

Specifičnosti astme dječje dobi

Specific Features of Childhood Asthma

IRENA IVKOVIĆ-JUREKOVIĆ

Klinika za dječje bolesti Zagreb
10000 Zagreb, Klaićeva 16

SAŽETAK Astma u djece najčešće počinje u ranoj dobi i ima varijabilan tijek i različitu kliničku pojavnost. U djece se astma očituje različitim fenotipovima koji se mogu preklapati, ući u remisiju, ali i perzistirati do odrasle dobi. Razlikovanje astme od ponavljano piskanja povezanog s drugim bolestima u prvim godinama života nije jednostavno. Astma u školske djece i adolescenata značajno je češće povezana s alergijom nego astma u odraslih. Klinička ekspresija bolesti, važnost alergije i nespecifičnih čimbenika u pokretanju simptoma i egzacerbacija astme, dijagnostika, praćenje upalnih zbivanja u bronhima, kao i liječenje, u djece se razlikuju od astme u odraslih. Na temelju ovih spoznaja formirane su internacionalne i nacionalne smjernice usredotočene samo na dječju astmu. U ovom tekstu iznesene su suvremene postavke o posebnostima astme dječje dobi.

KLJUČNE RIJEČI astma, dijete, fenotip, piskanje

SUMMARY Asthma in children usually occurs at an early age and has a variable course and a different clinical appearance. In children, asthma exhibits different phenotypes, which may overlap, enter into remission, but also persist into adulthood. It is not easy to differentiate asthma from recurrent wheezing associated with other diseases in the first years of life. Asthma in school children and adolescents is significantly more often associated with allergies than asthma in adults. Clinical expression of the disease, the importance of allergy and non-specific triggers in the initiation of symptoms and asthma exacerbations, diagnostics, monitoring of bronchial inflammation, as well as the treatment itself in children are different from those found in adults. Based on these findings, international and national guidelines have been established, focusing exclusively on paediatric asthma. This paper presents contemporary standpoints on the specific features of asthma in children.

KEY WORDS asthma, child, phenotype, wheezing



Astma je najčešća kronična bolest u djece u većini industrijaliziranih zemalja. U Republici Hrvatskoj, prema podacima dobivenim na temelju rezultata I. faze ISAAC (engl. *International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) upitnika za područje Međimurja, Primorsko-goranske županije i Grada Zagreba, prevalencija piskanja (astme) u školske djece kreće se od 5,1 do 8,4% (1-3). To je kronična upalna bolest koja je češća u djece s prisutnom atopijom u obitelji, a simptomi i egzacerbacije uzrokovani su različitim okidačima, koji uključuju virusne infekcije, alergene, tjelesnu aktivnost, duhanski dim i druge inhalacijske iritanse i onečišćenja iz zraka. Astma najčešće počinje u ranoj dječjoj dobi i u djece može imati različitu kliničku ekspresiju. Ovi različiti fenotipovi astme imaju varijabilan tijek, mogu se pogoršavati ili ulaziti u remisiju tijekom odrastanja. Sigurno je da se astma u djece u mnogim aspektima razlikuje od astme u odraslih i u ovom su tekstu iznesene glavne osobitosti astme dječje dobi.

Definicija i prirodni tijek astme dječje dobi

Najjednostavnije se astma dječje dobi može definirati kao ponavljane epizode opstrukcije donjih dišnih putova s in-

termitentnim simptomima bronhalne hiperreaktibilnosti (BHR) na različite okidajuće čimbenike, kao što su tjelesna aktivnost, alergeni i virusne infekcije (4). U podlozi su kronična upala s posljedičnim oštećenjem bronhalnog epitela i strukturalnim promjenama bronhalne stijenke (remodeliranje). Ova definicija međutim nije uvijek lako primjenjiva u dojenčadi i male djece u kojih su simptomi astme varijabilni i netipični, a ograničenje protoka zraka kroz bronhe, kao ni bronhalna upala ne mogu se rutinski mjeriti. U ovoj su dobi piskanje i kašalj među najčešćim znakovima bolesti dišnog sustava. Iako je ponavljano piskanje često u predškolskoj dobi i 50% djece doživi barem jednu epizodu bronhoopstrukcije u prvih 6 godina života, u većine se radi o prolaznom stanju koje prestaje tijekom predškolske i školske dobi, odnosno o tranzitornom, neatopijskom piskanju (5). U oko 14% djece koja imaju trajno piskanje (engl. wheezing) simptomi traju i tijekom školske dobi i adolescencije i u tom se slučaju radi o astmi. Tijekom adolescencije astma može ući u remisiju, ali je u odrasloj dobi moguć i njezin relaps (6). Studije pokazuju da proces remodeliranja i progresivno propadanje plućne funkcije kao posljedica kronične upale u astmi počinju već

