must be treated. Multi-channel intraluminal impedance (MII) of the esophagus is a newer method that is useful to confirm reflux disease, especially in cases of patients with refractory symptoms, to confirm the adequacy of antisecretory therapy, and to determine the presence of alkaline reflux . Numerous clinical trials confirm that the treatment of reflux disease improves symptoms of asthma and also to minimizes and reduces the need for medications. The examination, in often asymptomatic GERD in children with poorly controlled asthma, and even with other respiratory diseases, is essential because of their obvious connection. Diploma thesis describes the importance of the impedance of the esophagus as a new method in the diagnosis

of GERD in children with poorly controlled asthma, and connection between GERD and asthma, using the available literature from scientific articles.

3. UVOD

Astma je najčešća kronična bolest djece. Smjernice, dijagnostike i liječenja usredotočene su na održavanje kontrole astme primjenom protuupalnih lijekova tzv. kontrolirajuće terapije. U pojedinih se bolesnika, unatoč redovitom liječenju, ne postiže kontrola astme. U problematičnim i teškim oblicima astme važno je provjeriti prisutnost komorbiditeta.(1)

Astma u djece je složena bolest, tj. sindrom, u kojem danas razaznajemo više fenotipova i endotipova. Prepoznavanje određenih fenotipova i endotipova astme u djece važno je za odabir terapije i praćenje terapijskog učinka (2) Kao i u odraslih asmatičara, komorbiditeti su prisutni i u djece s astmom, posebno u djece s loše kontroliranom ili „problematičnom“ astmom. Bolja kontrola astme u djece može se postići aktivnim traženjem komorbiditeta kao i njihovim liječenjem. Poznato je da je prevalencija GERB-a visoka među bolesnicima s astmom, a posebno s loše kontroliranom astmom.(3) Povremena regurgitacija želučanog sadržaja u jednjak česta je i bezazlena pojava u mlađe dojenčadi te se vjeruje da je nedovršeno sazrijevanje funkcije ezofagealno-želučanog spoja. Međutim, krajem prve godine života u zdravog djeteta više ne bi smjelo biti značajnog želučano-ezofagealnog refluksa. U djece s GERB-om riječ je o poremećaju nepoznata uzroka koji može imati brojne komplikacije.(4)

Novije studije upućuju na uzročnu povezanost GERB-a i astme. Drži se da se prevalencija GERB-a u bolesnika s astmom kreće u rasponima od 34% do 89%.(5) Astma može pogoršati GERB, ali isto tako GERB može pogoršavati astmu. Ponekad je udruženost GERB-a i respiratornih manifestacija očita, ali znatno češće nedostaje klasična simptomatologija GERB-a (nijemi refluks).

4. ASTMA

4.1. DEFINICIJA

Bronhalna astma je kronična upalna bolest bronha obilježena napadajima reverzibilne bronhoopstrukcije koja se klinički očituje respiracijskom dispnejom, sipnjom (zviždanjem), osjećajem stezanja u prsima te kašljem. Bolest karakterizira i bronhalna hiperreaktivnost. U astmi sudjeluju mnoge upalne stanice, ali najvažnije djelovanje imaju mastociti, eozinofili i limfociti-T. Između napadaja bolesnici se najčešće osjećaju zdravima. Vrlo je važno napomenuti kako se astma teško može dijagnosticirati u djece u prve dvije do tri godine, jer se u toj dobi pojavljuju akutni i recidivni napadaji reverzibilne bronhoopstrukcije koji se mogu zamijeniti astmom.(4)

4.2 EPIDEMIOLOGIJA

Astma se može pojaviti u svakoj životnoj dobi, međutim incidencija je najveća do pete godine. U 80-90% djece oboljele od astme prvi napadaj se javlja prije pete godine. Najčešća je kronična bolest djece školske dobi. Brojne studije pokazuju stalan porast prevalencije i incidencije astme u posljednjih nekoliko desetljeća, a sličan se trend očekuje i u budućnosti.(4)

Najopsežnija epidemiološka studija o prevalenciji atopijskih bolesti i astme u djece je studija ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*).(5) U prvu fazu studije bilo je uključeno 56 zemalja i 156 centara širom svijeta sa 304,796-ero djece u dobi od 6 do 7 godina i 463,801 dijete u dobi od 13 do 14 godina. Prema rezultatima ove studije, prevalencija piskanja za posljednjih 12 mjeseci u skupini djece u dobi od 13 do 14 godina varira od 2,1% do 32,2% u različitim populacijama, s najnižom prevalencijom u Indoneziji, Albaniji, Rumunjskoj i

Grčkoj, a najvišom u Velikoj Britaniji, Novom Zelandu i Australiji. Na temelju upitnika, modificiranog prema kriterijima studije ISAAC, prevalencija piskanja za 12 posljednjih mjeseci u školske djece u Zagrebu, u dobi od 10 do 11 godina, iznosi 6,02% (6), dok je u Primorsko-goranskoj županiji u djece od 6 do 7 godina prevalencija piskanja 9,7%, a u djece u dobi od 13 do 14 godina 8,4%. (7) Također je značajno zapažanje da je prevalencija astme manja u najmlađe djece unutar obitelji nego među prvorođenom i drugorođenom djecom u istoj obitelji(8), te da infekcije u najranijoj dobi na neke imaju zaštitni učinak na pojavu i razvoj alergijskih bolesti i astme. To se objašnjava činjenicom da mala izloženost infekcijama u ranoj dobi uskraćuje toj djeci razvijanje Th1 stanica, pa zbog toga prevladavaju Th2 stanice koje svojim citokinima potiču alergijsku senzibilizaciju genetski predisponirane djece.(9)

4.3 ETIOLOGIJA

Astma je multifaktorno uzrokovana bolest koja nastaje interakcijom genskih i okolišnih čimbenika. To znači da bi se očitovala bolest mora udruženo sudjelovati više faktora ili čimbenika rizika gena i okoliša, a nijedan sam nije dovoljan za očitovanje bolesti.

4.3.1. GENETIKA

Postoje brojni dokazi da je astma nasljedna bolest, a mnoge studije pokazuju višu prevalenciju astme u potomaka roditelja koji boluju od ove bolesti u usporedbi s potomcima zdravih roditelja.(10-13) Učestalost astme i u monozigotnih blizanaca značajno je viša nego u dizigotnih, što također upućuje na značajan utjecaj nasljeđa. Ovisno o populaciji i dizajnu ispitivanja, utjecaj nasljeđa u blizanaca procjenjuje se na 35-70% .(13,14) Nasljeđe u astmi i drugim alergijskim bolestima ne slijedi klasičan mendelski model, koji je karakterističan za monogenski nasljedne bolesti.

Nasljeđivanje u astmi pokazuje da su uključene interakcije više gena i kromosomskih regija, s protektivnim učinkom ili kao rizičnih gena, a svaki od tih gena ima svoju varijabilnu ekspresiju. Povezanost antigena glavnog kompleksa tkivne snošljivosti ili sustava HLA i astme istražena je i u našoj populaciji djece koja boluju od alergijske astme, pa tako antigeni HLA-B8 i HLA–B14 i aleli HLA-DRB1*03 i HLA-DRB1*01 djeluju kao čimbenici rizika za atopiju i astmu, a antigen HLA-B15 ima protektivni učinak.(15)

Atopija je važan čimbenik rizika za astmu i smatra se da čak 75-90% astme u dječjoj dobi ima atopijsku podlogu.(16,17) Rizik za astmu u potomaka roditelja koji boluju od astme također je veći ako je prisutna i atopija u roditelja.(18,19)

4.3.2. SPOL

Astma u dječjoj dobi češća je u dječaka. Povećani rizik za astmu u muškog spola vjerojatno je vezan za fiziološki uže dišne putove, povećan mišićni tonus i moguće više vrijednosti IgE protutijela.(20,21)

4.3.3. OKOLIŠNI FAKTORI RIZIKA

U okolišne faktore rizika za nastanak astme ubrajamo različite čimbenike i taj oblik etiološki se naziva alergijskim oblikom astme. U tom obliku astme veliku ulogu imaju alergeni poput peludi, ekskreti grinja, plijesni te prhut i dlake kućnih životinja. Grinje iz kućne prašine najčešći su alergeni zatvorenih prostora povezani s astmom.(21) Najčešći među njima su piroglifidne grinje *Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides microceras* i *Euroglyphus marinei*, koje čine 90% grinja iz kućne prašine. Kao čimbenici rizika navode se onečišćenja iz zraka kao što su dušični oksid, kiseli aerosoli, ozon i sumporni dioksid koji se povezuju sa simptomima i pogoršanjem astme. Premda je astma češća u industrijaliziranim zemljama razvijenog svijeta, malo je dokaza da je

onečišćenje zraka izravno odgovorno za porast prevalencije astme u ovim zemljama.(22) Osim alergijskog razlikujemo tzv. nealergijsku ili intrinzičnu astmu koja je puno rjeđa u djece od alergijske astme. Kao važni okidači u intrinzičnoj astmi navode se infekcije; nespecifični iritansi iz zraka (duhanski dim, pare, mirisi), tjelesni napor, hladan zrak, lijekovi (acetilsalicilna kiselina, ostali nesteroidni antireumatici, β-blokatori), jake emocije, menstruacija i voljna hiperventilacija.

Postoje brojni dokazi da je izloženost ploda štetnom učinku pušenja trudnice čimbenik rizika za nastanak astme, kao i pasivno te aktivno pušenje starije djece.(23)

4.3.4. INFEKCIJE DIŠNIH PUTOVA

Respiratorne infekcije u ranom životu, posebice u dojenačkoj dobi, mogu biti vezane za povećan, ali i smanjen rizik za razvoj astme, mogu izazvati pogoršanje astme u bilo kojoj životnoj dobi. Najčešći respiratorni virusi koji u dojenčadi uzrokuju 50% svih bronhoopstrukcija su respiratorni sincicijski virusi (RSV) i virusi parainfluence, dok su u starije djece i odraslih najčešći rinovirusi, koronavirusi i virusi influence.(24,25) Čini se da i bakterijske infekcije, osobito infekcije sa *Chlamydia pneumoniae* u ranom djetinjstvu, imaju ulogu u razvoju astme u kasnijem životu. (25,26)

Osim provokativnog učinka infekcija na pojavu astme u djece, postoje brojni dokazi o protektivnom učinku infekcija na pojavu i razvoj alergijskih bolesti i astme. Velika epidemiološka studija provedena u Republici Njemačkoj jasno je pokazala protektivni učinak čestih respiratornih infekcija gornjih dišnih putova u prvoj godini života na kasniji razvoj atopije i astme, čak i u djece s pozitivnom obiteljskom

anamnezom za atopijske bolesti. (27) Učinak infekcije na pojavu i razvoj atopijskih bolesti i astme još uvijek je nedovoljno razjašnjen.

