Odnos otpora dišnih puteva i krivulje protok-volumen u djece s astmom

Pavlov, Neven

Doctoral thesis / Disertacija

2003

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:105:874427

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository





Medicinski fakultet
SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

Neven Pavlov

ODNOS OTPORA DIŠNIH PUTEVA I KRIVULJE PROTOK-VOLUMEN U DJECE S ASTMOM

Doktorska disertacija

Zagreb 2003.

Ova disertacija ostvarena je u klinici za dječje bolesti i Respiracijskom laboratoriuju Plućnog odjela Kliničke bolnice Split.

Mentor rada je prof. dr. sc. Željka Reiner-Banovac

Rad ima:

- listova 180
- slika 70
- tablica 87

Ova je disertacija ostvarena u Klinici za dječje bolesti i Respiracijskom laboratoriju Plućnog odjela Kliničke bolnice Split.

Mentor rada je prof. dr. sc. Željka Reiner-Banovac.

Prof. dr. sc. Željki Reiner-Banovac najljepše zahvaljujem za pomoć u koncepciji i izradi rada.

Najljepše hvala prof. dr. sc. Jadranki Tocilj na svesrdnoj pomoći i osiguranju uvjeta laboratorijskih mjerenja, kao i cjelokupnom osoblju Respiracijskog laboratorija Plućnog odjela K.B. Split, bez kojih ovo ispitivanje ne bi bilo moguće.

Mnogo hvala prof. dr. sc. Liviu Balarinu, koji me poticao na izradu ovog ispitivanja i osigurao mi uvjete za njegovo dovršenje.

Mariji Kelam i Nadi Kutleši, laborantima Spirometrijskog laboratorija Klinike za dječje bolesti K.B. Split dugujem veliku zahvalnost za savjesno obnašanje mjerenja plućne funkcije u djece, bez čije suradnje također ne bih bio u stanju uraditi ovo ispitivanje.

Ing. Vesni Čapkun zahvaljujem na velikoj pomoći pri sortiranju podataka i statističkoj obradi.

Ing. Maji Cvek i ing. Ljubinki Zekan dugujem zahvalnost za suradnju i pomoć pri analizi krvnih uzoraka u Radioizotopnom laboratoriju Odjela za nuklearnu medicinu K.B. Split.

Gosp. Ivici Antunoviću zahvaljujem na iskazanoj pomoći prigodom grafičke opreme i tiskanja rada.

Hvala Dr. Slavici Dragišić-Ivulić na iskazanom razumijevanju i potpori prigodom izrade rada.

Gosp. Ivi Ćurku zahvaljujem na lektoriranju rada.

Supruga Mira i djeca Vesna i Marin svojim su razumijevanjem i bodrenjem pridonijeli dovršenju ovog velikog posla.

Ovu disertaciju posvećujem djeci koja pate od respiratornih simptoma, sa željom da im preventivne mjere i pravovremeno liječenje omoguće bezbrižno djetinjstvo i sportske aktivnosti bez ograničenja.

SADRŽAJ

1. Uvod……..... 1
1.1. Ispitivanje plućne funkcije…….. 6
1.1.1. Spirometrija……... 7
1.1.1.1. Statički plućni volumeni i kapaciteti……..…. 7
Plućni volumeni:
1. Dišni volumen……. 7
2. Inspiracijski rezervni volumen……..... 7
3. Ekspiracijski rezervni volumen……..…….. 8
4. Rezidualni volumen……..... 8
Plućni kapaciteti:
1. Vitalni kapacitet…….. 8
2. Inspiracijski kapacitet……. 8
3. Funkcionalni rezidualni kapacitet……... 8
4. Totalni plućni kapacitet…….. 8
1.1.1.2. Dinamički plućni volumeni…… 8
1. Forsirani ekspiracijski volumen…….…….... 8
2. Tiffeneau indeks……..……..…… 9
3. Krivulja protok-volumen……....…… 9
1.1.2. Komplijansa……....……11
1.1.3. Testovi plućne funkcije koji ne zahtijevaju forsiranu ekspiraciju.....13
1.1.3.1. Otpori dišnih puteva…….....…..… 13
1.1.3.1.1. Maksimalni ekspiracijski protok i otpori……..…….. 14
1.1.3.2. Difuzijski kapacitet pluća…….……. 17
1.1.4. Farmakodinamski test bronhodilatacije…….……17
1.2. Promjene u malim dišnim putevima mijenjaju otpore i maksimalni ekspiracijski protok……...…… 18
2. Ciljevi istraživanja……... 24
3. Ispitanici i metode…….……25
3.1. Ispitanici……..……25
3.2. Metode……..28
4. Prikaz rezultata i statistička obrada…….…… 32
5. Rezultati……..... 33
5.1.Biološki markeri……33
5.1.1. Ukupni i specifični IgE (RAST)……..... 33
5.1.2. Eozinofilni kationski protein (ECP)…….…….…42
5.1.3. Mijeloperoksidaza (MPO)…….……46
5.2. Fiziološki markeri…….…… 48
5.2.1. Acidobazni status (ABS)…….…...48
5.2.2. Spirometrija i krivulja protok-volumen……..... 51
5.2.2.1. Forsirani vitalni kapacitet (FVC)……....51
5.2.2.2. Forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi (FEV_1)……... 56
5.2.2.3. Forsirani ekspiracijski protok pri 75% vitalnog kapaciteta (FEF_{75})...61
5.2.2.4. Forsirani ekspiracijski protok pri 50% vitalnog kapaciteta (FEF_{50}).. 66
5.2.2.5. Forsirani ekspiracijski protok pri 25% vitalnog kapaciteta (FEF_{25}).. 70
5.2.2.6. FEV_1%FVC (Tiffeneau indeks)…… 75
5.2.3. Otpori dišnih puteva (pletizmografski)…….. 81
5.2.3.1. Ukupni otpor dišnih puteva (R_{tot})……..…..... 81

5.2.3.2. Totalni plućni kapacitet (TLC)…… ……..……86
5.2.3.3. Rezidualni volumen (RV)……..….90
5.2.3.4. RV%TLC……....94
5.2.4. Difuzija……...98
5.2.4.1. Difuzijski kapacitet pluća (TLCO)…….…99
5.2.4.2. Alveolarni volumen (VA)……103
5.2.4.3. Koeficijent difuzije (K_{CO})……105
5.2.4.4. Totalni plućni kapacitet……... 108
5.2.4.5. Rezidualni volumen (RV)……112
5.2.4.6. RV%TLC……...117
6. Rasprava……...……...126
6.1. Rezultati ispitivanja ukupnog IgE…...…….. 128
6.2. Rezultati ispitivanja specifičnog IgE (RAST)……..…..……....130
6.3. Rezultati ispitivanja eozinofilnog kationskog proteina (ECP)……131
6.4. Rezultati ispitivanja mijeloperoksidaze (MPO)……..133
6.5. Rezultati ispitivanja acidobaznog statusa (ABS)…..……..134
6.6. Rezultati ispitivanja spirometrijskih i parametara krivulje protok-volumen (KP-V).....……..135
6.6.1. Rezultati ispitivanja forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC)……135
6.6.2. Rezultati ispitivanja forsiranog ekspiracijskog volumena u prvoj sek.(FEV_1)…….....137
6.6.3. Rezultati ispitivanja forsiranog ekspiracijskog protoka pri 75% VC (FEF_{75})…….....138
6.6.4. Rezultati ispitivanja forsiranog ekspiracijskog protoka pri 50% VC (FEF_{50})…….....…….139
6.6.5. Rezultati ispitivanja forsiranog ekspiracijskog protoka pri 25% VC (FEF_{25})…….....141
6.6.6. Rezultati ispitivanja FEV_1%FVC.....……142
6.7. Rezultati ispitivanja otpora dišnih puteva (pletizmografski)…...…...146
6.7.1. Rezultati ispitivanja ukupnog otpora dišnih puteva (R_{tot}, pletizmografski)……....146
1.7.2. Rezultati ispitivanja totalnog plućnog kapaciteta (TLC, pletizmografski)…… ...149
6.7.3. Rezultati ispitivanja rezidualnog volumena (RV, pletizmografski).…150
6.7.4. Rezultati ispitivanja RV%TLC (pletizmografski)…..…….. 151
6.8. Rezultati ispitivanja difuzijski određenih parametara……..…152
6.8.1. Rezultati ispitivanja difuzijskog kapaciteta pluća (TLCO)……..…152
6.8.2. Rezultati ispitivanja alveolarnog volumena (VA)...…….154
6.8.3. Rezultati ispitivanja koeficijenta difuzije (K_{CO})……...155
6.8.4. Rezultati ispitivanja totalnog plućnog kapaciteta (TLC, difuzijski)……...155
6.8.5. Rezultati ispitivanja rezidualnog volumena (RV, difuzijski)…...……156
6.8.6. Rezultati ispitivanja difuzijski mjerenog RV%TLC ...…….157
7. Zaključci……...160
8. Sažetak……..162
9. Summary…….……..165
10. Literatura…….……...168

Dodaci: Popis kratica,
Popis slika i tablica,
Životopis.

1. UVOD

Astma je kronična upala dišnih puteva u kojoj sudjeluju mnoge stanice i stanični elementi. Kronična upala uzrokuje pridruženu bronhalnu hiperreaktivnost (BH) sa simptomima ponavljanih napada zviždanja, nedostatka zraka, stiskanja u prsima i kašlja, osobito noću ili rano ujutro. Napadi su obično udruženi s izraženom, ali varijabilnom opstrukcijom dišnih puteva, koja je reverzibilna bilo spontano ili na terapiju[1].

Obiteljske studije uvjerljivo pokazuju da su atopija (određena kožnim alergološkim testiranjem, ukupnim i/ili specifičnim IgE), bronhalna hiperreaktivnost i astma barem djelomično genetski kontrolirani[2,3].

Atopija označava povišenu razinu IgE protutijela kao odgovor na uobičajene alergene iz okolice. Dokazuje se povišenim ukupnim ili specifičnim IgE protutijelima te pozitivnom reakcijom pri kožnom-prick testu na standardiziranu skupinu alergena. Atopija se smatra važnim individualnim obilježjem koji osobu čini sklonom razvoju astme. Dostupni epidemiološki podaci govore u prilog 50% zastupljenosti atopije među populacijom astma bolesnika[4].

Veza između alergijske senzibilizacije i astme ovisna je o dobi. Većina djece koja su senzibilizirana na aeroalergene tijekom prve 3 god. života, kasnije razvije astmu. Djeca koja su senzibilizirana poslije 8.-10. god. nemaju mnogo veći rizik razvoja astme od nesenzibilizirane djece[5].

Premda su populacijska istraživanja pokazala vezu između prevalencije atopije i astme[6], te razine IgE i astme[7,8], većina studija govori o nedosljednoj povezanosti porasta atopije i porasta astme te mogućem prenaglašavanju važnosti atopije kao uzroka astme[9]. Atopija predstavlja samo jedan od (premda vrlo značajnih) čimbenika neophodnih za očitovanje bolesti.

Bronhalna hiperreaktivnost (BH), stanje pretjeranog odgovora na provokacijske čimbenike, predstavlja čimbenik rizika za pojavu astme. Radi se o nasljednoj sklonosti koja usko korelira sa razinom IgE u krvi i upalom dišnih puteva. Sklonost ka povišenju IgE u krvi nasljeđuje se zajedno sa bronhalnom hiperreaktivnošću, a gen odgovoran za BH lociran je blizu lokusa za regulaciju razine serumskog IgE na kromosomu 5q[10]. Udruženost asimptomatske BH sa upalom i remodeliranjem dišnih puteva[11,12], upućuje na postojanje upalnih promjena dišnih puteva prije pojave astme.

Astma je češća u dječaka nego u djevojčica[13]. Povišen rizik razvoja astme u muške djece vjerojatno je posljedica užih dišnih puteva, povišenog tonusa dišnih puteva[13] i moguće većeg IgE[14] u dječaka, što ih predisponira za pogoršanje ograničenog protoka pri odgovoru na različite stimulanse. Razlika se gubi poslije 10. godine kada odnos promjer/dužina dišnih puteva postaje isti u oba spola, vjerojatno zbog promjena zida prsnog koša koje nastaju u pubertetu u dječaka, ali ne i u djevojčica[15].

U mnogim slučajevima, posebno u djece i adolescenata, astma je udružena s atopijom putem IgE-ovisnog mehanizma[16].

Monoklonska anti-IgEa protutijela (E-25) u stanju su ublažiti ranu i kasnu alergijsku reakciju, povišenu BH i ulaz eozinofila u lumen bronha, koja slijedi nakon inhalacije alergena, čime se poboljšava nadzor astme u kliničkim istraživanjima[17,18].

Po sadašnjoj koncepciji patogeneze astme, kronična upala zida bronha uzrokuje ograničeni protok zraka s povišenjem BH, koja predisponira suženje dišnih puteva na različite stimulanse. Obilježje upale dišnih puteva je porast aktiviranih eozinofila, mastocita, makrofaga i T limfocita u mukozi i lumenu bronha. Navedene promjene mogu biti nazočne i u asimptomatskoj astmi, a njihov opseg izgleda široko korelira sa kliničkom težinom astme[19, 20].

Usporedno s kroničnom upalom, oštećenje epitela bronha stimulira procese obnove s posljedičnim strukturnim i funkcijskim promjenama poznatim kao remodeliranje[21].

IL-4 je ključni citokin alergijske reakcije koji stimulira B limfocite na sintezu IgE usmjeravajući T stanice prema Th2 diferencijaciji porastom ekspresije VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) i nadziruć razinu ekspresije IgE Fcε, citokin i kemokin receptora te leukocita uključenih u alergijske kaskade[22]. IL-13, drugi Th2 citokin proizvodi multiple učinke na imune i strukturne komponente uključene u astmi.

Nalaz aktiviranih limfocita i eozinofila pri biopsiji bronha u bolesnika s astmom upućuje na važnost interakcije T limfocita i eozinofila, što podupire nalaz stanične ekspresije IL-5 u bronhalnim bioptima atopijskih astma bolesnika. IL-5 je važan citokin regulacije eozinofila i njegova razina ekspresije na sluznici bolesnika s astmom korelira s markerima T limfocitne i eozinofilne aktivacije[23].

Dendritične stanice mogu usmjeriti neopredijeljene T-helper stanice (Th0) na diferencijaciju u smjeru Th2 koje luče citokine kodirane u regiji kromosoma 5q31-33 (IL-4 skupina gena)[1].

U intrinsic-nealergijskoj astmi kožni alergološki testovi su negativni kao i obiteljska anamneza na atopiju. Koncentracija ukupnog IgE je obično unutar raspona normalnih vrijednosti. Također se ne dokazuju specifična IgE protutijela na uobičajene alergene. Česta je udruženost ovog oblika astme s nosnom polipozom i preosjetljivosti na aspirin, a njenom početku obično prethodi respiratorna virusna infekcija i neproporcionalno je češća u žena. Bolesnici s intrisic astmom obično su stariji od bolesnika s alergijskom astmom i njihov klinički tijek je obično mnogo teži. Spekulira se o autoimunoj reakciji induciranoj virusnom infekcijom kao i senzibilizacijom za sada nepoznatim alergenom[24].

Premda se intrinsic astma klinički razlikuje od atopijske, biopsijski nalazi sluznice bronha pokazuju Th2 citokinski profil s upalnim stanicama kao u atopijskoj astmi[25].

Upala u dišnim putevima putem endotelijskih adhezijskih molekula i selektivnih upalnih medijatora privlači eozinofile, bazofile, limfocite i monocite. U normalnim uvjetima, apoptoza (programirana stanična smrt) upalnih stanica vodi iščezavanju prije nego li nastavljanju upale[26]. U astmi je preživljavanje aktiviranih upalnih stanica kao što su eozinofili jako povećano kao posljedica reducirane apoptoze[27]. To je posljedica preplavljenosti citokina, kemokina i matriksa molekula u dišnim putevima astmatičara[28].

Eozinofili imaju brojne biološke aktivnosti, uključujući oslobađanje toksičnih proteina iz granula [među kojima je i eozinofilni kationski protein (ECP)], slobodnih kisikovih radikala, eikosanida (sulfido-peptidnih leukotriena)[29], faktora aktivacije trombocita (PAF), Th2 citokina[30] i niz faktora rasta[31]. ECP je citotoksična molekula sposobna ubiti stanice sisavaca i nesisavaca kao što su paraziti, na način da pravi pore u staničnoj membrani[32]. Eozinofili se mogu aktivirati imunim i neimunim mehanizmima[33]. Svojom aktivnošću uzrokuju kontrakciju glatkih mišića bronha[34], povećanu mikrovaskularnu permeabilnost[35] te indukciju bronhalne hiperreaktivnosti[36].

Neutrofili mogu oslobađati široku lepezu enzima, uključujući ekstracelularni matriks (ECM) razgradne proteaze (MMP-9 i elastaze), citokine i kemokine kao IL-1β, TNF-α, IL-6 i IL-8[37]. Povišeni su u dišnim putevima bolesnika s kroničnom i teškom astmom za virusnih respiratornih infekcija i pri izloženosti aerozagađenju, ali njihova uloga u patofiziologiji teške astme zahtijeva razjašnjenje[38].

Neutrofilni leukociti i monociti u svojim azurofilnim granulama sadrže mijeloperoksidazu (MPO), enzim toksičan za mnoge stanice u tijelu, tumorske, natural killer stanice i parazite[39]. MPO može poslužiti kao zasebni marker neutrofilne aktivacije u diferenciranju bakterijske infekcije i preostalih sličnih simptoma[40, 41].

Smatra se da je kombinacija oštećenja epitela bronha i njegovo produženo obnavljanje, hiperprodukcija profibrotičnih faktora rasta (kao TGF-β), proliferacija i diferencijacija fibroblasta u miofibroblaste, ključna u procesu pregradnje (remodeliranja) dišnih puteva. Navedene su promjene uočene u djece i prije početka astme. Desetljećima je astma smatrana reverzibilnom opstrukcijom dišnih puteva. U većine se bolesnika može zapaziti potpuna reverzibilnost dugotrajno poremećenih spirometrijskih nalaza kao FEV_1 nakon liječenja inhalacijskim steroidima (IS). Međutim, u mnogih bolesnika s astmom postoje dokazi o ostatnoj opstrukciji dišnih puteva poslije terapije, koja opstoji i u asimptomatskih bolesnika, što je znak pregradnje dišnih puteva (ireverzibilnosti). Procesi pregradnje mogu igrati važnu ulogu u patogenezi nespecifične bronhalne hiperreaktivnosti, posebno pri sporom (iznad 1-2 god.) ili nekompletnom oporavku pri liječenju IS[42].

Postoje izvješća kako se smanjenje funkcije dišnih puteva kao odraz njihove pregradnje događa čak i u blagoj astmi s nedavnim početkom, te da se isto može prevenirati liječenjem IS[43-45].

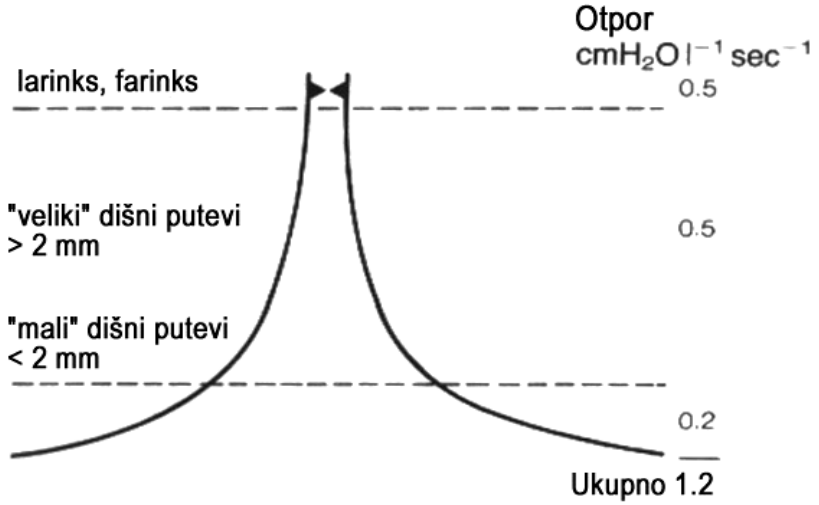
U noćnoj astmi mjesta upale mogu biti periferni dišni putevi i alveole[46,47], ali se astma pretežno smatra poremećajem provodnih dišnih puteva. Prihvaćeno je mišljenje kako se upala odvija u centralnim i perifernim dišnim putevima, unutar i u okolini sloja glatkih mišića, što je značajno za optimalnu distribuciju protuupalnih lijekova[1].

Upalne promjene dišnih puteva u astmatičara podloga su poremećene funkcije: opstrukcije i ograničenog protoka dišnih puteva, koji se mijenja spontano

ili nakon liječenja. Funkcionalne se promjene pokazuju simptomima: kašljem, stiskanjem u prsnom košu, sipnjom i zviždanjem (wheezing) te bronhalnom hiperreaktivnosti. U djece kašalj može biti jedini simptom astme (cough variant asthma)[48].

Dječja pluća, koja rastu i razvijaju se, podložna su oštećenju uslijed bolesti i liječenja. Poslije rođenja alveole se povećavaju a njihov broj umnožava. Korisno je Karlbergov matematički model[49] o 3 faze rasta u postnatalnom životu, primijeniti na rast pluća. Prva faza, ovisna o ishrani, traje do kraja 2. god. života i obilježena je naglim rastom pluća i dovršetkom umnožavanja alveola. U drugoj fazi, ovisnoj o hormonu rasta, nastavlja se linearni rast pluća do približno 10. god. života. U trećoj, pubertetskoj, o spolnim hormonima ovisnoj fazi, nastavlja se usporenji kontinuirani rast pluća, koji prestaje oko 20. god. U 3. fazi odvijaju se nagle promjene trodimenzionalnog uvećanja pluća, bez umnožavanja alveola i dišnih puteva. Osobe ženskog spola poslije puberteta imaju niže parametre plućne funkcije u usporedbi s muškarcima iste visine zbog izostanka promjena širine prsnog koša u pubertetu i manjeg porasta mišićne snage[50].

Od nekoliko milijuna dišnih puteva u plućima čovjeka, samo oko 500 ima unutarnji promjer veći od 2 mm, dok su svi ostali manji[51]. Mali dišni putevi (MDP) se obično definiraju kao oni <2 mm promjera i približno se nalaze distalno od 9. generacije grananja bronha. Posljedica oblika i grananja dišnih puteva ("obrnuti lijevak"), rezultira različitom brzinom protoka zraka u pojedinim njihovim dijelovima: od 4 m/sec u traheji i bronhima, do 80 μm/sec u alveolarnim duktusima i sakulusima. To prate promjene otpora strujanja zraka (Slika 1.) u dišnim putevima (najveći je otpor u onim dijelovima u kojima je brzina strujanja zraka velika).



Slika 1. *Prosječna raspodjela otpora dišnih puteva u normalne osobe tijekom mirnog disanja. Prema: Gibson*[52].

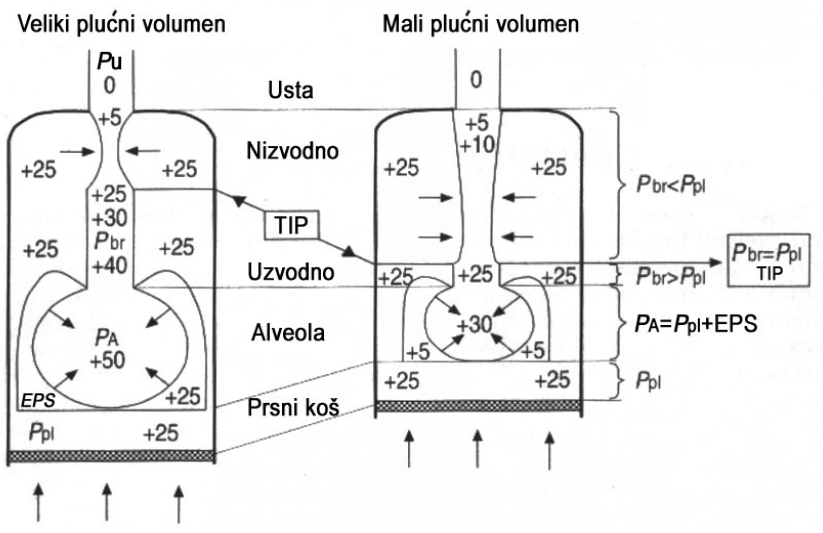
Tome pogoduje vrtložni (turbulentni) tip strujanja zraka uz neravne unutarnje površine (prstenaste hrskavice u zidovima). U traheji i bronhima nastaje devet desetina ukupnog otpora strujanja zraka[53]. Zidovi bronha i bronhiola sadrže glatke mišiće i kada zrak pri inspiriju ulazi u pluća, svi dijelovi traheobronhalnog stabla se izdužuju i šire. S obzirom da alveolarni duktusi sadrže kontraktilno tkivo, oni se također izdužuju i šire, povećavajući time otvor alveolarnih sakulusa. Misli

se da pri određenim poremećajima konstrikcija alveolarnih duktusa i MDP reducira plućni volumen. Ukoliko konstrikcija MDP na periferiji pluća nije jednakomjerno raspoređena, miješanje i izmjena plinova su oštećeni[54]. MDP normalno sudjeluju samo u malom postotku ukupnog otpora. Može postojati proširena bolest perifernih dišnih puteva, prije nego se to odrazi na povećanje ukupnog otpora[52]. Za nastanak zviždanja (wheezing) i hiperinflacije pluća odgovorni su ograničeni protok i dinamička kompresija bronha.

Prema **teoriji ograničenog protoka,** o kojoj je izvijestio Mead i sur.[55], pri određenom plućnom volumenu, kada se izjednače tlakovi unutar bronha i intrapleuralni tlak, nizvodno (prema ustima) od **točke istog pritiska (TIP),** dolazi do dinamičke kompresije bronha te protok ostaje nepromijenjen unatoč povećavanju intrapleuralnog tlaka[56] (Slika 2.).

Uzvodno od TIP (prema alveolama) djeluje tlak koji predstavlja razliku alveolarnog tlaka minus pleuralni tlak, a to je **elastična povratna sila pluća (EPS)**. Ukoliko se ekspirij pojačava, TIP se pomiče uzvodno, dublje u pluća, radi opadanja EPS i porasta otpora dišnih puteva (posljedica smanjenja plućnog volumena). EPS ovisi samo o plućnom volumenu i komplijansi (compliance ili rastezljivost: promjena volumena zraka u plućima na jedinicu promjene pritiska u l/cm H_2O) i neovisna je o ekspiratornom naporu[57]. Kao rezultat rasprostranjene opstrukcije srednjih i MDP, trahea i veliki bronhi su dinamički suženi što producira wheezing.

Prema Dawsonu i Elliotu[58] protok postaje ograničen u točki dišnih puteva (**točka zagušenja-TZ,** choke point) na kojoj se brzina ekspiracijskog protoka izjednačava s brzinom širenja tlačnih valova unutar bronha. Brzina valova se smanjuje sa smanjenjem površine, a raste povećavanjem gustoće i komplijanse. Kako se elastična svojstva i geometrija dišnih puteva mogu nepravilno mijenjati duž traheobronhalnog stabla, TZ može mijenjati mjesto ovisno o padu EPS. Slaganje teorije brzine vala s izmjerenim maksimalnim protokom na odstranjenim dijelovima ljudskih pluća dobro se slaže na velikim i srednjim, ali loše na malim plućnim volumenima[59]. Navedeno ukazuje da mehanizam brzine vala nije jedini uzrok ograničenog protoka. Važno je uočiti kako promjene ograničenog protoka na određenom plućnom volumenu nakon terapijskih postupaka (na pr. bronhodilatatora), ne moraju biti samo odraz primijenjene terapije.



Slika 2. *Smještaj točke istog pritiska (TIP) pri različitim plućnim volumenima tijekom forsiranog ekspirija. Pbr: tlak unutar bronha, Ppl: pleuralni tlak, PA: alveolarni tlak, Pu: tlak u ustima, EPS: elastična povratna sila pluća. Prema: Hammer*[56].

1.1. ISPITIVANJE PLUĆNE FUNKCIJE

Funkcionalnom dijagnostikom se mogu ispitati sve faze respiracije:

- ventilacija (dovod zraka iz atmosfere do alveola),
- distribucija (raspodjela zraka u plućima),
- difuzija (prolaz zraka kroz alveolo-kapilarnu membranu),
- perfuzija (prokrvljenost),
- utilizacija (iskorištenost kisika u tkivima)[51].

Ventilcija je razmjena plinova između vanjske sredine (atmosfere) i alveolarnih prostora u plućima i obratno[60]. Ispituje se metodom spirometrije i tjelesne pletizmografije. Njima se mjere plućni obujmi (volumeni i kapaciteti) i veličina protoka zraka (ili otpor strujanju zraka) u dišnim putevima.

Dobiveni rezultati se uspoređuju s referentnim (normalnim, teorijskim) vrijednostima, prema spolu, životnoj dobi, visini i težini tijela.

U praksi se ispitivanje ventilacije pluća svodi na mjerenje volumena i kapaciteta pluća, kao i veličine protoka zraka. Volumeni pluća su osnovne plućne zapremnine, odnosno zapremnine zraka koje pluća sadrže u različitim položajima disanja. Dva, ili više plućnih volumena čine kapacitet pluća.

1.1.1. SPIROMETRIJA

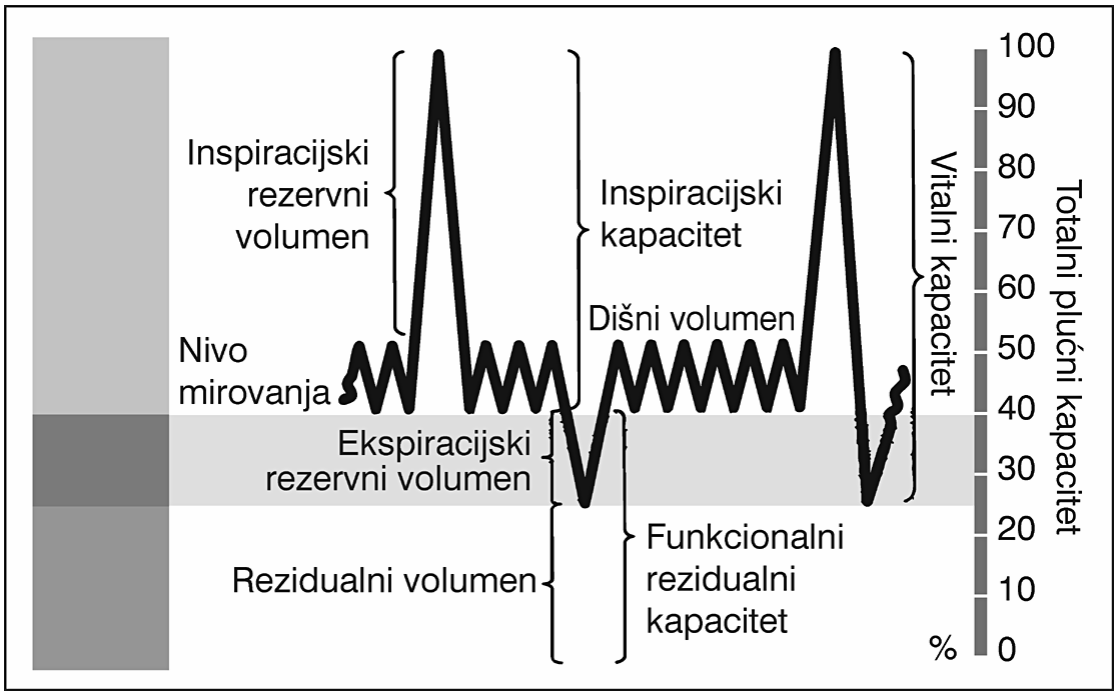
Spirometrija je mjerenje zapremnine (obujma) zraka koji pluća dišu. Njome možemo mjeriti:

1.1.1.1. Statičke plućne volumene i kapacitete,

1.1.1.2. Dinamičke plućne volumene.

1.1.1.1. Statički plućni volumeni i kapaciteti (Slika 3)

Mjere se neovisno o vremenu i daju uvid u volumen zraka u plućima. Postoje **četiri volumena**: dišni volumen, inspiracijski rezervni volumen, ekspiracijski rezervni volumen i rezidualni volumen[54].



Slika 3. *Plućni volumeni i kapaciteti, prikazani u odnosu na totalni plućni kapacitet. Prema: Cherniack*[54].

1. **Dišni volumen (TV)** je količina zraka koju tijekom normalnog disanja udahnemo ili izdahnemo jednim respiracijskim aktom.
2. **Inspiracijski rezervni volumen (IRV)** je najveća količina zraka koja se nakon normalnog udisaja može maksimalno udahnuti.
3. **Ekspiracijski rezervni volumen (ERV)** je najveća količina zraka koja se može izdahnuti sa FRC (nivoa mirovanja).
4. **Rezidualni volumen (RV)** je količina zraka koja ostaje u plućima nakon maksimalnog izdaha.

Prva se tri volumena mogu mjeriti direktno spirometrijski, dok se rezidualni volumen određuje indirektno (pletizmografski ili metodom dilucije helijem).

Dva, ili više volumena čine kapacitet. Postoje **četiri kapaciteta**: vitalni kapacitet, inspiracijski kapacitet, funkcionalni rezidualni kapacitet i totalni plućni kapacitet.

1. **Vitalni kapacitet** (VC) je najveća količina zraka koja se nakon maksimalnog udaha može maksimalno izdahnuti. Kada se izvodi forsirano, zove se **forsirani vitalni kapacitet** (FVC), a kada se izvodi polagano, **spori vitalni kapacitet** (SVC). Možemo ga opisati kao zbroj: TV+IRV+ERV. U zdravih osoba iznosi oko 70% ukupnog volumena pluća.
2. **Inspiracijski kapacitet** (IC) je najveća količina zraka koja se nakon normalnog izdisaja može maksimalno udahnuti. On je zbroj: IRV+TV. Obično iznosi 60% od TLC u zdravih osoba.
3. **Funkcionalni rezidualni kapacitet** (FRC) je volumen zraka koji ostaje u plućima nakon normalnog izdisaja (nivo mirovanja). On je konstantan u svakog

pojedinca jer su pri tom volumenu u ravnoteži EPS koja djeluje u pravcu ekspirija s elastičnom silom prsnog koša koja djeluje u inspiratornom smjeru. On sadrži: ERV+RV. Obično iznosi oko 40% TLC. FRC se određuje: dilucijom helijem, ispiranjem dušikom ili pletizmografski.

4. **Totalni plućni kapacitet** (TLC) je volumen zraka u plućima nakon maksimalnog udaha. On sadrži sva četiri volumena: IRV, TV, ERV i RV. Također sadrži dva kapaciteta: IC i FRC.

Ovisno o bolesnom stanju vrijednosti pojedinih parametara plućnih volumena se mijenjaju. Njihovo mjerenje pomaže u dijagnostičke svrhe.

Tablica 1. *Promjene plućnih volumena u opstruktivnim, restriktivnim i miješanim (opstruktivnorestriktivnim) plućnim bolestima.* P: povišen, S: snižen, N: normalan. *Prema: Wanger*[57].

	Bolest pluća		
	Opstruktivna	Restriktivna	Miješana
VC	S ili N	S	S
TLC	P	S	N ili S
IC	N	S	N ili S
FRC	P	S	N ili S
ERV	S ili N	S	S
RV	P	S	N ili S

1.1.1.2. Dinamički plućni volumeni

Dinamički plućni volumeni vezani su uz faktor - vrijeme i određuju prohodnost dišnih puteva. Ovdje ubrajamo: forsirani ekspiracijski volumen (FEV), Tiffeneau index (FEV_1%FVC) te krivulju protok-volumen.

1. **Forsirani ekspiracijski volumen** je volumen zraka izdahnut forsiranim ekspirijem, nakon maksimalnog inspirija. Obično se mjeri u prvoj sekundi (FEV_1), jer je početni dio krivulje ovisan o naporu i suradnji ispitanika, a kraj više izražava promjene kapaciteta[61]. Stoga je on jedan od važnih testova za otkrivanje opstruktivnih promjena u većim dišnim putevima[51], ali reflektira i promjene u malim dišnim putevima. Normalno iznosi oko 80 % FVC.

2. **Tiffeneau indeks** je odnos FEV_1 prema VC x 100 (FEV_1%FVC). Normalne vrijednosti ovog indeksa su iznad 80%. Snižene vrijednosti ukazuju na opstruktivne smetnje ventilacije.

Prihvaćajući: ± 20% od predviđene vrijednosti kao prihvatljivu razinu normalnih vrijednosti[62], spirometrijski nalazi se mogu prikazati za: VC, FEV_1 i FEV_1%VC kako slijedi:

normalne vrijednosti: sve vrijednosti ≥ 80% od predviđenih (predicted),

restriktivne smetnje: VC i FEV_1 < 80% predviđenih vrijednosti, ali FEV_1%VC odnos normalan,

opstruktivne smetnje: FEV_1 < 80% predviđenih vrijednosti, FEV_1%FVC reduciran, VC može i ne mora biti normalan

3. **Krivulja protok-volumen (KP-V)** ispituje se na aparatu koji istodobno mjeri protok i volumen zraka. Na X-osi se registrira volumen (u litrama), a na Y protok zraka (u l/sek) (Slika 4). Ispitanik treba izvesti maksimalni inspirij, a potom što potpuniji i brži forsirani ekspirij (kao kada se izvodi spirometrijski test forsiranog ekspirija). Krivulja koja se dobije pokazuje na horizontalnoj osovini ukupni volumen zraka izdisan tijekom testa (forsirani vitalni kapacitet). Okomica mjeri najveći ekspiracijski protok (PEF) koji se javlja u početnom dijelu ekspirija, a potom forsirani ekspiracijski protok pri 75 % FVC (FEF_{75}), 50% FVC (FEF_{50}) i 25 % FVC (FEF_{25}). Na inspiracijskom dijelu krivulje mjere se identični parametri: najveći inspiracijski protok (PIF) te forsirani inspiracijski protok pri 25, 50 i 75 % udahnutog vitalnog kapaciteta (FIF_{25}, FIF_{50} i FIF_{75}).

Analiza forsiranog ekspirija putem krivulje protok-volumen temelji se na zapažanju da ljudi s poremećajima dišnih puteva proizvode reproducibilne promjene u obliku krivulje u komparaciji sa zdravim osobama[63, 64].

Oblik krivulje mijenja se u dvije dimenzije:

1. na volumen osovini - X osi,
2. na protok osovini - Y osi.

Samo maksimalna forsirana ekspiracija iz maksimalne inspiratorne pozicije (=TLC) može osigurati reproducibilnost.

Procjena promjene krivulje na volumnoj osi je jednostavna: reducirani volumen je patološki, upućujući na obje opstruktivne i restriktivne smetnje.

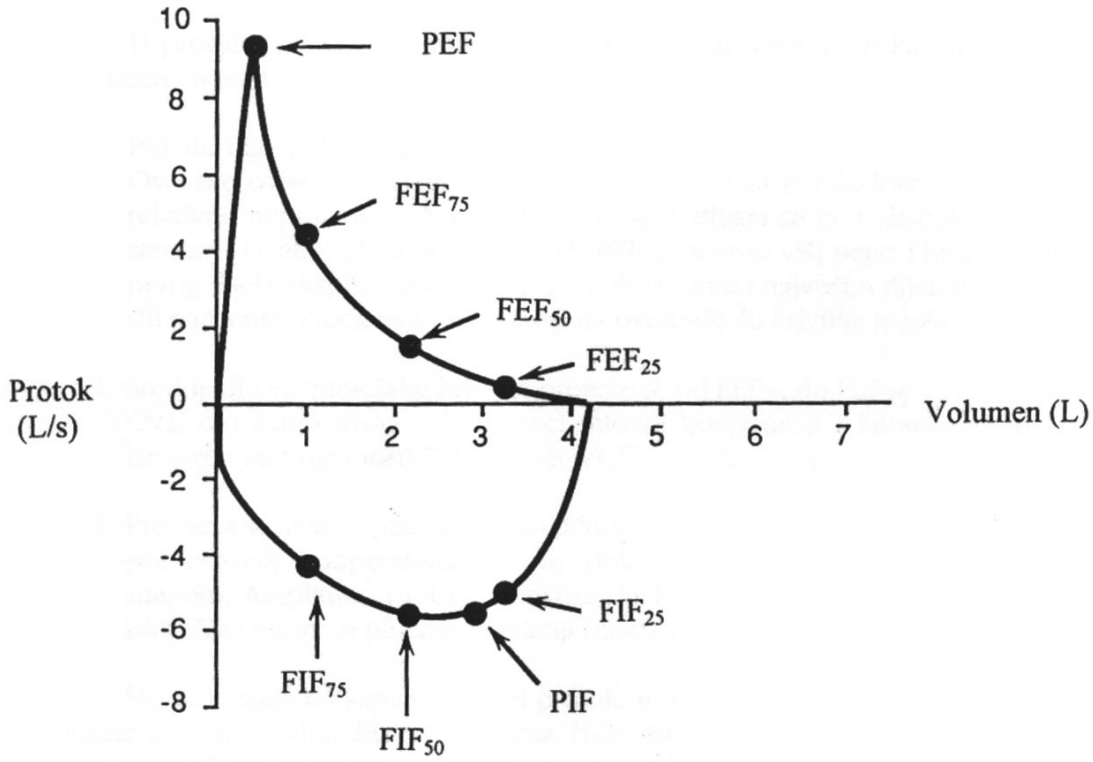
U procjeni promjena amplitude na osi ekspiracijskog protoka, korisno je volumen osovinu podijeliti u tri dijela: (Slika 4.)

1. PEF do FEF_{75} (TLC - 25% VC)

   Ovaj dio ovisi o pacijentovoj kooperaciji bez čega je bilo kakva procjena relativno nepouzdana. Nizak PEF i FEF_{75} dobivaju se kod ekstratorakalne stenoze. U jakoj plućnoj opstrukciji, PEF je znatno viši nego FEF_{50}. Oblik prvog dijela ekspiratorne krivulje protok-volumen najvećim dijelom ovisi o sili pacijenta. Procjena o opstrukciji na ovom dijelu krivulje je loša.

2. Srednji dio ekspiracijske krivulje proteže se od FEF_{75} do FEF_{25}

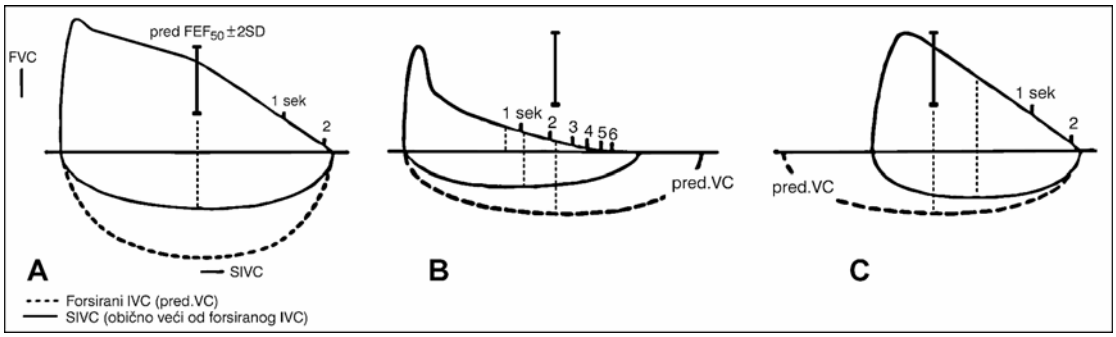
Ovaj dio samo malo ovisi o pacijentovoj kooperaciji i karakteriziran je izmjerenom vrijednosti FEF_{50} (50 % VC).



Slika 4. *Krivulja protok-volumen s ekspiracijskim i inspiracijskim dijelom.* *PEF: najveći ekspiracijski protok, FEF_{75}: forsirani ekspiracijski protok pri 75% FVC, FEF_{50}: forsirani ekspiracijski protok pri 50% FVC, FEF_{25}: forsirani ekspiracijski protok pri 25% FVC, PIF: najveći inspiracijski protok, FIF_{25}: forsirani inspiracijski protok pri 25% IVC, FIF_{50}: forsirani inspiracijski protok pri 50% IVC, FIF_{75}: forsirani inspiracijski protok pri 75% IVC.* *Modificirano prema: Wanger*[57].

3. Protočna krivulja ispod razine bazičnog disanja ovisi u potpunosti o pacijentovoj kooperabilnosti, sve dok on nastavlja izdisati s malom snagom. Amplituda protoka u ovom dijelu plućnog volumena je gotovo isključivo ovisna o plućnoj retrakciji (EPS)[55].

Zbog teškoća za bolesnika da izdiše duže od 10 sekundi, prijevremeni završetak ekspirija jedan je od razloga zašto je FVC uvijek manji od inspiracijskog vitalnog kapaciteta (IVC) Slika 5. Evaluacija trećeg dijela ekspiracijske krivulje može se nadopuniti usporedbom FVC i IVC. FVC je niži od IVC dok forsirani rezidualni volumen raste. Ukoliko je samo treći dio KP-V promijenjen, mora se uzeti u obzir bolest malih dišnih puteva (BMDP)[65].



Slika 5. *Oblici krivulje protok-volumen: A. Normalni, B. Opstruktivni i C. Restriktivni oblik. pred.VC: predviđena normalna vrijednost, SIVC: spori inspiracijski vitalni kapacitet, FEF_{50}: forsirani ekspiracijski protok pri 50% FVC, IVC: inspiracijski vitalni kapacitet. Prema Mead*[63].

Inspiracijski protok na krivulji protok-volumen nije zahvaćen dinamičkom kompresijom dišnih puteva, jer se tijekom inspirija bronhi uvijek šire (intrapulmonalni tlak niži od tlaka unutar dišnih puteva).

Inspiracijski dio krivulje koristan je u otkrivanju opstrukcije gornjih dišnih puteva koja spljošnjava taj dio krivulje zbog ograničavanja maksimalnog protoka (npr. suženja u predjelu glotisa i trahealna stenoza). Ekspiracijski dio krivulje se također spljošnjava kod fiksirane opstrukcije gornjih dišnih puteva .

Svako ljudsko biće ima svoju vlastitu, reproducibilnu protok-volumen krivulju. Statističke vrijednosti ovdje znatno variraju.

KP-V može se mjeriti pletizmografski, praćenjem volumnih promjena u body pletizmografu i na taj način registrirati promjene plućnog volumena. Usporedba tako dobivenih krivulja s onima mjerenim preko usta putem spirometra daje samo male razlike u normalnih osoba[64, 66]. Razlike se povećavaju u osoba s opstruktivnom plućnom bolesti.

Što se kasnije u ekspiraciji mjeri protok, to u većoj mjeri nalazi odražavaju otpore u veoma malim dišnim putevima. Neke su studije pokazale poremećaje u nalazima FEF_{25} kada su ostali pokazatelji forsirane ekspiracije kao FEV_1 i FEF_{25-75} bili normalni[53, 60, 67-70]. Takav funkcionalni nalaz ukazuje na postojanje opstruktivnih poremećaja lokaliziranih u perifernim dijelovima bronhalnog stabla, tj. u MDP. Tako registriranje KP-V i njena analiza može biti test osjetljiviji od spirometrije i tjelesne pletizmografije za otkrivanje početnih opstruktivnih smetnji u MDP[53].

1.1.2. KOMPLIJANSA

Rastezljivost respiratornog sustava (zida prsnog koša i pluća) izražena je promjenom tlaka (ΔP) po jedinici promjene volumena (ΔV):

Elastanca = $\Delta P/\Delta V$.

U praksi se rastežljivost respiratornog sustava izražava recipročnom vrijednosti elastance tj. promjenom volumena po jedinici promjene pritiska:

Komplijansa = $\Delta V/\Delta P$.

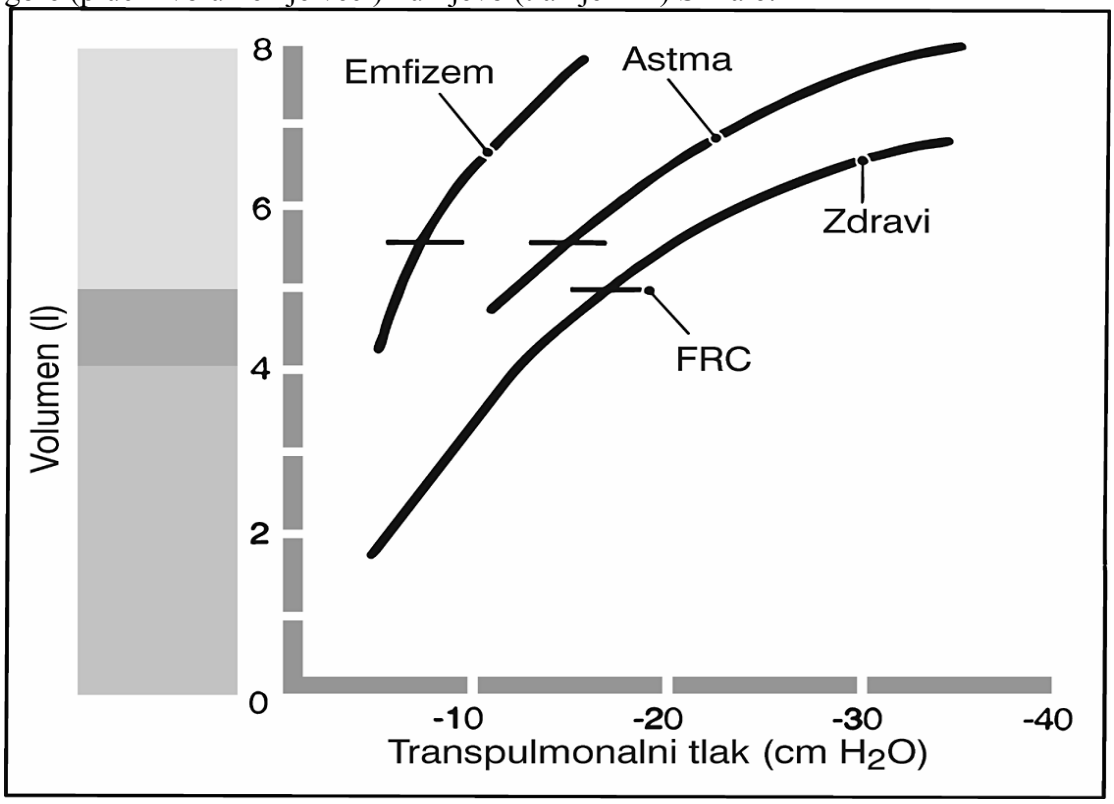
Komplijansa respiratornog sustava (C_T) jednaka je zbroju komplijanse pluća (C_L) i komplijanse zida prsnog koša (C_{CW}). Radi ravnoteže sila pluća i zida prsnog

koša, komplijansa ukupnog respiratornog sustava je manja nego obje komponente: $1/C_L + 1/C_{CW} = 1/ C_T$.

U zdravih osoba komplijansa pluća je oko 0.20 l/cm H_2O, komplijansa zida prsnog koša oko 0.20 l/cm H_2O, dok je ukupna komplijansa respiratornog sustava oko 0.10 l/cm H_2O[54].

Elastična svojstva pluća procjenjujemo odnosom transpulmonalnog tlaka u statičkim uvjetima (kada nema protoka zraka) pri različitim stupnjevima plućne inflacije tijekom VC. Transpulmonalni tlak je obično razlika ezofagealnog tlaka (sličan pleuralnom tlaku) i tlaka u ustima.

Nagib volumen-tlak krivulje između bilo koja dva pojedinčna volumena je statička komplijansa pluća. Njena vrijednost ovisi o plućnom volumenu pri kojem je određena. Ukoliko osoba diše pri višem plućnom volumenu, pluća se mogu ponašati ukrućenije (komplijansa je niža) nego u osobe koja diše blizu FRC, unatoč činjenici da su elastična svojstva pluća u obje osobe identična. Klinički možemo procijeniti elastična svojstva pluća određivanjem pozicije i oblika statičke volumen-tlak krivulje u okviru VC. Tako je statička krivulja volumen-tlak pluća bolesnika s kroničnim ograničenjem protoka (astma i kronični bronhitis), pomaknuta prema gore (plućni volumen je veći) i u lijevo (tlak je niži) Slika 6.



Slika 6. *Statički volumen-tlak odnos u plućima bolesnika s ograničenim protokom. FRC i TLC su povećani, radi čega je krivulja pomaknuta gore i lijevo. Nagib krivulje je veći (veća komplijansa) u bolesnika s emfizemom, dok je nagib normalan u bolesnika s astmom. Prema: Cherniack*[54].

Kada se komplijansa određuje za vrijeme disanja (promjene volumena za vrijeme disanja dijele se s promjenama transpulmonalnog tlaka od kraja ekspirija prema kraju inspirija), govorimo o **dinamičnoj komplijansi**. Kao i statička,

dinamična komplijansa ovisi o volumenu pri kojem osoba diše i raspodjeli "vremenske konstante" u plućima[54].

1.1.3. TESTOVI PLUĆNE FUNKCIJE KOJI NE ZAHTIJEVAJU FORSIRANU EKSPIRACIJU

Duboki inspirij koji prethodi izvođenju testova forsiranog ekspirija utječe na tonus dišnih puteva. Osobe koje izbjegavaju duboko disanje, mogu postupno povećavati tonus dišnih puteva i bronhalnu reaktivnost[71]. Stoga testovi urađeni pri spontanom disanju daju vrijednije rezultate (vrijedi za otpore dišnih puteva i njihovu recipročnu vrijednost: konduktancu) od onih sa forsiranim ekspirijem.

1.1.3.1. OTPORI DIŠNIH PUTEVA

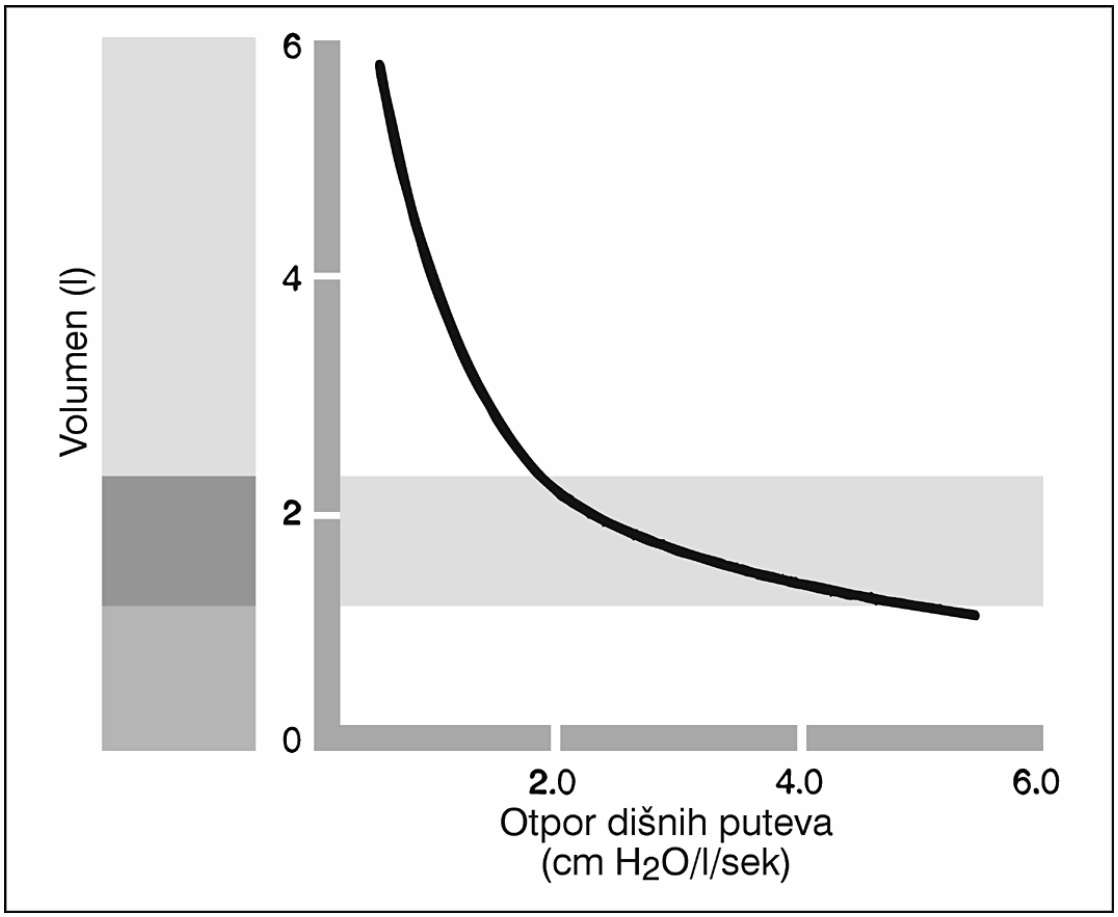
Otpor dišnog sustava je zbroj otpora dišnih puteva, plućnog tkiva i zida prsnog koša.

Pri mjerenju otpora dišnih puteva potrebno je odrediti potisni tlak (razliku tlaka u ustima i alveolama) i protok. Problem predstavlja mjerenje alveolarnog tlaka te su razvijene mnoge metode u cilju rješenja navedenog.

Najpreciznija metoda je pletizmografsko mjerenje otpora dišnih puteva (R_{AW}) gdje se na osnovi promjene tlaka[72] ili volumena[73,74] u kabini pletizmografa mogu odrediti potrebni parametri. U zdravih osoba otpor dišnih puteva kreće se između 1.0 i 3.0 cm H_2O/l/sec, dok u bolesnika sa kroničnim ograničenjem protoka (kronični bronhitis i astma) otpori mogu biti 10 do 15 puta veći od onih u zdravih osoba[54].

Otpor dišnih puteva ovisi o veličini dišnih puteva tj. pod utjecajem je plućnog volumena i elastične povratne sile pluća. Odnos otpora dišnih puteva i plućnog volumena je gotovo paraboličan (Slika 7.).

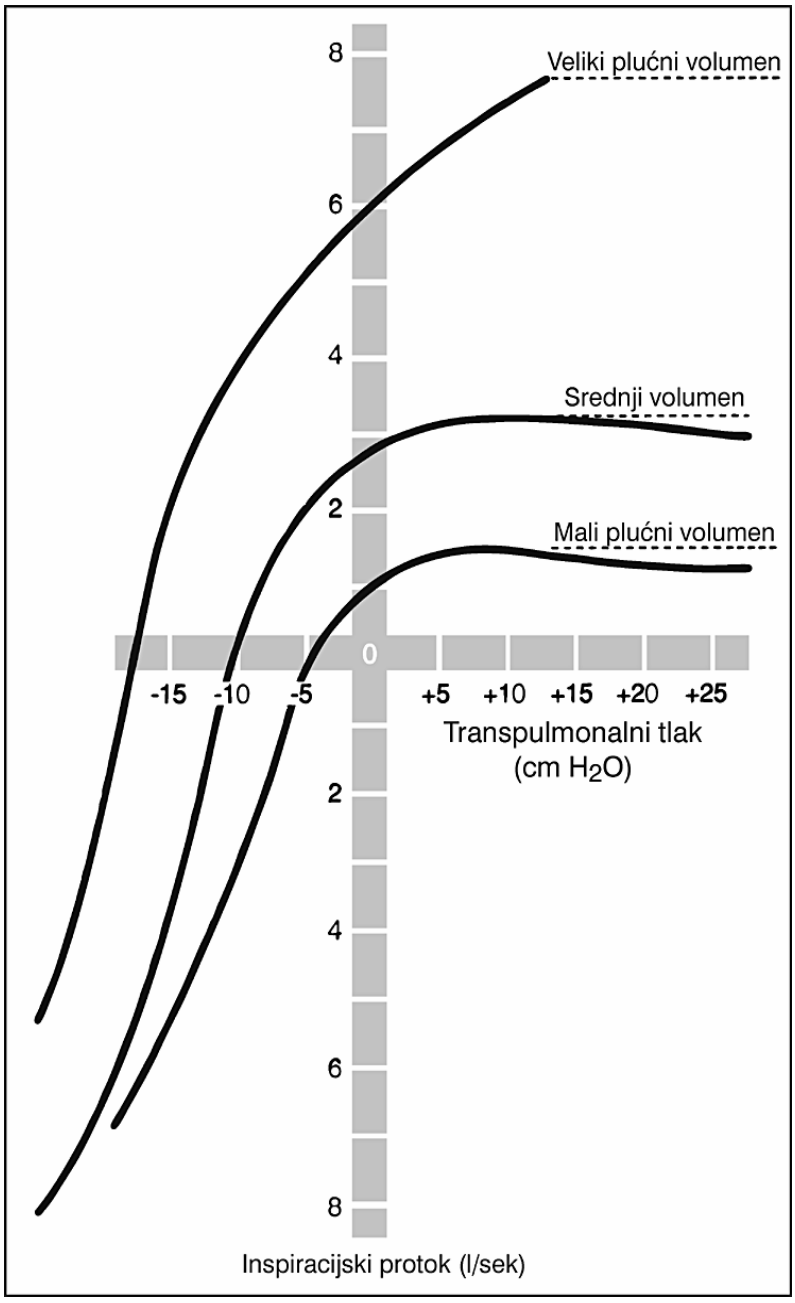
Mjerenje otpora dišnih puteva i njegove recipročne vrijednosti **provodljivosti** (konduktanca, G_{aw}) najvećim dijelom odražava protočne otpore većih dišnih puteva. Premda su MDP znatno brojniji i zauzimaju daleko više područje dijeljenja nego veliki dišni putevi, ukupni otpor u MDP na periferiji pluća vjerojatno sačinjava manje od 20% ukupnog otpora. Kao posljedica navedenog, otpori dišnih puteva i indirektna procjena putem spirometrije, mogu biti malo izmijenjeni, iako postoji značajna bolest MDP[54].



Slika 7. Odnos plućnog volumena i otpora dišnih putova (R_{aw}) u zdravih osoba. Dišni putevi su više distendirani pri višim plućnim volumenima radi većeg negativnog transpulmonalnog tlaka, tako da je protočni otpor niži pri većim plućnim volumenima. Prema: Cherniack[54].

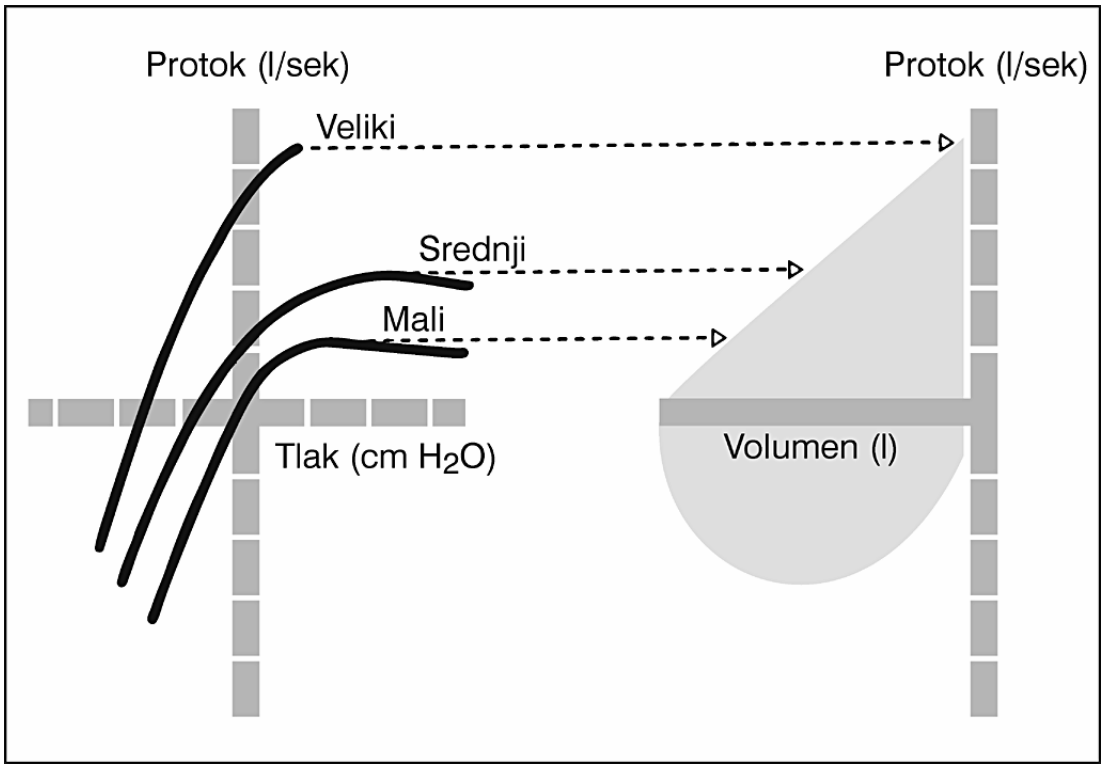
1.1.3.1.1. Maksimalni ekspiracijski protok i otpori

Za vrijeme inspirija maksimalni protok postignut pri svakom plućnom volumenu najvećim dijelom ovisi o mišićnoj sili. Protok tijekom forsiranog ekspirija značajno ovisi o stupnju plućne inflacije. Pri većim plućnim volumenima dišni su putevi široko otvoreni što omogućava veliki protok. Ovdje, kao i pri forsiranom inspiriju, protok ovisi o sili i raste s njenim povećanjem. Obrnuto, pri plućnom volumenu oko 55% TLC protok raste s pojačanjem sile samo do određene točke (TIP). Preko te točke sila više ne povećava protok, čak ga lagano smanjuje[54], Slika 8.



Slika 8. Izovolumna tlak-protok krivulja u zdrave osobe na tri razine plućne inflacije. Maksimalni ekspiracijski protok raste s povećanjem sile pri većem plućnom volumenu, dok pri nižim volumenima nakon početnog porasta, pojačanje sile više ne povećava protok (čak ga snizuje), najvjerojatnije zbog kompresije dišnih puteva. Prema: Cherniack[54].

Smatra se da bi najveći ekspiracijski protok pri nižim dijelovima FVC mogao biti osjetljivi indikator promjena otpora u MDP. Tako bi maksimalni protok dosegnut pri bilo kojem plućnom volumenu tijekom forsiranog ekspirija ovisio o odnosu EPS i otpora dišnih puteva uzvodno od TIP (Slika 9).



Slika 9. Odnos izovolumne tlak-protok krivulje i krivulje protok-volumen tijekom FVC. Uočljivo je kako su protoci dosegnuti pri bilo kojem volumenu tijekom izvođenja FVC identični maksimalnim protocima KP-V postignutim pri identičnim plućnim volumenima. Prema: Cherniack[54].

Odnos između EPS i maksimalnog protoka (V_{max}) pri ekvivalentnom volumenu opisuje protočni otpor u uzvodnom segmentu dišnih puteva (R_{us}):
$R_{us} = EPS/V_{max}$

Formula pokazuje kako maksimalni protok pri bilo kojem volumenu može biti manji nego očekujemo ukoliko je ukupni otpor uzvodno povišen (bronhopstrukcija), potisna sila snižena (gubitak EPS) ili kada je prisutno oboje.

Tako porast otpora uzvodno može upućivati na promjene unutar MDP. S obzirom da su u ranoj BMDP promjene točkasto raspoređene po periferiji pluća, moguće je da porast otpora uzvodno ne bude dovoljno izražen i time prepoznat kao patološki.

Kako se različite regije normalnih pluća prazne gotovo istodobno, oblik KP-V je relativno linearan. Ukoliko se različita područja pluća prazne asinkrono, to utječe na oblik krivulje. Početni dio krivulje može biti normalan, dok dijelovi koji se slabije prazne sudjeluju u oblikovanju posljednjeg dijela krivulje što objašnjava nenormalni nalaz KP-V pri niskim plućnim volumenima[75].

1.1.3.2. DIFUZIJSKI KAPACITET PLUĆA
(TRANSFER FAKTOR: TLCO, T_L, D_{LCO})

Difuzijski kapacitet pluća (TLCO) mjeri sposobnost prijenosa plina iz vanjske sredine u krv. TLCO je količina plina koja prijeđe opnu u jedinici vremena, pri gradijentu tlaka od 1 kPa. Izaražava se u $mmol \cdot min^{-1} \cdot kPa^{-1}$. Metoda se zasniva na postulatu Bohra[76] iz 1909. koji je CO koristio za kalibraciju O_2 difuzijskog kapaciteta, a uveo ju je u praksu Krogh[77] 1910. Modificirana verzija po Forsteru[78] iz 1954. godine kao metoda jednog udaha (single breath method) koristi se i danas. Dodatkom He mješavini[79] omogućeno je mjerenje alveolarnog volumena i totalnog plućnog kapaciteta. Od nekoliko tehnika mjerenja TLCO (steady state, rebreathing i metoda jednog udaha), najviše se preporuča metoda jednog udaha[80].

Izvodi se tako da pacijent udiše smjesu plinova (niske koncentracije CO i He) i zadrži dah barem 8 - 10 sek. blizu vitalnog kapaciteta. Tijekom izdisaja uzorak alveolarnog plina se analizira na CO i He. Iz razlike koncentracije ovih plinova prije i nakon izdaha određuje se alveolarni volumen i TLCO[81]. On je niži u žena nego u muškaraca i opada s dobi.

TLCO mjeren metodom jednog udaha s CO ovisi o: dostupnom alveolarnom volumenu (o razini plućne inflacije), distribuciji ventilacije i perfuzije unutar pluća, kapilarnom krvnom volumenu u plućima, koncentraciji Hb i tlaku CO u krvi.

Snižen je u bolestima plućnog parenhima (emfizem, intersticijska fibroza, alergijski alveolitis). TLCO je uredan ili lagano snižen kod suženja dišnih puteva, a može biti povišen u astmi, osobito kasnije udružen s porastom TLC[82].

1.1.4. FARMAKODINAMSKI TEST BRONHODILATACIJE (BT)

Služi za određivanje r e v e r z i b i l n o s t i bronhoopstrukcije (najčešće se koristi salbutamol). Bolesnik prethodno ne bi smio uzimati bronhospazmolitike (barem 6 sati prije testa). Nakon 2 inhalacije salbutamola u razmaku od 5 minuta, uz zadržavanje daha tijekom 5 sekundi, vrši se registriranje testova ventilacijske funkcije pluća (najmanje 10 minuta nakon inhalacije). American College of Chest Physicians[83] savjetuje porast od 15 do 25% u barem dva od 3 spirometrijska testa (FVC, FEV_1 i FEF_{25-75}) kao pozitivan nalaz. Za pozitivnost testa FEV_1 i FEF_{25-75} uzima se 10%[84], a u djece 10-15%[85] u odnosu na vrijednosti prije primjene bronhodilatatora. Quanjer i sur.[81] smatraju porast FEV_1 i /ili FVC iznad 12% pozitivnim nalazom.

1.2. PROMJENE U MALIM DIŠNIM PUTEVIMA MIJENJAJU OTPORE I MAKSIMALNI EKSPIRACIJSKI PROTOK

Zbivanja u regiji MDP zanimala su istraživače, kako teoretičare, tako i kliničare.

Pojam *bolesti malih dišnih puteva (BMDP)* najčešće se koristi za definiciju bolesti dišnih puteva manjih od 2 mm u promjeru, s nađenim oštećenjem opstrukcije protoka koja je najčešće uzrokovana mukoznim sadržajem[87]. Anatomski oni spadaju u male subsegmentalne bronhe i bronhiole. Zbog velikog broja i velike površine, samo 10 - 20 % ukupnog otpora strujanju zraka u traheobronhalnom sustavu otpada na MDP, pa je poremećaje MDP u njihovom ranom stadiju teško otkriti rutinskim testovima ventilacije[51,62]. Tako oni čine "nijemu zonu"[88].

Postoje radovi koji ukazuju na prisustvo klinički asimptomatskih anatomskih promjena MDP, koje se ne mogu otkriti primjenom standardnih funkcionalnih testova, uključujući FEV_1 i R_{aw}[89].

Knudson i sur.[90] i Bass[91] iznose da su ekspiracijski protoci pri nižim plućnim volumenima (FEF_{50} i FEF_{25}) neovisni o naporu, a ovise o elastičnosti pluća i otporu MDP te su bolji pokazatelji početne opstrukcije dišnih puteva nego što je FEV_1. Hogg i sur.[87] nalaze to logičnim, s obzirom da opstruktivni proces počinje u dišnim putevima < 2 mm u promjeru. Mc Fadden[92] govori o značaju rane detekcije početne opstrukcije MDP, dok je proces reverzibilan, a terapija svrsishodna. Bićanić i sur.[93] su u svom radu došli do identičnog zaključka.

Konvencionalni testovi plućne funkcije u BMDP mogu biti normalni jer MDP sudjeluju ispod 30% u ukupnom otporu dišnih puteva[94]. Tako je ustvrđeno da bolesnici s COPD imaju četverokratno povećanje otpora dišnih puteva (u usporedbi sa zdravim osobama), u čijoj je osnovi 16-okratno povećanje otpora u malim bronhima (< 2 mm promjera)[95].

U BMDP dolazi do smanjenja maksimalnog ekspiracijskog protoka na razini malih i srednjih plućnih volumena[92].

Želja je da se funkcionalno oštećenje MDP dijagnosticira rano, dok su anatomske lezije u ranoj fazi kroničnog bronhitisa i emfizema lokalizirane u MDP[96]. Cilj je ranog otkrivanja početnih promjena MDP njihovo pravovremeno i odgovarajuće liječenje, u cilju prevencije razvoja COPD u starijoj dobi.

Premda MDP u zdravih osoba sudjeluju ispod 20% u ukupnom otporu, u BMDP dolazi do višestrukog povećanja otpora u perifernim dijelovima pluća. Ovo je ponukalo istraživače da traže najosjetljivije testove koji bi ukazali na početnu fazu anatomskih promjena oštećenja MDP[97-102]. Testovi koji se savjetuju za procjenu funkcije MDP u djece od 5-6 godina, ne razlikuju se od onih u odraslih[70] [testovi maksimalnog ekspiracijskog protoka u %VC i TLC (Vmax % VC ili TLC), volumen i kapacitet zatvaranja (CV i CC), dinamična komplijana (Cdyn), volumen

jednakog protoka (VisoV), metoda ispiranjem dušikom jednim udahom, pletizmografsko mjerenje otpora dišnih puteva, krivulja protok-volumen]. Zapletal[70] nalazi pletizmografsko mjerenje provodljivosti dišnih puteva (G_{aw}, konduktanca) za vrijeme mirnog disanja i maksimalne ekspiracijske protoke na krivulji protok-volumen bazičnom metodom za otkrivanje opstrukcije dišnih puteva, kako onih većih centralnih, tako i MDP. Dijagnoza opstrukcije MDP utemeljena na testovima ovisnosti frekvencije o dinamičnoj plućnoj komplijansi[103] i izmjeni plinova[104,105], u praksi ne zadovoljava radi tehničkih poteškoća (potreba za ezofagealnim balonom, arterijski uzorci krvi), te nije pogodna u svrhu screeninga. Gelb[100] je, uspoređujući KP-V s volumenom zatvaranja u 9 bolesnika s respiratornim smetnjama i urednim rutinskim pulmološkim testovima, našao bolje podudaranje za KP-V (kod svih ispitanika) nego za volumen zatvaranja (povišen u 7 od 9 ispitanika) te preporuča ovaj jednostavni test pri otkrivanju opstrukcije perifernih dišnih puteva.

U nastanku kronične opstruktivne plućne bolesti (COPD), navode se kao rizični čimbenici poremećeni razvoj pluća, pasivna izloženost duhanskom dimu i teške respiratorne infekcije u djetinjstvu[107]. Spoznaja da se neke od najranijih promjena u COPD javljaju u MDP, aktualizira problem njene rane dijagnostike. Vaessen[107] savjetuje uporabu KP-V u dijagnostici opstrukcije MDP, koja je česta u pacijenata s COPD i ponekada jedina manifestacija opstrukcije. Mjerenje PEF (najveći ekspiracijski protok) može ostati relativno normalno u prisustvu značajnih smetnji protoka MDP. Maksimalni protoci kasno u forsiranom ekspiriju (na KP-V), odražavaju periferni otpor dišnih puteva[62,67] i kao jednostavna i neinvazivna metoda, pogodni su za otkrivanje početnih, klinički još neispoljenih poremećaja MDP.

U bronhalnoj astmi javlja se paroksizmalno suženje malih bronha tijekom inspirija i ekspirija. Ovo je prouzrokovano spazmom glatkih mišića bronha, edemom mukoze i retencijom sluzi. MDP astmatičara su pretjerano iritabilni. Oni reagiraju na različite podražaje suženjem malih bronha[86]. Kontrakcijom svoje jake muskulature mali bronhi mogu izazvati višestruko povećanje otpora dišnih puteva. Oni time vjerojatno vrše regulaciju odnosa alveolarne ventilacije i perfuzije. Normalno je većina protočnog otpora locirana ekstratorakalno. Ukoliko postoji značajan porast protočnog otpora u malim bronhima, glavno smanjenje intramuralnog pritiska javlja se intratorakalno[86]. Kao posljedica navedenog dolazi do dinamičke kompresije malih bronha tijekom ekspirija s ograničenjem protoka[62,65,67], što rezultira različitim stupnjevima plućne inflacije.

U dijagnostici astme, kao i praćenju terapijskih učinaka, savjetuje se koristiti: FEV_1, FVC, PEF te odgovor na bronhodilatator[108,109].