u djetinjstvu, a u nekih bolesnika i prije nego što se jave klinički simptomi bolesti (7, 8). Iako je malo podataka o strukturalnim promjenama u astmi u dojenčadi i male djece, dostupni podaci pokazuju da su eozinofilna upala i zadebljanje bazalne membrane bronhalnog epitela prisutni već u vrlo male djece s astmom (7, 8). Kronična upala i remodeliranje također su dokazani i u male djece s atopijom i prije pojave kliničkih simptoma astme (9, 10).

Čimbenici rizika

Hoće li se u djeteta razviti astma ili neće, ovisi o složenim interakcijama između nasljeđa i okolišnih čimbenika. Astma je u ranoj dobi češća u dječaka, vjerojatno zbog fiziološki užih dišnih putova i povećanoga mišićnog tonusa, što se gubi nakon 10. godine života i u pubertetu od astme češće obolijevaju djevojčice (11, 12).

Snažan čimbenik rizika od astme jest atopija u obitelji, posebice u roditelja. Rizik osobito povećava astma u majke, a ako su oba roditelja atopičari, rizik od razvoja astme u djeteta čak je 70% (13).

Istodobno postojanje neke druge atopijske bolesti u djeteta, kao što su egzem ili alergijski rinitis te pozitivni markeri atopijskog fenotipa, kao što su eozinofilija u perifernoj krvi, povišen ukupni IgE u serumu ili senzibilizacija na inhalacijske alergene, dodatni su čimbenici rizika od astme. Izloženost alergenima, osobito u ranom djetinjstvu povećava rizik od rane senzibilizacije i astme (14). Alergija na hranu i atopijski dermatitis u dojenčadi i male djece također povećavaju rizik od nastanka astme u školskoj dobi (15).

Respiratorne virusne infekcije najčešći su okidač za astmu u djece. One su jedini okidač za piskanje i kašalj u astmi induciranoj virusima i najčešći uzrok egzacerbacija u alergijskoj astmi (16, 17). Humani rinovirusi odgovorni su za većinu egzacerbacija astme, a respiratorni sincicijski virus (RSV) čest je uzrok teških bronhiolitisa u dojenčadi i male djece i povećava rizik od kasnijeg recidiva piskanja (16-19). Teške infekcije donjih dišnih putova mogu oštetiti epitel dišnih putova, potaknuti upalu i stimulirati imunosnu reakciju i BHR koja perzistira i nakon izlječenja infekcije. Pasivno pušenje jedan je od najsnažnijih čimbenika rizika od rekurentnog kašlja i piskanja i u predškolske djece povećava rizik od nastanka astme za 37% (20). Duhanski dim povećava oksidativni stres i potiče upalu u dišnim putovima, a pušenje majke u trudnoći rezultira slabijim razvojem pluća, što je čimbenik rizika od recidivnog piskanja u ranoj dobi (21).

Korist od prirodne prehrane jasno je dokazana i metaanalize nedvojbeno pokazuju zaštitni učinak dojenja od atopijskih bolesti, osobito u djece visokog rizika (djeca iz obitelji u kojima roditelji i/ili braća imaju neku alergijsku bolest) (22). Ekstenzivno hidrolizirane dojenačke formule, kao ni izbjegavanje alergogene hrane (kravlje mlijeko, jaja, žitarice, orašasti plodovi) u dojenačkoj dobi, ne preveniraju razvoj astme (23). Tjelesna aktivnost može potaknuti simptome astme, a astma

inducirana naporom može biti i poseban fenotip u djece, kao i u odraslih.