Okolišni i genski čimbenici su važni za pojavu tzv. bronhalne hiperreaktivnosti koja je jedna od važnih karakteristika astme.

4.4. PATOGENEZA ASTME

Bronhalna hiperreaktivnost, kronična upala i edem dišnih putova, hipersekrecija guste i žilave sluzi te reverzibilna bronhokonstrikcija osnovni su čimbenici u patogenezi astme. Navedene promjene zajedničke su svim oblicima astme.(29,30) Anatomski i funkcionalni čimbenici u dojenčadi i male djece pogoduju bronhoopstrukciji zbog malenog promjera bronhalnog lumena. Razlikujemo specifičnu bronhalnu reaktivnost i nespecifičnu bronhalnu hiperreaktivnost.

Nespecifična bronhalna hiperreaktivnost je stanje u kojem primjenom malih doza nespecifičnog stimulansa (metakolin, histamin, hladni zrak, test opterećenja, hipertonična otopina NaCl-a) možemo izazvati kvantitativno jači bronhospazam u bolesnika nego u zdravih osoba. Nasljeđuje se zajedno sa sklonošću stvaranju visokih koncentracija protutijela IgE u serumu i gen koji utječe na BHR lociran je blizu glavnog lokusa koji regulira razinu serumskog IgE-a na kromosomu 5q.(28) Specifična bronhalna reaktivnost predstavlja kvalitativno drukčiju bronhalnu reakciju: u testu sa specifičnim alergenom bolesnici reagiraju bronhospazmom na one alergene na koje su senzibilizirani, a na koje zdravi u pravilu ne reagiraju.(30,31)

U patogenezi astme važnu ulogu imaju upalne stanice, posebno mastociti i tkivni bazofilni granulociti, limfociti i eozinofili. U osoba s atopijskom sklonošću astmi ponavljano izlaganje antigenu (alergenu) dovodi u plazma stanicama do stvaranja i sekrecije antigen- specifičnih IgE-antitijela koja se vežu na receptore na membrani

mastocita. Nakon vezanja dolazi do degranulacije mastocita i sekrecije niza medijatora kao što su histamin, proteolitički i glikolitički enzimi, heparin, prostaglandini (PG), leukotrijeni (LT), tromboksan, adenozin i reaktivni kisik .(32) Ovi medijatori izazivaju kontrakciju glatke muskulature bronha, vazodilataciju i povećanu propusnost krvnih žila. Također djeluju kemotaktički na neutrofile, bazofile, eozinofile i monocite. To je takozvana rana faza IgE posredovane reakcije koja traje nekoliko minuta.

Nakon rane faze sljedi kasna faza IgE posredovane reakcije. Stanice periferne krvi – eozinofili, bazofili, limfociti i monociti stimulirane su i privučene na mjesto kontakta antigen-protutijelo nizom citokina i upalnih medijatora (IL-4, IL-5, leukotrijeni, GM-CSF). Dolazak upalnih astmica na mjesto susreta alergena i IgE protutijela započinje aktivacijom adhezijskih molekula na endotelnim stanicama krvnih žila – VCAM-1, međustanične adhezijske molekule-1 (engl. *Inter-Cellular Adhesion Molecule-1, ICAM-1*) i endotelne leukocitne adhezijske molekule-1 (engl*. Endothelial Leucocyte Adhesion Molecule-1, ELAM-1)* preko čimbenika nekroze tumora α (engl. *Tumor Necrosis Factor β, TNF-α*) i interleukina-1 (IL-1). To rezultira čvrstim prianjanjem leukocita na endotelne stanice nakon čega one migriraju kroz endotel u perivaskularne prostore.(33) Preživljavanje aktiviranih upalnih stanica u bronhalnom tkivu je produljeno zahvaljujući reduciranoj apoptozi koju podržavaju fibroblasti, miofibroblasti, epitelne stanice i stanice glatkih mišića koje luče brojne citokine i kemokine odgovorne za produljenje staničnog preživljavanja te održavanje eozinofilne upale (GM-CSF, eotaksin, interleukin-6, IL-6).(34,35,36)

Prohodnost dišnih putova u astmatskom napadaju, osim kontrakcije glatke muskulature kompromitiraju edem dišnog puta te pojačano lučenje sluzi. Edem nastaje zbog povećane propusnosti krvnih žila izazvane histaminom, faktorom

aktiviranja trombocita i leukotrijenima, a pojačano lučenje sluzi uzrokuju histamin, leukotrijeni i prostaglandini.(37) Pri nastanku bronhokonstrikcije, edema te pojačanog lučenja sluzi važnu ulogu imaju i tahikinini (neurokinini) koji se oslobađaju iz aferentnih završetaka, tzv.C-niti, u oštećenim stanicama respiratornog epitela.(38)

Sve je više dokaza da je upalna reakcija u astmi uvjetovana i neurogenim mehanizmima, koji su time značajno uključeni u nastanak bronhalne hiperreaktivnosti.(38, 39) Ona je i posljedica povećane aktivnosti parasimpatičkog autonomnog živčanog sustava, ali i međudjelovanja složene mreže živčanih vlakana koja, osim klasičnih neurotransmitera, sadrže neuropeptide i neuroregulatore.(40) Na prijenos podražaja utječu i medijatori iz mastocita i eozinofila koji se nakupljaju u ganglijima dišnih putova. Gusta mreža parasimpatičkih živčanih niti opskrbljuje submukozne žlijezde i glatke mišiće dišnih putova do respiracijskih bronhiola.
Stimulacija vagusa tako uzrokuje kontrakciju glatkih mišića u stijenci dišnih putova i pojačava lučenje sluzi. Nadalje, trajna tonička aktivnost vagusa održava osnovni neuromuskularni tonus dišnih putova pa antikolinergici ili bilateralna vagotomija izazivaju značajnu bronhodilataciju, osobito na razini velikih dišnih putova.(41,42)
Uz kolinergički i adrenergički živčani sustav, nedavno je otkriven i neadrenergički-nekolinergički živčani sustav. Novije spoznaje upućuju da dušikov oksid (NO) vjerojatno ima glavnu ulogu u neurotransmisiji ovoga sustava, a isti nastaje aktivnošću NO sintetaze. NO u prvom redu u epitelu i živčanim vlaknima, ima koristan bronhodilatacijski učinak, dok ekscesivne količine NO-a proizvedene djelovanjem inducibilne NO-sintetaze uzrokuju različite nepovoljne, ponajprije upalne promjene. U epitelu dišnih putova astmatičara utvrđena je povećana koncentracija inducibilne NO-sintetaze.(43,44)

U patogenezi astme, kao posljedica kronične upale dolazi do pojave tzv. remodeliranja bronha posljedica kojeg nastaju ireverzibilne promjene strukture bronha. Najznačajnije promjene tijekom procesa remodeliranja su prekomjerno stvaranje profibrotičkih čimbenika rasta (TGF-β, čimbenik rasta vezivnog tkiva) te proliferacija i diferencijacija fibroblasta i miofibroblasta, s posljedičnom hipertrofijom i hiperplazijom glatke muskulature, vrčastih stanica i submukoznih žlijezda.(43,44)

4.5. KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOSTIKA

4.5.1 KLINIČKA SLIKA

Kliničku sliku astme karakteriziraju je razdoblja bez simptoma te razdoblja simptomatske bolesti koja se izmjenjuju ovisno o aktivnosti, težini bolesti, stupnju kontrole te podležećim bolestima. Simptomatska razdoblja se zovu napadaji ili pogoršanja (egzacerbacije) astme. Pogoršanja ili napadaji astme epizode su progresivnog pogoršanja ili nagle pojave osnovnih simptoma bolesti – zaduhe, kašlja, piskanja i/ili pritiska u prsima, a koji su posljedica razvoja bronhoopstrukcije i opstruktivnih smetnja ventilacije. (45,46)

Tipičan napadaj astme počinje suhim, podražajnim kašljem koji je na početku suh, a kasnije može biti sluzavo-žilav, uz moguću ili postupnu pojavu sipnje (engl. *wheezing*), zaduhe i osjećaja stezanja u prsima. Ponekad se klinička slika astme može očitovati samo kao kašalj bez sipnje, jer je stupanj bronhoopstrukcije blag ili ga okolina ne primjećuje. Pri napadaju blažeg i umjerenog stupnja ekspiratorno zviždanje, tj. sipnja se može čuti i bez slušalica (visokotonski zvižduci), dok se u jako teškom napadaju ne mora čuti, što može zavesti neiskusnog liječnika pri procjeni težine napadaja, a može ugroziti bolesnika. Osim stupnja težine napadaja, na kliničku sliku utječu metabolički poremećaji, dehidracija, respiratorne infekcije te druga patološka stanja često udružena s astmom.(45,46,4)

U teškom napadaju astme dijete izbjegava svaku tjelesnu aktivnost, sjedi u položaju tronošca (savijen položaj tijela rukama koje podupiru grudni koš držeći se za podlogu). Kratkoća daha je toliko izražena da dijete teško ili nikako ne može govoriti, širi nosnice i uvlači supraklavikularne, međurebrene prostore toraksa, jugulum i epigastrij te abdominalno diše. Često je dijete blijedo i oznojeno, a u uznapredovalom slučaju cijanotično. Uza sve nabrojeno, djeca su uznemirena i prestrašena. U ovom teškom obliku nema tipičnog čujnog ekspiratornog zviždanja, dapače ovdje je i inspirij i ekspirij jedva čujan. Zato je potrebno u ovom obliku biti vrlo oprezan. Uza sve nabrojano postoji tahikardija uz oslabljene srčane tonove (hiperinflacija) i može postojati paradoksalni puls.(45,46,4)

U astmi često zbog opstrukcije dišnih putova i zarobljavanja zraka u plućima (ventilni mehanizam) nastane hiperinflacija pluća. U tom je stanju prsni koš proširen posteriorno-anteriorno, plućni zvuk je hipersonoran, plućne baze spuštene, disanje oslabljeno, a disajni šumovi slabije čujni. Zbog povećanja rezidualnog volumena i funkcionalnog rezidualnog kapaciteta na uštrb vitalnog kapaciteta odnosno inspiratornog kapaciteta, smanjuje se prostor za udah te bolesnik javlja inspiratornu zaduhu.(45,46)

O teškom astmatskom napadaju je riječ kada napadaj ne popušta na liječenje i traje 24 sata ili dulje. U razdobljima između napadaja, u djece s blažom i umjerenom astmom fizikalni nalaz može biti normalan. U djece s težim oblikom astme, koja traje mjesecima ili godinama, postoji više-manje trajno stanje bronhoopstrukcije. Tome je podloga kronična upala i hiperreaktivnost bronha. Napadaji astme i pogoršanja se javljaju često nakon akutne respiratorne infekcije, izlaganja kemijskim nadražljivcima, fizikalnim agensima (napor, promjena temperature zraka, vlaga, promjena vremenskih prilika), posebnim emocionalnim stanjima te alergenima (pokretači

astme). Klinička se slika može i spontano popraviti pa bolesnik može ući u kraću ili dužu remisiju bolesti. Značajnu ulogu u pojavi pogoršanja mogu imati i podležeće bolesti (kronični rinosinusitis, gastroezofagealni ili laringofaringealni refluks).(46)

4.5.2 DIJAGNOSTIKA ASTME

Dijagnoza astme u djece postavlja se klinički, a potvrđuje na temelju nalaza plućne funkcije te kliničkih i laboratorijskih ispitivanja. Prvi i najvažniji korak u dijagnostici je detaljna i ciljana anamneza koja ukazuje na tipičnu kliničku sliku (znakovi i simptomi), a koja se javlja pri izlaganju tipičnim pokretačima astme.