Postoji izvjesna zbrka o značaju promjena u testovima *nespecifične bronhalne hiperreaktivnosti* (histaminski ili metaholinski test) u dijagnosticiranju astme[108]. Normalne osobe s urednom odgovor-doza krivuljom, kao i pacijenti s astmom i s poremećenom krivuljom, ne predstavljaju dijagnostičke poteškoće. Neki pacijenti s klasičnim simptomima astme imaju normalnu doza-odgovor krivulju, dok neke osobe s normalnim FEV_1 i bez simptoma astme imaju poremećenu krivulju. Pojačana osjetljivost dišnih puteva na histamin ili metaholin, u odsustvu simptoma

se obično nađe u epidemiološkim studijama djece. Jedno od objašnjenja može biti da se suženje javlja prije u MDP nego u velikim. Jasno je da se pomak doza-odgovor krivulje u lijevo ne može koristiti za dijagnosticiranje astme[108]. Glavni razlozi testiranja na povećanu bronhalnu hiperreaktivnost su:

1. Pomoć pri određivanju težine astme, posebno pri raskoraku PEF varijabilnosti i simptoma astme,
2. Odrediti poziciju i oblik krivulje (korisno pri određivanju rizika izbijanja po život opasnog napada),
3. Isključivanje ozbiljnih odstupanja u osoba sa simptomima i normalnom plućnom funkcijom,
4. Za prikaz napretka, edukaciju i ohrabrenje pacijenta[108].

10-20 % zdravih osoba prirodno pokazuje hiperreaktivnost bronha u smislu konstrikcije na podražaje koji u preostalih ne izazivaju spazam[110].

Osim "farmakoloških promjena" ispitivanja nespecifične bronhalne hiperreaktivnosti (NBH) histaminom i metaholinom, u djece su zanimljivi rezultati ispitivanja "nefarmakoloških promjena" tijekom testova izokapnijske hiperventilacije hladnim zrakom, ultrazvučno raspršenom destiliranom vodom (UNDW: ultrasonically nebulized distiled water), kao i testovi tjelesnog opterećenja[111].

Eichler i sur.[112] je ispitujući UNDW promjene našao značajno sniženje protoka MDP u 100 % testirane djece, što ukazuje na učinak perifernih dišnih puteva. On upućuje da bi srednje-ekspiratorne protočne rate na 25 % VC (FEF_{25}) i na 5O % VC (FEF_{50}) mogle biti bolji pokazatelji evaluacije UNDW promjena.

Huhnerbein i sur.[113] je uspoređivao test slobodnog hodanja i tako nastalu "vježbom induciranu bronhokonstrikciju" s inhalacijskim acetilholinskim testom, koristeći protok-volumen krivulju. Našao je vrijednosti forsiranog ekspiracijskog protoka na sniženom dijelu krivulje posebno senzitivnim, a samu metodu ispitivanja NBH "neinvazivnom, prirodnom i kvalificiranom". Do istog je zaključka došao i Zapletal[114] našavši FEF_{25} najosjetljivijim pokazateljem ispitujući vježbom induciranu opstrukciju dišnih puteva u djece, nakon 5-minutnog slobodnog trčanja.

To možemo povezati s nalazom Lee i sur.[115] o otpuštanju i mjerenju kemijskih medijatora histamina i neutrofilnog kemotaktičnog faktora u serumu za vrijeme alergen-inducirane i vježbom-inducirane astme, ali ne i nakon metaholinom inducirane bronhokonstrikcije u istih bolesnika.

Shapiro i sur.[111] pak navode da su vježbom inducirane promjene manje osjetljive od kemijski induciranih, i time lošiji screening test bronhalne hiperreaktivnosti.

Odgovor na vježbanje je lakše dostupan od promjena u histaminskom ili metaholinskom testu, ali negativan rezultat ne isključuje astmu. Treba postići opterećenje vježbom dostatno za porast ventilacije 80% od maksimuma[108].

Od ostalih testova korisno je određivanje difuzijskog kapaciteta (TLCO), kada plućna funkcija ostaje poremećena nakon terapijskog tretmana. Normalne ili visoke

vrijednosti čine vjerojatnijim uzrokom astmu, nego što su smetnje u svezi s pušenjem[108].

Osobna iskustva s uporabom KP-V u dijagnostici bronhalne opstrukcije u djece[116] govore o njenoj pouzdanosti, dobroj reproducibilnosti i jednostavnoj primjeni, kao i o nedovoljnoj osjetljivosti testova "male spirometrije" (FVC, FEV_1 i Tiffeneau indeks) u otkrivanju početne i još reverzibilne opstrukcije malih dišnih puteva. Najosjetljiviji testovi za dijagnosticiranje početnih smetnji MDP su testovi forsiranog ekspirija na KP-V, kada je izdahnuto oko 50% FVC i dalje prema manjim plućnim volumenima (FEF_{50} i FEF_{25})[117].

Dvije trećine asimptomatske astmatične djece u "interval fazi", tj. između epizoda, mogu imati rezidualnu hiperinflaciju koja ne reagira na jednu dozu albuterola[118]. Očigledno je da 2 tjedna poslije posljednje epizode opstoji značajna latentna komponenta astme. Pojava kronične hiperinflacije poznata je od 1958.[119] Isto je kasnije potvrdio McFadden[120]. Bronhiolitis u ranom djetinjstvu može imati za posljedicu slične dugotrajne plućne sekvele, osobito hiperinflaciju i opstrukciju MDP[121].

Hill[122] je u velikom ispitivanju asimptomatskih astma tinejdžera našao maksimalni protok na 50% TLC senzitivnim indikatorom opstrukcije dišnih puteva i korelaciju sa stupnjem plućne hiperinflacije, mjereno pletizmografski. Djeca koja su se oporavila nakon akutnog astmatskog napada, unatoč povratku PEF i FEV_1 na normalne vrijednosti, još su imala reducirani srednji ekspiracijski protok između 25 i 75% FVC, što govori za opstrukciju MDP[123].

Kraemer i sur.[124] su ispitujući veliku skupinu djece 2 tjedna nakon oporavka od akutnog napada astme, prema rezultatima funkcionalnih plućnih testova, svrstali pacijente u 3 podgrupe: 1. s hiperinflacijom, 2. s opstrukcijom dišnih puteva, i 3. miješanu, s obje abnormalnosti.

Iz prethodnih je radova evidentno da djeca s astmom u asimptomatskom periodu imaju hiperinflaciju i/ili opstrukciju, pretežno u MDP. Posljedica ostatne opstrukcije MDP je disbalans ventilacije/perfuzije. Značajan broj osoba s astmom u kliničkoj remisiji ima nenormalan odnos: mrtvi prostor/dišni volumen, povišen alveolo-arterijski gradijent kisika i arterijsku hipoksiju[123].

Za otkrivanje opstrukcije MDP u ranoj asimptomatskih fazi bolesnika s astmom, nekoliko sofisticiranih i kompliciranih tehnika[125-128] (dinamična komplijansa, helij-kisik-zrak KP-V, volumen zatvaranja) daju samo malo više podataka u odnosu na konvencionalnije testove, kao što su: KP-V, mjerenje RV/TLC i plinska analiza krvi[129].

Prirodu patoloških promjena MDP opisao je Cutz i sur.[130] koji je napravio otvorenu biopsiju pluća u dvoje asimptomatske djece s dugotrajnom astmom. Značajne morfološke promjene nađene u perifernim dišnim putevima uključivale su čepove sluzi, hiperplaziju vrčastih stanica, hipertrofiju glatke muskulature, zadebljanje bazalne membrane i infiltraciju eozinofilima. Zajedno s intrinsic bolesti dišnih puteva, sniženje EPS ima utjecaja na redukciju protoka dišnih puteva i hiperinflaciju u asimptomatskih osoba s astmom[131,132].

Koji je klinički značaj ovih odstupanja? Jesu li ona uvijek reverzibilna i treba li te bolesnike tretirati antiastmatskim lijekovima? U literaturi nalazimo pokušaje razjašnjenja ovih pitanja[129].

Rezidualna opstrukcija dišnih puteva ograničava plućnu rezervu i logično je pretpostaviti da prisustvo abnormalnosti plućne funkcije u asimptomatskih osoba s astmom može povećati učestalost i/ili težinu akutnih astmatičnih pogoršanja. Loša dugotrajna kontrola astme može uzrokovati odloženi oporavak od akutnih epizoda[133].

Premda je reverzibilnost opstrukcije dišnih puteva jedan od uvjeta u dijagnostici astme, pitanje je koliko su abnormalnosti dišnih puteva nađene u mnogih asimptomatskih osoba s astmom reverzibilne, bilo spontano ili kao odgovor na terapiju[129]. Produžena terapija bronhodilatatorima, s ili bez sistemskih steroida, uspjela je normalizirati plućne funkcionalne abnormalnosti, barem privremeno u nekim ispitivanjima[128,131,134,135]. U neke su djece s astmom nađene ireverzibilne promjene unatoč intenzivnoj terapiji bronhodilatatorima i steroidima[128,136]. Merkus[137] je ispitujući djecu koja su imala astmu (srednji period trajanja 10 godina), našao povišen TLC u astmatičara u oba spola za oko 7% predviđene vrijednosti, u odnosu na kontrolnu skupinu. Nalazi ukazuju na ubrzanje razvojnih promjena rasta pluća tijekom djetinjstva s astmom, ali ne i na progresivni gubitak elastičnosti pluća. Kao čimbenici koji pogoduju razvoj ireverzibilne opstrukcije dišnih puteva u astmi navode se respiratorne infekcije u ranom djetinjstvu[121], pušenje cigareta[138] te loša kontrola astme kroz duži vremenski period[135].

Vodeći ciljevi u terapiji astme su: kontrola simptoma, prevencija napada i održavanje plućne funkcije što je moguće bliže normalnoj[139].

Iz prethodno izloženog vidljivo je da u BMDP nije dovoljno za kriterije potpune remisije uzeti nedovoljno osjetljive parametre, kao što su: PEF, FEV_1, VC, već je procjenu remisije i terapijski učinak potrebno dopuniti osjetljivijim testovima/kombinacijom testova (na pr. FEF_{50} na KP-V, zajedno sa bronhodilatacijskim testom). Korištenjem strožih kriterija normalizacije plućne funkcije u astmatičara, možda bi zaključci da β_2-agonisti dugog djelovanja izgledaju izuzetno učinkoviti u poboljšanju plućne funkcije, redukciji simptoma i smanjenju potrebe za akutnom uporabom β_2-agonista[140], ali da imaju samo mali ili nikakav učinak u kontroli egzacerbacija astme, bili drukčiji. Naprotiv, IS su izuzetno učinkoviti u prevenciji egzacerbacija astme[44,141].

Važno je otkriti poremećaje plućne funkcije u djece s astmom još u ranoj fazi i na vrijeme započeti liječenje. Lemanske[142] naglašava važnost ranog uvođenja inhalacijske protuupalne terapije u dječjoj astmi, što može pozitivno utjecati na prirodni tijek bolesti i posljedične promjene plućne funkcije, kako djece, tako i odraslih. Govori o individualizaciji terapije, s postupnim sniženjem doze IS, kada se jednom dosegne remisija (koristeći kriterije Optimalne i Prihvatljive kontrole astme), bazirano na podacima Haahtela i sur.[44].

Mišljenja sam kako bi određivanje otpora dišnih puteva u djece s astmom te pravovremeno uočavanje njihovog utjecaja na ekspiracijske protoke pri srednjim i

malim plućnim volumenima (FEF_{50} i FEF_{25}) na KP-V, dalo bolju procjenu stanja MDP te značajno unaprijedilo dijagnostiku astme. To bi omogućilo kvalitetniji nadzor i stupanj sigurnosti pri smanjenju (ukidanju?) IS, s obzirom na strože kriterije remisije (stabilizacije) bolesti (što je već ranije uočeno, ali se u praksi ne provodi, niti je sadržano u GINA-smjernicama). Neke aspekte ovog problema uočio sam mjereći otpore dišnih puteva pletizmografski[143] u djece s urednim spirometrijskim (VC, FEV_1) KP-V i kliničkim parametrima, dobivši raspone vrijednosti ukupnog otpora dišnih puteva (R_{tot}): 110-185%, u odnosu na normalne vrijednosti (po Zapletalu). Međusobna korelacija ovih osjetljivih i specifičnih parametara opstrukcije MDP mogla bi pomoći u diferenciranju tipa funkcionalnog poremećaja (plućna hiperinflacija, opstrukcija centralnih i/ili perifernih dišnih puteva, smetnje ventilacije, poremećaj izmjene plinova) unutar ispitivane skupine djece s astmom, osobito u korelaciji RV/TLC. To bi unaprijedilo ranu dijagnostiku BMDP, osjetljivost i specifičnost u procjeni remisije bolesti djece u asimptomatskoj fazi astme te poboljšalo nadzor astme.

Procjena reverzibilnosti promjena u djece s astmom bila bi kvalitetnija ukoliko bi uzimala u obzir vrijednosti prethodno navedenih parametara prije i poslije BT.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Evaluacija osjetljivosti i specifičnosti parametara KP-V u djece s astmom.

2. Nadzor parametara KP-V u djece s astmom pod različitim terapijskim uvjetima.

3. Odnos otpora dišnih puteva i KP-V u djece s astmom.

4. Nadzor upalnih markera (IgE, ECP, MPO) u djece s astmom tijekom liječenja, procjena njihove osjetljivosti i specifičnosti.

5. Rano otkrivanje BMDP još u asimptomatskoj fazi, s ciljem liječenja i prevencije nastanka ireverzibilnih promjena.

6. Procjena stupnja hiperinflacije u djece s blagom i srednje teškom astmom i njen odgovor na liječenje.

7. Procjena poremećaja ventilacije/perfuzije u djece s astmom i odgovor na liječenje.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ispitanici

Tijekom 5-godišnjeg razdoblja (1996.-2002.) prospektivno sam nadzirao i liječio 217 djece s blagom i srednje teškom astmom, pacijente Alergološko-pulmološke ambulante Klinike za dječje bolesti K.B. Split, odabrane metodom slučajnog uzorka.

Dijagnozu astme postavio sam prema kriteriju National Institutes of Health-GINA[109,144]:

1. Djeca s ***blagom intermitentnom astmom***[109,144] imala su
   k*liničke karakteristike*: povremeni, kratki (<1 sata) napadi {hripanja/ kašlja/ dispneje/ stezanja do 2 x tjedno, s asimptomatskim razdobljem između pogoršanja; Kratko (<1/2 sata) škripanje/ kašalj/ dispneja u aktivnosti; Rijetki (<2 x mjesečno) napadi noćnog kašlja i škripanja. *Testovi plućne funkcije (*FEV_1 ili PEF)]: u asimptomatskih ≥ 80% bazične (predviđene ili % najbolje pacijentove vrijednosti), a u djece sa simptomima: varijacije iznad 20%,
   liječena su po potrebi **β_2-agonistima** kratkog djelovanja,

2. Djeca s ***blagom astmom*** bila su pod profilaktičkom terapijom **ketotifenom (Dihalar)**

3. Djeca s *blagom perzistentnom i* ***srednje teškom astmom*** pokazivala su *kliničke karakteristike*: simptomi: > 1-2 x tjedno, pogoršanja mogu trajati nekoliko dana, povremeno urgentna terapija. *Testovi plućne funkcije* (FEV_1 ili PEF)]: 60-80% bazične vrijednosti, uz varijacije 20-30% za vrijeme simptoma
   i bila su liječena **inhalacijskim kortikosteroidima**,

Pri formiranju kontrolne skupine slijedio sam upute "GAP conference" o definiciji zdravog djeteta[145]:

4. ***Kontrolna skupina***
   zdrava djeca, bez simptoma astme u obiteljskoj ili osobnoj anamnezi.

Prema načinu liječenja ustanovio sam 3 skupine:

1. **ICS** skupina: 121 dijete, liječeni inhalacijskim kortikosteroidom (IS): flutikazon propionat (Flixotide inhaler: 100-200 μg dnevno),
2. **Ketotifen** skupina: 65 djece, liječene ketotifenom (Dihalar 2 mg dnevno) i
3. **Salbutamol** skupina: 31 dijete, liječeni salbutamolom prema potrebi (Ventolin 100-200 μg).

ICS skupina (djeca s blagom perzistentnom i srednje teškom astmom) uz preporuke o izbjegavanju štetnih alergena, liječena su IS, najčešće 2 x 50 μg flutikazona (Flixotide-50) dnevno putem inhalera (često uz uporabu volumatika, ovisno o dobi djeteta, procjeni njegove suradljivosti, kao i odgovoru na primijenjeno liječenje), uz nadzor kliničkih simptoma, KP-V i ECP. Pri izostanku simptoma, normalizaciji kliničkog statusa, parametara KP-V i ECP, terapija je nakon početnih 3-6 mjeseci smanjena na 1 udah flutikazona a 50 μg navečer i nastavljena sljedeća 2-3 mjeseca. Ukoliko dijete nije imalo recidiva

bronhoopstrukcije, uz urednu KP-V, savjetovan je prekid terapije te nadzor. Pri recidivu, ponovno je uključena prethodna terapijska shema. Ukoliko uz 100 μg flutikazona dnevno ne bi postigao zadovoljavajuću kontrolu simptoma, normalizaciju KP-V i ECP, terapija je nastavljena sa 200 μg flutikazona dnevno, do postizanja prethodno navedenih ciljeva. Navedeni pristup je u suglasju s preporukama GINA[109,144] o stepenastom pristupu terapiji astme te omogućava selektivni, individualni pristup.

Ketotifen skupina (djeca sa blagom intermitentnom astmom) osim preporuke o izbjegavanju štetnih alergena, ponekada radi nazočnosti atopijskog dermatitisa odnosno rinitisa, uzimala su ketotifen (Dihalar) tbl. a 1 mg per os: 2 x 1 tbl dnevno tijekom 3-6 mj. Prekid terapije najčešće je rađen u ljetnjim mjesecima (VI-IX mj.), a ponovno uvođenje terapije savjetovali smo od X. mjeseca u slučaju pojave smetnji.

U GINA smjernicama iz 1998.[109] među osnovnim ("long-term preventive") lijekovima za astmu naveden je i ketotifen, kao "protualergijsko sredstvo", koje ima "+ dugotrajni učinak u djece". U posljednjim GINA smjernicama iz 2002. godine[1], u razglabanju o osnovnim ("controller") lijekovima za liječenje astme, uz IS na prvom mjestu, spominje se i druga generacija antihistaminika (H_1-antagonista, među njima i ketotifen), te se navodi kako mehanizam protu-alergijskog djelovanja H_1-antagonista u astmi nije jasno utemeljen, ali im se priznaju neki inhibicijski učinci alergijskog odgovora. Također se upozorava na nuspojavu terapije ketotifenom i porast težine.

Salbutamol skupina (djeca s blagom intermitentnom astmom) prema GINA smjernicama uzimala su salbutamol (Ventolin) inhaler prema potrebi (1-2 udaha a 100 μg), u slučaju smetnji otežanog disanja, škripanja odnosno noćnog nadražajnog kašlja.

Kontrolna skupina (81 dijete) odabrana je metodom slučajnog izbora među školskom i predškolskom djecom, nakon provedene ankete koja je isključila djecu s atopijskim bolestima i pozitivnom atopijskom obiteljskom anamnezom, navikom pušenja ili prethodnim težim respiratornim oboljenjima, tj. uključena su samo djeca koja su zadovoljavala definiciju zdravog djeteta[145].

Istraživanje je odobreno od strane Etičkog odbora KB Split. Roditelji i djeca koja su sudjelovala u istraživanju bili su upoznati s ciljevima istraživanja putem ankete, o čemu su dali svoju pismenu suglasnost.

Raspodjela po skupinama i spolu prikazana je u Tablici 2.

Tablica 2. Raspodjela po spolu i skupinama u odnosu na liječenje.

	Kontrolna	ICS	Ketotifen	Salbutamol	Ukupno
Muški	40	76	45	15	176
Ženski	41	45	20	16	122
Ukupno	81	121	65	31	298

ICS: skupina djece liječene inhalacijskim kortikosteroidom.

Hi-kvadrat testom (χ^2) ustvrdio sam kako se skupine međusobno statistički značajno razlikuju prema spolu (χ^2=8.1, p=0.044), što je posljedica veće zastupljenosti muške djece u ICS i Ketotifen skupini (Tablica 2.). Kako se radi o

slučajnom uzorku, navedeno bi moglo biti odraz češće učestalosti astme u dječaka nego u djevojčica[146].

Promatrane skupine se nisu međusobno statistički značajno razlikovale prema tjelesnoj visini (TV), masi (TM) i dobi (Tablica 3.), što je preduvjet za njihovu usporedbu, s obzirom da parametri plućne funkcije najviše ovise o visini[147] i dobi.

Tablica 3. Tjelesna masa, visina i dob (X±SD) u nadziranim skupinama djece.

	Kontrolna	ICS	Ketotifen	Salbutamol	p
TV (cm)	150.81±15.53	149.5±16.21	148.65±18.49	150.17±14.43	0.78
TM (kg)	40.43±12.28	41.1±14.3	41.95±13.52	42.35±13.3	0.74
Dob (god.)	10.69±2.24	10.41±2.99	9.99±3.34	10.19±2.65	0.51

ICS: skupina djece liječene inhalacijskim kortikosteroidom, p: razina značajnosti.

3.2. Metode

U sve sam djece odredio:

1. Ukupni i specifični IgE (RAST), eozinofilni kationski protein (ECP) i mijeloperoksidazu (MPO), protuupalne markere kontrole bolesti (Radioimmunoassay, KABI Pharmacia Diagnostics, Sweden),
2. Sat.O_2, pO_2 pH i pCO_2 prije svakog određivanja testova plućne funkcije,
3. Krivulju protok-volumen (KP-V),
4. Otpore dišnih puteva (R_{tot} , pletizmografski),
5. Difuzijski kapacitet pluća (TLCO), [metoda jednog udaha sa CO], alveolarni volumen (VA), koeficijent difuzije (K_{CO}),
6. Rezidualni volumen (RV), Totalni plućni kapacitet (TLC) i RV%TLC:
   6.1 .Pletizmografski i
   6.2. Preko difuzije,

Sve gore navedene testove (KP-V, R_{tot} , RV, TLC, TLCO) ponovno sam mjerio nakon bronhodilatacijskog (Ventolin) testa.

Mjerenja (ukupno 4) ponavljao sam u intervalu od 3-6 mjeseci u skupinama djece s astmom. U Kontrolnoj skupini sva sam mjerenja uradio jednom, po uključivanju u ispitivanje.

Mjerenja sam radio slijedećom ***aparaturom***:

- Pharmacia CAP system (FEIA, Pharmacia & Upjohn diagnostics AB, Upsala, Sweden)
  -IgE, RAST, eozinofilni kationski protein (ECP),

- Radioimmunoassay, KABI Pharmacia Diagnostics, Sweden
  -mijeloperoksidaza (MPO),

- ABL-2 Radiometer, Danska
  -parametri acidobazne ravnoteže (satO_2, pO_2, pH, pCO_2)

- Masterlab Jaeger (body-pletizmograf):
  -mjerenje otpora dišnih puteva pletizmografski (Slika 10.),



Slika 10. Određivanje otpora dišnih puteva pletizmografski.

-određivanje difuzijskog kapaciteta pluća (metoda jednog udaha sa CO), (Slika 11.),



Slika 11. Mjerenje difuzijskog kapaciteta pluća metodom jednog udaha.

- MasterScope Jaeger, vers. 4.5 (Slika 12.)
  -krivulja protok-volumen.



Slika 12. Mjerenje krivulje protok-volumen.

Tijekom mjerenja pridržavao sam se uputa o pravilnoj uporabi aparature[57] kao i preporuka European Respiratory Society (ERS) o standardizaciji testova plućne funkcije[80, 81].

Kalibracija aparata (kalibracijskom štrcaljkom) rađena je svakodnevno prije mjerenja da bi se isključila mogućnost pogreške (rezultati nekoliko test kalibracija nisu se međusobno razlikovali više od ± 3%).

Reproducibilnost mjerenja je nadzirana tako da je ispitanik u tri uzastopna mjerenja nastojao postići svoj najveći ekspiracijski napor. Pri navedenom dva najveća FVC i FEV_1 nisu odstupala više od 5 % (ili 100 ml)[57]. Tijekom izvođenja testa posebna pozornost je upravljena da se ekspirij izvede do kraja (tj. da je dobro izražen završni dio KP-V) kao i da je inspiracijski VC ≥ 95% od ekspiracijskog VC.

U svih ispitanika uzeti su iscrpni anamnestički podaci, urađen detaljan klinički pregled i alergološka obrada (kožno alergološko prick testiranje na histamin i uobičajene inhalacijske alergene, ukupni IgE i RAST na najčešće inhalacijske alergene, funkcionalne spirometrijske pretrage) kojom je ustvrđena dg. astme.

Prostorija i uvjeti pri mjerenju zadovoljavali su preporuke proizvođača o smještaju i rukovanju aparatom. Mjerenja je radila uvijek ista osoba, medicinski laborant, posebno educirana za rad s navedenim aparatom.

Djeci je mjerena tjelesna masa i visina nakon čega su zabilježeni opći podaci: ime, prezime, datum rođenja, spol, dob te datum izrade pretrage.
Tjelesna visina mjerena je bez cipela, u stojećem položaju i na jednoj uvijek istoj medicinskoj vagi s originalnim visinomjerom. Tjelesna masa mjerena je na istoj vagi s polugom, a djeca su bila u donjem rublju, bez cipela.

Krivulja protok-volumen mjerena je tako da je ispitanik u sjedećem položaju (Slika 12.). Nos je začepljen štipaljkom. Uključen je na aparat i normalno diše. Potom maksimalno duboko udahne i brzo, svom snagom, izdahne. Postupak se ponavlja tri do četiri puta, uz provjeru izgleda krivulje na ekranu (pravilna krivulja, bez izbočenja uzrokovanih kašljem i sl.), nakon čega se mjerenje registrira i na ekranu se pojave rezultati.

Potom je rađen bronhodilatacijski test: ispitanik udahne dva udaha Ventolin spreja (1 udah = 100 μg salbutamola). Nakon 15 minuta, gore opisani postupak određivanja KP-V se ponavlja.

Mjerenje otpora dišnih puteva rađeno je na način koji pokazuje Slika 10. Ispitanik sjedi u kabini body-pletizmografa, nos je začepljen štipaljkom. Mirno diše kroz usnik, za koje vrijeme aparat automatski odabere najreprezentativnije mjerenje i na ekranu ispisuje rezultate.

Mjerenje difuzijskog kapaciteta pluća rađeno je po preporukama Cotesa i sur.[148] na način prikazan na Slici 11. Ispitanik je u stojećem položaju, nos mu je začepljen štipaljkom, a preko usnika priključen je na balon te mirno udiše smjesu

plinova (0.25%CO, 9%He i 20%O_2). Slijedi maksimalno duboki izdah, potom maksimalni udah, uz zadržavanje daha 10 sek., a zatim maksimalno i do kraja izdahne. Automatski se nadzire vrijeme zadržavanja daha i izdah dok se prati izgled platoa krivulje na ekranu. Mjerenje se ponavlja 2 puta.

Sva mjerenja smo radili tijekom jutra (do 14 sati).

Krvni uzorci za acidobaznu analizu uzimani su iz jagodice prsta, nakon hiperemizacija jagodice (trljanjem ili toplom vodom). Ubodom sterilne lancete dobivena je "arterijalizirana" kapilarna krv iz prsta koja je u heparinizirano cjevčici odmah, najkasnije do 5 min. nakon uboda, analizirana u aparatu. Za ovu smo se metodu odlučili s obzirom na njenu manju invazivnost prema krvnom uzorku iz arterije, uzimajući u obzir prihvatljive razlike za pO_2 između uzoraka arterijske i kapilarne krvi iz uške i prsta u djece[149].

Pri analizi ECP i MPO vodilo se računa da uzorci budu analizirani (ili duboko zamrznuti) najkasnije u roku od 10-15 min. po vađenju krvi.

4. PRIKAZ REZULTATA I STATISTIČKA OBRADA

Uobičajena je praksa prikaz rezultata u postotku predviđene (predicted) vrijednosti, tj. 100 x opservirana/predviđena vrijednost te uzimanje 80% predviđene vrijednosti za donju granicu normale[57,81]. To je ispravno jedino ukoliko je raspodjela oko razine plućne funkcije ravnomjerna, kao što je to slučaj u djece. U tom slučaju se blizu dvije trećine podataka nalaze unutar 1 SD, a približno 95% podataka nalazi se unutar 2 SD aritmetičke sredine[150].
U radu sam koristio predviđene vrijednosti prethodno testirane na uzorku vlastite populacije[116] koje su pokazale izraženo podudaranje s rezultatima dobivenim mjerenjem među zdravom djecom, što je postupak koji se preporuča u literaturi[147,151]. Rezultate sam predočio u obliku X±SD za: predviđenu vrijednost, aktualno mjerenje izraženo u apsolutnoj i u postotku predviđene vrijednosti, te za mjerenje nakon BT, također prikazano u apsolutnoj i postotku predviđene vrijednosti. Korelirao sam rezultate pojedinih parametara između Kontrolne i skupina djece s astmom za apsolutne i postotne vrijednosti. S obzirom da su rađena ponavljana mjerenja tijekom liječenja (1. do 4.), uspoređivao sam promjene pojedinačnih mjerenja unutar svake skupine za apsolutne i postotne vrijednosti.

U statističkoj obradi dobivenih rezultata koristio sam:

1. Analizu varijance, Duncanov test, Kruskal-Wallisovu analizu varijance i Mann Whitny test;
3. Za usporedbu varijabli unutar jedne skupine (1.-4. mjerenje) koristio sam analizu varijance s ponavljanjem, Friedmanov i Wilcoxonov test;
4. Osjetljivost, specifičnost, pozitivnu (PPV) i negativnu prediktivnu vrijednost (NPV);
5. McNamara test;
6. T- test s ponavljanjem.

Granična razina značajnosti bila je 5% ($p<0.05$).

5. REZULTATI

5.1. Biološki markeri

5.1.1. Ukupni i specifični IgE (RAST)

Vrijednosti IgE u promatranim skupinama djece mjerene su tijekom perioda liječenja i nadzora i iskazane [srednja vrijednost (X) ± standardna devijacija (SD)] u rasponu: IgE1 do IgE4 za sva 4 urađena mjerenja (Tablica 4., Slika 13.)

Tablica 4. Vrijednosti IgE (kU/l, x±SD) u djece s astmom i Kontrolnoj skupini mjerene tijekom liječenja (1. do 4. mjerenje).

	IgE1	IgE2	IgE3	IgE4
Kontrolna	26.8±18.1			
ICS	728.6±602.1***	589.29±530.94	493.41±504.46	264.46±194.46
Ketotifen	455.3±295.4	525.54±59.69	490.13±489.67	608.16±440.31
Salbutamol	361.9±532.1	480.05±598.35	468.43±477.16	312.8±234.79

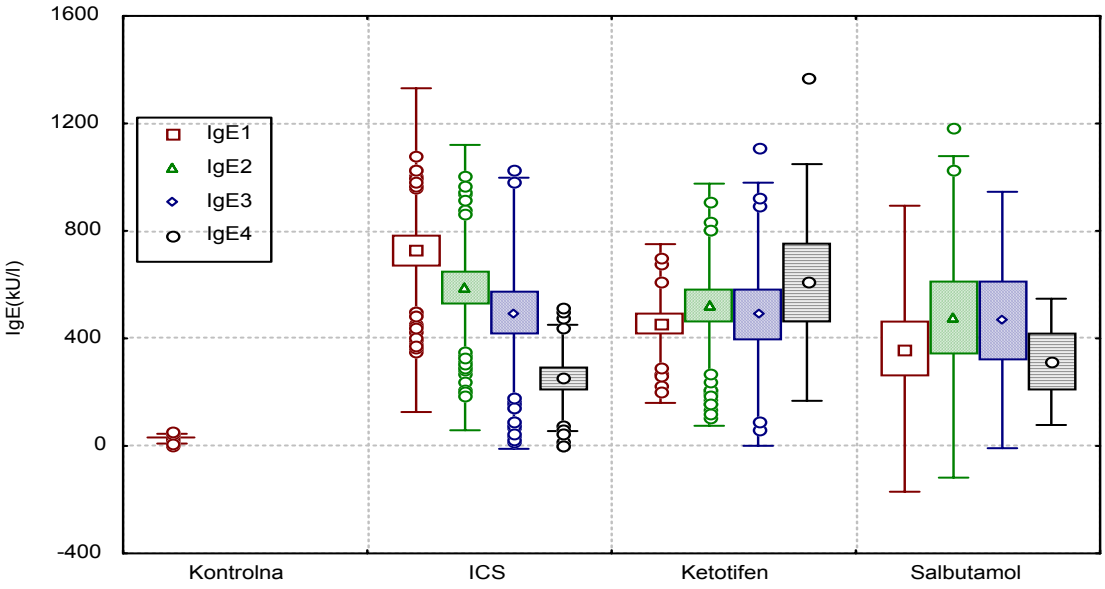
ICS: djeca liječena inhalacijskim kortikosteroidom, IgE1: prvo mjerenje po uključivanju u ispitivanje, IgE2 i IgE3: drugo i treće mjerenje tijekom liječenja, IgE4: završno mjerenje. Razina značajnosti: ***p<0.001.

Velike SD posljedica su rasapa individualnih vrijednosti IgE. Dinamiku IgE prikazao sam preko medijana (M) i kvartila (Q_1 i Q_2) na Tablici 5.

Tablica 5. Vrijednosti IgE (kU/l, M, Q_1 i Q_2) u djece s astmom i Kontrolnoj skupini mjerene tijekom liječenja (1. do 4. mjerenje).

	M (Q_1- Q_2)			
	IgE1	IgE2	IgE3	IgE4
Kontrolna	22.8 (11-38.6)			
ICS	503 (242-1027)	425 (188-873)	318.5 (143-654)	210 (120-421)
Ketotifen	428 (176-644.5)	357 (169-803.5)	287 (179-648)	390 (260-1004)
Salbutamol	186.8 (120.4-390.8)	309.5 (79.7-706)	348.7 (119-781)	247 138.5-520)

ICS: djeca liječena inhalacijskim kortikosteroidom, M: medijan, Q_1: donja (25. perc.), Q_2: gornja kvartila (75. perc.). IgE1: prvo mjerenje po uključivanju u ispitivanje, IgE2 i IgE3: drugo i treće mjerenje tijekom liječenja, IgE4: završno mjerenje.



Slika 13. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja (1. do 4.) ukupnog IgE u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.

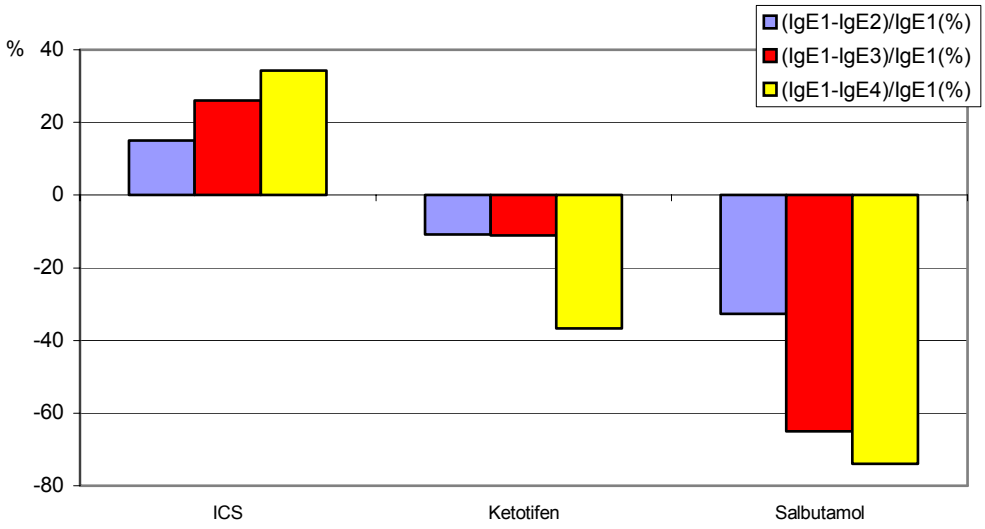
Kruskal Wallis-ovom analizom ustvrdio sam statistički značajno povišene vrijednosti IgE1 u ICS skupini u odnosu na preostale ispitivane skupine (χ^2=67.4; p<0.0001). Vrijednosti IgE2 se nisu statistički značajno razlikovale među skupinama (χ^2=1.9; p=0.386) kao ni vrijednosti IgE3 (χ^2=0.11, p=0.95) i IgE4 (χ^2=4.6; p=0.099).

Iz navedenog razloga nadalje sam analizirao postotak promjene IgE tijekom trajanja studije (IgE1-IgE2)/IgE1(%) između promatranih skupina Kruskal-Wallisovom analizom varijance (Tablica 6. i Slika 14.).

Tablica 6. Postotak promjene IgE [(IgE1-IgE2)/IgE1(%)] među ispitivanim skupinama tijekom liječenja.

	M ($Q_1 \rightarrow Q_2$)		
	(IgE1-IgE2)/IgE1(%)	(IgE1-IgE3)/IgE1(%)	(IgE1-IgE4)/IgE1(%)
ICS	15* (-25.9→42)	26 (-28→45.8)	34.2* (-11→58)
Ketotifen	-10.8 (-75→32.9)	-11.1 (-139→43.4)	-36.7 (-123→24.9)
Salbutamol	-32.7 (-98.7→2.4)	-65 (-170→32)	-74 (-231→-21)

M: medijan, Q_1: donja (25. percentila), Q_2: gornja kvartila (75. perc.). IgE1: prvo mjerenje po uključivanju u ispitivanje, IgE2 i IgE3: drugo i treće mjerenje tijekom liječenja, IgE4: završno mjerenje. Razina značajnosti: *p<0.05.



Slika 14. Postotak promjene ukupnog IgE unutar skupina tijekom liječenja. U ICS bilježimo sniženje, a u Ketotifen i Salbutamol skupini povišenje IgE.

-Rezultati analize postotka promjene konc. IgE2 prema IgE1 pokazali su statistički značajno sniženje koncentracije IgE2 u ICS (χ^2=8.55, p=0.014) prema Ketotifen i Salbutamol skupini.

Prema Mann-Whitney testu razlika nastaje zbog:

- značajne razlike između ICS i Ketotifen skupine (Z=2.06, p=0.04) kao posljedica različitog kretanja postotka promjena IgE (pada IgE u ICS i porasta u Ketotifen skupini),
- značajne razlike ICS i Salbutamol skupine (Z=2.62, p=0.009), uz isto obrazloženje kao u prethodnom slučaju,
- bez značajne razlike Ketotifen i Salbutamol skupine (Z=0.99, p=0.32).

- Između promatranih skupina nije dokazana razlika u promjeni IgE 3 prema IgE1 (χ^2=4.44, p=0.108).

-Postotak promjene IgE4 prema IgE1 se razlikuje između promatranih skupina (χ^2=5.77, p=0.05) zbog:

- značajne razlike između ICS i Salbutamol (Z=1.96, p=0,05), dok se ICS i Ketotifen međusobno ne razlikuju (Z=1.796, p=0.073), kao ni Ketotifen i Salbutamol skupina (Z=0.73, p=0.46).

Izneseni rezultati potvrđuju kako terapija IS u primjenjenim dozama značajno snizuje koncentraciju ukupnog IgE u krvi djece astmatičara. Naprotiv, u preostale 2 skupine (Ketotifen i Salbutamol), nisam dokazao sniženje, već je došlo do porasta IgE.

Da bi se procijenila korist od mjerenja IgE i njegov značaj pri klasificiranju ispitanika u zdrave, odnosno bolesne, potrebno je odrediti valjanost testa, tj

osjetljivost i specifičnost u promatranim skupinama djece s astmom i Kontrolnoj skupini.

Osjetljivost predstavlja proporciju bolesnih osoba ispravno prepoznatih testom od ukupnog broja stvarno bolesnih[152], a po Galenu[153] se može odrediti formulom:

$$[P / (P + L N)] \times 100$$

gdje su: P = stvarno pozitivni

LN= lažno negativni

To je sposobnost postupka da prepozna bolesne među bolesnima[150]. Najosjetljiviji testovi otkrivaju najveći broj pojava patoloških rezultata u eksponiranoj ("bolesnoj") skupini[154].

Specifičnost testa predstavlja proporciju zdravih osoba ispravno prepoznatih testom od ukupnog broja zdravih, a izračunava se po formuli[153]:

$$[N / (N + L P)] \times 100$$

gdje su: N= stvarno negativni

LP= lažno pozitivni

To je sposobnost postupka da prepozna zdrave među zdravima[150]. Najspecifičniji su testovi koji registriraju najmanji broj patoloških rezultata u Kontrolnoj skupini.

Pozitivna prediktivna vrijednost (PPV) predstavlja postotak pozitivnih rezultata testa koji točno prepoznaju bolest:

$$[P/(P+LP)] \times 100$$

tj., mjeri vjerojatnost da je osoba s pozitivnim nalazom stvarno bolesna.

Negativna prediktivna vrijednost (NPV) predstavlja postotak negativnih rezultata testa koji ispravno isključuje bolest:

$$[N/(N+LN)] \times 100$$

tj., mjeri vjerojatnost da je osoba s negativnim nalazom stvarno zdrava.

U Tablici 7. prikazana je raspodjela ukupnog IgE u krvi djece s astmom u odnosu na normalnu vrijednost (<80 kU/l).

Tablica 7. Raspodjela IgE u krvi djece s astmom u odnosu na normalnu vrijednost (<80 kU/l).

	Kontrolna		ICS		Ketotifen		Salbutamol		Ukupno	Astma (ukupno)	
	N	%	n	%	n	%	n	%	n	n	%
IgE<80 kU/l	20	100	10	9	5	8	5	17	40	20	9.5
IgE>80 kU/l	0	0	105	91	60	92	25	83	190	190	90.5
Ukupno	20	100	115	100	65	100	30	100	230	210	100

ICS: djeca liječena inhalacijskim kortikosteroidom

Sve vrijednosti IgE u Kontrolnoj skupini u granici su normalne vrijednosti (<80 kU/l), što govori za veliku specifičnost testa (Tablica 7.). Naprotiv, u Astma

skupini 90.5% rezultata je iznad granice normale, što govori za visoku osjetljivost IgE.

Tablica 8. Osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV za IgE u promatranim skupinama djece s astmom.

	Astma
Osjetljivost (%)	90.5
Specifičnost (%)	100
PPV (%)	100
NPV (%)	50

PPV: pozitivna prediktivna vrijednost, NPV: negativna prediktivna vrijednost.

IgE je u dijagnostici i praćenju djece s astmom iskazao izuzetno visoku osjetljivosti (90.5%), specifičnosti (100%) i PPV (100%) te NPV od 50%.

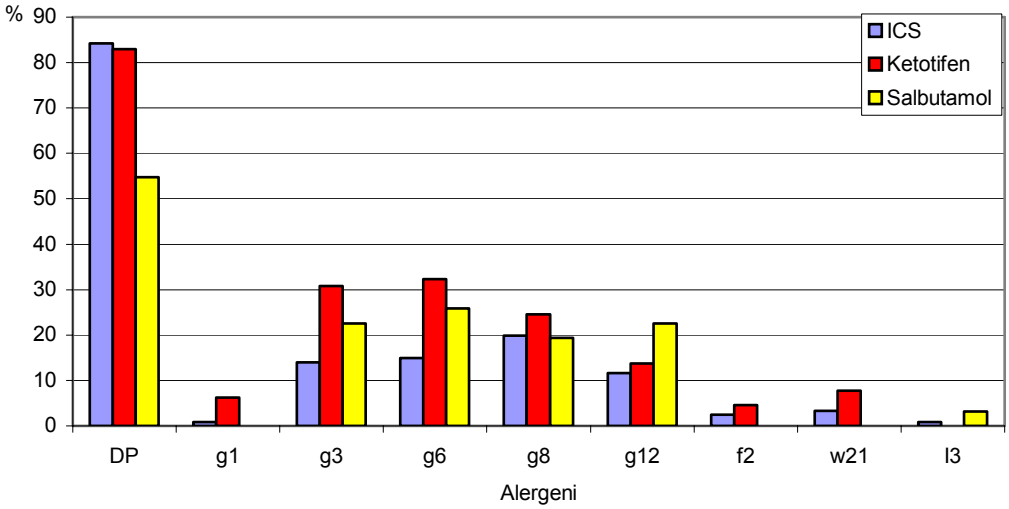
Tablica 9. prikazuje rezultat analize specifičnog IgE (RAST) u ICS, Ketotifen i Salbutamol skupini (za Kontrolnu skupinu svi RAST-ovi na najčešće alergene bili su negat.).

Tablica 9. Raspodjela RAST-a na najčešće alergene unutar promatranih skupina djece.

	ICS		Ketotifen		Salbutamol		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%	n	%
DP	102	84.3	54	83	17	54.8	173	79.7
G_1	1	0.8	4	6.2	0	0	5	2.3
G_3	17	14	20	30.8	7	22.6	44	20.2
G_6	18	14.9	21	32.3	8	25.8	47	21.6
G_8	24	19.8	16	24.6	6	19.4	46	21.2
G_{12}	14	11.6	9	13.8	7	22.6	30	13.8
F_2	3	2.5	3	4.6	0	0	6	2.8
W_{21}	4	3.3	5	7.7	0	0	9	4.1
I_3	1	0.8	0	0	1	3.2	2	0.9
Ukupno	121	100	65	100	31	100	217	100

n: apsolutni broj, DP: Dermatophagoides pteronyssinus, g_1: Obična mirisavka (Anthoxanthum odoratum), g_3: Rđobrada (Dactylis glomerata), g_6: Livadna mačica (Phleum pratense), g_8: Livadna vlasnjača (Poa pratensis), g_{12}: Raž (Secale cereale), f_2: mlijeko, w_{21}: Crikvina (Parietaria judaica), I_3: otrov ose.

Najzastupljenija je preosjetljivost na grinje (Dermatophagoides pteronyssinus: DP): 79.7%. Druga po učestalosti je preosjetljivost na Livadnu mačicu [Phleum pratense (g_6) 21.6%], a 3. na Livadnu vlasnjaču [Pou pratensis (g_8) 21.2%], dok je na 4. mjestu po učestalosti Rđobrada [Dactylis glomerata (g_3) 20.2%], Slika 15.



Slika 15. Specifični IgE (RAST) na najčešće alergene (% ukupne zastupljenosti) unutar skupina djece s astmom.

DP: Dermatophagoides pteronyssinus, g_1: Obična mirisavka (Anthoxanthum odoratum), g_3: Rđobrada (Dactylis glomerata), g_6: Livadna mačica (Phleum pratense), g_8: Livadna vlasnjača (Poa pratensis), g_{12}: Raž (Secale cereale), f_2: mlijeko, w_{21}: Crikvina (Parietaria judaica), I_3: otrov ose.

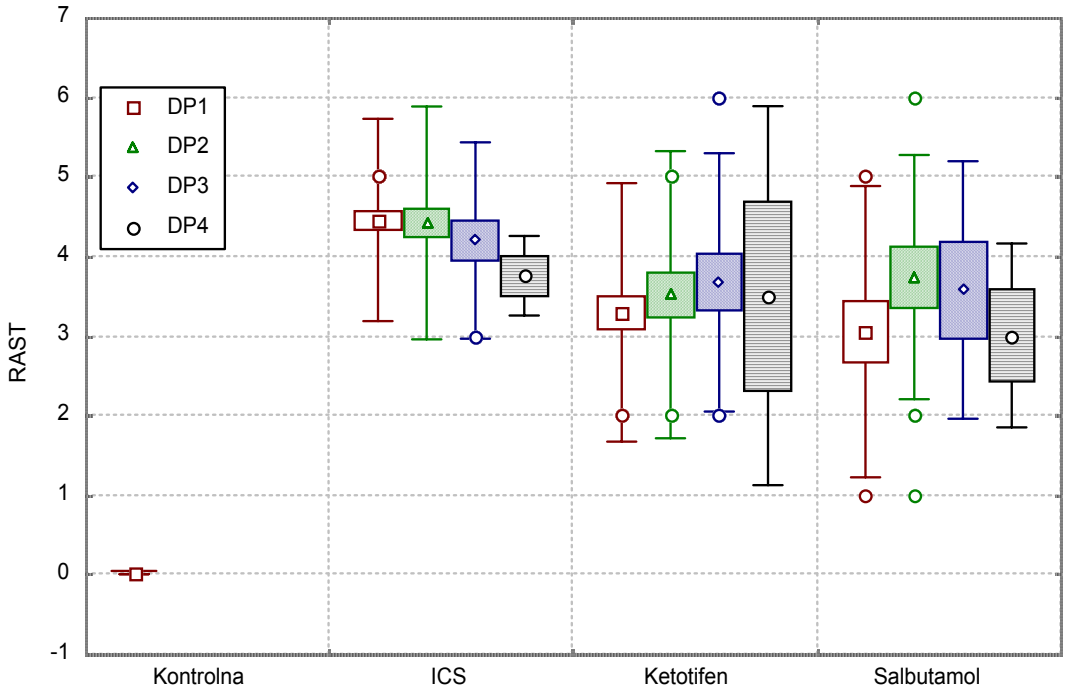
S obzirom da je među ispitanicima najizraženija preosjetljivost na DP, zanimala me daljnja dinamika specifičnog IgE (RAST-razreda) na DP unutar skupina tijekom liječenja, kao i njihova međusobna usporedba (Tablica 10., Slika 16.).

Tablica 10. Dinamika RAST razreda na DP (x±SD) u djece s astmom tijekom liječenja.

	ICS	Ketotifen	Salbutamol
DP1	4.45±1.27	3.29±1.62	3.9±1.58
DP2	4.41±1.46	3.51±1.8	3.73±1.52
DP3	4.19±1.23	3.7±1.62	3.57±1.62
DP4	3.75±0.5	3.5±2.38	3±1.15

ICS: djeca liječena inhalacijskim kortikosteroidom, DP1: Rast na Dermatophagoides pteronyssinus (DP) na početku liječenja, DP4: Rast na DP na kraju liječenja.

Zapaža se sniženje specifičnog IgE na DP (smanjenje RAST-razreda) tijekom liječenja u ICS skupini. U Ketotifen i Salbutamol skupini nisam dokazao sniženje RAST-a na DP, čak se može uočiti njegov porast (Tablica 10., Slika 16.).



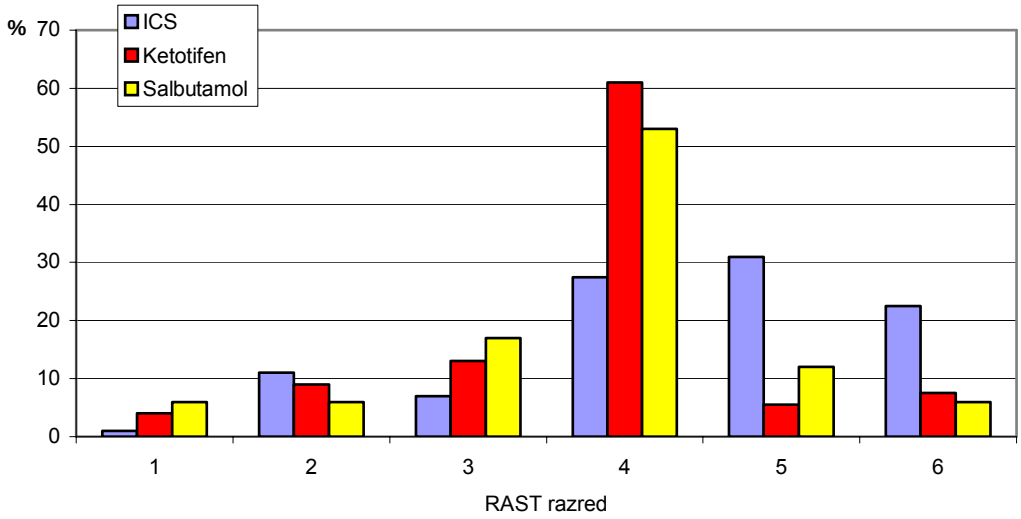
Slika 16. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja specifičnog IgE (RAST) na Dermatophagoides pteronyssinus (DP1. do DP4.) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.

Raspodjela unutar promatranih skupina za prvo mjerenje (DP1) prema razredima RAST-a (1-6) za DP prikazana je na Tablici 11. i Slici 17.

Tablica 11. Raspodjela RAST razreda na DP1 unutar skupina djece s astmom.

RAST razred	ICS		Ketotifen		Salbutamol		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%	n	%
1	1	1	2	4	1	6	4	2.3
2	11	11	5	9	1	6	17	10
3	7	7	7	13	3	17	17	10
4	28	27.5	33	61	9	53	70	40.5
5	32	31	3	5.6	2	12	37	21
6	23	22.5	4	7.4	1	6	28	16.2
Ukupno	102	100	54	100	17	100	173	100

Uočljiva je veća zastupljenost viših razreda RAST-a u ICS skupini (4., 5. i 6. razred iznad 20%). U Ketotifen i Salbutamol skupini najzastupljeniji je 4. RAST razred (>50%), dok su 5. i 6. razred zastupljeni u znatno manjem postotku (<12%).



Slika 17. Raspodjela RAST razreda (1-6) na D. pteronnyssinus (DP1, 1. mjerenje) unutar skupina djece s astmom.

Testiranjem razlika 1. i 2. mjerenja (DP1-DP2) promjena razreda RAST-a ka "poboljšanju" (prelazak u niži razred) ili "pogoršanju" (u viši razred) tijekom promatranog perioda dala je rezultate prikazane u tablici 12. i Slici 18.

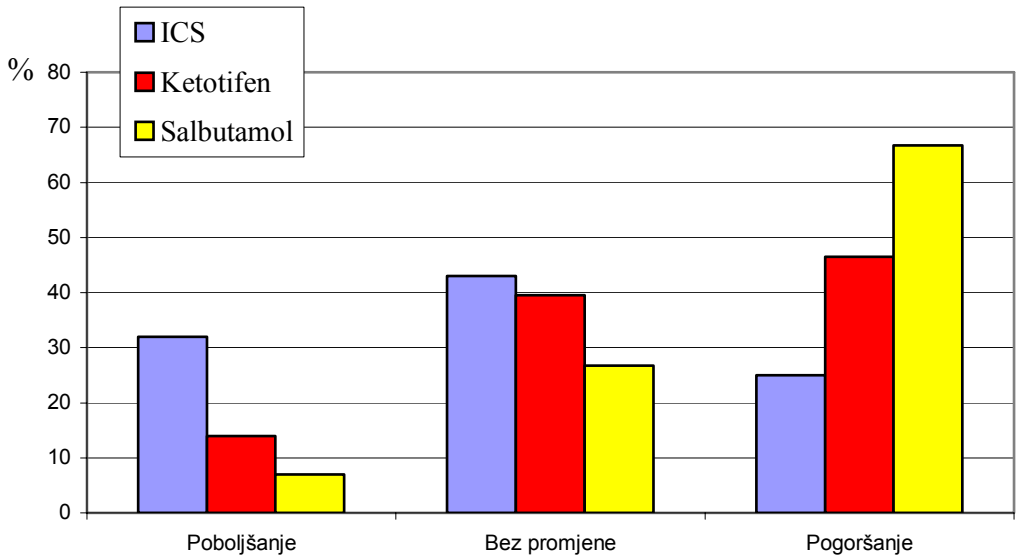
Tablica 12. Prikaz razlika RAST razreda: DP1-DP2 u promatranim skupinama djece s astmom tijekom liječenja.

	Poboljšanje		Bez promjene		Pogoršanje		Ukupno
	n	%	n	%	n	%	
ICS	24	32	32	43	19	25	75
Ketotifen	6	13.9	17	39.5	20	46.5	43
Salbutamol	1	7	4	26.7	10	66.7	15
Ukupno	31		53		49		133

ICS: djeca liječena inhalacijskim kortikosteroidom, Poboljšanje: promjena RAST razreda na niže, Pogoršanje: promjena RAST razreda na više, n: broj ispitanika.

Promatrane skupine statistički se značajno razlikuju u smislu poboljšanja i pogoršanja. Od ukupno 75 bolesnika u ICS skupini 24 (32%) iskazalo je poboljšanje (smanjenje RAST-a na DP), dok je u Ketotifen skupini do poboljšanja došlo samo u 6 (13.9%) bolesnika, a u Salbutamol skupini u 1 (7%).

U Ketotifen i Salbutamol skupini trend zbivanja je obrnut. Veći je postotak djece doživio pogoršanje u smislu povećanja RAST-a. Naime, u Ketotifen skupini pogoršanje je iskazalo 20 (46,5%) bolesnika, u salbutamol 10 (66,7%) dok je u ICS skupini pogoršanje registrirano u 19 (25%) djece (χ^2=14.04, p=0.00089), (Tablica 12., Slika 18.).



Slika 18. Promjene RAST razreda na Dermatophagoides pteronyssinus između 1. (DP1) i 2. (DP2) mjerenja (poboljšanje: smanjenje, pogoršanje: povećanje RAST razreda).

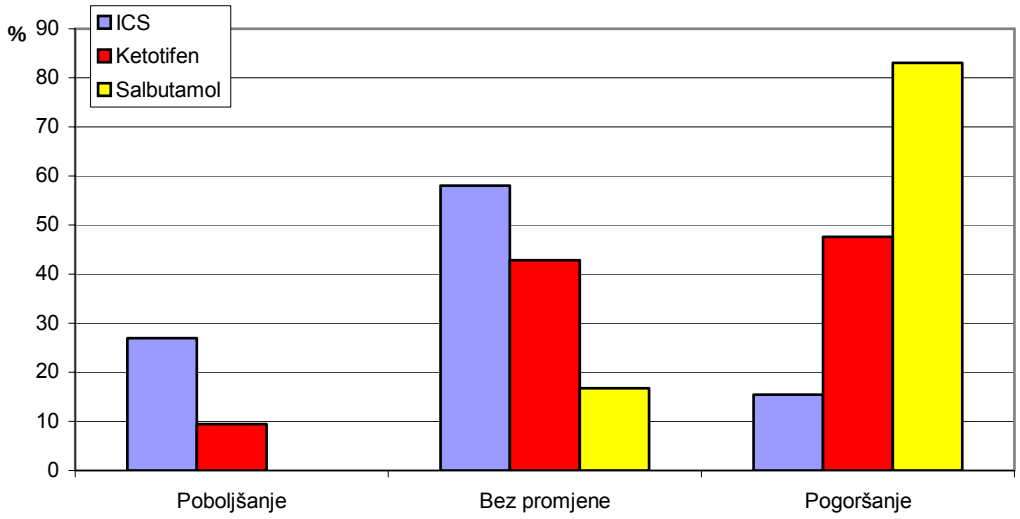
Testiranje razlika RAST-a DP1-DP3 (1. i 3. mjerenje) po skupinama prikazano je u Tablici 13. i Slici 19.

Tablica 13. Prikaz razlika RAST razreda: DP1-DP3 u promatranim skupinama djece s astmom tijekom liječenja.

	Poboljšanje		Bez promjene		Pogoršanje	
	n	%	n	%	n	%
ICS	7	27	15	58	4	15.4
Ketotifen	2	9.5	9	42.8	10	47.6
Salbutamol	0	0	1	16.7	5	83

ICS: djeca liječena inhalacijskim kortikosteroidom, Poboljšanje: promjena RAST razreda na niže, Pogoršanje: promjena RAST razreda na više, n: broj ispitanika

I ovdje je uočljiva razlika iskazana u znatnijem poboljšanju u 7 (27%) bolesnika u ICS skupini u poređenju sa izraženijim pogoršanjem u Ketotifen i Salbutamol skupini, u kojima je pogoršanje nastupilo u 10 (47.6%) za Ketotifen i u 5 (83%) bolesnika u Salbutamol skupini (χ^2=12.7, p=0.0018), (Tablica 13., Slika 19.).



Slika 19. Promjene RAST razreda na Dermatophagoides pter. između 1. (DP1) i 3. (DP3) mjerenja u skupinama djece s astmom (poboljšanje: smanjenje, pogoršanje: povećanje RAST razreda).

Iz slika 18. i 19. uočljivo je kako je najveći postotak djece iskazao smanjenje specifičnog IgE na DP u ICS skupini, dok je istodobno najveći postotak povećanja specifičnog IgE na DP registriran u Ketotifen i Salbutamol skupini.

5.1.2. EOZINOFILNI KATIONSKI PROTEIN (ECP)

Rezultati određivanja ECP u krvi za Kontrolnu skupinu navedeni su u Tablici 14.

Tablica 14. Izmjerene vrijednosti ECP (μg/l) u Kontrolnoj skupini.

	ECP
X±SD	11.45±7,6
M	9.4
Q_1- Q_2	6.2-16
Raspon	2.6-28.7

X: srednja vrijednost, SD: standardna devijacija, M: medijan, Q_1: donja (25. perc.), Q_2: gornja kvartila (75. perc.), Raspon: najniža i najviša vrijednost.

Vrijednosti ECP Kontrolne skupine unutar su referentnih vrijednosti Radioizotopnog laboratorija Odjela za nuklearnu medicinu K.B. Split: <19.7 μg/l. Usporedba Kontrolne skupine s vrijednostima ECP u djece s astmom dana je u Tablici 15. i Slici 20.

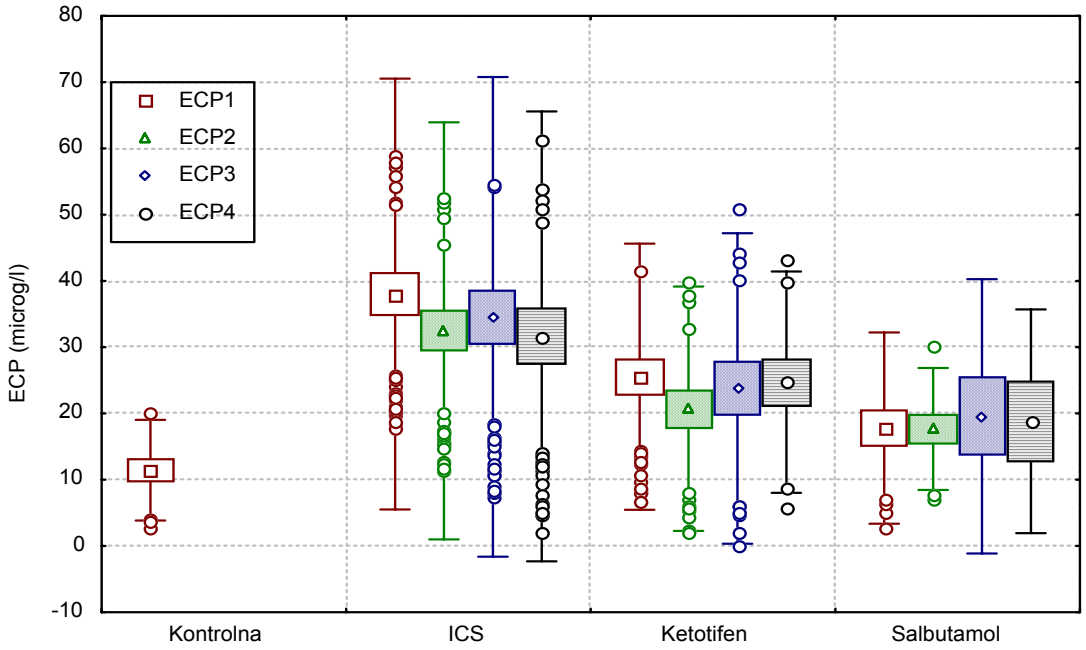
Tablica 15. Vrijednosti ECP (µg/l) u krvi djece s astmom i Kontrolnoj skupini tijekom liječenja (X±SD) prikazane za 4 mjerenja (ECP1 do ECP4).

	ECP1	ECP2	ECP3	ECP4
Kontrolna	11.45±7,6			
ICS	38.02±32,5***	32.5±31.5***	34.6±36.2***	31.6±33.9***
Ketotifen	25.5±20.1	20.7±18.4	24.5±23.4	24.7±16.7
Salbutamol	17.8±14.4	17.7±9.2	19.6±20.7	18.8±16.9

Razina značajnosti: ***p<0.001.

Prema Kruskal-Wallisu, statistički su značajno povišene vrijednosti ECP za sva 4 merenja u ICS skupini, uz velike SD, što je posljedica rasapa individuallnih vrijednosti ECP (χ^2=37.7, p<0.0001).

Najviše srednje vrijednosti ECP u ICS skupini govore za korelaciju razine ECP u krvi i težine bolesti (Tablica 15., Slika 20.). Taj se odnos održava tijekom liječenja, što može biti posljedica hipotretiranosti djece u ICS skupini, uz perzistiranje alergijske upale.



Slika 20. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja ECP (ECP1 do ECP4) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.

Promjenu kretanja koncentracije serumskog ECP (ECP1 do ECP4) tijekom liječenja analizirao sam posebno za svaku od ispitivanih skupina.

Friedmanovom analizom varijance za **ICS skupinu** ustvrdio sam da tijekom liječenja dolazi do statistički značajanog sniženja vrijednosti ECP-a (ECP1 do ECP4, χ^2=13.28, p=0.004).

Tablica 16. Promjene ECP (μg/l) tijekom liječenja u ICS skupini.

	ECP1	ECP2	ECP3	ECP4
x±SD	38.02±32,5**	32.5±31.5	34.6±36.2	31.6±33.9**
M	28.3	22.9	23.2	21.1
Q_1- Q_2	15.5-56.9	11.9-41.8	14.5-38.5	12.3-36.4
Raspon	2.9-193	2.8-200	2-200	2-200

X±SD: srednja vrijednost ± standardna devijacija, M: medijan, Q_1: donja (25. perc.), Q_2: gornja kvartila (75. perc.), Raspon: najniža i najviša vrijednost. Razina značajnosti: **p<0.01.

Wilcoxonovim testom ustvrdio sam statistički značajno sniženje ECP2 prema ECP1 (Z=2.5, p=0.0011) te ECP4 prema ECP2 (Z=2.3, p=0.0023).

Identična analiza provedena u **Ketotifen skupini** pokazala je da ne postoji statistički značajna razlika između ECP1, ECP2, ECP3 i ECP4 (χ^2=2.92, p=0.4).

Tablica 17. Promjene ECP (μg/l) tijekom liječenja u Ketotifen skupini.

	ECP1	ECP2	ECP3	ECP4
X±SD	25.5±20.1	20.7±18.4	24.5±23.4	24.7±16.7
M	19.5	14.2	15.4	22
Q_1- Q_2	8.6-38.6	10.2-24.9	7.9-35.9	13.2-28.3
Raspon	2.2-76.1	2-83.4	2-95.4	5.9-77

X±SD: srednja vrijednost ± standardna devijacija, M: medijan, Q_1: donja (25. perc.), Q_2: gornja kvartila (75. perc.), Raspon: najniža i najviša vrijednost.

Analiza provedena u **Salbutamol skupini** pokazala je da ne postoji statistički značajna razlika između: ECP1, ECP2, ECP3 i ECP4 (χ^2=1.27, p=0.53).

Tablica 18. Promjene ECP (μg/l) tijekom liječenja u Salbutamol skupini.

	ECP1	ECP2	ECP3	ECP4
X±SD	17.8±14.4	17.7±9.2	19.6±20.7	18.8±16.9
M	12.8	16.4	11	10.1
Q_1- Q_2	8-19	9.7-20.1	7.9-25	5.3-39.1
Raspon	2.8-53.8	7.2-38.8	4.1-81.7	3-42.4

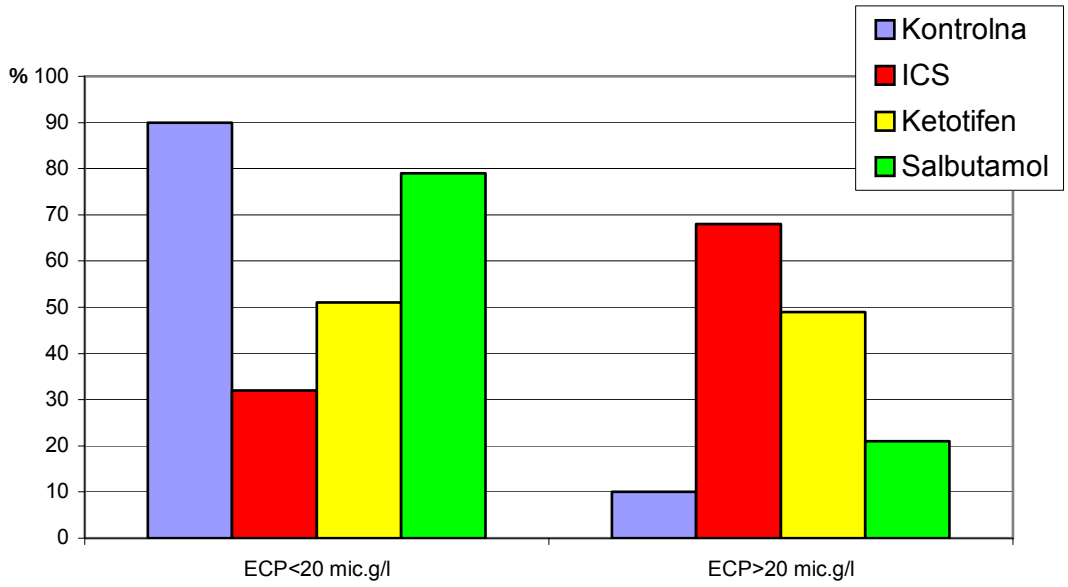
X±SD: srednja vrijednost ± standardna devijacija, M: medijan, Q_1: donja (25. perc.), Q_2: gornja kvartila (75. perc.), Raspon: najniža i najviša vrijednost.

Tablica 19. i Slika 21. prikazuju raspodjelu koncentracije ECP u krvi djece s astmom u odnosu na normalnu vrijednost (20 μg/l).

Tablica 19. Raspodjela ECP u krvi djece s astmom prema normalnoj vrijednosti (<20μg/l) .

	Kontrolna		ICS		Ketotifen		Salbutamol		Ukupno	Astma ukupno	
	n	%	n	%	N	%	n	%	n	n	%
ECP<20 μg/l	18	90	37	32	27	51	23	79	105	87	43.9
ECP>20 μg/l	2	10	79	68	26	49	6	21	113	111	56.1
Ukupno	20	100	116	100	53	100	29	100	218	198	100

10% djece u Kontrolnoj skupini ima vrijednost ECP iznad normalne razine (20 μg/l), dok taj postotak u ICS skupini iznosi 68%, a za Astma skupinu (ukupno): 56.1%. (Tablica 19., Slika 21.).



Slika 21. Raspodjela koncentracije ECP u krvi djece s astmom u odnosu na normalnu vrijednost.

Tablica 20. Osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV za ECP u skupinama djece s astmom.

	Astma
Osjetljivost (%)	56.1
Specifičnost (%)	90
PPV (%)	98.2
NPV (%)	17.1

PPV: pozitivna prediktivna vrijednost, NPV: negativna prediktivna vrijednost.

Osjetljivost ECP je visoka (56.1%), uz još veću specifičnost (90%) i PPV za dg. astme (98.2%). NPV (17.1%) je niska.

5.1.3. MIJELOPEROKSIDAZA (MPO)

Tijekom liječenja djece s astmom, nadzirao sam koncentraciju MPO u krvi a nalaze prikazao u rasponu MPO1 do MPO3 (Tablica 21., Slika 22.).

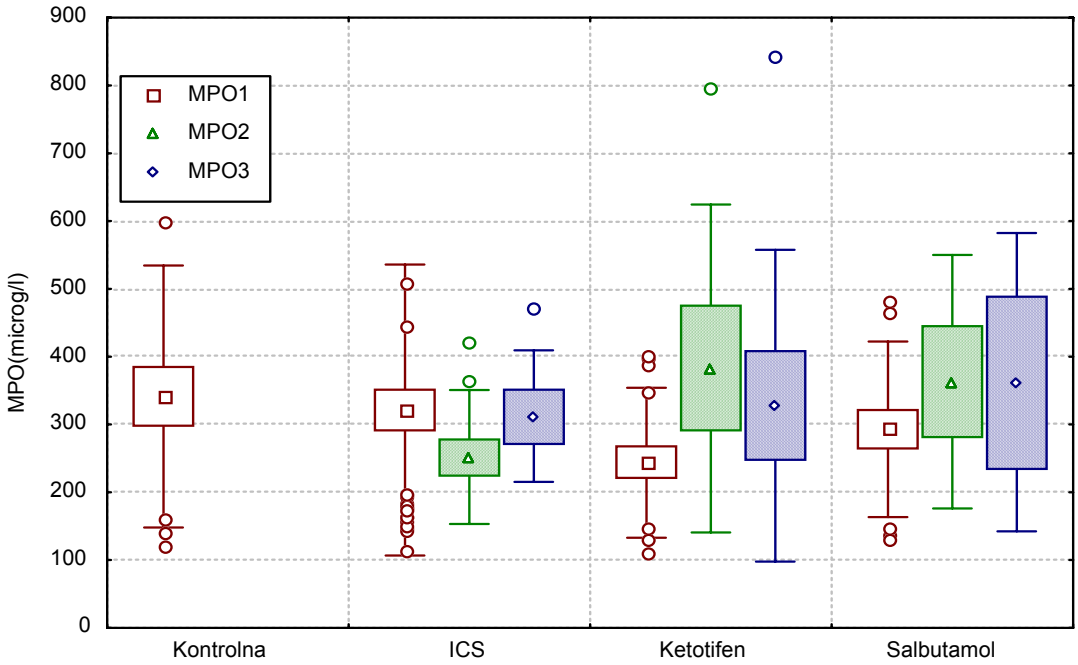
Tablica 21. Koncentracija MPO (μg/l) u krvi u djece s astmom i Kontrolnoj skupini tijekom liječenja (1. do 3. mjerenje, MPO1 do MPO3).

		Kontrolna	ICS	Ketotifen	Salbutamol
MPO 1	X±SD	341.1±193.2	321.2±214.5	243.5±110.6	292.5±129.5
	M	292.5	259.5	236.7	266
	Q_1- Q_2	204.8-410.5	174-382.5	170.3-321.1	181.5-384
	R	122-848.5	87.5-971.5	17.5-450	129-600
MPO 2	X±SD		251.9±98.8	382.6±241.9	363.1-187
	M		229	302	309
	Q_1- Q_2		174.8-229	212-602	208.8-544.5
	R		146.5-443	95.4-796.5	126-614.5
MPO 3	X±SD		312.3±96.9	327.6±229.9	362.3±220
	M		280.5	225	295.5
	Q_1- Q_2		251.6-398.1	193.6-426.9	183.5-608
	R		196.5-473.5	172.5-844.5	183.5-608

ICS: djeca liječena inhalacijskim kortikosteroidom, X±SD: srednja vrijednost ± standardna devijacija, M: medijan, Q_1: donja (25. perc.), Q_2: gornja kvartila (75. perc.), R: najniža i najviša vrijednost.

Kruskal-Wallis-ovom analizom ustvrdio sam kako nema značajne razlike MPO1 između skupina djece s astmom i Kontrolne skupine (χ^2=2.33, p=0.27), MPO2 (χ^2=2.62, p=0.27) i MPO3 (χ^2=0.6, p=0.74).

Na Slici 22. prikazane su koncentracije MPO u krvi tijekom promatranog perioda u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom. Uočljivo je kako nema razlike razine MPO između skupina.



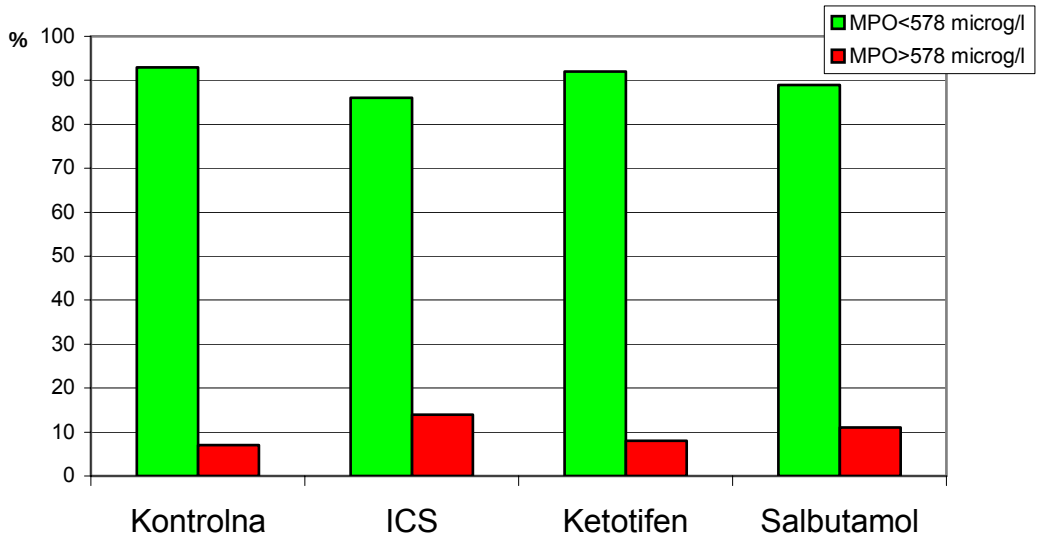
Slika 22. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja MPO (MPO1 do MPO3) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.

Procjenu vrijednosti određivanja sMPO u djece s astmom odredio sam usporedivši razinu sMPO među različitim skupinama djece s astmom i u Kontrolnoj skupini u odnosu na normalnu razinu u krvi (578 μg/l, Tablica 22., Slika 22.1.), iz čega sam izračunao osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV (Tablica 23.).

Tablica 22. Raspodjela vrijednosti MPO u krvi djece s astmom i Kontrolnoj skupini prema normalnoj vrijednosti (578 μg/l).

	Kontrolna		ICS		Ketotifen		Salbutamol		Ukupno	Astma ukupno	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	n	%
MPO<578 μg/l	38	93	44	86	36	92	24	89	142	104	89
MPO>578 μg/l	3	7	7	14	3	8	3	11	16	13	11
Ukupno	41	100	51	100	39	100	27	100	158	117	100

7% djece u Kontrolnoj i 11% u Astma skupini imaju povišene vrijednosti MPO, što govori u prilog nedovoljne osjetljivosti testa.



Slika 22.1. Raspodjela koncentracije MPO u krvi djece s astmom i Kontrolnoj skupini u odnosu na normalnu vrijednost.

Tablica 23. Osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV za MPO u djece s astmom.

	Astma
Osjetljivost (%)	11.1
Specifičnost (%)	92.7
PPV (%)	81.3
NPV (%)	26.7

PPV: pozitivna prediktivna vrijednost, NPV: negativna prediktivna vrijednost.