Patofiziologija i biljezi upale

Patofiziologija astme dječje dobi osobito je složena zbog nezrelosti pojedinih elemenata imunskog odgovora, kao što su predočavanje antigena, funkcija T-stanica i proizvodnja protutijela, što sve olakšava alergijski upalni odgovor. U razvoju astme dječje dobi ključna je interakcija između stupnja zrelosti imunskog sustava i rasta i razvoja pluća u prvim godinama života. Funkcija dendritičkih stanica, koje su važne za nastanak poremećaja ravnoteže Th1/Th2 (engl. *T-helper*, T-pomagač) limfocitne funkcije, kao i funkcija T-regulacijskih stanica, suboptimalne su u male djece, što ima važnu ulogu u patofiziologiji astme dječje dobi (24). Iako su patofiziološka zbivanja i strukturalne promjene u dječjoj astmi značajno slabije istražene nego u odraslih, biopsije, analize bronhoalveolarnog ispirka i indirektni biljezi upale pokazuju da je bronhalna upala prisutna već i u male djece s astmom (25). Tip upale (eozinofilna, neutrofilna ili miješana) razlikuje se ovisno o okidačima, dobi djeteta i fenotipu astme (npr. pretežito neutrofilna infiltracija povezana je s pogoršanjima induciranim virusima i težom kliničkom slikom). Hiperreaktibilnost bronha na nespecifične stimulse jače je izražena u dojenčadi i male djece nego u starije djece i odraslih. Proces remodeliranja nedvojbeno je prisutan i u djece s postvirusnim piskanjem i alergijskom astmom, a rano uvođenje protuupalne terapije inhalacijskim kortikosteroidima (IKS) čini se da ne mijenja tijek ovih kroničnih promjena (26).

Određivanje frakcije izdahnutoga dušičnog oksida (FeNO) kao upalnog biljega i u djece je, kao i u odraslih, vrlo korisno u dijagnostici astme, ali i u praćenju bronhalne upale (28), odgovora na protuupalnu terapiju i suradljivosti bolesnika, a koristi se i za identifikaciju bolesnika s povećanim rizikom od egzacerbacije nakon prekida terapije IKS (27).

Analiza nosnog ispirka pokazala je povišene koncentracije eozinofilnoga kationskog proteina i cisteinil-leukotrijena u vrlo male djece s recidivirajućim piskanjem, a analiza kondenzata izdaha pruža dodatne mogućnosti neinvazivnog praćenja upalnih zbivanja u bronhima. Tako se i u djece s astmom nalaze povišeni markeri oksidativnog stresa (izoprostani, hidrogen peroksid, aldehidi) (29, 30).

Fenotipovi astme dječje dobi

Astma dječje dobi heterogena je bolest i definiranje, odnosno identifikacija fenotipova ključni su u postavljanju dijagnoze. Fenotipovi nisu različite bolesti, već su to dijelovi tzv. „astmatskog sindroma“.

1. Konsenzus PRACTALL o dječjoj astmi

Prema konsenzusu PRACTALL (engl. *Practicing Allergology*) o dječjoj astmi (prve međunarodno prihvaćene smjernice

usredotočene samo na astmu u djece), glavni elementi koji definiraju fenotip jesu dob i okidači (4). U dojenčadi i male djece perzistentnost simptoma glavni je pokazatelj težine bolesti. Ovisno o trajanju piskanja može se raditi o **perzistentnom infantilnom piskanju** (piskanje prisutno u većini dana svakog tjedna tijekom posljednja 3 mjeseca) ili blagoj, odnosno teškoj **astmi** (ovisno o potrebi za sistemskim kortikosteroidima i/ili hospitalizacijom), ako se piskanje javlja povremeno i recidivira.