Testovi plućne funkcije imaju najvažniju ulogu u dijagnostici astme. Možemo ih podijeliti u tri skupine: 1) testovi plućne funkcije (mjerenje plućnih volumena i kapaciteta te protoka); 2) farmakodinamski testovi (bronhodilatacijski i bronhokonstrikcijski), te 3) mjerenje razine upale (frakcija izdahnutog dušik oksida [FeNO], temperatura izdaha, kondenzat izdaha [EBC]) .(47) Osnovni preduvjeti za provođenje funkcijskog testiranja za potvrdu dijagnoze astme su prethodno isključene akutne infekcije dišnog sustava, nedavno izlaganje iritansima ili sustavne bolesti. Osnovni test plućne funkcije je spirometrijom kojom se mjeri krivulja protok-volumen, a kojom se pri forsiranom izdahu mjere tri plućna volumena koja daju forsirani vitalni kapacitet te protoci pri navedenim navedenim volumenima. Spirometrija upozorava na opstruktivne i restriktivne smetnje ventilacije ili njihovu kombinaciju. U djece predškolske i mlađe školske dobi restriktivni obrazac može biti prisutan i kod isključivo opstruktivnih smetnji ventilacije zbog pojave hiperinflacije (zarobljavanja zraka u plućima uz povećanje rezidualnog volumena) te zadržane brzine izdaha. Najjednostavniji i najviše upotrebljavani spirometrijski parametri u dijagnostici astme su vršni ekspiratorni protok (PEF, od engl. *Peak Expiratory Flow*) te forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi (FEV_1). PEF pokazuje maksimalnu

forsiranu ekspiraciju te njegovo smanjenje i dnevna varijabilnost >20% dobro koreliraju s težinom bronhoopstrukcije i pojavom simptoma te pogoršanjem astme. Proširenost uporabe proizlazi iz velike dostupnosti jer se PEF može mjeriti uporabom malog i jeftinog mjerača vršnog protoka (*Wrigth's peak flow meter*). Na taj način sami bolesnici mogu svakodnevno kontrolirati bolest, slijediti upute o potrebnoj izmjeni terapije i odlučiti o potrebi posjeta liječniku. Za kliničku procjenu opstrukcije najvažniji parametar je snižena vrijednost omjera FEV_1/FVC na <70%. Težina opstrukcije dijeli se na blagu (FEV_1 ≥50% očekivanoga), umjerenu (FEV_1 ≥30% očekivanoga) i tešku (FEV_1 <30% očekivanoga).(47)

Kako bi se pri nalazu opstruktivnih smetnji ventilacije dokazalo da se radi o bronhospazmu i time potvrdila dijagnoza astme, provodi se bronhodilatatorni test kako bi se utvrdila reverzibilnost bronhoopstrukcija, što je jedna od osnovnih karakteristika astme. U testu se primjenjuje inhalacija bronhodilatatora kratkog djelovanja (salbutamol ili ipratropij) te se nakon 20-40 minuta ponavlja mjerenje plućne funkcije. Značajno poboljšanje (porast FVC i/ili FEV_1 za ≥12% i 200 ml) plućne funkcije govori za pozitivan test. U djece se može primijeniti i nešto blaži kriterij za ocjenu pozitivnog bronhodilatatornog testa (porast FEV_1 za ≥9%). Navedeni se test može provesti i u bolesnika koji nemaju opstruktivne smetnje ventilacije, a imaju sugestivnu anamnezu jer normalne vrijednosti imaju značajnu varijabilnost.(47)

Kad je dijagnoza astme dvojbena, a dijete je starije i može surađivati, ispituje se reaktivnost bronha (radi utvrđivanja hiperreaktivnosti kao jedne od osnovnih karakteristika astme) provođenjem bronhoprovokativnih (bronhokonstriktornih) testova. Kao provokativni agens može se koristiti metakolin ili histamin, hladan i suhi zrak te tjelesni napor. Navedenim se agensima izaziva bronhospazam, a

hiperreaktivnost bronha se utvrđuje temeljem primijenjene kumulativne doze agensa koja je izazvala bronhokonstriktorni odgovor. (48, 49)

Ostali dijagnostički testovi služe tome da se utvrdi predispozicija koja može upozoravati na astmu (atopija, eozinofilna upala), a da se utvrde neki od pokretača astme i da se odabre oblik liječenja. Kako bi se utvrdio alergijski fenotip astme, potrebno je provesti alergološko testiranje kožnim ubodnim testom (*skin-prick test*) koji predstavlja zlatni standard u dijagnostici alergijskih bolesti. Test je visoko senzitivan, standardiziran te ponovljiv zbog zanemarivog rizika za bolesnika, vrlo niske invazivnosti te niskih troškova izvođenja. Pri testiranju se koriste standardizirani pripravci alergena čija je paleta inhalacijskih alergena prilagođena lokalnim prilikama (grinje, žohari, plijesnice, životinjska dlaka te peludi trava, stabala i korova). U slučaju već prisutne senzibilizacije određenim alergenom nastaje pozitivna reakcija (urtika promjera najmanje 3 mm uz okolno crvenilo). Apsolutni broj eozinofila u krvi može, ali i ne mora biti povišen. Za potvrdu dijagnoze astme puno veće značenje imaju eozinofili u iskašljaju. Povišena koncentracija ukupnih imunoglobulina E (IgE) ukazuje na neku atopijsku bolest (ili parazitozu), ali nije specifična za astmu.(4) Niski titar IgE ima veću prediktivnu vrijednost za isključenje astme. Procjena serumske koncentracije specifičnih IgE dobra je *in vitro* metoda za utvrđivanje alergijske senzibilizacije jer rezultati se poklapaju s rezultatima *in vivo* kožnih alergijskih testova koji se izvode kožnim ubodnim testom. Rendgenogram prsnog koša preporučuje se napraviti svakom novootkrivenom dijetetu u kojeg postoji sumnja na astmu kako bi se isključili drugi mogući uzroci bronhoopstrukcije ili zaduhe te eventualne komplikacije.

Današnja dijagnostika astme je sve više usmjerena na mjerenje lokalnih upalnih biomarkera donjih dišnih putova (izdahnuti dušični oksid, temperatura izdaha, inducirani sputum, bronhoalveolarni lavat, kondenzat izdaha, elektronički nos za

mjerenje obrasca volatilnih supstancija u izdahnutom zraku). Uzimanje bronhoalveolarnog lavata je invazivna metoda pa se u djece zbog toga koristi vrlo rijetko (ograničenih indikacija). Analiza induciranog sputuma dobro reprezentira lokalna upalna zbivanja u dišnim putovima, ali je isto tako ograničene uporabe zbog toga što je uspješnost dobivanja sputuma u djece, posebice predškolske dobi manje od 50% i zato što značajno opterećuje laboratorijske resurse. Stoga se danas najčešće koriste izdisajni testovi (dušikov oksid, temperatura izdaha, kondenzat izdaha, elektronički nos) koji su neinvazivni i provedivi u većine bolesnika, čak i u onih u kojih nije moguće dobiti aktivnu suradnju. (87)

4.6. LIJEČENJE ASTME

Zbog varijacija težine astme u različitih bolesnika, kao i u istog bolesnika tijekom vremena, prema smjernicama „Globalnog plana za prevenciju, dijagnostiku i liječenje astme (GINA, od engl. *Global Initiative for Asthma*) preporučuje se stupnjeviti pristup liječenju astme.(50**).** Cilj liječenja astme je potpuna kontrola bolesti koja podrazumijeva nestanak simptoma, postizanje i održavanje maksimalne plućne funkcije, smanjenje broja i težine pogoršanja, postizanje najbolje kvalitete života oboljeloga, smanjenje morbiditeta i mortaliteta te sprječavanje nastanka trajnog gubitka plućne funkcije.

U zbrinjavanju i liječenju astme uključeni su farmakoterapija, specifična imunoterapija, fizikalna i klimatoterapija. Važan dio terapije je edukacija djece i roditelja kao preduvjet uspješnog liječenja. Pri liječenju astme razlikujemo liječenje stabilne bolesti od liječenja egzacerbacija. Lijekovi koji se koriste u liječenju astme dijele se na simptomatske (najčešće bronhodilatatori) i temeljne (protuupalni). Najvažniji simptomatski lijekovi su simpatikomimetici (selektivni beta2-agonisti) brzog

i kratkog djelovanja, a u našim prilikama najčešće upotrebljavani simpatikomimetik je salbutamol. Kao jedini lijekovi dostatni su u bolesnika s povremenom astmom. Dugotrajno protuupalno liječenje indicirano je u svim oblicima trajne astme, često i nakon nestanka simptoma bolesti. Osim inhalacijskih glukokortikoida (ICS) kao najučinkovitijih protuupalnih lijekova u liječenju astme rabe se i drugi protuupalni lijekovi kao što su antagonisti leukotrijenskih receptora, beta2-agonisti dugog djelovanja (samo u kombinaciji s ICS), teofilin te sustavni kortikoidi.(50) Specifična imunoterapija je jedina etiološka terapijska opcija. S obzirom na uže indikacijsko područje (uglavnom monosenzibilizirani bolesnici u ranoj fazi bolesti) nije primjenjiva na sve bolesnike, posebice na one koji boluju od nealergijske astme te u kojih simptomi i pogoršanja astme nisu vezani za izlaganje alergenima.

Preventivne mjere danas su jedan od glavnih oblika liječenja. Sastoje se u izbjegavanju pokretača alergena ukoliko su oni poznati. Trajna poduka bolesnika i njihovih roditelja je integralni dio liječenja astme i nikada se ne smije zaobići. Zbog toga danas postoje npr. „Astma škole“ koje se bave edukacijom o astmi. Iako izliječenje još uvijek nije moguće, pravilnim odabirom lijekova, te njihovom pravilnom i redovitom primjenom, astma se može uspješno kontrolirati i bolesniku potpuno omogućiti normalno obavljanje svakodnevnih životnih i radnih obaveza .(51,52)

Tablica 1. Stupnjevito liječenje astme prema stupnju kontrole bolesti (prema smjernicama GINA, revizija 2009. godine). Bijelom bojom istaknuta je terapija izbora.