Osjetljivost MPO u djece s astmom je izrazito niska (11.1%), uz visoku specifičnost (92.7%) i PPV (81.3%). NPV vrijednost je niska (26.7%).

5.2. FIZIOLOŠKI MARKERI

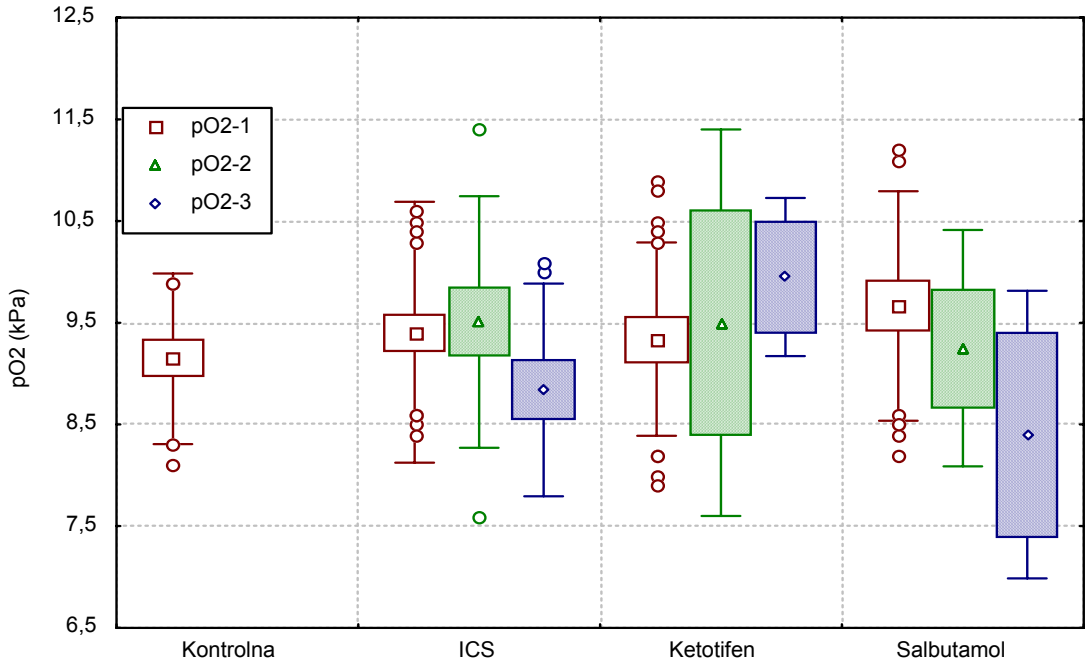
5.2.1. ACIDOBAZNI STATUS (ABS)

Na početku istraživanja odredio sam: Sat.O_2, pO_2, pH i pCO_2 u svih ispitanika. U skupinama djece s astmom, ponavljao sam mjerenja navedenih parametara tijekom liječenja. Rezultati 1., 2. i 3. mjerenja prikazani su u Tablici 24.

Tablica 24. Rezultati ponavljanih mjerenja (1.-3.) ABS (Sat. O_2, pO_2, pH i pCO_2) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja..

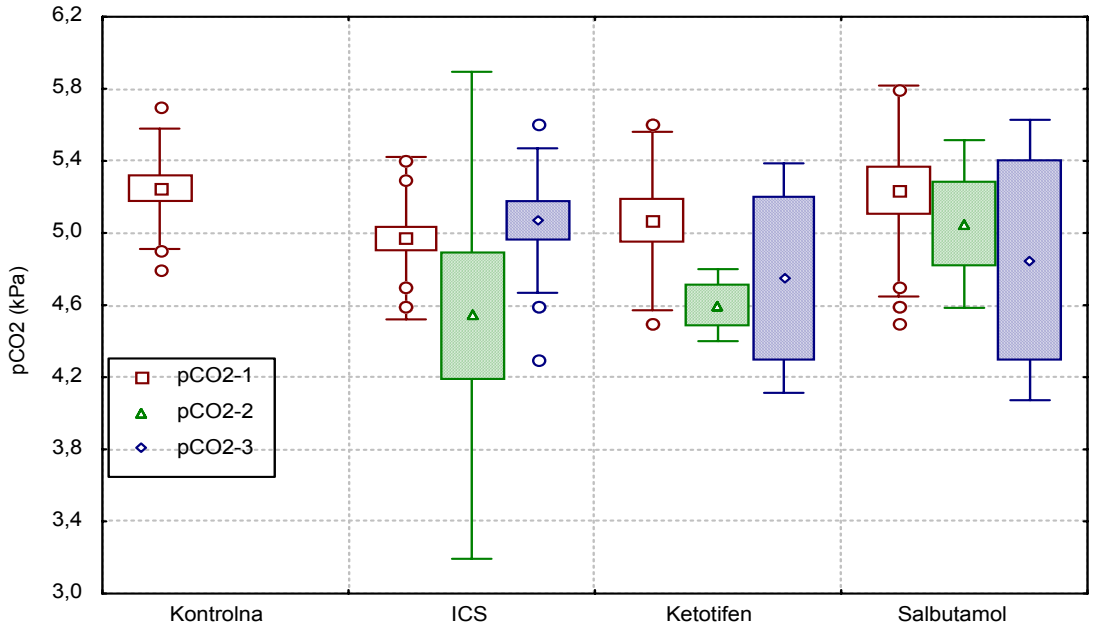
		Kontrolna	ICS	Ketotifen	Salbutamol	p
Sat.$O_2$1	X±SD	93±1.94	93.4±2.74	93.3±2.44	93.7±2.24	0.74
	M	93.1	93.9	93.3	94.1	
	Q_1- Q_2	92.2-94.5	92-95.5	91.8-95.6	91.5-95.9	
	R	87.7-96.4	84.3-97.1	88.2-96.4	89.4-96.5	
Sat.$O_2$2	X±SD		93.5±3.19	93.8±2.75	93±3.35	0.95
	M		94.8	93.2	94.2	
	Q_1- Q_2		91.97-95.5	91.4-96.8	89.5-95.4	
	R		84.6-96.5	91.4-96.8	88.3-95.4	
$SatO_2$3	X±SD		92.6±2.46	95.1±0.28	90.45-6.3	0.22
	M		93.6	95.1	90.45	
	Q_1- Q_2		90.6-94.4	84.9-95.3	86-94.9	
	R		87.2-95.7	84.9-95.3	86-94.9	
$PO_2$1	X±SD	9.15±0.84	9.4±1.28	9.34±0.95	9.67±1.13	0.69
	M	9.1	9.2	9.3	9.3	
	Q_1- Q_2	8.58±9.6	8.6-10.3	8.5-10.3	8.65-10.4	
	R	7.3±10.9	6.9-12	7.9-10.9	8.2-12.3	
$PO_2$2	X±SD		9.5±1.24	9.5±1.9	9.25±1.16	0.93
	M		9.65	9	9.45	
	Q_1- Q_2		9.13-10.3	7.9-11.6	8.1-10.25	
	R		6.7-11.4	7.9-11.6	7.7-10.4	
$PO_2$3	X±SD		8.84±1.05	9.95±0.78	8.4±1.4	0.29
	M		8.8	9.95	8.4	
	Q_1- Q_2		8.05-9.75	9.4-10.5	7.4-9.4	
	R		6.6-10.1	9.4-10.5	7.4-9.4	
PH1	X±SD	7.39±0.042	7.39±0.038	7.4±0.044	7.38±0.04	0.71
	M	7.39	7.39	7.38	7.39	
	Q_1- Q_2	7.38-7.42	7.37-7.42	7.35-7.43	7.34-7.41	
	R	7.26-7.43	7.3-7.48	7.3-7.45	7.29-7.45	
PH2	X±SD		7.39±0.054	7.4±0.025	7.38±0.02	0.79
	M		7.39	7.4	7.38	
	Q_1- Q_2		7.33-7.43	7.38-7.43	7.36-7.4	
	R		7.3-7.48	7.38-7.43	7.36-7.4	
PH3	X±SD		7.4±0.024	7.4±0.035	7.38±0.08	0.84
	M		7.4	7.4	7.38	
	Q_1- Q_2		7.39-7.43	7.38-7.43	7.32-7.43	
	R		7.36-7.46	7.38-7.43	7.32-7.43	
$pCO_2$1	X±SD	5.25±0.33	4.97±0.45	5.07±0.49	5.23±0.59	0.014*
	M	5.25	5	5.1	5.25	
	Q_1- Q_2	5-5.5	4.8-5.1	4.78-5.43	4.77-5.5	
	R	0.33-6	4-6.1	3.8-5.9	4-6.4	
$pCO_2$2	X±SD		4.87±0.51	4.6±0.2	5.05±0.47	0.39
	M		4.95	4.6	4.95	
	Q_1- Q_2		4.38-5.33	4.4-4.8	4.68-5.53	
	R		3.9-5.5	4.4-4.8	4.6-5.7	
$pCO_2$3	X±SD		5.07±0.4	4.75±0.64	4.85±0.78	0.63
	M		5.2	4.75	4.85	
	Q_1- Q_2		4.7-5.45	4.3-5.2	4.3-5.4	
	R		4.3-5.6	4.3-5.2	4.3-5.4	

X±SD: srednja vrijednost ± standardna devijacija, M: medijan, Q_1: donja (25. perc.), Q_2: gornja kvartila (75. perc.), R: najniža i najviša vrijednost, p: razina značajnosti.



Slika 23. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja pO_2 (pO_21 do pO_23) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.

Kruskal-Wallis-ovom analizom Sat. i pO_2, pH i pCO_2 nisam našao statistički značajne razlike među skupinama ($p>0,05$), izuzev za pCO_21 ($\chi^2=10.6$, $p=0.014$).



Slika 24. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja pCO_2 (pCO_21 do pCO_23) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.

Mann-Whitney test za pCO_21 potvrdio je veće početne vrijednosti pCO_2 u Kontrolnoj i Salbutamol skupini, uz niže vrijednosti u ICS skupini (Z=3.14, p=0.002), ali kako su sve vrijednosti unutar referentnih, razliku možemo zanemariti.

5.2.2. SPIROMETRIJA I KRIVULJA PROTOK-VOLUMEN

Analizom predviđenih vrijednosti svih ispitivanih parametara Kruskal-Wallis-ovim testom u skupinama djece s astmom (ICS, Ketotifen i Salbutamol) i Kontrolnoj skupini, našao sam da ne postoji statistički značajna razlika među skupinama za:

-FVC-pred. (χ^2=2.49, p=0.48),
-FEV_1-pred (χ^2=2.7, p=0.44),
-FEF_{75}-pred. (χ^2=4.87, p=0.18),
-FEF_{50}-pred. (χ^2=4.18, p=0.24),
-FEF_{25}-pred. (χ^2=4.2, p=0.24),

što govori o ujednačenosti skupina u svim fazama ispitivanja, dok se

- FEV_1%FVC značajno razlikuje između skupina (χ^2=25, p<0.0001).

S obzirom na male SD, kada se uspoređuju predviđene vrijednosti FEV_1%FVC između skupina (čije SV±2SD padaju sve unutar normalnog raspona referentnih vrijednosti), dobije se statistički izražena razlika koja u kliničkoj praksi nema značenja te je možemo zanemariti.

Na početku istraživanja odredio sam spirometrijske i parametre KP-V: FVC, FEV_1, FEF_{75}, FEF_{50}, FEF_{25} i FEV_1%FVC u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom. Tijekom liječenja ponavljao sam mjerenja (1 do 4 puta) prethodno navedenih parametara u skupinama djece s astmom.

5.2.2.1. Forsirani vitalni kapacitet (FVC)

Rezultati mjerenja FVC u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom prikazani su u Tablici 25. i Slici 25.

Tablica 25. Prikaz FVCpred., FVC, FVC%, FVCv i FVCv% u *l* i postotku norme po Knudsonu u djece s astmom i Kontrolnoj skupini tijekom liječenja (X±SD).

Skupina	Mjer.	**FVCpred.**	**FVC**	**FVC%**	**FVCv**	**FVCv%**
Kontrolna	1.	2.76±0.71	2.6±0.74***	94.37±10.17	2.69±0.74	96.6±10.8
ICS	1.	2.64±0.82	2.27±0.98	84.24±15.9***	2.3±0.96*	87.3±15.4***
	2.	2.79±0.85	2.51±1.11	88.12±16.87	2.64±1.08	92.63±14.17
	3.	2.92±0.88	2.69±1.1	90.93±16.23	2.83±1.09	94.72±15.22
	4.	3.1±0.87	2.82±0.99	90.72±14.38	2.9±1.04	92.31±13.76
Ketotifen	1.	2.62±0.95	2.33±0.92	90.3±14.48	2.41±0.95	92.01±13.83
	2.	2.86±0.93	2.68±1.01	92.27±14.16	2.69±1.02	92.94±14.76
	3.	3.12±1.03	2.94±1.14	92.63±16.32	3.02±1.16	94.5±13.99
	4.	3.16±1.09	3.06±1.27	93.74±12.98	2.96±1.14	94.45±12.9
Salbutamol	1.	2.67±0.63	2.35±0.68	86.31±10.45	2.39±0.76	86.2±10.7***
	2.	2.98±1.03	2.71±1.13	90.12±15.85	2.77±1.16	92.27±16.47
	3.	3.18±1.01	2.98±1.18	91.62±11.98	3.01±1.14	93.38±9.46
	4.	3.2±0.78	2.98±1.01	90.76±14.23	3.08±0.87	94.11±12.29

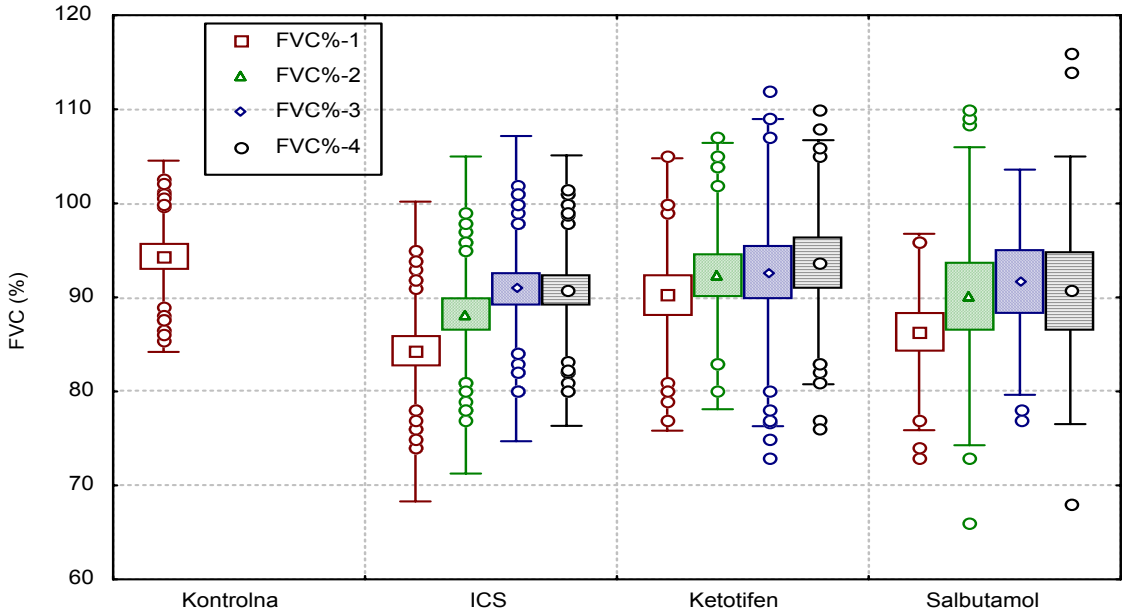
FVCpred.: predviđena vrijednost po Knudsonu, FVC: forsirani vitalni kapacitet (*l*), FVC%: FVC u postotku norme po Knudsonu, FVCv: FVC poslije bronhodilatacijskog testa (*l*), FVCv%: FVC poslije BT u postotku norme po Knudsonu, Mjer.: pojedinačna mjerenja (1.,2.,3. i 4.) tijekom liječenja; razina značajnosti: *p<0.05, ***p<0.001.

U Kontrolnoj skupini Studentovim T-testom ustvrdio sam statistički značajnu razliku FVCpred.prema FVC (T=4.34, p<0.0001). Srednja vrijednost razlike FVC Kontrolne skupine i predviđene vrijednosti po Knudsonu iznosi: 0.16±0,29 (raspon: 0.085-0.23).

Analizom varijance našao sam da nema značajne razlike među ispitivanim skupinama za: FVC1, FVC2, FVC3 i FVC4 (p> 0.05).

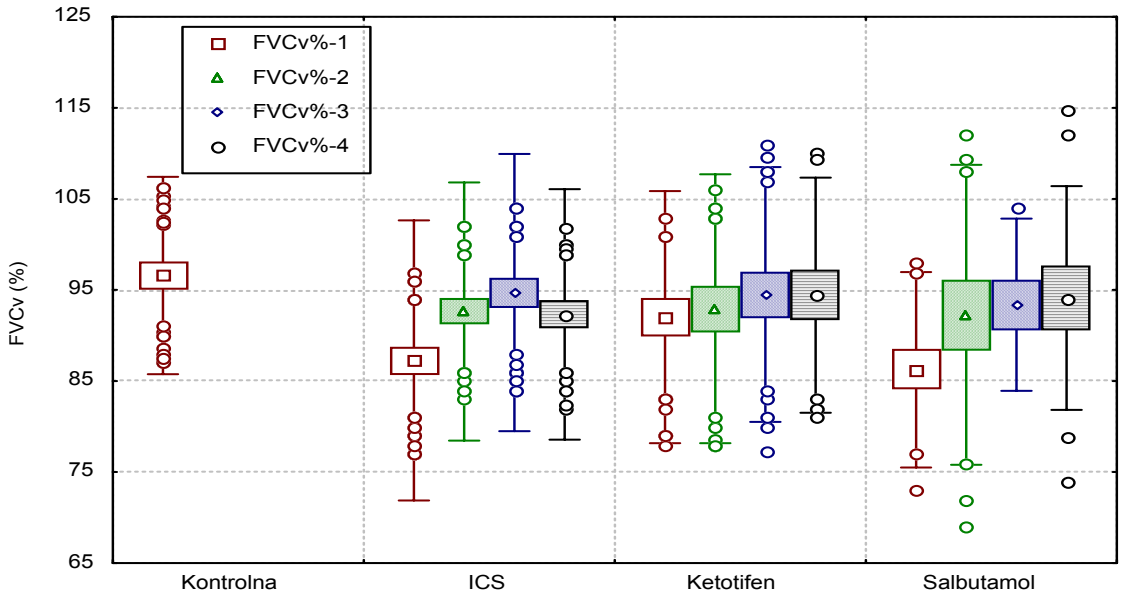
FVC%1 je statistički značajno snižen u ICS prema Kontrolnoj skupini (F=7.55, p<0.0001), dok se FVC%2, FVC%3 i FVC%4 ne razlikuju (p>0.05).

Značajno niže početne vrijednosti FVC%1 u ICS prema Kontrolnoj skupini se u kasnijim mjerenjima više ne pokazuju (Tablica 25., Slika 25.), što je najvjerojatnije posljedica porasta vrijednosti FVC uslijed liječenja IS.



Slika 25. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja FVC (% prema normi po Knudsonu, FVC%1 do FVC%4) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.

Poslije BT našao sam značajno niže vrijednosti FVCv1 u ICS prema Kontrolnoj skupini (F=2.7, p=0.046). Za FVCv2, FVCv3 i FVCv4 ne postoji razlika među skupinama (p>0.05).



Slika 26. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja FVC (% prema normi po Knudsonu) poslije bronhodilatacijskog testa (FVCv%1 do FVCv%4) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.

FVCv%1 značajno je niži u ICS prema Kontrolnoj skupini, kao i Salbutamol prema Kontrolnoj skupini (F=7.1, p=0.000, Tablica 25., Slika 26.). Za FVCv%2, FVCv%3 i FVCv%4 razlika nije značajna (p>0.05).

Navedena razlika očito je odraz nižih početnih vrijednosti FVC1 koje se tijekom liječenja značajno povećavaju pa se razlika više ne prikazuje.

Nadalje sam analizom varijance s ponavljanjem našao kako unutar svake skupine djece s astmom dolazi do značajnog povećanja vrijednosti FVC između pojedinih mjerenja (FVC1↗FVC2↗FVC3↗FVC4, ICS: F=47.9, p<0.0001, Ketotifen: F=37.7, p<0.0001 i Salbutamol skupina: F=9.76, p<0.0001). Identične se promjene odražavaju i za FVC% (ICS: F=6.8, p<0.0001, Ketotifen: F=3.3, p=0.03 i Salbutamol: F=3.7, p=0.024).

Usporedbom: FVCv1, FVCv2, FVCv3 i FVCv4 dobije se statistički značajan porast vrijednosti za sve ispitivane skupine (ICS: F=71.3, p<0.0001, Ketotifen: F=38, p<0.0001 i Salbutamol: F=8.11, p<0.001). Isto se nalazi i pri poređenju FVCv%1 do FVCv%4 (ICS: F=11.8, p<0.0001, Ketotifen: F=3.91, p=0.014 i Salbutamol: F=3.88, p=0.02).

Uočljivo je kako se ispitivane skupine djece s astmom pod različitim terapijskim tretmanom međusobno ne razlikuju, a unutar svake skupine dolazi do značajnog povećanja vrijednosti FVC i FVC% tijekom liječenja.

Analizu razlika mjerenja prije i nakon bronhodilatacijskog testa (FVCv-FVC) za sva 4 mjerenja unutar skupina djece s astmom i u Kontrolnoj skupini prikazao sam u Tablici 26.

Tablica 26. Razlika mjerenja FVCv-FVC (*l*) i FVCv%-FVC% prije i nakon bronhodilatacijskog testa (x±SD) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom.

	Kontrolna	ICS	Ketotifen	Salbutamol
FVCv1-FVC1	0.074±0.14***	0.055±0.25*	0.078±0.27	0.062±0.19
FVCv2-FVC2		0.12±0.26***	0.015±0.13	0.024±0.15
FVCv3-FVC3		0.11±0.19***	0.043±0.17	0.025±0.13
FVCv4-FVC4		0.078±0.3*	0.031±0.18	0.025±0.31
FVCv%1-FVC%1	2.2 ±6.3**	2.94±6.6***	1.71±6.78	0.71±5.2
FVCv%2-FVC%2		4.37±9.6***	0.82±4.68	1.65±6.15
FVCv%3-FVC%3		3.61±7.02***	1.31±6.03	1.76±4.17
FVCv%4-FVC%4		1.98±8.42*	1.02±5.2	3.35±7.85

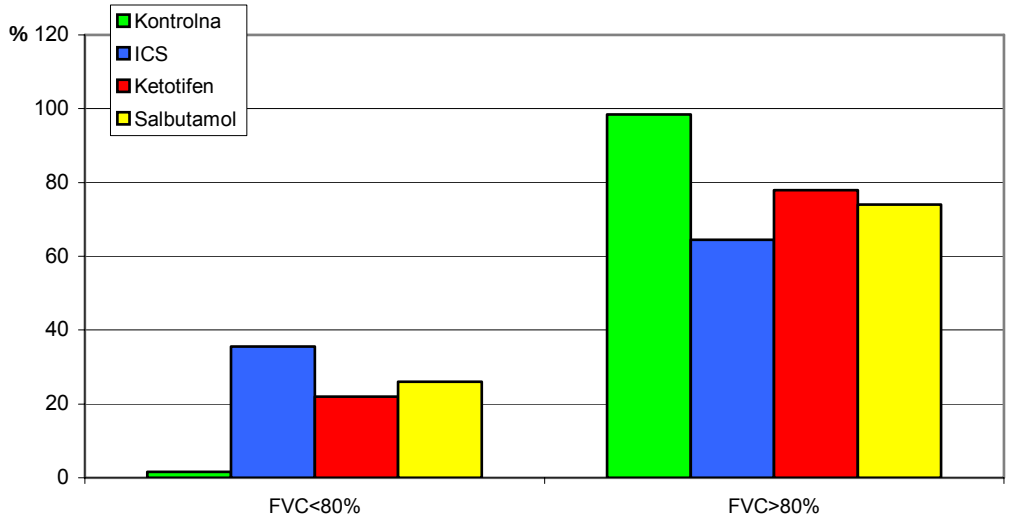
FVC: forsirani vitalni kapacitet (*l*), FVC%: FVC u postotku norme po Knudsonu, FVCv: FVC poslije bronhodilatacijskog testa (*l*), FVCv%: FVC poslije BT u postotku norme po Knudsonu; razina značajnosti: *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001. Parametri su označeni od 1 do 4, kako su rađena pojedinačna mjerenja tijekom liječenja.

Najznačajnija povećanja vrijednosti FVC nakon BT izražena su u ICS skupini za sva mjerenja, što govori o reverzibilnosti bronhoopstrukcije.

Tablica 27. Raspodjela FVC u djece s astmom i Kontrolnoj skupini prema normalnoj vrijednosti (>80% norme po Knudsonu).

	Kontrolna		ICS		Ketotifen		Salbutamol		Ukupno		Astma	
	n	%	n	%	N	%	n	%	n	%	n	%
FVC%<80%	1	1.6	38	35.5	10	22	7	26	56	23	55	30.5
FVC>80%	61	98.4	69	64.5	36	78	20	74	186	77	125	69.5
Ukupno	62	100	107	100	46	100	27	100	242	100	180	100

Nema značajne razlika između Kontrolne skupine i normi po Knudsonu (od 62 djece svega 1 je imalo FVC<80% ili 1,6%), što ukazuje na podudarnost mjerenja FVC naše zdrave djece s predviđenim vrijednostima po Knudsonu (Tablica 27., Slika 27.).



Slika 27. Raspodjela FVC u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom prema normalnoj vrijednosti (>80% predviđene vrijednosti po Knudsonu).

U ICS skupini 35.5%, u Ketotifen 22%, Salbutamol 26% i u Astma skupini (ukupno): 30.5% ispitanika imalo je FVC ispod granice normalne vrijednosti (Tablica 27., Slika 27.). Uočljivo je podudaranje pada postotka sniženih vrijednosti FVC sa težinom astme u skupinama (od ICS prema Salbutamol i Ketotifen).

Tablica 28. Osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV za FVC u djece s astmom.

	Astma
Osjetljivost (%)	30.6
Specifičnost (%)	98.4
PPV (%)	98.2
NPV (%)	32.8

PPV: pozitivna prediktivna vrijednost, NPV: negativna prediktivna vrijednost.

Specifičnost FVC (98.4%) i PPV (98.2%) u djece s astmom jako je visoka, dok su osjetljivost (30.6%) i NPV(32.8%) niski.

5.2.2.2. Forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi (FEV_1)

Rezultati mjerenja FEV_1 u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja, prikazani su u Tablici 29. i Slici 28.

Tablica 29. Prikaz FEV_1pred., FEV_1, FEV_1%, FEV_1v i FEV_1v% u *l* i postotku norme po Knudsonu u djece s astmom i Kontrolnoj skupini tijekom liječenja (X±SD).

Skupina	Mjer.	**FEV_1pred.**	**FEV_1**	**FEV_1%**	**FEV_1v**	**FEV_1v%**
Kontrolna	1.	2.29±0.6	2.37±0.63	104.1±13.1	2.39±0.65	104.6±13.9
ICS	1.	2.25±1.13	1.85±0.8***	84.2±19.8***	2 ±0.84*	89.7±20.2***
	2.	2.32±0.74	2.14±0.94	89.68±18.43*	2.29±0.94	96.43±15.66
	3.	2.66±2.15	2.25±0.9	91.38±16.17	2.45±0.93	98.62±15.78
	4.	2.59±0.78	2.3±0.63*	90.73±15.2**	2.51±0.72	96.12±13.63
Ketotifen	1.	2.16±0.79	2.19±0.82	97.82±14.21	2.31±0.84	104.4±13.02
	2.	2.35±0.82	2.44±0.89	97.76±15.2	2.54±0.92	101.9±16.53
	3.	2.61±0.89	2.61±0.9	95.07±18.71	2.78±0.94	99.1±13.9
	4.	2.64±0.92	2.82±1.02	102.28±12.43	2.72±0.99	102.4±13.4
Salbutamol	1.	2.1±0.56	2.02±0.59	91.1±14.1***	2.12±0.64	90.3±13.02***
	2.	2.48±0.87	2.44±1.04	97.7±15.7	2.49±1.05	102.99±14.9
	3.	2.62±0.85	2.48±0.92	93.4±15.67	2.48±0.82	94.9±9.8
	4.	2.75±0.59	2.61±0.7	95.96±14.67	2.78±0.68	98.8±14.67

FEV_1pred.: predviđene vrijednosti po Knudsonu, FEV_1: forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi (*l*), FEV_1%: FEV_1 u postotku norme po Knudsonu, FEV_1v: FEV_1 poslije bronhodilatacijskog testa (*l*), FEV_1v%: FEV_1 poslije BT u postotku norme po Knudsonu, Mjer.: pojedinačna mjerenja (1.,2.,3. i 4.) tijekom liječenja; razina značajnosti: *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

Analiza varijance između skupina djece s astmom i Kontrolne skupine pokazala je:

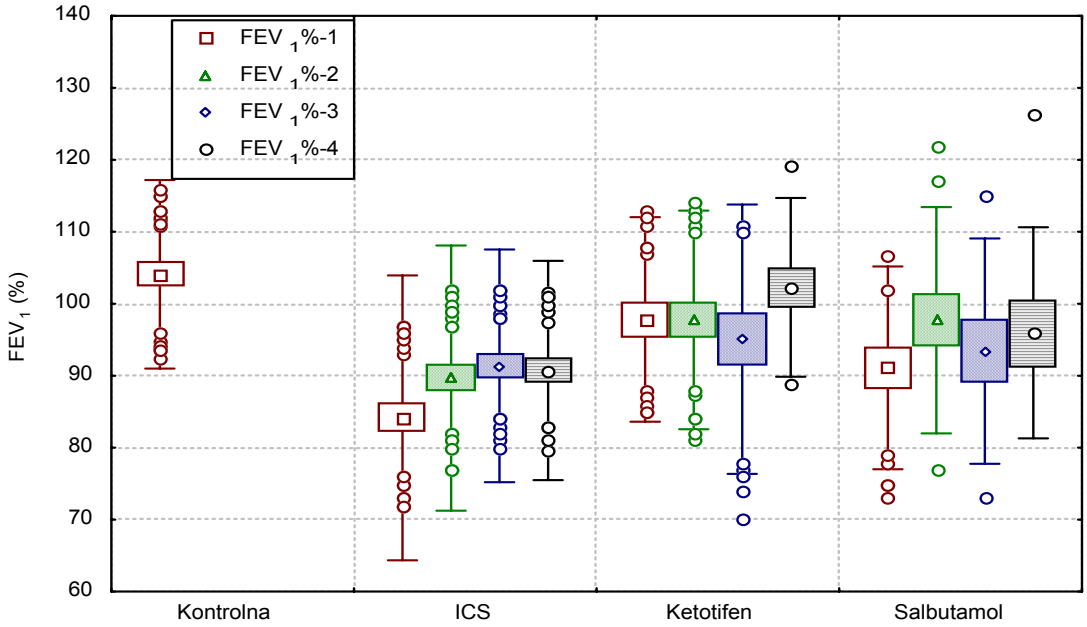
-$FEV_1$1 je statistički značajno niži u ICS prema Kontrolnoj skupini (F=6.82, p<0.0001),

-$FEV_1$4 je značajno niži u ICS prema Ketotifen skupini (F=4.25, p=0.017).

-FEV_1%1 značajno je niži u ICS prema Kontrolnoj i Ketotifen skupini, kao i u Salbutamol prema Kontrolnoj skupini (F=19.1, p<0.0001),

-FEV_1%2 značajno je niži u ICS prema ostalim skupinama (F=4.02, p=0.02),

-FEV_1%4 je značajno niži u ICS prema ostalim skupinama (F: 5.13, p: 0.007).

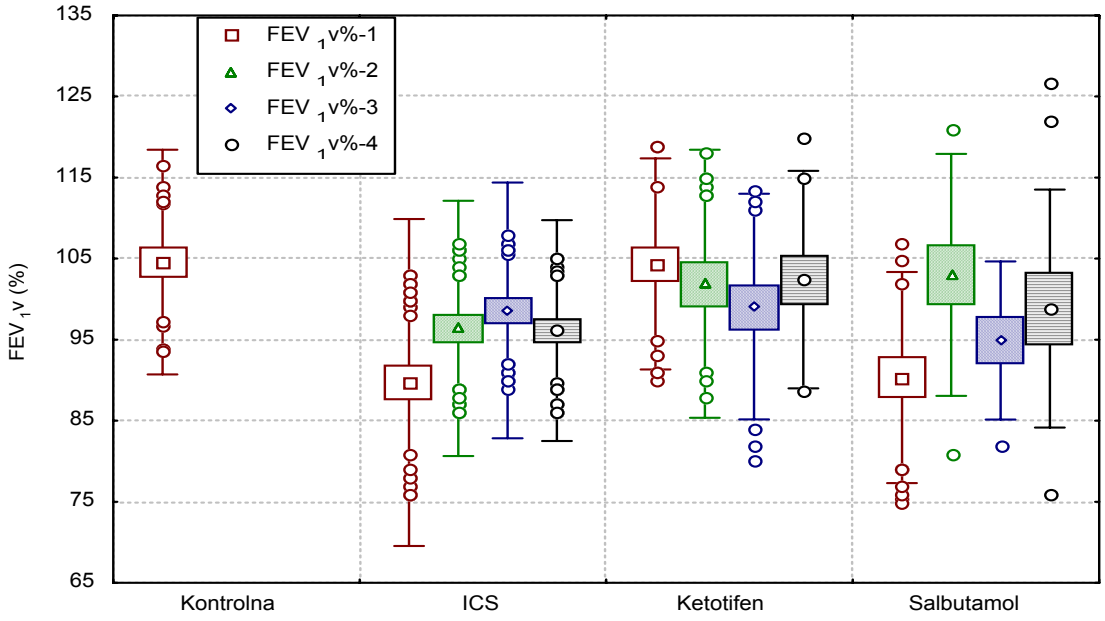


Slika 28. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja FEV_1 (postotak norme po Knudsonu, FEV_1%1 do FEV_1%4) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.

Nakon bronhodilatacijskog testa (Slika 29.):

-FEV_1v1 značajno je niži u ICS prema Kontrolnoj skupini (F: 3.9, p: 0.01),

-FEV_1%v1 značajno je niži u ICS prema Kontrolnoj i Ketotifen skupini, kao i Salbutamol prema Kontrolnoj skupini (F=13.9, p<0.0001).



Slika 29. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja FEV_1 (postotak norme po Knudsonu) poslije bronhodilatacijskog testa (FEV_1v%1 do FEV_1v%4) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.

Unutar ispitivanih skupina djece s astmom analizom varijance s ponavljanjem ustvrdio sam:

porast mjerenih vrijednosti FEV_1 tijekom liječenja (u ICS: F=37.5, p<0.0001, Ketotifen: F=22.5, p<0.0001 i Salbutamol skupini: F=10.02, p=0.005),

porast FEV_1% (u ICS: F=4.45, p=0.005 i Salbutamol skupini: F=5.4, p=0.005), ali ne i u Ketotifen skupini (F=2.3, p=0.09),

porast FEV_1v unutar sve 3 skupine djece s astmom tijekom liječenja (p<0.0001),

porast FEV_1v% (u ICS: F=10.1, p=0.000 i Salbutamol skupini: F=5.6, p=0.006), ali ne i u Ketotifen skupini (F=1.3, p=0.29).

Analiza razlika FEV_1% prije i poslije bronhodilatacijskog testa (FEV_1v% - FEV_1%) unutar svake skupine djece s astmom i u Kontrolnoj skupini Student-T testom dala je sljedeće rezultate (Tablica 30.):

Tablica 30. Razlika mjerenja FEV_1 (*l*) i FEV_1% [prije i nakon bronhodilatacijskog testa (x±SD)] u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom

	Kontrolna	ICS	Ketotifen	Salbutamol
FEV_1v1-$FEV_1$1	0.024±0.15	0.13±0.18***	0.11±0.17***	0.054±0.16
FEV_1v2-$FEV_1$2		0.16±0.29***	0.13±0.22**	0.039±0.16
FEV_1v3-$FEV_1$3		0.18±0.23***	0.17±0.27**	0.092±0.15
FEV_1v4-$FEV_1$4		0.18±0.27***	0.013±0.36	0.17±0.17*
FEV_1v%1-FEV_1%1	0.47 ±6.78	5.37±8.75***	4.71±7.44**	2.43±5.8
FEV_1v%2-FEV_1%2		7.33±11***	5.44±9.46**	2.93±6.32
FEV_1v%3-FEV_1%3		7.18±8.79***	4.93±8.87*	4.78±5.92*
FEV_1v%4-FEV_1%4		6.76±9.76***	1.28±5.15	5.17±5.36*

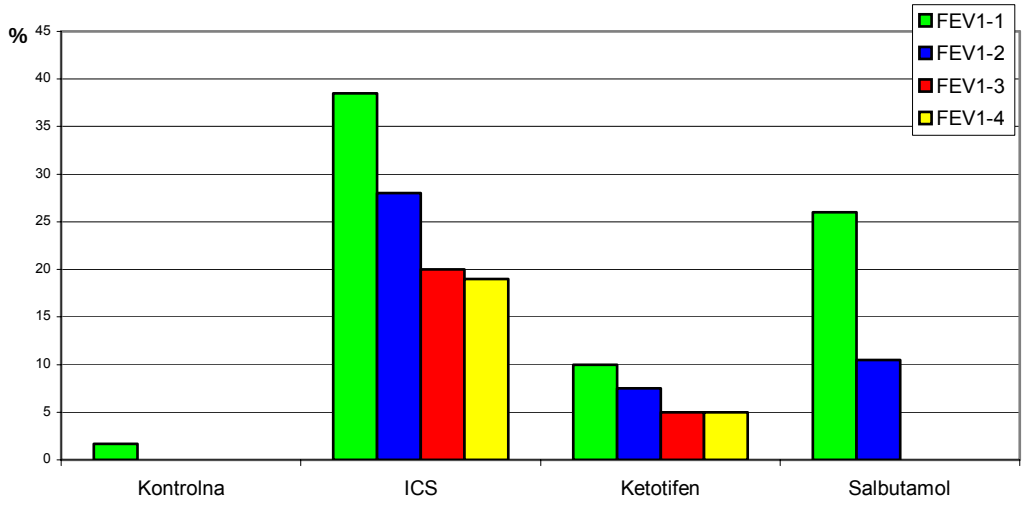
ICS: djeca liječena inhalacijskim kortikosteroidom, FEV_1: Forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi, FEV_1%: FEV_1 u postotku norme po Knudsonu, FEV_1v: FEV_1 poslije bronhodilatacijskog testa (*l*), FEV_1v%: FEV_1 poslije BT u postotku norme po Knudsonu; razina značajnosti: *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001. Parametri su označeni od 1 do 4, kako su rađena pojedinačna mjerenja tijekom liječenja.

Razlika nije značajna u Kontrolnoj skupini (p=0.59), a najizraženija je u ICS skupini (p<0.0001) za sva 4 mjerenja. U Ketotifen skupini značajna je razlika za prva 2 (p<0.01) te za 3. mjerenje (p<0.05), dok za 4. mjerenje nema razlike. U Salbutamol skupini razlika nije značajna za 1. i 2. mjerenje, dok je statistički izražena značajnost za 3. i 4. mjerenje (p<0.05).

Analizom varijance s ponavljanjem ustvrdo sam kako je unutar svake ispitivane skupine djece s astmom došlo do statistički značajnog poboljšanja FEV_1 za svako sljedeće mjerenje ($FEV_1$1↗$FEV_1$2↗$FEV_1$3↗ $FEV_1$4; F=37.3, p<0.0001). Između skupina nije pronađena statistički značajna razlika (F=1.1, p=0.365). Kako su ovo apsolutne vrijednosti, istu sam analizu uradio i za mjerenja izražena u

postotku i ustanovio da kod svake sljedeće kontrole dolazi do poboljšanja (FEV_1%1↗FEV_1%2↗ FEV_1%3↗ FEV_1%4; F=4.86, p=0.003), dok razliku među skupinama nisam dokazao (F=1.16, p=0.33).

Raspodjela vrijednosti FEV_1 u odnosu na normalnu vrijednost (>80% predviđene vrijednosti po Knudsonu) za sve skupine i za ponavljana mjerenja tijekom liječenja prikazana je u tablici 31. i Slici 30.



Slika 30. Raspodjela FEV_1 u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom prema normalnoj vrijednosti (<80% p.v. po Knudsonu).

Tablica 31. Raspodjela FEV_1 u djece s astmom i Kontrolnoj skupini tijekom liječenja (1. do 4. mjerenje) prema normalnoj vrijednosti (>80% predviđene vrijednosti po Knudsonu).

	Skupina									
	Kontrolna		ICS		Ketotifen		Salbutamol		Astma (ukupno)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
$FEV_1$1<80%	1	1.7	40	38.5	4	10	7	26	51	30
$FEV_1$1>80%	59	98.3	64	61.5	35	90	20	74	119	70
Ukupno	60	100	104	100	39	100	27	100	170	100
$FEV_1$2<80%			26	28*	3	7.5	2	10.5	31	20.4
$FEV_1$2>80%			67	72	37	92.5	17	89.5	121	79.6
Ukupno			93	100	40	100	19	100	152	100
$FEV_1$3<80%			20	20*	1	5	0	0	21	16
$FEV_1$3>80%			80	80	19	95	10	100	109	84
Ukupno			100	100	20	100	10	100	130	100
$FEV_1$4<80%			16	19**	1	5	0	0	17	15
$FEV_1$4>80%			67	81	19	95	10	100	96	85
Ukupno			83	100	20	100	10	100	113	100

ICS: djeca liječena inhalacijskim kortikosteroidom. Razina značajnosti: *p<0.05, **p<0.01.

Po Mc.Namara testu došlo je do značajnog poboljšanja za:
$FEV_1$2 prema $FEV_1$1 u ICS skupini (p: 0.05), $FEV_1$3 prema $FEV_1$1 (p=0.016) i
$FEV_1$4 prema $FEV_1$1 (p=0.003)
Za Ketotifen i Salbutamol skupinu nisam dokazao značajnost razlike (p>0.05).

Vidljiv je učinak liječenja u ICS skupini koja je jedina pokazala značajno sniženje broja djece sa FEV_1 ispod referentne vrijednosti u apsolutnim i postotnim vrijednostima.

Iz navedenih podatake izračunao sam osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV za FEV_1 u djece s astmom (Tablica 32.).

Tablica 32. Osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV za FEV_1 u djece s astmom.

	Astma
Osjetljivost (%)	30
Specifičnost (%)	98.3
PPV (%)	98.1
NPV (%)	33,1

PPV: pozitivna prediktivna vrijednost, NPV: negativna prediktivna vrijednost.

Izražena je visoka specifičnost (98.3%) i PPV (98.1%) FEV_1 u djece s astmom, ali i niska osjetljivost (30%) i NPV (33.1).

5.2.2.3. Forsirani ekspiracijski protok pri 75% vitalnog kapaciteta (FEF_{75})

Rezultati mjerenja FEF_{75} u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom promatranog perioda prikazani su u Tablici 33. i Slici 31.

Tablica 33. Prikaz FEF_{75}pred., FEF_{75}, FEF_{75}%, FEF_{75}v i FEF_{75}v% u *l* i postotku norme po Knudsonu u djece s astmom i Kontrolnoj skupini tijekom liječenja (X±SD).

Skupina	Mjer.	FEF_{75}pred.	FEF_{75}	FEF_{75}%	FEF_{75}v	FEF_{75}v%
Kontrolna	1.	4.59±0.88	4.17±1.16	91.8±18.1	4.12±1.2	89.9±18.4
ICS	1.	4.64±1.26	3.45±1.72**	70.4±25.7***	3.28±1.7**	76.6±26.8**
	2.	4.47±1.08	3.33±1.48	74.1±22.3	3.8±1.7	81.75±22.2
	3.	4.67±1.1	3.63±1.49	77.5±20.4	4.1±1.7	85.16±23.2
	4.	4.87±1.13	3.7±1.49	76.7±18.9*	4.2±1.3	83.7±17.35
Ketotifen	1.	4.25±1.16	3.57±1.3	83.57±18.9	3.77±1.3	88.5±18.01
	2.	4.66±1.28	3.82±1.86	82.6±26.5	4.19±1.99	88.58±25.8
	3.	5.03±1.38	4.21±1.77	82.46±25	4.43±1.95	85.73±22.8
	4.	5.05±1.35	4.42±1.5	87.98±17.3	4.41±1.58	89.64±20.2
Salbutamol	1.	4.47±0.93	4.47±0.93	74.66±20.45	3.47±0.97	78.36±20.01
	2.	4.87±1.19	3.31±1.01	82.87±20.4	4.01±2.17	82.41±21.9
	3.	5.12±1.15	4.07±2.01	78.96±19.8	4.15±1.47	82.6±19.3
	4.	5.36±0.89	4.37±1.67	76.87±22.6	4.55±1.25	82.6±17.9

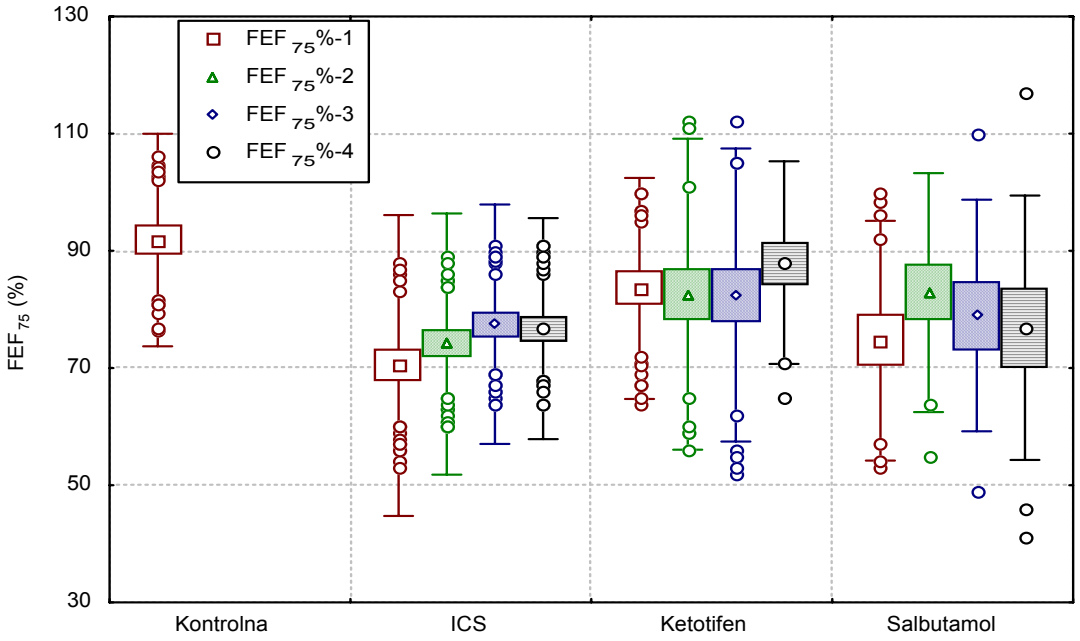
ICS: djeca liječena inhalacijskim kortikosteroidom, FEF_{75}pred.: predviđene vrijednosti po Knudsonu, FEF_{75}: forsirani ekspiracijski protok pri 75% vitalnog kapaciteta (l/s), FEF_{75}%: FEF_{75} u postotku norme po Knudsonu, FEF_{75}v: FEF_{75} poslije bronhodilatacijskog testa, FEF_{75}v%: FEF_{75} poslije BT u postotku norme po Knudsonu, Mjer.: pojedinačna mjerenja (1.,2.,3. i 4.) tijekom liječenja; razina značajnosti: *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

Analizom varijance našao sam:

-značajno niže vrijednosti FEF_{75}1 u ICS prema Kontrolnoj skupini (F=3.88, p=0.01),

-FEF_{75}%1 je značajno niži u ICS prema Kontrolnoj i Ketotifen skupini (F=12.6, p<0.0001),

-FEF_{75}%4 značajno je niži u ICS prema Ketotifen skupini. (F=3.4, p=0.04).

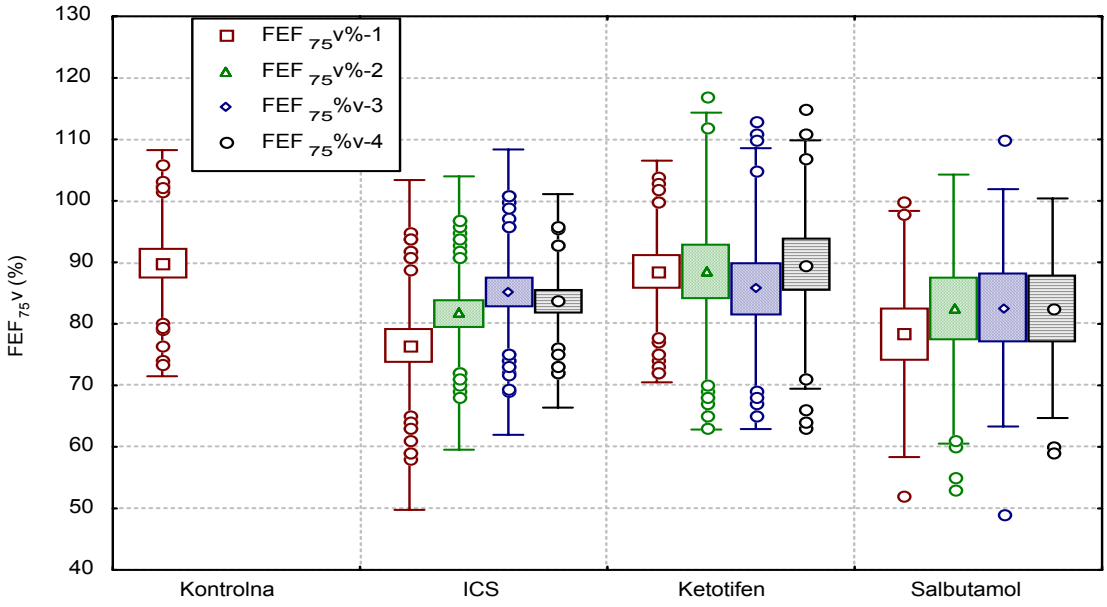


Slika 31. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja FEF_{75} (postotak norme po Knudsonu, FEF_{75}%1 do FEF_{75}%4) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.

Nakon bronhodilatacijskog testa (Slika 32.):

-FEF_{75}v1 značajno je niži u ICS prema Kontrolnoj skupini (F=4.8, p=0.003),

-FEF_{75}v%1 je statistički značajno niži u ICS prema Kontrolnoj i Ketotifen skupini (F=5.7, p=0.001)



Slika 32. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja FEF_{75} (postotak norme po Knudsonu) poslije bronhodilatacijskog testa (FEF_{75}v%1 do FEF_{75}v%4) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.

Uočljive su značajno niže početne vrijednosti $FEF_{75}1$ i $FEF_{75}\%1$ u ICS skupini (Tablica 33., Slika 31.), što se također odražava na njihove niže vrijednosti (u usporedbi s preostalim skupinama) nakon BT (Slika 32.). Kasnije se ta značajna razlika gubi, vjerojatno uslijed porasta vrijednosti FEF_{75} tijekom terapije IS.

Analiza razlika FEF_{75} prije i poslije BT ($FEF_{75}v\%$ - $FEF_{75}\%$) unutar svake skupine djece s astmom i Kontrolne skupine Student-T testom dala je rezultate prikazane u Tablici 34.

Tablica 34. Razlika mjerenja $FEF_{75}v$-FEF_{75} i $FEF_{75}v\%$-$FEF_{75}\%$ (prije i poslije bronhodilatacijskog testa, x±SD) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom.

	Kontrolna	ICS	Ketotifen	Salbutamol
$FEF_{75}v1$-$FEF_{75}1$	0.054±0.43	0.2±0.6**	0.17±0.5*	0.16±0.42*
$FEF_{75}v2$-$FEF_{75}2$		0.34±0.56***	0.35±0.47***	0.059±0.6
$FEF_{75}v3$-$FEF_{75}3$		0.4±0.62***	0.16±0.65	0.053±0.25
$FEF_{75}v4$-$FEF_{75}4$		0.43±0.56***	0.22±0.65	0.26±0.65
$FEF_{75}v\%1$-$FEF_{75}\%1$	1.97 ±9.37	6.43±11.2***	3.6±9.96*	3.7±8.8
$FEV_{75}v\%2$-$FEF_{75}\%2$		7.64±14.2***	6.39±8.65***	3.6±9.8
$FEF_{75}v\%3$-$FEF_{75}\%3$		6.99±10.9***	1.91±12.9	3.64±9.2
$FEF_{75}v\%4$-$FEF_{75}\%4$		6.92±10.74***	1.87±12.3	5.67±9.97

FEF_{75}: forsirani ekspiracijski protok pri 75% vitalnog kapaciteta (l/s), $FEF_{75}\%$: FEF_{75} u postotku norme po Knudsonu, $FEF_{75}v$: FEF_{75} poslije bronhodilatacijskog testa, $FEF_{75}v\%$: FEF_{75} poslije bronhodilatacijskog testa u postotku norme po Knudsonu; razina značajnosti: *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001. Parametri su označeni od 1 do 4, kako su rađena pojedinačna mjerenja tijekom liječenja.

Najznačajnija povećanja razlika FEF_{75} nakon BT izražena su u ICS skupini za sva mjerenja, što govori u prilog reverzibilnosti bronhoopstrukcije u toj skupini i mogućnosti daljnjeg poboljšanja FEF_{75} uporabom β_2-agonista. Značajnost razlike promjena prije i poslije BT izražena je u Ketotifen skupini za $FEF_{75}1$ i $FEF_{75}2$ kao i za njihove postotne vrijednosti. U Salbutamol skupini razlika je značajna samo za $FEF_{75}1$, dok za preostala mjerenja nema značajnosti. U Kontrolnoj skupini također nema značajne razlike prije i poslije BT.

Analizom varijance s ponavljanjem ustvrdio sam značajni porast:

-FEF_{75} unutar sve 3 astma skupine (ICS: F=18.9, p<0.0001), Ketotifen: F=10.1, p<0.0001) i Salbutamol: F=3.64, p=0.03);

-$FEF_{75}\%$ u ICS skupini (F:=6.3, p<0.0001).

Poslije bronhodilatacijskog testa vrijednosti $FEF_{75}v$ značajno su porasle unutar sve 3 astma skupine (ICS: F=36.2, p<0.0001, Ketotifen: F=6.5, p=0.001 i Salbutamol F=5.5, p=0.005),

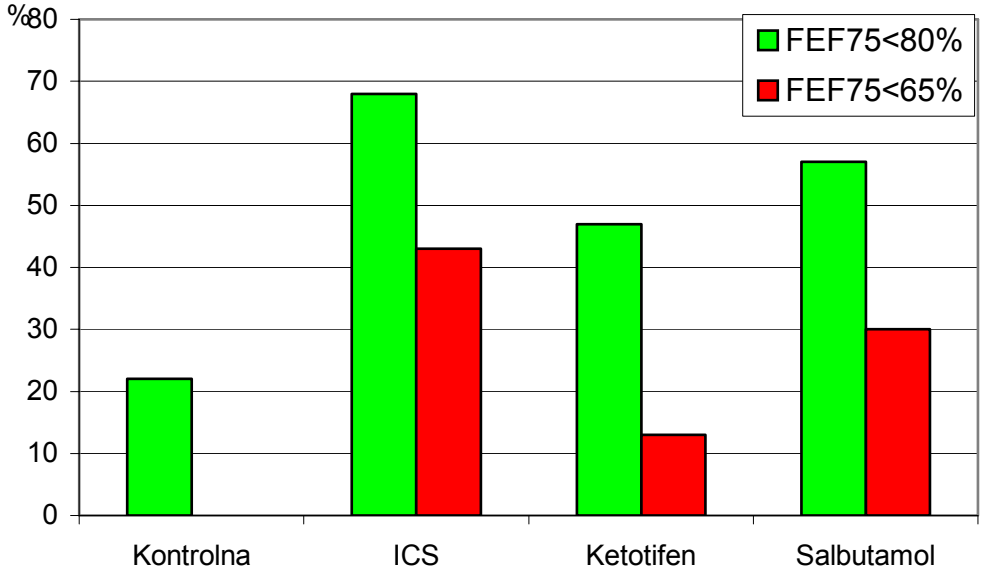
-dok je za FEF_{75}v% značajan porast zabilježen samo u ICS skupini (F=8.6, p<0.0001).

Vidljivo je da se promjene u smislu poboljšanja FEF_{75} i njegove postotne vrijednosti odigravaju u sve tri skupine djece s astmom tijekom cijelog perioda opservacije te da se po tome skupine ne razlikuju.

Tablica 35. Prikaz FEF_{75} u djece s astmom i Kontrolnoj skupini prema višoj [>80% predviđene vrijednosti (p.v.) po Knudsonu] i nižoj normalnoj vrijednosti (>65% p.v.).

	Kontrolna		ICS		Ketotifen		Salbutamol		Ukupno	Astma (ukupno)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	n	%
FEF_{75}<80%	13	22	69	68	21	47	13	57	116	103	61
FEF_{75}>80%	46	78	32	32	24	53	10	43	112	66	39
Ukupno	59	100	101	100	45	100	23	100	228	169	100
FEF_{75}<65%	0	0	43	43	6	13	7	30	56	56	33
FEF_{75}>65%	59	100	58	47	39	87	16	70	172	113	67
Ukupno	59	100	101	100	45	100	23	100	228	169	100

Ukoliko za donju granicu normale uzmemo FEF_{75}>80% p.v. po Knudsonu (Tablica 35.), 22% djece u Kontrolnoj i 61% u Astma skupini imaju snižene vrijednosti FEF_{75}.
Za parametre srednjeg ekspiracijskog protoka u djece (FEF_{25-75}) neki koriste vrijednosti >65% p.v. kao granicu normalne vrijednosti[155]. Prema navedenom kriteriju, ni jedno dijete u Kontrolnoj, a 33% djece u Astma skupini imaju snižene vrijednosti FEF_{75} (Slika 33.). Uzevši za graničnu vrijednost >65% p.v., smanjila se osjetljivost, a povećala specifičnost testa.



Slika 33. Raspodjela FEF_{75} u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom za višu (>80%) i nižu razinu (>65% p.v. po Knudsonu) normalne vrijednosti.

McNamara testom ustvrdio sam značajno povećanje u ICS skupini: $FEF_{75}3 \rightarrow FEF_{75}1$ (p=0.02), $FEF_{75}4 \rightarrow FEF_{75}1$ (p=0.023), dok u Ketotifen i Salbutamol skupini nisam našao povećanje FEF_{75} (p>0.05).

Značajan porast FEF_{75} tijekom liječenja samo u Kortiko skupini govori u prilog uspješnosti terapije IS u usporedbi s preostale 2 terapije.

Izračunao sam osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV za FEF_{75} po kriteriju veće i niže normalne vrijednosti (Tablica 36., Slika 33.).

Tablica 36. Osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV za FEF_{75} u djece s astmom pri kriteriju više (>80%) i niže normalne vrijednosti (>65% p.v. po Knudsonu).

	Normalna vrijednost (prema Knudsonu)	
	>80%	>65%
Osjetljivost (%)	60.9	33.1
Specifičnost (%)	78	100
PPV (%)	88.8	100
NPV (%)	41	34.3

PPV: pozitivna prediktivna vrijednost, NPV: negativna prediktivna vrijednost.

Pri nižoj razini normalne vrijednosti (>65% p.v.) osjetljivost FEF_{75} se smanjuje sa 60.9% na 33.1%, dok specifičnost raste sa 78% na 100%. PPV s 88.8% povećala se na 100%, a došlo je i do pada NPV (sa 41% na 34.3%). Prema svim analiziranim parametrima, uz nižu i višu granicu n.v., FEF_{75} se pokazao

osjetljivijim, specifičnijim i parametrom s većom prediktivnom vrijednosti (pozit. i negat.) u usporedbi sa FEV_1, FVC i FEV_1%FVC.

5.2.2.4. Forsirani ekspiracijski protok pri 50% vitalnog kapaciteta (FEF_{50})

Rezultati mjerenja FEF_{50} u Kontrolnoj skupini i među djecom s astmom tijekom liječenja, prikazani su u Tablici 37. i Slici 34.

Tablica 37. Prikaz FEF_{50}pred., FEF_{50}, FEF_{50}%, FEF_{50}v i FEF_{50}v% u *l* i postotku norme po Knudsonu u djece s astmom i Kontrolnoj skupini tijekom liječenja (X±SD).

Skupina	Mjer.	FEF_{50}pred.	FEF_{50}	FEF_{50}%	FEF_{50}v	FEF_{50}v%
Kontrolna	1.	3.22±0.64	3.23±0.9	100.97±19.85	3.26±1.05	100.1±23.
ICS	1.	3.06±2.99	2.26±1.2***	73.3±28.4***	2.48±1.2***	80.5±29.7***
	2.	3.24±0.85	2.57±1.19	78.3±23.9	3.02±1.36	91.12±25.44
	3.	3.43±0.87	2.76±1.2	79.8±22.7	3.13±1.36	90.46±25.03
	4.	3.61±0.87	2.7±0.92	76.4±22.7	3.08±1.02	87.25±21.58
Ketotifen	1.	3.04±0.89	2.82±1.03	91.63±25.6	3.05±1.13	101.1±22.41
	2.	3.28±0.91	2.97±1.36	90.02±27.6	3.25±1.5	98.5±30.1
	3.	3.54±0.97	3.31±1.22	90.87±23.6	3.47±1.42	94.99±24.9
	4.	3.55±0.93	3.3±1.23	98.3±25	3.41±1.1	98.87±15.5
Salbutamol	1.	3.18±0.72	2.62±0.8***	84.2±24.9***	2.79±0.75	87.95±22.3
	2.	3.42±0.84	2.94±1.4	86.1±21.5	3.18±1.56	93.1±23.1
	3.	3.6±0.84	3.06±1.1	84.83±23.8	3.2±1.08	90.3±23.99
	4.	3.8±0.56	3.23±1.3	81.48±28.3	3.67±1	93.6±23.3

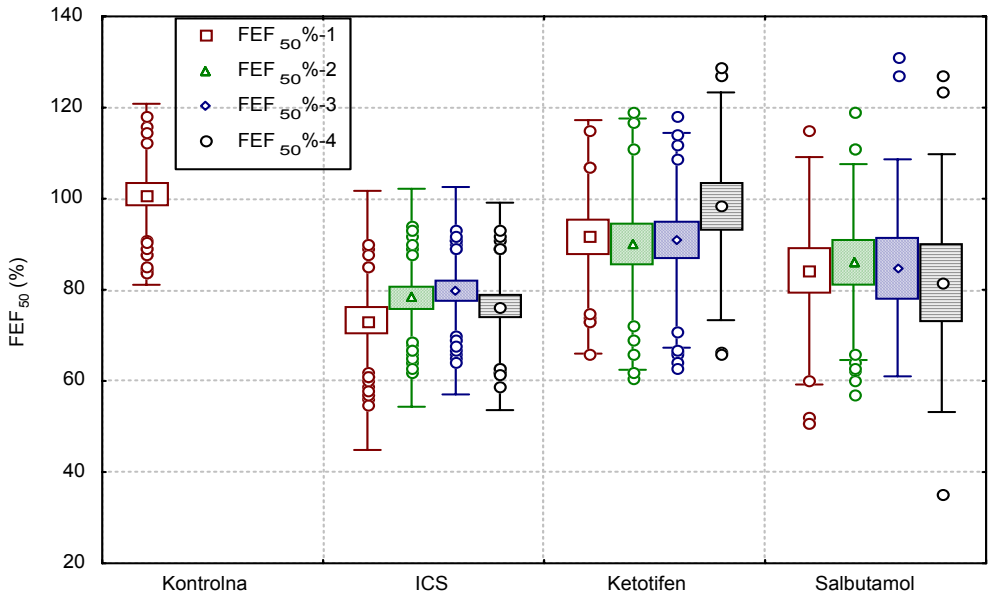
FEF_{50}pred.: predviđene vrijednosti po Knudsonu, FEF_{50}: forsirani ekspiracijski protok pri 50% vitalnog kapaciteta (l/s), FEF_{50}%: FEF_{50} u postotku norme po Knudsonu, FEF_{50}v: FEF_{50} poslije bronhodilatacijskog testa, FEF_{50}v%: FEF_{50} poslije bronhodilatacijskog testa u postotku norme po Knudsonu, Mjer.: pojedinačna mjerenja (1.,2.,3. i 4.) tijekom liječenja; razina značajnosti: *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

Analizom varijance među ispitivanim skupinama našao sam statistički značajno:

-niže vrijednosti FEF_{50}1 u ICS prema Kontrolnoj i Ketotifen skupini, kao i u Salbutamol prema Kontrolnoj skupini (F=12.1, p<0.0001)

-niže vrijednosti FEF_{50}4 u ICS prema Ketotifen skupini (F=3.96, p=0.001),

-niže vrijednosti FEF_{50}%1 u ICS prema Kontrolnoj i Ketotifen skupini, kao i u Salbutamol prema Kontrolnoj skupini (F=16.6, p<0.0001).

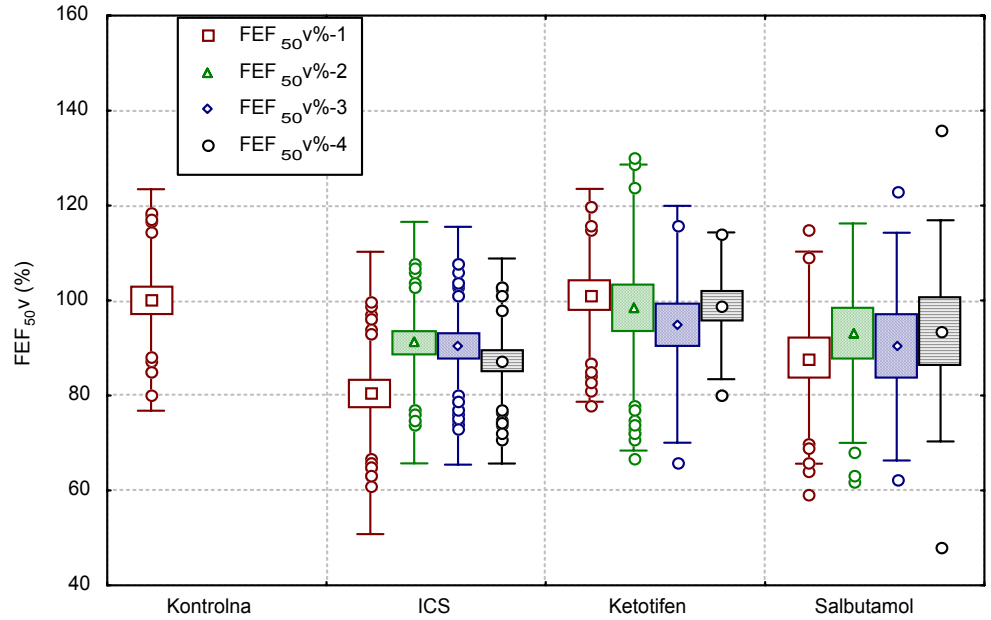


Slika 34. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne greške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja FEF_{50} (postotak norme po Knudsonu, FEF_{50}%1. do FEF_{50}%4.) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.

Nakon bronhodilatacijskog testa, našao sam statistički značajno niže vrijednosti:

-FEF_{50}v1 ($F=7.3$, $p<0.0001$) u ICS prema Kontrolnoj i Ketotifen skupini,

-FEF_{50}v%1 u ICS prema Kontrolnoj i Ketotifen skupini ($F=10.4$, $p<0.0001$).



Slika 35. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja FEF_{50} (postotak norme po Knudsonu) poslije bronhodilatacijskog testa (FEF_{50}%1 do FEF_{50}%4) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.

Uočljive su značajno niže početne vrijednosti $FEF_{50}1$ i FEF_{50}%1 u ICS skupini, što se također odražava na njihove niže vrijednosti nakon BT (u usporedbi

s preostalim skupinama, Tablica 37., Slike 34. i 35.). Kasnije se ta značajna razlika gubi, što je najvjerojatnije posljedica porasta vrijednosti FEF_{50} uslijed terapije IS.

Analiza razlika FEF_{50} prije i poslije BT (FEF_{50}v% - FEF_{50}%) unutar svake skupine djece s astmom i Kontrolne skupine Student-T testom dala je rezultate prikazane na Tablici: 38.

Tablica 38. Razlika mjerenja FEF_{50}v-FEF_{50} i FEF_{50}v%-FEF_{50}% prije i nakon bronhodilatacijskog testa (x±SD) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom.

	Kontrolna	ICS	Ketotifen	Salbutamol
FEF_{50}v1-FEF_{50}1	0.0195±0.43	0.22±0.45***	0.23±4.2***	0.16±0.45
FEF_{50}v2-FEF_{50}2		0.44±0.55***	0.28±0.41***	0.16±0.6
FEF_{50}v3-FEF_{50}3		0.38±0.51***	0.16±0.55	0.15±0.39
FEF_{50}v4-FEF_{50}4		0.42±0.6***	0.19±0.48	0.5±0.54*
FEF_{50}v%1-FEF_{50}%1	0.73 ±13.5	7.2±14.1***	9.45±20.4**	3.98±13.2
FEV_{50}v%2-FEF_{50}%2		12.8±16.98***	8.84±12.7***	5.48±14.8
FEF_{50}v%3-FEF_{50}%3		10.9±14.1***	3.77±14.8	5.45±11.7
FEF_{50}v%4-FEF_{50}%4		11.5±14.96***	0.18±21.6	12.1±11.8**

FEF_{50}: forsirani ekspiracijski protok pri 50% vitalnog kapaciteta (l/s), FEF_{50}%: FEF_{50} u postotku norme po Knudsonu, FEF_{50}v: FEF_{50} poslije bronhodilatacijskog testa, FEF_{50}v%: FEF_{50} poslije bronhodilatacijskog testa u postotku norme po Knudsonu; razina značajnosti: *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001. Parametri su označeni od 1 do 4, kako su rađena pojedinačna mjerenja tijekom liječenja.

Najznačajnija povećanja razlika FEF_{50} nakon BT izražena su u ICS skupini za sva mjerenja, što govori u prilog reverzibilnosti bronhoopstrukcije u toj skupini, uz mogućnost daljnjeg poboljšanja FEF_{50} uporabom β_2-agonista (Tablica 38.). Značajnost razlike promjena prije i poslije BT izražena je u Ketotifen skupini za FEF_{50}1 i FEF_{50}2 kao i za njihove postotne vrijednosti. U Salbutamol skupini razlika je značajna samo za FEF_{50}4 i njegovu postotnu vrijednost.

Analizom varijance s ponavljanjem ustvrdio sam statistički značajan porast FEF_{50} tijekom promatranog perioda u ICS ($F=16.2$, $p<0.0001$) i Ketotifen skupini ($F=9.8$, $p<0.0001$), dok u Salbutamol skupini razlike nisu značajne ($F=2.6$, $p=0.081$);

U ICS skupini statistički je značajan porast FEF_{50}% ($F=3$, $p=0.031$), dok u Ketotifen i Salbutamol skupini promjene nisu statistički značajne ($p>0.05$).

Poslije bronhodilatacijskog testa promjene FEF_{50}v značajne su unutar sve tri skupine: ICS ($F=29.3$, $p<0.0001$), Ketotifen ($F=7.02$, $p=0.001$) i Salbutamol ($F=7.35$, $p=0.001$),

dok je za FEF_{50}v% porast značajan u ICS skupini ($F=6.74$, $p<0.0001$), ali ne u Ketotifen i Salbutamol skupini ($p>0.05$).

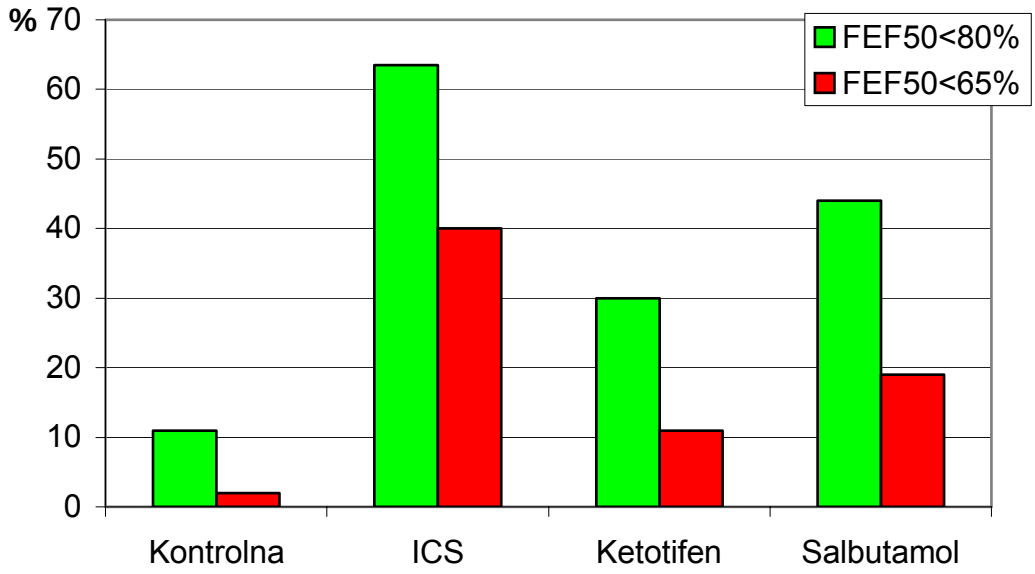
Iz navedene analize vidimo kako su promjene unutar ICS skupine (u smislu porasta vrijednosti FEF_{50} i FEF_{50}%, kao i mjerenja nakon BT (FEF_{50}v i FEF_{50}v%)

značajne za sve analizirane parametre. U Kortiko skupini promjene su značajne samo za mjerenja izražena u apsolutnim vrijednostima (FEF_{50} i $FEF_{50}v$), dok za mjerenja izražena u postotku nema značajnosti razlike (FEF_{50}% i $FEF_{50}v$%). Situacija je slična u Salbutamol skupini: tu je značajan porast zabilježen jedino za $FEF_{50}v$, dok za preostala mjerenja nema značajnosti razlike.

Raspodjelu FEF_{50} analizirao sam po kriteriju više (>80% p.v.) i niže normalne vrijednosti (>65% p.v. po Knudsonu, Tablica 39. i Slika 36.).

Tablica 39. Raspodjela vrijednosti FEF_{50} u djece s astmom i Kontrolnoj skupini prema kriteriju više (>80%) i niže normalne vrijednosti (>65% p.v. po Knudsonu).

	Kontrolna		ICS		Ketotifen		Salbutamol		Ukupno	Astma (ukupno)	
	n	%	N	%	n	%	n	%	N	n	%
FEF_{50}<80%	7	11	68	63.5	14	30	12	44	101	94	52
FEF_{50}>80%	55	89	39	36.5	32	70	15	56	141	86	48
Ukupno	62	100	107	100	46	100	27	100	242	180	100
FEF_{50}<65%	1	2	43	40	5	11	5	19	54	53	29.5
FEF_{50}>65%	61	98	64	60	41	89	22	81	188	127	70.5
Ukupno	62	100	107	100	46	100	27	100	242	180	100



Slika 36. Raspodjela FEF_{50} u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom prema višoj (>80%) i nižoj (>65% p.v. po Knudsonu) normalnoj vrijednosti.

Pri uzetoj višoj granici normalne vrijednosti (>80% p.v.), 11% u Kontrolnoj i 52% djece u Astma skupini imaju snižene vrijednosti FEF_{50}. U slučaju niže normalne vrijednosti (<65% p.v.), 2% u Kontrolnoj i 29.5% u Astma skupini djece imaju vrijednosti FEF_{50} ispod normale.

McNamara testom ustvrdio sam statistički značajno poboljšanje tijekom promatranog perioda unutar:

ICS skupine: $FEF_{50}2 \rightarrow FEF_{50}1$ (p=0.043), kao posljedicu smanjenja FEF_{50}%1 (63.6% je bilo <80%), prema FEF_{50}%2 (51.9% <80%),
-$FEF_{50}3 \rightarrow FEF_{50}1$ (p=0.005), posljedica smanjenja $FEF_{50}3$ (47% <80%),
-$FEF_{50}4 \rightarrow FEF_{50}1$ (p=0.029), radi smanjenja $FEF_{50}4$ (47% vrijednosti<80%).
Uočava se poboljšanje u ICS skupini za svako sljedeće mjerenje, u odnosu na prvo mjerenje.

Nisam dokazao poboljšanje unutar Ketotifen i Salbutamol skupine za pojedina mjerenja (prelazak u normalne vrijednosti, p>0.05).

Navedeno upućuje na veću učinkovitost IS u normaliziranju FEF_{50} u usporedbi s djecom koja su tretirana Ketotifenom odnosno Salbutamolom.

U daljnjem sam razmatranju odredio osjetljivost, specifičnost PPV i NPV pri obje razine normalne vrijednosti FEF_{50}: višoj (>80%) i nižoj (>65% p.v., Tablica 40.).

Tablica 40. Osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV za **FEF_{50}** u djece s astmom (pri kriteriju više (>80%) i niže normalne vrijednosti (>65% p.v. po Knudsonu).

	Normalna vrijednost (prema Knudsonu)	
	>80%	>65%
Osjetljivost (%)	52.2	29.4
Specifičnost (%)	88.7	98.4
PPV (%)	93.1	98.1
NPV (%)	39	32.4

PPV: pozitivna prediktivna vrijednost, NPV: negativna prediktivna vrijednost.