U djece starije od 2 godine za definiranje fenotipa važno je trajanje simptoma tijekom posljednjih godinu dana, odnosno informacija je li dijete potpuno zdravo između simptomatskih perioda. Ako simptomi potpuno nestaju između epizoda bronhoopstrukcije, a javljaju se najčešće uz virusne infekcije gornjih dišnih putova, najvjerojatnije se radi o **astmi induciranoj virusima**. Ako je pak najčešći ili jedini okidač za simptome tjelesni napor, radi se o **astmi induciranoj naporom**. Za oba ova fenotipa potrebno je ispitati i istodobno postojanje atopije. Ako dijete nije potpuno zdravo između simptoma i ako najčešći okidači nisu virusi ni tjelesna aktivnost, potrebno je kožnim testiranjem i dodatnim *in vitro* testovima utvrditi ima li dijete alergijsku senzibilizaciju i je li ona klinički značajna. Ako postoji jasna povezanost između izloženosti alergenu i pojave kliničkih simptoma bolesti, radi se o **alergijskoj astmi**. Odsutnost specifičnog okidača upućuje na **nealergijsku astmu**, ali kod ovog fenotipa potrebno je periodički revidirati nalaze jer je moguće da specifični alergijski okidač još nije otkriven.

U školske djece u dobi od 6 do 12 godina najčešće se radi o **alergijskoj astmi**, iako je i **astma inducirana virusima** i u ovoj dobi još česta.

2. Konsenzus Europskoga respiratornog društva za dijagnozu i klasifikaciju astme u predškolske djece

Prema konsenzusu Europskoga respiratornog društva za dijagnozu i klasifikaciju astme u predškolske djece, temeljem simptoma definirana su dva osnovna fenotipa: epizodno piskanje i piskanje potaknuto višestrukim okidačima (31). **Epizodno (ili virusno) piskanje** najčešće je u predškolske djece, obično je potaknuto virusnom infekcijom dišnog sustava, a djeca su potpuno bez simptoma između epizoda. Najčešće ga uzrokuju rinovirusi, RSV, koronavirusi, humani metapneumovirus, virusi parainfluence i adenovirusi, a epizode se obično javljaju sezonski (32). Ovaj oblik dječje astme najčešće prestaje do polaska u školu, ali može perzistirati i u školskog djeteta, prijeći u piskanje potaknuto višestrukim okidačima ili nestati u pubertetu.

Piskanje potaknuto višestrukim okidačima fenotip je u kojem epizode piskanja mogu biti potaknute alergenima, duhanskim dimom, tjelesnim naporom, smijehom, plačem ili drugim nespecifičnim uzrocima. Iako ova djeca imaju jasne znakove BHR-a koji je posljedica kronične upale, što, uz kliničku sliku odgovara definiciji astme, prema autorima ove

radne grupe, za postavljanje dijagnoze astme u ovoj dobnoj skupini ipak nema dovoljno dokaza (31).

Teška astma

U većini se slučajeva astma u djece, uz odgovarajuće mjere kontrole okoliša, protuupalne lijekove i redovito praćenje, može dobro kontrolirati. Međutim u manjeg broja djece (oko 5%) česta je potreba za simptomatskim lijekovima, česte su egzacerbacije, plućna funkcija je sve lošija, a biljezi upale su povišeni unatoč višim dozama IKS-a (32). Teška astma obično započinje već u prve 2 godine života, a u ove djece češće su prisutni atopijski dermatitis i senzibilizacija na inhalacijske alergene u ranom djetinjstvu (33, 34). Analiza citokinskog i kemokinskog profila u bronhoalveolarnom ispirku djece s teškom astmom pokazala je jedinstveni molekularni fenotip s povišenim specifičnim upalnim biljezima i aktivacijom alveolarnih makrofaga (35).

Dijagnoza i diferencijalna dijagnoza

Poseban dijagnostički, a često i terapijski izazov jest astma u dojenčadi i male djece do dvije godine. U ovoj dobi simptomati astme su varijabilni i nespecifični, a piskanje se kao simptom javlja i uz mnoga druga stanja i bolesti.

1. Anamneza

Zbog nedostatka objektivnih metoda za demonstraciju reverzibilnosti bronhoopstrukcije i BHR, u postavljanju dijagnoze astme u male djece najvažniju ulogu imaju opsežna i detaljna anamneza i fizikalni pregled te utvrđivanje alergijskog statusa. Recidivi piskanja i zaduhe, rekurentni kašalj, osobito ako se javlja noću ili se tegobe javljaju ili pogoršavaju noću ili u prisutnosti krznatih životinja, prašine i grinja, peluda i iritansa, nakon tjelesnog napora ili jakih uzbuđenja ili piskanje koje se javlja vezano uz virusne infekcije, ali traje dulje od desetak dana i prolazi uz primjenu lijekova za liječenje astme, simptomi su koji upućuju na astmu.