Korak 1	Korak 2	Korak 3	Korak 4	Korak 5
Edukacija i mjere kontrole okoliša				
SABA prema potrebi				
Odabir temeljne terapije	Odaberi jedan	Odaberi jedan	Dodaj jedan ili više	Dodaj jedan ili oba
	Niske doze ICS-a	Niske doze ICS-a +LABA	Srednje ili visoke doze ICS-a + LABA	OCS (najniže doze)
	LTRA	Srednje ili visoke doze ICS-a	LTRA	Anti IgE
		Niske doze ICS-a + LTRA	Dugodje-lujući SR teofilin	
		Niske doze ICS-a + teofilin pro-duženog djelovanja		SABA

Legenda: SABA- simpatikomimetici kratkog djelovanja, LABA- simpatikomimetici dugog dijelovanja, ICS- inhalacijski kortikosteroidi, OCS- peroralni kortikosteroidi, LTRA- antagonisti leukotrijenskih receptora.(50)

Cilj primjene GINA smjernica je postizanje potpune ili dobre kontrole bolesti, što se definira kao: minimum kroničnih simptoma, uključujući i noćne simptome (idealno bez simptoma), minimum egzacerbacija, odsutnost potrebe za hitnih posjetama liječniku, minimalno korištenje (idealno ništa) beta2–agonista kratkog djelovanja, mogućnost normalnih aktivnosti, uključujući i fizički napor, dnevna varijabilnost PEF-a manja od 20%, nalaz PEF-a blizu normale ili normalan, te minimum nuspojava (idealno bez njih) tijekom liječenja .(52)

4.7. KONTROLA ASTME

Pojam kontrola uglavnom se odnosi na kontrolu očitovanja simptoma bolesti. To se ne odnosi samo na kliničke manifestacije bolesti već i na promijenjene laboratorijske biljege upale. Provođenjem terapije lijekovima za kontrolu astme („kontrolori“) smanjuje se upala i time postiže klinička kontrola bolesti, ali zbog visoke cijene i nemogućnosti provođenja različitih testova (endobronhalna biopsija, određivanje eozinofilnih granulocita u sputumu i FENO) preporučeno je da se liječenje usmjeri na kontrolu kliničkih obilježja bolesti te plućne funkcije bolesnika. Potpuna kontrola astme često se postiže lijekovima, kontrolom okoliša, izbjegavanjem pokretača alergijske reakcije, respiratornih infekcija, a cilj je da se kontrola bolesti održi kroz dulji vremenski period. Razlozi koji često dovode do loše kontrole astme u djece su pogrešna dijagnoza, upitna suradljivost bolesnika, nedostatna kontrola okoliša, komorbiditeti, među kojima je jedan od najznačajnijih upravo GERB. Isto tako za dobru kontrolu bolesti potrebna je i sustavna edukacija roditelja i bolesnika (uspostavljanje partnerskih odnosa između liječnika, roditelja i malog bolesnika).(51,52) Nakon uvođenja terapije, astma se dijeli na kontroliranu, djelomično kontroliranu te nekontroliranu bolest. Svojstva koja se uzimaju obzir su dnevni simptomi, simptomi uz tjelesne aktivnosti, noćni simptomi, primjena β_2-agonista, plućna funkcija i egzacerbacije. Ako je bolest kontrolirana, nema simptoma, nema smetnji uz tjelesnu aktivnost, nema potrebe za primjenom simptomatskih lijekova (do 2x tjedno ili manje) i nema egzacerbacije. Astma je djelomično kontrolirana ako se dnevni simptomi javljaju više od dva puta tjedno, ako se smetnje javljaju povremeno uz tjelesni napor, ako je potreba za simptomatskim lijekovima više od dva puta na tjedan te ako su vrijednosti PEF-a ili FEV_1-a manje od 80% od očekivanih vrijednosti. To se odnosi na prisunost jednog od navedenih simptoma tijekom jednog od tjedana od posljednje kontrole. Egzacerbacija, makar samo jedna

na godinu, predstavlja djelomično kontroliranu bolest. Svaka egzacerbacija zahtijeva reviziju terapije.

Bolest je nekontrolirana ako se tri ili više simptoma djelomično kontrolirane bolesti javljaju u jednom od tjedana od posljednje kontrole. Pojava egzacerbacija jedanput tjedno znači nekontroliranu bolest .(50,52)

5. GERB

5.1 DEFINICIJA I EPIDEMIOLOGIJA

Gastroezofagusni refluks (GER) je nevoljno vraćanje želučanog sadržaja u jednjak. To je u svim dobnim skupinama fiziološka pojava koja se može javiti više puta dnevno i ako traje kratko, ne uzrokuje patološke promjene na sluznici jednjaka, pa ni simptome bolesti. Fiziološki GER se ne liječi. (53) Ako agresivni čimbenici tijekom GER-a nadvladaju obrambene mehanizme zaštite i uzrokuju oštećenje sluznice jednjaka i/ili simptome bolesti govorimo o gastroezofagusnoj refluksnoj bolesti (GERB). Ona zahtijeva liječenje.(55) GERB se obično manifestira tzv. "tipičnim" simptomima koji uključuju žgaravicu i regurgitaciju, no postoji skupina bolesnika koji imaju simptome i znakove koji se ne mogu izravno povezati s gastroezofagealnim refluksom. U posljednje vrijeme ti se simptomi i znakovi sve češće prepoznaju kao ekstraezofagealne manifestacije GERB-a. Smatra se da je u određenom postotku bolesnika s astmom, KOPB-om, kroničnim kašljem, aspiracijskom pneumonijom i plućnom fibrozom važan doprinosni čimbenik GERB. Osim u donjem dišnom sustavu ekstraezofagealni refluks može izazvati komplikacije u nosu, usnoj šupljini, glasnicama, ždrijelu, a uočeno je da i cijeli niz nespecifičnih manifestacija kao što su žarenje u ustima, globus senzacije, palpitacije, kašljucanje, grlobolja te bolovi u prsima i vratu mogu biti povezani s GERB-om. Ekstraezofagealni refluks se smatra posebno značajnim u patogenezi astme.(54,55)

Epidemiološki podaci pokazuju da GERB u razvijenim zemljama, posebice u SAD-u, doseže gotovo epidemijske razmjere, dok je u ekonomski nerazvijenim zemljama prisutan u značajno manjoj mjeri.(56) Isto su se tako istraživanja GER-a u djece donedavno temeljila na simptomima (bljuckanje ili regurgitacija), što se smatralo fiziološkom pojavom u ranom djetinjstvu. Uporabom 24-satne pH-metrije i

endoskopije probavnog sustava utvrđeno je da je GER prisutan u praktički 100% djece do 3 mjeseca, u 40% djece do 6 mjeseci i u otprilike 20% djece do 12 mjeseci života. Međutim, smetnje koje upućuju na GERB javljaju se u otprilike 8% dojenčadi. Otprilike 50% djece ima regurgitacije više od dva puta na dan, 7% zbog simptoma GER-a odlazi na pregled liječniku, a 2% se liječi i obrađuje kod specijalista gastroenterologa.(57) Informacije o incidenciji, dijagnozi i liječenju GERB-a u dječjoj su populaciji ograničene i često kontradiktorne te zahtijevaju dodatna istraživanja Simptomi GERB-a su vrlo raznoliki ili ih bolesnici uopće ne zamjećuju (uključujući i one koje se ne odnose na probavni sustav, tj. respiratorne i/ili neurološke smetnje) te se vrlo često uopće ne povezuju s GERB-om. Zbog sve veće svijesti o prisutnosti bolesti, dostupnosti i češćoj primjeni odgovarajućih dijagnostičkih pretraga (24-satna pH-metrija jednjaka, endoskopija, impedancija jednjaka), za očekivati je da će se GERB značajno češće otkrivati te ćemo tek spoznati njegov značajni socio-ekonomski i javnozdravstveni utjecaj.(58,59)

5.2. MEHANIZMI NASTANKA GERB-a i KLINIČKA SLIKA

GER može biti primarni i sekundarni.(60) Primarni GER je funkcionalni poremećaj gornjeg probavnog sustava, dok je sekundarni GER posljedica dismotiliteta jednjaka različitih uzroka. Jednjak je zatvorena mišićna cijev koja se otvara ulaskom hrane, a daljnji prolazak hrane u želudac omogućen je primarnim peristaltičkim kontrakcijama. Kompetentna antirefluksna barijera koja je sastavljena od donjeg sfinktera jednjaka, intraabdominalnog segmenta jednjaka, dijafragmalnih vlakana, frenoezofagealnog ligamenta i Hisovog kuta sprječava refluks gastrointestinalnog sadržaja u jednjak. Hoće li fiziološki GER prijeći u GERB, ovisi o međudjelovanju triju komponenata: valvularnog mehanizma (donji sfinkter jednjaka), propulzivne moći jednjaka i rezervoara hrane (želuca) te otpornosti sluznice jednjaka

na prisutnost želučanog sadržaja. Valvularni mehanizam uvjetuje učestalost i količinu refluksnog sadržaja iz želuca. Nazivamo ga “antirefluksnom barijerom“ i on je prva linija obrane od GERB-a. Djelotvornost valvularnog mehanizma ovisi o tlaku i prolaznoj relaksaciji donjeg ezofagealnog sfinktera te o Hissovom kutu, odnosno o anatomskom statusu donjeg dijela jednjaka. Druga linija obrane, ezofagealni klirens, određuje dužinu zadržavanja želučanog sadržaja u jednjaku. Treća linija obrane odnosi se na niz svojstava same sluznice jednjaka, odnosno njenih obrambenih snaga. To su sastav i količina sluzi, građa same sluznice te krvna opskrba i acidobazna svojstva tkiva.(53,60) Relativno novi klinički entitet koji se javlja u literaturi posljednjih 25 godina je laringofaringealni refluks koji predstavlja povrat sadržaja iz želuca kroz jednjak u laringofarinks, ali i dalje u nazofarinks, nos i paranazalne šupljine. Do tada je LPR bio neprepoznat ili se je tumačio kao atipični gastroezofagealni refluks (GER). Žgaravica, koja je jedan od glavnih simptoma GERB-a, rijetko je prisutna u LPR-u. Fiziološki ili tzv “tihi“ refluks ne uzrokuje simptom žgaravice. Za razliku od sluznice jednjaka, sluznice larinksa i farinksa su osjetljivije i podložnije oštećenju kiselinom iz želuca i pepsinom. Simptomi koji se javljaju su promuklost, suhoća grla, noćni laringospazam, otalgija, slijevanje sekreta iz nosa, globus senzacije, odinofagija, kronični kašalj, disfagija, bol u trbuhu, mučnina.(54,60)