FEF_{50}, kao parametar srednjeg ekspiracijskog protoka na KP-V iskazuje se visokom specifičnosti (88.7% pri kriteriju više normalne vrijednosti (n.v.) i 98.4% pri nižoj n.v.) u djece s astmom, uz visoku (52.2% pri višoj n.v.), te nisku osjetljivost (29.4% pri nižoj n.v.). S obzirom na visoku PPV (93.1% i 98.1%, ovisno o n.v.), kada dobijemo sniženi FEF_{50}, on je gotovo sigurno patološki.

5.2.2.5. Forsirani ekspiracijski protok pri 25% vitalnog kapaciteta (FEF_{25})

Rezultati mjerenja FEF_{25} u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja prikazani su u Tablici 41. i Slici 37. i 38.
Tablica 41. Prikaz FEF_{25}pred., FEF_{25}, FEF_{25}%, FEF_{25}v i FEF_{25}v% u *l* i postotku norme po Knudsonu u djece s astmom i Kontrolnoj skupini tijekom liječenja (X±SD).

Skupina	Mjer.	FEF_{25}pred.	FEF_{25}	FEF_{25}%	FEF_{25}v	FEF_{25}v%
Kontrolna	1.	1.66±0.34	1.92±0.65	123.6±31.7	1.93±0.64	127.6±38.3
ICS	1.	1.67±1.03	1.31±0.6***	83.3±34.7***	1.5±0.74**	95.7±39.4***
	2.	1.69±0.49	1.45±0.73*	86±32.8**	1.8±0.8	104.4±34.5
	3.	1.79±0.54	1.51±0.69**	85.7±28.6*	1.8±0.8	100.9±34.8*
	4.	1.86±0.52	1.42±0.5***	80.1±27.9***	1.72±0.6***	94.2±32.6***
Ketotifen	1.	1.55±0.43	1.85±0.76	116.8±32.98	2.02±0.88	127.7±36.7
	2.	1.73±0.55	1.82±0.95	108.7±38.2	2.02±1.08	118.2±42.2
	3.	1.86±0.59	2.02±0.88	102.3±32.6	2.27±0.96	117.8±32.04
	4.	1.8±0.49	2.03±0.9	113.5±33.6	2.34±0.91	132.02±33.96
Salbutamol	1.	1.62±0.43	1.59±0.5	104.6±35.8	1.73±0.5	103.2±39.5
	2.	1.77±0.43	1.75±0.91	100.4±28.1	2.1±1.1	117.6±32.9
	3.	1.86±0.44	1.68±0.62	93.6±29.2	1.96±0.75	112.9±34.02
	4.	1.96±0.29	1.9±0.7	91.9±36.6	2.25±0.56	111.2±31.9

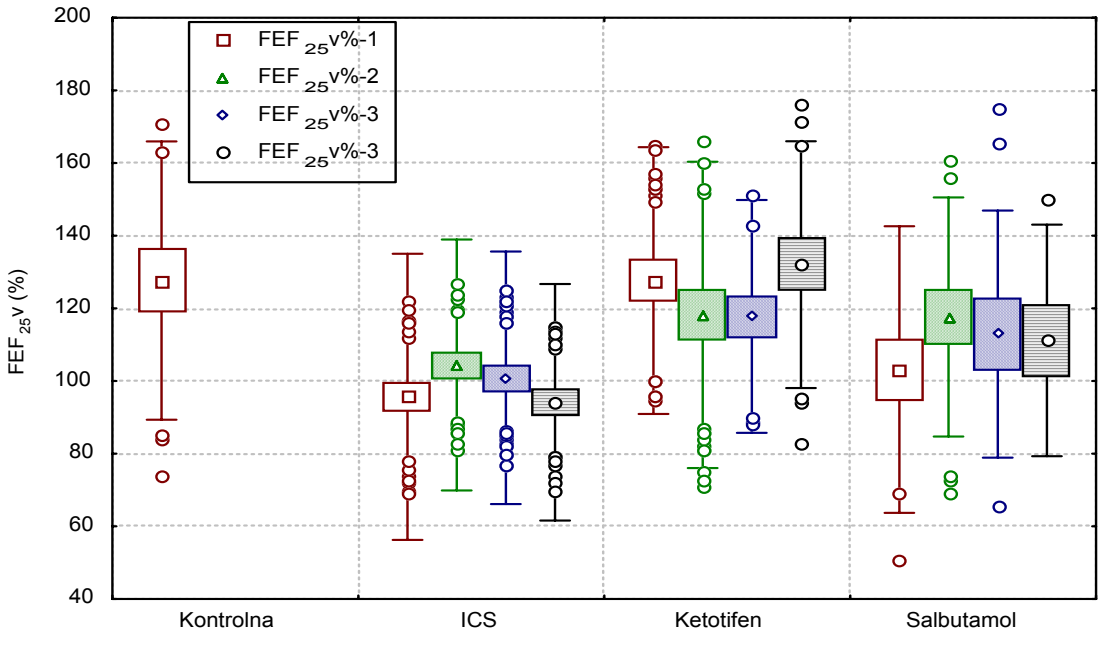
FEF_{25}pred.: predviđene vrijednosti po Knudsonu, FEF_{25}: forsirani ekspiracijski protok pri 25% vitalnog kapaciteta (l/s), FEF_{25}%: FEF_{25} u postotku norme po Knudsonu, FEF_{25}v: FEF_{25} poslije bronhodilatacijskog testa, FEF_{25}v%: FEF_{25} poslije bronhodilatacijskog testa u postotku norme po Knudsonu, Mjer.: pojedinačna mjerenja (1.,2.,3. i 4.) tijekom liječenja; razina značajnosti: *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

Analizom varijance među ispitivanim skupinama ustvrdio sam značajno (Slika 37.):

-niže vrijednosti FEF_{25}1 u ICS prema Kontrolnoj i Ketotifen skupini (F=12.6, p<0.0001),
-niže vrijednosti FEF_{25}2 u ICS prema Ketotifen skupini (F=3.34, p=0.034),
-niže vrijednosti FEF_{25}3 u ICS prema Ketotifen skupini (F=5.82, p=0.04)
-niže vrijednosti FEF_{25}4 u ICS prema Kontrolnoj i Ketotifen skupini (F=9.04, p<0.0001),

-niži FEF_{25}%1 u ICS prema Kontrolnoj i Ketotifen skupini (F=14.9, p<0.0001),
-niži FEF_{25}%2 u ICS prema Ketotifen skupini (F=6.7, p=0.002),
-niži FEF_{25}%3 u ICS prema Ketotifen skupini (F=3.9, p=0.023),
-niži FEF_{25}%4) u ICS prema Ketotifen skupini (F=11.7, p<0.0001).

Nakon bronhodilatacijskog testa (Slika 38.) našao sam značajno:



Slika 38. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja FEF_{25} (postotak norme po Knudsonu) poslije bronhodilatacijskog testa (FEF_{25}%1 do FEF_{25}%4) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.

Uočljive su značajno niže vrijednosti FEF_{25} za sva mjerenja u ICS skupini (osim za FEF_{25}v%2), koje se održavaju unatoč terapiji (Tablica 41., Slika 37. i 38.).

Analizom varijance s ponavljanjem ustvrdio sam statistički značajan porast FEF_{25} tijekom liječenja u ICS ($F=6.26$, $p<0.0001$) i Ketotifen skupini ($F=4.11$, $p=0.012$), koji je u Salbutamol skupini izostao ($F=2.06$, $p=0.133$).

Nisam našao značajan porast FEF_{25}% unutar niti jedne od ispitivanih skupina tijekom liječenja ($p>0.05$).

Poslije bronhodilatacijskog testa statistički značajan porast FEF_{25}v ustvrdio sam u sve 3 skupine: ICS ($F=12.24$, $p=0.000$), Ketotifen ($F=6.03$, $p=0.002$) i Salbutamol ($F=7.4$, $p=0.001$).

Za FEF_{25}v% statistički je značajan porast u: ICS ($F=2.66$, $p=0.049$) i Salbutamol ($F=3.45$, $p=0.032$), ali ne i u Ketotifen skupini ($F=1.64$, $p=0.19$).

Promjene unutar ICS skupine pokazuju značajne poraste vrijednosti FEF_{25}1 do FEF_{25}4 ($p=0.000$) te graničnu vrijednost za porast FEF_{25}v%1 do FEF_{25}v%4 ($p=0.049$). U Ketotifen skupini porast vrijednosti između pojedinačnih mjerenja značajan je za FEF_{25}1 do FEF_{25}4 ($p=0.012$) kao i za FEF_{25}v1 do FEF_{25}v4 ($p=0.002$), dok je u Salbutamol skupini porast značajan jedino za FEF_{25}v1 do FEF_{25}v4 ($p=0.001$).

Analiza razlika FEF_{25} prije i poslije bronhodilatacijskog testa (FEF_{25}v% - FEF_{25}%) unutar skupina djece s astmom i Kontrolne skupine Student-T testom, dobio sam rezultate prikazane u Tablici 42.

Tablica 42. Razlika FEF_{25}v-FEF_{25} i FEF_{25}v%-FEF_{25}% (prije i poslije bronhodilatacijskog testa, x±SD) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom.

	Kontrolna	ICS	Ketotifen	Salbutamol
FEF_{25}v1-FEF_{25}1	0.062±0.39	0.21±0.34***	0.16±3.9**	0.083±0.39
FEF_{25}v2-FEF_{25}2		0.2±0.35***	0.2±0.44**	0.32±0.4**
FEF_{25}v3-FEF_{25}3		0.2±0.36***	0.27±0.41**	0.27±0.32*
FEF_{25}v4-FEF_{25}4		0.3±0.34***	0.34±0.37**	0.34±0.66
FEF_{25}v%1-FEF_{25}%1	6.2 ±13.5	12.7±21.9***	10.1±24.4**	-2.56±34.8
FEV_{25}v%2-FEF_{25}%2		15.7±21.6***	8.8±26.1	15.4±21.1**
FEF_{25}v%3-FEF_{25}%3		15.2±20.1***	15.3±20.99***	19.4±18**
FEF_{25}v%4-FEF_{25}%4		14±21.9***	17.2±22.3**	19.3±35.2

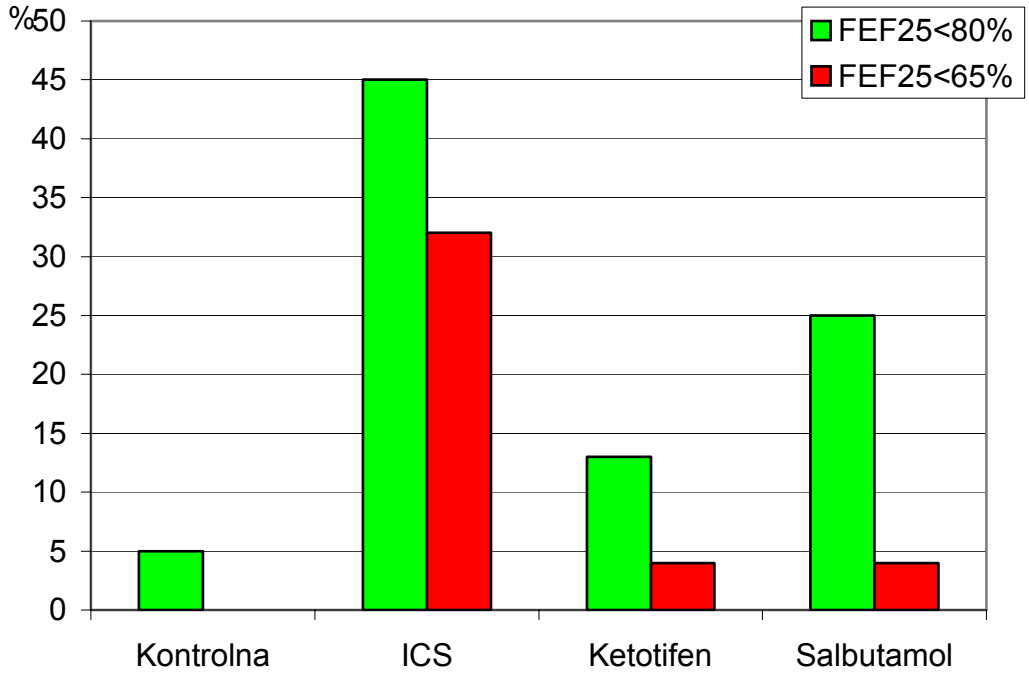
FEF_{25}: forsirani ekspiracijski protok pri 25% vitalnog kapaciteta (l/s), FEF_{25}%: FEF_{25} u postotku norme po Knudsonu, FEF_{25}v: FEF_{25} poslije bronhodilatacijskog testa, FEF_{25}v%: FEF_{25} poslije bronhodilatacijskog testa u postotku norme po Knudsonu; razina značajnosti:

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001. Parametri su označeni od 1 do 4, kako su rađena mjerenja tijekom liječenja.

Raspodjelu FEF_{25} prikazao sam po kriteriju više (>80%) i niže normalne vrijednosti (>65% p.v., Tablica 43. i Slika 39.).

Tablica 43. Raspodjela FEF_{25} u djece s astmom prema višoj (>80% p.v. po Knudsonu) i nižoj (>65%) normalnoj vrijednosti.

	Kontrolna		ICS		Ketotifen		Salbutamol		Ukupno	Astma (ukupno)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	n	%
FEF_{25}<80%	1	5	46	45	6	13	6	25	59	58	34
FEF_{25}>80%	19	95	56	55	39	87	18	75	132	113	66
Ukupno	20	100	102	100	45	100	24	100	191	171	100
FEF_{25}<65%	0	0	32	31	2	4	1	4	35	35	20
FEF_{25}>65%	20	100	70	69	43	96	23	96	156	136	80
Ukupno	20	100	102	100	45	100	24	100	191	171	100



Slika 39. Raspodjela FEF_{25} u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom prema višoj (<80%) i nižoj (<65% p.v. po Knudsonu) normalnoj vrijednosti.

Uz višu n.v. (>80% p.v.) 5% djece u Kontrolnoj i 34% u zajedničkoj Astma skupini imaju snižene vrijednosti FEF_{25}, dok po kriteriju niže n.v. ni jedno dijete u Kontrolnoj, a 20% djece u Astma skupini imaju snižen FEF_{25} (Tablica 43., Slika 39.).

McNamara testom ustvrdio sam kako nema značajne razlike u ICS, Ketotifen i Salbutamol skupini između: $FEF_{25}2 \rightarrow FEF_{25}1$, $FEF_{25}3 \rightarrow FEF_{25}1$ i $FEF_{25}4 \rightarrow FEF_{25}1$ ($p>0.05$).

Izračunao sam osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV FEF_{25} u djece s astmom koristeći kriterij više i niže n.v. (Tablica 44.).

Tablica 44. Osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV **FEF_{25}** u djece s astmom (pri kriteriju više (>80%) i niže normalne vrijednosti (>65% p.v. po Knudsonu).

	Normalna vrijednost (po Knudsonu)	
	>80%	>65%
Osjetljivost (%)	33.9	20.5
Specifičnost (%)	95	100
PPV (%)	98.3	100
NPV (%)	14.4	12.8

PPV: pozitivna prediktivna vrijednost, NPV: negativna prediktivna vrijednost.

Uočljiva je izuzetno visoka specifičnost FEF_{25} (95% odnosno 100%, ovisno o n.v.) i PPV (98.3% te 100%), ali i niska osjetljivost (svega 33.9% tj. 20.5%) i NPV (14.4% tj. 12.8%).

5.2.2.6. FEV_1%FVC (Tiffeneau indeks)

Rezultati mjerenja FEV_1%FVC u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja prikazani su u Tablici 45. i Slici 40.

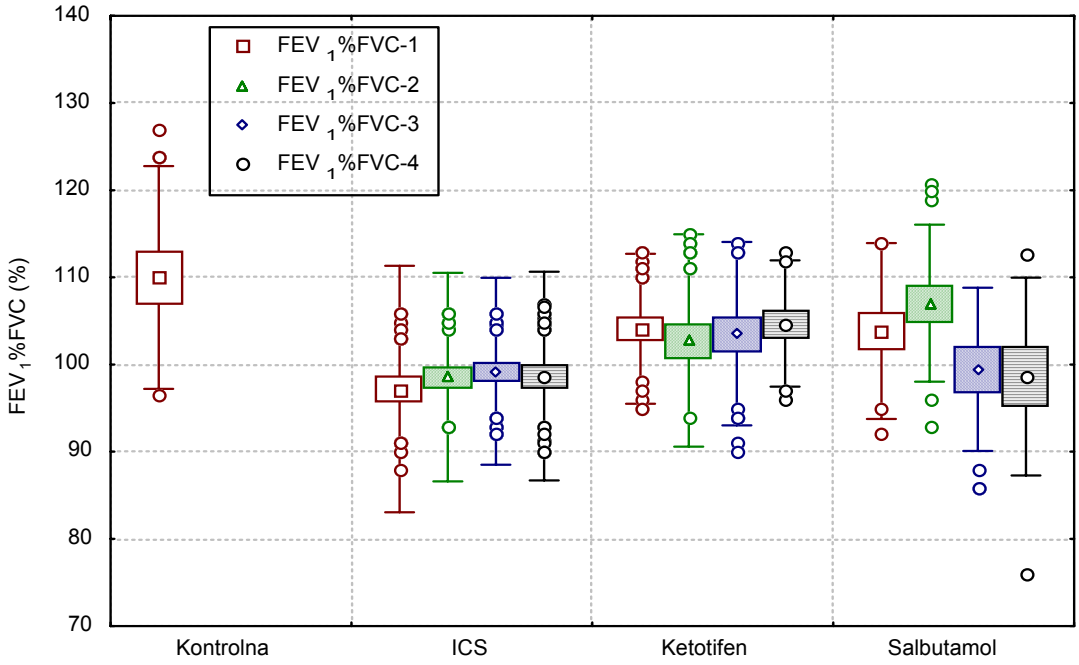
Tablica 45. Prikaz Tiffeneau pred. (FEV_1%FVCpred.), Tiffeneau, Tiffeneau %, Tiffeneau v i Tiffeneau v% (postotak norme po Knudsonu) u djece s astmom i Kontrolnoj skupini tijekom liječenja (X±SD).

Skupina	Mj.	Tiffeneau p.	Tiffeneau	Tiffeneau %	Tiffeneau v	Tiffeneau v%
Kontrolna	1.	84.47±0.63	91.85±0.06	109.9±12.8	89.9±6.77	109.5±10.5
ICS	1.	84.5±0.61	82.6±11.7***	97.2±14.1***	84.2±10.6***	99.4±12.4**
	2.	84.62±0.86	83.4±10.1	98.6±11.96	85.6±8.58	101.1±10.2*
	3.	84.73±1.11	83.9±9	99.2±10.7	86.1±8.2	101.7±9.7
	4.	84.65±1.11	83.3±10.1	98.7±11.96	86.7±8.97	102.5±10.9
Ketotifen	1.	84.42±0.21	88.64±7.5	104.1±8.6	90.1±6.3	106.2±7.5
	2.	84.51±0.4	86.69±10.6	102.8±12.2	89.8±7.99	106.1±9.4
	3.	84.49±0.44	87.6±8.9	103.5±10.5	88.9±8.2	105.8±9.6
	4.	84.34±0.29	87.1±5.8	104.7±7.2	88.5±5.8	106.3±7.2
Salbutamol	1.	84.6±0.99	87.9±8.4	103.8±10.1	88.9±9.5	105.6±9.9
	2.	84.35±0.44	89.8±7.8	107.04±9	89.1±7.4	106.2±9.2
	3.	84.31±0.47	83.9±7.9	99.5±9.36	85.3±7.79	100.9±8.9
	4.	84.34±0,25	85.3±7.7	98.6±11.3	90.8±6.3	103.9±12.5

Tiffeneau p.: predviđene vrijednosti po Knudsonu, Tiffeneau: omjer FEV_1 prema FVC izražen u postotku, Tiffeneau %: Tiffeneau u postotku norme po Knudsonu, Tiffeneau v: Tiffeneau poslije bronhodilatacijskog testa, Tiffeneau v%: Tiffeneau poslije bronhodilatacijskog testa u postotku norme po Knudsonu, Mj.: pojedinačna mjerenja (1.,2.,3. i 4.) tijekom liječenja; razina značajnosti: *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

Analizom varijance među ispitivanim skupinama našao sam (Tablica 45., Slika 40.):

- značajno niže vrijednosti Tiffeneau-1 u ICS prema Kontrolnoj i Ketotifen skupini (F=13.4, p<0.0001),
- dok se Tiffeneau-2, Tiffeneau-3 i Tiffeneau-4 ne razlikuju između skupina (p<0.05).
- značajno niži Tiffeneau %1 u ICS prema Kontrolnoj i Ketotifen skupini (F=4.9, p=0.003),
- značajno niži Tiffeneau %2 u ICS prema Ketotifen skupini (p=0.036), dok se Tiffeneau %3 i Tiffeneau %4 ne razlikuju između skupina (p<0.05).



Slika 40. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja FEV_1%FVC (postotak norme po Knudsonu, FEF_1%FVC%1 do FEV_1%FVC%4) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.

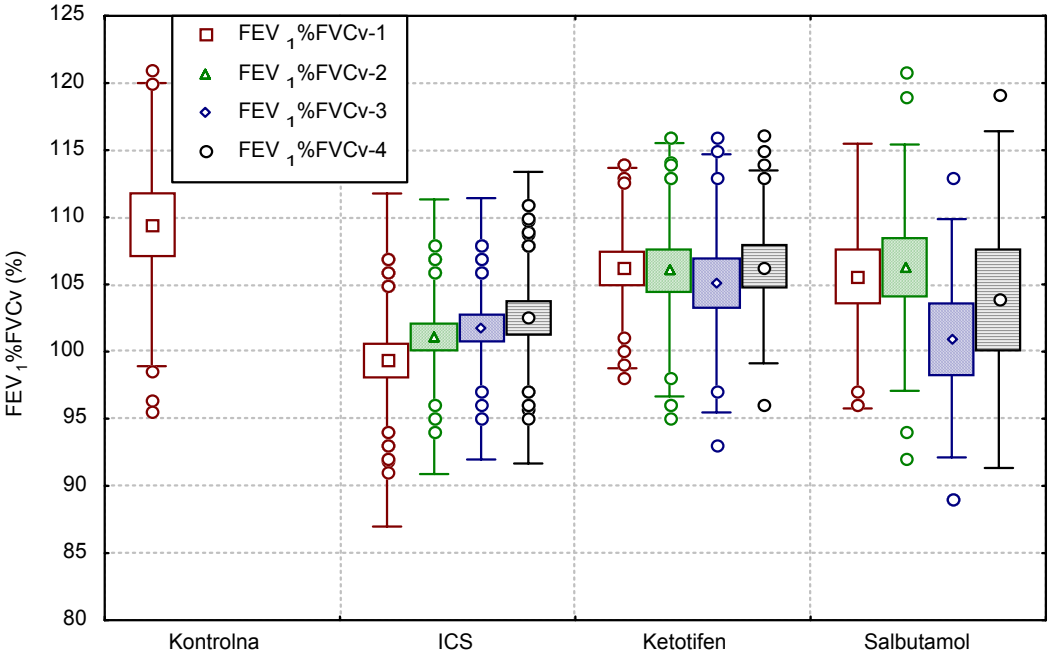
Nakon bronhodilatacijskog testa (Tablica 45., Slika 41.) postoji između ispitivanih skupina:

- značajno niži Tiffeneau v1 u ICS prema Kontrolnoj i Ketotifen skupini (F=7.6, p<0.0001),

dok se Tiffeneau v2, Tiffeneau v3 i Tiffeneau v4 ne razlikuje između skupina ($p<0.05$).

- značajno niži Tiffeneau v%1 u ICS prema Kontrolnoj i Ketotifen skupini ($F=4.9$, $p=0.003$)

dok se Tiffeneau v%2, Tiffeneau v%3 i Tiffeneau v%4 ne razlikuju između skupina ($p> 0.05$).



Slika 41. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja FEV_1%FVC poslije bronhodilatacijskog testa (postotak norme po Knudsonu, FEF_1%FVC%1 do FEV_1%FVC%4) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.

Analizom varijance s ponavljanjem ustvrdio sam kako tijekom promatranog perioda nije došlo do statistički značajnih promjena za:

-Tiff.1→Tiff.2→Tiff.3→Tiff.4 unutar niti jedne od skupina ($p>0.05$).

-Tiff.%1→ Tiff.%2→ Tiff.%3→ Tiff.%4 unutar niti jedne od skupina ($p>0.05$).

-Poslije bronhodilatacijskog testa promjene Tiff.v1→ Tiff.v2→ Tiff.v3→ Tiff.v4 su:

značajne unutar ICS ($F=5.02$, $p=0.002$) skupine, ali ne i unutar Ketotifen i Salbutamol skupine ($p> 0.05$).

dok je za promjene Tiff.v%1→ Tiff.v%2→ Tiff.v%3→ Tiff.v%4 razlika značajna u:

ICS ($F=4.48$, $p=0.005$) skupini, ali ne i u Salbutamol skupini ($p> 0.05$).

Analizom razlika Tiffeneau prije i poslije bronhodilatacijskog testa (Tiff.v%-Tiff.%) unutar svake skupine djece s astmom i Kontrolne skupine Student-T testom, dobio sam rezultate prikazane u Tablici 46.

Tablica 46. Razlika Tiffeneau indeksa prije i poslije bronhodilatacijskog testa (Tiff.v-Tiff.), kao i njihove postotne vrijednosti (Tiff.v%-Tiff.%, x±SD) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom.

	Kontrolna	Kortiko	Dihalar	Ventolin
Tiff.v1-Tiff.1	1.93±5.33**	1.94±7.55*	1.6±4.7*	1.58±5.23
Tiff.v2-Tiff.2		2.29±5.95***	3.67±5.2***	-0.71±4.15
Tiff.v3-Tiff.3		2.5±6.19***	1.29±6.1	2.09±5.29
Tiff.v4-Tiff.4		3.92±4.44***	1.57±4.23	3.89±4.84
Tiff.v%1-Tiff.%1	0.54 ±12.23	2.6±8.89**	3±4.7**	1.7±7.64
Tiff.v%2-Tiff.%2		2.9±7.45***	4.7±6.1***	0.029±4.9
Tiff.v%3-Tiff.%3		2.77±7.4***	1.99±6.8	0.78±5.15
Tiff.v%4-Tiff.%4		4.63±5.14***	1.13±5.1	4.75±8.01

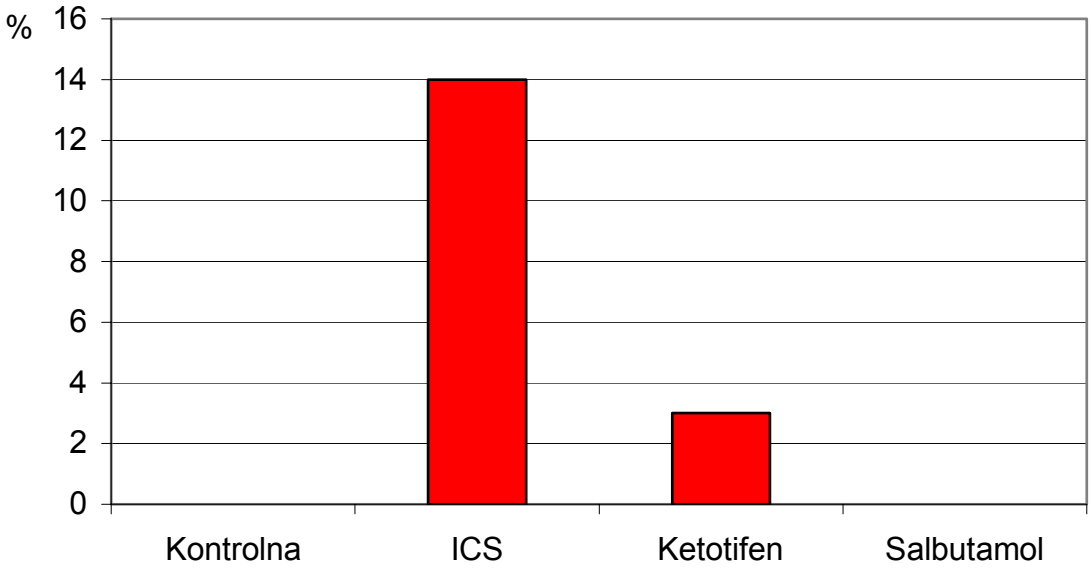
Tiff.: omjer FEV_1 prema FVC izražen u postotku, Tiff.%: Tiffeneau indeks u postotku norme po Knudsonu, Tiff.v: Tiffeneau indeks poslije bronhodilatacijskog testa, Tiff.v%: Tiffeneau indeks poslije BT u postotku norme po Knudsonu, razina značajnosti: *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001. Parametri su označeni od 1 do 4, kako su rađena mjerenja tijekom liječenja.

Značajna razlika Tifteneau-a prije i nakon BT govori o njegovom značajnom porastu nakon bronhodilatacije, što je najuočljivije u ICS skupini za sva mjerenja (apsolutne i postotne vrijednosti, p<0.05 do p<0.001, Tablica 46.) U Ketotifen skupini značajan porast Tiffeneau-a nakon BT zabilježen je za 1. i 2. mjerenje (apsolutne i postotne vrijednosti, p<0.05 do p <0.001), dok za preostala mjerenja razlika nije statistički značajna. U Salbutamol skupini nema značajnosti porasta Tiffeneaua nakon BT.

Raspodjela FEV_1%FVC u odnosu na normalnu vrijednost (>80% po Knudsonu) u djece s astmom prikazana je u Tablici 47. i Slici 42.

Tablica 47. Raspodjela vrijednosti FEV%FVC (Tiffeneau indeks) u djece s astmom i Kontrolnoj skupini prema normalnoj vrijednost (>80% p.v. po Knudsonu).

	Kontrolna		ICS		Ketotifen		Salbutamol		Ukupno	Astma (ukupno)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	n	%
FEF_1%FVC<80%	0	0	14	14	1	3	0	0	15	15	9
FEF_1%FVC>80%	19	100	88	86	37	97	26	100	170	151	91
Ukupno	19	100	102	100	38	100	26	100	185	166	100



Slika 42. Raspodjela FEV_1%FVC u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom prema normalnoj vrijednosti (<80% p.v. po Knudsonu).

Sva djeca u Kontrolnoj skupini imala su Tiffeneau indeks u normalnom rasponu što govori o njegovoj visokoj specifičnosti. Tiffeneau indeks ispod referentne vrijednosti imalo je 14% djece u ICS i 3% u Ketotifen, tj. svega 9% djece u Astma skupini (ukupno), što je znak njegove niske osjetljivosti.

McNamara testom odredio sam značaj promjena (poboljšanje) unutar svake skupine tijekom promatranog perioda i našao da

-nema značajne razlike unutar ICS skupine između: Tiff.2 prema Tiff.1, Tiff.3 prema Tiff.1 i Tiff.4 prema Tiff.1, kao niti unutar Ketotifen i Salbutamol skupine ($p>0.05$).

Tablica 48. Osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV **Tiffeneau indeksa** u djece s astmom.

	Astma
Osjetljivost (%)	9
Specifičnost (%)	100
PPV (%)	100
NPV (%)	11.2

PPV: pozitivna prediktivna vrijednost, NPV: negativna prediktivna vrijednost.

Uočljiva je maksimalna specifičnost (100%) i PPV (100%) Tiffeneau indeksa, ali i veoma niska osjetljivost (svega 9%) i NPV (11.2%).

Tablica 49. Usporedba predviđenih i izmjerenih vrijednosti u Kontrolnoj skupini (apsolutne vrijednosti: *l, l*/sek. i u postotku norme po Knudsonu) za spirometrijske i parametre krivulje protok-volumen.

	Predviđena v. (po Knudsonu)	Kontrolna skupina	
		Apsolutna v.	Predviđena v.(%)
FVC	2.76±0.71	2.6±0.74***	94.37±10.17
FEV_1	2.29±0.6	2.37±0.63	104.1±13.1
FEF_{75}	4.59±0.88	4.17±1.16	91.8±18.1
FEF_{50}	3.22±0.64	3.23±0.9	100.97±19.85
FEF_{25}	1.66±0.34	1.92±0.65	123.6±31.7
FEV_1%FVC	84.47±0.63	91.85±0.06	109.9±12.8

Razina značajnosti: ***p<0.001

Usporedba predviđenih vrijednosti po Knudsonu i rezultata dobivenih mjerenjem u Kontrolnoj skupini za spirometrijske i parametre KP-V pokazuje njihovu izuzetnu podudarnost (Tablica 49.). Nema statistički značajne razlike Knudsonove norme i rezultata mjerenja u Kontrolnoj skupini izraženih u postotku te iste norme (p>0.05). Apsolutne vrijednosti se također značajno ne razlikuju (p>0.05) osim za FVC (p<0.0001), koja nije od kliničkog značaja obzirom da su sve vrijednosti FVC izražene u postotku predviđne vrijednosti (FVC%) unutar referentne vrijednosti (94.37±10.17).

Tablica 50. Osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV za sve ispitivane parametre krivulje protok-volumen u djece s astmom.

	FVC	FEV_1	FEF_{75}	FEF_{50}	FEF_{25}	FEV_1%FVC
Osjetljivost (%)	30.6	30	60.9 (33.1)	52.2 (29.4)	33.9 (20.5)	9
Specifičnost (%)	98.4	98.3	78 (100)	88.7 (98.4)	95 (100)	100
PPV (%)	98.2	98.1	88.8 (100)	93.1 (98.1)	98.3 (100)	100
NPV (%)	32.8	33.1	41 (34.3)	39 (32.4)	14.4 (12.8)	11.2

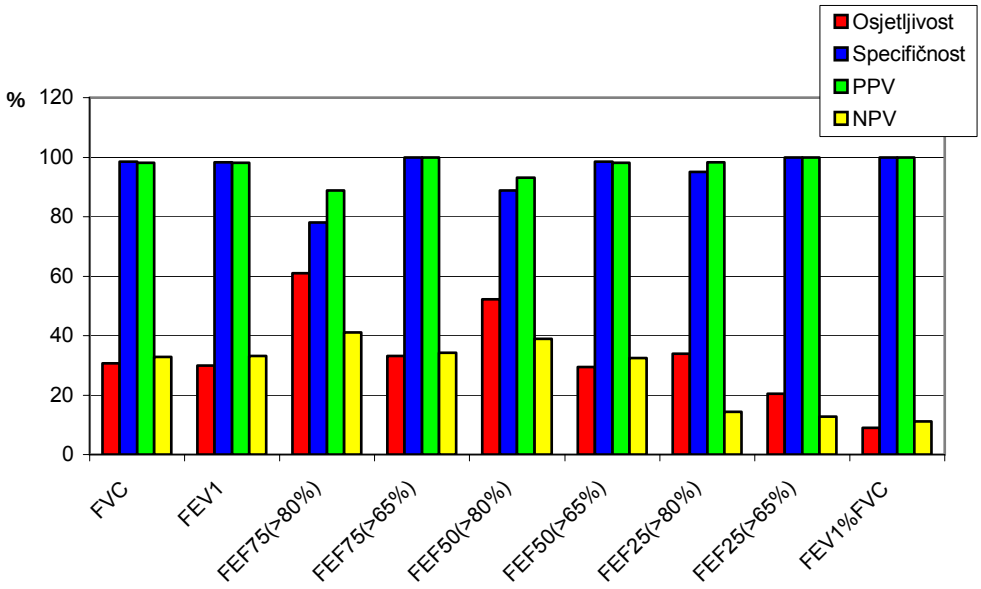
Osjetljivost, specifičnost, NPV i PPV izračunate su po kriteriju normalne vrijednosti >80% p.v. po Knudsonu, a za FEF_{75}, FEF_{50} i FEF_{25} još i za nižu n.v. (>65% p.v., prikazano u zagradi).

Najosjetljiviji parametri KP-V u djece s blagom i srednje teškom astmom su: FEF_{75} (60.9 odnosno 33.1%, ovisno o n.v. pri izračunavanju), potom FEF_{50}. (52.2 i 29.4%), parametri MMF, koji odražavaju protoke kroz MDP (Tablica 50., Slika 43.). Parametri koji se po GINA-smjernicama koriste u dijagnostici i terapiji astme niske su osjetljivosti: FEV_1 (30%), FVC (30.6%) i FEV_1%FVC (9%).

Specifičnost svih parametara KP-V je visoka, a najveću specifičnost imaju: FEV_1%FVC (100%), potom FVC (98.4), FEV_1 (98.3), FEF_{25} (95%), a pri korištenju niže n.v.: FEF_{75} i FEF_{25} (100%) te FEF_{50} (98.4%).

PPV svih parametara KP-V je izuzetno visoka. Naveća je za FEV_1%FVC (100%), FEF_{25} (98.3%), FVC (98.2) FEV_1 (97.6), FEF_{50} (93.1%), a pri uporabi niže n.v. FEF_{75} (100), FEF_{25} (100) i FEF_{50} (98.1%).

FEF_{75} je parametar sa najvećom NPV (41%, pri nižoj n.v. 34.3%), potom FEF_{50} (39%, pri nižoj n.v. 32.4%), FEV_1 (33.1%), FVC 32.8%.



Slika 43. Osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV parametara krivulje protok-volumen u djece s astmom.

Uočljiva je potreba kombiniranja visoko specifičnih, a nedovoljno osjetljivih parametara koji odražavaju protoke kroz veće dišne puteve (FEV_1, FVC i FEV_1%FVC) s osjetljivijim parametrima koji odražavaju protok kroz MDP: FEF_{50} i FEF_{75}.

5.2.3. OTPORI DIŠNIH PUTEVA (PLETIZMOGRAFSKI)

Pletizmografskim mjerenjem (Masterlab Jaeger-body-pletizmograf) odredio sam na početku liječenja u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom: ukupni otpor dišnih puteva (R_{tot}), trotalni plućni kapacitet (TLC), rezidualni volumen (RV) i RV%TLC. Tijekom liječenja radio sam ponavljana mjerenja (1. do 4.) u skupinama djece s astmom.

5.2.3.1. Ukupni otpor dišnih puteva (R_{tot})

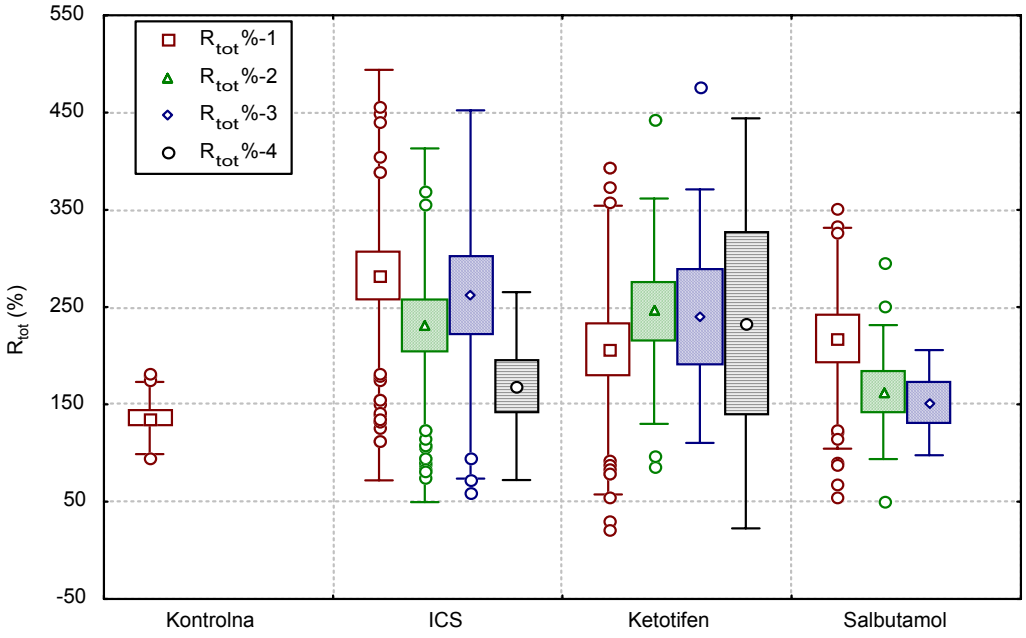
Rezultati pletizmografskog određivanja otpora dišnih puteva u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja prikazani su u Tablici 51. i Slici 44.

Tablica 51. Prikaz ponavljanih mjerenja ukupnog otpora dišnih puteva ($R_{tot}1$ do $R_{tot}4$) u $kPa \cdot l^{-1} \cdot s$ i R_{tot}% (postotak norme po Zapletalu) u djece s astmom i Kontrolnoj skupini tijekom liječenja (X±SD).

		Kontrolna	ICS	Ketotifen	Salbutamol	p
$R_{tot}1$	X±SD	0.419±0.14	0,899±0.72**	0.589±0.43	0.671±0.37	0.002*
	M	0.42	0.72	0.53	0.59	
	Q_1- Q_2	0.345-0.47	0.407-1.23	0.323-0.673	0.34-0.91	
	R	0.15-0.72	0.072-4.19	0.7-1.94	0.19-1.53	
$R_{tot}2$	X±SD		0.653±0.47	0.577-0.28	0.561±0.56	0.54
	M		0.498	0.52	0.395	
	Q_1- Q_2		0.332-0.81	0.37-0.76	0.25-0.63	
	R		0.207-2.19	0.16-1.11	0.14-2.09	
$R_{tot}3$	X±SD		0.685±0.49	0.559±0.27	0.386±0.17	0.24
	M		0.563	0.48	0.34	
	Q_1- Q_2		0.384-0.797	0.39-0.83	0.26-0.55	
	R		0.146-2.08	0.22-0.99	0.17-0.6	
$R_{tot}4$	X±SD		0.382±0.19	0.71±0.58		0.58
	M		0.328	0.6		
	Q_1- Q_2		0.258-0.44	0.16-1.31		
	R		0.169-0.86	0.22-0.99		
R_{tot}%1	X±SD	137.4±36.8	286.9±209.8**	205.9±148.4	217.97±113.52	0.003*
	M	137.5	217	167.5	218	
	Q_1- Q_2	113.5-168	136-389	91.1-249.8	122-326	
	R	56-194	19-1200	22-646	55-423	
R_{tot}%2	X±SD		212.54±128.36	245.7±115.8	162.7±68.86	0.16
	M		170	208	148.5	
	Q_1- Q_2		116-275	168-355	124-204.5	
	R		76-583	87-443	50-295	
R_{tot}%3	X±SD		262.97±189.3	240.7±130.3	151.8±54.11	0.25
	M		222.5	191	162	
	Q_1- Q_2		153.8-257.3	138-314	97.7-196.5	
	R		60-797	103-477	75.8-216	
R_{tot}%4	X±SD		168.8±96.5	233.3±210.7		0.71
	M		150.5	183		
	Q_1- Q_2		101.6-208.5	72.4-419.5		
	R		80-447	103-477		

X±SD: srednja vrijednost ± standardna devijacija, M: medijan, Q_1: donja (25. perc.), Q_2: gornja kvartila (75. perc.), R: najniža i najviša vrijednost, p: razina značajnosti, *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

Kruskal-Wallisovom analizom između promatranih skupina ustvrdio sam statistički značajno povećanje ukupnog otpora dišnih puteva u ICS skupini izraženog u apsolutnoj vrijednosti ($R_{tot}1$; χ^2=14.4, p=0.002) i postotku norme po Zapletalu (R_{tot}%1; χ^2=13.9, p=0.003), Tablica 51., Slika 44. Za preostala mjerenja ($R_{tot}2$, $R_{tot}3$, $R_{tot}4$, $R_{tot}2$%, $R_{tot}3$% i $R_{tot}4$%) nema statistički značajne razlike između skupina (p>0.05).



Slika 44. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja ukupnog otpora dišnih puteva (postotak norme po Zapletalu, R_{tot}%1 do R_{tot}%4) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.

Wilcoxon-ovim testom ustvrdio sam u ICS skupini statistički značajnu razliku između $R_{tot}1$ i $R_{tot}2$ ($Z=2,26$, $p=0.024$), uz graničnu razliku između R_{tot}%1 i R_{tot}%2 ($Z=1.88$, $p=0.06$). U skupinama Ketotifen i Salbutamol nije bilo značajne razlike za urađena mjerenja ($p>0.05$).

Došlo je do značajnog sniženja početnih visokih vrijednosti ukupnog otpora dišnih puteva $R_{tot}1$ i $R_{tot}2$ tijekom liječenja u ICS skupini, najvjerojatnije pod utjecajem terapije IS.

Rezultati ponavljanih mjerenja ukupnog otpora dišnih puteva nakon BT u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja, prikazani su u Tablici 52. i Slici 45.

Tablica 52. Prikaz ponavljanih mjerenja ukupnog otpora dišnih puteva nakon bronhodilatacijskog testa ($R_{tot}V1$ do $R_{tot}V4$) u kPa·l^{-1}·s i $R_{tot}V\%$ (postotak norme po Zapletalu) u djece s astmom i Kontrolnoj skupini tijekom liječenja (X±SD).

		Kontrolna	ICS	Ketotifen	Salbutamol	p
$R_{tot}V1$	X±SD	0.407±0.15	0,657±0.67	0.819±0.67	0.936±0.66	0.33
	M	0.35	0.39	0.52	0.81	
	Q_1- Q_2	0.32-0.53	0.25-0.87	0.39-1.01	0.378-1.21	
	R	0.2-0.7	0.11-3.65	0.25-2.21	0.26-2.42	
$R_{tot}V2$	X±SD		0.583±0.42	0.372-0.277	0.928±0.87	0.97
	M		0.414	0.26	0.78	
	Q_1- Q_2		0.32-0.82	0.18-0.43	0.205-1.73	
	R		0.124-1.9	0.14-0.94	0.12-2.3	
$R_{tot}V3$	X±SD		0.48±0.324	0.4±0.21	0.57±0.42	0.73
	M		0.355	0.40	0.39	
	Q_1- Q_2		0.25-0.701	0.25-0.55	0.27-1.05	
	R		0.12-1.15	0.25-0.55	0.27-1.05	
$R_{tot}V4$	X±SD		0.243±0.13	0.58±0.44		0.34
	M		0.227	0.58		
	Q_1- Q_2		0.126-0.314	0.27-0.89		
	R		0.077-0.505	0.27-0.89		
$R_{tot\%}V1$	X±SD	147.9±51.16	224.97±208.83	308.91±304.74	309.88±185.25	0.19
	M	134	125	214	232	
	Q_1- Q_2	116-199	98.25-282.5	129-272	140-497	
	R	69-246	39-987	83-1124	97-599	
$R_{tot\%}V2$	X±SD		202±138.4	154.36±106.46	253±140.31	0.85
	M		167	108	328	
	Q_1- Q_2		83.5-257	91-171	105-363	
	R		48-645	47-380	60-384	
$R_{tot\%}V3$	X±SD		180±102.14	145.9±59.54	205.3±143	0.55
	M		151	145	169	
	Q_1- Q_2		110-260	103.8-188	84-393	
	R		64-382	103.8-188	84-363	
$R_{tot\%}V4$	X±SD		85.73±43.99	129.5±64.34		0.65
	M		82	129.5		
	Q_1- Q_2		55.35-113.5	84-175		
	R		22-168	84-175		

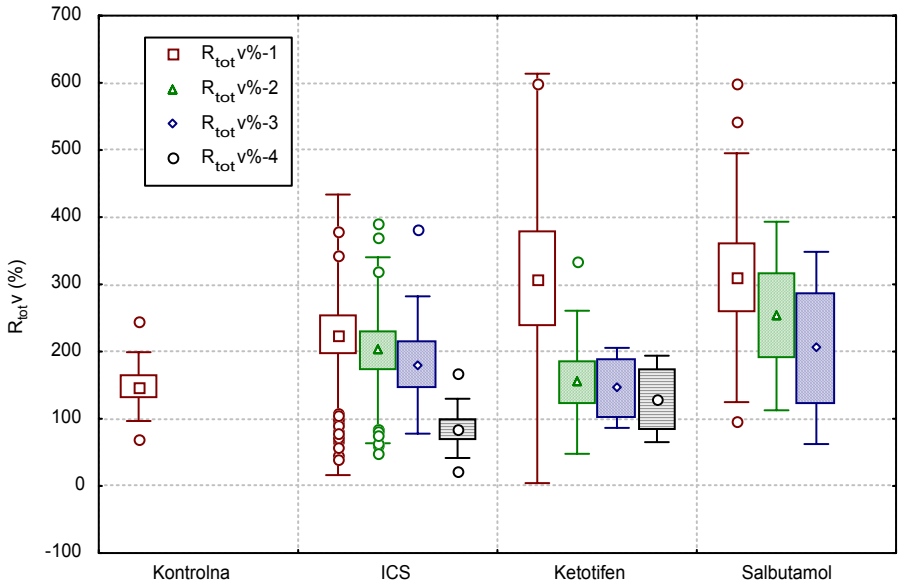
X±SD: srednja vrijednost ± standardna devijacija, M: medijan, Q_1: donja (25. perc.), Q_2: gornja kvartila (75. perc.), R: najniža i najviša vrijednost, p: razina značajnosti.

Kruskal-Wallisovom analizom ukupnog otpora dišnih puteva nakon bronhodilatacijskog testa nisam našao statistički značajnu razliku među skupinama za apsolutne ($R_{tot}V1$ do $R_{tot}V4$) niti za vrijednosti izražene u postotku norme po Zapletalu ($R_{tot}V\%1$ do $R_{tot}V\%4$, $p>0.05$), Tablica 52., Slika 45.

Usporedbom R_{tot} prije i nakon Ventolin testa u ICS skupini Wilcoxon-ovim testom našao sam statistički zanačajno niže vrijednosti $R_{tot}V1$ prema $R_{tot}1$ (Z=1.94,

p=0.049) te značajno niži $R_{tot}V4$ prema $R_{tot}4$ (Z=2.55, p=0.011). Za $R_{tot}V2$ prema $R_{tot}2$ i $R_{tot}V3$ prema $R_{tot}3$, razlika nije bila značajna (p>0.05).

Usporedbom R_{tot} prije i nakon Ventolin testa u Kontrolnoj, Ketotifen i Salbutamol skupini nisam našao značajne razlike za identična mjerenja (p>0.05).



Slika 45. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja ukupnog otpora dišnih puteva poslije bronhodilatacijskog testa (postotak norme po Zapletalu, R_{tot}v%1 do R_{tot}v%4) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.

Tablica 53. Raspodjela $R_{tot\%}$ u djece s astmom prema normalnoj vrijednosti (<150% p.v. po Zapletalu).

	Kontrolna		ICS		Ketotifen		Salbutamol		Ukupno	Astma (ukupno)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	n	%
$R_{tot\%}$1<150%	14	64	20	28	14	47	8	35	56	42	34
$R_{tot\%}$1>150%	8	36	51	72	16	53	15	65	90	82	66
Ukupno	22	100	71	100	30	100	23	100	146	124	100

Raspodjela R_{tot} u odnosu na normalnu vrijednost pokazala je da 1/3 djece u Kontrolnoj skupini i 2/3 djece s astmom imaju vrijednosti iznad normale, što govori o nedovoljnoj specifičnosti pletizmografski mjerenog R_{tot} u djece (Tablica 53.).

Tablica 54. Osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV za $R_{tot\%}$ u djece s astmom.

	Astma
Osjetljivost (%)	66.1
Specifičnost (%)	63.6
PPV (%)	91.1
NPV (%)	25

PPV: pozitivna prediktivna vrijednost, NPV: negativna prediktivna vrijednost.

Osjetljivost R_{tot} u djece s blagom i srednje teškom astmom je visoka (66.1%), u usporedbi s preostalim parametrima plućne funkcije (KP-V), Tablica 54. Specifičnost (63.6%) mu je znatno niža od specifičnosti bilo kojeg parametra KP-V. PPV je visoka (91.1%), dok je NPV niska (25%).

5.2.3.2. Totalni plućni kapacitet (TLC)

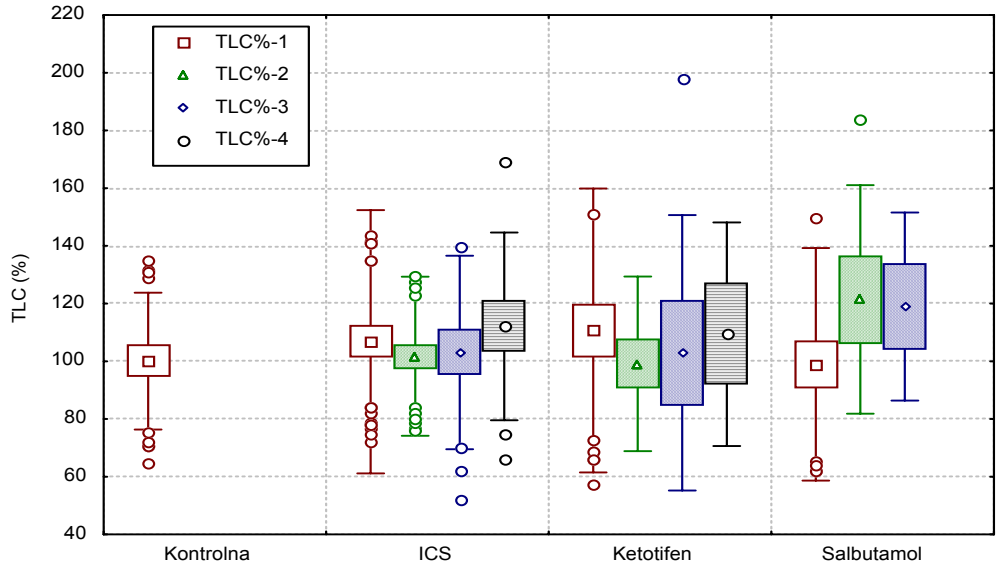
Tablica 55. Prikaz ponavljanih mjerenja totalnog plućnog kapaciteta (TLC1 do TLC4) u *l* i postotku norme po Zapletalu (TLC%1 do TLC%4) u djece s astmom i Kontrolnoj skupini tijekom liječenja (X±SD).

		Kontrolna	ICS	Ketotifen	Salbutamol	p
TLC1	X±SD	3.661±1.16	3,949±1.88	4.143±1.46	3.579±1.46	0.5
	M	3.6	3.51	3.87	3.05	
	Q_1- Q_2	2.8-4.35	2.51-5.27	3.143-4.91	2.575-4.48	
	R	1.6-7.08	1.01-9.79	1.91-8.41	1.65-7.08	
TLC2	X±SD		4.136±1.64	4.86±2.4	6.374±3.17	0.063
	M		3.765	4	5.58	
	Q_1- Q_2		2.98-5.08	3.61-5.48	3.94-8.52	
	R		0.49-8.52	2.56-12	3.9-12.6	
TLC3	X±SD		4.434±1.7	4.669±2.47	4.634±1.82	0.93
	M		4.36	4.08	4.16	
	Q_1- Q_2		2.82-5.35	3.47-4.91	3.47-6.04	
	R		2.05-8.09	2.42-10.01	2.89-7.73	
TLC4	X±SD		4.641±1.9	4.244±2.08		0.64
	M		4.28	3.82		
	Q_1- Q_2		3.15-5.8	2.35-6.35		
	R		2.25-8.14	1.81-6.86		
TLC%1	X±SD	98.64±24.02	106.79±45.61	110.7±49.19	98.96±40.27	0.3
	M	95	104	99.35	84.5	
	Q_1- Q_2	73.8-124	84-123	83-116.75	70.63-101.1	
	R	65-139	39-987	57.6-288	61.9-195	
TLC%2	X±SD		101.77±27.55	99.12±30.26	121.44±39.59	0.27
	M		97	89	105	
	Q_1- Q_2		85.5-114.5	77.8-110.5	98-170	
	R		43-174	75-185	79-184	
TLC%3	X±SD		103.06±33.52	102.93±47.72	119±32.58	0.57
	M		104.6	95	115	
	Q_1- Q_2		75.7-126	71-114	92.5-147.5	
	R		52-191	45.5-198	92-172	
TLC%4	X±SD		112.09±32.55	109.4±38.74		0.55
	M		107	92		
	Q_1- Q_2		91.75-128	84.5-143		
	R		66-177	81-176		

X±SD: srednja vrijednost ± standardna devijacija, M: medijan, Q_1: donja (25. perc.), Q_2: gornja kvartila (75. perc.), R: najniža i najviša vrijednost, p: razina značajnosti.

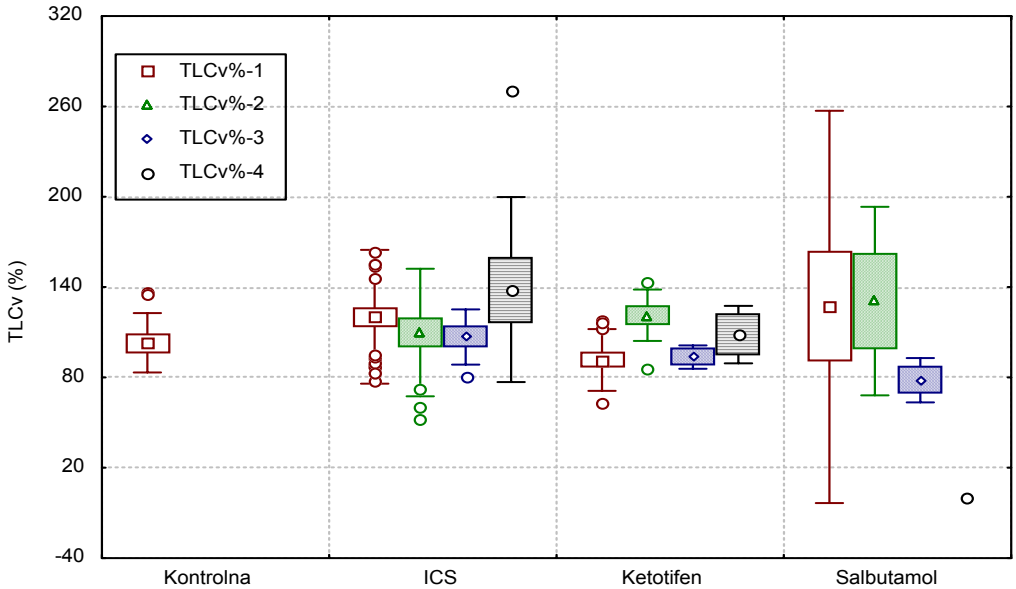
Kruskal-Wallisovom analizom TLC1, TLC2, TLC3 i TLC4 i njihovih postotnih vrijednosti prema Zapletalu (TLC%1, TLC%2, TLC%3 i TLC%4), nisam

našao statistički značajne razlike među ispitivanim skupinama (p>0.05), Tablica 55., Slika 46.



Slika 46. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja TLC (postotak norme po Zapletalu, TLC%1 do TLC%4) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.

Rezultati mjerenja TLC poslije BT u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja, prikazani su u Tablici 56. i Slici 47.



Slika 47. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja TLCv poslije bronhodilatacijskog testa (postotak norme po Zapletalu, TLCv%1 do TLCv%4) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.

Tablica 56. Prikaz ponavljanih mjerenja totalnog plućnog kapaciteta poslije bronhodilatacijskog testa (TLCv1 do TLCv4) u *l* i postotku norme po Zapletalu (TLCv%1 do TLCv%4) u djece s astmom i Kontrolnoj skupini tijekom liječenja (X±SD).

		Kontrolna	ICS	Ketotifen	Salbutamol	P
TLCv1	X±SD	4.08±0.87	4,855±2.11	3.604±1.11	3.696±2.11	0.061
	M5	3.7	4.24	3.54	3	
	Q_1- Q_2	3.34-5.18	3.22-6.11	2.69-4.88	2.135-4.11	
	R	2.99-5.46	1.92-10.1	1.8-5.04	1.69-9.26	
TLCv2	X±SD		4.743±2.45	5.629±1.42	6.083±3.43	0.21
	M		4.47	5.61	5.17	
	Q_1- Q_2		3.32-6.13	4.36-7.18	3.528-9.56	
	R		1.94-13.2	3.35-7.49	3-11	
TLCv3	X±SD		4.973±1.52	3.805±0.71	2.913±0.19	0.086
	M		5.07	3.81	3	
	Q_1- Q_2		4.025-6.29	3.3-4.31	2.7-3.04	
	R		2.16-6.92	3.3-4.31	2.7-3.04	
TLCv4	X±SD		5.343±1.83	2.77±0.33		0.12
	M		5.34	2.77		
	Q_1- Q_2		4.14-6.52	2.54-3		
	R		2.34-8.49	2.54-3		
TLCv% 1	X±SD	103.05±19.8	120.29±44.43	91.57±20.49	126.82±130.25	0.073
	M	100.2	106.95	95	94.7	
	Q_1- Q_2	86-116	88.75-148	84.38-104.25	62.9-118	
	R	81-137	52-264	46.9-118	57.5-544	
TLCv% 2	X±SD		109.85±42.34	121.3±17.09	130.73±62.64	0.2
	M		102.4	123	105	
	Q_1- Q_2		77.6-125	123-135	89.97-196.25	
	R		54-244	86-144	88-223	
TLCv% 3	X±SD		106.84±18.36	93.5±7.77	78.17±14.75	0.1
	M		112	93.5	72	
	Q_1- Q_2		86.18-120.5	88-99	67.5-95	
	R		80-130	88-99	67.5-95	
TLCv% 4	X±SD		138.62±61.4	108.5±19.02		0.19
	M		129.63	108.5		
	Q_1- Q_2		104.15-154	95-122		
	R		57-270	95-122		

X±SD: srednja vrijednost ± standardna devijacija, M: medijan, Q_1: donja (25. perc.), Q_2: gornja kvartila (75. perc.), R: najniža i najviša vrijednost, p: razina značajnosti.

Kruskal-Wallisovom analizom TLCv1, TLCv2, TLCv3 i TLCv4 i postotne vrijednosti norme po Zapletalu (TLCv%1, TLCv%2, TLCv%3 i TLCv%4), nisam našao statistički značajnu razliku među skupinama tijekom liječenja ($p>0.05$), Tablica 56., Slika 47.

Usporedbom TLC prije i poslije Ventolin testa (TLC i TLCv te TLC% i TLCv%) Wilcoxon-ovim testom, nisam našao značjnu razliku za navedena mjerenja unutar ICS, Ketotifen, Salbutamol i Kontrolne skupine ($p>0.05$).

Tablica 57. Raspodjela vrijednosti TLC%1 u djece s astmom u odnosu na normalnu vrijednost (<120% predicted po Zapletalu).

	Kontrolna		ICS		Ketotifen		Salbutamol		Ukupno	Astma (ukupno)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	n	%
TLC%1<120%	16	76	52	73	23	77	19	79	110	94	75
TLC%1>120%	5	24	19	27	7	23	5	21	36	31	25
Ukupno	21	100	71	100	30	100	24	100	146	125	100

Raspodjela pletizmografski određenog TLC prema normalnoj vrijednosti (<120% p.v. po Zapletalu, Tablica 57.) pokazala je da nema razlike između Kontrolne i Astma skupine djece: Kontrolna: 24%, Astma skupina (ukupno): 25% vrijednosti iznad normale. U Kontrolnoj skupini ¼ vrijednosti je iznad "normale" najvjerojatnije je posljedica nedovoljne specifičnosti testa.

Tablica 58. Osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV TLC u djece s astmom.

	Astma
Osjetljivost (%)	24.8
Specifičnost (%)	76.2
PPV (%)	86.1
NPV (%)	14.5

PPV: pozitivna prediktivna vrijednost, NPV: negativna prediktivna vrijednost.

Osjetljivost pletizmografski mjerenog TLC je vrlo niska (24.8%), uz specifičnost 76.2%, po čemu spada u slabije specifične parametre plućne funkcije. PPV za kliničku dijagnozu astme (86.1%) je visoka, ali je zato izrazito niska NPV (14.5%).

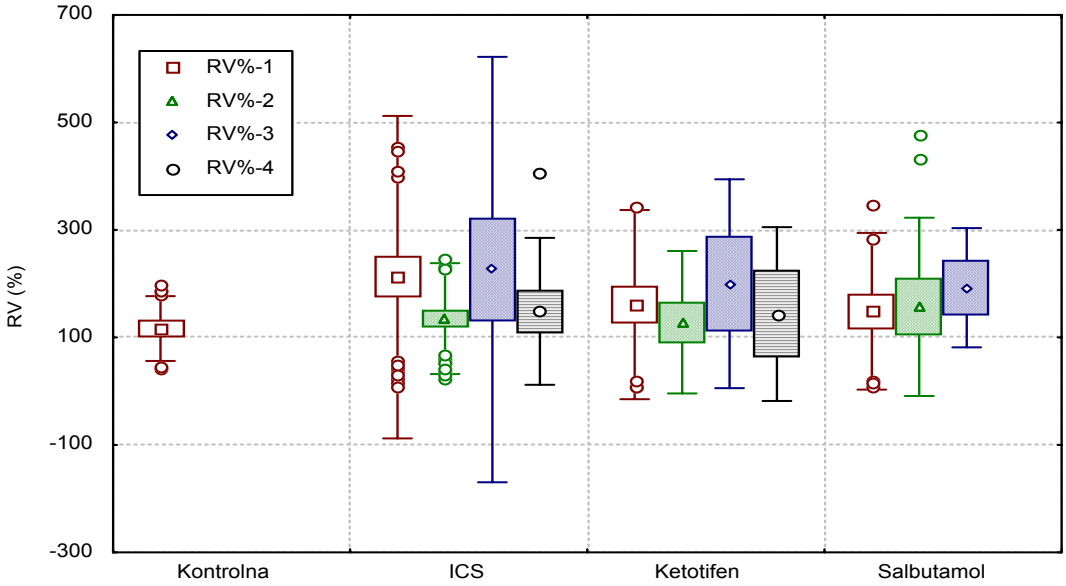
5.2.3.3. Rezidualni volumen (RV)

Tablica 59. Prikaz ponavljanih mjerenja rezidualnog volumena (RV1 do RV4) u *l* i postotku norme po Zapletalu (RV%1 do RV%4) u djece s astmom i Kontrolnoj skupini tijekom liječenja (X±SD).

		Kontrolna	ICS	Ketotifen	Salbutamol	p
RV1	X±SD	1.08±0.54	1,62±1.37	1.377±1.26	1.259±1.21	0.33
	M	0.92	1.31	1.02	0.97	
	Q_1- Q_2	0.67-1.43	0.69-2.14	0.68-1.59	0.295-1.64	
	R	0.35-2.42	0.099-8.01	0.07-6.21	0.09-3.86	
RV2	X±SD		1.325±1.16	1.416±1.69	1.917±2.24	0.97
	M		0.988	0.99	1.04	
	Q_1- Q_2		0.495-1.87	0.495-1.73	0.34-3.11	
	R		0.072-5.3	0.08-6.59	0.02-6.59	
RV3	X±SD		1.458±1.17	2.18±2.21	1.84±1.28	0.73
	M		1.33	0.97	1.78	
	Q_1- Q_2		0.59-1.85	0.88-4.09	0.83-2.89	
	R		0.045-4.55	0.87-6.02	0.69-3.96	
RV4	X±SD		1.703±1.36	1.258±1.48		0.37
	M		1.16	0.71		
	Q_1- Q_2		0.67-2.49	0.25-2.81		
	R		0.324-4.68	0.18-3.43		
RV%1	X±SD	113.65±59.5	212.18±300.09	161.04±176.04	148.74±145.71	0.195
	M	104.8	142	109	96.75	
	Q_1- Q_2	70-175	76-250	63.5-160.5	37.5-229.75	
	R	1.74-199	9-2244	8-823	8-479	
RV%2	X±SD		135.12±103.14	128.25±132.53	156.91±165.87	0.85
	M		124	96	96	
	Q_1- Q_2		54.75-183.25	44-164	36.08-246.25	
	R		4-433	11-496	2-476	
RV%3	X±SD		143.17±113.3	199.92±194.42	192.46±110.95	0.58
	M		154	108.9	200	
	Q_1- Q_2		59-201	90.35-355	92.15-289	
	R		7-444	83-543	65.3-356	
RV%4	X±SD		148.57±136.56	143.5±161.63		0.65
	M		101	81		
	Q_1- Q_2		50.5-172	35.5-314		
	R		3.28-458	33-379		

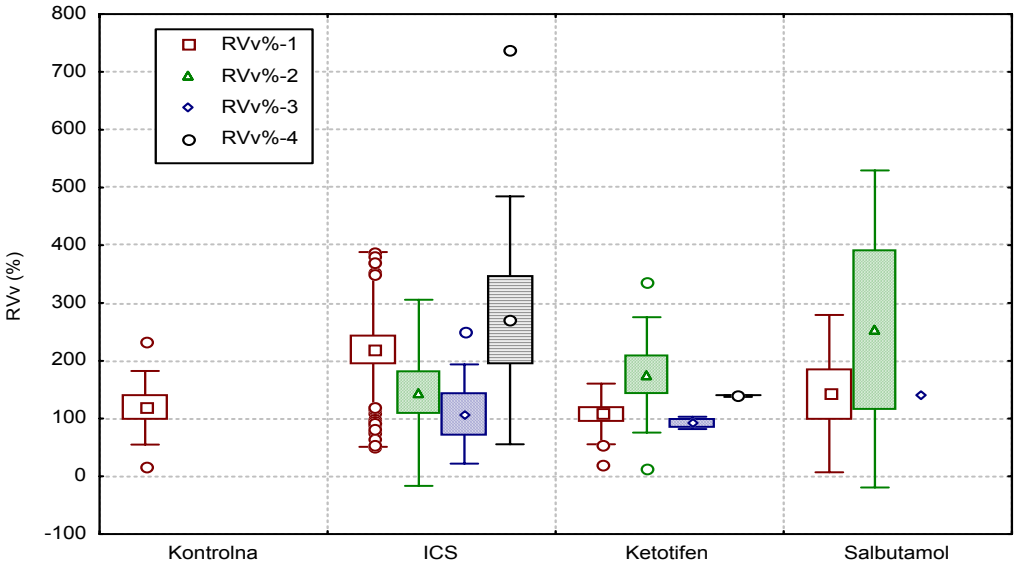
X±SD: srednja vrijednost ± standardna devijacija, M: medijan, Q_1: donja (25. perc.), Q_2: gornja kvartila (75. perc.), R: najniža i najviša vrijednost, p: razina značajnosti.

Kruskal-Wallisova analiza među skupinama djece s astmom i u Kontrolnoj skupini za rezidualni volumen (RV1, RV2, RV3 i RV4) i njegove postotne vrijednosti prema normi po Zapletalu (RV%1, RV%2, RV%3 te RV%4), nije pokazala statistički značajnu razliku ($p>0.05$), Tablica 59., Slika 48.



Slika 48. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja RV (postotak norme po Zapletalu, RV%1 do RV%4) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.

Rezultati mjerenja RV poslije BT u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja, prikazani su u Tablici 60. i Slici 49.



Slika 49. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja RV poslije bronhodilatacijskog testa (postotak norme po Zapletalu, RVv%1 do RVv%4) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.

Tablica 60. Prikaz ponavljanih mjerenja rezidualnog volumena nakon bronhodilatacijskog testa (RVv1 do RVv4) u *l* i postotku norme po Zapletalu (RVv%1 do RVv%4) u djece s astmom i Kontrolnoj skupini tijekom liječenja (X±SD).

		Kontrolna	ICS	Ketotifen	Salbutamol	p
RVv1	X±SD	1.097±0.55	2,083±1.54*	1.064±0.699	1.45±1.57	0.037
	M	1.12	1.53	0.98	1.105	
	Q_1- Q_2	0.67-1.39	0.906-3.15	0.68-1.22	0.508-1.53	
	R	0.15-2.11	0.149-5.89	0.18-3.38	0.22-5.67	
RVv2	X±SD		1.601±2.05	1.842±1.08	2.82±3.19	0.57
	M		1.35	1.47	1.995	
	Q_1- Q_2		0.51-1.82	1.16-2.96	0.283-6.19	
	R		0.036-9.8	0.12-3.28	0.05-7.25	
RVv3	X±SD		1.179±1.11	0.9±0.21		0.81
	M		1.08	0.9		
	Q_1- Q_2		0.177-1.86	0.75-1.05		
	R		0.148-3.15	0.75-1.05		
RVv4	X±SD		2.429±1.65	0.96±0.24		0.19
	M		2.45	0.96		
	Q_1- Q_2		1.22-3.06	0.79-1.13		
	R		0.103-5.66	0.79-1.13		
RVv%1	X±SD	118.76±63.7	219.58±168.6*	108.07±52.6	143.26±136.71	0.027
	M	117.5	171	102	104	
	Q_1- Q_2	74.25-174.2	92.5-338	75.5-129	50.25-194.25	
	R	16-232	15.5-726	21-261	26-486	
RVv%2	X±SD		144.61±161.17	175.69±99.76	255.25±274.34	0.55
	M		130	146	196	
	Q_1- Q_2		49.47-165.75	124.5-270.5	27.25-542	
	R		4-780	13.2-336	6-622	
RVv%3	X±SD		107.83±85.89	92.5±10.61		0.41
	M		114	92.5		
	Q_1- Q_2		20.5-159.5	85-100		
	R		16-251	85-100		
RVv%4	X±SD		270.14±214.53	139±1.41		0.29
	M		248	139		
	Q_1- Q_2		127.1-307	138-140		
	R		9-737	138-140		

X±SD: srednja vrijednost ± standardna devijacija, M: medijan, Q_1: donja (25. perc.), Q_2: gornja kvartila (75. perc.), R: najniža i najviša vrijednost, p: razina značajnosti, *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

Kruskal-Wallisovom analizom ustvrdio sam u ICS skupini poslije bronhodilatacijskog testa statistički značajno povećanje RVv1 (χ^2=8.49, p=0.037) i RVv%1 (χ^2=9.22, p=0.027) prema Kontrolnoj i preostale 2 skupine djece s astmom, dok se ostala mjerenja među skupinama ne razlikuju (p>0.05), Tablica 60., Slika 49. Znatno veće početne vrijednosti za RVv1 i RVv%1 u ICS skupini tijekom liječenja iščezavaju.

Usporedbom RV prije i nakon Ventolin testa (RV1 i RVv1 te RV%1 i RVv%1) Wilcoxon-ovim testom, nisam našao značajne razlike unutar ICS, Ketotifen, Salbutamol i Kontrolne skupine (p>0.05).

Tablica 61. Raspodjela vrijednosti RV%1 u djece s astmom prema normalnoj vrijednosti (<130% p.v. po Zapletalu).

	Kontrolna		ICS		Ketotifen		Salbutamol		Ukupno	Astma (ukupno)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	n	%
RV%<130%	10	59	28	42	17	59	14	64	69	59	50
RV%>130%	7	41	39	58	12	41	8	36	66	59	50
Ukupno	17	100	67	100	29	100	22	100	135	118	100

Prema datim kriterijima, 41% djece u Kontrolnoj i 50 % u Astma skupini (ukupno) imaju povišen RV (Tablica 61.). Navedeno govori u prilog nedovoljne specifičnosti pletizmografski mjerenog RV u djece.

Tablica 62. Osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV za RV u djece s astmom.

	Astma
Osjetljivost (%)	50
Specifičnost (%)	58.8
PPV (%)	89.4
NPV (%)	14.5

PPV: pozitivna prediktivna vrijednost, NPV: negativna prediktivna vrijednost.

Specifičnost za pletizmografski mjeren RV (58.2%) je među najnižima od do sada ispitivanih parametara. Osjetljivost (50%) je za blagu i srednje tešku astmu dobra. PPV (89.4%) je jako dobra, dok je NPV od 14.5% izrazito niska.

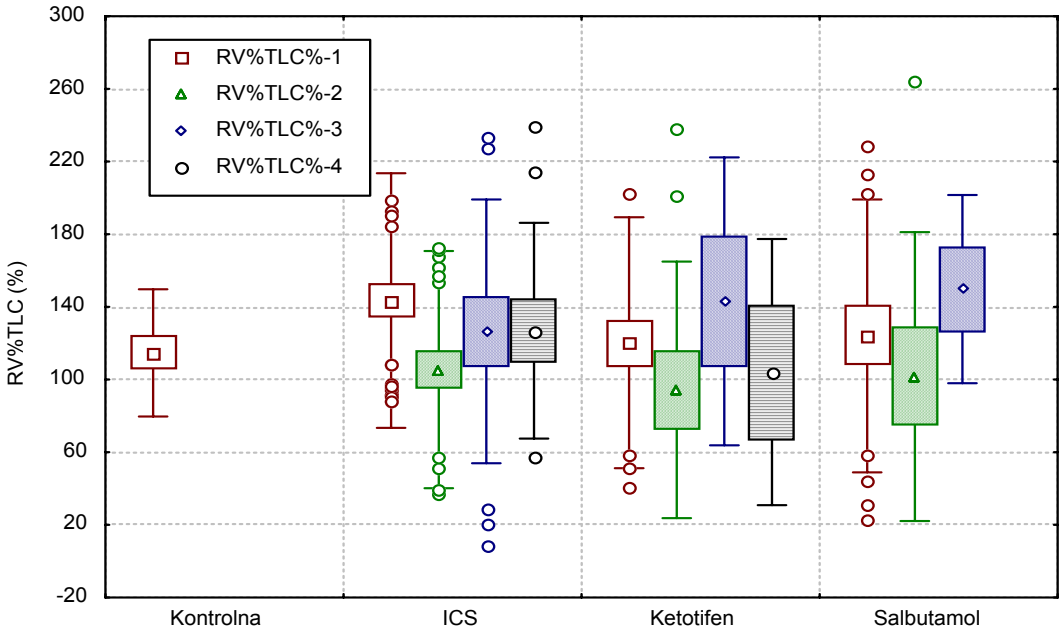
5.2.3.4. RV%TLC

Tablica 63. Prikaz ponavljanih mjerenja RV%TLC (RV%TLC1 do RV%TLC4) i RV%TLC%1 do RV%TLC%4 (postotak norme po Zapletalu) u djece s astmom i Kontrolnoj skupini tijekom liječenja (X±SD).