2. Fizikalni pregled

Najčešći patološki nalaz koji se registrira inspekcijom u napadaju astme u djece uključuje dispneju, tahipneju i korištenje pomoćnih mišića za disanje, a u auskultacijskom nalazu na plućima se čuje piskanje uz produljen i otežan ekspirij. Iako je piskanje najtipičniji fizikalni nalaz u astmi, ono može biti i odsutno u teškom napadaju astme. Ipak, bolesno dijete ima tada druge simptome koji upućuju na težinu bronhoopstrukcije, a to su bljedilo, cijanoza usnica, ev. i okrajina, tahikardija, hiperinflacija prsnog koša, jake interkostalne retrakcije, otežani govor i poremećaj svijesti različita stupnja.

U dojenčadi se dispneja često manifestira i stenjanjem, širenjem nosnica pri disanju, klimanjem glave u ritmu disanja, retrakcijama juguluma i epigastrija, uz odbijanje hrane i loš san.

3. Mjerenje plućne funkcije

Spirometrijom ispitujeemo ventilacijsku funkciju pluća i u dijagnostici i praćenju astme mjerimo FEV₁ (forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi), FVC (forsirani vitalni kapacitet), njihov omjer (FEV₁/FVC), kao i FEF₂₅₋₇₅ (forsirani ekspiracijski protok pri 25-75% vitalnog kapaciteta). Rezultati mjerenja uspoređuju se s predviđenim normalama za dob i ovise o pravilnoj tehnici izvođenja pa je za njihovu pouzdanost nužna optimalna suradnja bolesnika. Reverzibilnost bronhopneumonije koju dokazujemo 12-15%-tnim povećanjem FEV₁ nakon inhalacije bronhodilatatora snažno govori u prilog dijagnozi astme.

Mjerenje **vršnog protoka zraka u ekspiriju (PEF)** također je važna pomoć pri postavljanju dijagnoze astme, a osobito je korisno u praćenju astme, posebice u manje djece koja zbog nedovoljne suradnje ne mogu izvoditi spirometriju ili je spirometrijsko praćenje plućne funkcije nepraktično zbog objektivnih razloga (nedostatak aparata, udaljenost bolesnika od centara u kojima se radi spirometrija).

Mjerenje plućne funkcije, a osobito reverzibilnost opstrukcijskih smetnji ventilacije pružaju objektivni dokaz ograničenog protoka zraka kroz bronhe. U veće djece, osobito od školske dobi, spirometrija je korisno pomagalo u postavljanju dijagnoze astme. Tipičan je opstrukcijski tip poremećaja ventilacije i pozitivan odgovor na primjenu bronhodilatatora. U male djece, osobito u djece mlađe od 5 godina, nije moguće postići zadovoljavajuću suradnju pa se u dijagnostici najčešće ne možemo služiti klasičnom spirometrijom. U djece između 3 i 5 godina može se koristiti tehnika mjerenja otpora u tijeku normalnog disanja. Naime, povišeni je otpor uz senzibilizaciju na inhalacijske alergene, prema nekim autorima, važan i neovisan prediktor perzistentnog piskanja u male djece (36, 37). Mjerenje vršnog protoka zraka u ekspiriju također zahtijeva odgovarajuću suradnju i nepouzdanost je u većine djece mlađe od 5 godina. Ipak, ako možemo demonstrirati značajan porast PEF-a nakon primjene bronhodilatatora ili dnevnu varijabilnost (razlika između jutarnjeg i večernjeg mjerenja) veću od 20%, to dijagnozu astme čini još vjerojatnijom (38).