U svakoj bolesti klinička je slika osnova na kojoj gradimo dijagnostički postupak radi postavljanja ispravne dijagnoze. Simptomi GER-a bitno ovise o djetetovoj dobi. Glavni je simptom atoničko povraćanje koje nije praćeno naprezanjem, koje slijedi u pravilu odmah poslije podoja. Povraćanje iznimno bude eksplozivno pa podsjeća na stenozu pilorusa. Samo 5 do 15% dojenčadi s izraženim bljuckanjem razvija kliničku sliku GERB-a i oni zahtijevaju adekvatnu dijagnostičku

obradu prije početka terapije.(60) U većeg djeteta simptomi su slični onima u odrasloj dobi.(Tablica 2)(60,61) Osim klasičnih smetnji vezanih za probavni sustav, GERB se može očitovati nizom simptoma drugih organskih sustava, kao što je dišni sustav: apnoični napadaji, kronični kašalj, promuklost, stridor, noćni napadaji otežanog disanja, ponavljajuća sipnja (*wheezing*), bronhoopstrukcije, hrkanje, kronični rinosinusitis, laringitis, recidivirajuće upale pluća i uha. Uz navedeno javljaju se i epizode cijanoze, nemir i plač, erozija zubne cakline, anemija zbog nedostatka željeza, hipoproteinemija, tortikolis i opistotonična izvijanja (Sandifer – Sutcliffe sindrom).(54,62)

Tablica 2. Simptomi GERB-a s obzirom na dob djeteta

Dojenče	**Veće dijete**
Regurgitacija	Žgaravica (goruščica)
Zastoj u tjelesnoj masi	Regurgitacija s ponovnim gutanjem hrane
Problemi hranjenja- poremećaj sisanja i/ili gutanja	Gorko- kiseli (“metalni“) okus u ustima
Nemir, iznenadni, kratkotrajni plač (iritabilnost)	Disfagija
Dugotrajna štucavica poslije hranjenja	Bolovi u prsnom košu (nekardijalni retrosternalni bolovi)

5.3. DIJAGNOSTIKA I LIJEČENJE GERB-a

Svaki dijagnostički algoritam počinje anamnezom i temeljitim fizikalnim pregledom. Dijagnostičke pretrage za dokazivanje GERB-a biraju se ovisno o vodećim simptomima, o djetetovoj dobi, o najvjerojatnijem uzroku poremećaja i posljedici refluksa, ali i o dostupnosti pojedinih metoda. Zlatnim standardom za dijagnozu i procjenu kiselog refluksa smatra se 24-satno mjerenje kiselosti sadržaja u

jednjaku, tzv. 24-satna pH-metrija jednjaka.(63) Osjetljivost ove metode je 88%, a specifičnost 98%. Velika je prednost ove pretrage snimanje tijekom 24 sata, kao i mogućnost povezivanja položaja tijela, obroka i simptoma s refluksnim epizodama, na temelju izračunavanja indeksa (tzv. SI ili *Symptom Index* i tzv. SAP ili *Symptom Associated Probability*). Nedostaci ove pretrage su u tome što se ne uočavaju strukturne anomalije, aspiracije i ne detektira se alkalni refluks. (63,64) Rendgenološke kontrastne pretrage opravdane su u dijagnostici GER-a samo u slučaju potrebe diferencijalne dijagnoze ostalih razloga povraćanja i nemaju veće značenje u dokazivanju GERB-a. Ezofagogastroskopija je pretraga izbora kod sumnje na ezofagitis. Njome se, uz biopsiju koja je uvijek indicirana, može utvrditi stupanj ezofagitisa, Barrettov ezofagus i anomalije ovog područja.(61,65) Nova metoda koja dopunjava 24 satnu pH-metriju je multikanalna intraluminalna impedancija (MII). Temelji se na mjerenju električne impedance, otpora prolasku električne struje između elektroda. U novije vrijeme se te dvije metode kombiniraju. Scintigrafija jednjaka nije standardizirana i izvodi se postprandijalno, kad je i inače učestalost refluksa veća, što umanjuje njenu dijagnostičku vrijednost. Međutim, to je jedina metoda kojom se može dokazati eventualna aspiracija kao posljedica refluksa. Manometrija jednjaka i donjeg ezofagelanog sfinktera nema veću ulogu u dijagnostici GERB-a. Otkriva dismotilitet jednjaka, što ima prediktivnu vrijednost za uspješnost kirurškog zahvata u području donjeg ezofagealnog sfinktera. (65,66)

Ultrazvuk u dijagnostici GER-a ili GERB-a novija je metoda i nema još svoje mjesto u algoritmu dijagnostičkih pretraga.

5.4. IMPEDANCIJA JEDNJAKA

Donedavno se dijagnostika gastroezofagealnog refluksa temeljila na endoskopiji i 24-satnoj pH-metriji koja se smatrala standardom pri otkrivanju refluksa.

Međutim, manjkavost pH-metrije odnosi se na činjenicu da se njome ne detektiraju refluksi s malo i bez kiselog sadržaja, tj. oni kod kojih je pH iznad 4. Takve epizode se javljaju u bolesnika u kojih se refluks javlja ubrzo nakon jela, u djece koja se hrane mlijekom zbog neutralizacije kiselog želučanog sadržaja, te u bolesnika na terapiji (inhibitorima protonske pumpe, H2 antagonistima).(67)

Multikanalna intraluminalna impedancija (MII) jednjaka je novija metoda koja je korisna za potvrdu refluksne bolesti u slučajevima bolesnika s refraktornim simptomima koji nemaju znakova oštećenja sluznice jednjaka na endoskopiji, za procjenu adekvatnosti antisekretorne terapije, te za određivanje prisutnosti alkalnog refluksa, najčešće postprandijalno. Metoda se osniva na načelu mjerenja promjena električne vodljivosti intraluminalno. Na kateter su postavljene elektrode koje mjere promjene električne vodljivosti te otpor prolasku električne struje između elektroda, koji nastaje zbog promjene u sastavu refluksnog sadržaja. On može biti zrak (u tom slučaju je niska provodljivost, ali je visoka impedancija), tekućina (tada je visoka provodljivost, ali niska impedancija) te kruta hrana.(67) Kad je jednjak prazan izmjerit će se osnovna impedancija jednjaka koja iznosi 1500-2000 Ohma. Susjedne elektrode su međusobno udaljene 1.5 cm i ima ih sveukupno šest, što znači da je ukupna duljina tog djela 9 cm. Pri mjerenju se šesta elektroda nalazi u predjelu kardije želuca, a prva elektroda u predjelu ždrijela.(68) Zbog takve raspodjele elektroda možemo odrediti smjer kretanja sadržaja u jednjaku koji može biti retrogradan (refluks) ili anterogradan (gutanje), što nam je isto vrlo važno. Isto tako možemo odrediti brzinu kretanja refluksnog sadržaja u jednjaku. Elektrode na kateteru imaju zadani razmak te se mjerenjem vremena promjene impedancije među elektrodama izračunava brzina širenja refluksnog sadržaja. Naknadno se može izmjeriti i visina refluksnog sadržaja.(67,68)

Ova metoda je važna za praćenje pH iznad 4 te se time razlikuje od pH-metrije jednjaka. Vrlo često se u bolesnika koji se liječe antisekretornom terapijom ne može pH-metrijom utvrditi refluks, što ne znači da refluksa nema jer se terapijom smanjuje kiselost refluksnog sadržaja, ali se ne mora utjecati i na sam refluks. Zbog toga ova metoda ima važno mjesto u dijagnostici refluksne bolesti.(69,70)

Premda je metoda vrlo vrijedna i donosi značajni napredak u dijagnostici refluksne bolesti, nažalost, ima nekih nedostataka.(69-71) Nedostatci mjerenja impedancije su: nemogućnost razlikovanja volumena refluksa jer su promjene impedancije jednake za 1 i 10 ml tekućine; nevalidirani računalni programi za analizu; nemogućnost detekcije kiselosti sadržaja; nedostatak raspona normalnih vrijednosti za djecu.

Zbog navedenih nedostataka u novije se vrijeme često kombinira metoda 24-satne pH-metrije i impedancije jednjaka. Tehnika izvođenja je ista, međutim, prednost je ta što se uz već navedene parametre može odrediti i kiselost sadržaja bolusa, a koji se definira kao kiseli (pH<4), blago kiseli (pH 4-7) i nekiseli sadržaj (pH>7).(71) Metodom se određuje i podudarnost simptoma, promjena položaja tijela te uzimanja jela i pića s pojavom refluksne epizode.

Uz elektrode za mjerenje impedancije jednjaka, nalaze se i elektrode za mjerenje pH. Distalna elektroda se postavlja otprilike 2.5 cm iznad gastro-ezofagealnog spoja. Proksimalna elektroda se nalazi malo ispod ždrijela. Elektrode se kalibriraju prije i nakon postupka mjerenja korištenjem puferiranih otopina (pH 4 i 7).(69,70) Za vrijeme mjerenja bolesnici se mogu normalno hraniti svaka 3-4 sata, ali je poželjno da se kiselija hrana izbjegava. Zbog mogućnosti detektiranja blago kiselog i kiselog sadržaja, testiranja se mogu izvoditi i u novorođenčeta i dojenčeta te

druge djece koja zahtijevaju učestala hranjenja. Testiranje se ne provodi za vrijeme hranjenja, osim ako bolesnik ima simptome koji se javljaju za vrijeme hranjenja te ih je potrebno objektivizirati.(72,73)

Obrada, često asimptomatskog GERB-a u djece s loše kontroliranom astmom ili drugim kroničnim ili recidivirajućim bolestima dišnog sustava, prijeko je potrebna zbog njihove očite povezanosti. Stoga ne čudi da bolesnici na antirefluksnoj terapiji imaju puno manje respiratornih problema. Na refluksnu bolest treba misliti u svih bolesnika s astmom, pri čemu treba imati na umu da GER kod nekih može biti „tih“ ili se može očitovati ekstraezofagealnim simptomima kao što su kronični kašalj, laringitis, rinosinusitis ili ponavljajuće plućne infekcije. Brojna klinička iskustva potvrđuju da liječenje refluksne bolesti poboljšava simptome astme te ujedno smanjuje i skraćuje uporabu lijekova u njenom liječenju. Postoje i suprotni stavovi, za sada samo istraženi u odraslih bolesnika.(74,75) Usprkos svemu navedenom, potrebno je istaknuti da se astma inducirana refluksnom bolešću u većine bolesnika može pretpostaviti, ali ne i dokazati. Današnje dijagnostičke metode, iako tehnološki uznapredovale, još su uvijek nedovoljno pouzdane. Stoga će i u budućnosti veza između GER-a i astme biti predmetom mnogobrojnih rasprava.(75)

5.5. TERAPIJA

Terapija primarnog GERB-a može se razdijeliti na tri stupnja.(**Tablica 3**)(73,76) Terapija započinje postupcima definiranima u I. stupnju, u pravilu na razini primarne zdravstvene zaštite. Ovu terapiju provodimo 2 do 4 tjedna. Ako na terapiju I. stupnja nema značajnog poboljšanja treba utvrditi je li riječ o GERB-u te po potrebi započeti s drugim, odnosno medikamentoznim stupnjem terapije GERB-a. Liječenje II. i III. stupnja trebao bi odrediti specijalist gastroenterolog. Prvi stupanj terapije

GERB-a indiciran je kao samostalna terapija u slučajevima nekompliciranog GER-a, ali i kao suportivni dio terapije GERB-a. Podrazumijeva kao prvo modifikaciju svakodnevnih životnih navika.