		Kontrolna	ICS	Ketotifen	Salbutamol	p
RV% TLC1	X±SD	28.23±8.59	35.91±17.09	29.71±17.76	30.84±18.85	0.18
	M	32.2	35	27.45	25.6	
	Q_1- Q_2	22.8-33.1	23-48.4	17.9-36.5	14.85-47.18	
	R	11.5-44.4	4.79-81.8	2.28-73.9	2.53-63	
RV% TLC2	X±SD		27.42±17.53	21.98±16.23	23.25±16.6	0.58
	M		26.4	20	22.1	
	Q_1- Q_2		14.4-39.7	12.2-28.1	9.68-36.23	
	R		1.37-79.3	2.98-54.9	0.46-52.3	
RV% TLC3	X±SD		31.1±18.1	33.4±16.01	37.16±13.04	0.78
	M		32.8	27.9	41.1	
	Q_1- Q_2		18.4-47	21.25-48.29	25-47.35	
	R		2.21-57.7	20.9-59.6	16.9-51.2	
RV% TLC4	X±SD		30.49±14.74	26.3±18.93		0.47
	M		23.6	22.55		
	Q_1- Q_2		18.68-42.98	10.58-45.78		
	R		13.3-58.7	50-10.58		
RV% TLC%1	X±SD	113.84±34.1	143.52±70.1	128.27±69.03	124.02±75.14	0.25
	M	125	142	113	105	
	Q_1- Q_2	93.5-131.5	92-199	76.5-150.5	61.75-188	
	R	47-182	19-319	10-291	11-254	
RV% TLC%2	X±SD		105.48±65.29	94.35±70.6	101.66±79.53	0.77
	M		104.4	93	93	
	Q_1- Q_2		52.73-156.55	53-114.7	39.85-147.04	
	R		3.86-241	12-238	2-264	
RV% TLC%3	X±SD		126.59±72.6	143.1±79.29	149.8±51.84	0.85
	M		143	113	166	
	Q_1- Q_2		78-181	86.19-214.95	101-190.5	
	R		9-234	84.4-275.9	71-208	
RV% TLC%4	X±SD		126.87±59.38	104.1±73.26		0.39
	M		104.6	139		
	Q_1- Q_2		74.1-170.68	42-179.2		
	R		57-239.9	39-195.3		

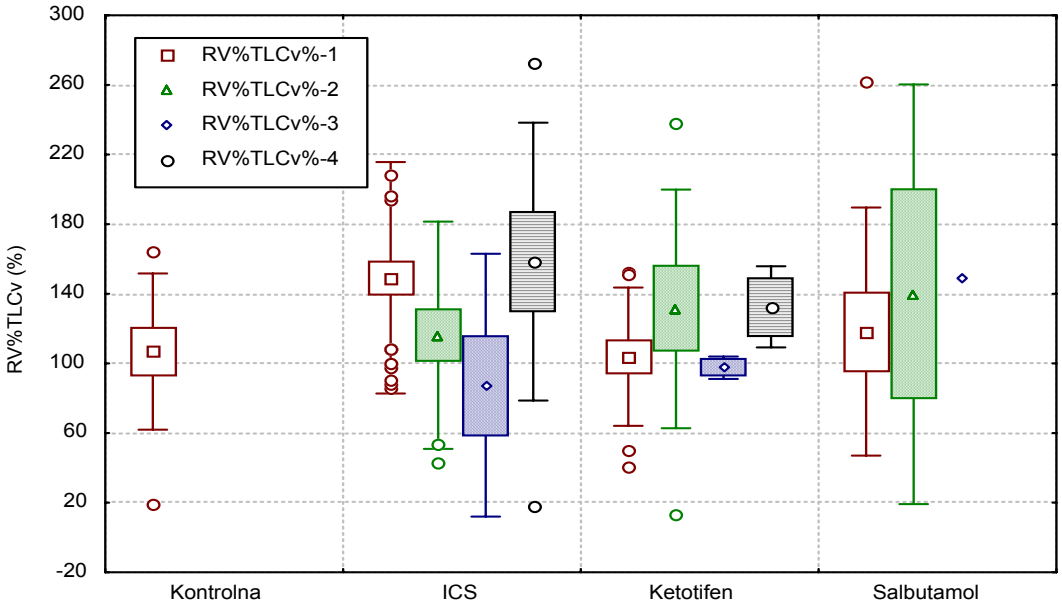
X±SD: srednja vrijednost ± standardna devijacija, M: medijan, Q_1: donja (25. perc.), Q_2: gornja kvartila (75. perc.), R: najniža i najviša vrijednost, p: razina značajnosti.

Kruskal-Wallisovom analizom među skupinama djece s astmom i u Kontrolnoj skupini za RV%TLC1, RV%TLC2, RV%TLC3 i RV%TLC4 te vrijednosti iskazane u postotku norme po Zapletalu (RV%TLC%1, RV%TLC%2, RV%TLC%3 i RV%TLC%4), nisam našao statistički značajnu razliku ($p>0.05$), Tablica 63., Slika 50.



Slika 50. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja RV%TLC (postotak norme po Zapletalu, RV%TLC1 do RV%TLC4) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.

Rezultati mjerenja RV%TLC poslije BT u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja, prikazani su u Tablici 64. i Slici 51.



Slika 51. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja RV%TLC poslije bronhodilatacijskog testa (postotak norme po Zapletalu, RV%TLCv%1 do RV%TLCv%4) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.

Tablica 64. Prikaz ponavljanih mjerenja RV%TLC nakon bronhodilatacijskog testa (RV%TLCv1 do RV%TLCv4) i RV%TLCv%1 do RV%TLCv%4 (postotak norme po Zapletalu) u djece s astmom i Kontrolnoj skupini tijekom liječenja (X±SD).

		Kontrolna	ICS	Ketotifen	Salbutamol	p
RV% TLCv1	X±SD	26.13±11.26	36,68±17.63*	25.36±9.9	28.78±17.29	0.035
	M	27.6	34.5	21.6	26.62	
	Q_1- Q_2	17.88-35.65	24.15-50.43	19.38-34.75	14.36-45.48	
	R	0.15-2.11	1-72	10.1-47.53	7.25-61.2	
RV% TLCv2	X±SD		27.52±14.84	30.99±15.37	33.05±28.32	0.73
	M		26.55	28.55	32.25	
	Q_1- Q_2		17.55-32.73	25.85-44.73	6.13-60.78	
	R		1.07-74.4	3.55-53.78	1.9-65.8	
RV% TLCv3	X±SD		24.7±17.18	23.65±1.06		0.73
	M		24.75	23.65		
	Q_1- Q_2		6.33-42.58	22.9-24.4		
	R		4.75-45.5	22.9-24.4		
RV% TLCv4	X±SD		40.64±19.4	34.3±4.67		0.29
	M		43.5	34.3		
	Q_1- Q_2		26.97-53.81	31-37.6		
	R		4.38-66.7	31-37.6		
RV% TLCv% 1	X±SD	106.79±44.9	149.19±66.48*	103.9±39.7	118.32±71.28	0.028
	M	111.95	141	91	107	
	Q_1- Q_2	75-144.75	100-195	83.6-142.2	62.8-181.5	
	R	19-165	20-283	41-193	30-262	
RV% TLCv% 2	X±SD		116.18±65.33	131.33±68.6	139.75±120.54	0.82
	M		114	116.5	134.5	
	Q_1- Q_2		71-136	105.1-191.4	26-258.8	
	R		5-325	13.9-237.9	8-282	
RV% TLCv% 3	X±SD		102.1±71.13	97.6±6.43		0.73
	M		103.3	97.6		
	Q_1- Q_2		25.5-169.5	93-102.1		
	R		21-198	93-102.1		
RV% TLCv% 4	X±SD		158.5±79.83	132.5±23.3		0.6
	M		178	132		
	Q_1- Q_2		102.8-214.3	116-149		
	R		18-272.7	116-149		

X±SD: srednja vrijednost ± standardna devijacija, M: medijan, Q_1: donja (25. perc.), Q_2: gornja kvartila (75. perc.), R: najniža i najviša vrijednost, p: razina značajnosti.

Kruskal-Wallisovom analizom među ispitivanim skupinama djece s astmom i u Kontrolnoj skupini za RV%TLC poslije BT, ustvrdio sam u ICS skupini značajno povišene vrijednosti RV%TLCv1 (χ^2=8.62, p^2=0.035) i vrijednosti iskazane u postotku norme po Zapletalu RV%TLCv%1 (χ^2=9.14, p=0.028), dok se ostala mjerenja među skupinama ne razlikuju (p>0.05), Tablica 64., Slika 51. Spomenute znatno veće početne vrijednosti RVv1 i RVv%1 u ICS skupini kasnije, tijekom liječenja, iščezavaju.

Usporedbom RV%TLC prije i nakon Ventolin testa (RV1 i RVv1 te RV%1 i RVv%1) Wilcoxon-ovim testom, nisam našao značajne razlike za navedena mjerenja unutar ICS, Ketotifen, Salbutamol i Kontrolne skupine ($p>0.05$).

Tablica 65. Raspodjela vrijednosti RV%TLC u djece s astmom u odnosu na normalnu vrijednost (<120% p.v. po Zapletalu).

	Kontrolna		ICS		Ketotifen		Salbutamol		Ukupno	Astma (ukupno)	
	n	%	N	%	N	%	n	%	n	n	%
RV%TLC<120%	7	41	28	42	17	57	12	54.5	64	57	48
RV%TLC>120%	10	59	39	58	13	43	10	45.5	72	62	52
Ukupno	17	100	67	100	30	100	22	100	136	119	100

Nema razlike između Kontrolne i Astma skupine za vrijednosti koje prema datim kriterijima smatramo patološkim (čak su nešto veće vrijednosti u Kontrolnoj: 59% prema 52% u Astma skupini). Navedeno ukazuje na nespecifičnost pletizmografskog određivanja odnosa RV%TLC u djece s astmom.

Tablica 66. Osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV za RV%TLC u djece s astmom.

	Astma
Osjetljivost (%)	52.1
Specifičnost (%)	41.2
PPV (%)	86.1
NPV (%)	10.9

PPV: pozitivna prediktivna vrijednost, NPV: negativna prediktivna vrijednost.

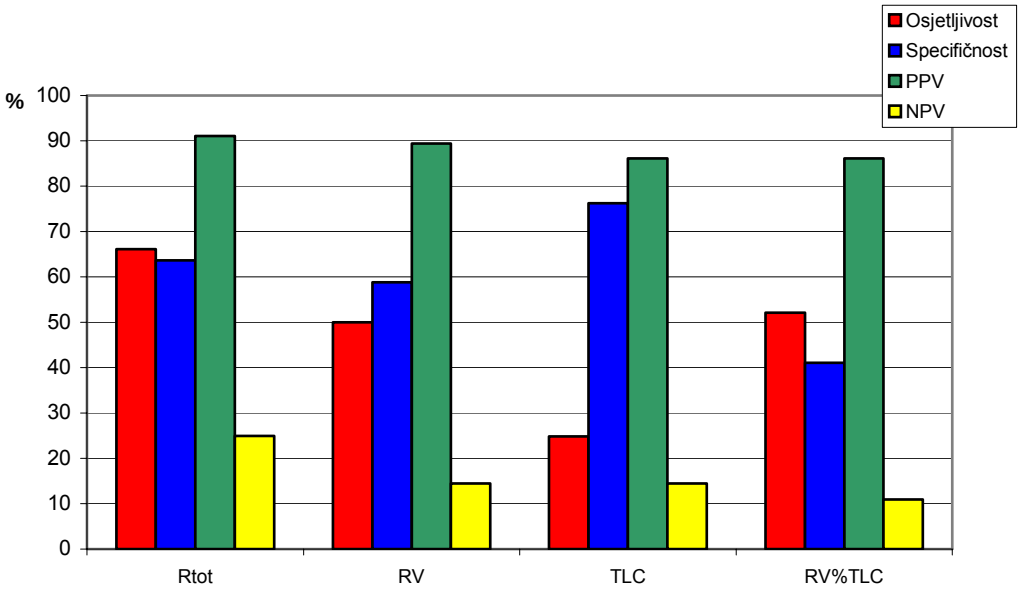
Specifičnost pletizmografski određenog RV%TLC je izrazito niska (41.2%), također i NPV (10.9%). Osjetljivost (52.1%) i PPV (86.1%) u djece s blagom i srednje teškom astmom možemo smatrati visokom.

Tablica 67. Osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV za pletizmografski mjerene parametre dišnih puteva: R_{tot} TLC, RV i RV%TLC u djece s astmom.

	R_{tot}	RV	TLC	RV%TLC
Osjetljivost (%)	66.1	50	24.8	52.1
Specifičnost (%)	63.6	58.8	76.2	41.2
PPV (%)	91.1	89.4	86.1	86.1
NPV (%)	25	14.5	14.5	10.9

Usporedba pletizmografski mjerenih parametara plućne funkcije (Tablica 67., Slika 52.) pokazuje njihovu dobru osjetljivost (izuzev za TLC), uz nisku specifičnost (znatno nižu od parametara KP-V). PPV je visoka, što znači da pozitivan nalaz testa u visokom postotku ukazuje na patološko stanje. NPV su jako niske, te je potreban veliki oprez pri interpretaciji rezultata, s obzirom da u visokom postotku lažno isključuju bolest.

Od pletizmografski određivanih partametara, R_{tot} se pokazao najprihvatljivijim, s obzirom na iskazanu najveću osjetljivost, PPV i NPV.



Slika 52. Osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV pletizmografski mjerenih parametara: R_{tot}, RV, TLC i RV%TLC.

5.2.4. DIFUZIJA

Mjerenjem preko difuzije odredio sam: difuzijski kapacitet pluća (TLCO), alveolarni volumen (VA), koeficijent difuzije (K_{CO}), totalni plućni kapacitet (TLC), rezidualni volumen (RV) i RV%TLC. Osim za Kontrolnu skupinu, gdje je urađeno mjerenje na početku istraživanja, za preostale skupine djece s astmom ponavljao sam mjerenja (1. do 4.) tijekom liječenja.

5.2.4.1. Difuzijski kapacitet pluća (TLCO)

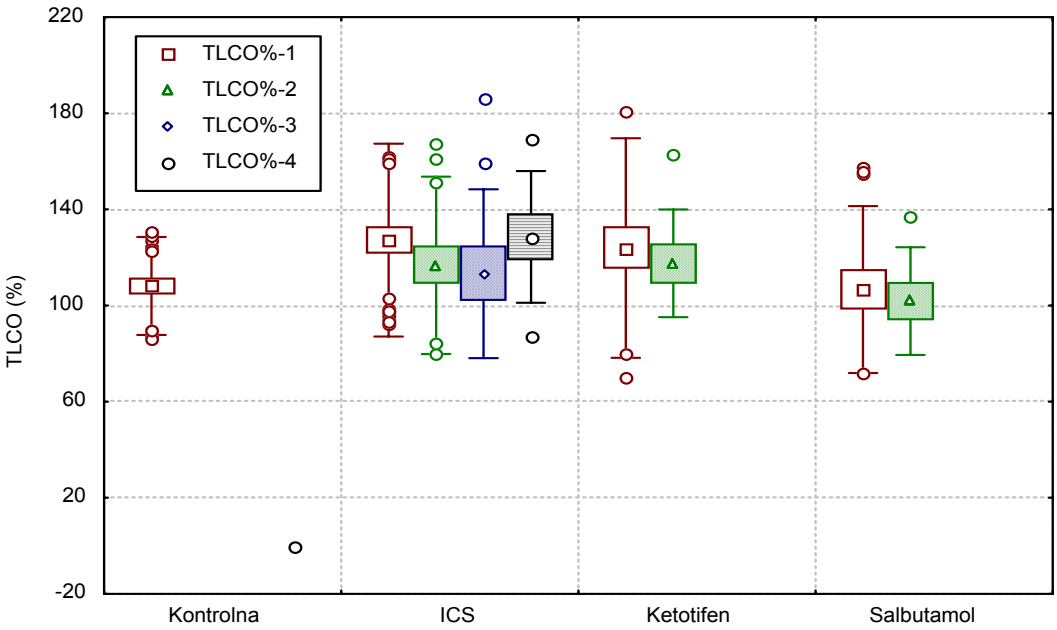
Tablica 68. Prikaz ponavljanih mjerenja TLCO u $mmol \cdot min^{-1} \cdot kPa^{-1}$ (TLCO1 do TLCO4) i postotku norme po Cotesu (TLCO%1 do TLCO%4) u djece s astmom i Kontrolnoj skupini tijekom liječenja (X±SD).

		Kontrolna	ICS	Ketotifen	Salbutamol	p
TLCO1	X±SD	9.01±2.07	11.72±4.5***	12.1±5.64***	9.57±4.25	0.000
	M	8.67	11.25	11.35	7.86	
	Q_1- Q_2	7.5-10	8.23-15	8.04-14.33	6.79-11.49	
	R	5.25-17.45	4.76-25.44	5.57-34.25	4.06-19.26	
TLCO2	X±SD		11.49±4.69	11.12±5.02	9.68±2.8	0.42
	M		11.95	11.35	8.51	
	Q_1- Q_2		8.4-14.2	7.45-13.28	7.36-12.73	
	R		0.35-23.13	7.06-22.08	7-14.1	
TLCO3	X±SD		11.18±4.18			
	M		10.6			
	Q_1- Q_2		8.75-11.36			
	R		7.56-22.37			
TLCO4	X±SD		9.97±3.03			
	M		10			
	Q_1- Q_2		7.1-11.69			
	R		5.79-15.66			
TLCO %1	X±SD	107.37±20.5	127.22±40.11*	123.89±45.69*	106.62±34.73	0.014
	M	106	122.6	122.5	90	
	Q_1- Q_2	89.5-123	96.43-146	97.5-143.5	81-124	
	R	75-161	72-279.7	1.84-249.1	72-193	
TLCO %2	X±SD		116.69±36.88	117.52±22.42	101.84±22.43	0.26
	M		112.14	115.94	101	
	Q_1- Q_2		95.79-139.96	98.1-126.5	79.28-121	
	R		4-194	90.8-162.7	78-137	
TLCO %3	X±SD		113.21±35.15			
	M		102			
	Q_1- Q_2		88-130.75			
	R		74-185.98			
TLCO %4	X±SD		128.52±27.43			
	M		124			
	Q_1- Q_2		105.81-155.5			
	R		87-169			

X±SD: srednja vrijednost ± standardna devijacija, M: medijan, Q_1: donja (25. perc.), Q_2: gornja kvartila (75. perc.), R: najniža i najviša vrijednost, p: razina značajnosti, *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

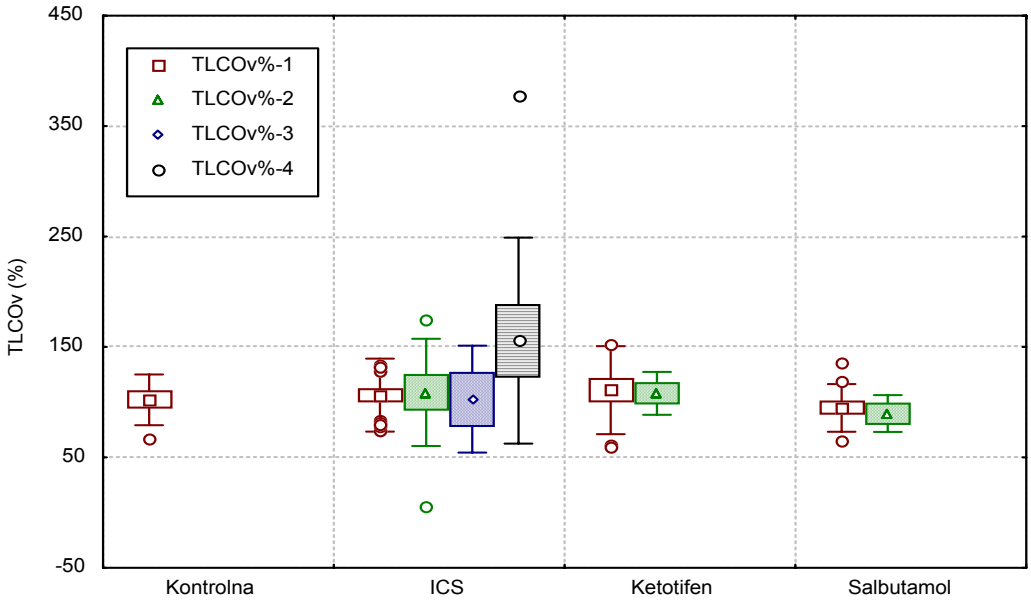
Kruskal-Wallisovom analizom među ispitivanim skupinama djece s astmom i u Kontrolnoj skupini za TLCO (TLCO1, TLCO2, TLCO3 i TLCO4) i vrijednosti u postotku norme po Cotesu (TLCO%1, TLCO%2, TLCO%3 i TLCO%4), ustvrdio sam u ICS i Ketotifen skupini statistički značajno više vrijednosti TLCO1 (χ^2=25.03, p<0.0001) i TLCO%1 (χ^2=10.7, p=0.014), Tablica 68., Slika 53. U kasnijim mjerenjima (TLCO2 i TLCO%2) nisam našao značajnu razliku među skupinama (p>0.05).

Wilcoxon-ovim testom, nisam našao značjne razlike za navedena mjerenja unutar ICS, Ketotifen, Salbutamol i Kontrolne skupine (p>0.05).



Slika 53. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja TLCO (postotak norme po Cotesu, TLCO%1 do TLCO%4) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.

Rezultati određivanja TLCO poslije bronhodilatacijskog testa u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja, prikazani su u Tablici 69. i Slici 53.



Slika 53.1. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja TLCO poslije bronhodilatacijskog testa (postotak norme po Cotesu, TLCOv%1 do TLCOv%4) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.

Tablica 69. Prikaz ponavljanih mjerenja TLCO poslije bronhodilatacijskog testa u $mmol \cdot min^{-1} \cdot kPa^{-1}$ (TLCOv1 do TLCOv4) i postotku norme po Cotesu (TLCOv%1 do TLCOv%4) u djece s astmom i Kontrolnoj skupini tijekom liječenja (X±SD).

		Kontrolna	**ICS**	**Ketotifen**	**Slbutamol**	p
TLCOv1	X±SD	10.36±2.52	10.05±3.87	9.52±3.64	8.41±2.41	0.45
	M	11.1	8.99	8.55	7.96	
	Q_1- Q_2	7.61-12.32	6.88-11.93	6.18-11.09	6.54-10.84	
	R	6.61-13.81	4.74-20.46	5.76-16.63	5.43-12.9	
TLCOv2	X±SD		11.21±6.41	8.4±1.9	7.89±0.6	0.33
	M		9.74	7.82	7.74	
	Q_1- Q_2		7.32-16.54	6.74-10.36	7.38-8.55	
	R		0.42-21.09	6.41-11	7.38-8.55	
TLCOv3	X±SD		8.98±2.56			
	M		8.66			
	Q_1- Q_2		6.81-11.48			
	R		6.8-11.8			
TLCOv4	X±SD		9.57±3.26			
	M		9.84			
	Q_1- Q_2		6.59-11.08			
	R		5.61-15.7			
TLCOv %1	X±SD	102.22±23	108.86±29.07	110.95±39.86	94.82±21.62	0.55
	M	110.8	104	104	89.5	
	Q_1- Q_2	77.1-120.5	88.1-131.25	82.13-132.6	78.43-116.5	
	R	66.9-130.6	60-193.38	59-217	65-136	
TLCOv %2	X±SD		108.86±48.5	108.02±19.42	89.8±16.65	0.48
	M		105.1	108	81	
	Q_1- Q_2		88.5-141.14	90.55-125.5	79.4-109	
	R		5-175.32	79-129	79.4-109	
TLCOv %3	X±SD		102.75±48.38			
	M		85.5			
	Q_1- Q_2		70.75-152			
	R		66-174			
TLCOv %4	X±SD		155.8±93.21			
	M		127.7			
	Q_1- Q_2		107.5-157			
	R		81-378			

X±SD: srednja vrijednost ± standardna devijacija, M: medijan, Q_1: donja (25. perc.), Q_2: gornja kvartila (75. perc.), R: najniža i najviša vrijednost, p: razina značajnosti.

Kruskal-Wallisova analiza među ispitivanim skupinama djece s astmom i u Kontrolnoj skupini za TLCO poslije testa bronhodilatacije (TLCOv1, TLCOv2, TLCOv3 i TLCOv4) i vrijednosti u postotku norme po Cotesu (TLCOv%1, TLCOv%2, TLCOv%3 i TLCOv%4) nije pokazala statistički značajnu razliku ($p>0.05$), Tablica 69., Slika 53.1.

Wilcoxon-ovim testom, nakon bronhodilatacijskog testa, našao sam:

- -značajno niže vrijednosti u ICS skupini TLCOv1 prema TLCO1 ($Z=3.1$, $p=0.002$) i TLCOv%1 prema TLCO%1 ($Z=3$, $p=0.003$), dok promjene TLCOv2 prema TLCO2, kao i TLCOv%2 prema TLCO%2, nisu značajne ($p>0.05$),
- -u Ketotifen skupini nema značajne razlike između TLCOv1 i TLCO1, kao niti među TLCOv%1 prema TLCO%1 ($p>0.5$),

-značajno niži TLCOv1 prema TLCO1 (Z=2.8, p=0.005) i TLCOv%1 prema TLCO%1 (Z=2.8, p=0.005) u Salbutamol skupini, dok između TLCOv2 prema TLCO2, kao i TLCOv%2 prema TLCO%2 nema značajne razlike (p>0.5).

Tablica 70. Raspodjela vrijednosti TLCO u djece s astmom prema normalnoj vrijednosti (<130% p.v. po Cotesu).

	Kontrolna		ICS		Ketotifen		Salbutamol		Ukupno	Astma (ukupno)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	n	%
TLCO<130%	31	89	36	58	17	57	15	79	99	68	61
TLCO>130%	4	11	26	42	13	43	4	21	47	43	39
Ukupno	35	100	62	100	30	100	19	100	146	111	100

Raspodjela TLCO prema normalnoj vrijednosti (<130% p.v. po Cotesu, Tablica 70.) pokazala je sljedeće postotke djece s povišenom vrijednosti TLCO po skupinama: Kontrolna: 11, ICS: 42, Ketotifen: 43, Salbutamol: 21 i Astma skupina (ukupno): 39%.

Djeca s astmom imala su 3.5 puta veći postotak povišenih vrijednosti TLCO u odnosu na Kontrolnu skupinu, dok je taj postotak u ICS i Ketotifen skupini još veći (4 x).

Tablica 71. Osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV za TLCO u djece s astmom.

	Astma
Osjetljivost (%)	38.7
Specifičnost (%)	88.6
PPV (%)	91.5
NPV (%)	31.3

PPV: pozitivna prediktivna vrijednost, NPV: negativna prediktivna vrijednost.

Osjetljivost TLCO je niska (38.7%), dok je specifičnost visoka (88.6%). PPV za kliničku dijagnozu bronhalne astme iznosi 91.5%, a NPV: 31.3%.

5.2.4.2. Alveolarni volumen (VA)

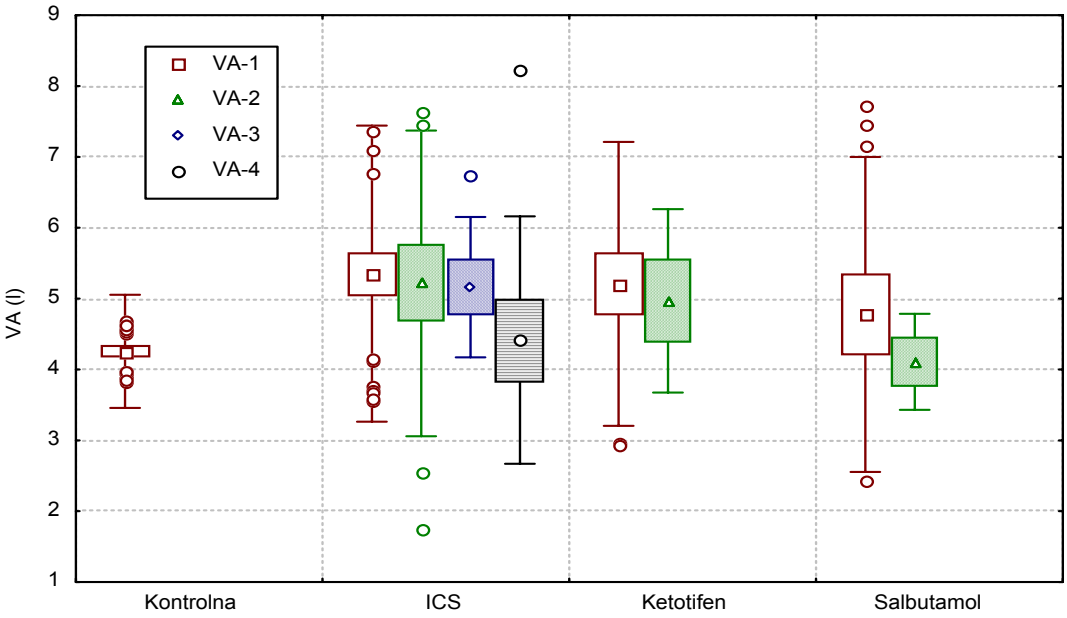
Tablica 72. Prikaz ponavljanih mjerenja alveolarnog volumena u *l* prije (VA1 do VA4) i poslije bronhodilatacijskog testa (VAv1 do VAv4) u djece s astmom i Kontrolnoj skupini tijekom liječenja (X±SD).

		Kontrolna	ICS	Ketotifen	Salbutamol	p
VA1	X±SD	4.246±0.81	5.35±2.09**	5.208±2.004**	4.777±2.22	0.005
	M	4.16	4.78	4.965	3.77	
	Q_1- Q_2	3.64-4.79	3.85-6.67	3.675-5.55	3.14-7.17	
	R	2.24-6.32	2.42-10.56	2.92-10.53	2.42-9.81	
VA2	X±SD		5.22±2.16	4.968±1.295	4.108±0.68	0.52
	M		4.58	5.31	4.03	
	Q_1- Q_2		3.86-6.68	3.67-6.095	3.52-4.77	
	R		1.75-10.56	3.58-6.67	3.51-4.86	
VA3	X±SD		5.16±0.99			
	M		5.21			
	Q_1- Q_2		4.1-5.91			
	R		3.91-6.73			
VA4	X±SD		4.42±1.75			
	M		4.43			
	Q_1- Q_2		2.87-5.02			
	R		2.47-8.22			
VAv1	X±SD	4.453±0.88	5.05±1.7	4.787±1.49	4.318±1.42	0.42
	M	4.3	5.74	4.98	3.81	
	Q_1- Q_2	3.79-5.25	3.77-5.92	3.55-5.49	3.37-4.93	
	R	3.21-5.93	2.53-10.23	2.71-8.55	2.82-7.02	
VAv2	X±SD		5.9±3.01	4.908±1.264	4.755±0.36	0.65
	M		5.53	5.28	4,76	
	Q_1- Q_2		2.62-7.9	3.61-6.03	4.5-5.01	
	R		1.89-10.49	3.45-6.42	4.5-5.01	
VAv3	X±SD		5.19±1.14			
	M		5.75			
	Q_1- Q_2		3.99-6.12			
	R		3.92-6.48			
VAv4	X±SD		4.01±1.21			
	M		4.28			
	Q_1- Q_2		2.65-4.95			
	R		2.46-5.76			

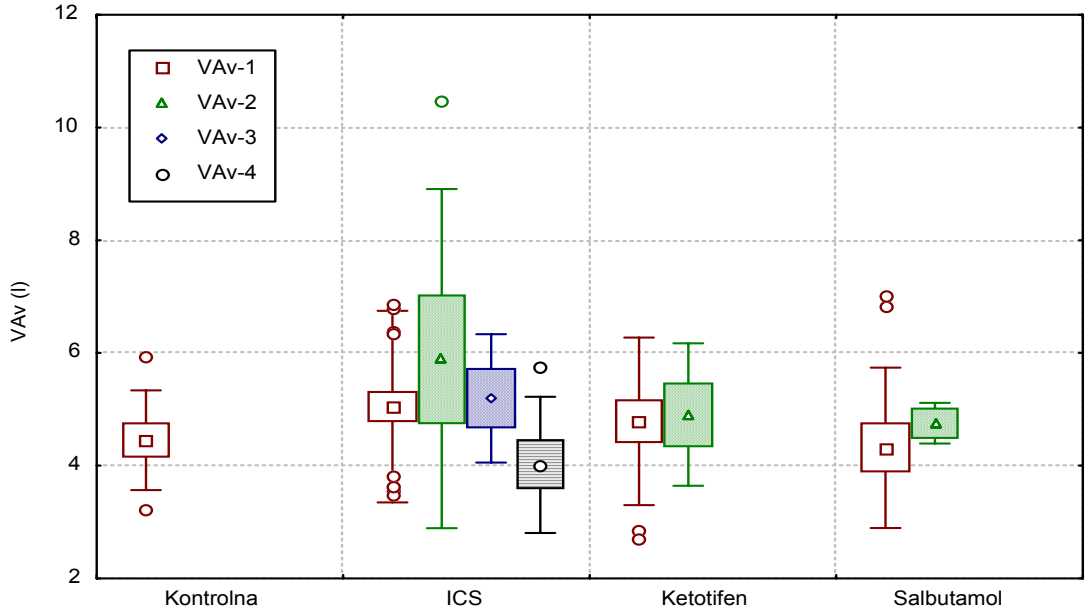
X±SD: srednja vrijednost ± standardna devijacija, M: medijan, Q_1: donja (25. perc.), Q_2: gornja kvartila (75. perec.), R: najniža i najviša vrijednost, p: razina značajnosti. *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

Kruskal-Wallisova analiza među ispitivanim skupinama djece s astmom i u Kontrolnoj skupini pokazala je statistički značajno povišene vrijednosti VA1 u ICS i Ketotifen skupini (χ^2=12.9, p=0.005, Tablica 72., Slika 54.), dok nema značajne razlike za VA2, kao ni za mjerenja poslije Ventolin testa VAv1 i VAv2 (p>0.05, Slika 55.).

Navedeno govori u prilog hiperinflacije pluća u ICS i Ketotifen skupini na početku liječenja, što kasnijim mjerenjima više nisam ustvrdio.



Slika 54. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja alveolarnog volumena (*l*) (VA1 do VA4) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.



Slika 55. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja VA (*l*) poslije bronhodilatacijskog testa (VAv1 do VAv4) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.

Wilcoxon-ovim testom našao sam:

-u ICS skupini nema značajne razlike VA1 prema VA2, VA1 prema VA3, VA1 prema VA4 te VA2 prema VA3 ($p>0.05$). Poslije Ventolin testa nema značajne razlike između VAv2 prema VAv1, niti VAv3 prema VAv1, VAv4 prema VAv1 ($p>0.05$). Također nema razlike VAv1 prema VA1 (p: 0.81).

-u Ketotifen skupini granična je razlika VA2 prema VA1 (Z=1.75, p=0.08), dok je značajna razlike između VAv2 prema VAv1 (Z=2.03, p=0.042). VAv1 prerma VA1 se značajno ne razlikuje (p: 0.41).
-u Salbutamol skupini nema zanačajne razlike VA2 prema VA1, VAv2 prema VAv1, kao niti VAv1 prema VA1 (p>0.05).

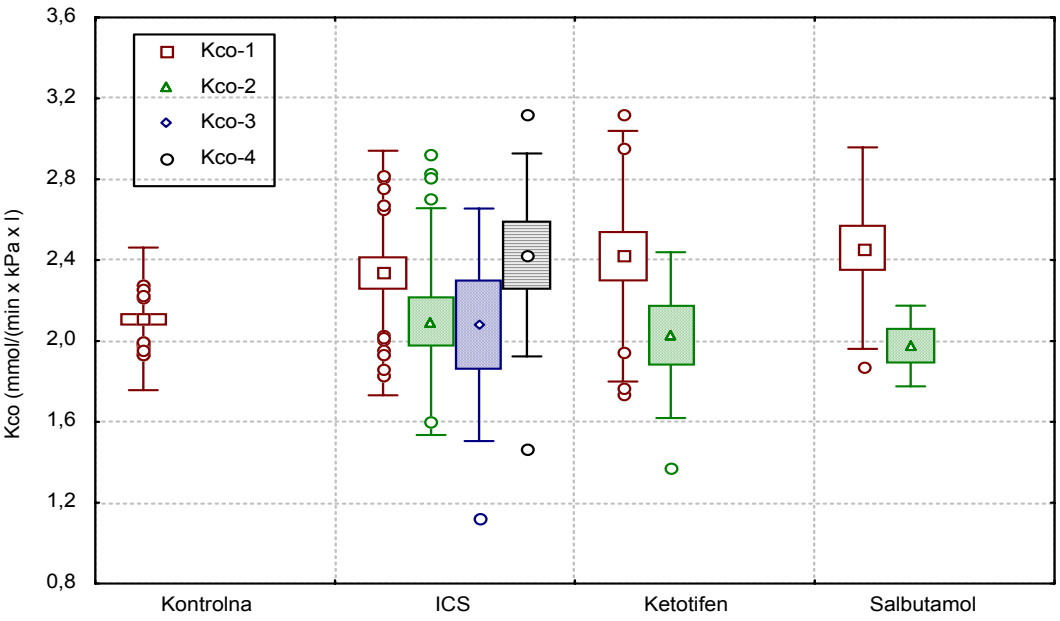
5.2.4.3. Koeficijent difuzije (K_{CO})

Tablica 73. Prikaz ponavljanih mjerenja koeficijenta difuzije u $mmol \cdot min^{-1} \cdot kPa^{-1} \cdot l^{-1}$ prije ($K_{CO}1$ do $K_{CO}4$) i poslije bronhodilatacijskog testa ($K_{CO}v1$ do $K_{CO}v4$) u djece s astmom i Kontrolnoj skupini tijekom liječenja (X±SD).

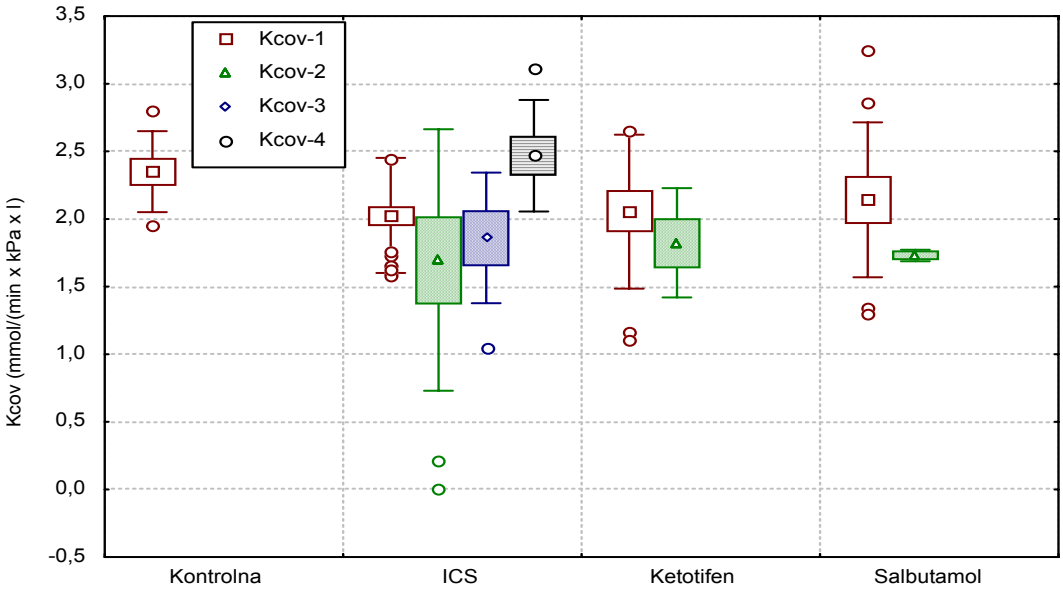
		Kontrolna	ICS	Ketotifen	Salbutamol	p
$K_{CO}1$	X±SD	2.12±0.36	2.34±0.6***	2.419±0.624***	2.459±0.499***	0.000
	M	2.06	2.2	2.28	2.5	
	Q_1- Q_2	1.88-2.34	1.93-2.64	2.05-2.71	2.265-2.65	
	R	1.18-3.28	1.43-4.91	1.06-3.69	1.29-3.36	
$K_{CO}2$	X±SD		2.1±0.56	2.029±0.41	1.975±0.2	0.65
	M		2.09	2	2.005	
	Q_1- Q_2		1.9-2.45	1.74-2.44	1.793-2.14	
	R		0.2-2.9	1.37-2.6	1.68-2.22	
$K_{CO}3$	X±SD		2.08±0.58			
	M		2.06			
	Q_1- Q_2		1.85-2.65			
	R		1.12-2.88			
$K_{CO}4$	X±SD		2.43±0.5			
	M		2.33			
	Q_1- Q_2		2.18-2.9			
	R		1.47-3.12			
$K_{CO}v1$	X±SD	2.35±0.299	2.026±0.425	2.054±0.57	2.142±0.573	0.13
	M	2.45	1.94	1.97	2.12	
	Q_1- Q_2	2.07-2.585	1.73-2.24	1.66-2.51	1.738-2.435	
	R	1.95-2.8	1.44-3.26	1.1-3.27	1.3-3.25	
$K_{CO}v2$	X±SD		1.91±0.78	1.824±0.404	1.73±0.2	0.615
	M		2.03	1.9	1,73	
	Q_1- Q_2		1.7-2.4	1.46-2.15	1.7-1.76	
	R		0.22-2.79	1.17-2.16	1.7-1.76	
$K_{CO}v3$	X±SD		1.86±0.48			
	M		1.92			
	Q_1- Q_2		1.52-2.2			
	R		1.05-2.49			
$K_{CO}v4$	X±SD		2.47±0.41			
	M		2.37			
	Q_1- Q_2		2.13-2.84			
	R		1.96-3.11			

X±SD: srednja vrijednost ± standardna devijacija, M: medijan, Q_1: donja (25. perc.), Q_2: gornja kvartila (75. perc.), R: najniža i najviša vrijednost, p: razina značajnosti.

Kruskal-Wallisova analiza među ispitivanim skupinama djece s astmom i u Kontrolnoj skupini za K_{CO} prije i poslije testa bronhodilatacije ($K_{CO}v1$, $K_{CO}v2$) pokazala je statistički značajnu razliku za $K_{CO}1$ (χ^2=21.8, p<0.0001, Tablica 73., Slika 56.), dok razlika za $K_{CO}2$, kao ni za mjerenja nakon Ventolin testa ($K_{CO}v1$ i $K_{CO}v2$) nije statistički značajna (p>0.5, Slika 57.).



Slika 56. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja K_{CO} (mmol·min^{-1}·kPa^{-1}·l^{-1}) ($K_{CO}1$ do $K_{CO}4$) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.



Slika 57. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja K_{CO} (mmol·min^{-1}·kPa^{-1}·l^{-1}) poslije bronhodilatacijskog testa ($K_{CO}v1$ do $K_{CO}v4$) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.

Wilcoxon-ovim testom ustvrdio sam:

-u ICS skupini značajno niže vrijednosti $K_{CO}2$ prema $K_{CO}1$ ($Z=2.12$, $p=0.034$), bez značajne razlike između $K_{CO}3$ prema $K_{CO}2$ ($p=0.59$). Također je značajno niži $K_{CO}v1$ prema $K_{CO}1$ ($Z=4$, $p<0.0001$), a nema razlike između $K_{CO}v2$ prema $K_{CO}2$, $K_{CO}v2$ prema $K_{CO}3$ $K_{CO}v2$ prema $K_{CO}v1$, ($p=0.13$).

-u Ketotifen skupini značajno su niže vrijednosti $K_{CO}2$ prema $K_{CO}1$ ($Z=1.96$, $p=0.05$), bez značajne razlike $K_{CO}v2$ prema $K_{CO}v1$ ($p=0.35$). $K_{CO}v1$ prema $K_{CO}1$ se u Ketotifen skupini značajno ne razlikuje ($p=0.27$).

-u Salbutamol skupini nema zanačajne razlike $K_{CO}2$ prema $K_{CO}1$ ($p=0.23$), niti između $K_{CO}v2$ prema $K_{CO}v1$ ($p=0.18$). Nakon Ventolina značajno su niže vrijednosti $K_{CO}v1$ prema $K_{CO}1$ ($Z=2.8$, $p=0.005$).

Značajno povećanje K_{CO} u skupinama djece s astmom na početku liječenja ($K_{CO}1$), odraz je povećanja TLCO i popratne hiperinflacije. Promjene su reverzibilne, nakon BT se više ne dokazuju, a tijekom liječenja se povlače te ih u sljedećim mjerenjima više nisam ustvrdio.

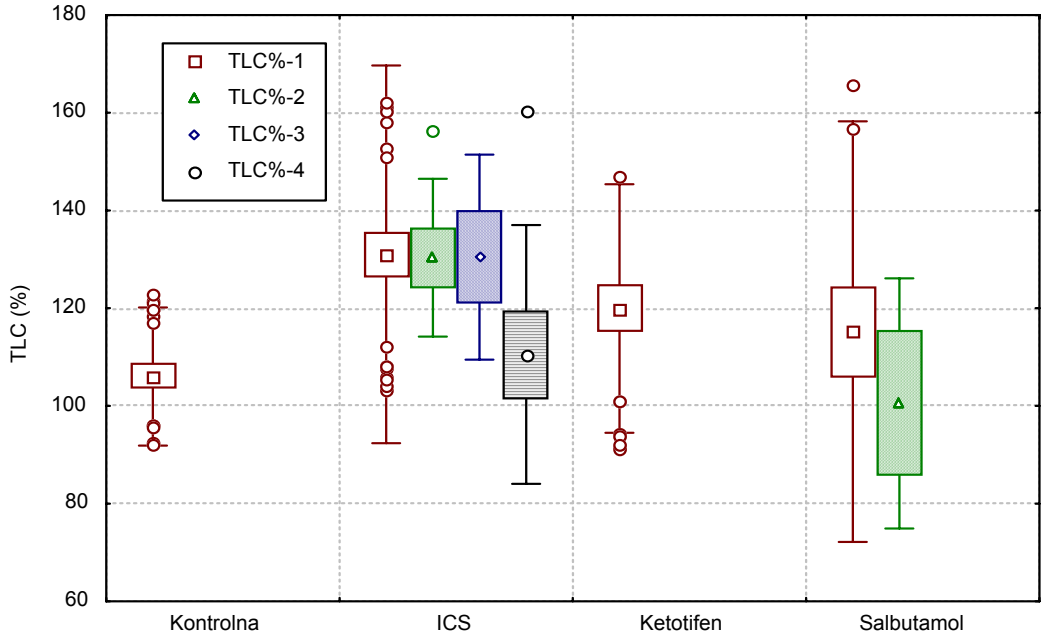
5.2.4.4. Totalni plućni kapacitet (TLC)

Tablica 74. Prikaz ponavljanih mjerenja TLC u *l* (TLC1 do TLC4) i postotku norme po Cotesu (TLC%1 do TLC%4) u djece s astmom i Kontrolnoj skupini tijekom liječenja (X±SD).

		Kontrolna	ICS	Ketotifen	Salbutamol	p
TLC1	X±SD	4.51±1.06	5.39±2.25	5.35±1.93	4.54±2.04	0.06
	M	4.6	4.96	4.96	3.83	
	Q_1- Q_2	3.6-5.32	4.01-5.78	3.84-6.67	3.51-5.24	
	R	2.47-6.74	2.17-15.51	2.96-10.68	2.36-9.96	
TLC2	X±SD		6.15±1.33		4.54±0.91	0.14
	M		5.75		4.86	
	Q_1- Q_2		4.63-7.59		3.51-5.24	
	R		4.61-7.77		3.5-5.24	
TLC3	X±SD		5.25±1.2			
	M		5			
	Q_1- Q_2		4.16-6.47			
	R		4.06-6.88			
TLC4	X±SD		4.47±1.9			
	M		4.43			
	Q_1- Q_2		2.91-6.78			
	R		2.54-8.37			
TLC%1	X±SD	104.9±15.5	131.02±38.65**	119.93±25.45	115.2±43.1	0.001
	M	105	127.68	119	99.85	
	Q_1- Q_2	96.3-117	102.5-154.3	101-129.9	86.1-138.3	
	R	66-139.1	63-287.5	91.1-179.4	79.4-268.3	
TLC%2	X±SD		130.3±16.1		100.5±25.6	0.087
	M		128		110	
	Q_1- Q_2		115.5-147.3		71.5-120	
	R		115.2-156.2		71.5-120	
TLC%3	X±SD		130.4±20.9			
	M		130.6			
	Q_1- Q_2		111-149.8			
	R		106.3-160.1			
TLC%4	X±SD		110.5±26.5			
	M		103			
	Q_1- Q_2		87.5-134			
	R		85.3-160.6			

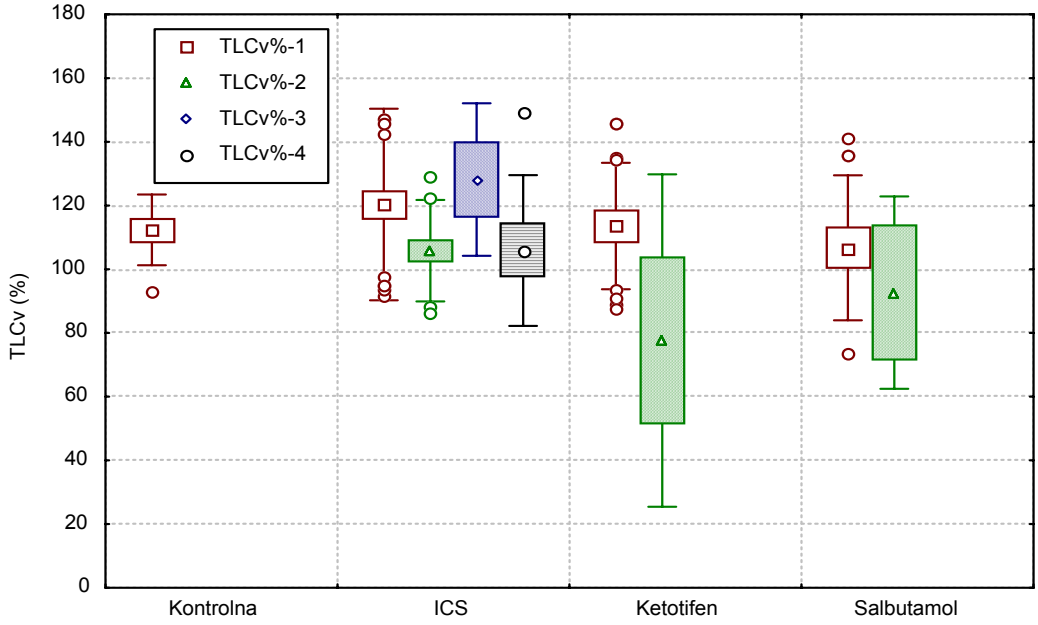
X±SD: srednja vrijednost ± standardna devijacija, M: medijan, Q_1: donja (25. perc.), Q_2: gornja kvartila (75. perc.), R: najniža i najviša vrijednost, p: razina značajnosti.

Kruskal-Wallisova analiza među ispitivanim skupinama djece s astmom i u Kontrolnoj skupini pokazala je statistički značajno povišennje TLC%1 u ICS skupini (χ^2=15.7, p=0.001, Tablica 74., Slika 58.), uz graničnu razliku za TLC1 u ICS i Ketotifen skupini (χ^2=7.42, p=0.06). Za TLC2 i TLC%2 nema značajne razlike (p>0.05).



Slika 58. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja TLC (postotak norme po Cotesu, TLC%1 do TLC%4) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.

Rezultati određivanja TLC poslije bronhodilatacijskog testa u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja, prikazani su u Tablici 75. i Slici 59.



Slika 59. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja TLC (postotak norme po Cotesu) poslije bronhodilatacijskog testa (TLCv%1 do TLCv%4) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.

Tablica 75. Prikaz ponavljanih mjerenja TLC poslije bronhodilatacijskog testa u *l* (TLCv1 do TLCv4) i postotku norme po Cotesu (TLCv%1 do TLCv%4) u djece s astmom i Kontrolnoj skupini tijekom liječenja (X±SD).

		Kontrolna	**ICS**	**Ketotifen**	**Salbutamol**	p
TLCv1	X±SD	4.62±0.89	5.08±1.88	4.98±1.64	4.27±1.41	0.42
	M	4.47	4.75	5.12	4.02	
	Q_1- Q_2	3.9-5.45	3.8-5.76	3.62-5.89	3.3-4.6	
	R	3.36-6.08	2.3-10.6	2.86-8.7	2.7-7.02	
TLCv2	X±SD		7.08±1.24*		4.26±1.07	0.038
	M		7.5		4.25	
	Q_1- Q_2		5.68-8.05		3.5-4.25	
	R		5.68-8.05		3.5-4.25	
TLCv3	X±SD		5.2±1.26			
	M		5.1			
	Q_1- Q_2		4.11-6.45			
	R		4.07-6.63			
TLCv4	X±SD		4.05±1.2			
	M		4.28			
	Q_1- Q_2		2.76-5.06			
	R		2.47-5.76			
TLCv%1	X±SD	112.4±11.1	120.3±30.1	113.5±19.9	106.7±22.7	0.52
	M	116	115.6	109.5	104.3	
	Q_1- Q_2	101.8-121.3	94.8-147	96.4-131.7	87.2-132.6	
	R	93-124.7	67-189.6	88-146.1	73.7-141.4	
TLCv%2	X±SD		105.8±15.9	103.5±8.4	92.7±30.2	0.86
	M		103	100	92.7	
	Q_1- Q_2		97.9-112.2	97.4-113	71.3-114	
	R		80.3-154.3	97.4-113	71.3-114	
TLCv%3	X±SD		128.1±23.9			
	M		125.2			
	Q_1- Q_2		106.7-152.6			
	R		103.6-158.7			
TLCv%4	X±SD		105.9±23.7			
	M		101.5			
	Q_1- Q_2		85.6-126			
	R		82.8-149			

X±SD: srednja vrijednost ± standardna devijacija, M: medijan, Q_1: donja (25. perc.), Q_2: gornja kvartila (75. perc.), R: najniža i najviša vrijednost, p: razina značajnosti.

Kruskal-Wallisova analiza nakon BT u ICS i skupinama djece s astmom, pokazala je statistički značajnu povišenje TLCv2 u ICS skupini (χ^2=3, p=0.038, Tablica 75., Slika 59.), dok za TLCv1, TLCv%1 i TLCv%2 nema značajne razlike među skupinama (p>0.05).

Wilcoxonovim testom u ICS skupini nisam našao značajnu razliku TLCv1 prema TLC1, kao ni TLCv%1 prema TLC%1 (p>0.05).

Tablica 76. Raspodjela TLC u djece s astmom i Kontrolnoj skupini prema normalnoj vrijednosti (<120% p.v. po Cotesu).

	Kontrolna		ICS		Ketotifen		Salbutamol		Ukupno	Astma (ukupno)	
	n	%	N	%	n	%	n	%	n	n	%
TLC<120%	30	86	31	42	16	52	15	68	92	62	49
TLC>120%	5	14	43	58	15	48	7	32	70	65	51
Ukupno	35	100	74	100	31	100	22	100	162	127	100

U odnosu na normalnu vrijednost (<120% p.v. po Cotesu) 14% djece u Kontrolnoj i 51% u Astma skupini (ukupno) imali su povišene vrijednosti difuzijski mjerenog TLC.

Tablica 77. Osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV TLC u djece s astmom.

	Astma
Osjetljivost (%)	51.2
Specifičnost (%)	85.7
PPV (%)	92.9
NPV (%)	32.6

PPV: pozitivna prediktivna vrijednost, NPV: negativna prediktivna vrijednost.

Osjetljivost difuzijski mjerenog TLC u djece s blagom i srednje teškom astmom je dobra (51.2%). Specifičnost (85.7%) i PPV za dijagnozu astme su visoke (92.9%), dok je NPV niska (32.6%). Pozitivni nalazi testa gotovo uvijek ukazuju na bolest, dok negativni nalazi vode k pogrešnom zaključku u 2/3 ispitanika.

05.2.4.5. Rezidualni volumen

Tablica 78. Prikaz ponavljanih mjerenja rezidualnog volumena u *l* (RV1 do RV4) i postotku norme po Cotesu (RV%1 do RV%4) u djece s astmom i Kontrolnoj skupini tijekom liječenja (X±SD).

		Kontrolna	ICS	Ketotifen	Salbutamol	p
RV1	X±SD	1.39±0.37	2.64±1.54	2.18±1.23	1.97±1.95	0.000
	M	1.38	2.11	1.84	1.31	
	Q_1- Q_2	1.1-1.65	1.46-3.29	1.39-3.08	0.83-2.92	
	R	0.83-2.48	0.61-6.72	0.67-6.29	0.56-9.02	
RV2	X±SD		2.24±1.28	1.74±0.88	1.77±0.87	0.39
	M		2	1.57	1.42	
	Q_1- Q_2		1.47-2.81	1.13-2.33	1.23-2.64	
	R		0.68-6.66	0.74-3.34	0.68-3.21	
RV3	X±SD		2.08±0.63			
	M		2.06			
	Q_1- Q_2		1.57-2.4			
	R		1.33-3.26			
RV4	X±SD		1.86±1.35			
	M		1.55			
	Q_1- Q_2		0.9-2.45			
	R		0.54-4.95			
RV%1	X±SD	138.75±37.8	285±152.1***	224.7±103.9***	214.7±270.9***	0.000
	M	136.2	250	203	130.2	
	Q_1- Q_2	115-155	173.05-382	149.5-295.2	88.78-242.75	
	R	80.2-274.8	73-846	86.4-482.3	3.18-1273	
RV%2	X±SD		213.92±109.27	156.75±63.59	145.53±60.82	0.13
	M		196	134	142,3	
	Q_1- Q_2		131-277.5	113.39-191.5	107-164.5	
	R		59.6-536.8	101-296	59.6-268	
RV%3	X±SD		238.7±99.6			
	M		238.75			
	Q_1- Q_2		141.35-291.75			
	R		129.6-426			
RV%4	X±SD		204.9±118.2			
	M		175			
	Q_1- Q_2		103.86-304.5			
	R		83.7-424.5			

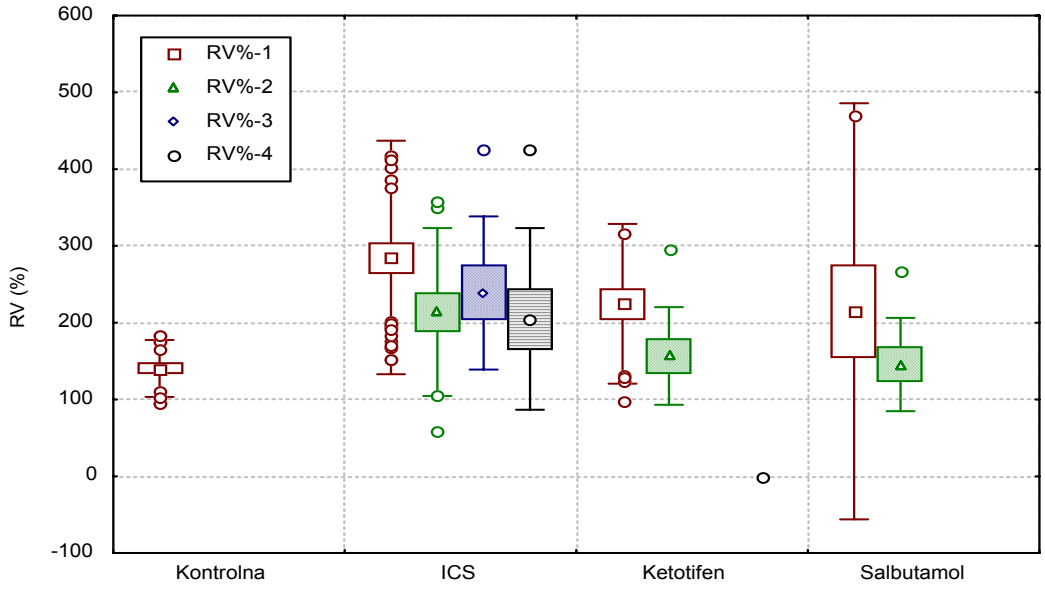
X±SD: srednja vrijednost ± standardna devijacija, M: medijan, Q_1: donja (25. perc.), Q_2: gornja kvartila (75. perc.), R: najniža i najviša vrijednost, p: razina značajnosti.

Kruskal-Wallisova analiza pokazala je u skupinama djece s astmom statistički značajno više vrijednosti RV1 (χ^2=23.6, p<0.0001) i RV%1 (χ^2=35.8, p<0.0001) u odnosu na Kontrolnu skupinu, bez značajne razlike za RV2 i RV%2 između skupina (p>0.05), Tablica 78., Slika 60.

Wilcoxon-ovim testom našao sam:

-u ICS skupini statistički značajno niže vrijednosti RV2 prema RV1 (Z=1.96, p=0.05) i RV%2 prema RV%1 (Z=2.3, p=0.023). RV3 prema RV1 i RV%3 prema RV%1 se značajno ne razlikuju (p>0.05).
-u Ketotifen skupini značajno niže vrijednosti RV2 prema RV1 (Z=2.4, p=.017) i RV%2 prema RV%1 (Z=2.5, p=0.012).
-u Salbutamol skupini značajno niže vrijednosti RV2 prema RV1 (Z=2.02, p=0.043), bez značajne razlike RV%2 prema RV%1 (p=0.25).

Kruskal-Wallis-ovom analizom varijance testirao sam razliku (RV1-RV2)/RV1x100 i nisam dobio značajnu razliku između skupina djece s astmom.



Slika 60. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja RV (postotak norme po Cotesu, RV%1 do RV%4) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.

Unutar ICS skupine izraženiji je pad RV2 prema RV1 (17%) i RV%2 prema RV%1 (30%), nego RV3 prema RV2 (14%), odnosno RV%3 prema RV%2 (10%).

Navedeno ukazuje na postojanje značajne hiperinflacije u skupinama djece s astmom, koja se tijekom liječenja smanjuje, što je posebno uočljivo u Kortiko skupini (RV2 prema RV1, RV3 prema RV2).

Rezultati određivanja RV poslije bronhodilatacijskog testa u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja, prikazani su u Tablici 79. i Slici 61.

Tablica 79. Prikaz ponavljanih mjerenja rezidualnog volumena poslije bronhodilatacijskog testa u *l* (RVv1 do RVv4) i postotku norme po Cotesu (RVv%1 do RVv%4) u djece s astmom i Kontrolnoj skupini tijekom liječenja (X±SD).

		Kontrolna	**ICS**	**Ketotifen**	**Salbutamol**	p
RVv1	X±SD	1.35±0.4	2.02±1.15	1.91±1.13	1.45±0.74	0.27
	M	1.2	1.74	1.64	1.48	
	Q_1- Q_2	1.07-1.78	1.14-2.87	0.94-2.64	0.75-1.99	
	R	0.74-1.96	0.6-5	0.57-4.26	0.56-9.02	
RVv2	X±SD		2.59±1.86	1.17±0.5	1.28±0.23	0.12
	M		2.22	1.23	1.34	
	Q_1- Q_2		1.33-3.16	0.67-1.65	1.03-1.47	
	R		0.67-6.71	0.62-1.75	1.03-1.47	
RVv3	X±SD		2.06±0.66			
	M		6.82			
	Q_1- Q_2		1.42-2.69			
	R		1.25-2.85			
RVv4	X±SD		1.38±0.85			
	M		1.16			
	Q_1- Q_2		0.73-1.91			
	R		0.56-3.03			
RVv%1	X±SD	138.07±38.7	207.1±108.1	199.83±122.56	155.82±78.69	0.31
	M	132	194.93	189	154.5	
	Q_1- Q_2	114.1-155.7	115-292	113-311.7	81.03-221	
	R	88.5-223.3	55-453	8.63-464	55-314.3	
RVv%2	X±SD		235.9±151.2	116.7±29.3	127.63±40.73	0.18
	M		176.5	117	132	
	Q_1- Q_2		130-338.35	88.3-145	84.9-166	
	R		94.1-541	79.1-150	84.9-166	
RVv%3	X±SD		211.1±59.7			
	M		209.4			
	Q_1- Q_2		155.1-268.8			
	R		148.7-276.9			
RVv%4	X±SD		165.45±102.61			
	M		126.56			
	Q_1- Q_2		88.85-219.5			
	R		72.7-378			

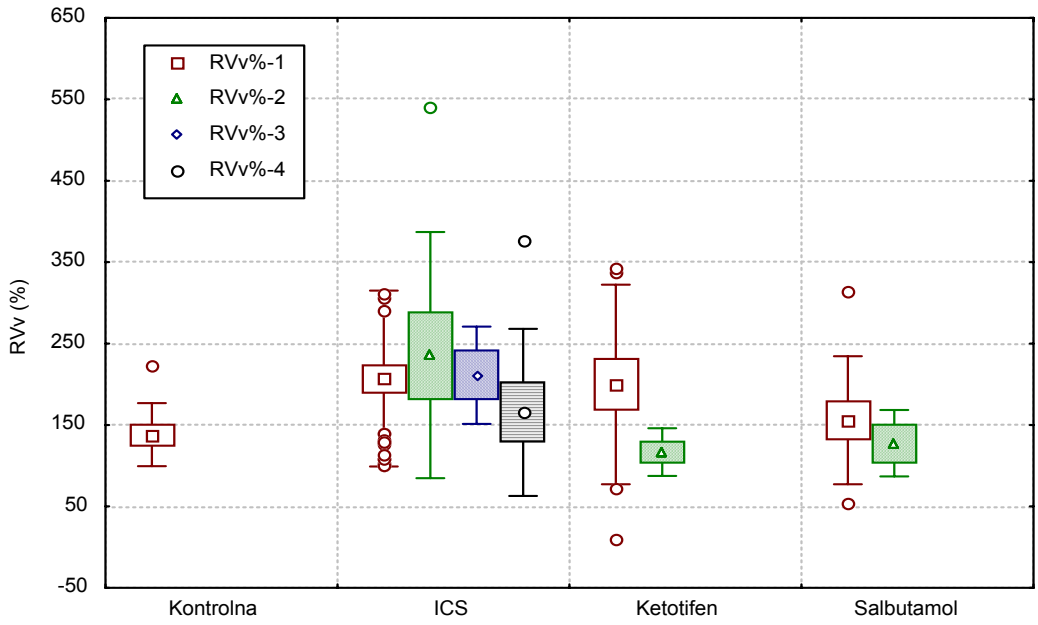
X±SD: srednja vrijednost ± standardna devijacija, M: medijan, Q_1: donja (25. perc.), Q_2: gornja kvartila (75. perc.), R: najniža i najviša vrijednost, p: razina značajnosti.

Kruskal-Wallisova analiza među ispitivanim skupinama djece s astmom i u Kontrolnoj grupi nije pokazala statistički značajnu razliku za RVv1, RVv%1, RVv2 i RVv%2 ($p>0.05$), Tablica 79., Slika 61.

Friedman-ovom analizom varijance usporedio sam RVv1, RVv2 i RVv3 u ICS skupini i ustvrdio kako nema značajne razlike među njima, kao niti između RVv%1, RVv%2 i RVv%3 ($p>0.5$).

Wilcoxon-ovim testom ustvrdio sam:

- značajno niže vrijednosti poslije Ventolin testa u ICS skupini: RVv1 prema RV1 (u 19 od 26 mjerenja; Z=2.14, p=0.033), te RVv%1 prema RV1% (u 22 od 26 mjerenja; Z=2.94, p=0.003),
- nema značajne razlike u Ketotifen skupini RVv1 prema RV1 i RVv%1 prema RV1% (p>0.5),
- graničnu razliku u Salbutamol skupina RVv1 prema RV1 (Z=1.8, p=0.07) i RVv%1 prema RV1% (Z=1.88, p=0.06).



Slika 61. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja RV poslije bronhodilatacijskog testa (postotak norme po Cotesu, RVv%1 do RVv%4) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.

Značajno smanjenje RV nakon BT govori o reverzibilnosti hiperinflacije u skupinama djece s astmom, što je najizraženije u Kortiko skupini.

Tablica 80. Raspodjela vrijednosti RV u djece s astmom prema normalnoj vrijednosti (<130% p.v. po Cotesu).

	Kontrolna		ICS		Ketotifen		Salbutamol		Ukupno	Astma (ukupno)	
	n	%	n	%	N	%	n	%	n	n	%
RV<130%	16	46	7	11	5	17	10	50	38	22	20
RV>130%	19	54	54	89	24	83	10	50	107	88	80
Ukupno	35	100	61	100	29	100	20	100	145	110	100

Analiza raspodjele RV prema normalnoj vrijednosti (<130% p.v. po Cotesu) pokazuje postotke iznad normale po skupinama: Kontrolna: 54%, ICS: 89%, Ketotifen 83%, Salbutamol 50% i Astma skupina (ukupno): 80%.

Tablica 81. Osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV RV u djece s astmom.

	Astma
Osjetljivost (%)	80
Specifičnost (%)	45.7
PPV (%)	82.2
NPV (%)	42.1

PPV: pozitivna prediktivna vrijednost, NPV: negativna prediktivna vrijednost.

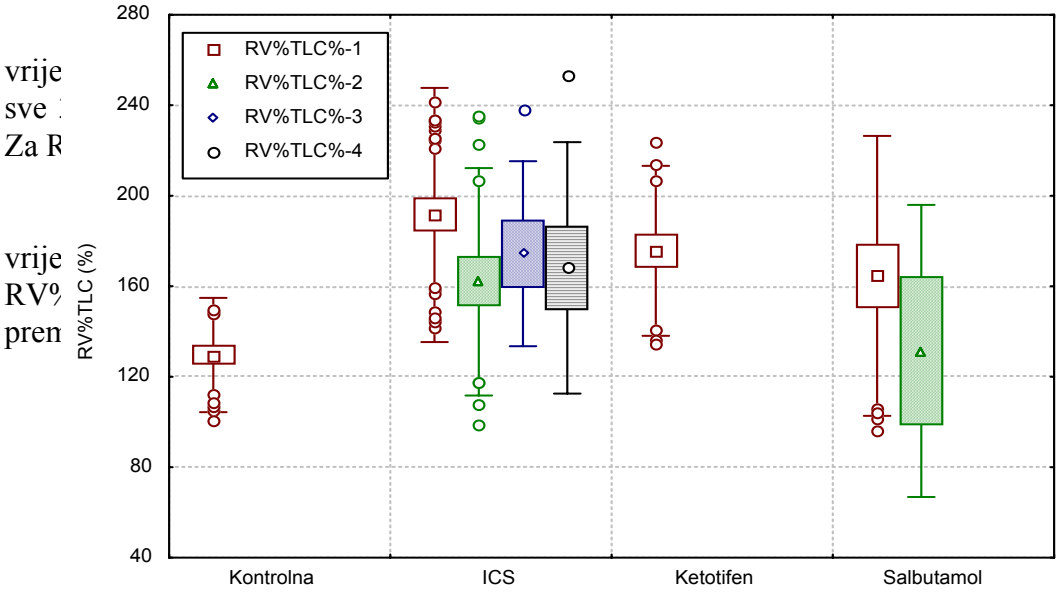
Difuzijski mjeren RV pokazuje izrazito visoku osjetljivost (80%), ali mu je specifičnost niska (45.7%). PPV za dg. astme je visoka (82.2%), kao i NPV (42.1%), po kojoj spada među parametre s najvišom NPV od svih prethodno analiziranih.

5.2.4.6. RV%TLC

Tablica 82. Prikaz ponavljanih mjerenja RV%TLC (RV%TLC1 do RV%TLC4) i postotku norme po Cotesu (RV%TLC%1 do RV%TLC%4) u djece s astmom i Kontrolnoj skupini tijekom liječenja (X±SD).

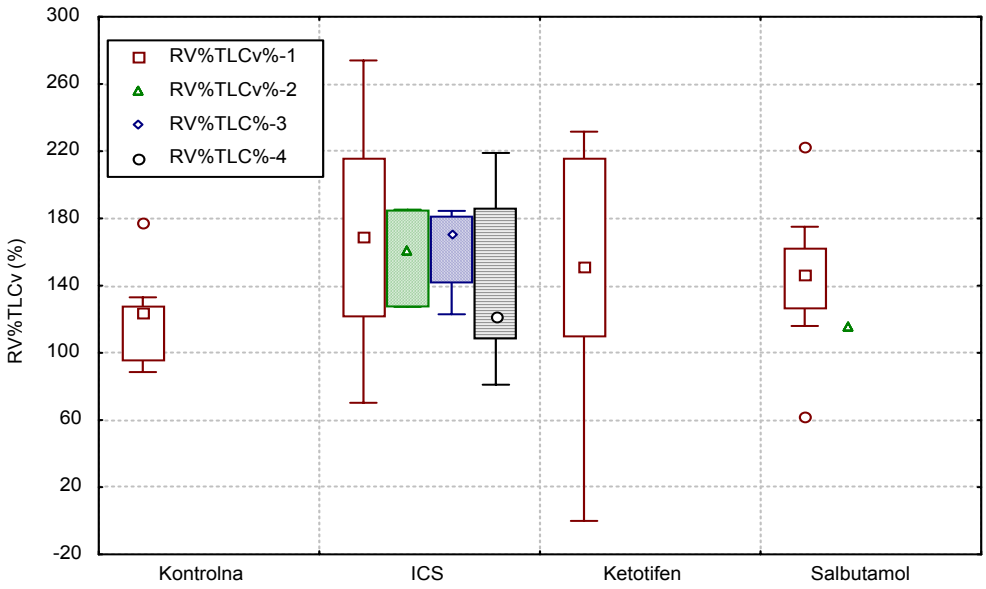
		Kontrolna	ICS	Ketotifen	Salbutamol	p
RV% TLC1	X±SD	31.23±6.6	46.9±13.96***	38.76±11.7***	38.6±15.8***	0.000
	M	30.87	46.43	38.4	35.23	
	Q_1- Q_2	26.45-34.9	36.27-57.71	29.85-47.12	27.3-44.4	
	R	21.5-49.88	17.2-76.55	19.1-64.64	18.6-90.56	
RV% TLC2	X±SD		39.21±11.87		31.32±15.2	0.17
	M		38.34		26.15	
	Q_1- Q_2		29.7-46.32		20.9-46.9	
	R		19.37-62.16		19.37-53.6	
RV% TLC3	X±SD		40.13±8.88			
	M		43.96			
	Q_1- Q_2		29.06-47.99			
	R		28.9-48.57			
RV% TLC4	X±SD		38.6±13.93			
	M		36.42			
	Q_1- Q_2		25.15-50.4			
	R		19.2-59.17			
RV% TLC%1	X±SD	129.55±24.9	191.5±56.2***	175.7±37.5***	164.6±61.9***	0.000
	M	127	190.14	168.16	148	
	Q_1- Q_2	112-141	146.7-234	156.15-196.4	126-184.05	
	R	95-192	71.7-306	113.55-263.2	96.2-352.4	
RV% TLC%2	X±SD		161.96±50.24		131.35±64.55	0.19
	M		153		111.7	
	Q_1- Q_2		122.6-194.24		85.35-197	
	R		77-270.2		77-225	
RV% TLC%3	X±SD		174.36±40.86			
	M		182.34			
	Q_1- Q_2		129.05-200.76			
	R		120.4-238			
RV% TLC%4	X±SD		168.13±55.57			
	M		166.39			
	Q_1- Q_2		113.44-213.7			
	R		96-253.5			

X±SD: srednja vrijednost ± standardna devijacija, M: medijan, Q_1: donja (25. percent.), Q_2: gornja kvartila (75. perc.), R: najniža i najviša vrijednost, p: razina značajnosti.



Slika 62. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja RV%TLC (postotak norme po Cotesu, RV%TLC%1 do RV%TLC%4) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.

Rezultati određivanja RV%TLC poslije bronhodilatacijskog testa u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja, prikazani su u Tablici 83. i Slici 63.



Slika 63. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja RV%TLC poslije bronhodilatacijskog testa (postotak norme po Cotesu, RV%TLCv%1 do RV%TLCv%4) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.

Tablica 83. Prikaz ponavljanih mjerenja RV%TLC poslije bronhodilatacijskog testa (RV%TLCv1 do RV%TLCv4) i postotku norme po Cotesu (RV%TLCv%1 do RV%TLCv%4) u djece s astmom i Kontrolnoj skupini tijekom liječenja (X±SD).

		Kontrolna	**ICS**	**Ketotifen**	**Salbutamol**	p
RV% TLCv1	X±SD	28.95±6.66	37.75±12.86	34.99±14.36	34.39±10.03	0.33
	M	28.81	38.02	29.74	34.01	
	Q_1- Q_2	23.2-31.2	16.2-65.73	23.84-46.84	28.53-40.74	
	R	22.1-43.98	17.2-76.55	15.9-65.3	18.4-56.72	
RV% TLCv2	X±SD		36.53±7.6			
	M		37.9			
	Q_1- Q_2		28.3-43.34			
	R		28.3-43.34			
RV% TLCv3	X±SD		39.16±6.73			
	M		40.06			
	Q_1- Q_2		32.28-45.15			
	R		30.68-45.85			
RV% TLCv4	X±SD		32.51±12.67			
	M		28.2			
	Q_1- Q_2		23.43-45.68			
	R		16-52.6			

RV% TLCv% 1	X±SD	129.55±24.9	169.14±51.02	162.93±56.75	143.1±44.21	0.056
	M	127	168.93	161.5	146	
	Q_1- Q_2	112-141	120.75-216.78	116.7-217.6	121-168.3	
	R	88.6-177.69	70.2-274	62-231.6	62-223.1	
RV% TLCv% 2	X±SD		157.84±29.09			
	M		161.06			
	Q_1- Q_2		127.27-185.18			
	R		127.27-185.18			
RV% TLCv% 3	X±SD		161.76±27.59			
	M		169.83			
	Q_1- Q_2		132.62-182.82			
	R		122.9-184.4			
RV% TLCv% 4	X±SD		141.37±50.32			
	M		121.95			
	Q_1- Q_2		106.5-197.6			
	R		81-219			

X±SD: srednja vrijednost ± standardna devijacija, M: medijan, Q_1: donja (25. perc.), Q_2: gornja kvartila (75. perc.), R: najniža i najviša vrijednost, p: razina značajnosti.