4. Alergološka obrada

U bolesnika kod kojih sumnjamo da se radi o astmi učinit ćemo i alergološku obradu, koju ćemo započeti *in vivo* pretragama - kožnim ubodnim testom standardnim setom inhalacijskih alergena, koji u dobi iznad 5 godina ima osjetljivost 82% i specifičnost 85% (39). Negativan nalaz testa ne isključuje dijagnozu astme. Kako se senzibilizacija na inhalacijske alergene razvija tijekom djetinjstva, potrebno je periodički (svakih godinu dana) ponavljati kožno testiranje u djece koja imaju simptome astme. Ne postoji dobna granica za izvođenje ubodnoga kožnog testa, a paleta alergena za kožno testiranje ovisit će o dobi djeteta i kliničkim simptomima te se može razlikovati od regije do regije. U interpretaciji

nalaza kožnoga ubodnog testa treba imati na umu da kožne reakcije variraju s dobi. Dojenčad reagira pretežno većim eritematoznim plakom i manjom urtikom. Veličina urtike je kod mlade dojenčadi najčešće reducirana zbog smanjenog otpuštanja histamina iz bazofila i smanjene reaktivnosti kože na histamin, pa to treba imati na umu kod interpretacije nalaza i urtiku uvijek usporediti s pozitivnom kontrolom, odnosno histaminom (39). *In vitro* testovima potrebno je utvrditi postojanje i drugih markera atopije, a to su ponajprije povišeni ukupni i specifični IgE u serumu, eozinofilija te znakovi eozinofilne aktivacije kao što je npr. eozinofilni kationski protein u serumu.

5. FeNO

Mjerenje frakcije dušičnog oksida u izdahnutom zraku (FeNO), prema nekim je autorima bolje od bazične spirometrije i odgovora na bronhodilatator u otkrivanju predškolske djece s astmom i čini se da ima veću osjetljivost i specifičnost od kožnog testa (25). Međutim u manje djece nije pogodno za rutinsku uporabu.

6. Diferencijalna dijagnoza

Prilikom postavljanja dijagnoze astme uvijek je potrebno razmotriti i druge moguće uzroke rekurentnog piskanja, a diferencijalna dijagnoza astme ovisi o dobi djeteta. U dojenčadi i male djece treba isključiti ponajprije aspiraciju hrane, bronhopulmonalnu displaziju, cističnu fibrozu, sindrom primarne cilijarne diskinezije, primarne imunodeficijencije, rekurentne infekcije donjih dišnih putova, prirodne srčane bolesti, prirodne anomalije traheobronhalnog stabla i aortalnog luka, gastroezofagealni refluks i strano tijelo u dišnim putovima, dok kod starije djece treba misliti i na kronični rinosinitis, disfunkciju glasnica i tuberkulozu.

7. Kada je potrebna obrada?

Svako dijete u kojeg se ponavljaju epizode piskanja zahtijeva individualan pristup. Potrebni su detaljna anamneza i fizikalni pregled, dijagnostička obrada kojom se isključuju mogući uzroci recidivnog piskanja i procjena na temelju nalaza. Iako je obrada indicirana nakon 3. epizode piskanja, katkad se dijagnoza astme može s velikom vjerojatnosti postaviti već i kod prve epizode ako je prisutna atopija u užoj obitelji ili neka druga atopijska bolest u bolesnika (40, 41). Indeks predikcije astme (engl. *Asthma Predictive Index*) ili API temelji se na predviđanju rizika od astme u djece mlađe od 3 godine s barem jednom epizodom piskanja. Ako je uz recidivno piskanje pridružen jedan od glavnih čimbenika rizika - astma u roditelja ili atopijski dermatitis u djeteta, ili barem dva sporedna čimbenika (eozinofilija, alergijski rinitis ili piskanje nevezano uz prehladu), može se sa značajnom sigurnošću postaviti dijagnoza astme (42, 43). Povišena vrijednost FeNO u djece predškolske dobi s recidivnim piskanjem dodatni

je čimbenik rizika od astme u školskoj dobi, a kao jednostavna i neinvazivna pretraga ima jednaku dijagnostičku snagu za predikciju astme kao i eozinofilija (44). U pojedinim se slučajevima dijagnoza astme u djece mlađe od 5 godina postavlja na temelju terapijskog odgovora. Zna-

čajno poboljšanje ili nestanak simptoma nakon uvođenja inhalacijskih kortikosteroida (npr. tijekom 3 mjeseca) te pogoršanje nakon prekida terapije podupiru dijagnozu astme, iako negativan odgovor na liječenje ne isključuje potpuno ovu dijagnozu (45).