Tablica 3. Stupnjevi liječenja GERB-a

I. stupanj	• Promjena načina života (položaj ležanja način prehrane, vrsta odjeće) • Antacidi • Izbjegavanje lijekova koji smanjuju tlaku donjem ezofagealnom sfinkteru
II. stupanj	• Prokinetici (cisaprid, betanekol, metoklopramid, domperidon i eritromicin) • Supresori lučenja želučane kiseline: antagonisti histaminskih receptora(ranitidin, cimetidin, famotidin)i inhibitori protonske pumpe (omeprazol, pantoprazol, lanzoprazol)
III. stupanj	Operacija: Nissenova fundoplikacija

Najčešće spominjani dio terapije je odgovarajući položaj ležanja djeteta. U veće djece, kao i u odraslih, to je položaj na lijevom boku uzdignutog uzglavlja, koji smanjuje broj refluksnih epizoda.(76) Pitanje optimalnog položaja dojenčadi je kompleksno. Naime, premda je položaj na prsima povoljan zbog refluksa (brže pražnjenje želuca, manji broj refluksnih epizoda, manji plač i nemir djeteta, manja opasnost od aspiracije), epidemiološki podaci upućuju na to da je potrbušni položaj rizičan za pojavu iznenadne dojenačke smrti (SIDS) (učestalost 4.4 na 1000 živorođene djece u odnosu na manje od 0.1 u položaju na leđima).(77,78) Dakle, potrebno je pomno odvagati rizike SIDS-a s jedne strane i štetne posljedice GERB-a s druge te individualno savjetovati roditelje.

Drugi važan element I. stupnja terapije jest način prehrane, ovisno o djetetovoj dobi. Dojenčadi koja su na prsima ne mijenja se način prehrane. U

dojenčadi hranjenoj adaptiranim kravljim mlijekom preporuča se dodati u obrok hranu koja “zgušnjava“, poput rižinih pahuljica (sluzi) ili rogačeva brašna. Time se povećava viskoznost hrane. Valja izbjegavati obilne obroke i paziti da ne dolazi do aerofagije (tehnika hranjenja). U veće djece potrebno je izbjegavati čokoladu, gazirana pića, masniju hranu (zasićene masnoće), a u adolescenata dodatno kofein, alkohol, pušenje cigareta.(61,79) Potrebno je izbjegavati usku odjeću i održavati idealnu tjelesnu masu. Debljina pogoduje GER-u, jer dovodi do povećanja intraabdominalnog tlaka. Dodatna mjera opreza i/ili liječenja GER-a je izbjegavanje lijekova koji smanjuju tlak donjeg ezofagealnog sfinktera (antikolinergici, adrenergici, ksantini, blokatori kalcijskih kanala, prostaglandini). Jedini lijekovi koji dolaze u obzir u I. stupnju terapije su antacidi, no zbog nuspojava (konstipacija pri korištenju aluminijevog hidroksida, odnosno proljev pri korištenju magnezijevog hidroksida) ove lijekove treba davati kontrolirano i kratko. (79) Drugi stupanj terapije GERB-a obuhvaća prokinetike i lijekove koji smanjuju sekreciju želučane kiseline. Najčešće se propisuje njihova kombinacija. Među prokineticima cisaprid je u terapiji GERB-a pouzdano na prvome mjestu. Danas se sve češće i u dječjoj dobi upotrebljavaju inhibitori protonske pumpe (omeprazol, lanzoprazol, pantoprazol).(79 ,80) Daju se tijekom 4-8 tjedana, a nije li došlo do značajnog poboljšanja, razmatra se III. stupanj terapije.

Treći stupanj terapije GERB-a jest operativni zahvat. Preporučuje se Nissenova fundoplikacija koje je uspjeh od 57% do 92%.(81) Indicirana je u bolesnika u kojih medikamentoznom terapijom nije došlo do poboljšanja simptoma, u slučajevima trajnih smetnji u smislu retrostrosternalne boli, orofaringealne komplikacije, laringealne i ezofagealne komplikacije (peptičke strikture, Barrettov ezofagus) i kod striktura.

6. POVEZANOST ASTME I GERB-a

Visoka učestalost istovremene pojave astme i GERB-a u djece (do 83% djece s astmom ima istovremeno prisutan GERB) govori u prilog značajnoj etiopatogenetskoj povezanosti tih dviju bolesti. Razlika u navodima učestalosti GERB-a u astmi u literaturnim navodima proizlazi najčešće vezano uz različite metode dijagnostike GERB-a (prisutnost tipičnih znakova i simptoma – mjerenje 24h pH-metrije jednjaka. Pri razmatranju odnosa GERB-a i astme temeljno je pitanje što je uzrok, a što posljedica. Je li astma uzrok nastanku GERB-a, je li ona posljedica GERB-a ili postoji li neki drugi međuodnos tih dviju bolesti?

Astma je najčešća kronična bolest djece. Dijete s lošom kontrolom astme može se svrstati u jednu od četiriju kategorija: pogrešna dijagnoza “not asthma“, astma sa značajnim komorbiditetima “asthma plus“, astma koja ne odgovara na liječenje “difficult to control asthma“, te teška astma rezistentna na terapiju “severe therapy-resistant asthma“.(82,83) Potrebno je pojasniti zašto je bitno raditi impedanciju jednjaka u djece koja imaju loše kontroliranu astmu. Uzročna povezanost astme i GERB-a jest dvosmjerna. Poznato je da loše kontrolirana astma promovira refluksnu bolest na nekoliko načina: povećavajući gradijent tlaka preko mišića dijafragme uslijed protrahiranog kašlja, povećavajući sekreciju želučane kiseline i smanjujući tonus donjeg ezofagealnog sfinktera zbog djelovanja bronhodilatatornih lijekova, posebno teofilinske skupine. S druge strane, GERB za sada putem triju poznatih mehanizama može pogoršavati astmatske tegobe. To su mehanizam aspiracije refluksa, mehanizam stimulacije vagalnih refleksa ezofagealnim aciditetom te neuroinflamatorni aksonski refleks. Posljedični zajednički nazivnik ovih mehanizama jest snižen pH dišnih putova u astmi uz pridruženi GERB.(82-84) Mikroaspiracija refluksa jednjaka važan je patofiziološki mehanizam

kojim GERB podržava upalni proces u dišnim putovima. Prisutnost kiselog refluksa u bronhopulmonalnom sustavu dovodi do oštećenja epitelnih stanica, koje tako stimulirane oslobađaju citokine i podržavaju upalni proces. Istraživanje na laboratorijskim životinjama pokazala su da instilacija 10 ml 0.2% HCl u jednjak uzokuje povećanje ukupne plućne rezistencije 1,5 puta iznad osnovne vrijednosti, a samo 0.05 ml 0.2% HCl u dušniku dovoljno je za povećanje ukupne plućne rezistencije za 4,5 puta iznad normalnih vrijednosti. Dokazano je da bilateralna cervikalna vagotomija u animalnom modelu blokira efekt trahealnog aciditeta na plućnu rezistenciju, što pokazuje da mikroaspiracija jednjačnog refluksa dovodi do povećanja vagalnog tonusa. Ova studija u kojoj je simultano vršen pH-monitoring jednjaka i traheje u svrhu dokazivanja refluksne aspiracije pokazuje da prisutnost samo ezofagealnog refluksa bez mikroaspiracije dovodi do pada vršnog ekspiratornog protoka zraka (od engl. *peak expiratory flow*, PEF) za 8 L/min. Trahealna acidifikacija pak uzrokuje pad PEF od 84 l/min. Prema Tuchmanovu životinjskom modelu, osnovni uzrok ovoj značajnoj razlici leži u povećanom vagalnom refleksu povezanom s mikroaspiracijom .(83-86)

Vagalni refleks- refluks kiselog želučanog sadržaja u jednjak, ako i nije praćen aspiracijom, može uzrokovati porast vagalnog tonusa putem dvaju osnovnih mehanizama. Prvi mehanizam jest stimulacija ezofagealnih pH, osmolalnih ili tlačnih receptora. Drugi mogući mehanizam jest utjecaj same nokse prouzročene aciditetom ili bolovima na poticanje aksonskog refleksa. U jednoj studiji ispitivana je skupina bolesnika s astmom i GERB-om upotrebljavajući infuziju HCL u uspravnom položaju bolesnika.(84,85) Ova je provokacija u svih bolesnika uzrokovala bol s posljedičnim povišenjem ukupne plućne rezistencije.

Druga studija, u kojoj je također ispitivan utjecaj djelovanja normalne i „zakiseljene“ sline na plućnu funkciju, pokazala je značajno niži FEV1 u bolesnika koji su provocirani kiselinom.(83,84) U ovoj studiji evaluirano je i 136 bolesnika s GERB-om, bez astme, u kojih je također došlo do pojave boli nakon stimulacije kiselinom. U svih bolesnika premedikacija atropinom blokirala je bronhoopstruktivnu reakciju. Upravo ovi podaci potvrđuju da opisivani vagalni refleks može biti prisutan i u bolesnika bez astme.

Neuroinflamatorni aksonski refleks- glatke mišićne niti dišnih putova inerviraju eferentne parasimpatičke niti vagusa. Gusta mreža parasimpatičkih živčanih niti opskrbljuje submukozne žlijezde i glatke mišiće dišnih putova do respiracijskih bronhiola. Neurotransmiter tih vlakana je acetilkolin. Stimulacija vagusa tako uzrokuje kontrakciju glatkih mišića u stijenci dišnih putova i pojačava lučenje sluzi. Nadalje, trajna tonička aktivnost vagusa održava osnovni neuromuskularni tonus dišnih putova pa antikolinergici i bilateralna vagotomija izazivaju značajnu bronhodilataciju, osobito na razini velikih dišnih putova.(85,86) S obzirom na to da su senzibilizacija i aktivacija senzornih živaca čest simptom akutne i kronične upale, vrlo je vjerojatno da su senzorni živci uključeni i u upalna zbivanja u astmi, a da u donjim dišnim putovima kašalj i osjećaj pritiska u prsima zamjenjuju bol kao simptom aktivacije senzornih živaca.