Kruskal-Wallisova analiza među ispitivanim skupinama djece s astmom i u Kontrolnoj skupini nije pokazala statistički značajnu razliku za RV%TLCv1 (p=0.33), dok je granična razlika za RV%TLC%1 (χ^2=7.5, p=0.056), Tablica 83., Slika 63.

Wilcoxon-ovim testom u ICS skupini nakon BT testa ustvrdio sam značajno niže vrijednosti RV%TLCv1 prema RV%TLC1 (Z=2.1, p=0.035) i RV%TLCv%1 prema RV%TLC%1 (Z=2.23, p=0.026).

Tablica 84. Raspodjela vrijednosti RV%TLC u djece s astmom prema normalnoj vrijednosti (<120% p.v. po Cotesu).

	Kontrolna		ICS		Ketotifen		Salbutamol		Ukupno	Astma (ukupno)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	n	%
RV%TLC<120%	13	37	7	12	2	8	4	20	26	13	12
RV%TLC>120%	22	63	53	88	24	92	16	80	115	93	88
Ukupno	35	100	60	100	26	100	20	100	141	106	100

Analiza RV%TLC prema normalnoj vrijednosti (<120% p.v. po Cotesu) pokazala je postotke povišenih vrijednosti po skupinama: Kontrolna: 63%, ICS: 88%, Ketotifen: 92%, Salbutamol 80% i Astma skupina (ukupno): 88%.

Tablica 85. Osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV difuzijski određenog odnosa RV%TLC u djece s astmom.

	Astma
Osjetljivost (%)	87.7
Specifičnost (%)	37.1

PPV (%)	80.9
NPV (%)	50

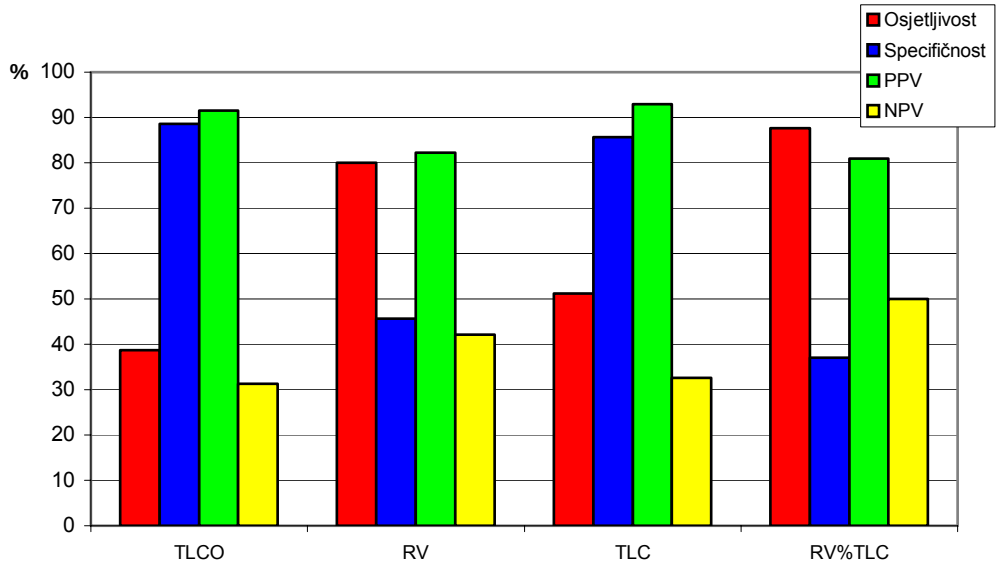
PPV: pozitivna prediktivna vrijednost, NPV: negativna prediktivna vrijednost.

Osjetljivost difuzijski određenog odnosa RV%TLC je izuzetno visoka (87.7%), za razliku od izrazito niske specifičnosti (37.1%). PPV za dg. blage i srednje teške astme je visoka (80.9%), kao i NPV: 50%.

Tablica 86. Osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV difuzijski mjerenih parametara: TLCO, RV, TLC i RV%TLC u djece s astmom.

	TLCO	RV	TLC	RV%TVC
Osjetljivost (%)	38.7	80	51.2	87.7
Specifičnost (%)	88.6	45.7	85.7	37.1
PPV (%)	91.5	82.2	92.9	80.9
NPV (%)	31.3	42.1	32.6	50

Određivanje parametara plućne funkcije preko difuzije pokazalo je znatno veću osjetljivost u usporedbi s pletizmografskim mjerenjem istih parametara (RV, RV%TLC i TLC). Obrnuto, specifičnost difuzijski određenog RV i RV%TLC je niska (nešto je manja od pletizmografski mjerenih), osim za TLC čija je specifičnost veća pri difuzijskom mjerenju. Slično, uz blago izražene razlike, vrijedi i za PPV. NPV pri difuzijski određivanim parametrima je znatno veća u odnosu na pletizmografska mjerenja za sve ispitivane parametre.



Slika 64. Osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV za difuzijski mjerene parametre dišnih puteva: TLCO, RV, TLC i RV%TLC u djece s astmom.

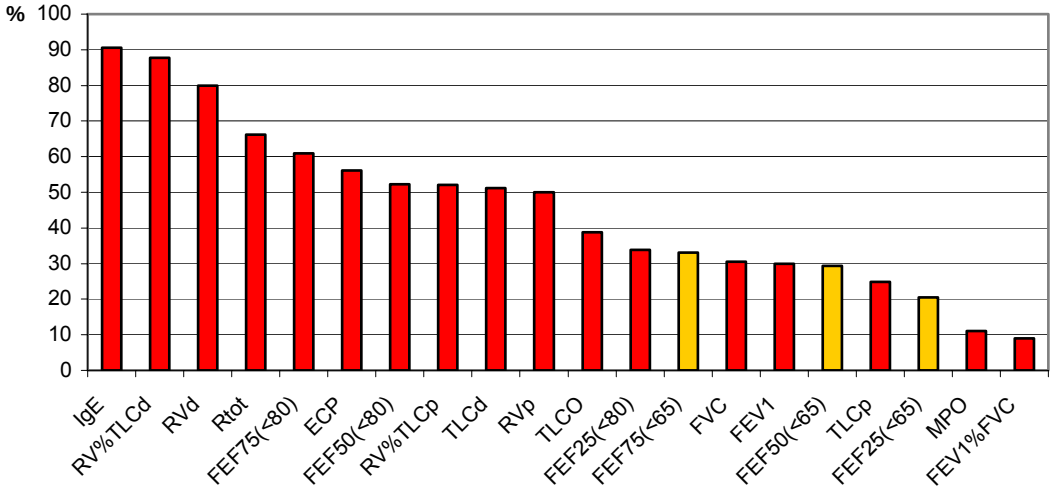
Na kraju sam usporedio osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV svih do sada analiziranih markera alergijske upale, kao i parametara KP-V, pletizmografski i difuzijski mjerenih parametara plućne funkcije (Tablica 87, Slika 65.-68.).

Tablica 87. Osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV za parametre krivulje protok-volumen, pletizmografski (p) i difuzijski (d) mjerene parametre te markere upale u djece s astmom.

	Osjetljivost (%)	Specifičnost (%)	PPV (%)	NPV (%)
IgE	90.5	100	100	50
ECP	56.1	90	98.2	17.1
MPO	11.1	92.7	81.3	26.7
FVC	30.6	98.4	98.2	32.8
FEV_1	30	98.3	98.1	33.1
FEF_{75}	60.9 (33.1)	78 (100)	88.8 (100)	41 (34.3)
FEF_{50}	52.2 (29.4)	88.7 (98.4)	93.1 (98.1)	39 (32.4)
FEF_{25}	33.9 (20.5)	95 (100)	98.3 (100)	14.4 (12.8)
FEV_1%FVC	9	100	100	11.2
R_{tot}	66.1	63.6	91.1	25
RVp	50	58.8	89.4	14.5
TLCp	24.8	76.2	86.1	14.5
RV%TLCp	52.1	41.2	86.1	10.9
TLCO	38.7	88.6	91.5	31.3
RVd	80	45.7	82.2	42.1
TLCd	51.2	85.7	92.9	32.6
RV%TLCd	87.7	37.1	80.9	50

"p": označava pletizmografski, "d": difuzijski izmjerenu vrijednost

Za FEF_{75}, FEF_{50} i FEF_{25} izračunate su vrijednosti uz višu (>80% p.v.) i uz nižu normalnu vrijednost (>65% p.v., prikazano u zagradi).

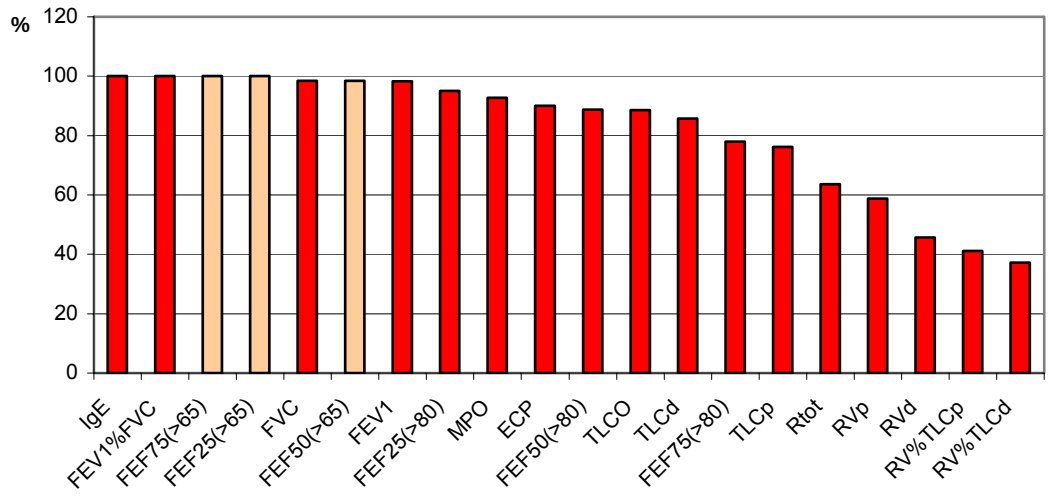


Slika 65. Osjetljivost bioloških i fizioloških markera u djece s astmom. Za parametre srednjeg ekspiracijskog protoka (FEF_{75}, FEF_{50} i FEF_{25}) izračunata je osjetljivost uz višu (>80%) i nižu (>65% p.v.) normalnu vrijednost.

"p": označava pletizmografski, "d": difuzijski izmjerenu vrijednost

Biološki i fiziološki markeri u djece s astmom, poredani od **najosjetljivijih** (%) prema slabije osjetljivima su (Slika 65.):

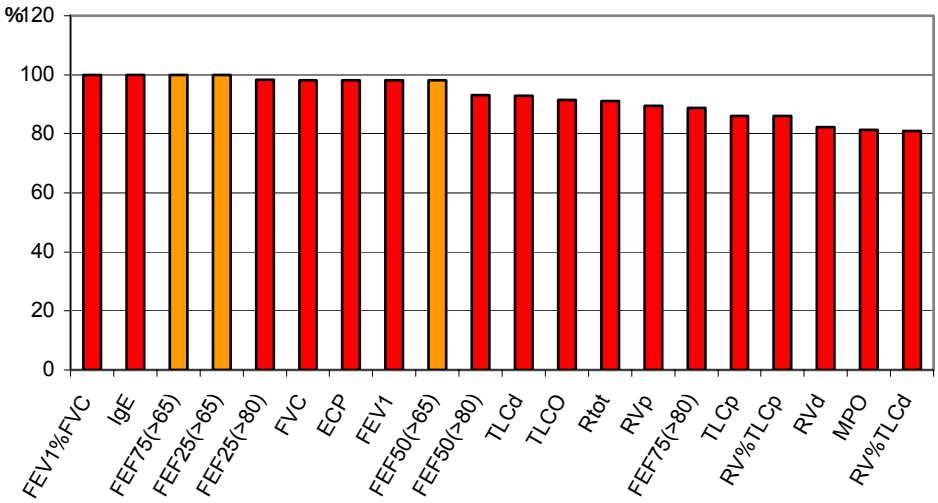
1. IgE: 90.5%,
2. RV%TLCd (difuzijski mjeren): 87.7%,
3. RVd: 80%,
4. R_{tot}: 66.1%,
5. FEF_{75}(>80%): 60.9%,
6. ECP: 56.1%,
7. FEF_{50}(>80%): 52.2%,
8. RV%TLCp (pletizmografski mjeren): 52.1%,
9. TLCd: 51.2%,
10. RVp: 50%,
11. TLCO: 38.7%,
12. FEF_{25}(>80%): 33.9%,
13. FEF_{75}(>65%): 33.1%,
14. FVC: 30.6%,
15. FEV_1: 30%,
16. FEF_{50}(>65%): 29.4%,
17. TLCp: 24.8%,
18. FEF_{25}(>65%): 20.5%,
19. MPO: 11.1%. i
20. FEV_1%FVC: 9%.



Slika 66. Specifičnost bioloških i fizioloških markera u djece s astmom. Za parametre srednjeg ekspiracijskog protoka (FEF_{75}, FEF_{50} i FEF_{25}) izračunata je specifičnost za višu (>80%) i nižu (>65% p.v.) normalnu vrijednost.
"p": označava pletizmografski, "d": difuzijski izmjerenu vrijednost.

Poredani prema **specifičnosti** (%), biološki i fiziološki markeri u djece s astmom (od najspecifičnijih prema slabije specifičnima, Slika 66.) su:

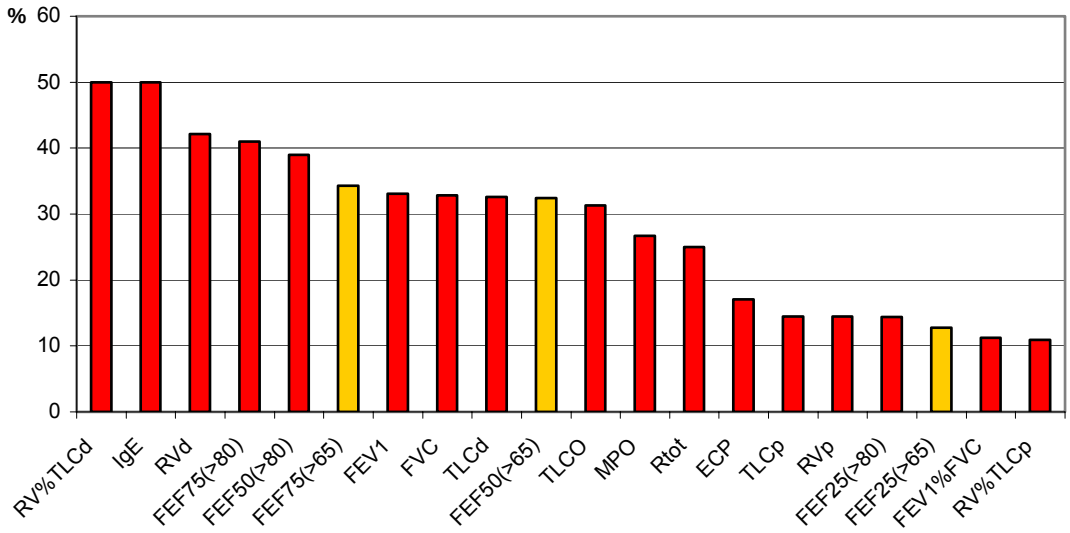
1. FEV_1%FVC, IgE, FEF_{75}(>65%) i FEF_{25}(>65%) 100%,
2. FVC i FEF_{50}(>65%): 98.4%,
3. FEV_1: 98.3%,
4. FEF_{25}(>80%): 95%,
5. MPO: 92.7%,
6. ECP: 90%,
7. FEF_{50}(>80%): 88.7%,
8. TLCO: 88.6%,
9. TLCd i FEF_{75}: 77.9%,
10. TLCp: 76.2%,
11. R_{tot}: 63.6%,
12. RVp: 58.8%,
13. RVd: 45.7%,
14. RV%TLCp: 41.2% I
15. RV%TLCd: 37.1%.



Slika 67. Pozitivna prediktivna vrijednost bioloških i fizioloških markera u djece s astmom. Za parametre srednjeg ekspiracijskog protoka (FEF_{75}, FEF_{50} i FEF_{25}) izračunata je PPV za višu (>80%) i nižu (>65% p.v.) normalnu vrijednost.
"p": označava pletizmografski, "d": difuzijski izmjerenu vrijednost.

Prema iskazanoj **pozitivnoj prediktivnoj vrijednosti** (%) za dijagnozu astme u djece, biološke i fiziološke markere navodimo redoslijedom (od najviše prema nižoj PPV, Slika 67.):

1. FEV_1%FVC, IgE, FEF_{75}(>65%), FEF_{25}(>65%): 100%,
2. FEF_{25}(>80%): 98.3%,
3. FVC i ECP: 98.2%,
4. FEV_1 i FEF_{50}(>65%): 98.1%,
5. FEF_{50}(>80%): 93.1%,
6. TLCd: 92.9%,
7. TLCO: 91.5%,
8. R_{tot}: 91.1%,
9. RVp: 89.4%,
10. FEF_{75}(>80%): 88.8%,
11. TLCp i RV%TLCp: 86.1%,
12. RVd: 82.2%,
13. MPO: 81.3% i
14. RV%TLCd: 80.9%.



Slika 68. Negativna prediktivna vrijednost bioloških i fizioloških markera u djece s astmom. Za parametre srednjeg ekspiracijskog protoka (FEF_{75}, FEF_{50} i FEF_{25}) izračunata je NPV za višu (>80%) i nižu (>65% p.v.) normalnu vrijednost.
"p": označava pletizmografski, "d": difuzijski izmjerenu vrijednost, p.v.: predviđena vrijednost.

Biološki i fiziološki markeri poredani po **negativnoj prediktivnoj vrijednosti** (%) u odnosu na dijagnozu astme u djece (od veće prema nižoj, Slika 68.) su:

1. RV%TLCd i IgE: 50%,
2. RVd: 42.1%,
3. FEF_{75}(>80%): 41%,

4. FEF_{50}(>80%): 39%,
5. FEF_{75}(>65%): 34.3%,
6. FEV_1: 33.1%,
7. FVC: 32.8%,
8. TLCd: 32.6%,
9. FEF_{50}(>65%): 32,4%,
10. TLCO: 31.3%,
11. MPO: 26.7%,
12. R_{tot}: 25%,
13. ECP: 17.1%,
14. TLCp i RVp: 14.5%,
15. FEF_{25}(>80%): 14.4%,
16. FEF_{25}(>65%): 12.8%,
17. FEV_1%FVC: 11.2% i
18. RV%TLCp: 10.9%.

6. RASPRAVA

Astma je kronična upala dišnih puteva u kojoj sudjeluju mnoge stanice i stanični elementi. Kronična upala uzrokuje pridruženu bronhalnu hiperreaktivnost sa simptomima ponavljanih napada zviždanja, nedostatka zraka, stiskanja u prsima i kašlja, naročito noću ili rano ujutro. Napadi su obično udruženi s izraženom, ali varijabilnom opstrukcijom dišnih puteva, koja je reverzibilna bilo spontano ili na terapiju[1].

S kliničkog aspekta astma se opisuje kao reverzibilna opstrukcija dišnih puteva. Ako uzmemo u obzir sve njene varijacije, razvidno je da ona predstavlja sindrom upale, hiperreaktivnosti i opstrukcije dišnih puteva[156].

Astmu možemo zamisliti kao kontinuum koji se proteže od normalnog stanja do status astmatikusa, a poteškoće koje iz navedenog proizlaze možemo otkloniti nadzorom između akutnih pogoršanja[120].

Već iz prethodno navedenog konsenzus dokumenta[1] iz kojeg je proizišla najčešće upotrebljavana definicija astme, mogu se nazrijeti "različita lica astme" koja su u praksi često izvor dilema. Brojne studije provedene diljem svijeta ukazuju da 1.6 do 26.5% djece imaju svježe respiratorne simptome koji upućuju na astmu[146]. Kumulativno gledajući, 48.5% djece do 6 god. starosti može imati epizode zviždanja[157]. Prva izvješća International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) ukazuju kako je razlika u prevalenciji između regija više posljedica hipodijagnosticiranja astme u područjima gdje se smatralo da je prevalencija niska[158,159].

U praksi smo svjedoci pojednostavljivanja dijagnosticiranja astme i shematizacije terapije (Global Initiative for Asthma, GINA smjernice). Navedene smjernice značajno su unaprijedile liječenje astme u djece. Edukacija i uvođenje IS terapije čak i za blagu astmu pružila je dodatni polet i nadu kako su napokon glavni problemi riješeni. Početna dilema je li bolje započeti s većom dozom inhalacijskog steroida i postupno je smanjivati kada se postignu terapijski ciljevi, ili je (s obzirom na nuspojave) bolje početi s nižom dozom (individualizacija terapije), te postupno doći do optimalne doze, s vremenom je razjašnjena. Nema razloga započeti s visokom dozom IS u bolesnika s blagom i srednje teškom astmom, s obzirom da su niske doze flutikazon propionata sasvim učinkovite (nema kooristi čak od 10-rostrukog povećanja doze)[160].

Poboljšanje simptoma i plućne funkcije izraženije je ako se β_2-agonisti dugog djelovanja dodaju IS, nego ukoliko se povisi doza IS[161].

IS u niskim dozama suprimiraju kroničnu upalu u astmi i smanjuju bronhalnu hiperreaktivnost. Povećanjem genske transkripcije IS povećavaju ekspresiju β_2-receptora, čime zaštitno djeluju na gubitak dostupnosti β_2-receptora pri dugotrajnijoj terapiji β_2-agonistima. β_2-agonisti dugog djelovanja (LABA) uz svoj bronhodilatacijski učinak inhibiraju otpuštanje medijatora iz mastocita, eksudaciju plazme i mogu smanjiti aktivnost senzornih živaca. Zajedničkom uporabom IS i LABA postiže se sinergizam njihovog djelovanja na dišne puteve, izbjegavajući njihov sustavni učinak tj. nuspojave[162].

To proizlazi iz zapažanja da pacijenti sa srednje teškom astmom imaju relativno ravnu doza/odgovor krivulju, gdje se većina korisnih učinaka postiže pri nižim dozama IS[163-166]. To podrazumijeva da je upala potisnuta relativno niskim dozama IS u većine bolesnika te povećanjem doze ne bi postigli izraženije kliničko poboljšanje, već povećanje rizika od sustavnih nuspojava

Lemanske[142] naglašava važnost ranog uvođenja inhalacijske protuupalne terapije u dječjoj astmi, što može pozitivno utjecati na prirodni tijek bolesti i posljedične promjene plućne funkcije u djece i odraslih. Govori o konceptu individualizacije terapije, s postupnim sniženjem doze IS kada se jednom dosegne remisija (koristeći kriterije optimalne i prihvatljive kontrole astme), bazirano na podacima Haahtela i sur.[44].

Pa ipak, nadzor dječje astme temeljen na kliničkim simptomima, mjerenju PEF-a, FEV_1 i VC, premda radi jednostavnosti prihvatljiv, nije idealan. On se temelji na parametrima plućne funkcije koji odražavaju protoke u većim dišnim putevima. Time zanemarujemo najveći segment dišnih puteva MDP, dok se promjene u njemu u tolikoj mjeri ne prošire da bi se to odrazilo na parametre na kojima se temelji dijagnostika astme. Rano otkrivanje početnih promjena na razini MDP ovim načinom najblaže rečeno kasni. Posljedice su neuočavanje i napredovanje poremećaja, kasna dijagnoza (hipodijagnosticiranje, hipotretiranje, ireverzibilnost promjena?). Nadzor i procjena optimalnosti liječenja su otežani.

Premda je već ranije uočeno postojanje rezidualne hiperinflacije u djece koja su se oporavila od prethodnog napada astme[118-124], i dalje se u praksi to ne uzima u obzir.

Kako ispravno odlučiti kada smanjiti, a kada ukinuti IS? Gdje postaviti granicu bolesti, a gdje granicu remisije? Kako na vrijeme uočiti tijek bolesti od reverzibilnog u ireverzibilni stadij i može li se to spriječiti?

Prethodne dileme nameću potrebu za evaluacijom pretraga koje se svakodnevno koriste u dijagnostici i liječenju astme u djece. Želio sam procijeniti njihovu osjetljivost i specifičnost.

Test može biti relativno dobre specifičnosti i osjetljivosti, ali problematičan za kliničara, ukoliko su predviđene vrijednosti u populaciji bolesnika niske. Test NPV uzima u obzir samo bolesnike s negativnim (tj. normalnim) rezultatom te označava postotak onih koji doista nisu bolesni. On predstavlja postotak negativnih rezultata testa koji su stvarno negativni. Test s niskom NPV pruža kliničaru lažnu predodžbu o bolesnikovom statusu. Za razliku od testova osjetljivosti i specifičnosti, testovi prediktivne vrijednosti pod utjecajem su prevalencije bolesti u datoj populaciji. NPV pada kako prevalencija bolesti raste. Što je prevalencija bolesti veća, manja je vjerojatnost normalnog test rezultata. Test koji je dobar za opću populaciju ne mora biti dobar za bolesnu populaciju.

Koja bi kombinacija testova bila najkorisnija i najdostupnija u svakodnevnom radu? Koliko su djeca liječena prema GINA smjernicama optimalno/hipotretirana, tj. opstoji li neprepoznata hiperinflacija? Koliko su navedene promjene izražene u djece s blagom i srednje teškom astmom? Koliko su te promjene reverzibilne na terapiju? Postoji li povećanje difuzijskog kapaciteta pluća u naših bolesnika i kako se ono ponaša tijekom liječenja?

Analizirao sam parametre upale u astmi:
1. Biološke markere: IgE, specifični IgE (RAST), ECP i MPO,
2. Fiziološke markere: KP-V, otpore dišnih puteva, difuzijski kapacitet pluća i ABS.

6.1. Rezultati ispitivanja ukupnog IgE

Atopijska astma karakterizirana je alergen-specifičnim IgE. Aktivacija IgE receptora visokog afiniteta na mastocitima i bazofilima putem oslobađanja histamina i lipidnih medijatora uzrokuje ranu astmatsku reakciju. Rastući IgE može potencirati oslobađanje citokina iz mastocita i bazofila[167,168] i preko receptora visokog afiniteta za IgE (FcεRI) na dendritičnim stanicama i monocitima utjecati na prihvat i prezentaciju antigena T-limfocitima[169]. Tako IgE može sudjelovati u kroničnoj upali dišnih puteva, uz dodatno uobičajeno aktiviranje mastocita. Prema epidemiološkim i imunokemijskim nalazima proširene su spoznaje njegove uloge i u neatopijskoj astmi[170,171]. Vizing tijekom respiratorne infekcije je vrlo čest u ranoj dječjoj dobi[172]. Virus-udružena bronhalna hiperreaktivnost kao multifaktorijelni proces uključuje i IgE posredovanu reakciju, oštećenje epitela, disfunkciju autonomnog živčanog sustava s posljedičnim pojačanjem alergijske upale[173].

Atopija, produkcija pretjerane količine IgE protutijela kao odgovor na uobičajene alergene iz okoline, identificirana je kao najjači predisponirajući čimbenik za razvoj astme[1].

U ovom istraživanju ustvrdio sam kako se koncentracija ukupnog IgE u krvi djece s astmom statistički značajno razlikuje među ispitivanim skupinama ($p<0.0001$, Tablica 4.). Kontrolna skupina ima najniže vrijednosti (26.8±18.1 kU/l).

Najveće vrijednosti IgE su u ICS skupini (728.6±602.1) za prvo mjerenje (IgE1), uspoređujući s Ketotifen (455.3±295.4) i Salbutamol skupinom (361.9±532.1). Velike SD posljedica su izraženog rasapa individualnih vrijednosti IgE u djece u svim skupinama. Rezultati sugeriraju kako veće vrijednosti ukupnog IgE ukazuju na teži oblik astme u djece. Najniže vrijednosti IgE zabilježene su u Salbutamol i Ketotifen skupinama (blaga astma), dok su veće vrijednosti u ICS skupini (blaga i srednje teška astma). Tijekom liječenja dolazi do izraženog pada IgE u ICS skupini te se skupine izjednačuju, a razlika među njima gubi. Vrijednosti IgE u ICS skupini niže su već u 2. mjerenju (589.3±530.9) te 3. (493.4±504.5) i 4. (264.5±194.5) mjerenju (Tablica 4.).

Analiza postotka promjene IgE [(IgE1-IgE2)/IgE1%] između pojedinih mjerenja (1. i 2., 1. i 3. i 1. i 4.) među skupinama (Tablica 6., Slika 13.) pokazala je statistički značajnu razliku u ICS skupini IgE1 prema IgE2 ($p=0.014$) i IgE1 prema IgE4 ($p=0.05$), u smislu smanjenja IgE tijekom terapije. U Ketotifen i Salbutamol skupini ta razlika nije nađena. Dapače, u navedenim skupinama promjene su se odvijale u suprotnom smjeru, tj. došlo je do porasta IgE.

Izneseni rezultati potvrđuju kako **terapija IS u primijenjenim niskim dozama značajno snizuje koncentraciju IgE u krvi.** Navedeno ukazuje na prednost terapije IS u odnosu na snižavanje koncentracije IgE, čak i u slučajevima blage astme (većinom djeca iz Salbutamol i Ketotifen skupine) koja prema preporukama GINA-e nije zahtijevala dodatnu terapiju.

Prethodna osobna iskustva[174] na manjem broju bolesnika s astmom pokazala su kako inhalacijska terapija dinatrijevim kromoglikatom značajno snižava koncentraciju IgE u krvi ($p<0.05$). Sniženja nije bilo kod djece liječene ketotifenom, specifičnom imunoterapijom i IS. (Rezultate u grupi s IS treba uzeti s oprezom, obzirom na tada uključeni mali broj bolesnika: svega 11).

Nameće se **pitanje potrebe tretiranja IS djece s blagom intermitentnom astmom kod kojih ustvrdimo povišene vrijednosti ukupnog IgE, čak i u odsustvu kliničkih simptoma i s urednim spirometrijskim nalazima**. Vjerojatno bi liječenje IS (3-4 mjeseca) bilo od koristi u smislu prevencije pogoršanja daljnje senzibilizacije i manifestacije kliničkih simptoma o čemu u dostupnoj literaturi nisam našao podataka.

Izneseni rezultati bitno se razlikuju od stava Ownby[175] po kojemu određivanje ukupnog serumskog IgE općenito nije korisno u osoba s mogućom alergijskom bolesti, osim pri dijagnosticiranju i nadzoru alergijske bronhopulmonalne aspergiloze (ABPA). U ABPA bolesnici imaju serumsku koncentraciju IgE>500 IU/ml. Pod adekvatnom kortikosteroidnom terapijom, ukupni serumski IgE ima tendenciju pada. Leser navodi kako nagli porast koncentracije IgE može ukazivati na pogoršanje ABPA[176].

Peat[177] navodi kako osobe s bronhalnom hiperreaktivnošću (BH) imaju u ranoj odrasloj dobi viši IgE od osoba koje su imale BH ili je tijekom života uopće nisu imali. Također, osobe koje imaju simptome imaju veći IgE od asimptomatskih osoba. IgE posredovana reakcija ima ključnu ulogu u prirodi nastanka BH od djetinjstva prema odrasloj dobi, čak i u odsutnosti simptoma.

Pri određivanju osjetljivosti i specifičnosti, kao graničnu koncentraciju IgE koja bi dijelila zdravu od bolesne dječje populacije uzeli smo 80 kU/l (normativ Radioizotopnog laboratorija KB Split). U literaturi se navodi kako se ta koncentracija kreće između 50-100 IU/ml[175].

Sve vrijednosti ukupnog IgE u Kontrolnoj skupini bile su ispod 80 kU/l (Tablica 7.) U skupini djece s astmom svega je 9.5% mjerenja IgE bilo ispod referentne vrijednosti, dok je 90.5% bilo iznad. Izrazito visoka osjetljivost IgE od 90.5% (Tablica 8.), uz maksimalnu specifičnost i PPV (100%) ukazuje na veliki značaj određivanja IgE u djece s astmom. **Povišene vrijednosti IgE u najvećem broju slučajeva upućuju na atopijsku podlogu smetnji i mogućnost astme**, što je u skladu s vlastitim prethodnim ižvješćem[178]. Premda NPV IgE (50%) spada među najveće dobivene NPV od svih u ovom istraživanju ispitivanih bioloških i fizioloških markera upale u djece s blagom i srednje teškom astmom, pri razmatranju nalaza IgE unutar referentnih vrijednosti treba imati na umu kako vjerojatnost odsustva bolesti iznosi 50%, tj. isključenje bolesti je pogrešno u svakog drugog ispitanika. To sve zahtijeva oprez, uz dopunu obrade drugim parametrima.

6.2. Rezultati ispitivanja specifičnog IgE (RAST)

Analiza specifičnog IgE unutar ispitivanih skupina djece s astmom pokazuje kako je najizraženija preosjetljivost na Dermatophagoides pteronyssinus (79.7%, Tablica 9., Slika 15.), 2. je Phleum pratense (g_6 21.6%), 3. Poa pratensis (g_8 21.2%) i 4. Dactylis glomerata (g_3 20.2%).

S obzirom na četverostruko veću zastupljenost preosjetljivosti na DP prema ostalim alergenima, dalje sam analizirao promjene specifičnog IgE (RAST razredi od 1-6) na DP.

Djeca sa izraženijom preosjetljivosti na DP nalaze se u ICS skupini (RAST 4: 27.5%, RAST 5: 31 i RAST 6: 22.5%, Tablica 11., Slika 17.). U Ketotifen i Salbutamol skupini najzastupljeniji je 4. RAST razred (61 i 53%), dok su preostali razredi znatno ispod 17%. Djeca sa težim stupnjem astme uglavnom se nalaze u ICS skupini (pod terapijom IS), što se podudara s intenzitetom preosjetljivosti na DF.

Tablica 10. pokazuje dinamiku promjena RAST-a na DP u skupinama djece s astmom tijekom liječenja (smanjenje u ICS, bez izraženijih promjena u Ketotifen i Salbutamol skupini), a iz Tablice 12. i 13. i Slike 18. i 19. promjene su uočljivije.

Promatrane skupine statistički se značajno razlikuju u smislu poboljšanja i pogoršanja. U ICS skupini 32% djece je iskazalo poboljšanje (smanjenje RAST-a na DP 2. prema 1. mjerenju, DP1-DP2), u Ketotifen 13.9%, a u Salbutamol skupini 7%.

Naprotiv, pogoršanje je u Ketotifen skupini iskazalo 46,5%, u Salbutamol 66,7%, a u ICS skupini 25% djece (p: 0.00089, Tablica 12., Slika 18.).

Slična je dinamika razlika RAST-a između 1. i 3. mjerenja (DP1-DP3, Tablica 13., Slika 19.). Najveći postotak poboljšanja je u ICS skupini 27%, u Ketotifen 9.5%, a 0% u Salbutamol skupini. Najizraženije pogoršanje u smislu povećanja RAST-a na DP nalazimo u Salbutamol: 83% i Ketotifen skupini: 47.6, dok u ICS skupini iznosi svega 15.4%. Razlika je statistički značajna (p=0.0018).

Izneseni rezultati potvrđuju kako **terapija IS u primijenjenim niskim dozama u djece s blagom i srednje teškom astmom rezultira sniženjem specifičnog IgE na DP**, što ne možemo reći za djecu koja su liječena Ketotifenom odnosno Salbutamolom. U djece koja nisu primala IS došlo je do porasta RAST-a na DP. Je li ispravno djecu s dokazanom preosjetljivosti na DP (koja su bez kliničkih simptoma, čak uz uredne parametre koje po GINA smjernicama koristimo u dijagnostici i nadzoru astme), ostaviti bez terapije? Pastorello[179] je našao značajno

veće srednje vrijednosti specifičnog IgE u alergičara sa simptomima, nego u asimptomatskih bolesnika, odnosno zdravih osoba. Mišljenja sam kako bi pomnija analiza upalnih i spirometrijskih parametara (procjena MDP, ECP, RV…) potvrdila da se radi o hipodijagnosticiranju i hipotretiranju te da bi i njih trebalo podvrći terapiji IS (u intervalima od 3-4 mjeseca), uz praćenje osjetljivijih upalnih i funkcionalnih parametara od onih koje danas rutinski koristimo. To bi vjerojatno poboljšalo prognozu astme u djece, možda smanjilo opažanja o ireverzibilnim promjenama u neke djece s astmom, unatoč intenzivnoj terapiji bronhodilatatorima i steroidima[128,136]. Tim više, što se sugerira, kada se jednom NBH ustanovi, vrlo ju je teško poništiti[180]. U prilog navedenom govori izvješće o perzistiranju NBH, unatoč tretiranju inhalacijskim i sistemskim kortikosteroidima u djece s astmom[181]. Važno je uočiti početne promjene na razini MDP, dok su još reverzibilne, pravovremenim liječenjem postići normalizaciju i spriječiti razvoj ireverzibilnih promjena, koje zahtijevaju dugotrajno liječenje s neizvjesnim ishodom.

6.3. Rezultati ispitivanja eozinofilnog kationskog proteina (ECP)

Spoznaja o važnosti uloge eozinofila u astmi potakla je interes za praćenje njihovog nakupljanja i aktivacije. Procjena njihovog broja u krvi i sputumu od značajne je pomoći kliničaru u nadzoru bolesnika s astmom. Istraživanja su pokazala vezu između težine astme i broja eozinofila. Određivanjem eozinofila u sputumu može se najizravnije procijeniti njihov utjecaj u astmi[182-184]. ECP je citotoksična molekula sposobna ubiti stanice sisavaca i nesisavaca kao što su paraziti, na način da pravi pore u staničnoj membrani[32]. Necititoksične aktivnosti ECP uključuju promjenu glikosaminoglikana i pohranu u ljudskim fibroblastima[185] te indukciju receptora za inzulinu-sličan faktor rasta (IGF)-1 na epitelnim stanicama bronha[186]. Navedeni nalazi upućuju na uključenost ECP u procesu pregradnje i mogu objasniti nazočnost eozinofila u fibrotičnim lezijama. ECP stimulira sekreciju sluzi[187]. Sposobnost ECP da inhibira proliferaciju T-limfocita i sintezu imunoglobulina preko B-limfocita[188,189], ukazuje na mogućnost imunomodulacije od strane eozinofila. Određivanje serumskog ECP pokazalo je da njegova razina korelira sa stupnjem aktivacije eozinofila, težinom astme procijenjenom putem testova plućne funkcije, pojavom kasne astmatske reakcije poslije izloženosti alergenima i vježbom–inducirane astme[190]. ECP se pokazao uspješnim u praćenju bolesnika s astmom tijekom protuupalnog liječenja IS[191], te kao pokazatelj izloženosti alergenima[192]. Ekstracelularni depoziti ECP i MBP (major basic protein) prikazani su imunohistokemijskom tehnikom u tkivu bolesnika umrlih od astme zajedno sa oštećenjem epitela[193].

Rezultate određivanja ECP u krvi djece s astmom tijekom liječenja (1. do 4. mjerenje) prikazao sam u Tablici 15. Statistički su značajna povišene vrijednosti ECP u ICS skupini za sva ponavljana mjerenja tijekom liječenja (p=0.000). U Kontrolnoj skupini su najniže vrijednosti (11.45±7.6 μg/l). Usporedba srednjih vrijednosti ECP (sva 4 mjerenja, Tablica 15.) u djece s astmom pokazuje najveće vrijednosti u ICS, srednje u Ketotifen, te najniže u Salbutamol skupini, što odražava težinu astme u skupinama. Koller[194] nalazi da serumski ECP u djece s bronhalnom astmom korelira s težinom bolesti, te njegovo praćenje može biti od koristi pri optimalizaciji protuupalne terapije. Oymar[195] nalazi značajno povišene vrijednosti u djece s akutnom astmom u usporedbi sa stabilnom srednje teškom i blagom astmom

te kontrolnom skupinom. Također je pri akutnom bronhiolitisu uzrokovanom respiratornim sincicijskim virusom (RSV) našao značajno više vrijednosti ECP od RSV negativne bolesti. Niggeman[196] u većine bolesnika nije našao kontinuirano sniženje ECP tijekom liječenja akutne epizode astme protuupalnim lijekovima te zaključuje kako ECP za vrijeme epizoda akutnih pogoršanja u neke djece igra ulogu, dok je u ostalih, vjerojatno onih bez akutne eozinofilne upale, određivanje serumske koncentracije ECP od ograničene vrijednosti. Takeda[197] je ispitivao nivo eozinofila u krvi, serumskog ECP i bronhalnu reaktivnost na metaholin (PC20) u 3 grupe djece: 1. astmatičara s visokim RAST titrom na Df antigen, 2. neastmatičara također s visokim RAST-om na Df i 3. neastmatičara s negativnim RAST-om na Df. Našao je najveće vrijednosti eozinofila, ECP, uz najniže srednje vrijednosti PC20 na metaholin u skupini 1., srednje u skupini 2., te najniži broj eozinofila, ECP uz najveće srednje vrijednosti PC20 na metaholin u 3. skupini. Ističe kako je stupanj eozinofilne upale uzrokovan alergijskom reakcijom na grinje važan čimbenik kliničke ekspresije astme u atopičnih osoba. Lee[198] iznosi kako je viša razina ECP u akutnim pogoršanjima astme udružena ne samo s težim pogoršanjima bolesti nego i s nižim stupnjem odgovora na bronhodilatator. Navodi kako upala dišnih puteva može biti jedan od odlučujućih čimbenika stupnja odgovora na početnu bronhodilatacijsku terapiju u akutnim pogoršanjima astme.

Vlastita prethodna iskustva[184] pokazala su značajno niže vrijednosti serumskog ECP u Kontrolnoj prema skupinama djece s blagom i srednje teškom astmom liječim IS (fluticason propionat 100-200 μg dnevno), specifičnom imunoterapijom (SIT) te ketotifenom (KF). Tijekom liječenja došlo je do značajnog smanjenja serumskog ECP u IS i SIT grupi, ali ne i u KF grupi. Ukupan broj eozinofila u mm^3 krvi nije se značajno mijenjao tijekom liječenja u IS i SIT grupi, dok je u KF skupini značajno porastao. Rezultati ukazuju na bolju korelaciju ECP od ukupnog broja eozinofila u krvi u praćenju učinka liječenja, kao i korist određivanja ECP u krvi pri procjeni uspješnosti različitih oblika liječenja.

Usporedba[199] razine sECP u skupinama djece s blagom i srednje teškom astmom pod terapijom: IS, SIT i natrijevim kromglikatom (SC: 60-80 μg dnevno) s pletizmografski mjerenim otporima dišnih puteva, pokazala je značajno više vrijednosti sECP u IS i SIT skupini, dok se sECP u SC skupini nije razlikovao od Kontrolne skupine. Također nije nađena značajna razlika R_{Tot} između ispitivanih skupina djece s astmom i Kontrolne skupine, ali je RV i RV%TLC u sve 3 skupine djece s astmom bio značajno viši prema Kontrolnoj skupini. To potvrđuje postojanje rezidualne hiperinflacije u djece liječene od astme kao i važnost određivanja ECP koji može ukazati na nekompletnu remisiju i potrebu intenziviranja protuupalne terapije.

Kako se skupine djece s astmom statistički značajno razlikuju za ECP, analizirao sam promjene ECP tijekom liječenja (1. do 4. mjerenje) za svaku skupinu posebno. U ICS skupini (Tablica 16.) došlo je do statistički značajnog sniženja ECP tijekom liječenja ($p=0.004$) i to između: ECP1 i ECP2 ($p=0.0011$), ECP1 i ECP3 ($p=0.018$), ECP1 i ECP4 ($p=0.001$). Sve kasnije mjerene vrijednosti ECP značajno su niže u odnosu na početnu vrijednost (ECP1). Značajna je razlika ECP4 i ECP2 ($p=0.0023$). Tijekom terapije IS u niskim dozama došlo je do značajnog sniženja koncentracije ECP. Ta dinamika ipak nije kontinuirana (izostanak značajnijeg sniženja između ECP3 i ECP2 te ECP4 i ECP3), moguće zbog korištenih nižih doza IS.

U Ketotifen (Tablica 17.) i Salbutamol skupini (Tablica 19.) nije bilo značajnog sniženja ECP tijekom liječenja ($p>0.05$).

Može se zaključiti kako jedino terapija IS dovodi do značajnog sniženja ECP, što taj oblik liječenja postavlja u prvi plan.

Iskustva s flutikazon propionatom (FP) na više od 1100 djece liječene sa 100-400 μg/dan pokazala su njegovu dvostruku potentnost u odnosu na beklometazon dipropionat (BDP) (FP 200 μg/dan prema BDP 400 μg/dan), bez sistemskog efekta u djece ispod 4 god[200]. Agertoff[201] u djece liječene sa 200 μg/dan flutikazon propionata (FP, Diskhaler) i budesonida (BD, Turbohaler) tijekom 2 tjedna nije našao razlike u rastu donjih ekstremiteta prema placebo skupini, dok je razlika značajna pri dozi od 400 μg/dan. Ekskrecija kortizola u urinu značajno je bila reducirana za FP pri 200 μg/dan u usporedbi sa placebom, te za FP i BD pri 400 μg/dan. Druga su istraživanja pokazala kako djeca tretirana kroz godinu dana flutikazon propionatom 50 i 100 μg 2 puta na dan nemaju razlike u rastu u usporedbi s placebo skupinom[202,203]. U liječenju bolesnika s blagom i srednje teškim astmom pridržavao sam se stavova o titriranju minimalne doze IS za postizanje kontrole astme, uz kasniju postupnu redukciju doze, u cilju izbjegavanja nuspojava. Niskom dozom flutikazona za djecu smatra se doza od 100-200 μg/dan[1].

Većina djece tretirana je s 50 μg flutikazon propionata 2 puta dnevno. S obzirom na mogućnost nuspojava važno je terapiju prilagoditi najmanjoj dozi koja daje zadovoljavajući učinak, pri čemu je praćenje sECP od koristi.

Raspodjela sECP u odnosu na normalnu vrijednost (20 μg/l) prikazana je u Tablici 19. i Slici 21. U Kontrolnoj skupini 90% rezultata je ispod 20 μg/l. Djece s astmom se razlikuju: u ICS skupini: 32%, Ketotifen: 51%, Salbutamol 87%, te u Astma skupini (ukupno): 43.9% mjerenja je unutar referentne vrijednosti. Uočljiv je porast postotka vrijednosti sECP koji je unutar normalnih vrijednosti sa smanjenjem stupnja težine astme, što potvrđuje korist određivanja ECP u djece s astmom. Obrnuto, najveći postotne vrijednosti sECP iznad granice normale bilježimo u ICS skupini (68%), potom u Ketotifen (49%), Salbutamol (21%) a najniži je u Kontrolnoj skupini (10%).

Osjetljivost ECP je visoka i varira s težinom astme: od 68% u ICS skupini, 49% u Ketotifen, 20.8% u Salbutamol skupini, tj ukupno za Astma skupinu: 56.1% (Tablica 20.). Specifičnost (90%). i PPV (98.2%) za dg. bronhalne astme su visoki, što znači da u visokom postotku prepoznaje patološko stanje. Vrijednosti iznad normale ukazuju na astmu, dok uredne vrijednosti u malom postotku isključuju bolest (NPV svega 17.1%). Iz prethodno navedenog proizlazi objašnjenje različite osjetljivosti iskazane među skupinama djece s astmom, koja se podudara sa stupnjem težine bolesti i raspodjele po skupinama.

Vanto[204] je među 88 djece sa suspektnom i svježe dijagnosticiranom astmom našao osjetljivost od 54% i specifičnost od 71%.

Značaj određivanja sECP vidim u **nadzoru eozinofilne aktivacije tijekom astmatskih pogoršanja,** kao i njenog **smirivanja pod utjecajem protuupalne terapije. Svako povišenje sECP,** pod uvjetom da je uzorak pravilno uzet i na vrijeme podvrgnut analizi, **ima svoju kliničku podlogu i zahtijeva bilo dalnje razjašnjenje, bilo nastavak liječenja i kontrolu.**

6.4. Rezultati ispitivanja mijeloperoksidaze (MPO)

Neutrofilni leukociti i monociti u svojim azurofilnim granulama sadrže mijeloperoksidazu (MPO). MPO u prisutnosti H_2O_2 i Cl katalizira oksidacijske procese, što rezultira stvaranjem hipoklorne kiseline s 50 puta izraženijom mikrobicidnom aktivnošću od samog H_2O_2. Toksična je za mnoge stanice u tijelu, tumorske, natural killer stanice i parazite[39]. MPO može poslužiti kao zasebni marker neutrofilne aktivacije u diferenciranju bakterijske infekcije i preostalih sličnih simptoma[40,41]. Virusne i bakterijske infekcije mogu preko oštećenja epitela uzrokovati pogoršanje astme u djece. Koliko se taj učinak može pratiti preko MPO i kolika je njegova osjetljivost i specifičnost u djece, jedno je od pitanja na koje sam pokušao naći odgovor.

Vrlo su oskudni podaci u literaturi o ulozi i značaju MPO u djece s astmom. Carlson[205] je našao višu razinu serumskog MPO u djece s perzistentnim simptomima astme, ali nije bilo razlike u odnosu na atopiju ili prisutnost ekcema (za razliku od sECP gdje je našao značajno višu razinu sECP u djece s perzistentnim simptomima astme prema djeci s povremenim simptomima, veću razinu u djece s atopijskom prema neatopijskoj astmi, te veću razinu sECP u djece s pozitivnom anamnezom na atopijski ekcem u odnosu na djecu sa negativnom anamnezom). Scher[206] je usporedio razinu sECP i sMPO te našao značajno i nekonstantno sniženje sECP u skupini djece s astmom pod terapijom oralnim/inhalacijskim kortikosteroidima, praćeno značajnim ali nekonstantnim sniženjem broja eozinofila u krvi i značajnim ali nekonstantnim poboljšanjem spirometrijskih parametara, dok za MPO nije našao značajnu korelaciju. Zaključuje kako povišene razine sECP i sMPO mogu inverzno korelirati sa spirometrijskim parametrima te upućivati na upalna zbivanja u nekih bolesnika, no da odnos navedenih markera i funkcije dišnih puteva nije jasan. Vlastiti raniji rezultati[184] nisu pokazali značajnu razliku sMPO između djece liječene IS, SIT, ketotifenom i kontrolne skupine, kao ni značajnu razliku tijekom liječenja IS.

Analiza koncentracije MPO u krvi Kontrolne i skupinama djece s astmom tijekom liječenja (Tablica 21.) nije pokazala značajne razlike između skupina ($p>0.05$), kao ni značajne promjene sMPO unutar skupina za 1., 2. i 3. (MPO1, MPO2 i MPO3) mjerenje.

93% vrijednosti sMPO u Kontrolnoj, 86% u ICS, 92% u Ketotifen, 89% u Salbutamol i 89% (ukupno) u Astma skupini, u rasponu je normalne vrijednosti (<578 μg/l, Tablica 22.).

Osjetljivost MPO u djece s astmom je izrazito niska (11.1%), uz visoku specifičnost (92.7%, Tablica 23.). Vlastito prethodno iskustvo[185] uz veću razinu normalne vrijednosti sMPO (634 μg/l) bilježi osjetljivost: 11% i specifičnost: 94%.

Određivanje sMPO u djece s astmom u mirnoj fazi bolesti izgleda **nije od koristi**, prije svega radi niske osjetljivosti. Premda povišena vrijednost MPO sa znatnom vjerojatnosti (81.3%) upućuje na patološko stanje, vrijednosti koje su u granici normale, uz vrlo nisku vjerojatnost (26.7%) isključuju bolest. Kako su uzorci krvi za određivanje ECP i MPO uzimani u pravilnim vremenskim intervalima tijekom liječenja djece s astmom, bez obzira na atake pogoršanja ili pridružene bakterijske i virusne infekcije, možda ne treba sasvim odbaciti MPO kao upalni marker u astmi. Utjecaj neutrofilne aktivacije i porast MPO **bolje** bi mogli

procijeniti **ciljanim uzimanjem uzoraka** krvi neposredno **pred,** tj. **u** samom **početku pogoršanja** astme u djece. Tada bi se objektivnije mogao sagledaiti značaj i uloga aktivacije neutrofila u pogoršanjima astme u djece, što može biti tema nekog budućeg istraživanja.

6.5. Rezultati ispitivanja acidobaznog statusa (ABS)

Studije o izmjeni plinova potvrđuju kako asimptomatski astmatičari često imaju blaže do srednje izraženu hipoksiju[123,207], nenormalnu distribuciju inspiriranog zraka[208,209] i plućnu perfuziju[210], što rezultira poremećajem odnosa ventilacija/perfuzija i povećanjem alveolo-arterijskog gradijenta za kisik.

Katan[121] je 10 godina nakon preboljelog bronhiolitisa u 78.3% djece koja su sve vrijeme bila bez simptoma, našao značajno sniženje pO_2 uz ostale poremećaje.

Postoji li poremećaj ABS u djece s blagom i srednje teškom astmom, te imaju li različiti oblici terapije utjecaj na njegovo održavanje, jedno je od pitanja koje sam želio razjasniti.

Analizu uzoraka krvi iz jagodice prsta odabrao sam radi manje invazivnosti ovog načina od uzimanja krvnog uzorka iz arterije, uzimajući u obzir prihvatljive razlike za pO_2 između uzoraka arterijske i kapilarne krvi iz uške i prsta u djece[149].

Rezultati ponavljanih mjerenja u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom nisu pokazali značajne razlike $Sat.O_2$, pO_2 i pH između skupina ($p>0.05$, Tablica 24). Za $pCO_2$1 postoji razlika između Kontrolne i ICS skupine ($p=0.002$), dok se preostale skupine međusobno ne razlikuju. Razlika proizlazi iz nešto veće početne vrijednosti pCO_2 u Kontrolnoj i Salbutamol skupini, te nešto niže u ICS skupini, ali kako su sve vrijednosti unutar referentnih, istu možemo zanemariti. Veće vrijednost pCO_2 dijelom možemo objasniti tehnikom uzimanja uzoraka (arterijalizirana kapilarna krv iz jagodice prsta umjesto arterijske krvi) koju smo rabili.

Prethodno izneseni podaci upućuju kako **nema značajnog poremećaja ABS u djece s blagom i srednje teškom astmom u mirnoj fazi bolesti**, bez obzira na vrstu liječenja.

6.6. Rezultati ispitivanja spirometrije i krivulje protok-volumen (KP-V)

Prije analize rezultata mjerenja u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom, usporedio sam predviđne vrijednosti (p.v.) za parametre KP-V i ustvrdio kako nema značajne razlike među skupinama za: FVC-pred., FEV_1-pred., FEF_{75}-pred., FEF_{50}-pred., FEF_{25}-pred. ($p> 0.05$), što govori u prilog ujednačenosti skupina i mogućnosti njihove usporedbe.

Za FEV_1%FVC nađena je statistički značajna razlika među skupinama ($p<0.0001$), koja je bez kliničkog značenja. Obzirom na male SD, usporedba p.v. FEV_1%FVC između pojedinih skupina (čije SV±2SD padaju sve unutar normalnog raspona referentnih vrijednosti), daje statistički značajnu razliku koja u kliničkoj praksi nema važnosti, te je možemo zanemariti.

6.6.1. Rezultati ispitivanja forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC)

U Kontrolnoj skupini pokazala se statistički značajna razlika FVC apsolutne prema predviđenoj vrijednosti (FVC-pred., $p<0.0001$), koja nije od kliničkog značaja, s obzirom da su sve vrijednosti FVC Kontrolne skupine (izražene u postotku p.v., FVC%) unutar referentne vrijednosti (94.37±10.17, Tablica 25.).

Sva preostala mjerenja FVC izražena u apsolutnoj vrijednosti, kao i ponavljana mjerenja tijekom liječenja, nisu pokazala značajne razlike među skupnama.

U ICS skupini našao sam značajno nižu vrijednost FVC na početku liječenja (izraženo u postotku norme po Knudsonu, FVC%1) u odnosu na preostale skupine ($p<0.0001$), uslijed grupiranja djece sa težim oblikom astme u toj skupini. To se odražava na mjerenja nakon BT, koja su znatno niža u ICS skupini za prvo mjerenje u apsolutnom i postotnom prikazu.

Uslijed liječenja IS došlo je do porasta vrijednosti FVC u ICS skupini, tako da se razlika među skupinama gubi već od 2. mjerenja pa nadalje. To je barem dijelom posljedica bolje dostupnosti β_2-receptora za Ventolin pod terapijom IS[163].

Tijekom liječenja u svim je promatranim skupinama došlo do značajnog porasta FVC i FVC% za sva 4 mjerenja ($p<0.05$) i po tome se skupine međusobno ne razlikuju. To se odražava i na mjerenja nakon BT, gdje je također u svim skupinama zabilježen značajan porast apsolutno i u postotku izraženih mjerenja za svako sljedeće mjerenje tijekom perioda nadzora ($p<0.05$).

Mogu zaključiti kako se ispitivane skupine djece s astmom, koje su pod različitim terapijskim tretmanima, međusobno ne razlikuju za vrijednosti FVC, FVC%, FVCv i FVCv%, te da je unutar svake skupine došlo do značajnog porasta FVC tijekom liječenja.

Razlika FVC prije i poslije BT (FVCv-FVC i FVCv%-FVC%) za sva 4 mjerenja tijekom liječenja pokazala je značajne razlike u Kontrolnoj i ICS skupini za sva mjerenja (Tablica 26.). Razliku u Kontrolnoj skupini mogu objasniti kao spontanu varijabilnost u zdravih osoba, koja može u BT iznositi za FEV_1 7.7-10.5% (220-315 ml)[211-214], tj. za FVC 5.2-10.7%[211-214]. U ovom slučaju razlika ne prelazi 141 ml, odnosno 8.5%. Stoga razlika u Kontrolnoj skupini nije od kliničkog značaja (nespecifične je prirode), s obzirom da se promjene odvijaju unutar normalnog raspona vrijednosti FVC (vidljivo iz Tablice 25.).

U ICS skupini su razlike znatno izraženije u usporedbi s Kontrolnom skupinom, dok u Ketotifen i Salbutamol skupini razlike nisu značajne. Ovdje je još uočljiviji utjecaj terapije IS na dostupnost β_2-receptora i povoljan odgovor na Ventolin. Najizraženija povećanja FVC nakon BT izražena u ICS skupini govore u prilog reverzibilnosti bronhoopstrukcije i moguću korist od uporabe β_2-agonista u cilju normalizacije alergijske upale i postizanja remisije u djece sa srednje teškom i blagom astmom.

U Kontrolnoj skupini 1.6% djece ima snižen FVC (<80% po Knudsonu), u ICS: 35.5%, Ketotifen: 22%, Salbutamol: 26%, tj ukupno u Astma skupini: 30.5% (Tablica 27., Slika 27.). Na osnovi iznesenih podataka izračunao sam osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV u djece s blagom i srednje tešekom astmom. Izuzetno visoka specifičnost (98.4%) i PPV (98.2%) daju veliki značaj pozitivnim (sniženim) vrijednostima FVC, jer su one gotovo uvijek patološke. Niska osjetljivost (30.6%), uz nisku NPV (32.8%) nalaže oprez pri interpretaciji negativnih ("urednih") nalaza

FVC s obzirom da se po tom kriteriju može prepoznati tek svakog 3. bolesnog. Stoga **FVC ne spada u parametre plućne funkcije koji bi bio u stanju otkriti rane i početne promjene MDP u djece**.

6.6.2. Rezultati ispitivanja forsiranog ekspiracijskog volumena u prvoj sekundi (FEV_1)

Najniže srednje (X) i postotne vrijednosti FEV_1 nalaze se u ICS skupini za sva 4 mjerenja (Tablica 29.). Također, statistički značajne razlike među skupinama u najvećem broju rezultat su nižih vrijednosti FEV_1 u ICS skupini, što govori da se u njoj nalaze djeca s težim stupnjem astme. Tako je početno mjerenje $FEV_1$1 statistički značajno niže u ICS prema Kontrolnoj skupini ($p<0.0001$), a $FEV_1$4 je niže u ICS prema Ketotifen skupini ($p=0.0017$). Usporedbom vrijednosti izraženih u postotku norme po Knudsonu (FEV_1%) ustvrdio sam statistički značajno niže vrijednosti u ICS prema ostalim skupinama za: FEV_1%1 ($p<0.0001$), FEV_1%2 ($p=0.02$) i FEV_1%4 ($p=0.007$). Nakon BT FEV_1v1 značajno je niži u ICS prema Kontrolnoj skupini ($p=0.01$), dok je FEV_1%v1 je značajno niži u ICS prema Kontrolnoj i Ketotifen skupini, te u Salbutamol prema Kontrolnoj skupini ($p<0.0001$).

Premda se značajne razlike u prvim mjerenjima u ICS skupini tijekom liječenja gube, ipak se i pri 4. mjerenju ($FEV_1$4 i FEV_1%4) ispoljava značajna razlika kao posljedica nižih vrijednosti u ICS skupini. Navedeno govori u prilog hipotretiranja alergijske upale i perzistiranja određenog stupnja reverzibilne bronhoopstrukcije u djece pod IS terapijom. To je uočljivo iz vrijednosti FEV_1 nakon BT, koje se ne razlikuju među ispitivanim skupinama od drugog i za daljnja mjerenja.

Unutar svake skupine djece s astmom došlo je do statistički značajnog poboljšanja FEV_1 za svako slijedeće mjerenje apsolutnih ($FEV_1$1, $FEV_1$2, $FEV_1$3 i $FEV_1$4, $p<0.0001$) i u postotku izraženih vrijednosti (FEV_1%1, FEV_1%2, FEV_1%3 i FEV_1%4, $p=0.003$), dok razliku među skupinama nisam dokazao ($p=0.33$). Nisam našao značajnu razliku u dinamici promjena FEV_1 među skupinama djece s astmom za: FEV_1%2 i FEV_1%1 ($p=0.30$), FEV_1%3 i FEV_1%1 ($p=0.61$) i FEV_1%4 i FEV_1%1 ($p=0.6$).

Razlike mjerenja FEV_1 prije i poslije BT (FEV_1v- FEV_1 te FEV_1v%- FEV_1%) najizraženije su u ICS skupini za sva urađena mjerenja ($p<0.0001$), potom u Ketotifen skupini za prva 3 mjerenja ($p<0.01$, $p<0.05$), dok je u Salbutamol skupini razlika značajna za 3. i 4. mjerenje ($p<0.05$, Tablici 30.).

Navedene razlike poslije BT odraz su stupnja reverzibilnosti alergijske upale u djece s astmom. Uočljivo je kako su iznosi srednjih vrijednosti razlika prije i nakon BT (apsolutne i postotne vrijednosti) najveći u ICS, najniži u Salbutamol, te po sredini u Ketotifen skupini, što je odraz težine astme u skupinama i najvjerojatnije stupnja bronhalne hiperreaktivnosti. Moguće je i ovdje (kao i za FVC) pretpostaviti povoljan utjecaj IS na dostupnost β_2-receptora i time pojačan odgovor na Ventolin u ICS skupini. Nalazi sugeriraju potrebu za dodatnom terapijom β_2-agonistima (osobito u ICS i Ketotifen skupini), gdje očekujem korist i njihov dobar učinak.

U odnosu na normalnu vrijednost (>80% norme po Knudsonu) 1.7% mjerenja FEV_1 u Kontrolnoj skupini nalazi se ispod referentne vrijednosti (Tablica 31. i Slika 30.) Na početku liječenja snižene je vrijednosti imalo u ICS: 38.5%, Ketotifen: 10%, Salbutamol: 26%, tj. ukupno u Astma skupini: 30% djece. Tijekom liječenja došlo je do smanjenja postotka sniženih vrijednosti u ICS skupini: 28% (FEV_12), 20% (FEV_13) i 19% (FEV_14), što govori u prilog učinkovitosti IS u liječenju djece s astmom.

Osjetljivost FEV_1 je niska (30%, Tablica 32.). Izuzetno je visoka specifičnost (98.3%) i PPV (98.1%). **Sniženje FEV_1 gotovo uvijek ukazuje na patološko stanje** (slično kao za FVC), što daje značaj određivanju FEV_1 u djece s astmom. NPV (33.1%) je niska. Njegova sposobnost da prepozna tek svakog 3. bolesnog, nalaže oprez pri interpretaciji negativnih rezultata testa. Izneseni rezultati ukazuju kako je dijagnostiku i nadzor djece s astmom potrebno dopuniti drugim osjetljivijim parametrima plućne funkcije kako ne bi hipodijagnosticirali i hipotretirali alergijsku upalu u astmi. Stoga se **FEV_1 ne može svrstati među parametre pogodne za ranu dijagnostiku BMDP, niti za sigurnu procjenu postignute remisije** pri odluci o smanjenju/ukidanju protuupalne terapije u astmi.

6.6.3. Rezultati ispitivanja forsiranog ekspiracijskog protoka pri 75% vitalnog kapaciteta (FEF_{75})

FEF_{75} na početku liječenja značajno je niži u ICS prema Kontrolnoj i Ketotifen skupini prije ($FEF_{75}1$ i $FEF_{75}\%1$) i poslije BT ($FEF_{75}v1$ $FEF_{75}v\%1$), $p<0.01$, Tablica 33., Slike 31. i 32. Za preostala mjerenja ($FEF_{75}2$, $FEF_{75}3$ i $FEF_{75}4$) nema značajne razlike među skupinama ($p>0.05$), te se nameće zaključak kako je pod terapijom IS u ICS skupini došlo do povećanja FEF_{75}. To se može uočiti prema porastu srednjih vrijednosti za apsolutna i u postotku izražena mjerenja (Tablica 33.). Ipak, $FEF_{75}\%4$ značajno je niži u ICS prema Ketotifen skupini ($p=0.04$). To sve upućuje na opstojanje određenog stupnja alergijske upale u ICS skupini, unatoč protuupalnom liječenju.

Analizom razlika (apsolutnih i postotnih vrijednosti) FEF_{75} prije i poslije BT ($FEF_{75}v-$ FEF_{75} i $FEF_{75}v\%-$ $FEF_{75}\%$, Tablica 34.) našao sam najveće i najznačajnije razlike u ICS skupini u svim mjerenjima (1. do 4., $p<0.01$ i $p<0.001$), što ukazuje na reverzibilnost promjena i bolju terapijsku dostupnost β_2-receptora (posljedica liječenja IS). U Ketotifen skupini je razlika prije i poslije BT značajna za prva 2 mjerenja ($FEF_{75}1$, $FEF_{75}2$ i $FEF_{75}\%1$, $FEF_{75}\%2$; $p<0.05$ i $p<0.001$), a u Salbutamol skupini samo za $FEF_{75}1$ ($p<0.05$). Razlike intenziteta promjena prije i poslije BT među skupinama odraz su stupnja (alergijske upale, bronhalne hiperreaktivnosti) težine astme unutar skupina. Indirektno potvrđuju povoljno djelovanje IS terapije na oslobađanje β_2-receptora za jači učinak agonista te stoga sugeriraju potrebu uvođenja dodatne terapije β_2-agonistima u cilju normaliziranja plućne funkcije.

Analizu FEF_{75} u djece s astmom i Kontrolnoj skupini uradio sam uzimajući u obzir 2 razine normalne vrijednosti: višu (>80% p.v. po Knudsonu) i nižu (>65%), prema preporukama iz literature[155] (Tablica 35. i Slika 33.). Po kriteriju više n.v. 22% djece u Kontrolnoj skupini ima snižen FEF_{75}, u ICS: 68%, Ketotifen: 47%, Salbutamol: 57%, tj. u Astma skupini ukupno 57%. Relativno velik postotak djece u Kontrolnoj skupini po ovom kriteriju ima vrijednosti FEF_{75} ispod normale, dok je

u Astma skupini postotak trostruko veći. Prema kriteriju niže n.v. ni jedno dijete u Kontrolnoj skupini nema snižen FEF_{75}, dok 43% u ICS, 13% u Ketotifen, 30% u Salbutamol, tj. 33% djece ukupno u Astma skupini ima snižen FEF_{75}. Premda je uporabom kriterija više n.v. (>80% p.v.) 22% djece u Kontrolnoj skupini imalo vrijednosti FEF_{50} ispod granice n.v, navedeno se još uvijek može objasniti povećanom incidencom NBH u zdravoj dječjoj populaciji[108,110]. S obzirom da je postotak sniženih vrijednosti FEF_{75} u djece s blagom i srednje teškom astmom 3 puta veći od onog u Kontrolnoj skupini, mišljenja sam kako se **za FEF_{75} može kao granica n.v. uzeti >80% p.v.** Na taj se način dobiva znatno na osjetljivosti i NPV testa, uz još uvijek visoku specifičnost i PPV.

U ICS skupini našao sam tijekom liječenja statistički značajno povećanje $FEF_{75}3$ prema $FEF_{75}1$ ($p=0.02$) i $FEF_{75}4$ prema $FEF_{75}1$ ($p=0.023$), za razliku od Ketotifen i Salbutamol skupine, gdje nisam našao razliku ($p>0.05$). Navedeno ukazuje na učinkovitost terapije IS u smislu poboljšanja FEF_{75}.

Na kraju sam odredio osjetljivost FEF_{75} po kriteriju više (60.9%) i niže n.v. (42.6%, Tablica 36.). Specifičnost za višu n.v. iznosi: 78%, odnosno 100% za nižu n.v. Po navedenom, FEF_{75} se pokazao najosjetljivijim i najspecifičnijim parametrom KP-V (iznad FVC i FEV_1). PPV je izrazito visoka: 100% pri nižoj, te 88.8% pri višoj n.v. NPV iznosi: 34.3 pri nižoj i 41% pri kriteriju više n.v. i iznad je NPV za FEV_1 (33,1%) i FVC (32.8%).

Iznenađujuće su dobre karakteristike FEF_{75} u dijagnostici i nadzoru djece s astmom. Prema svim analiziranim osobinama (osjetljivosti, specifičnosti PPV i NPV) pokazao se boljim pokazateljem plućne funkcije u djece s blagom i srednje teškom astmom u usporedbi s FEV_1 i FVC. Kao parametar srednjeg ekspiracijskog protoka on više odražava promjene u većim dišnim putevima, ali i unutar malih dišnih puteva. **Snižene vrijednosti FEF_{75} uvijek ukazuju na patološko stanje.** Pri urednom nalazu testa neopohodan je oprez s obzirom da je pola do 2/3 rezultata lažno negativno.

Očigledno da ne postoji parametar KP-V koji bi u potpunosti zadovoljio idealne kriterije (visoke osjetljivosti i specifičnosti). Stoga je neophodno kombinirati više parametara u cilju poboljšanja nedovoljne osjetljivosti ili specifičnosti svakog od njih. **FEF_{75} se nameće radi visoko izražene osjetljivosti i specifičnosti** u usporedbi s ostalim parametrima. Djeca s astmom imaju uz promjene MDP **izražene promjene i većih dišnih puteva, koje odražava FEF_{75}.** Dio promjena MDP reflektira se na veće dišne puteve u vidu njihove dinamičke kompresije, uz pojavu limitiranog protoka i hiperinflacije pluća. Svježi podaci pokazuju eozinofilnu infiltraciju nosne sluznice u bolesnika s astmom bez rinitisa[215], te segmentalnu bronhalnu reakciju izazvanu alergenom koja uzrokuje porast otpora u nosu[216]. Drugi podaci pokazuju povećanu BH u bolesnika sa sezonskim rinitisom bez astme[217,218] i eozinofilnu infiltraciju u bronhalnoj mukozi[219]. To potvrđuje kako gornji dišni putevi djeluju na donje i obrnuto, što podržava pretpostavku o jedinstvenom respiratornom sustavu koji reagira cijelom svojom dužinom. Svježi podaci govore o ujedinjenim dišnim putevima[220].

6.6.4. Rezultati ispitivanja forsiranog ekspiracijskog protoka pri 50% vitalnog kapaciteta (FEF_{50})

Analizom FEF_{50} ustvrdio sam statistički značajno niže vrijednosti početnog mjerenja (FEF_{50}1 i FEF_{50}%1) u ICS prema Kontrolnoj i Ketotifen skupini te u Salbutamol prema Kontrolnoj skupini ($p<0.0001$, Tablica 37., Slika 34. i 35.). Poslije BT također su značajno niže vrijednosti u ICS skupini za 1. mjerenje (FEF_{50}v1 i FEF_{50}v%1), $p<0.0001$. Kako daljnjim mjerenjima nisam našao značajne razlike među skupinama, zaključio sam da su poduzete terapijske mjere u ICS i Salbutamol skupini rezultirale porasta FEF_{50}. Srednje vrijednosti FEF_{50} i FEF_{50}% najniže su u ICS skupini.

Analizirajući razlike FEF_{50} prije i poslije BT, našao sam statističku značajnost za sva mjerenja u ICS skupini ($p<0.001$), za prva 2 mjerenja u Ketotifen skupini ($p<0.001$ i $p<0.01$), a u Salbutamol skupini samo za posljednje 4. mjerenje ($p<0.05$ i $p<0.01$, Tablica 38.). Dobivene značajne razlike prije i poslije BT ukazuju na reverzibilnost alergijske upale u promatrane djece, dostupnost β_2-receptora za terapiju β_2-agonistima (najizraženije u ICS skupini) kao i opravdanost uvođenja i β_2-agonista (uz IS) u liječenje djece s blagom i srednje teškom astmom.

U ICS skupini tijekom liječenja ustvrdio sam porast vrijednosti FEF_{50} i FEF_{50}% za svako sljedeće mjerenje, kao i za mjerenja nakon BT (FEF_{50}v i FEF_{50}v%). U Ketotifen skupini promjene su značajne samo za mjerenja izražena u apsolutnim vrijednostima (FEF_{50} i FEF_{50}v), dok sam u Salbutamol skupini značajan porast našao jedino za FEF_{50}v. To potvrđuje konstantno povećanje FEF_{50} u djece liječene IS, kao i njihov najbolji odgovor na bronhodilatacijsku terapiju.

Raspodjela FEF_{50} u odnosu na višu n.v. (>80% p.v. po Knudsonu) pokazala je postotke djece ispod normalne vrijednosti: Kontrolna skupina: 11%, ICS: 63.5%, Ketotifen: 30%, Salbutamol: 44% i Astma skupina (ukupno): 52% (Tablica 39.). Pri kriteriju niže n.v. (>65% p.v.,.) snižen FEF_{50} imaju: 2% djece u Kontrolnoj, 40% u ICS, 11% u Ketotifen, 5% u Salbutamol i u Astma skupini ukupno: 29.5% djece (Tablica 39.). Kako je svega 11% djece u Kontrolnoj skupini imalo vrijednosti FEF_{50} ispod granice n.v. (>80% p.v.), što je u okviru incidence NBH u zdravoj populaciji[108,110], a taj je postotak u djece s blagom i srednje teškom astmom 5 (u Kortiko skupini 6.5) puta veći, mišljenja sam kako se **za FEF_{50} može kao granica n.v. uzeti >80% p.v.**

Analizom dinamike promjena FEF_{50} tijekom liječenja ustvrdio sam u ICS skupini statistički značajno poboljšanje u svakom sljedećem mjerenju u odnosu na prvo mjerenje: FEF_{50}2 prema FEF_{50}1 ($p=0.043$), FEF_{50}3 prema FEF_{50}1 ($p=0.005$), FEF_{50}4 prema FEF_{50}1 ($p=0.029$), za razliku od Ketotifen i Salbutamol skupine u kojima ta poboljšanja nisam dokazao ($p>0.05$).

Iz ovoga se vidi veća učinkovitost IS u normalizaciji FEF_{50} u usporedbi s djecom liječenom Ketotifenom odnosno Salbutamolom.

Na osnovi prethodno iznesenih podataka izračunao sam osjetlijivost i specifičnost FEF_{50} koristeći višu i nižu n.v. (Tablica 40.). Kao parametar srednjeg ekspiracijskog protoka na KP-V, FEF_{50} se iskazuje izrazito visokom specifičnosti od 88.7% pri višoj i 98.4% pri nižoj n.v., te još višom PPV (93.1% pri višoj i 98.1% pri nižoj n.v.) u djece s astmom. Osjetljivost od 52.2% (viša n.v.) je visoka za blagu i srednje tešku astmu. Ona pri kriteriju niže n.v. opada: 29,4%, na račun porasta specifičnosti i PPV. Obzirom na visoku PPV nađeno **sniženje FEF_{50} je gotovo uvijek patološko.** U komparaciji s ostalim parametrima krivulje protok-volumen, njegova NPV (39% pri višoj i 32.4% pri nižoj n.v.) slična je FEF_{75}, što ga uzimajući

u obzir prethodno izneseno, smješta na **visoko mjesto uz FEF_{75} u dijagnostici i praćenju djece s astmom**.

6.6.5. Rezultati ispitivanja forsiranog ekspiracijskog protoka pri 25% vitalnog kapaciteta (FEF_{25})

Analizom FEF_{25} našao sam značajno niže (apsolutno i postotno izražene) vrijednosti u ICS prema Kontrolnoj i Ketotifen skupini za sva mjerenja ($p<0.05$ do $p<0.001$, Tablica 41.). Ova se razlika održava tijekom liječenja u ICS skupini, što govori za nedovoljni učinak na alergijsku upalu na razini MDP čiji pokazatelj je upravo FEF_{25}. Niže vrijednosti FEF_{25} u ICS prema Kontrolnoj i Ketotifen skupini ustvrdio sam i poslije BT za 1. i 4. mjerenje (apsolutne vrijednosti) te 1., 3. i 4. mjerenje (postotak norme po Knudsonu, $p<0.05$ do $p<0.0001$).

Uočljive su značajno niže vrijednosti FEF_{25} za sva mjerenja u ICS skupini (osim za FEF_{25}v%2), koje se održavaju unatoč terapiji (Tablica 41.). Dijelom je tome razlog grupiranja bolesnika s težim stupnjem astme u ICS skupini u usporedbi s ostale 2 "blaže" skupine (koje se ponašaju poput "zdravih"). Možemo zaključiti kako su djeca u ICS skupini hipotretirana, tj. nije se navedenom terapijom postigla normalizacija FEF_{25}.