LITERATURA

1. STIPIĆ-MARKOVIĆ A, PEVEC B, RADULOVIĆ-PEVEC M i sur. Prevalencija simptoma astme, alergijskog rinitisa i konjunktivitisa te atopijskog ekcema: ISAAC u populaciji školske djece u Zagrebu. *Acta Med Croatica* 2003;57:281-5.
2. BANAC S, TOMULIĆ KL, AHEL V i sur. Prevalence of asthma and allergic diseases in Croatian children is increasing: survey study. *Croat Med J* 2004;45:721-6.
3. MUNIVRANA H, VORKO-JOVIĆ A, MUNIVRANA S i sur. The prevalence of allergic diseases among Croatian school children according to the ISAAC Phase One questionnaire. *Med Sco Monit* 2007;13:505-9.
4. BACHARIER LB, BONER A, CARLSEN K-H i sur. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy* 2008;63:5-34.
5. MARTINEZ FD, WRIGHT AL, TAUSSIG LM i sur. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Eng J Med* 1995;332:133-8.
6. SEARS MR, GREEN JM, WILLAN AR i sur. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Eng J Med* 2003;349:1412-22.
7. KRAWIEC ME, WESTCOTT JY, CHU HW i sur. Persistent wheezing in very young children is associated with lower respiratory inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1338-43.
8. BARBATO A, TURATO G, BARALDO S i sur. Airway inflammation in childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:798-803.
9. SAGLANI S, MALMSTROM K, PELKONEN AS i sur. Airway remodeling and inflammation in symptomatic infants with reversible airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:722-7.
10. BARBATO A, TURATO G, BARALDO S i sur. Epithelial damage and angiogenesis in the airways of children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:975-81.
11. GISSLER M, JARVELIN MR, LOUHIALA P i sur. Boys have more health problems in childhood than girls: follow-up of the 1987 Finnish birth cohort. *Acta Paediatr* 1999;88:310-14.
12. OSMAN M, TAGIYEVA N, WASSALL HJ i sur. Changing trends in sex specific prevalence rates for childhood asthma, eczema and hay fever. *Pediatr Pulmonol* 2007;42:60-5.
13. HARRIS JR, MAGNUS P, SAMUELSEN SO i sur. No evidence for effects of family environment on asthma: a retrospective study of Norwegian twins. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:43-9.
14. LAU S, ILLI S, SOMMERFELD C i sur. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. Multicentre Allergy Study Group. *Lancet* 2000;356:1392-7.
15. GUILBERT TW, MORGAN WJ, ZEIGER RS i sur. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1282-7.
16. CALLAWAY Z, KIM CK. Respiratory viruses, eosinophilia and their roles in childhood asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;155:1-11.
17. MURRAY CS, POLETTI G, KEBADZE T i sur. Study of modifiable risk factors for asthma exacerbations: virus infection and allergen exposure increase the risk of asthma hospital admissions in children. *Thorax* 2006;61:376-82.