Karateristični nalazi, koji ne moraju uvijek bit prisutni u bolesnika s astmom induciranom refluksom jesu: češća pojava bolesti u odrasloj dobi, u nepušača i u osoba bez alergijskih smetnji, prisutnost kašlja, pogoršanje pri hranjenju, neadekvatan odgovor na antiastmatičnu terapiju i povoljan odgovor na primjenu antisekretolitika.(82) Pojava astmatičnih napadaja većinom noću od izuzetnog je značenja. Vodoravni položaj tijela, smanjenje izlučivanja sline i smanjena frekvencija

gutanja pogoduju produženoj izloženosti jednjaka želučanoj kiselini.(77) Na taj se način ezofagitis pojavljuje češće i jačeg je intenziteta. Ezofagitis je značajni čimbenik u nastanku bronhospazma provociranog refluksom. Osim toga, noćni se refluks pojavljuje u vrijeme povećane osjetljivosti dišnog sustava zbog smanjene aktivnosti protektivnih refleksa, zbog ograničenih rezervi kisika u plućima i zbog sniženog praga normalne podražljivosti respiracijske muskulature.(88) Nadalje, većina astmatične djece ima alergiju za koju su odgovorna IgE protutjela, pa se pretpostavlja da inhalatorni alergeni dolaze ne samo u dišni sustav već i u jednjak i u želudac gdje se odvija alergijska reakcija s posljedičnom hipersekrecijom želučane kiseline i disfunkcijom distalnog dijela jednjaka.(87) Astmatičari imaju značajno niži tlak donjeg sfinktera jednjaka i duže vrijeme izloženosti jednjaka kiselini. Potrebno je istaknuti da se astma inducirana refluksnom bolešću u većine bolesnika može pretpostaviti, ali ne i dokazati. Današnje dijagnostičke metode, iako tehnološki uznapredovale, još su uvijek nedovoljno pouzdane. Stoga će i u budućnosti veza između GER-a i astme biti predmetom mnogobrojnih rasprava.(84)

7. ZAKLJUČAK

Danas je velik dio djece s astmom nezadovoljavajuće kontroliran i liječen. Smjernice dijagnostike i liječenja važne su za postizanje i održavanje kontrole astme, no u pojedinom se slučaju, usprkos tome, ne postiže kontrola. Astma je nekontrolirana ako se tri ili više simptoma djelomično kontrolirane bolesti javljaju u jednom od tjedana od posljednje kontrole. Pojava egzacerbacija jednom tjedno znači nekontroliranu bolest. Razlozi koji često dovode do loše kontrole astme u djece su pogrešna dijagnoza, upitna suradljivost bolesnika, nedostatna kontrola okoliša, komorbiditeti, među kojima je jedan od najznačajnijih upravo GERB. Visoka učestalost istovremene pojave astme i GERB-a u djece (do 83% djece s astmom ima istovremeno prisutan GERB) govori o značajnoj etiopatogenetskoj povezanosti tih dviju bolesti. GERB putem triju poznatih mehanizama može pogoršavati astmatske tegobe. To su mehanizam aspiracije refluksnog sadržaja, mehanizam stimulacije vagalnih refleksa ezofagealnim aciditetom, te neuroinflamatorni aksonski refleks.

Multikanalna intraluminalna impedancija (MII) jednjaka je novija metoda i veoma nam je korisna za potvrdu refluksne bolesti u bolesnika s refraktornim simptomima, za procjenu adekvatnosti antirefluksne terapije te za određivanje prisutnosti alkalnog refluksa. Važna je za praćenje pH iznad 4 pa se time razlikuje od pH-metrije jednjaka. Često se u bolesnika koji se liječe antisekretornom terapijom ne može pH-metrijom utvrditi refluks jer terapija smanjuje kiselost samog sadržaja, a uz i dalje prisutan refluks. U novije se vrijeme često kombinira metoda 24-satne pH-metrije i impedancije jednjaka. Prednost je da se uz detektiranje refluksa, njegov smjer kretanja, sastav i brzinu prolaska može odrediti i kiselost sadržaja. Brojna klinička iskustva potvrđuju da liječenje refluksne bolesti poboljšava simptome astme te ujedno skraćuje upotrebu lijekova. Iz tog razloga je važno što ranije prepoznati

GERB u djece s loše kontroliranom astmom i to uz pomoć kombinacije metoda multikanalne intraluminalne impedancije i 24-satne pH-metrije te započeti liječenje.

8. ZAHVALE

Kao prvo zahvaljujem svome mentoru prof.dr.sc.Dorianu Tješiću Drinkoviću na velikoj pomoći, strpljivosti i vodstvu pri izradi ovoga diplomskog rada. Zahvaljujem također osoblju Zavoda za alergologiju i pulmologiju Klinike za pedijatriju Medicinskog fakulteta u Zagrebu na susretljivosti i pomoći tijekom pisanja ovoga rada. Isto su mi tako veliku pomoć pružili doc.dr.sc Mirjana Turkalj i izv.prof.dr. sc. Davor Plavec. Najviše od svega želim zahvaliti svojoj obitelji na njihovoj beskonačnoj podršci i ljubavi koju su mi pružali te prijateljima koji su uvijek bili uz mene.

9. LITERATURA

1. de Groot EP, Duiverman EJ, Brand PLP. Comorbidities of asthma during childhood. Eur Respir J 2010;36:671-8.

2.Lotvall J, Akdis CA, Bacharier LB i sur. Asthma endotypes:a new approach to classification of disease entitles within the asthma syndrome. J Allergy Clin Immunol 2011;127:355-60

3. Field SK, Underwood M, Brant R, Cowie RL. Prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in asthma. Chest 1996;109:316-322.

4. Mardešić D et al. (2003) Pedijatrija, Zagreb: Školska knjiga.

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

6. Pevec B, Stipić-Marković A, Radulović-Pevec M, Čvorišćec B, Čustović A. Prevalence of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema symptoms in school population of Zagreb, Croatia. XXIII Congress of European Academy of Allergology and Clinical Immunology 2004; Abstract book, str. 264.

7. Banac S, Lah Tomulić K, Ahel V, Rožmanić V, Šimundić N, Zubović S i sur. Prevalence of asthma and allergic disease in Croatian children is increasing: survey study. CMJ 2004;45:721-6.

8. Mutius E i sur: Brit Med J1994;308:692

9. Cookson WOCM i Moffat MF: Asthma: An epidemic in the absance of infection. Science 1997;275:41-42

10. Sibbald B, Horn ME, Gregg I. A family study of the genetic basis of asthma and wheezy bronchitis. Arch Dis Child 1980;55:354-7.

11. Holgate ST. Genetic and environmental interaction in allergy and asthma. J Allergy Clin Immunol 1999;104:139-46.

12. Holgate ST. The epidemic of allergy and asthma. Nature 1999;402:2-4.

13. Holloway JW, Beghe B, Holgate ST. The genetic basis of atopic asthma. Clin Exp Allergy 1999;29:1023-31.

14. Weisch DG, Meyers DA, Bleecker ER. Genetics of asthma. J Allergy Clin Immunol 1999;104:895-901.

15. Ivković-Jureković I. HLA antigeni i mikrosatelitni lokusi vezani uz čimbenik nekroze tumora alfa (TNF-□) u djece s atopijskom astmom (disertacija) 2005, Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu; 2005.

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

17. Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TA, Cogswell JJ. Exposure to house-dust mite allergen (Der p I) and the development of asthma in childhood: a prospective study. N Eng J Med 1990;323:502-7.

18. Sibbald B. Genetics. U: Barnes PJ, Rodger IW, Thomson NC, ur. Asthma: basic mechanisms and clinical management. London: Academic Press; 1992, str. 457-72.

19. Holgate ST. Genetic and environmental interaction in allergy and asthma. J Allergy Clin Immunol 1999;104:139-46.

20. Holgate ST. The epidemic of allergy and asthma. Nature 1999;402:2-4.

21. Kanceljak-Macan B, Macan J, Plavec D, Milković-Kraus S, Žuškin E. Alergijski poremećaji dišnog sustava i kože kao javnozdravstveni problem. Liječn Vjesn 2003;125:81-7.

22. von Mutius E. The environmental predictors of allergic disease. J Allergy Clin Immunol 2000;105:9-19.

23. Harahan JP, Tager IB, Segal MR et al. The effect of maternal smoking during pregnancy on early infant lung function. Am Rev Resp 59.

24. Gern JE, Busse WW. The role of viral infections in the natural history of asthma. J Allergy Clin Immunol 2000;106:201-12.

25. Schmidt SM, Müller CE, Wiersbitzky SKW. Inverse association between Chlamydia pneumoniae respiratory tract infection and initiation of asthma or allergic rhinitis in children. Pediatr Allergy Immunol 2005;16:137-44.

26. Ronchetti R, Biscione GL, Ronchetti F, Roncheti MP, Martella S, Falasca C i sur. Why Chlamydia pneumoniae is associated with asthma and other chronic conditions? Suggestions from a survey in unselected 9 yr old schoolchildren. Pediatr Allergy Immunol 2005;16:145-50. Dis 1992;145:1129-1135

27. Illi S, von Mutius E, Bergman R, Lau S, Niggeman B, Wahn U, i sur. Upper respiratory tract infections i the first year of life and asthma in children up to the age of 7 years. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:A707-12.

28. Postma DS, Bleecker ER, Amelung PJ, Holroyd KJ, Xu J, Panhuysen CI, i sur. Genetic susceptibility to asthma-bronchial hyperresponsiveness coinherited with a major gene for atopy. N Eng J Med 1995;333:894-900.

29. Dekaris D. Temeljna alergologija, 1983. Školska knjiga, Zagreb

30. Romagnani S. Atopic allergy and other hypersensitivities. Current Opinion Immunol 1995;7:745-750.

31. Howarth PH, Bradding P, Montefort S et al. Mucosal inflammation and asthma. Am J Respir Crit Care Med 1994;150:518-522.

32. Comhair SA, Bhathena PR, Dweik RA, Kavuru M, Erzurum SC. Rapid loss of superoxide dismutase activity during antigen-induced asthmatic response. Lancet 2000,355:624.

33. Montefort S, Roche WR, Howarth PH, Đukanović R, Gratziou C, Carrol M, i sur. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and endothelial leucocyte adhesion molecule-1 (ELAM-1) expression in the bronchial mucosa of normal and asthmatic subjects. Eur Respir J 1992;5.815-23.

34. Wooley KL, Gibson PG, Carty K, Wilson AJ, Twaddel SH, Wooley MJ. Eosinophil apoptosis and the resolution of airway inflammation in asthma. Am J Respir Crit Care Med 1996;154:237-43.