Analizom promjene FEF_{25} unutar svake skupine tijekom liječenja, našao sam u ICS skupini značajan porast vrijednosti FEF_{25}1 do FEF_{25}4 ($p=0.000$), uz granični porast FEF_{25}v%1 do FEF_{25}v%4 ($p=0.049$). U Ketotifen skupini porast pojedinačnih mjerenja značajan je za FEF_{25}1 do FEF_{25}4 ($p=0.012$) te za FEF_{25}v1 do FEF_{25}v4 ($p=0.002$), a u Salbutamol skupini porast je značajan jedino za FEF_{25}v1 do FEF_{25}v4 ($p=0.001$). Premda sam tijekom liječenja zabilježio porast FEF_{25}, on očigledno nije bio tolikog intenziteta da bi se u kasnijim mjerenjima izgubile razlike između ICS i preostale 2 astma skupine (kao što sam uočio za FVC, dijelom za FEV_1, FEF_{75} i FEF_{50}). Nigdje za preostale parametre KP-V nisam našao u tolikoj mjeri izražene i značajne razlike među skupinama za sva mjerenja tijekom liječenja, kao za FEF_{25}. Također, niti za jedan parametar nisu bile izražene razlike među skupinama poslije BT nakon 1. mjerenja, kao u ICS skupini za FEF_{25}v3 i FEF_{25}v4 ($p<0.05$ i $p<0.0001$, Tablica 41.). Sve to ukazuje na važnost određivanja FEF_{25} pri procjeni terapijskog učinka jer se usporedbom s ostalim parametrima KP-V pokazao najpouzdanijim.

Intenzitet promjena poslije BT u pojedinim skupinama prikazao sam testiranjem razlika mjerenja poslije i prije BT testa za apsolutno i u postotku zražene vrijednosti (FEF_{25}v-FEF_{25} i FEF_{25}v%-FEF_{25}%, Tablica 42.). Uočljive su značajne razlike promjena u ICS skupini ($p<0.001$) za sva mjerenja, kao i u Ketotifen skupini (osim FEF_{25}v%2-FEF_{25}%2). U Salbutamol skupini su značajne razlike za 2. i 3. mjerenje. Navedeno upućuje na reverzibilnost promjena u svim promatranim skupinama djece s astmom kao i potrebu za dodatnim tretiranjem β_2-agonistima.

Raspodjelu FEF_{25} odredio sam u odnosu na 2 razine normalne vrijednosti: višu (>80% p.v. po Knudsonu) i nižu (>65% p.v., Tablica 43.). Koristeći viši kriterij n.v., dobio sam postotke djece sa sniženom vrijednosti FEF_{25}: u Kontrolnoj: 5%, ICS: 45%, Ketotifen: 13%, Salbutamol 25% i Astma skupini (ukupno): 34%. S obzirom na prihvatljiv postotak djece sa sniženom vrijednosti FEF_{25} u Kontrolnoj skupini (svega 5%), **moguće je kao granicu n.v. za ovaj parametar uzeti**

vrijednosti >80% p.v., čime povećavamo njegovu osjetljivost uz izuzetno visoku specifičnost i PPV. Pri nižoj n.v. našao sam sljedeće postotke sniženja po skupinama: Kontrolna: 0%, ICS: 31%, Ketotifen: 4%, Salbutamol: 4% i Astma skupina (ukupno): 20%.

Ispitujući promjene (poboljšanje) unutar svake skupine tijekom liječenja nisam našao značajne razlike niti unutar jedne od skupina za: $FEF_{25}2$ prema $FEF_{25}1$, $FEF_{25}3$ prema $FEF_{25}1$ i $FEF_{25}4$ prema $FEF_{25}1$ ($p>0.05$). Uzevši u obzir razlike nakon BT, dobiveni rezultati ukazuju na nedovoljno liječene djece u sve 3 astma skupine.

Na kraju sam odredio: osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV za **FEF_{25}** u djece s astmom koristeći 2 razine n.v.: višu (>80% p.v.) i nižu (>65% p.v., Tablica 44.). Uočljiva je izrazito visoka specifičnost FEF_{25} (95 i 100% ovusno o n.v.) i PPV (98.3 odnosno 100%, ovisno o n.v.). Osjetljivost je iznenađujuće niska (svega 33.9 tj. 20.5%, pri višoj i nižoj n.v.). S obzirom na najvišu PPV od svih parametara KP-V, **sniženje FEF_{25} uvijek ukazuje na patološki nalaz.** Stoga je on pogodan za praćenje djece s astmom. **U negat. nalaz FEF_{25} se ne možemo puzdati**, s obzirom na njegovu sposobnost da ispravno isključi bolest tek u svakog 7.-8. dijeteta (NPV: 14 tj. 12.8%, ovisno o razini korištene n.v.).

6.6.6. Rezultati ispitivanja FEV_1%FVC (Tiffeneau indeks)

Analizom mjerenja odnosa FEV_1%FVC u djece s astmom i Kontrolnoj skupini tijekom liječenja ustvrdio sam značajno niže vrijednosti u ICS prema Kontrolnoj i Ketotifen skupini za početno mjerenje prije i nakon BT (apsolutne i postotno izražene vrijednosti prema normi po Knudsonu), $p<0.0001$, Tablica 45. Za kasnija mjerenja (2. do 4.) nema značajne razlike među skupinama, što može biti rezultat poboljšanja u ICS skupini uslijed liječenja.

Testiranjem razlika promjena Tiff.1, Tiff.2, Tiff.3 i Tiff.4 nisam našao značajne razlike niti unutar jedne od ispitivanih skupina djece s astmom za vrijednosti Tiffeneau-a prije i nakon BT ($p>0.05$), osim u ICS skupini poslije BT za Tiff.v ($p=0.002$) i Tiff.v % ($p=0.005$).

Intenzitet promjena Tiffeneau-a ispitao sam pomoću razlike poslije i prije BT (Tiff.v1-Tiff.1 i Tiff.v%1-Tiff.1), Tablica 46. Razlike su značajne u ICS skupini za sva mjerenja ($p<0.05$ do $p<0.001$), u Ketotifen skupini za prva 2 mjerenja ($p<0.05$ i $p<0.001$) te u Kontrolnoj skupini za Tiff.v-Tiff.% ($p<0,01$), ali ne i za Tiff.v%-Tiff.%. U Salbutamol skupini nije bilo značajne razlike ($p>0.05$).

I dok razlike u ICS skupini možemo objasniti utjecajem terapije IS, razliku u Kontrolnoj skupini možemo zanemariti. Radi malih SD, kada se uspoređuju vrijednosti poslije i prije BT (čije $X\pm2SD$ padaju sve unutar referentnih vrijednosti), dobije se statistički izražena razlika, koja je bez kliničkog značenja], slično prethodno komentiranoj razlici za p.v. Tiffeneau-a.

Raspodjela Tiffeneau indeksa prema normalnoj vrijednosti (>80% p.v. po Knudsonu), pokazala je sljedeće postotke sniženih vrijednosti po skupinama: Kontrolna: 0%, ICS: 14%, Ketotifen: 3%, Salbutamol: 0% i zajednički za Astma skupinu: 9% (Tablica 47., Slika 42.). Analizom promjena (poboljšanje): Tiff.2 prema Tiff.1, Tiff.3 prema Tiff.1 i Tiff.4 prema Tiff.1 nisam našao značajne razlike unutar ICS, Ketotifen i Salbutamol skupine ($p>0.05$).

Izračunao sam osjetljivost i specifičnost za Tiffeneau indeks (Tablica 48.). Uočljiva je maksimalna specifičnost (100%) i PPV (100%) Tiffeneau indeksa, ali i izuzetno niska osjetljivost (9%). S obzirom na visoku PPV (100%), sniženje Tiffeneau-a je uvijek patološko. On se može koristiti kao parametar za nadzor djece s već dobro izraženim simptomima astme. Nedostatak dijagnosticiranja astme putem Tiffeneau-a je u njegovoj vrlo maloj sposobnosti da prepozna tek svako 9. bolesno dijete (NPV: 11.2%). Prema navedenom, Tiffeneau indeks sigurno **nije pogodan za otkrivanje početnih promjena unutar MDP u djece s astmom.**

Usporedbom p.v. po Knudsonu i rezultata mjerenja spirometrijskih i parametara KP-V u Kontrolnoj skupini, našao sam njihovu izuzetnu podudarnost, bez statistički značajne razlike ($p>0.05$, Tablica 49.). Izuzetak je jedino značajna razlika za mjerenja FVC izražena u apsolutnoj vrijednosti ($p<0.0001$), koja nije od kliničkog značaja, s obzirom da su sve vrijednosti FVC izražene u postotku p.v. (FVC%) unutar referentne vrijednosti (94.37±10.17).

Prethodno izneseni podaci potvrđuju **slaganje norme po Knudsonu s rezultatima mjerenja u Kontrolnoj skupini** za spirometrijske i paramerte KP-V (što sam u ranijem ispitivanju već jednom ustvrdio[116]), tako da se **navedene norme mogu koristiti kao referentne vrijednosti u svakodnevnom radu za populaciju djece našeg podneblja**, što je u skladu s preporukama iz literature[151].

Na kraju sam međusobno usporedio sve mjerene parametre KP-V (Tablica 50., Slika 43.). Za parametre **FEF_{75}, FEF_{50} i FEF_{25}** prikazana je osjetljivost, specifičnost PPV i NPV određena pri 2 razine normalne vrijednosti: višoj (>80% p.v.) i nižoj (>65% p.v.). Za odrasle se pri izračunu navedenih odnosa MMF koristi niža razina n.v., dok za djecu stavovi nisu decidirani. Za parametre srednjeg ekspiracijskog protoka u djece (FEF_{25-75}), neki koriste vrijednosti >65% p.v. za granicu normalne vrijednosti[155]. Gledajući rezultate naše Kontrolne skupine u djece, a uzimajući u obzir sudjelovanje NBH među zdravom djecom te varijabilnost rezultata mjerenja, mišljenja sam kako se **viša razina n.v. (>80% p.v.) može koristiti kao normalna razina** pri izračunu pomenutih odnosa u djece. Time se dobiva na osjetljivosti parametara, uz neznatne promjene specifičnosti i NPV.

Najosjetljiviji parametri KP-V (Tablica 50., Slika 43.) su:

FEF_{75}: 60.9% (pri n.v.>80%), potom
FEF_{50}: 52.2% (n.v.>80%).
Na 3. mjestu je FEF_{25}: 33.9% (n.v. >80%),
FEF_{75}: 33.1% (n.v.>65%),
FVC: 30.6%,
FEV_1: 30%, slijedi
FEF_{50}: 29.4% (n.v.>65%),
FEF_{25}: 20.5% (n.v.>65%), a najmanju osjetljivost ima
Tiffeneau indeks (9%).

Pri procjeni osjetljivost testa nije svejedno čine li uzorak bolesnici u ranijoj ili kasnijoj fazi bolesti. Vjerojatnije je da će test biti češće pozitivan u bolesnika s razvijenom bolesti nego u ranih, asimptomatskih slučajeva[150]. S obzirom da sam u

ovom istraživanju analizirao bolesnike s blagom i srednje teškom astmom, mogu s pravom pretpostaviti kako bi u bolesnika s težim stupnjem astme osjetljivost bila znatno veća. Isto tako, osjetljivost postupka procijenjivana među vanbolničkim pacijentima manja je u odnosu na bolničke pacijente (teži slučajevi), gdje se dobivenom visokom osjetljivošću može precijeniti sposobnost testa za otkrivanje blagih oblika bolesti u općoj populaciji. Radi navedenog, na ovom uzorku populacije blažih ambulantnih bolesnika s astmom osjetljivost od 50% smatrao sam visokom osjetljivosti.

Izneseni rezultati u skladu su s vlastitim prethodnim izvješćima[116,117,178], gdje sam kao najosjetljivije parametre našao FEF_{75} (65%), FEF_{50} (55%), FEF_{25} (42%), FEV_1 (31%), FVC (29%) i FEV_1%FVC (11%).

Knudson[90] nalazi kako maksimalni ekspiracijski protok na 75% VC (FEF_{75}) otkriva najveći postotak abnormalnosti te ga smatra korisnim indeksom za detekciju blagih poremećaja u starijih osoba čija disfunkcija rezultira smanjenjem EPS, poremećajem MDP, bronhokonstrikcijskom bolesti ili njihovom kombinacijom. Također navodi kako korelacija sa simptomima (kronični produktivni kašalj i wheezing) nije predominantno vezana uz abnormalnosti pri kraju KP-V, već u znatnoj mjeri korelira s poremećajem FEV_1 i FEV_1/FVC koji predstavljaju oblik "bolesti većih dišnih puteva".

Bićanić[93] iznosi podatke o 11% ispitanika koji su imali uredan FEV_1, a sniženje FEF_{50} i FEF_{25}, te 13% ispitanika čiji bi stupanj suženja dišnih puteva samo uz procjenu FEV_1 bio manji nego ukoliko se uzmu u obzir protoci pri srednjim i malim plućnim volumenima.

Prekid terapije u astmi ne bi se trebao temeljiti samo na kliničkim percepcijama pacijenta i liječnika ukoliko krajnji cilj nije normalna (najbliže normalnoj) plućna funkcija. Nadzor plućne funkcije kroz vrijeme pokazuje tipičnu normalizaciju specifične konduktance (SG_{aw}), FVC, FEV_1 i PEF, dok MMF i RV ostaju abnormalni danima i tjednima[120,123]. Dosta kasnije se normalizira MMF, a još kasnije RV[120]. Kada je MMF nizak, a SG_{aw} i FEV_1 normalni, alveole se ne prazne istovremeno. Povećanje otpora razasuto po periferiji reducirat će protok dišnih puteva nejednakomjerno i regionalno, uzrokujući suženje dišnih puteva prije nego u normalnim slučajevima. Kao posljedica navedenog, pluća se prazne normalno u ranoj fazi ekspirija te dobivamo uredne vrijednosti FEV_1 i PEF, dok pražnjenje u kasnoj fazi ekspirija rezultira sniženjem MMF[92].

U napadu astme u početku su uključeni centralni i periferni dišni putevi, a kako se stanje bolesnika poboljšava, puno brže se poboljšavaju centralni veći dišni putevi. Posljedica toga je da otpori u MDP ostaju nepokriveni a njihov učinak prepoznatljiviji[120].

McFadden[120] navodi primjer 2 mjerenja (u razmaku od 6 mjeseci) MMF na KP-V u jedne bolesnice, kada su se protoci iskazani u odnosu na VC samo malo razlikovali. Ista mjerenja prikazana u odnosu na TLC pokazala su značajne razlike. Autor sugerira kako prisustvo ili odsustvo prethodne opstrukcije perifernih dišnih puteva može olakšati učinak astmogenih čimbenika. Savjetuje se kontinuirana bronhodilatacijska terapija sve dok pacijent ima funkcionalne defekte, bez obzira na odsustvo kliničkih smetnji. Ukoliko su FEV_1 i MMF poremećeni, sigurno su i ostali funkcionalni poremećaji nazočni, te nema potrebe dalje istraživati[123,221,222,223]. Ukoliko su navedeni testovi normalni, velika većina preostalih osoba bit će otkrivena mjerenjem RV[120].

Najspecifičniji parametri KP-V su:

FEV_1%FVC, FEF_{75}(>65%), FEF_{25}(>65%): 100%,
FVC i FEF_{50}(>65%): 98.4%,
FEV_1: 98.3%,
FEF_{25}(>80%): 95%,
FEF_{50}(>80%): 88.7% te
FEF_{75}(>80%): 77.9%.

Uočljiva je visoka specifičnost FEV_1%FVC, FVC i FEV_1. Parametri MMF su visoko specifični pri višoj n.v., dok im se specifičnost snizuje pri nižoj n.v. Treba naglasiti visoku specifičnost FEF_{25} pri korištenju obe razine n.v.

Najveću PPV imaju:

FEV_1%FVC, FEF_{75}(>65%), FEF_{25}(>65%): 100%, potom
FEF_{25}(>80%): 98.3%,
FVC: 98.2%,
FEV_1 i FEF_{50}(>65%): 93.1% te
FEF_{75}(>80%): 88.8%.

Pozitivan nalaz (smanjenje): FEV_1%FVC, FEF_{25}, FVC, FEV_1 gotovo uvijek znači bolest.

Pri negat. ("urednom") nalazu testa postotak isključenja bolesti varira.
Najveću NPV ima:

FEF_{75}(>80%): 41%, slijedi
FEF_{50}(>80%): 39%,
FEF_{75}(>65%): 34.3%,
FEV_1: 33.1%,
FVC: 32.8%,
FEF_{50}(>65%): 32.4%,
FEF_{25}(>80%): 14.4%,
FEF_{25}(>65%): 12.8% i
FEV_1%FVC: 11.2%.

I ovdje je uočljivo kako ispravno i u većem postotku isključuju bolest parametri MMF (FEF_{75} i FEF_{50}) od FEV_1, FVC i FEV_1%FVC.

Očigledno je kako ne postoji samo jedan parametar koji bi u potpunosti zadovoljio sve dijagnostičke i terapijske zahtjeve u djece s astmom. Izražene upalne promjene dišnih puteva sigurno se uočavaju, liječe i nadziru preko FEV_1, FVC i PEF-a (GINA-smjernice). Ovi parametri odražavaju promjene većih dišnih puteva i dobri su pokazatelji uznapredovale alergijske upale, koji su u prethodno iznesenim podacima pokazali visoku specifičnost i PPV. Procjenom putem PEF-a može se podcijeniti težina pogoršanja astme u djece[224]. Eid[155] je također našao kako kontrola djece sa srednje teškom i teškom astmom putem PEF-a vodi podcjenjivanju stupnja

bronhalne opstrukcije. 30% njegovih bolesnika s normalnim PEF-om imalo je vrijednosti FEV_1 i FEF_{25-75} ispod normale. Kako su se parametri hiperinflacije (RV/TLC) pogoršavali, mogućnost da normalni PEF podrazumijeva normalni FEV_1 i FEF_{25-75} pala je od 83% na 53%.

Za procjenu smetnji MDP, posebno početnih, kada su promjene još reverzibilne i dostupnije liječenju, navedeni parametri ne zadovoljavaju radi nedovoljne osjetljivosti i niže NPV. Ukoliko se dijagnostika astme u djece svede na njih, bit će prepoznato svega svako treće (FVC i FEV_1) bolesno dijete, što nas ne može zadovoljiti jer će tim načinom veliki postotak djece biti hipodijagnosticiran i nedovoljno tretiran. Mišljenja sam kako je **uz do sada korištene, potrebno u svakodnevni rad uvesti osjetljivije parametre KP-V: FEF_{75} i FEF_{50}.** U ovom su istraživanju **iskazali najveću osjetljivost, visoku specifičnost i PPV, a NPV im je veća od svih preostalih ispitivanih parametara.** Oni su **parametri srednjeg ekspiracijskog protoka i odražavaju promjene MDP te su pogodni za rano uočavanje** istih. U djece su pokazali znatno veću osjetljivost od FEF_{25}, uz daleko veću NPV. FEF_{75} također odražava poremećaj većih i MDP, što nam je u suvremenoj procjeni djece s astmom važno. Naime, veliki postotak djece s astmom ima i upalne alergijske promjene većih dišnih puteva (alergijski rinitis). Premda su neke od ovih osobitosti i ranije uočene, nisu do sada ozbiljnije korštene u praksi, posebno ne u djece. I najnovija podjela astme[1] koja implementira terapijski pristup temelji se na FEV_1 i PEF-u, te njihovoj varijabilnosti. **Uvođenje FEF_{75} i FEF_{50} u algoritam pretraga koji je sada u uporabi (GINA-smjernice), značajno bi poboljšao i unaprijedio dijagnostiku, liječenje i prognozu djece s astmom.** Istodobno, oprema neophodna za određivanje KP-V danas je dostupna, jednostavna za uporabu i ne bi znatnije opteretila materijalnim troškovima korisnike (u odnosu na opremu koju sada koriste za određivanje FEV_1, VC i FEV_1%FVC).

6.7. Rezultati ispitivanja otpora dišnih puteva (R_{tot}, pletizmografski)

6.7.1. Rezultati ispitivanja ukupnog otpora dišnih puteva (R_{tot})

MDP normalno sudjeluju oko 10% u ukupnom otporu dišnih puteva (R_{tot})[94]. Ukoliko je polovica od svih MDP kompletno opstruirana, njihov će se zajednički otpor podvostručiti. Pri tome veliki dišni putevi ostaju slobodni, te se njihov otpor neće bitnije promijeniti. Kako je otpor MDP samo 10% ukupnog otpora, podvostručenje njihovog otpora povisit će R_{tot} za 10%. Stoga je teško otkriti opstrukciju MDP uobičajenim testovima plućne funkcije[225]. Radi kolateralne ventilacije, opstrukcija MDP pokazala je u ispitivanjima mali učinak na plućnu mehaniku, ali značajni poremećaj distribucije ventilacije.

Zbog velike razgranatosti i velikog broja MDP, brzina strujanja zraka u njima je mala a tok laminaran, za razliku od velikih dišnih puteva gdje je brzina velika a tok turbulentan. Laminarno stujanje zraka u MDP ne mijenja se promjenom gustoće plina koji struji, za razliku od velikih dišnih puteva gdje dolazi do porasta otpora

unutar njih sa porastom gustoće plina. Ovaj učinak gustoće plina na otpor dišnih puteva i maksimalni ekspiracijski protok koristi se za određivanje mjesta opstrukcije[226].

Druga fiziološka razlika malih i većih dišnih puteva je u tekućini koja oblaže MDP i ima karakteristike surfaktanta sa niskom površinskom napetosti, posebno u ekspiriju[227]. Ova niska površinska napetost štiti MDP od zatvaranja pri malim plućnim volumenima. Ukoliko se normalni surfaktant zamijeni serumom ili sluzi, MDP postaju nestabilni i kolabiraju. Kada je to kolabiranje prošireno, dolazi do zarobljavanja zraka i porasta RV. Poznato je da u normalnim plućima do zatvaranja MDP dolazi na razini RV[228]. Moguće je da su respiratorni bronhioli većim dijelom odgovorni za zarobljavanje zraka, što karakterizira astmu.

U normalnim plućima KP-V je ovisna o gustoći (density-dependent)[229]. Pri udisanju 80% helija i 20% kisika javlja se porast maksimalnog ekspiracijskog protoka uz popratno sniženje plućnog otpora. U bolesnika s ireverzibilnom opstrukcijom dišnih puteva udisanje smjese 80% helija i 20% kisika dovodi do porasta otpora radi veće viskoznosti smjese nego zraka. Nalaz povećanja maksimalnog ekspiracijskog protoka kada se gustoća plina smanjuje[229], ukazuje da se u dječjoj astmi segment limitiranog protoka nalazi u većim dišnim putevima u kojima protok ovisi o gustoći.

Uočena je slaba korelacija mjerenja maksimalnog ekspiracijskog protoka i odgovora u odnosu na plućne otpore. Tome je razlog što se različiti čimbenici mjere s dva testa: maksimalni ekspiracijski protok mjeri samo otpore između alveola i segmenta gdje se javlja limitacija protoka (TIP) i nepromijenjen je nizvodno (glotis, gornji dišni putevi). Ukoliko je segment s ograničenim protokom na periferiji, učinak na većim dišnim putevima ostat će nezapažen unatoč njihovoj značajnoj opstrukciji. Nasuprot tome, mjerenje R_{tot} uključuje cijeli dišni put od usta do alveola[225]. Učinak opstrukcije MDP na ventilaciju-distribuciju u uvjetima normalne elastičnosti i protočnih otpora određuje se mjerenjem ovisnosti dinamične plućne komplijanse o frekvenciji[103].

Potvrđeno je da asimptomatski astmatičari imaju brojne funkcionalne defekte. RV je više povećan nego FRC. TLC ima tendenciju održavanja unutar referentnih vrijednosti, premda je izviješćeno o vrijednostima >130% prema predviđenim vrijednostima[222,230]. RV može biti znatno povišen (vrijednosti od 250% nisu neuobičajene)[123,221,222,223].

Nadzor plućne funkcije tijekom određenog vremena pokazuje tipičnu normalizaciju specifične konduktance (SG_{aw}, recipročna vrijednost otpora dišnih puteva podijeljena s plućnim volumenom na kojem je mjerena), FVC, FEV_1 i PEF, dok srednji ekspiracijski protok (MMF) i RV ostaju abnormalni danima i tjednima[120,123]. Dosta kasnije se normalizira MMF, a još kasnije RV[120]. Kada ovaj tip funkcionalnog poremećaja perzistira, G_{aw} (konduktanca, recipročna vrijednost otpora dišnih puteva) perifernih dišnih puteva je reducirana najmanje 60%[231].

Kada je srednji ekspiracijski protok (MMF) nizak, a SG_{aw} i FEV_1 normalni, alveole se ne prazne istodobno. Povećanje otpora razasuto po periferiji reducirat će protok dišnih puteva nejednakomjerno i regionalno, uzrokujući suženje dišnih puteva prije nego što se to događa u normalnim slučajevima. Kao posljedica toga, pluća se prazne normalno u ranoj fazi ekspirija te dobivamo uredne vrijednosti FEV_1 i PEF, dok pražnjenje u kasnoj fazi ekspirija rezultira sniženjem MMF[92].

U napadu astme u početku su uključeni centralni i periferni dišni putevi, a kako se stanje bolesnika poboljšava, mnogo brže se poboljšavaju centralni, veći dišni putevi. Posljedica toga je da otpori u MDP ostaju nepokriveni, a njihov učinak prepoznatljiviji[120].

Analizom pletizmografski mjerenog ukupnog otpora dišnih puteva (R_{tot}) u djece s astmom i Kontrolnoj skupini ustvrdio sam statistički značajno povećanje R_{tot} u ICS skupini za 1. početno mjerenje u apsolutnoj ($R_{tot}1$, p=0.002) i postotno izraženoj vrijednosti (R_{tot}%1, p=0.003, Tablica 51., Slika 44.) Tijekom liječenja IS došlo je do smanjenja R_{tot} u ICS skupini, što sam potvrdio Wilcoxonovim testom, ustvrdivši značajnu razliku promjena između $R_{tot}1$ i $R_{tot}2$ (p=0.024) uz graničnu razliku između R_{tot}%1 i R_{tot}%2 (p=0.06), dok u Ketotifen i Salbutamol skupini razliku nisam našao (p>0.05).

Za preostala mjerenja ($R_{tot}2$, $R_{tot}3$, $R_{tot}4$, $R_{tot}2$%, $R_{tot}3$% i $R_{tot}4$%) nisam našao statistički značajne razlike između i unutar skupina (p>0.05). Nameće se zaključak kako se stupanj i težina astme odražava preko R_{tot}, te su otpori najveći u ICS skupini gdje se nalaze djeca s težim stupnjem astme u odnosu na preostale 2 skupine.

Tijekom liječenja IS došlo je do značajnog sniženja početno visokog ukupnog otpora dišnih puteva ($R_{tot}1$) u ICS skupini koja se u daljnjim mjerenjima ($R_{tot}2$, $R_{tot}3$ i $R_{tot}4$) izjednačila s ostale 2 astma skupine.

Poslije BT nisam našao značajne razlike R_{tot} imeđu djece s astmom i Kontrolne skupine tijekom liječenja (p>0.05) što govori o reverzibilnosti povišenog R_{tot} na početku liječenja u ICS skupini (Tablica 52., Slika 45.). Tome u prilog govore značajno niže vrijednosti R_{tot} poslije, u odnosu na mjerenja prije BT u ICS skupini (R_{tot}V1 prema $R_{tot}1$, p=0.049), te značajno niži R_{tot}V4 prema $R_{tot}4$ (p=0.011).

Nasuprot tome, usporedbom R_{tot} poslije i prije BT u Kontrolnoj, Ketotifen i Salbutamol skupini, nisam našao statistički značajne razlike za identična mjerenja (p>0.05).

Navedeno upućuje na izraženo reverzibilno povišenje ukupnog otpora dišnih puteva u ICS skupini koje se inhalacijom salbutamola može značajno smanjiti. Rezultati govore u prilog nedovoljne tretiranosti ICS skupine i potrebu za dodatnom terapijom (dodatak β_2-agonista, povišenje doze IS).

Nalaz se slaže s podacima iz literature o povišenom R_{tot} u bolesnika s astmom[67]. To je posljedica kontrakcije glatkih mišića bronha s posljedičnom bronhokonstrikcijom, začepljenjem sluzi mnogih bronha te edema njihovih stijenki. Otpor može biti vrlo visok tijekom napada, korelirati s plućnim volumenima koji su obično znatno povećani. Bronhodilatacijski lijekovi reduciraju otpor. Čak i za vrijeme remisije, u asimptomatskoj fazi, R_{tot} može biti povišen[67]. S obzirom da sa smanjenjem plućnog volumena otpor dišnih puteva jako raste, pacijenti s povišenim R_{tot} obično dišu pri većim dišnim volumenima, što reducira njihov R_{tot}[232.].

Raspodjela R_{tot} prema normalnoj vrijednosti (<150% p.v. po Zapletalu) pokazala je sljedeće postotke vrijednosti iznad "normale" po skupinama: Kontrolna: 36%, ICS: 72%, Ketotifen 53%, Salbutamol 65% i Astma skupina (ukupno): 66% (Tablica 53.). Uočljivo je da 1/3 djece u Kontrolnoj skupini ima vrijednosti iznad normale, što govori u prilog nedovoljne specifičnosti pletizmografskog određivanja R_{tot} u djece. 2/3 djece s astmom imaju R_{tot} iznad vrijednosti koje smo uzeli za normalne. Izviješćeno je kako je udio perifernog otpora dišnih puteva u ukupnom

otporu u djece proporcionalno veći nego u odraslih[233]. Djevojčice mogu imati veće dišne puteve od dječaka, te time veći forsirani ekspiracijski protok po jedinici plućnog volumena nego dječaci[234].

Osjetljivost R_{tot} određenog pletizmografski u djece s blagom i srednje teškom astmom je visoka (66.1%, Tablica 54.), u usporedbi s ostalim parametrima plućne funkcije (KP-V). Njegova specifičnost od 63.6% je znatno niža od specifičnosti bilo kojeg parametra KP-V. PPV je visoka (91.1%), što daje vrijednost dobivenim pozitivnim rezultatima testa. Niska NPV (25%) zahtijeva veliki oprez pri interpretaciji negativnih rezultata, s obzirom da je ¾ rezultata lažno negativno.

6.7.2. Rezultati ispitivanja totalnog plućnog kapaciteta (TLC, pletizmografski)

Kada dolazi do suženja dišnih puteva, RV i FRC, a donekle i TLC teže k porastu. Kako ne postoji jasna definicija hiperinflacije pluća, pod tim pojmom podrazumijevamo porast bilo kojeg od navedenih plućnih volumena[235]. U praksi se uočava kako neki volumeni rastu prije od drugih. Općenito, prvi raste RV, potom FRC i zatim TLC, što sugerira da bronhokonstrikcija vjerojatno izaziva hiperinflaciju raznim mehanizmima. Za vrijeme akutno izazvane bronhokonstrikcije TLC se sustavno ne mijenja[236]. Za vrijeme prirodnog astmatskog napada, TLC sustavno raste[222,237], što je prikazano radiografskim mjerenjima plućnih volumena[238]. Nije jasno zbog čega za slično oštećenje plućne funkcije TLC dosljedno raste tijekom spontane, ali ne i tijekom inducirane bronhokonstrikcije. Moguće da je uzrok porastu TLC reverzibilna relaksacija i remodeliranje plućnog tkiva, koja može nastati kada bolesnik duže vrijeme diše pri vrlo visokom FRC[239]. Srednje tešku i tešku perzistentnu astmu karakterizira limitirani protok dišnih puteva: snižen FEV_1, FEF_{25-75} i PEF te porast plućnih volumena: RV, FRC i TLC[240,241].

Analizom pletizmografski određenog TLC (apsolutne vrijednosti i postotak norme po Zapletalu) u djece s blagim i srednje teškom astmom i u Kontrolnoj skupini tijekom liječenja, nisam našao statistički značajnu razliku među skupinama ($p>0.05$, Tablica 55., Slika 46.). Također, nisam našao značajnu razliku mjerenja (1. do 4.) TLC poslije BT među skupinama tijekom liječenja ($p>0.05$, Tablica 56., Slika 47.). Nema značajne razlike TLC pri usporedbi mjerenja prije i poslije BT (TLC i TLCv te TLC% i TLCv%) unutar promatranih skupina ($p>0.05$).

Zaključujem kako pletizmografskim mjerenjima nisam dokazao povišenje TLC ni u jednoj od promatranih skupina djece s astmom (ni u Kontrolnoj skupini) tijekom perioda opservacije i liječenja.

Raspodjela TLC prema normalnoj vrijednost (<120% p.v. po Zapletalu) pokazala je postotke mjerenja iznad normalne vrijednosti po skupinama: Kontrolna: 24%, ICS: 27%, Ketotifen: 23%, Salbutamol: 21% i Astma skupina (ukupno): 25% (Tablica 57.). Nema uočljive razlike TLC između Kontrolne i Astma skupine vrijednosti koje smatramo patološkim, što govori o odsutnosti hiperinflacije među djecom s blagom i srednje teškom astmom. ¼ vrijednosti koje su iznad "normale" u Kontrolnoj i Astma skupini vjerojatno je posljedica nedovoljne specifičnosti testa. U literaturi se navode podaci o mogućoj previsokoj procjeni plućnih volumena mjerenih pletizmografski[242]. U bolesnika s bronhoopstrukcijom

javljaju se gubici otpora tijekom okluzije, što rezultira podcijenjenim alveolarnim tlakom i stoga precijenjenim FRC[242,243].

Osjetljivost TLC mjerenog pletizmografski vrlo je niska (24.8%), specifičnost iznosi 76.2%, po čemu **spada u slabije specifične parametre plućne funkcije** (Tablica 58.). PPV od 86.1% je visoka, no izrazito niska NPV (14.5%) velika je manjkavost procjene astme putem TLC jer vodi pogrešnoj procjeni u 5 od 6 ispitanika.

6.7.3. Rezultati ispitivanja rezidualnog volumena (RV, pletizmografski)

U mladih zdravih osoba RV je primarno određen elastičnim svojstvima zida prsnog koša[244]. U starijih i u prisustvu bronhoopstrukcije, redukcija elastične povratne sile pluća (EPS) i povišeni otpori dišnih puteva mogu biti odlučujući čimbenici porasta RV. To nastaje zbog niskog ekspiracijskog protoka pri datom plućnom volumenu te se ekspirij prekida prije nego se dosegne volumen pri kojem se zid prsnog koša više ne može stisnuti[244]. Drugi mehanizam porasta RV uključuje zatvaranje dišnih puteva radi smanjenja EPS i suženja dišnih puteva[245]. Ako je promjer dišnih puteva čimbenik koji određuje razinu RV tijekom bronhoopstrukcije, tada čimbenici koji djeluju na promjer trebaju također regulirati RV.

Analizom RV određenog pletizmografski (apsolutne vrijednosti i postotak norme po Zapletalu) za mjerenja (1. do 4.) urađena tijekom liječenja, nisam našao statistički značajne razlike među skupinama ($p>0.05$, Tablica 59., Slika 48.).

Identičnom analizom mjerenja nakon BT ustvrdio sam statistički značajno povišene vrijednosti u ICS skupini za 1. mjerenje RVv1 ($p=0.037$) i RVv%1 ($p=0.027$), Tablica 60., Slika 49. Za kasnija mjerenja nema značajnosti razlike među skupinama ($p>0.05$).

Kako objasniti povećane vrijednosti RV u ICS skupini nakon BT? Vjerojatno su one posljedica početnih većih vrijednosti RV u ICS skupini koje se kasnije pod terapijom IS smanjuju, te za daljnja mjerenja nakon BT nema uočljive razlike između skupina.

Moguće se radi o paradoksalnoj reakciji na salbutamol, gdje dolazi do pogoršanja maksimalnog ekspiracijskog protoka nakon inhalacije salbutamola opisanoj u djece s ponavljanim epizodama zviždanja[246]. β_2-agonisti kratkog djelovanja mogu imati povratni učinak porasta bronhalne hiperreaktivnosti po prekidu terapije[247], a redovita upotreba salbutamola može uzrokovati porast rane reakcije na alergen[248]. Možda i ovdje dolazi do izražaja previsoka procjena plućnih volumena mjerenih pletizmografski[242]. Tome u prilog govori izostanak značajne razlike pri usporedbi vrijednosti prije i poslije BT unutar niti jedne od ispitivanih skupina ($p>0.05$). Pedersen[249] je određujući RV u 4 astmatičara i 5 normalnih osoba našao poslije bronhodilatacije (salbutamol, ipratropium bromid) porast RV poslije maksimalnog inspirija, uz neočekivan porast statičkog transpulmonalnog tlaka (Pst) pri nižim plućnim volumenima, dok je sama bronhodilatacija izazvala sniženje RV u obje skupine. To objašnjava otvaranjem opstruiranih dišnih puteva tijekom bronhodilatacije i snižavanjem EPS prethodnim maksimalnim inspirijem, što uzrokuje promjene pri niskim plućnim volumenima, olakšava zatvaranje dišnih puteva (s podcijenjenom EPS) čak i u normalnih osoba. Pretpostavlja kako je porast

Pst pri niskim plućnim volumenima nakon bronhodilatacije posljedica male količine zarobljenog zraka. Pellegrino[250] je našao da zdrave osobe imaju ograničeni porast RV zbog značajnog bronhodilatacijskog efekta dubokog inspirija, dok je u osoba s astmom taj porast izraženiji. To je stoga što je utjecaj dubokog inspirija na promjera dišnih puteva izraženiji u zdravih osoba nego u astmatičara.

Hall[251] je našao kako bolesnici s astmom, homozigoti za Glu 27 imaju manje reaktivne dišne puteve od onih s Gln 27 oblikom β_2-receptora. Navedeni polimorfizam β_2-receptora predstavlja modificirajući čimbenik reakcije dišnih puteva u astmatičara.

Raspodjela RV prema normalnoj vrijednosti (<130% p.v. po Zapletalu) pokazala je postotke mjerenja iznad normalne vrijednosti po skupinama: Kontrolna: 41%, ICS: 58%, Ketotifen: 41%, Salbutamol: 36% i Astma skupina (ukupno): 50% (Tablica 61.). Mala je razlika između Kontrolne i Astma skupine u odnosu na vrijednosti RV iznad normale, što govori o nedovoljnoj specifičnosti pletizmografski određenog RV u djece. Stječe se dojam precijenjenosti (nepouzdanosti) pletizmografskih rezultata, jer bi po datim kriterijima veliki postotak djece u Kontrolnoj skupini imao hiperinflaciju.

Iz navedenih podataka izračunao sam osjetljivost pletizmografski određenog RV u djece s blagom i srednje teškom astmom koja je visoka (50%), za razliku od specifičnosti (58.8%) koja je u usporedbi s preostalim parametrima plućne funkcije (KP-V) dosta niska (Tablica 62.). PPV je visoka (89.4%), a NPV je vrlo niska, svega 14.5%, što **ovaj parametar čini nepouzdanim pri razlučivanju zdrave od djece bolesne od astme**.

Walamies[252] iznosi kako određivanje plućnih volumena za donošenje kliničke odluke nije obvezno veliko, dok je bronhodilatacijski odgovor, osobito za RV, ispravniji i može olakšati otkrivanje reverzibilne plućne disfunkcije. Tako navodi da porast FEV_1 od 5% ima PPV: 44% i NPV: 68% za kliničku dijagnozu bronhalne astme, dok pad RV od 24% ima PPV: 86% i NPV 71%.

6.7.4. Rezultati ispitivanja RV%TLC (pletizmografski)

Nedostatak hiperinflacije (zarobljenog zraka u plućima) možemo definirati kao RV%TLC< 25%, blaža hiperinflacija: RV%TLC 25-30% i srednja do teška: 30%[155].

Analizom RV%TLC određenog pletizmografski (apsolutne vrijednosti i postotak norme po Zapletalu) za urađena mjerenja (1. do 4.) tijekom promatranog perioda, nisam našao značajne razlike među skupinama ($p>0.05$, Tablica 63., Slika 50.)

Identičnom analizom mjerenja nakon BT ustvrdio sam statistički značajno povišene vrijednosti 1. mjerenja u ICS skupini: RV%TLCv1 ($p=0.035$) i RV%TLCv%1 ($p=0.028$), Tablica 64., Slika 51. Za kasnija mjerenja nisam našao značajnu razliku između skupina ($p>0.05$).

Uočljivo je da su srednje vrijednosti RV%TLC najveće u ICS skupini i prije BT, premda razlika nije statistički značajna, dok je ona nakon BT statistički izražena (Tablica 63. i 64.). Također su uočljive veće vrijednosti u Kontrolnoj skupini po kojima bi ta djeca dobrim dijelom spadala među djecu s hiperinflacijom. Očigledno se ovdje radi o precijenjenim vrijednostima pletizmografski određenog odnosa RV%TLC u djece s blagom i srednje teškom astmom.

To potkrijepljuje i analiza vrijednosti RV%TLC u odnosu na normalnu vrijednost (<120% norme po Zapletalu), prema kojoj vrijednosti iznad normale po skupinama iznose: Kontrolna: 59%, ICS: 58%, Ketotifen: 43%, Salbutamol: 45.5% i Astma skupina (ukupno): 52% (Tablica 65.). Uočljivo je kako nema razlike između Kontrolne i Astma skupine (čak su nešto veće vrijednosti u Kontrolnoj skupini). To ukazuje na nespecifičnost pletizmografskog određivanja odnosa RV%TLC u djece s astmom.

Usporedbom vrijednosti RV%TLC prije i poslije BT nisam našao značajne razlike između skupina ($p>0.05$).

Uz prethodne ograde o procjeni pletizmografski mjerenih plućnih volumena u djece s blagom i srednje teškom astmom, mogu reći kako analizom RV%TLC nisam dokazao postojanje hiperinflacije.

Specifičnost RV%TLC određenog pletizmografski vrlo je niska: 41.2%, uz osjetljivost: 52.1%, koju u djece s blagom i srednje teškom astmom možemo smatrati visokom. PPV za kliničku dijagnozu bronhalne astme je visoka: 86.1%, a NPV jako niska: 10.9%. Navedeno čini **RV%TLC nepouzdanim parametrom pri odvajanju zdravih od bolesnih**, jer vodi pogrešnom zaključku u 8 od 9 ispitanika.

Usporedba pletizmografski mjerenih parametara plućne funkcije: R_{tot}, RV, TLC i RV%TLC pokazuje njihovu visoku osjetljivost (osim za TLC) i visoku PPV (Tablica 67., Slika 52.). Specifičnost je niska, u usporedbi s ostalim parametrima plućne funkcije (KP-V). NPV su jako niske što nalaže veliki oprez pri interpretaciji negativnih rezultata testa. Dobiveni pozitivni rezultati u visokom postotku ukazuju na patološki nalaz. **Pletizmografski način mjerenja i procjene plućne funkcije nije niti radi potrebne skupocjene opreme jednostavan, niti po rezultatima prihvatljiv za ranu dijagnostiku promjena MDP u djece.**

6.8. Rezultati ispitivanja difuzijski određenih parametara

6.8.81. Rezultati ispitivanja difuzijskog kapaciteta pluća (TLCO)

Postoji neravnomjernost ventilacije, krvnog protoka i difuzije kroz bolesna pluća. Poznato je kako pluća teže neravnomjernom pražnjenju i da litra ekspiriranog plina koja se analizira na CO vjerojatno nije reprezentativna za cijela pluća. Radi toga se difuzijski kapacitet ponekad naziva transfer faktor da bi se istaklo kako je on više mjera sposobnosti pluća za transport plina u krv, nego specifični difuzijski test[67].

TLCO se progresivno smanjuje redukcijom alveolarnog volumena (VA) do razine FRC. TLCO je smanjen kod malih plućnih volumena ili kod loše suradnje, kada ispitanik ne udahne maksimalno. Ukoliko osoba ima VC manji od 1500 ml, određivanje TLCO metodom jednog udaha se ne preporučuje. Brojni autori predlažu korekciju TLCO na VA. Stoga se kod svakog mjerenja TLCO izračunava i koeficijent difuzije (K_{CO}, TLCO/VA) kojega dobijemo ako TLCO podijelimo sa VA

pri kojem smo obavili mjerenje[253]. Normalne vrijednosti za TLCO, prema većini autora, su u granicama ± 20% referentnih vrijednosti[254].

Druga, kvalitetnija mogućnost je na vlastitom uzorku zdrave populacije odrediti parametre plućne funkcije, usporediti ih s referentnim vrijednostima iz literature te odabrati one koje najbolje odgovararaju testiranim u vlastitome laboratoriju[152].

Oskudni su podaci o TLCO u bolesnika s astmom. TLCO je normalan ili blaže reduciran pri suženju dišnih puteva, a može biti povišen u astmi[255] osobito kasnije kada je udružen s porastom TLC[80,82]. Izuzetno se kod bronhalne astme nađe povišeni TLCO koji se prije svega tumači većim kapilarnim volumenom krvi, odnosno boljom prokrvljenosti, što je posljedica većih negativnih intratotakalnih tlakova kod bronhalnih opstrukcija[254].

Vuegi[256] je izvijestio o porastu srednje vrijednosti TLCO (iznad 100%) u bolesnika s dokazanom astmom, u kojih je odnos FEV_1/FVC između 75 i 65%. Osobno prethodno iskustvo[257] mjerenja TLCO u Kontrolnoj skupini, te u djece s blagom i srednje teškom astmom, liječene: IS, specifičnom imunoterapijom (SIT) i Na-kromoglikatom (SC), pokazalo je sljedeće srednje vrijednosti po skupinama: Kontrolna: 106%, IS: 118%, SIT: 126% i SC: 134% (u odnosu na p.v. po Cotesu), premda nije bilo statistički značajne razlike za TLCO među ispitivanim skupinama djece s astmom i Kontrolne skupine ($p=0.076$).

Analizom mjerenja TLCO u djece s blagom i srednje teškom astmom ustvrdio sam u ICS i Ketotifen skupini statistički značajno povišene vrijednosti za početno mjerenje izraženo u apsolutnoj vrijednosti (TLCO1, $p<0.0001$) i postotku p.v. po Cotesu (TLCO%1, $p=0.014$), Tablica 68., Slika 53. Za kasnija mjerenja nisam našao značajnosti razlike TLCO između skupina ($p>0.05$), što govori o normalizaciji TLCO u ICS i Ketotifen skupini tijekom liječenja.

Nakon BT, skupine se nisu međusobno značajno razlikovale za početno, niti za kasnija mjerenja ($p>0.05$, Tablica 69., Slika 53.1.).

Značajno niže vrijednosti poslije BT u usporedbi s mjerenjima prije BT, za mjerenja izražena u apsolutnoj vrijednosti (TLCOv1 prema TLCO1) u ICS ($p=0.002$) i Salbutamol skupini ($p=0.005$), kao i u postotku norme po Cotesu (TLCOv%1 prema TLCO%1) u ICS ($p=0.003$) i Salbutamol skupini ($p=0.005$), uz nepostojanje razlike za kasnija mjerenja, govore o reverzibilnosti upalnih promjena koje uzrokuju porast TLCO u djece s astmom. Tijekom liječenja (IS, ketotifen) došlo je do normalizacije TLCO u ICS i Ketotifen skupini. Po značajnosti razlike prije i poslije BT u Salbutamol skupini (TLCOv1 prema TLCO1, 0.005 i TLCOv%1 prema TLCO%1, $p=0.005$), moguće je pretpostaviti kako i tu postoje (premda u blažoj mjeri nego u ICS i Ketotifen skupini) reverzibilne alergijske upalne promjene koje na bronhodilataciju povoljno reagiraju.

Kontrakcijom svoje jake muskulature mali bronhi mogu izazvati višestruko povećanje otpora dišnih puteva u astmatičara. Oni time vjerojatno vrše regulaciju odnosa alveolarne ventilacije i perfuzije. Relaksacija muskulature MDP nakon salbutamola, s posljedičnim poboljšanjem odnosa perfuzije/ventilacije u plućima, rezultira normalizacijom TLCO u djece s astmom. Moguće da **postignuti veći negativni pleuralni tlakovi tijekom inspirija u astmatičara uzrokuju pojačanu perfuziju s većom opskrbom krvlju, a povećanje tlakova tijekom ekspirija i zarobljeni zrak stvaraju uvjete za povećanje TLCO.** Obrnuto, padom otpora dišnih puteva nakon bronhodilatacije, uz smanjenje negativnog intrapulmonalnog

tlaka potrebnog da se pri inspiriju pluća ekspandiraju, smanjenjem hiperinflacije i normalizacijom odnosa perfuzije/ventilacije, dolazi do smanjenja (tj. normalizacije) TLCO. Navedeno obrazloženje povišenja TLCO u astmatičara nameće se kao logična posljedica prethodno iznesenih vlastitih rezultata. U literaturi nisam našao slično obrazloženje. Stoga se navedeno može uzeti kao originalni doprinos razjašnjenju povećanja TLCO u djece s astmom.

TLCO je dobra mjera funkcionalnog integriteta alveolo-kapilarne mreže. Tijekom vježbanja, porast TLCO govori u prilog uključenja više alveolo-kapilarnih jedinica[233]. Normalan TLCO u mirovanju, uz izostanak očekivanog porasta tijekom vježbanja, može upućivati na oštećenje alveolo-kapilarnog razvoja, tj. sve alveolo-kapilarne jedinice se već koriste[233].

Ova spoznaja posredno potvrđuje ispravnost prethodno iznesenog vlastitog objašnjenja reverzibilnog povećanja TLCO u djece s blagom i srednje teškom astmom. Posljedica patofizioloških zbivanja u djece s astmom rezultira uključenjem do tada nekorištenih alveolo-kapilarnih jedinica (mreže), što rezultira porastom TLCO (slično kao pri tjelesnom vježbanju). Učinak liječenja vidljiv je po smanjenju TLCO, kada dolazi do ''isključenja'' suvišnih alveolo-kapilarnih jedinica (stanje ''odmora''). To također potvrđuje reverzibilnost alergijskih upalnih promjena u djece s blagom i srednje teškom astmom.

Raspodjela TLCO prema normalnoj vrijednosti (<130% p.v. po Cotesu) pokazala je postotke iznad normale po skupinama: Kontrolna: 11%, ICS: 42%, Ketotifen: 43%, Salbutamol: 21% te za Astma skupinu (ukupno): 39% (Tablica 70.). Djeca s blagom i srednje teškom astmom imala su 3.5 puta veći postotak povišenih vrijednosti TLCO u odnosu na Kontrolnu skupinu, dok je postotak u ICS i Ketotifen skupini još izraženiji (4 puta veći).

Iz navedenih podataka izračunao sam osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV TLCO u djece s blagom i srednje teškom astmom (Tablica 71.). Osjetljivost TLCO za kliničku dijagnozu bronhalne astme je niska (38.7%), dok su specifičnost (88.6%) i PPV (91.5%) izuzetno visoki. NPV (31.3%) je niska (nešto manja od FEV_1 i FVC). Na temelju svega iznesenog vidljivo je da se radi o **nepouzdanom parametru pri odvajanju zdravih od bolesnih**, jer vodi pogrešnom zaključku u 2 od 3 ispitanika. Naprotiv, **nađene povišene vrijednosti TLCO u djece od kliničkog su značaja, te traže dodatno razjašnjenje u smislu dg astme s obzirom na visoku specifičnost i PPV.**

6.8.2. Rezultati ispitivanja alveolarnog volumena (VA)

Kada inspiriranom volumenu smjese plinova pribrojimo RV plina koji se nalazio u plućima na početku inspirija (prethodno određen dilucijskom metodom He), dobijemo VA.

Usporedba vrijednosti VA u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom ustvrdio sam statistički značajno povišenje početnog mjerenja (VA1) u ICS i Ketotifen skupini ($p=0.005$, Tablica 72., Slika 54.). Nalaz potvrđuje **značajnu razinu hiperinflacije u ICS i Ketotifen skupini na početku liječenja**. U kasnijim mjerenjima, kao i nakon BT, nisam našao značajne razlike među skupinama ($p>0.05$, Slika 55.). Navedeno upućuje na **reverzibilnost hiperinflacije i njeno povlačenje nakon BT (Ventolin), kao i smanjenje hiperinflacije tijekom liječenja**.

Promjena VA2 prema VA1 granične je vrijednosti u Ketotifen skupini (p=0.08), a značajna nakon BT za VAv2 prema VAv1 (p=0.042) u istoj skupini. Za ostale skupine nisam dokazao značajnost razlike ponavljanih mjerenja VA tijekom liječenja.

Mjerenje VA metodom jednog udaha i putem dilucije He u bolesnika s nejednakomjernom distribucijom ventilacije daje nešto niže vrijednosti, što je potrebno uzeti u obzir pri interpretaciji rezultata.

6.8.3. Rezultati ispitivanja koeficijenta difuzije (K_{CO}, TLCO/VA)

Koeficijent difuzije predstavlja korekciju difuzijskog kapaciteta na alveolarni zrak, a dobije se dijeljenjem TLCO s VA. Negativno korelira s plućnim volumenom na kojem je mjerenje urađeno.

Vrijednosti K_{CO} na početku liječenja ($K_{CO}1$) statistički su značajno veće u skupinama djece s astmom u usporedbi s Kontrolnom skupinom ($p<0.0001$, Tablica 73., Slika 56.). Za slijedeća mjerenja nema značajne rezlike među skupinama ($p>0.05$). Također ne postoji razlika K_{CO} nakon BT između skupina ($p>0.05$, Slika 57.).

Značajno smanjenje K_{CO} tijekom liječenja ($K_{CO}2$ prema $K_{CO}1$) javlja se u ICS ($p=0.034$) i Ketotifen ($p<0.0001$), ali ne i u Salbutamol skupini ($p=0.23$). Ono je najvjerojatnije posljedica smanjenja TLCO, uz smanjenje hiperinflacije, kao posljedica terapije. Reverzibilnost promjena potvrđuje značajno sniženje $K_{CO}1$ nakon BT u usporedbi s vrijednostima prije bronhodilatacije ($K_{CO}v1$ prema $K_{CO}1$) u ICS ($p<0.0001$) i Salbutamol skupini ($p=0.005$), što ima za posljedicu sniženje TLCO (prethodno opisano) i smanjenja hiperinflacije.

Navedeni podaci potkrijepljuju zapažanje kako **djeca s blagom i srednje teškom astmom imaju u znatnoj mjeri povišen TLCO i hiperinflaciju**, da su **promjene reverzibilne** i da **povoljno reagiraju na bronhodilatacijsku terapiju**. Osim prethodno navedenih fizikalnih mehanizama kojima bronhoopstrukcija, uz poremećaj perfuzije/ventilacije i popratnu hiperinflaciju dovodi do povećanja TLCO, važnost imaju i biološki markeri (medijatori rane i kasne faze alergijske upale, kao histamin, ECP, MPO…, dio njih sam prethodno analizirao) koji svojim izravnim i neizravnim djelovanjem preko upalnih stanica pojačavaju hiperemiju, što sve rezultira povišenjem TLCO.

6.8.4. Rezultati ispitivanja totalnog plućnog kapaciteta (TLC, difuzijski)

TLC mjeren difuzijski u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom pokazao je graničnu značajnost povećanja vrijednosti TLC1 na početku liječenja (apsolutne vrijednosti) u ICS i Ketotifen skupini ($p=0.06$, Tablica 74., Slika 58.). Usporedbom TLC (postotak norme po Cotesu) ustvrdio sam statistički značajno povišenje TLC%1 na početku liječenja u ICS skupini ($p=0.001$). Za preostala mjerenja nisam našao značajnu razliku među skupinama ($p>0.05$).

Nakon BT jedino je značajno povišena vrijednost 2. mjerenja u ICS skupini (TLCv2, $p=0.038$), dok se preostala mjerenja između skupina ne razlikuju ($p>0.05$, Tablica 75., Slika 59.).

Analizom promjena TLC unutar skupina nisam ustvrdio značajnost promjene prije i poslije BT ($p>0.05$).

Prethodni rezutati potvrđuju prisutnost hiperinflacije u djece s blagom i srednje teškom astmom u ICS skupini na početku liječenja, koja se u kasnijim mjerenjima više ne dokazuje te mogu pretpostaviti da je to pozitivni rezultat liječenja IS. Dobiveni rezultati upućuju na to kako je u težem stupnju astme (ovdje unutar ICS skupine) hiperinflacija nazočna, dok ona nije pravilo za blaži stupanj astme. Merkus[137] je našao u djece astmatičara porast TLC u oba spola za 7% p.v. u usporedbi s kontrolnom skupinom, ali je rast TLC u adolescenciji bio manji među bolesnicima. Zaključuje kako su u pitanju razvojne promjene ubrzanog rasta pluća tijekom dječje astme, a ne progresivni gubitak EPS.

Na reverzibilnost promjena u ICS skupini upućuje odsutnost razlike među skupinama nakon BT (s izuzetkom TLCv2 u ICS skupini, uz gubitak razlike za sljedeća mjerenja: TLCv3 i TLCv4).

Raspodjela TLC prema normalnoj vrijednosti (<120% p.v. po Cotesu), pokazala je postotke mjerenja iznad normale po skupinama: Kontrolna: 14%, ICS: 58%, Ketotifen 48%, Salbutamol: 32% i Astma skupina (ukupno): 51%. (Tablica 76.).

Osjetljivost difuzijski mjerenog TLC u djece s blagom i srednje teškom astmom (51.2%) je visoka, uz izrazito visoku specifičnost (85.7%) i PPV (92.9%). NPV (32.6%) je niska (slična FEV_1 i FVC). **Pozitivni nalazi testa gotovo uvijek ukazuju na bolest, dok je pri interpretaciji negativnih nalaza potreban oprez, s obzirom da su u 2/3 ispitanika lažno negativni..**

6.8.5. Rezultati ispitivanja rezidualnog volumena (RV, mjerenog difuzijski)

Za razliku od pletizmografski mjerenog RV (Tablica 59.), gdje nije bilo značajne razlike između Kontrolne i skupina djece s astmom, difuzijski određenen RV statistički je značajno povišen u sve 3 astma skupine prema Kontrolnoj skupini na početku liječenja za apsolutne (RV1, $p<0.0001$) i vrijednosti izražene u postotku norme po Cotesu (RV%, $p=0.000$, Tablica 78., Slika 60.).

U ICS i Ketotifen skupini došlo je do značajnog smanjenja RV između 1. i 2. mjerenja (RV1 prema RV2 i RV%1 prema RV%2, $p<0.05$), dok je u Salbutamol skupini značajna razlika za RV1 prema RV2 ($p=0.043$), ali ne i za RV%1 prema RV%2 ($p=0.25$).

Testiranjem razlika promjena [(RV1-RV2)/RV1x100] nisam ustvrdio značajnost razlike između skupina djece s astmom u dinamici promjena tijekom liječenja ($p>0.05$).

Unutar ICS skupine testiranjem razlika promjena (RV1-RV2)/RV1x100, našao sam izraženiji pad RV između 1. i 2. mjerenja [RV2 prema RV1 (17%) i RV%2 prema RV%1 (30%)], nego između 2. i 3. mjerenja [RV3 prema RV2 (14%) odnosno RV%3 prema RV%2 (10%)].

RV nakon BT ne razlikuje se među skupinama djece s astmom i Kontrolne skupine, što govori o reverzibilnosti hiperinflacije (Tablica 79., Slika 61.).

Prethodno izneseni podaci ukazuju na postojanje značajne hiperinflacije u djece s blagom i srednje teškom astmom, koja se tijekom liječenja smanjuje. To je posebno uočljivo u ICS skupini (RV2 prema RV1, RV3 prema RV2). Na to upućuju značajno niže vrijednosti RV poslije BT (RVv1 prema RV1, p=0.033 i RVv%1 prema RV%1, p=0.003) u ICS skupini za 1. mjerenje. U Ketotifen skupini nema značajne razlike (p>0.05), dok je u Salbutamol skupini razlika granična (RVv1 prema RV1, p=0.07 i RVv%1 prema RV%1, p=0.06). Može se pretpostaviti kako liječenje IS održava dostupnijim β_2-receptore što se vidi po intenzitetu odgovora nakon BT između skupina.

Poduzete terapijske mjere u sve 3 skupina djece s astmom rezultirale su normalizacijom na početku izražene hiperinflacije, a najizraženiji odgovor postignut je u ICS skupini

Analiza raspodjele RV prema normalnoj vrijednosti (<130% p.v. po Cotesu) pokazuje postotke mjerenja iznad normale po skupinama: Kontrolna: 54%, ICS: 89%, Ketotifen 83%, Salbutamol 50% i Astma skupina (ukupno): 80% (Tablica 80.). Prema navedenim kriterijima 54% djece u Kontrolnoj i 80% u Astma skupini imaju hiperinflaciju, što govori u prilog nedovoljne specifičnosti difuzijski određenog RV.

Difuzijski mjeren RV pokazuje izuzetno visoku osjetljivost od 80%, ali mu je specifičnost niska, svega 45.7%. PPV za dg. astme je visoka (82.2%), a NPV (42.1%) je veća od svih prethodno testiranih parametara plućne funkcije (s izuzetkom difuzijski određenog odnosa RV%TLC).. To praktički znači da u slučaju pozitivnog rezultata testa (povišen RV) nalaz u visokom postotku ukazuje na astmu, dok je u slučaju negativnog (urednog) nalaza vjerojatnost pogrešne interpretacije u svakog 2. ispitanika. Time se **RV mjeren difuzijski** nameće kao **izuzetno koristan parametar pri dijagnostici i nadzoru astme u djece.**

6.8.6. Rezultati ispitivanja difuzijski mjerenog RV%TLC

U ranijem izvješću ustvrdio sam nazočnost značajnog stupnja hiperinflacije u djece s astmom, liječene IS, specifičnom imunoterapijom i Intalom[257]. Pletizmografskim određivanjem RV%TLC nisam dokazao značajnu hiperinflaciju uspoređujući djecu s astmom i Kontrolnu skupinu (Tablica 63.), premda je ona bila izražena nakon BT u ICS skupini za 1. mjerenje (Tablica 64.).

Difuzijski određenim odnosom RV%TLC ustvrdio sam prisustvo statistički izražene hiperinflacije u sve 3 astma skupine djece za 1. mjerenje u apsolutnim i postotnim vrijednostima prema p.v. po Cotesu (p<0.0001, Tablica 82., Slika 62.) Za kasnija mjerenja nisam našao značajnu razliku (p>0.05). Tijekom liječenja došlo je do značajnog pada RV%TLC, tj. do smanjenja stupnja hiperinflacije, izraženo u apsolutnim (RV%TLC2 prema RV%TLC1, p=0.017) i postotnim vrijednostima (RV%TLC%2 prema RV%TLC%1, p=0.017). Promjena nije značajna za odnose kasnijih mjerenja (3. prema 2., p>0.05). Navedeni rezultati potvrđuju učinkovitost liječenja IS u djece s blagom i srednje teškom astmom pod čijim utjecajem dolazi do iščezavanja hiperinflacije.

Reverzibilnost hiperinflacije vidljiva je po reakciji nakon BT (Tablica 83., Slika 63.), kada se gubi razlika između astma skupina i Kontrolne skupine za

mjerenja izražena u apsolutnim vrijednostima (p=0.33), uz granično izraženu razliku (u ICS u Ketotifen skupini) za mjerenja izražena u postotku norme po Cotesu (p=0.056). Također su značajno niže vrijednosti nakon BT (RV%TLCv1 prema RV%TLC1, p=0.035 i RV%TLCv%1 prema RV%TLC%1, p=0.026) u usporedbi sa početnim vrijednostima u ICS skupini.

Rezultati upućuju na ispravnost odluke o liječenju djece s blagom i srednje teškom astmom IS, kao i uspješnosti navedene terapije. Također, po povoljnoj reakciji na bronhodilataciju, sugeriraju potrebu za dodatkom β_2-agonista uz očekivani povoljni odgovor na smanjenje hiperinflacije što se podudara s recentnim stavovima o sinergizmu djelovanja malih doza IS i β_2-agonista[162-166].

Analiza RV%TLC prema normalnoj vrijednosti (<120% p.v. po Cotesu) pokazala je postotke povišenih vrijednosti po skupinama: Kontrolna: 63%, ICS: 88%, Ketotifen: 92%, Salbutamol 80% i Astma skupina (ukupno): 88% (Tablica 84.). Upada u oči visok postotak ispitanika u Kontrolnoj skupini koje bi po navedenom kriteriju svrstali među djecu s hiperinflacijom (63%), što govori u prilog niske specifičnosti testa.

Osjetljivost difuzijski određenog RV%TLC izrazito je visoka (87.7%), po čemu ovaj odnos spada među najosjetljivije od svih do sada testiranih bioloških i fizioloških markera alergijske upale u astmi (Tablica 85.). Nasuprot tome, izrazito mu je niska specifičnost (37.1%). PPV (80.9%) za dg. astme temeljena na difuzijski određenom RV%TLC je visoka. NPV (50%) u djece s blagom i srednje teškom astmom je visoka, najveća od svih do sada ispitivanih parametara plućne funkcije. **Pri pozitivnom (povišenom) nalazu RV%TLC, vjerojatnost astme ispravno je određena u 4/5 ispitanika, dok je u slučaju negativnog (urednog) nalaza procjena odsustva astme ispravna u svakog drugog ispitanika.**

Određivanje parametara plućne funkcije putem **difuzije** pokazalo je **znatno veću osjetljivost u usporedbi s pletizmografskim mjerenjem** istih parametara (izražena je visoka osjetljivost za RV, RV%TLC i TLC, Tablica 86., Slika 64.). Obrnuto, specifičnost difuzijski određenog RV i RV%TLC je niska (nešto je manja od pletizmografski mjerenih), osim za TLC čija je specifičnost veća pri difuzijskom mjerenju. Slično, uz blago izražene razlike, vrijedi i za PPV. NPV pri difuzijski određenim parametrima je znatno veća u odnosu na pletizmografska mjerenja za sve ispitivane parametre. Navedeno daje **prednost difuzijskom mjerenju parametara plućne funkcije pri dijagnosticiranju i praćenju terapijskog učinka u djece s astmom. Posebno se u tome ističu RV i RV%TLC radi visoke osjetljivosti, PPV i NPV.**

Na kraju sam usporedio osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV svih do sada analiziranih bioloških i fizioloških markera u djece s blagom i srednje teškom astmom (Tablica 87., Slika 65.-68.).

Prema prethodno iznesenim rezultatima, **najosjetljiviji** markeri u djece s astmom su (Tablica 87., Slika 65.): IgE: 90.5%, potom RV%TLCd određen difuzijski (d): 87.7%, RVd: 80%, R_{tot}: 66.1%, FEF_{75}(>80%): 60.9%, ECP: 56.1%, FEF_{50}(>80%): 52.2%, RV%TLCp određen pletizmografski (p): 52.1%, TLCd: 51.2%, RVp: 50%, ostali su <40% osjetljivosti.

Uočljivo je da među visoko osjetljivim parametrima plućne funkcije u djece s blagom i srednje teškom astmom nema FVC, FEV_1 i FEV%FVC parametara na kojima se temelji dijagnostika i nadzor astme. Od parametara KP-V najosjetljiviji su: FEF_{75} i FEF_{50}, koje bi u cilju rane dijagnostike poremećaja MDP u djece s astmom i kvalitetnije procjene normalizacije plućne funkcije pri donošenju odluka o smanjenju/ukidanju protuupalne terapije trebali rutinski koristiti. IgE je u djece izuzetno važan marker alergijske aktivacije u astmi i njegovim određivanjem, uz ECP, značajno se poboljšava nadzor astme tijekom liječenja. U slučajevima nepodudaranja spirometrijskih nalaza i simptoma astme u djece, kada unatoč protuupalnom liječenju ne dolazi do pada ukupnog i specifičnog IgE i normalizacije razine ECP u krvi, potrebno je difuzijskim mjerenjem odrediti RV i RV%TLC, kako bi isključili opstojanje hiperinflacije, kao znak nedovoljnog liječenja alergijske upale.

Specifičnost parametara plućne funkcije koji se najčešće koriste u dijagnostici i nadzoru astme izuzetno je visoka (Tablica 87., Slika 66.). Najveća je za: FEV_1%FVC, IgE, FEF_{75}(>65%) i FEF_{25}(>65%) 100%, FVC i FEF_{50}(>65%): 98.4%, FEV_1: 98.3%, FEF_{25}(>80%): 95%, MPO: 92.7%, ECP: 90%, FEF_{50}(>80%): 88.7%, TLCO: 88.6%, ostali su <80% specifičnosti. Svi navedeni parametri zadovoljavaju svojom iskazanom visokom specifičnosti.

PPV svih ispitanih parametara je vrlo visoka (Tablica 87., Slika 67.). Najveća je za: FEV_1%FVC, IgE, FEF_{75}(>65%), FEF_{25}(>65%): 100%, potom za: FEF_{25}(>80%): 98.3%, FVC i ECP: 98.2%, FEV_1 i FEF_{50}(>65%): 98.1%, FEF_{50}(>80%): 93.1%, TLCd: 92.9%, TLCO: 91.5%, R_{tot}: 91.1%, ostali imaju PPV<90%.

NPV ispitivanih parametara plućne funkcije i upalnih markera u djece s blagom i srednje teškom astmom u znatnoj mjeri variraju, ali se općenito može reći da su niske (Tablica 87., Slika 68.). Najveće su za: RV%TLCd i IgE: 50%, potom: RVd: 42.1%, FEF_{75}(>80%): 41%, FEF_{50}(>80%): 39%, FEF_{75}(>65%): 34.3%, FEV_1: 33.1%, FVC: 32.8%, TLCd: 32.6%, FEF_{50}(>65%): 32,4%, TLCO: 31.3%, ostali su NPV<30%.

Procjenom valjanosti urađenih testova, uzevši u obzir da su najčešće korišteni testovi u dijagnostici i nadzoru astme u djece svi odreda visoko specifični i s visokom PPV, došao sam do spoznaje kako su **najkorisniji testovi s najvećom osjetljivosti i NPV**. To su: **IgE, RV%TLC određen difuzijski, RV difuzijski mjeren, FEF_{75} i FEF_{50}.** Njihovom ispravnom i redovitom uporabom moguće je postići značajni napredak u dijagnostici i nadzoru astme u djece.

7. ZAKLJUČCI

1. U djece s blagom i srednje teškom astmom liječene IS (flutikazon propionat: 100-200 μg dnevno) ustvrdio sam najbolje rezultate liječenja: značajno sniženje ukupnog IgE u krvi ($p=0.014$) i specifičnog IgE na DP ($p<0.001$), dok je u skupinama liječenim ketotifenom i salbutamolom sniženje izostalo.

2. Djecu s blagom astmom u koje ustvrdimo povišene vrijednosti ukupnog IgE i viši stupanj preosjetljivosti na DP (RAST ≥4), čak i u odsustvu kliničkih simptoma i s urednim spirometrijskim nalazom, bilo bi korisno podvrgnuti kratkotrajnom liječenju IS (3 mj.) u cilju prevencije daljnje senzibilizacije i mogućeg pojavljivanja astme.

3. Od bioloških markera upale korisno je nadzirati koncentraciju ECP u krvi djece s astmom. Tijekom liječenja ustvrdio sam značajno sniženje ECP jedino u djece liječene IS ($p=0.004$), dok praćenjem koncentracije MPO u krvi i ABS ($Sat.O_2$, pO_2 pH i pCO_2) nisam našao značajne razlike među skupinama ($p>0.05$).

4. Usporedbom rezultata mjerenja u Kontrolnoj skupini i normi po Knudsonu nisam ustvrdio značajnu razliku za parametre: FVC, FEV_1, FEF_{75}, FEF_{50}, FEF_{25} i FEV_1%FVC, te se isti mogu koristiti kao referentne vrijednosti u populaciji naše djece.

5. Do sada korišteni parametri u dijagnostici i nadzoru astme: FEV_1, FVC i FEV_1%FVC nedovoljno su osjetljivi i niske su NPV. Da bi se poboljšala njihova učinkovitost potrebno je u rutinsku uporabu uvesti parametre srednjeg ekspiracijskog protoka koji odražavaju promjene većih ali i MDP: FEF_{75} i FEF_{50} kao najosjetljivije, visoko specifične i parametre visoke PPV i NPV vrijednosti, što bi značajno poboljšalo dijagnostiku i nadzor čak i u asimptomatskoj astmi.

6. Pletizmografskim mjerenjem u ICS skupini ustvrdio sam reverzibilno povišenje ukupnog otpora dišnih puteva, koje se terapijom IS i nakon inhalacije salbutamolom značajno snizilo. Rezultati ukazuju na nedovoljno liječenje ICS skupine i potrebu za dodatnom terapijom (β_2-agonisti, povišenje doze IS).

7. Pletizmografskim mjerenjem TLC, RV i RV%TLC nisam ustvrdio značajnu razliku između Kontrolne i skupina djece s astmom tijekom liječenja ($p>0.05$), što govori o odsutnosti hiperinflacije u djece s blagom i srednje teškom astmom. Stječe se dojam precijenjenosti i nedovoljne specifičnosti pletizmografski određenog RV i RV%TLC, s obzirom na veliki postotak rezultata iznad normalne vrijednosti u Kontrolnoj skupini (39% i 59%).

8. Difuzijskim mjerenjem u djece s blagom i srednje teškom astmom ustvrdio sam na početku liječenja značajno povišen TLCO ($p<0.0001$) i VA ($p=0.005$) u ICS i Ketotifen skupini, te K_{CO} u sve 3 skupine djece s astmom ($p<0.0001$), koji se tijekom liječenja i nakon BT normalizirao. To je rezultat poremećaja ventilacije/perfuzije čak i u djece s blagom i srednje teškom astmom, s uključivanjem preostalih alveolo-kapilarnih jedinica. Rezultati potvrđuju

reverzibilnost upalnih promjena i njihov povoljan odgovor na bronhodilatacijsku terapiju.

9. Difuzijski određen TLC značajno je povišen na početku liječenja u ICS skupini ($p=0.001$), kao i RV i RV%TLC u sve 3 astma skupine ($p<0.0001$), što potvrđuje postojanje hiperinflacije u djece s blagom i srednje teškom astmom koja je reverzibilna jer tijekom liječenja i nakon BT iščezava. Difuzijsko određivanje RV, TLC i RV%TLC pokazalo je znatno veću osjetljivost i NPV u odnosu na pletizmografsko, što daje prednost difuzijskom određivanju parametara plućne funkcije pri dijagnostici i nadzoru astme u djece.

10. Usporedbom osjetljivosti, specifičnosti PPV i NPV bioloških i fizioloških markera koji se koriste u dijagnostici i nadzoru astme u djece, ustvrdio sam kako su najkorisniji testovi visoke osjetljivosti i NPV: IgE, RV%TLCd, RVd, FEF_{75} i FEF_{50}. Njihovim korištenjem uz do sada upotrebljavane parametre: FVC, FEV_1 i FEV_1%FVC, moguće je postići daljnji napredak u dijagnostici i liječenju astme u djece.

8. SAŽETAK

Najveći ekspiracijski protok pri nižim dijelovima FVC osjetljiv je indikator otpora u MDP. Klinički asimptomatske anatomske promjene MDP ne mogu se

otkriti primjenom standardnih funkcionalnih testova: FEV_1, FVC, FEV_1%FVC. Povećanje otpora MDP ključ je zbivanja u astmi, a njihov porast moguće je rano dijagnosticirati putem KP-V.

HIPOTEZA. Parametri koji se koriste u dijagnostici i nadzoru astme: FEV_1, FVC, FEV_1%FVC i PEF, nedovoljno su osjetljivi, što rezultira hipodijagnosticiranjem i nedovoljnim liječenjem djece s astmom. Posljedica može biti opstojanje neprepoznate hiperinflacije, s razvojem ireverzibilnih promjena bronha. Pretpostavljam kako bi korištenjem osjetljivijih markera upale u astmi: bioloških (IgE, ECP) i fizioloških (FEF_{75} i FEF_{50}) značajno poboljšali dijagnostiku i nadzor astme u djece, čime bi smanjili opasnost pojave ireverzibilnih promjena.

CILJEVI. Otkrivanje opstrukcije MDP u ranom, reverzibilnom stadiju astme u cilju pravovremenog liječenja. Procjena stupnja hiperinflacije u djece s blagom i srednje teškom astmom, liječene i nadzirane prema GINA smjernicama. Prospektivnim praćenjem može se odrediti učinak liječenja u djece s astmom, osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV bioloških i fizioloških markera koji se koriste pri dijagnostici i nadzoru astme u djece. Treba procijeniti postoji li u djece s blagom i srednje teškom astmom poremećaj ventilacije/perfuzije, odrediti njegov utjecaj na TLCO i odgovor na liječenje.

ISPITANICI. Od ukupno 298 djece, Kontrolnu skupinu sačinjavalo je 81 zdravo dijete (dobi 10.7±2.2 god.), Astma skupinu 217 djece s blagom i srednje teškom astmom (dobi 10.2±3.1 god.), pacijenti Alergološko-pulmološke ambulante Klinike za dječje bolesti K.B. Split. Prema liječenju ustanovio sam 3 skupine: ICS skupina: 121 dijete, liječeni IS: flutikazon propionat (100-200 μg dnevno), Ketotifen skupina: 65 djece, liječene ketotifenom (2 mg dnevno) i Salbutamol skupina: 31 dijete, liječeni salbutamolom (Ventolin) prema potrebi (100-200 μg).