18. JACKSON DJ. The role of rhinovirus infections in the development of early childhood asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:133-8.
19. POORISRISAK ALKJAER LB, THOMSEN SF. Causal direction between respiratory syncytial virus bronchiolitis and asthma studied in monozygotic twins. *Chest* 2010;138:338-44.
20. WANG L, PINKERTON KE. Detrimental effects of tobacco smoke exposure during development on postnatal lung function and asthma. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2008;84:54-60.
21. COHEN TR, RABY BA, VEN STEEN K i sur. In utero smoke exposure and impaired response to inhaled corticosteroids in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:491-7.
22. KULL I, MELEN E, ALM J i sur. Breast-feeding in relation to asthma, lung function and sensitization in young schoolchildren. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1013-9.
23. Von BERG A, KOLETZKO S, FILIPIAK-PITTRUFF B i sur. Certain hydrolyzed formulas reduce the incidence of atopic dermatitis but not that of asthma: three-year results of the German Infant Nutritional Intervention Study. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:718-25.
24. LEWKOWICH IP, HERMAN NS, SCHLEIFER KW i sur. CD4+CD25+ T cells protect against experimentally induced asthma and alter pulmonary dendritic cell phenotype and function. *J Exp Med* 2005;202:1549-61.
25. BARALDI E, DARIO C, ONGARO R i sur. Exhaled nitric oxide concentrations during treatment of wheezing exacerbations in infants and young children. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1284-8.
26. GUILBERT TW, MORGAN WJ, ZEIGER RS i sur. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Eng J Med* 2006;354:1985-97.
27. Van der VALK RJ, CAUDRID, SAVENIJE O i sur. Childhood wheezing phenotypes and FeNO in atopic children at age 8. *Clin Exp Allergy* 2012;42:1329-36.
28. JARTTI T, WENDELIN-SAARENHOVI M, HEINONEN I i sur. Childhood asthma management guided by repeated FeNO measurement: a meta-analysis. *Pediatr Respir Rev* 2012;13:178-83.
29. DEBLEY JS, COCHRANE ES, REDDING GJ i sur. Lung function and biomarkers of airway inflammation during and after hospitalization for acute exacerbations of childhood asthma associated with viral respiratory symptoms. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;109:114-20.
30. ROBROEKS CM, Van VLIET D, JÖBSIS Q i sur. Prediction of asthma exacerbations in children: results of a one-year prospective study. *Clin Exp Allergy* 2012;42:792-8.
31. BRAND PL, BARLDI E, BISGAARD H i sur. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach (review). *Eur Respir J* 2008;32:1096-110.
32. HEDLIN G, BUSH A, LODRUP CARLSEN K i sur. Problematic severe asthma in children, not one problem but many: a GAZLEN initiative. *Eur Respir J* 2010;36:196-201.
33. FITZPATRICK AM, TEAGUE WG. Severe asthma in children: Insights from the National Heart, Lung and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2010;23:131-8.
34. FITZPATRICK AM, TEAGUE WG, MEYERS DA i sur. Heterogeneity of severe asthma in childhood: confirmation by cluster analysis of children in the National Institutes of Health/National Heart, Lung and Blood Institute Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:382-9.
35. FITZPATRICK AM, HIGGINS M, HOLGUIN F i sur. The molecular phenotype of severe asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:851-7.
36. PAPAPOPOULOS NG, KALOBATSOU A. Respiratory viruses in childhood asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:91-5.
37. LOWE LA, SIMPSON A, WOODCOCK A i sur. Wheeze phenotypes and lung function in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:231-7.
38. Global strategy for Asthma Management and Prevention. NHLB/WHO Report 2011. Dostupno na: <http://www.ginasthma.com>. Datum pristupa 15. 5. 2013.
39. CHAN EY, DUNDAS I, BRIDGE PD i sur. Skin-prick testing as a diagnostic aid for childhood asthma. *Pediatr Pulmonol* 2005;39:558-62.
40. IVKOVIĆ-JUREKOVIĆ I. Recidivno piskanje i astma u djece – dijagnostički pristup, prognoza i liječenje. *Pediatr Croat* 2007;51:70-4.
41. IVKOVIĆ-JUREKOVIĆ I. Astma u male djece – dijagnostički pristup. *MEDIX* 2008;74:149-54.
42. CASTRO-RODRIGUEZ JA, HOLBERG CJ, WRIGHT AL i sur. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1403-6.
43. CASTRO-RODRIGUEZ JA. The Asthma Predictive Index: a very useful tool for predicting asthma in young children. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:212-6.
44. SINGER F, LUCHSINGER I, INCID I sur. Exhaled nitric oxide in symptomatic children at preschool age predicts later asthma. (published online ahead of print February 18 2013). *Allergy* 2013.
45. Expert Panel Report 3 (EPR3): guidelines for the diagnosis and management of asthma 2007. Dostupno na: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm> Datum pristupa: 22. 5. 2013.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Prim. dr. sc. Irena Ivković-Jureković, dr. med.
 Zavod za pulmologiju, alergologiju, imunologiju i reumatologiju
 Klinika za dječje bolesti Zagreb
 10000 Zagreb, Klaićeva 16
 e-mail: irena.ivkovic-jurekovic@kdb.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

26. 2. 2013.
 February 26, 2013

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

18. 4. 2013.
 April 18, 2013