35. Vignola AM, Chanez P, Chiappara G, Siena L, Merendino A, Reina C. Evaluation of apoptosis of eosinophils, macrophages and T lymphocytes in mucosal biopsy specimens of patients with asthma and chronic bronchitis. J Allergy Clin Immunol 1999;103:563-73.

36. Brown U, Warke TJ, Shields MD, Ennis M. T cell cytokine profiles in childhood asthma. Thorax 2003;58:311-6.

37. Liu MC, Bleecher ER, Lichenstein LM et al. Evidence for elevated levels of histamine, prostaglandin D2 and other bronchoconstricting prostaglandins in the airway of subjects with mild asthma. Am Rev Respir Dis 1990;142:126-132.

38. Walker C, Kaegi MK, Braun P, Blaser K. Activated T-cells and eosinophilia in bronchoalveolar lavages from subjects with asthma correlated with disease severity. J Allergy Clin Immunol 1991;88:935-942. 117

39. Galli SJ, Costa JJ. Mast-cell-leukocyte cytokine cascades in allergic inflamation. Allergy 1995;50:851-862.

40. Groneberg DA, quarcoo D, Frossard N, Fischer A. Neurogenic mechanisms in bronchial inflammatory diseases. Allergy 2004;59:1139-52.

41. Barnes PJ. Neural control on human airways in health and disease. Am Rev Respir Dis 1986;134:1289-1314.

42. Dixon WE, Brodie TG. Contributions to the physiology of the lungs. Part 1. The bronchial muscles, their innervation, and the actions of the drug upon them. J Physiol 1993;23:97-173.

43. Gaston B, Drazen JM, Loscalzo J, Stamler JS. The biology of nitrogen oxides in the airways. Am J Crit Care Med 1994;149:538-551.

44. Belvisi MG, Stretton CD, Barnes PJ. Nitric oxide is the endogenous neurotransmitter of bronchodilator nerves in human airways. Eur J Pharmacol 1992;210:221-222.

45. Global initiative for Asthma(GINA). Global strategy for asthma management and prevention (updated 2010; cited October 2011). Dostupno: www.ginasthma.com

46. Stipić-Marković A. Alergijska astma. Medix 2003:55-60

47. ENRIGHT PL, LEBOWITZ MD, COCKROFT DW. Physiologic measures: pulmonary function tests. Asthma outcome. Am J Respir Crit Care Med 1994;149:S9-18

48. PARKERSON J, LEDFORD D. Mannitol as an indirect bronchoprovocation test for the 21st century. Ann Allergy Asthma Immunol 2011;106:91-6.

49. COCKCROFT DW. Bronchoprovocation methods: direct challenges. Clin Rev Allergy Immunol 2003;24:19-26

50. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NHLBI/WHO Report. NIH Publication, revised 2009

51. Rozmanić V. Kvaliteta života u djece s astmom. Pedijatrija danas 2005; 1 (2): 81-7.

52. Global Strategy for Astma Management and Prevention, NHLBI/WHO Workshop Report. NIH Publikation No. 95-3659, Betheseda, Maryland, January 1995.

53. Vandeplas Y, Hassall E. Mechanisms of gastroesophageal reflux and gastroesophageal reflux disease. JPGN 2002;35:119-136.

54. Qadeer MA, Swoger J, Milstein C, Hicks DM, Ponsky J, Richter JE, et al. Correlation between symptoms and laryngeal signs in laryngopharyngeal reflux. Laryngoscope. 2005;115:1947-52.

55. Pulanić R. Gastroezofagealna refluksna bolest. U: Vucelić B i sur. Gastroenterologija i hepatologija. Medicinska naklada Zagreb 2002, 389-409. 4. Orenstein SR. Gastroesophageal reflux. Pediatric Rev 1999;20:24-28.

56. Shaheen N, Provenzale D. The epidemiology of gastroesophageal reflux disease. Am J Med Sci 2003;326(5):264-273.

57. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM et al. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during childhood: A pediatric practice-based survey. Pediatric Practice Research Group. Arch Pediatr Adolesc Med 2000;154:150-4.

58. Rai AM,Orlando RC. Gastroesophageal reflux disease. Curr Opin Gastroenterol 2001;17:359-365. 12. Hillemeier AC. Gastroesophageal reflux and esophagitis. In: WalkerWAet al. Pediatric Gastrointestinal Disease, Mosby St.Louis 1996;461-8.

59. Gibbons TE, Stockwell J, Kreh RP, et al. Population based epidemiologic survey of gastroesophageal reflux disease in hospitalized U.S. Children. Gastroenterology 2001;120:154.

60. Kolaček S. Gastroezofagealni refluks. U :Raić F, Votava Raić A i sur. Pedijatrijska gastroenterologija. Medicinska biblioteka, Zagreb 2002; 92-6.

61. Rudolph CD, Mazur LJ, Liptak GS, Baker RD, Boyle JT, Colleti RB, Gerson WT, Werlin SL. Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children: recommendations of the North American Society for pediatric gastroenterology and nutrition. JPGN 2001: 32:Suppl 2:S1-S31.

62. Peršić M, Ahel V, Šaina G, Leković A. Recidivirajuć i opstruktivni bronhitisi u djece uzrokovani gastroezofagealnim refluksom. Medicina 1988;24: 21-5.

63. Kolaček S, Grgurić J, Percl M. Kontinuirani 24-satni monitoring u dijagnostici gastroezofagealnog refluksa u djece. Pediatr Croat 1993;Suppl 1.37:28.

64. Grant L,Cochran D. Can pH monitoring reliably detect gastrooesophageal reflux in preterm infants ? Arch Dis Child 2001;85:F155-F8.

65. Tozzi A, Staiano A, Paparo F, Miele E, Maglio M, Di Meo M, Simeone D, Troncone R. Characterization of the inflammatory infiltrate in peptic oesophagitis. Digest Liver Dis 2001;33:452-458.

66. Thomson M. The pediatric esophagus comes of age. JPGN 2002;34:S40-S45.

67. Tobias G.Wenzl and Heino Skopnik. Intraluminal impedance: An ideal Techniqe for evaluation of Pediatric Gastroesophageal Reflux Disease. Current Gastroenterology Reports 2000, 2:259-264.

68. Silny J: Intraluminal multiple electric impedance procedure for measurement of gastrointestinal motility. J Gastrointest Motil 1993, 5:107-122.

69. Shay SS, Tutuian R, Sifrim D, et al. Twenty-four hour ambulatory simultaneous impedance and pH monitoring: a multicenter report of normal values from 60 healthy volunteers. Am J Gastroenterol 2004;99:1037-43.

70. Vela MF, Camacho-Lobato L, Srinivasan R, et al. Simultaneous intraesophageal impedance and pH measurement of acid and nonacid gastro-esophageal reflux: effect of omeprazole. Gastroenterology 2001; 120:1599-606.

71. 4. Mattioli, G.; Pini-Prato, A.; Gentilino, V.; Caponcelli, E.; Avanzini, S.; Parodi, S.; Rossi, GA.; Tuo, P.; Gandullia, P.; Vella, C.; Jasonni, V. Esophageal impedance/pH monitoring in pediatric patients: preliminary experience with 50 cases. Dig Dis Sci. 2006 Dec;51(12):2341-7.

72. Barret MW, Mayers JC, Watson DI, et al. Dietary interference with the use of Bilitec to assess bilr reflux. Dis Esophageous 1999;12:60-4.

73. Vandenplas Y. Oesophageal pH Monitoring for Gastroesophageal Reflux in Infants and Children. New York: John Wiley & sons; 1992;235-44.

74. Ford GA, Oliver PS, Prior JS, et al. Omperazole in the treatment of asthmatics with nocturnal symptoms and gastroesophageal reflux: a placebo-controlled crossover study. Postgrad Med J 1994;70:350-354.

75. Harper PC, Bergner A, Kaye MD. Antireflux treatment for asthma: improvement in patients with associated gastroesophageal reflux. Arch Intern Med 1987;147:56-60.

76. Pulanić R. Gastroezofagealna refluksna bolest. U: Vucelić B i sur. Gastroenterologija i hepatologija. Medicinska naklada Zagreb 2002, 389-409. 4. Orenstein SR. Gastroesophageal reflux. Pediatric Rev 1999;20:24-28.

77. Tobin JM, McCloud P, Cameron DJ. Posture and gastroesophageal reflux: a case for left lateral positioning. Arch Dis Child 1997;76:254-8. 31. Sandritter T. Gastroesophageal reflux disease in infants and children. J Pediatr Helth Care 2003; 17(4):198-205.

78. Skadberg BT, Morild I,Markestad T. Abandoning prone sleeping: effect on the risk of sudden infant death syndrome. J Pediatr 1998;132:340-3.

79. Gremse DA. Gastroesophageal reflux disease in children : An overwiev of pathophysiology, diagnosis, and treatment. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002;35: S297-S299.

80. Tolia V, Fitzgerald J,Hassall E, Huang B, Pilmer B,Kane R. Safety of lansoprazole in the treatment of gastroesophageal reflux disease in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002;35:S300-s307.

81. Manes G, Domingues-Munoz JE, Leodolter A, Malferteiner P. Effect of cisapride on gastric sensitivity to distension, gastric compliance and duodeno- gastric reflexes in healthy humans. Digest Liver Dis 2001;33:407-413.

82. N. Aberle. Nedovoljno kontrolirana astma u djece. Paediatr Croat. 2012; 56 (1): 105-11.

83. Wright RA, Miller SA, Corsello BF. Acid-induced esophago-bronchial-cardiac reflexes in humans. Gastroenterology 1990;99:71-73.

84. Havemann BD, Henderson CA, El-Serag HB. The association between gastrooesophageal reflux disease and asthma: a systematic review. Gut. 2007; 56: 1654-64.

85. Canning BJ. Inflammation in asthma: the role of nerves and the potential influence of gastroesophageal reflux disease. In: Stein MR, ed. Gastroesophageal Reflux Disease and Airway Disease. New York: Marcel Dekker, 1999:19-54.

86. Rožmanić V, Ahel V, Banac S. Gastroezofahealni refluks u djece s kroničnim bolestima dišnih puteva. Pediatr croatica 2001; 45 (1):99-105.

87. Navratil M, Plavec D, Dodig S i sur. Markers of systematic and lung inflammation in childhood Asthma2009;46:822-8.

88. Sontag S, Schnell TG, Miller TQ. Prevalence of esophagitis in asthmatics. Gut. 1992; 33: 872-876.

10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam u Zagrebu 26.02.1990. Pohađala sam osnovnu školu August Harambašić, a 2004. god. sam upisala II. opću gimnaziju u Zagrebu. Maturirala sam 2008. god. i iste sam upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Mostaru koji sam pohađala do 2012. godine kad sam se na temelju zadovoljavajućih kriterija upisala na petu godinu Medicinskog fakulteta u Zagrebu čiji sam danas redovan student. Aktivno se služim engleskim jezikom.