METODE. U prospektivnom istraživanju (1996.-2002.) u sve sam djece odredio:

- Biološke markere: Ukupni i specifični IgE (RAST), eozinofilni kationski protein (ECP), mijeloperoksidazu (MPO),
- Fiziološke markere: 1. $Sat.O_2$, pO_2, pH i pCO_2 prije svakog određivanja testova plućne funkcije, 2. Krivulju protok-volumen (KP-V), 3. Otpore dišnih puteva (R_{tot}, pletizmografski), 4. Difuzijski kapacitet pluća TLCO (metoda jednog udaha sa CO), alveolarni volumen (VA), koeficijent difuzije (K_{CO}), 5. Rezidualni volumen (RV), totalni plućni kapacitet (TLC) i RV%TLC: 5.1 . pletizmografski, i 5.2. preko difuzije.

Sve prethodno navedene testove (KP-V, R_{tot}, RV, TLC, TLCO) ponavljao sam poslije bronhodilatacijskog (BT, Ventolin) testa. U skupinama djece s astmom mjerenja (ukupno 4) ponavljao sam u intervalu od 3-6 mjeseci, dok sam u Kontrolnoj skupni sva mjerenja radio jednom.

REZULTATI. Parametri najveće osjetljivosti i NPV u djece s blagom i srednje teškom astmom su: FEF_{75} (60.9%) i FEF_{50} (52.2%). Oni kao parametri srednjeg ekspiracijskog protoka na KP-V odražavaju protoke kroz MDP. Ponavljanim mjerenjima KP-V u djece s blagom i srednje teškom astmom ustvrdio sam veću učinkovitost liječenja IS u usporedbi s ketotifenom i salbutamolom.

Najveće razlike prije i poslije BT u ICS skupini za sve parametre KP-V govore o boljoj terapijskoj dostupnosti β_2-receptora u djece liječene IS. U djece s blagom i srednje teškom astmom u ICS skupini održavaju se značajno niže vrijednosti FEF_{25} za sva mjerenja unatoč terapiji IS, što upućuje na njihovo nedovoljno liječenje i potrebu za dodatnom terapijom (β_2-agonisti, povišenje doze IS). To potvrđuje reverzibilno povišenje ukupnog otpora dišnih puteva, ustvrđeno pletizmografskim mjerenjem u ICS skupini, koje se terapijom IS i nakon inhalacije Ventolinom značajno snizilo.

Koncentracija ukupnog IgE, specifičnog IgE na D. pteronyssinus i ECP u krvi značajno se smanjuje u djece liječene IS ($p=0.014$, $p<0.001$, $p=0.004$), ali ne i u djece liječene ketotifenom, odnosno salbutamolom.

Pletizmografskim mjerenjem TLC, RV i RV%TLC nisam ustvrdio postojanje hiperinflacije u djece s blagom i srednje teškom astmom ($p>0.05$), za razliku od difuzijskog mjerenja identičnih parametara, kojim putem sam ustvrdio značajnu razinu hiperinflacije u djece s astmom ($p<0.001$). Difuzijsko određivanje RV, TLC i RV%TLC pokazalo je znatno veću osjetljivost i NPV u odnosu na pletizmografsko, što daje prednost difuzijskom određivanju parametara plućne funkcije pri dijagnostici i nadzoru astme u djece

Djeca s astmom imala su značajno povišen TLCO ($p<0.0001$), VA ($p=0.005$) i K_{CO} ($p<0.0001$) na početku liječenja, koji se tijekom liječenja i nakon BT normalizirao, što osim reverzibilnosti upalnih promjena i njihovog povoljnog odgovora na bronhodilatacijsku terapiju, govori u prilog poremećaja ventilacije/perfuzije u djece s blagom i srednje teškom astmom.

ZAKLJUČCI. Djeca s blagom i srednje teškom astmom liječena prema GINA smjernicama, hipodijagnosticirana su i nedovoljno liječena. To je posljedica nedovoljne osjetljivosti parametara koji se koriste u dijagnostici i nadzoru liječenja: FEV_1, FVC i FEV_1%FVC. Predlažem dopunu algoritma pretraga tj. uz do sada korištene, uvođenje parametara srednjeg ekspiracijskog protoka koji odražavaju promjene MDP: FEF_{75} i FEF_{50} kao najosjetljivijih, visoko specifičnih i parametara visoke PPV i NPV vrijednosti, što bi značajno poboljšalo dijagnostiku i nadzor čak i u asimptomatskoj astmi.

U djece s blagom i srednje teškom astmom prisutna je hiperinflacija, koja je reverzibilna i povlači se na bronhodilatacijsku terapiju i liječenje IS. Procjena stupnja hiperinflacije putem difuzije pokazala je znatno veću osjetljivost i NPV u odnosu na pletizmografsko mjerenje. Predlažem, u slučaju nepodudaranja kliničkih simptoma i nalaza KP-V, difuzijskim mjerenjem RV i RV%TLC isključiti nazočnost hiperinflacije.

S obzirom na dokazano značajno sniženje ukupnog i specifičnog IgE pri liječenju IS, korisno je djecu s blagom astmom, visokim IgE i većim stupnjem preosjetljivosti na D. pteronyssinus (RAST ≥4), čak i u odsustvu simptoma i spirometrijskih poremećaja, podvrći kratkotrajnom preventivnom liječenju IS (3 mjeseca), u cilju smanjenja rizika daljnje senzibilizacije i očitovanja bolesti. U dostupnoj literaturi nisam našao slične stavove o terapijskoj prevenciji spomenutih zbivanja.

Čak i u djece s blagom i srednje teškom astmom ustvrdio sam poremećaj ventilacije/perfuzije: povišen TLCO, VA i K_{CO}. Mišljenja sam kako uslijed poremećaja ventilacije/perfuzije dolazi do uključivanja preostalih alveolo-kapilarnih jedinica, o čemu u literaturi nisam naišao na slična iskustva u djece s astmom. Povoljan odgovor na terapiju bronhodilatatorom i IS potvrđuje reverzibilnost upalnih promjena.

Usporedbom osjetljivosti, specifičnosti PPV i NPV bioloških i fizioloških markera koji se koriste u dijagnostici i nadzoru astme u djece, ustvrdio sam kako su najkorisniji testovi visoke osjetljivosti i NPV: IgE, RV%TLCd, RVd, FEF_{75} i FEF_{50}. Njihovim korištenjem, uz do sada upotrebljavane parametre: FVC, FEV_1 i FEV_1%FVC, moguće je postići daljnji napredak u dijagnostici i liječenju astme u djece.

9. SUMMARY

Maximal expiratory flow in low parts of FVC is a sensitive indicator of small airways resistance. Clinical asymptomatic anatomic changes of small airways (SA) cannot be discovered by standard functional tests: FEV_1, FVC and FEV_1%FVC. Increased resistance of small airways is the key point in asthma and it can be diagnosed by flow-volume curve (FV-C) early.

HYPOTHESIS. The parameters used in asthma diagnosis and control: FEV_1, FVC, FEV_1%FVC and PEF are not sensitive enough and this results in hypodiagnosis and insufficient treatment of asthma in children. The consequence can be the existence of unidentified hyperinflation with the development of irreversible bronchial changes. My hypothesis is that more intensive usage of more sensitive inflamation markers in asthma: biological (IgE, ECP) and physiological (FEF_{75} and FEF_{50}) significantly improves diagnosis and control of asthma in children and cuts down the danger of appearance of irreversible changes.

AIMS. The discovery of the airway obstruction at an early, reversible stage of asthma aiming at an early stage treatment. Evaluation of hyperinflation level in children with mild and moderate asthma cured and controled according to GINA guidelines. Using the prospective follow up we want to determine the effects of the treatment in asmathic children, sensitivity, specificity, predictive value of positive (PPV) and negative (NPV) test results of biological and physiological markers which are used in diagnosis and control of asthma in children. Evaluation of persistance of ventilation/perfussion disorders in children with mild and moderate asthma and determining its influence on TLC and treatment response.

SUBJECTS: Out of total of 298 children, 81 healthy children were in the Control group (aged 10.7±2.2), 217 children with mild and moderate asthma were in the Asthma group (aged 10.2±3.1). All of them were patients of the Clinic for Allergy and Pulmology of the Pediactric Clinic at the Clinical Hospital Split. According to the treatment I established three groups: ICS group:121 children treated with inhaled steroid IS: fluticasone propionate (100-200 μg daily), Ketotifen group: 65 children treated with ketotifen (2 mg daily) and Salbutamol group: 31 children treated with salbutamol as needed (100-200 μg).

METHODS. In the prospective study (1996-2002) in all the children the following items were measured:

- Biological markers: 1 Total and specific IgE (RAST), eosinophil cationic protein (ECP), myeloperoxidase (MPO),
- Physiological markers: 1 Sat.O_2, pO_2, pH and pCO_2 before lung function tests, 2 Flow-volume curve (FV-C), 3 Airway resistance ($R_{\tau o \tau}$, plathysmographic), 4 Diffusing lung capacity TLCO (single breath method with carbone monoxyde), alveolar volume (VA), transfer coefficient (K_{CO}), 5 Residual volume (RV), total lung capacity (TLC) and RV%TLC: 5.1 Plethysmographic and 5.2 By diffusion.

All parameters presented above (FV-C, R_{tot}, RV, TLC, TLCO) were repeated after bronchodilatation test (BT, salbutamol). In the Control group all the measurements were done once, while in the asthma groups measurements (in total 4) were repeated at intervals of 3-6 months.

RESULTS. The parameters of highest sensitivity and NPV in children with mild and moderate asthma are: FEF_{75} (60.9%) and FEF_{50} (52.2%). They, as parameters of mid-expiratory flow on FV-C, reflect the flows through small

airways. Repeated FV-C measurements in children with mild and moderate asthma proved better efficiency of IS treatment compared to ketotifen and salbutamol. The biggest measurement differences before and after BT were noticed in ICS group for all FV-C parameters which suggests that β_2-receptors in children treated with IS have better therapeutic approachability. Children with mild and moderate asthma in ICS group show significantly lower values of FEF_{25} in all measurements in spite of IS therapy. It suggests their hypotreatment and the necessity of add-therapy (B_2-agonists, increase of IS dose). It confirms reversible increase of total airway resistance established by plethysmographic measurements in ICS group which considerably decreased with IS therapy and salbutamol inhalation.

Asmatic children treated with IS ($p=0.014$, $p<0.001$, $p=0.004$) showed significant reduction of concentration of total IgE, specific IgE on D. pteronyssinus and level of ECP in serum, unlike the children treated with salbutamol and ketotifen.

Plethysmographic measurements of TLC, RV and RV%TLC did not prove the existence of hyperinflation in children with mild and moderate asthma ($p>0.05$), unlike diffusion measurements of identical parameters which showed significant level of hyperinflation in asthmatic children ($p<0.001$). Diffusion measurements of RV, TLC and RV%TLC showed significantly higher level of sensitivity and NPV compared to plethysmographic, which makes diffusing measurement of the lung function parameters a better method of diagnosis and control of asthma in children.

Children with asthma had significantly higher TLCO ($p<0.0001$), VA ($p=0.005$) and K_{CO} ($p<0.0001$) at the begginning of the treatment which normalized during the treatment and after BT. Apart from reversibility of inflammatory changes and their good response to bronchodilatation therapy, it shows the disorder of ventilation/perfusion in children with mild and moderate asthma.

CONCLUSIONS. Children with mild and moderate asthma, treated according to GINA guidelines, are hypodiagnosed and hypotreated. It is the consequence of insufficient sensitivity of parameters used in diagnosis and control of treatment: FEV_1, FVC and FEV_1%FVC. I suggest a supplement to the algorhythm of tests used so far, introduction of parameters of mid-expiratory flow which reflect changes of small airways: FEF_{75} and FEF_{50} as the most sensitive, highly specific and parameters of high PPV and NPV values which would result in improvement of diagnosis and control even in asymptomatic asthma.

Children with mild and moderate asthma show the presence of reversible hyperinflation which diminishes with bronchodilatation therapy and IS treatment. The estimation of the hyperinflation degree through diffusion shows significantly higher sensitivity and NPV compared to plethysmographic measurement. In case of disparity between clinical symptoms and FV-C results I suggest to rule out the presence of hyperinflation by diffusion measurement of RV and RV%TLC.

With regard to proved significant decrease of total and specific IgE after IS treatment, it is useful to treat children who have mild asthma together with high level of IgE and even higher level of hypersensitivity on D. Pteronyssinus (RAST ≥ 4), even in absence of symptons and spirometric disorders, with short and preventive IS cure (3 months), aiming at the decrease of risks of further

sensibilisation and appearance of the desease. In available literature I have not found similar opinions on therapeutical prevention of these occurrences.

I have found the ventilation/perfusion disorder even in children with mild and moderate asthma: increased level of TLCO, VA and K_{CO}. My opinion is that that due to the ventilation/perfusion disorder the rest of alveolar-cappilary units are included of which in literature I have not found similar experience in children with asthma. Good response to bronchodilatation therapy and IS treatment confirms the reversibility of inflammatory changes.

Comparing sensitivity, specificity, PPV and NPV of biological and physiological markers used in diagnosis and control of asthma in children I found out that the most useful tests are those of highest sensitivity and NPV: IgE, RV%TLC determined by diffusion (d), RVd, FEF_{75} and FEF_{50}. Using these tests together with already used parameters: FVC, FEV_1 and FEV1%FVC, it is possible to achieve further improvement in diagnosis and asthma control in children.

10. LITERATURA

1. Global strategy for asthma management and prevention Issued January, 1995. NHLB/WHO Workshop Report. National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health publication no. 02-3659, 2002: 1-176.

2. Holgate ST. Genetic and enviromental interaction in allergy and asthma. J Allergy Clin Immunol 1999; 104: 1139-46.

3. Holloway JW, Beghe B, Holgate ST. The genetic basis of atopic asthma. Clin Exp Allergy 1999; 29: 1023-32.

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

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

6. Wieringa MH, Weyler JJ, Van Bastelaer FJ, Nelen VJ, Van Sprundel MP, Vermeire PA. Higher asthma occurrence in an urban than a suburban area: role of house dust mite skin allergy. Eur Respir J 1997; 10: 1460-6.

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

8. Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Hewitt CJ, Holdaway MD. Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children. N Engl J Med 1991; 325: 1067-71.

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

10. Postma DS, Bleecker ER, Amelung PJ, Holroyd KJ, Xu J, Panhuysen Cl, et al. Genetic susceptibility to asthma-bronchial hyperresponsiveness coinherited with a major gene for atopy. N Engl J Med 1995; 333: 894-900.

11. Laprise C, Boulet LP. Asymptomatic airway hyperresponsiveness: a three-year follow-up. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 403-9.

12. Jansen DF, Rijcken B, Schouten JP, Kraan J, Weiss ST, Timens W, et al. The relationship of skin test positivity, high serum total IgE levels, and peripheral blood eosinophilia to symptomatic and asymptomatic airway hyperresponsiveness. Am Jrespir Crit Care Med 1999; 159: 924-31.

13. Gissler M, Jarvelin MR, Louhiala P, Hemminiki E. Boys have more health problems in childhood than girls: folow-up of the 1987 Finnish birth cohort. Acta Paediatr 1999; 88: 310-4.

14. Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Holdaway MD. Atopy in childhood. I. Gender and allergen related risks for development of hy fever and asthma. Clin Exp Allergy 1993; 23: 941-8.

15. Rosenthal M, Bain SH, Cramer D, Helms P, Denison D, Bush A, et al. Lung function in white children aged 4 to 19 years: I-spirometry. Thorax 1993; 48: 794-802.

16. Bukantz SC, Lockey RF. IgE immediate hypersensitivity. In: Weiss EB, Stein M, eds. Bronchial asthma. Mechanisms and therapeutics. Boston: Little Brown; 1993: 68-79.

17. Milgrom H,Fick RB Jr, Su JQ, Reimann JD, Bush RK, Watrous ML, et al. Treatment of allergoc asthma with monoclonal anti-IgE antibody. rhuMAb-E25 Study Group. N Engl J Med 1999; 341: 1966-73.

18. Fahy JV, Cockcroff DW, Boulet LP, Wong HH, deschesnes F, davis EE, et al. Effect of aerosolized anti_IgE (E-25) on airway responses to inhaled allergen in asthmatic subjects. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 1023-7.

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

20. Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, Barneon G, Ghavanian N, Enander I, et al. Eosinophilic inflammation in asthma. N Engl J Med 1990; 323: 1033-9.

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

22. Borish LC, Nelson HS, Lanz MJ, claussen L,Whitmore JB, Agosti JM, et al. Interleukin-4 receptor in moderate atopic asthma. A phase I/II randomized, placebo-controlled trial. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 1816-23.

23. Lampinen M, Rak S, Venge P. The role of interleukin-5 in the chemotactic attraction of eosinophils to to the allergic lung. Clin Exp Allergy 1999; 29: 314-22.

24. Umibe T, Kita Y, Nakao A, Nakajima H, Fukida T, Yashida S, et al. Clonal expansion of T cells infiltrating in the airways of non-atopic asthmatics. Clin Exp Immunol 2000; 119: 390-7.

25. Humbert M, Menz G, Ying S, Corrigan CJ, Robinson DS, Durham SR, et al. The immunopathology of extrinsix (atopic) and intrinsic (non-atopšic) asthma: more similarities than differences. Immunol Today 1999; 20: 528-33.

26. Haslett C, Savill JS, Whyte MK, Stern M, Dransfield I, Meagler LC. Granulocyte apoptosis and the control of inflammation. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 1994; 345: 327-33.

27. Simon HU, Blaser K. Inhibition of programed eosinophil death: a key pathogenic event foreosinophilia? Immunol Today 1995; 16: 53-5.

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

29. Busse WW, Sedgwick JB. Eosinophil eicosanoid relations in allergic inflammation of the airways. Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res 1884; 22: 241-9.

30. Ying S, Durham SR, Corrigan CJ, Hamid Q, Kay AB. Phenotype of cells expressing mRNA for Th2-type (interleukin 4 and interleukin 5) and Th1-type (interleukin 2 and interferon gamma) cytokines in bronchoalveolar lavage and bronchial biopsies from atopic asthmatic and normal control subjects. Am J Respir Cell Mol Biol 1995; 12: 477-87.

31. Weller PF. The immunobiology of eosinophils. N Engl J Med 1991; 324: 1110-8.

32. Ding-E Young J, Peterson CGB, Venge P, Cohn ZA. Mechanism of membrane damage mediated by human eosinophil cationic protein. Nature 1986; 321: 613-6.

33. Capron M. Eosinophiols: receptors and mediators in hypersensitivity. Clin Exp Allergy 1989; 19 Suppl 1: 3-8.

34. Rabe KF, Munoz NM, Vita AJ, Morton BE, Magnussen H, Left AR. Contraction of human bronchial smooth muscle caused by activated human eosinophils. Am J Physiol 1994; 267: L326-34.

35. Collins DS, Dupuis R, Gleich GJ, Bartemes KR, Koh YY, Pollice M, et al. Immunoglobulin E-mediated increase in vascular permeability correlates with eosinophilic inflammation. Am Rev Respir Dis 1993; 147: 677-83.

36. Leff AR. Inflammatory mediation of airway hyperresponsiveness by peripheral blood granulocytes. The case for the eosinophil. Chest 1994; 106: 1202-8.

37. Malech HL, Gallin JI. Current concepts: immunology. Neutrophils in human diseases. N Engl J Med 1987; 317: 687-94.

38. Wenzel SE, Szefler SJ, Leung DY, Sloan SI, Rex MD, Martin RJ. Bronchoscopic evaluation of severe asthma. Persistent inflammation associated with high dose glucocorticoids. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 737-43.

39. Klebannoff SJ, Clark RA, Rosen H. Myeloperoxidase-mediated cytotoxicity. IN: Cancer Enzymology.. Schultz J, Ahmed F, editors. Academic Press, New York 1976: 267-88.

40. Venge P, Strömberg A, Braconier JH, Roxin LE, Olsson I. Neutrophil and eosinophil granulocytes in bacterial infection. Sequential studies of cellular and serum levels of granule proteins. Br J Haematol 18978; 38: 475-83.

41. Shiff RI, Terry OH. Primary and secondary immunodeficiencymdiseases. In: Bierman CW, Pearlman DS, Shapiro GG, Busse WW, editor. Allergy, Asthma, and Immunology from Infancy to Adulthood. Third Edition. Philadelphia:WB Saunders Company, 1996: 173 - 86.

42. Kips JC, Pauwels RA. Airway wall remodelling: does it occur and what does it mean? Clin Exp Allergy 1999; 29: 1457-66.

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

44. Haahtela T, Jarvinen M, Kava T, et al. Comparison of a β_2-agonist terbutaline with an inhaled steroid in newly detected asthma. N Engl J Med 1991; 325: 388 - 92.

45. Selroos O, Pietinalho A, Lofroos AB,Riska H. Effect of early vs late intervention with inhaled corticosteroids in asthma. Chest 1995; 108: 1228-34.

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

47. Kraft M, Martin RJ, Wilson S, Djukanovic R, Holgate ST. Lymphocyte and eosinophil influx into alveolar tissue in nocturnal asthma. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 228-34.

48. Hannaway PJ, Hooper GD. Cough variant asthma in children. JAMA 1982; 24: 206-8.

49. Karlberg J. A biologically-oriented mathematical model (ICP) for human growth. Acta Paediatr Scand Suppl 1989; 350: 70-94.

50. Rosenthal M, Bush A. The growing lung: normal development, and the long-term effects of pre- and postnatal insults. Eur Respir Mon 2002; 19: 1-24.

51. Pavičić F. Dijagnostičke metode u pulmologiji. U: Vrhovac B & sur. Interna medicina. Zagreb: Naprijed, 1991: 787 - 93.

52. Gibson GJ. Clinical tests of respiratory function. 2nd ed. London: Chapman & Hall Medical, 1996.

53. Slavković V. Plućna funkcija. U: Stefanović S. Interna medicina. VI izdanje: Medicinska knjiga Beograd-Zagreb, 1986: 457-73.

54. Cherniack RM. Pullmonary function testing. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders comp., 1992.:19-64.

55. Mead J, Turner JM, Macklem PT, Little JB. Significance of the relationship between lung recoil and maximum expiratory flow. J Appl Physiol 1967; 22: 95-108.

56. Hammer J. Forced expiratory flow analysis in infants and children. Eur Respir Mon 1997; 5: 1-26.

57. Wanger J. Pulmonary function testing: A practical approach. Baltimore, Maryland, USA: Williams&Wilkins, 1992:1-221.

58. Dawson SV, Elliott EA. Wave-speed limitation on expiratory flow – a unifying concept. J Appl Physiol 1977; 43: 498-515.

59. Hyatt RE, Wilson TA, Bar-Yishay E. Prediction of maximal expiratory flow in excised human lungs. J Appl Physiol 1980; 48: 991-8.

60. Baldwin E de F, Cournand A, Richards DWJr. Pulmonary insufficiency. Physiological cllassification, clinical methods of analysis, standard values in normal subjects. Medicine 1948; 27: 243-77.

61. Kory RC. Screening techniques for early pulmonary function impairment. Arch Environ Health 1963;6:155-66.

62. Lane DJ. Pulmonary function testing in clinical practice. In: Lane DJ, editor. Respiratory disease. London: William Heinemann Medical Books LTD, 1976: 60-91.

63. Mead J. Analysis of the configuration of maximum expiratory flow-volume curves. J Appl Physic: respirat Environ Exercise. 1978; 44/2: 156-165.

64. Islam MS. Differential diagnosis of ventilatory disorders with the help of volume/flow diagram. Respiration 1976; 33: 104-11.

65. Fontan JP, Hadad GG. Respiratory patophysiology. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. Nelson textbook of pediatrics. 16th ed. Philadelphia: WB Saunders Comp. 2000:1240-51.

66. Jaeger MJ, Otis AB. Effects of compressibility of alveolar gas on dynamics and work of breathing. J Appl Physiol 1964; 19: 83-91.

67. West JB. Pulmonary pathophysiology-The essentials. 4th ed. Baltimore, USA, Williams & Wilkins, 1992:1-219.

68. Huhnerbein J, Thal W, Schuster R, Sollich V. The significance of the flow-volume curve in pediatric lung diseases. Kinderztl Prax 1991;59(5):146-52.

69. Knudson RJ, Slatin RC, Lebowitz MD, Burrows B. The maximal expiratory flow-volume curve. Normal standards, variability and effects of age. Am Rev Respir Dis 1976;113:587-600.

70. Zapletal A, Paul T, Samanek M. Die bedeutung methoden der lungenfunktionsdiagnostik zur feststellung einer obstruktion der atemwege bei kindern und jungendlichen. Z Ekrank Atm-Org 1977;149:343-71.

71. Skloot G, Permutt S, Togias A. Airway hyperresponsiveness in asthma: A problem of limited smooth muscle relaxation with inspiration. J Clin Invest 1995; 96: 2393-403.

72. DuBois AB, Botelho SY, Comroe JH. A new method for measuring airway resistance in man using a body pletismograph. J Clin Invest 1956; 35: 327-35

73. Mead J. Volume displacement body plethysmograph for respiratory measuremants in human subjects. J Appl Physiol 1960; 15: 736-40.

74. Jaeger MJ, Otis AB. Measurement of airway resistance with a volume displacement body plethysmograph. J Appl Phyysiol 1964; 19: 813-20.

75. Gelb AF, Zamel N. Simplified diagnosis of small-airway obstruction. New Engl J Med 1973; 288: 395-8.

76. Bohr C. Ueber die spezifiche tätigkeit der lungen bei der respiratorischen gasaufnahme und ihr verhalten zu der durch alveolarwand stattfindenden gasdiffusion. Skand Arch Physiol 1909; 22: 221-80.

77. Krogh A, Krogh M. On the rate of diffusion of carbonic oxide into the lungs of man. Skand Arch Physiol 1910; 23: 236-47.

78. Forster RE, Fowler WS, Bates DV, van de Lingen B. The absorption of carbon monoxide by the lungs during breath holding. J Clin Invest 1954; 33: 1135-45.

79. Forster RE, Cohn JE, BriscoemWA, Blakemore WS, Riley RL. A modification of the Krogh carbon monoxide breath-holding technique for estimating the diffusing capaciry of the lung: a comparison with three other methods. J Clin Invest 1955; 34: 1417-26.

80. Official Statement of the European Respiratory Society. Standardization of the measurement of transfer (diffusing capacity). Eur Respir J 1993; 6: Suppl 16, 41-52.

81. Quanjer PhH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault J-C. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report working party, Standardisation of lung function tests, European community for steel and coal. Official statement of the European Resspiratory society. Eur Respir J 1993; 6, Suppl. 16: 5-40.

82. Weitzman RG, Wilson AF. Diffusing capacity and overal ventilation: perfusion in asthma. Amer J Med 1974; 57: 767-74.

83. Committee on emphysema-ACCP, G. Synider chairman. Criteria for the assessment of reversibility of airway obstruction. Chest 1974; 65: 552-3.

84. Žuškin E. Ispitivanje ventilacijske funkcije pluća u medicini rada. Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, 1977.

85. Čamprag DJ. Referentne vrednosti za plućne volumene i protoke u djece. Saopštenja, godište XXV, Institut za plućne bolesti i tuberkulozu, Sremska Kamenica 1987; 2: 55-9.

86. Buhlmann AA. Patophysiology of respiration in obstruction of the small airways. In: Asthma series. Collected edition Nos. 1-6. Basle: Sandoz LTD 1982: 21 - 25.

87. Hogg JC, Macklem PT, Thurbeck WM. Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. New Engl J Med 1968; 278: 1355.

88. Macklem PT,Thurkbeck WM, Fraser RG: Chronic obstructive disease of small airways. Ann Intern Med 1971; 74: 167-77.

89. Cosio MG, Hale KA, Niewoenher DE. Morphologic and morphometric effect of prolonged cigarette smoking on the small airways. Am Rev Respir Dis 1980; 122: 265.

90. Knudson RJ, Burrows B, Lebowitz MD. The maximal expiratory flow volume curve: its use in the detection of ventilatory abnormalities in a population study. Am Rev Respir Dis 1976; 114: 871 - 9.

91. Bass H. The flow volume loop: normal standards and abnormalities in chronic obstructive pulmonary disease. Chest 1973; 63(2):171-6.

92. Mc Fadden ERJr, Linden DA. A reduction in maximum mid-expiratory flow rate. A spirographic manifestation of small airway disease. Amer J Med 1972; 52: 725 - 37.

93. Bićanić V, Popović-Grle S, Pavičić F. Prilog evaluaciji funkcije ventilacije malih dišnih puteva. Arh Hig rada toksikol 1992; 43: 263 - 9.

94. Macklem PT, Mead J. Resistance of central and peripheral airways measured by a retrograde catheter. J Appl Physiol 1967; 22: 394-401.

95. Pride NB. The assessment of airflow obstruction: Role of measurements of airway resistance and tests of forced expiration. Brit J Dis Chest 1971; 65: 135 - 68.

96. Magnussen H. Patophysiological aspects of bronchial asthma. In: Asthma series. Collected edition No 1 - 6. Basle: Sandoz 1982: 87 - 95.

97. Martin RR, Lindsay D, Despas P, Bruce D, Leroux M, Anthonisen NR, Mackem PT. The early detection of airway obstruction. Am Rev Respir Dis 1975; 111 - 9.

98. Bellon G, So S, Brun JL, Adeleine P, Gilly R. Flow-volume curves in children in health and disease. Bull Europ Physiopath Resp 1982; 18: 705 - 15.

99. Buist AS, Ross BB. Quantitative analysis of the alveolar plateau in the diagnosis of early airway obstruction. Am Rev Respir Dis 1973; 108: 1078 - 87.

100. Gelb AF, Zamel N. Simplified diagnosis of small-airway obstruction. New Engl J Med 1973; 288: 395-8.

101. Cochrane GM, Benatar SR, Davis J, Collins JV. Corelation between test of small airway function. Thorax 1974; 29: 172.

102. Kristufelek P, Virsik K, Bojan A, Badalik L. Early detection of airway abnormalities in a selected group of population. Bull Europ Physiopath Resp 1976; 12: 464.

103. Woolcock AJ, Vincent NJ, Macklem PT: Frequency dependence of compliance as a test for obstruction in the small airways. J Clin Invest 1969; 48: 1097-106.

104. Levine G, Housley E, MacLeod P, et al. Gas exchange abnormalities in mild bronchitis and asymptomatic asthma. N Engl J Med 1970; 282: 1277-82.

105. Anthonisen NR, Bass H, Oriol A, et al. Regional lung function in patients with chronic bronchitis. Clin Sci 1968; 35: 495-511.

106. National Institutes of Health (National Heart, Lung and Blod Institute) and World Health Organization. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD, Executive summary. Workshop report. Publication No. 2701. Bethseda. MD, USA, National Institutes of Health/World Health Organization, 2001.

107. Waessen MHJ. Additional diagnostic measures. In: Herwaarden CLA, Repine JE, Vermeire P, van Weel C, editor. COPD: diagnosis and treatment. Amsterdam: Excerpta Medica, 1996: 51 - 7.

108. Woolcock AJ, Jenkins C. Asthma - Diagnosis, Management and Outcames. In: Holgate ST, Church MK, editors. Allergy. London: Mosby - Wolfe, 1995: 14.1-14.11.

109. Global Initiative for Asthma. NHLBI/WHO; NIH Publication No. 96-3659B, November 1998.

110. Harambašić H. Respiratorni sustav. Pristup plućnim bolestima. U: Vrhovac B & sur. Interna medicina. Zagreb: Naprijed, 1991: 786 - 7.

111. Shapiro GG, Williams PV, Spector S. Inhalation Broonchoprovocation. In: Bierman CW, Pearlman DS, Shapiro GG, Busse WW, editor. Allergy, Asthma, and Immunology from Infancy to Adulthood. Third Edition. Philadelphia:WB Saunders Company, 1996: 173 - 86.

112. Eichler I, Gotz M, Zarbovic JJ, Kofinger A. Distilled Water challenges in asthmatic children: Comparison of different protocols. Chest 1992; 102: 753 - 8.

113. Huhnerbein J, Zapletal A, Samanek M. Evaluation of free walking as a provocation method for detection of nonspecific bronchial hyperreactivity in children. Z Erkr Atmungsorgane 1991; 177(3): 159 - 69.

114. Zapletal A, Zbojan J, Pohanka V. Prevention of post-exertion airway obstruction in children and adolescents with bronchial asthma. Cesk Pediatr 1992; 47(5): 272 - 9.

115. Lee TH, Brown MJ, Nagy L, Causon R, Walport MJ, Kay AB. Exercise-induced release of histamine and neutrophil chemotactic factor in atopic asthmatics. J Allergy Clin Immunol 1982; 70: 73.

116. Pavlov N. Vrijednost krivulje protok-volumen u dijagnostici bronhalne opstrukcije u djece. (Magistarski rad). Zagreb: Medicinski fakultet, svibanj 1996.

117. Pavlov N., Tocilj J. Sensitivity and specificity of spirometry and maximal expiratory flow-volume curve in asthmatic and healthy children. Annual Congress: European Respiratory Society, Barcelona, 1995. Eur Respir J 1995; Suppl 19.(8): 130.

118. Mansmann HC. Prevention of the continuum of bronchial asthma. The Journal of Pediatrics 1983; 102 (3): 391.

119. Kraepelien S, Engström I, Karlberg P: Respiratory studies in children. II. Lung volumes in symptom-free asthmatic children, 6-14 years of age. Acta Paediatr Scand 1958; 47: 399 - 411.

120. McFadden ER Jr. The chronicity of acute attacs of asthma: Mechanical and therapeutic implications. J Allergy Clin Immunol 1975; 56: 18 - 26.

121. Kattan M, Keens TG, Lapierre JG, Levison H, Bryan AC, Reilly BJ. Pulmonary function abnormalities in symptom-free children after bronchiolitis. Pediatrics 1977; 59: 683 - 8.

122. Hill DJ, Landau LI, McNicol KN, Phelan PD. Asthma - the physiological and clinical spectrum in childhood. Respiratory function studies in its assessment. Arch Dis Child 1972; 47: 874 - 81.

123. Weng TR, Levison H. Pulmonary function in children with asthma at acute attack and symptom-free status. Am Rev Respir Dis 1969; 99: 719 - 28.

124. Kraemer R, Meister B, Schaad UB, Rossi E. Reversibility of lung function abnormalities in children with perennial asthma. J Pediatr 1983; 102: 347 - 50.

125. Cooper DM, Doron I, Mansell AL, Bryan AC, Levison H. The relative sensitivity of closing volume in children with asthma and cystic fibrosis. Am Rev Respir Dis 1974; 109: 519 - 24.

126. Hill DJ, Landau LI, Phelan PD. Small airway disease in asymptomatic asthmatic adolescents. Am Rev Respir Dis 1972; 106: 873 - 80.

127. Landau LI, Mellis CM, Phelan PD, Bristowe B, McLennan L. "Smal airway disease" in children: no test is best. Thorax 1979; 34: 217 - 23.

128. Mok JYQ, Simpson H. Pulmonary function in severe chronic asthma in children during apparent clinical remission. Eur J Respir Dis 1983; 64: 487 - 93.

129. Canny GJ, Levison H. Pulmonary function abnormalities during apparent clinical remission in childhood asthma. J Allergy Clin Immunol 1988; 82(1): 1 - 4.

130. Cutz E, Levison H, Cooper DM. Ultrastructure in airways in children with asthma. Histopathology 1978; 2: 407 - 11.

131. Gold WM, Kaufman HS, Nadel JA. Elastic recoil of the lungs in chronic asthmatic patients before and after therapy. J Appl Physiol 1967; 23: 433 - 8.

132. McCarthy DS, Sigurdson M. Lung elastic recoil and reduced airflow in clinically stable asthma. Thorax 1980: 35; 298 - 302.

133. Jenkins PF, Benfield GFA, Smith AP. Predicting recovery from acute severe asthma. Thorax 1981; 36: 835 - 41.

134. Tooley WH, de Muth G, Nadel JA. The reversibility of objective changes in severe childhood asthma. J Pediatr 1965; 66: 517 - 24.

135. Brown PJ, Greville HW, Finucane KE. Asthma and reversible airflow obstruction. Thorax 1984; 39: 131 - 6.

136. Loren ML, Leung PK. Cooley RL et al. Irreversibility of obstructive changes in severe asthma in childhood. Chest 1978; 74: 126 - 9.

137. Merkus PJ, van Essen-Zandvliet EE, Kouwenberg JM, Duiverman EJ, van Houwelingen HC, Kerrebijn KF, Quanjer PH. Large lungs after childhood asthma. A case-control study. Am Rev Respir Dis 1993; 148: 1484 - 9.

138. Vedal S, Schenker MB, Samet JM, Speizer F. Risk factors for childhood respiratory disease: analysis of pulmonary function. Am Rev Respir Dis 1984; 130: 187 - 92.

139. Canny GJ, Levison H. Aerosols: therapeutic use and delivery in childhood asthma. Ann Allergy 1988; 60: 11 - 23.

140. Pearlman DS, Chervinsky P, La Force C, et al. A comparison of salmeterol with salbutamol in the treatment of mild-to-moderate asthma. N Engl J Med 1992; 327: 1420 - 5.

141. Fabbri L, Burge PS, Croonenburgh L, et al. Comparison of fluticasone propionate with beclomethasone dipropionate in moderate-to-severe asthma treated for one year. Thorax 1993; 48: 817 - 23.

142. Lemanske RF. Asthma: targeting the early treatment of asthma in children and adults. Eur Respir Rev 1996; 6(32): 27 - 30.

143. Pavlov N, Tocilj J. Reproducibilnost pletizmografskih mjerenja u djece. VIII Naučni sastanak alergologa i kliničkih imunologa Jugoslavije, Zbornik sažetaka, Kopaonik 1990: 82.

144. From Expert Panel on the Management of Asthma. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Asthma Education Program. National Institutes of Health. J Allergy Clin Immunol 1991; 88: 425.

145. Taussig LM, Chernick V, Wood R,Farrell P, Mellins RB. Standardization of lung function testing in children. Proceedings and recommendations of the GAP Conference Committee, Cystic fibrosis fundatioon. J Pediatr 1980; 97: 668-76.

146. Sears MR. Epidemiology. In: Barnes PJ, Rodger IW, Thomson NC, editors. Asthma. Basic mechanisms and clinical management. 3rd ed. San Diego California: Academic press; 1998: 1-21.

147. Quanjer PH, Stocks J, Polgar G, Wise M, Karlberg J, Borsboom G. Compilation of reference values for lung function measurements im children. Eur Respir J 1989; 2, Suppl. 4: 184-261.

148. Cotes JE, Chinn DJ, Reed JW. Lung function testing: methods and reference values for forced expiratory volume (FEV_1) and transfer factor (TL). Occupational and Environmental Medicine 1997; 54: 457-65.

149. Koncul I. Respiracijski plinovi i acidobazna ravnoteža u djece s akutnim plućnim bolestima. (Magistarski rad). Zagreb: Medicinski fakultet, studeni 1990.

150. Babuš V. Epidemiološke metode. Zagreb: Medicinska naklada; 2000: 34-40.

151. Nysom K, Ulrik CS, Hesse B, Dirksen A. Published models and local data can bridge the gap between reference values of lung function for children and adults. Eur Respir J 1997; 10: 1591-8.

152. Ivanković D i sur. Osnove statističke analize za medicinare. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta; 1991: 82-5.

153. Galen RS, Gambino SR. Beyond normality: The predictive value and efficiency of medical diagnoses. Wiley, New York, 1975.

154. Popović V, Tričković K, Krivokapić N, Momčilović O, Aranđelović M, Ilić D i sur. Specifičnost i osetljivost testova za procenu opstrukcije u disajnim putevima i njihov značaj za dijagnozu, epidemiološko praćenje i ocenu radne sposobnosti radnika izloženih profesionalnim respiratornim noksama. Zbornik radova: Bronhoopstrukcija i njeno lečenje 1987, Jugoslavijapublik; 224-5.

155. Eid N, Yandell B, Howell L, Eddy M, Sheikh S. Can peak expiratory flow predict airflow obstruction in children with asthma?Pediatrics 2000; 105: 354-8.

156. Holgate ST. Asthma - Patophysiology. In: Holgate ST, Church MK, editors. Allergy. London: Mosby - Wolfe, 1995: 13.1-13.12.

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

158. Pearce N, Weiland S, Keil U, et al. Self-reported prevalence of asthma symptoms in children in Australia, England, Germany and New Zealand: an international comparison using ISAAC protocol. Eur Respir J 1993; 6: 1455-61.

159. Asher MI, Keil U, Anderson HR, et al. International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): rationale and methods. Eur Respir J 1995; 8: 483-91.

160. Gershman NH, Wong HH, Liu JT, Fahy JV. Low dose and high dose fluticasone propionate in asthma; effects during treatment and after treatment is stopped. Eur Respir J 2000; 15: 11-8.

161. Greening AP, Ind PW, Northfield M, Shaw G. Added salmeterol versus higer-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. Lancet 1994; 344: 219-24.

162. Barnes PJ. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long acting β_2-agonists and corticosteroids. Eur Respir J 2002; 19: 182-91.

163. Barnes PJ, Pedersen S, Busse WW, Efficacy and safety of inhaled corticosteroids: an update. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: S1-S53.

164. Busse WW, Chervinsky P, Condemi J, et al. Budesonide derived by Turbohaler is effective in a dose dependent fashion when used in the treatment of adult patients with chronic asthma. J Allergy Clin Immunol 1998; 101: 457-63.

165. Adams N, Bestall J, Jones P. Inhaled beclomethasone a different doses for long-term asthma (Cochrane Rewiew). Cohrane Database Syst Rev 2001; 1: CD002879.

166. Holt S, Suder A, Weatherall M, Cheng S, Shirtcliffe P, Beasley R. Dose-response relation of inhaled fluticasone propionate in adolescents and adults with asthma: meta-analysis. BMJ 2001; 323: 253-6.

167. Plaut M, Pierce JH, Warson CJ, Hanley-Hide J, Nordan Rp, Paul WE. Mast cell lines produce lymphokines in response to cross-linkage of FcεRI or to calcium ionophores. Nature 1989; 339: 64-67.

168. Okayama Y, Petit Frere C, Kassel O, et al. IgE-dependent expression of mRNA for IL-4 and IL-5 in human lung mast cells. J Immunol 1995; 155: 1796-808.

169. Maurer D, Ebner C, Reininger B, et al. The high affinity IgE receptor (FcεRI) mediates IgE-dependent allergen presentation. J Immunol 1995; 154: 6285-90.

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

171. Humbert M, Grant JA, Taborda-Barata L, et al. High affinity IgE receptor bearing cells in bronchial biopsies from atopic and non-atopic asthma. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 1931-7.

172. Wilson NM. The significance of early wheezing. Clin Exp Allergy 1994; 24: 522-9.

173. Frick WE, Busse WW. Respiratory infections: their role in airway responsiveness and pathogenesis of asthma. Clin Chest Med 1988; 9: 539-49.

174. Pavlov N, Dragišić-Ivulić S, Čulić S, Mladinić-Vulić D, Zekan Lj. Are levels of total serum IgE and ECP useful in evaluation of therapy in childhood asthma? XVI Congress of the European Society for Paediatric Haematology and Immunology. Thessaloniki, Greece 1997. Pediatric research 1997; 41 (5): 756.

175. Ownby DR. Tests for IgE antibody. In: Bierman CW, Pearlman DS, Shapiro GG, Busse WW, editors. Allergy, asthma, and immunology from infancy to adulthood. Philadelphia: WB Saunders company, 1996: 144-56.

176. Leser C, Kauffman HF, Virchow CSr, et al. Specific serum immunopatterns in clinical phases of allergic bronchopulmonary aspergillosis. J Allergy Clin Immunol 1992; 90: 589-92.

177. Peat JK, Toelle BG,Dermand J, van den Berg R, Brittton WJ, Woolcock AJ. Serum IgE levels, atoppy, and asthma in young adults: results from a longitudinal cohort study. Allergy . European Journal of Allergy & Clinical Immunology 1996; 51 (11): 804-10.

178. Neven P, Dragišić-Ivulić S, Cvek M. Specificity and sensitivity of IgE, ECP, MPO and spirometry parameters in asthmatic children. XVII International Congress of Allergologa and Clinical Immunology. Sydney, Australia, 2000. ACI International 2000; Suppl 2: 130.

179. Pastorello EA, Incorvaia C, Ortolani C, Bonini S, Canonica GW, Romagnani S, et al. Studies on the relationship between the level of specific IgE antibodies and the clinical expression of allerga: I. Definition of levels distinguishing patients with symptomatic from patients with asymptomatic allergy to common aeroallergens. J allergy clin immun 1995; 96: 580-7.

180. Platts-Mills TA, Tovey ER, Mitchell EB, Moszoro H, Nock P, Wilkins SR. Reduction of bronchial hyperreactivity during prolonged allergen avoidance. Lancet 1982; 2: 675-8.

181. Perin PV, Weldon D, McGeady SJ. Raspiratory patophysiologic responses. Objective indicators of severity of asthma. J Allergy Clin Immunol 1994; 94: 517-22.

182. Pizzichini MMM, Popov TA, Efhimiadis A, et al. Spontaneous and induced sputum to measure indices of airway inflammation in asthma. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 866-9.

183. Pizzichini E, Pizzichini MMM, Efthimiadis A, Dolovich J, Hargreave FE. Measuring airway inflammation in asthma: eosinophils and eosinophilic cationic protein in induced sputum compared with peripheral blood. J Allergy Clin Immunol 1997; 99: 539-44.

184. Pavlov N, Zekan Lj, Cvek M, Čulić S, Dragišić-Ivulić S, Pavlov M, Balarin L. Serum eosinophil cationic protein (ECP), myeloperoxidase (MPO) and eosinophils in childhood asthma. XVII Congress of the European Society for Paediatric Haematology and Immunology, Washington 1999. Pediatric research 1999; 45 (5): 756.

185. Hernäs J, Särnstrand B, Lindroth P, Peterson CGP, Venge P, Malmström A. Eosinophil cationic protein alters proteoglycan metabolism in human lung fibroblast cultures. Eur J Cell Biol 1992; 59: 352-63.

186. Chihara J, Urayama O, Tsuda A, Kakazu T, Higashimoto I, Yamada H. Eosinophil catiopnic protein induces insulin-like growth factor I receptor expression on bronchial epithelial cells. Int Arch Allergy Immunol 1996; 111: 43-5.

187. Lundgren JD, Davey RT Jr, Lundgren B, et al. Eosinophil cationic protein stimulates and major basic protein inhibits mucus secretion. J Allergy Clin Immunol 1991; 87: 689-98.

188. Kimata H, Yoshida A, Ishioka C, Jiang Y, Mikawa H. Inhibition of ongoing immunoglobulin production by eosinopil cationic protein. Clin Immunol Immunopathol 1992; 64: 84-8.

189. Peterson CG, Skoog V, Venge P. Human eosinophil cationic protein (ECP and EPX) and their supressive effects on lymphocyte proliferation. Immunobiology 1986; 171: 1-13.

190. Venge P. Eosinophils. In: Barnes PJ, Rodger IW, Thomson NC, editors. Asthma. Basic mechanisms and clinical management. 3rd ed. San Diego California: Academic press; 1998: 141-57.

191. Pedersen B, Dahl R, Karlström R, Peterson CGB, Venge P. Eosinophil and neutrophil activity in asthma in one-year trial with inhaled budesonide: the impact of smoking. Am J Respir Care Med 1996; 153: 1519-29.

192. Boner AL, Peroni DG, Piacentini GL, Venge P. Influence of allergen avoidance at high altitude on serum markers of eosinophil activation in children with allergic asthma. Clin Exp Allergy 1993; 23: 1021-26.

193. Filley WV, Holley KE, Kephart GM, Gleich GJ. Identification by immunofluorescence of eosinophil granule major basic protein in lung tissues of patients with bronchial asthma. Lancet 1982; ii: 11-16.

194. Koller DY, Herouy Y, Gottz M, Haegel E, Urbanek R, Eicher I. Clinical value of monitoring eosinophil activity in asthma. Arch Dis Child 1995; 73: 413-7.

195. Oymar K, Elsayed S, Bjerknes R. Serum eosinophil cationic protein and interleukin-5 in children with bronchial asthma and acute bronchitiolitis. Pediatric Allergy & immunology 1996; 7: 180-6.

196. Niggemann B, Ertel M, Lanner A, Wahn U. Relevance of serum ECP measurements for monitoring acute asthma in children. J Asthma 1996; 33: 327-30.

197. Takeda K, Shibasaki M, Imoto N, Shimakura Y, Takita H. Comparison of basofil histamine relase, eosinophil cationic protein and non-specific airway responsiveness between mite-sensitive asthmatic and non-asthmatic children and non-allergic controls. Clin Exp Allergy 1996; 26: 918-25.

198. Lee MH, Lee JH, Park CH, Ahn YM, Koh YY. Serum eosinophil cationic protein levels and bronchodilator responses at acute asthma exacerbation. Ann Allergy 1997; 79: 363-9.

199. Pavlov N, Tocilj J, Dragišić-Ivulić S, Balarin L. Eosinophil cationic protein (ECP) and airway resistance in asthmatic children. World asthma meeting. Barcelona, 1998. Eur Respir J 1998; Suppl. 29 (12): 45.

200. Price JF. The role of inhaled fluticasone propionate, efficacy and safety. Eur Respir Rev 1996; 6(37): 204-7.

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

202. Allen DB, Bronsky EA, LaForce CF, Nathan RA, Tinkelman DG, Vandewalker ML, et al. Growth in asthmatic children treated with fluticasone propionate. J Pediatr 1998; 132(3): 472-7.

203. Price F, Russell G, Hindmarch PC, Weller P, Heaf DP, Williams J. Growth during one year of treatment with fluticasone propionate or sodium cromoglycate in children with asthma. Pediatr Pulmonol 1997; 24: 178-86.

204. Vanto T, Koskinen P. Serum eosinophil cationic protein in the evaluation of asthma severity in children. Allergy: European Journal of Allergy & Clinical Immunology 1998; 53(4) 415-9.

205. Carlsen KH, Halvorsen R, Petersen M, Carlsen KC. Inflammation markers and symptom activity in children with bronchiala asthma. Influence of atopy and eczema. Pediatric Allergy & Immunology 1997; 8(3): 112-20.

206. Scher H, Berman D, Weinberg EG, Schinkel M, Peper B, Charlton DO, et al. Granulocyte proteins in serum in childhood asthma: relation to spirometry and therapy. Clin Exp Allergy 1996; 26(10): 1131-41.

207. Rees HA, Millar JS, Donald KW. A studi of the clinical course and arterial blood gas tensions of patients in status asthmaticus. Quart J Med 1967; 38: 541.

208. McFadden ERJr, Lyons HA. Airway resistance and uneven ventilation in bronchial asthma. J Appl Physiol 1968; 25: 365.

209. Bentivoglio LG, Beeerel F, Bryan AC et al. Regional pulmonary function studied with xenon^{133} in patients with bronchial asthma. J Clin Invest 1963; 42: 1193.

210. Woolcock AJ, McRae J, Morris SG et al. Abnormal pulmonary blood flow distribution in bronchial asthma. Aust Ann Intern Med 1966; 15: 196.

211. Wantanabe S, Renzetti AD, Begin R, Bigler AH. Airway responsiveness to a bronchodilator aerosol. Am Rev Respir Dis 1974; 1109: 530-7.

212. Lorber DB, Kaltenborn W, Burrows B. Responses to isoproterenol in a general population sample. Am Rev Respir Dis 1978; 118: 855-61.

213. Sourk RL, Nugent KM. Bronchodilator testing: confidence intervals derived from placebo inhalations. Am Rev Respir Dis 1983; 128: 153-7.

214. Dales RE, Spitzer WO, Tousignant P, Schechter M, Suissa S. Clinical interpretation of airway response to a bronchodilator: epidemiologic considerations. Am Rev Respir Dis 1988; 138: 317-20.

215. Gaga M, Lambrou P, Papageorgiou N, et al. Eosinophils are a feature of upper and lower airway pathology in non-atopic asthma, irrespective of presence of rhinitis. Clin Exp Allergy 2000; 30: 663-9.

216. Braunstahl GJ, Kleinjan A, Overbeek SE, Prins JB, Hoogsteden HC, Fokkens WJ. Segmental bronchial provocation induces nasal inflammation in allergic rhinitis patients. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 2051-7.l

217. Muller AB, Cheryl Al, Smith RM, Suelzer MT, Richerson HB. Comparisons of specific and non-specific bronchoprovocation in subjects with asthma, rhinitis, and healthy subjects. J Allergy Clin Immunol 1993; 91: 758-72.

218. Bonavia M, Crimi E, Quaglia A, Brusasco V.. Comparison of early and late responses between patients with allergic rhinitis and mild asthma. Eur Respir J 1996; 9: 905-9.

219. Djukanović R, Wilson JW, Britten KM, et al. Quantitation of mast cells and eosinophils in the bronchial mucosa of symptomatic atopic asthmatics and healthy control subjects using immunohistochemistry. Am Rev Respir Dis 1990; 142: 863-71.

220. Gaga M, Vignola AM, Chanez P. Upper and lower airways: similarities and differences. In: Walleaërt B, Chanez P, Godard P, editors. The nose and lung diseases. Eur Respir Mon 2001; 18: 1-15.

221. Cade JF, Pain MCF.. Pulmonary function during clinical remission of asthma. How reversible is asthma? Aust N Z J med 1973; 3: 545.

222. Woolcock AS,Reed j. The static elastic properties of the lungs in asthma. Am Rev Respir Dis 1968; 98: 788-94.

223. Tooley WH, DeMuth G, Nadel JA. The reversibility of obstructive changes in severe childhood asthma. Pediatrics 1965; 66: 517.

224. Sly PD, Cahil P, Willet K, Burton P. Accuracy of mini peak flow meters in indicating changes in lung function in children with asthma. BMJ 1994; 308: 572-4.

225. Macklem PT. The Physiology of Small Airways. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157(5): s181-3.

226. Wood LD, Engel LA, Despas P, Macklem PT. Effect of gas physical properties and flow on lower pulmonary resistance. J Appl Physiol 1976; 41(2): 234-44.

227. Macklem PT, Proctor DF, Hogg JC. The stability of peripheral airways. Respir Physiol 1970; 8(2): 191-203.

228. Hughes JMB, Rosenzweig DY, Kivitz PB. Site and determinants of airway closure in in perfused dog lungs. Am Rev Respir Dis 1970; 101: 455-6.

229. Wood LD,Bryan AC. Effect of increased ambient pressure on the flow-volume curve of the lungs. J Appl Physiol 1969; 27:4

230. Gold WM, Kaufman HS, Nadel JA. Elastic recoil of the lungs in chronic asthmatic patients before and after therapy. J Appl Physiol 1967; 23: 433.

231. McFadden ERJr, Lyons HA. Serial studies of the factors influencing airway dynamics during recovery from acute attacs of asthma. J Appl Physiol 1969; 27: 452.

232. West JB. Respiratory physiology-The essentials. 5th ed. Baltimore, USA, Williams & Wilkins, 1995:1-193.

233. Rosenthal M, Bush A. The growing lung: normal development, and the long-term effects of pre- and postnatal insults. In: Bush A, Carlsen K-H, Zach MS, editors, Growing up with lung disease: the lung in transition to adult life. Eur Respir Mon 2002; 19: 1-24.

234. Schwartz J, Katz SA, Fegley RW. Sex and race differences in the development of lung function. Am Rev Respir Dis 1988; 138: 1415-21.

235. Pellegrino R, Brusasco V. On the causes of lung hyperinflation during bronchoconstriction. Eur Respir J 1997; 10: 468-75.

236. Kirby JB, Juniper EF, Hargreave FE, Zamel N. Total lung capacity does not change during metacholine-stimulated airway narrowing. J Appl Physiol 1986; 61: 2144-7.

237. Woolcock AJ, Read J. Lung volume in exacerbations of asthma. Am J Med 1966; 41: 259-73.

238. Kinsella M, Műller NL, Staples C, Vedal S, Chan-Yeung M. Hyperinflation in asthma and emphysema: assessment by pulmonary function testing and computed tomography. Chest 1988; 94: 286-9.

239. Pride NB, Macklem PT. Lung mechanics in disease. In: Macklem PT, Mead J, eds. Handbook of Physiology. Section 3. Vol. III, Part 2. The Respiratory System: Mechanics of Breathing. Bethesda, MD, American Physiological Society, 1986; 659-92.

240. Liu AH, Brugman SM, Schaeffer EB, Irving CG. Reduced lung elasticity may characterize children with severe asthma. Am Rev Respir Dis 1990; 141: A906.

241. Finucane KE, Colebath HJH. Elastic behavior of the lung in patients with airway obstruction. J Appl Physiol 1969; 26: 330-8.

242. Shore SA, Milić-Emili J, Martin JG. Reassessment of body plethysmographic technique for the measurement of thoracic gas volume in asthmatic. Am Rev Respir Dis 1982; 126: 515-20.

243. Helms P. Problems with pletismographic estimation of lung volume in infants and young childrean. J Appl Physiol 1982; 53: 698-702.

244. Leith DE, Mead J. Mechanisms determining residual volume of the lungs in normal subjects. J Appl Physiol 1967; 23: 221-7.

245. Olive JT, Hyatt RE. Maximal expiratory flow and total respiratory resistance during induced bronchoconstriction in asthmatic subjects. Am Rev Respir Dis 1972; 106: 366-76.

246. Prendiville A, Green S, Silverman M. Paradoxical response to nebulised salbutamol in wheezy infants, assesed by partial expiratory flow-volume curves. Thorax 1987; 42(2): 86-91.

247. Vathenen AS, Knox AJ, Higgins BG, Britton JR, Tattersfield AE. Rebound increase in bronchial responsiveness after treatment with inhaled terbutaline. Lancet 1988; 1: 554-8.

248. Cockroft DW, McParland CP, Britto SA, Swystum VA, Rutherford BC. Regular inhaled Salbutamol and airways responsiveness to allergen. Lancet 1993; 342: 833-7.

249. Pedersen OF, Thiessen B, Naeraa N, Lyager S, Hilberg C. Factors determining residual volume in normal and asthmatic subjects. Eur J Respir Dis 1984; 65(2): 99-105.

250. Pellegrino R, Violante B, Selleri R, Brusasco V. Changes in residual volume during induced bronchoconstriction in haelthy and asthmatic subjects. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150(2): 363-8.

251. Hall IP, Wheatley A, Wilding P, Liggett SB. Association of Glu 27 β_2-adrenoceptor polymorphism with lower airway reactivity in asthmatic subjects. Lancet 1995; 345: 1213-4.

252. Walamies MA. Diagnostic role of residual volume in paediatric patients with chronic symptoms of the lower airways. Clinical Physiology 1998; 18 (1): 49-54.

253. Bizjak M, Štangl B. Metode za mjerenje difuzijskog kapaciteta pluća ugljen-monoksidom.U: Difuzijski kapacitet pluća. Zbornik radova. Split 1988; 22-37.

254. Fortić M, Štangl B.Referentne vrijednosti za DLCO i tumačenje rezultata. U: Difuzijski kapacitet pluća. Zbornik radova. Split 1988; 48-60.

255. AARC Clinical Practice Guideline. Single-Breath Carbon Monoxide Diffusing Capacity, 1999 Update. Respir Care 1999; 44 (5): 539-546.

256. Viegi G, Paoletti P, Carrozzi L, Baldacci S, Modena P, Pedreschi M et al. CO ddiffusing capacity in a general population sample: relationships with cigatette smoking and airflow obstruction. Respiration 1993; 60 (3): 155-61.

257. Pavlov N, Tocilj J, Dragišić-Ivulić S, Balarin L. Diffusion lung capacity (DLCO) in cured asthmatic children. World asthma meeting, Barcelona 1998. Eur Respir J 1998; Suppl. 29 (12): 43.

ŽIVOTOPIS

Rođen sam 31. srpnja 1951. godine u Splitu, gdje sam završio osnovnu školu i gimnaziju. Medicinski studij upisao sam školske godine 1970./71. na Medicinskom fakultetu u Zagrebu, gdje sam diplomirao 1975. god. Pripravnički staž sam obavio u Splitu 1976. god. Do 1978, god. radio sam u primarnoj zdravstvenoj zaštiti (Medicina rada i Opća medicina).

Od 1978. god. radim s djecom: najprije u Dječjem dispanzeru u Splitu, odakle sam upućen na specijalizaciju iz pedijatrije (1979-83.). Specijalistički ispit iz pedijatrije položio sam u Zagrebu 26. srpnja 1983.god.

U okviru specijalizacije završio sam postdiplomski studij: Zaštita majke i djeteta, u Zagrebu (31. srpnja 1982. god.).

Od 1986. god. radim u Klinici za dječje bolesti Kliničke bolnice Split, Odsjek pulmologije.

Postdiplomski studij: Alergologija i klinička imunologija, završio sam u Zagrebu (22. lipnja 1988. god.).

Magistarski rad: Vrijednost krivulje protok-volumen u dijagnostici bronhalne opstrukcije u djece (Mentor: dr. sc. Jadranka Tocilj), odbranio sam u Zagrebu 7. svibnja 1996. god.

Od 1986. god. bavim se problematikom plućnih i alergijskih bolesti u djece, a posebno me zanima funkcionalna dijagnostika plućnih poremećaja.

Od 1998. god. počeo sam se aktivno baviti fleksibilnom bronhoskopijom u djece, uz usavršavanje iz iste (Padova 1998; Zagreb, Klinika za plućne bolesti "Jordanovac" i Specijalna bolnica za bolesti dišnog sustava djece i mladeži Srebrnjak, 1999.).

Oženjen sam i otac dvoje djece.
Služim se engleskim i ruskim jezikom.

Član sam:
-Hrvatskog liječničkog zbora,
-Hrvatskog pedijatrijskog društva,
-Hrvatskog društva za pedijatrijsku pulmologiju (član Upravnog odbora),
-European Respiratory Society (ERS), i
-European Society for Immunodeficiencies (ESID).

Delegat sam u Hrvatskoj liječničkoj komori od 1998. god.
Član sam Upravnog odbora HVK "Gusar" iz Splita (predsjednik zdravstvene komisije).
Aktivno sam sudjelovao na brojnim domaćim i inozemnim kongresima. Autor sam brojnih sažetaka u časopisima citiranim u Current Contentsu te nekoliko radova u časopisima koje citira Current Contents i Medline/Index Medicus.
Od 1996. god. sudjelujem u izvođenju nastave i vježbi za studente Medicinskog fakulteta u Splitu iz predmeta "pedijatrija".
U prosincu 1998. izabran sam u znanstveno-nastavno zvanje asistenta u Katedri za pedijatriju.

Popis kratica

BH	Bronhalna hiperreaktivnost
BMDP	Bolest malih dišnih puteva
BT	Bronhodilatacijski (Ventolin) test
COPD	Kronična opstruktivna plućna bolest
DP	Dermatophagoides pteronyssinus
ECP	Eozinofilni kationski protein (μg/l)
ERV	Ekspiracijski rezervni volumen (l)
EPS	Elastična povratna sila pluća
FEF_{75}	Forsirani ekspiracijski protok pri 75% vitalnog kapaciteta (l/s)
FEF_{50}	Forsirani ekspiracijski protok pri 50% vitalnog kapaciteta (l/s)
FEF_{25}	Forsirani ekspiracijski protok pri 25% vitalnog kapaciteta (*l*/s)
FEV_1	Forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi (*l*)
FEV_1%FVC	Omjer FEV_1 prema ostvarenom VC, izražen u % (Tiffeneau indeks)
FRC	Funkcionalni rezidualni kapacitet (l)
FVC	Forsirani vitalni kapacitet (*l*)
G_{aw}	Provodljivost (konduktanca, recipročna vrijednost otpora dišnih puteva) $l \cdot s^{-1} \cdot kPa^{-1}$
GINA	Global Initiative for Asthma
IC	Inspiracijski kapacitet (l)
ICS	Skupina djece liječena inhalacijskim kortikosteroidom
IRV	Inspiracijski rezervni volumen (l)
IS	Inhalacijski kortikosteroidi
K_{CO}	Koeficijent difuzije (TLCO/VA) u $mmol \cdot min^{-1} \cdot kPa^{-1} \cdot l^{-1}$
KP-V	Krivulja protok-volumen
LABA	β_2-agonist dugog djelovanja
M	Medijan
MDP	Mali dišni putevi
MMF	Srednji ekspiracijski protok (FEF_{25-75})
MPO	Mijeloperoksidaza (μg/l)
NBH	Nespecifična bronhalna hiperreaktivnost
n.v.	Normalna vrijednost
p	Nivo značajnosti.
PEF	Maksimalni ekspiracijski protok
pH	Negativni logaritam koncentracije vodikovih iona
p.v.	Predviđena vrijednost
Q_1	Donja kvartila (25. percentila)
Q_2	Gornja kvartila (75. percentila)
Pst	Statički transpulmonalni tlak
R	Raspon (najniža i najviša vrijednost)
RV	Rezidualni volumen (l)
RVd	Rezidualni volumen (l) mjeren difuzijski
RVp	Rezidualni volumen (l) mjeren pletizmografski
RV%TLC	Omjer RV prema TLC (%)
RV%TLCd	Omjer RV prema TLC (%) određen difuzijski
RV%TLCp	Omjer RV prema TLC (%) određen pletizmografski
R_{tot}, R_{AW}	Ukupni otpor dišnih puteva $(kPa \cdot l^{-1} \cdot s)$
SD	Standardna devijacija

sECP	Koncentracija eozinofilnog kationskog proteina u serumu (μg/l)
SG_{aw}	Specifična konduktanca (G_{aw}/TLC) $s^{-1} \cdot kPa^{-1}$
SIT	Specifična imunoterapija
sMPO	Koncentracija mijeloperoksidaze u serumu (μg/l)
TIP	Točka istog pritiska
TLC	Ukupni (totalni) plućni kapacitet (*l*)
TLCd	Ukupni (totalni) plućni kapacitet (*l*) mjeren difuzijski
TLCp	Ukupni (totalni) plućni kapacitet (*l*) mjeren pletizmografski
TLCO	Difuzijski kapacitet pluća ($mmol \cdot min^{-1} \cdot kPa^{-1}$)
TV	Dišni volumen (l)
TZ	Točka zagušenja
UNDW	Ultrazvučno raspršena destilirana voda (nefarmakološko ispitivanje NBH)
VA	Alveolarni volumen (l)
VC	Vitalni kapacitet (l)
χ^2	Hi-kvadrat test
X	Srednja vrijednost

Popis slika i tablica

Popis slika

Strana

Slika 1. Prosječna raspodjela otpora dišnih puteva u normalne osobe tijekom mirnog disanja. Prema: Gibson[52].....4
Slika 2. Smještaj točke istog pritiska (TIP) pri različitim plućnim volumenima tijekom forsiranog ekspirija. Prema: Hammer[56].....6
Slika 3. Plućni volumeni i kapaciteti, prikazani u odnosu na totalni plućni kapacitet. Prema: Cherniak[54.].....7
Slika 4. Krivulja protok-volumen s ekspiracijskim i inspiracijskim dijelom.Modificirano prema: Wanger[57].....10
Slika 5. Oblici krivulje protok-volumen: A. Normalni, B. Opstruktivni i C. Restriktivni oblik. Prema: Mead[63].....11
Slika 6. Statički volumen-tlak odnos u plućima bolesnika s ograničenim protokom. Prema: Cherniak[54].....12
Slika 7. Odnos plućnog volumena i otpora dišnih puteva (R_{aw}) u zdravih osoba. Prema: Cherniak[54].....14
Slika 8. Izovolumna tlak-protok krivulja u zdrave osobe na tri razine plućne inflacije. Prema: Cherniak[54]...15
Slika 9. Odnos izovolumne tlak-protok krivulje i krivulje protok-volumen tijekom FVC. Prema: Cherniak[54].....16
Slika 10. Određivanje otpora dišnih puteva pletizmografski.....29
Slika 11. Mjerenje difuzijskog kapaciteta pluća metodom jednog udaha.....30
Slika 12. Mjerenje krivulje protok-volumen.....30
Slika 13. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja (1. do 4.) ukupnog IgE u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.....34
Slika 14. Postotak promjene ukupnog IgE unutar skupina tijekom liječenja.....35
Slika 15. Specifični IgE (RAST) na najčešće alergene (% ukupne zastupljenosti) unutar skupina djece s astmom.....38
Slika 16. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja specifičnog IgE (RAST) na Dermatophagoides pteronyssinus (DP1. do DP4.) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.....39
Slika 17. Raspodjela RAST razreda (1-6) na D. pteronyssinus (DP1, 1. mjerenje) unutar skupina djece s astmom.....40
Slika 18. Promjene RAST razreda na Dermatophagoides pteronyssinus između (DP1) i 2. (DP2) mjerenja (poboljšanje: smanjenje, pogoršanje: povećanje RAST razreda).....41
Slika 19. Promjene RAST razreda na Dermatophagoides pter. između 1. (DP1) i 3. (DP3) mjerenja u skupinama djece s astmom (poboljšanje: smanjenje, pogoršanje: povećanje RAST razreda).....42
Slika 20. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja ECP (ECP1 do ECP4) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.....43
Slika 21. Raspodjela koncentracije ECP u krvi djece s astmom u odnosu na normalnu vrijednost.....45
Slika 22. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja MPO (MPO1 do MPO3) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.....47
Slika 22.1. Raspodjela koncentracije MPO u krvi djece s astmom i Kontrolnoj skupini u odnosu na normalnu.vrijednost.....48
Slika 23. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja pO_2 ($pO_2$1 do $pO_2$3) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.....50
Slika 24. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja pCO_2 ($pCO_2$1 do $pCO_2$3) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.....50
Slika 25. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja FVC (% prema normi po Knudsonu, FVC%1 do FVC%4) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.....53
Slika 26. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja FVC (% prema normi po Knudsonu) poslije bronhodilatacijskog testa (FVCv%1 do FVCv%4) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.....53
Slika 27. Raspodjela FVC u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom prema normalnoj vrijednosti (>80% predviđene vrijednosti po Knudsonu).....55
Slika 28. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja FEV_1 (% prema normi po Knudsonu, FEV_1%1 do FEV_1%4) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.....57

Slika 29. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja FEV_1 (% prema normi po Knudsonu) poslije bronhodilatacijskog testa (FEV_1v%1 do FEV_1v%4) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.....57
Slika 30. Raspodjela FEV_1 u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom prema normalnoj vrijednosti (<80% p.v. po Knudsonu).....59
Slika 31. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja FEF_{75} (% prema normi po Knudsonu, FEF_{75}%1 do FEF_{75}%4) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.....62
Slika 32. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja FEF_{75} (% prema normi po Knudsonu) poslije bronhodilatacijskog testa (FEF_{75}v%1 do FEF_{75}v%4) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.....62
Slika 33. Raspodjela FEF_{75} u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom za višu (>80%) i nižu razinu (>65% p.v. po Knudsonu) normalne vrijednosti.....65
Slika 34. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja FEF_{50} (postotak norme po Knudsonu, FEF_{50}%1. do FEF_{50}%4.) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.....67
Slika 35. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja FEF_{50} (postotak norme po Knudsonu) poslije bronhodilatacijskog testa (FEF_{50}%1 do FEF_{50}%4) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.....67
Slika 36. Raspodjela FEF_{50} u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom prema višoj (>80%) i nižoj (>65% p.v. po Knudsonu) normalnoj vrijednosti.....69
Slika 37. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja FEF_{25} (postotak norme po Knudsonu, FEF_{25}%1 do FEF_{25}%4) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.....72
Slika 38. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja FEF_{25} (postotak norme po Knudsonu) poslije bronhodilatacijskog testa (FEF_{25}%1 do FEF_{25}%4) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.....72
Slika 39. Raspodjela FEF_{25} u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom prema višoj (<80%) i nižoj (<65% p.v. po Knudsonu) normalnoj vrijednosti.....74
Slika 40. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja FEV_1%FVC (postotak norme po Knudsonu, FEF_1%FVC%1 do FEV_1%FVC%4) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.....76
Slika 41. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja FEV_1%FVC poslije bronhodilatacijskog testa (postotak norme po Knudsonu, FEF_1%FVC%1 do FEV_1%FVC%4) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja....77
Slika 42. Raspodjela FEV_1%FVC u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom prema normalnoj vrijednosti (<80% p.v. po Knudsonu).....79
Slika 43. Osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV parametara krivulje protok-volumen u djece s astmom.....81
Slika 44. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja ukupnog otpora dišnih puteva (postotak norme po Zapletalu, R_{tot}%1 do R_{tot}%4) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.....83
Slika 45. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja ukupnog otpora dišnih puteva poslije bronhodilatacijskog testa (postotak norme po Zapletalu, R_{tot}v%1 do R_{tot}v%4) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.....85
Slika 46. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja TLC (postotak norme po Zapletalu, TLC%1 do TLC%4) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.....87
Slika 47. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja TLCv poslije bronhodilatacijskog testa (postotak norme po Zapletalu, TLCv%1 do TLCv%4) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.....87
Slika 48. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja RV (postotak norme po Zapletalu, RV%1 do RV%4) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.....91
Slika 49. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja RV poslije bronhodilatacijskog testa (postotak norme po Zapletalu, RVv%1 do RVv%4) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.....91
Slika 50. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja RV%TLC (postotak norme po Zapletalu, RV%TLC1 do RV%TLC4) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.....95

Slika 51. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja RV%TLC poslije bronhodilatacijskog testa (postotak norme po Zapletalu, RV%TLCv%1 do RV%TLCv%4) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.....95
Slika 52. Osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV pletizmografski mjerenih parametara: R_{tot}, RV, TLC i RV%TLC.....98
Slika 53. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja TLCO (postotak norme po Cotesu, TLCO%1 do TLCO%4) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.....100
Slika 53.1. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja TLCO poslije bronhodilatacijskog testa (postotak norme po Cotesu, TLCOv%1 do TLCOv%4) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.....100
Slika 54. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja alveolarnog volumena (*l*) (VA1 do VA4) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.....104
Slika 55. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja VA (*l*) poslije bronhodilatacijskog testa (VAv1 do VAv4) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.....104
Slika 56. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja K_{CO} ($mmol \cdot min^{-1} \cdot kPa^{-1} \cdot l^{-1}$) ($K_{CO}$1 do K_{CO}4) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.....106
Slika 57. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja K_{CO} ($mmol \cdot min^{-1} \cdot kPa^{-1} \cdot l^{-1}$) poslije bronhodilatacijskog testa (K_{CO}v1 do K_{CO}v4) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.....107
Slika 58. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja TLC (postotak norme po Cotesu, TLC%1 do TLC%4) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.....109
Slika 59. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja TLC (postotak norme po Cotesu) poslije bronhodilatacijskog testa (TLCv%1 do TLCv%4) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.....109
Slika 60. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja RV (postotak norme po Cotesu, RV%1 do RV%4) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.....113
Slika 61. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja RV poslije bronhodilatacijskog testa (postotak norme po Cotesu, RVv%1 do RVv%4) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.....116
Slika 62. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja RV%TLC (postotak norme po Cotesu, RV%TLC%1 do RV%TLC%4) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.....118
Slika 63. Prikaz srednje vrijednosti (x), standardne pogreške (SE) i standardne devijacije (SD) ponavljanih mjerenja RV%TLC poslije bronhodilatacijskog testa (postotak norme po Cotesu, RV%TLCv%1 do RV%TLCv%4) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja.....118
Slika 64. Osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV za difuzijski mjerene parametre dišnih puteva: TLCO, RV, TLC i RV%TLC u djece s astmom.....121
Slika 65. Osjetljivost bioloških i fizioloških markera u djece s astmom. Za parametre srednjeg ekspiracijskog protoka (FEF_{75}, FEF_{50} i FEF_{25}) izračunata je osjetljivost uz višu (>80%) i nižu (>65% p.v.) normalnu vrijednost.....122
Slika 66. Specifičnost bioloških i fizioloških markera u djece s astmom. Za parametre srednjeg ekspiracijskog protoka (FEF_{75}, FEF_{50} i FEF_{25}) izračunata je specifičnost za višu (>80%) i nižu (>65% p.v.) normalnu vrijednost.....123
Slika 67. Pozitivna prediktivna vrijednost bioloških i fizioloških markera u djece s astmom. Za parametre srednjeg ekspiracijskog protoka (FEF_{75}, FEF_{50} i FEF_{25}) izračunata je PPV za višu (>80%) i nižu (>65% p.v.) normalnu vrijednost.....124
Slika 68. Negativna prediktivna vrijednost bioloških i fizioloških markera u djece s astmom. Za parametre srednjeg ekspiracijskog protoka (FEF_{75}, FEF_{50} i FEF_{25}) izračunata je NPV za višu (>80%) i nižu (>65% p.v.) normalnu vrijednost.....125

Popis tablica

Strana

Tablica 1. Promjene plućnih volumena u opstruktivnim, restriktivnim i miješanim (opstruktivnorestriktivnim) plućnim bolestima. Prema: Wanger[57] 8
Tablica 2. Raspodjela po spolu i skupinama u odnosu na liječenje 26
Tablica 3. Tjelesna masa, visina i dob (X±SD) u nadziranim skupinama djece 27
Tablica 4. Vrijednosti IgE (kU/l, x±SD) u djece s astmom i Kontrolnoj skupini mjerene tijekom liječenja (1. do 4. mjerenje) 33
Tablica 5. Vrijednosti IgE (kU/l, M, Q_1-Q_2) u djece s astmom i Kontrolnoj skupini mjerene tijekom liječenja (1. do 4. mjerenje) 33
Tablica 6. Postotak promjene IgE [(IgE1-IgE2)/IgE1(%)] među ispitivanim skupinama tijekom liječenja 34
Tablica 7. Raspodjela IgE u krvi djece s astmom u odnosu na normalnu vrijednost (<80 kU/l) 36
Tablica 8. Osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV za IgE u promatranim skupinama djece s astmom 37
Tablica 9. Raspodjela RAST-a na najčešće alergene unutar promatranih skupina djece 37
Tablica 10. Dinamika RAST razreda na DP (x±SD) u djece s astmom tijekom liječenja 38
Tablica 11. Raspodjela RAST razreda na DP1 unutar skupina djece s astmom 39
Tablica 12. Prikaz razlika RAST razreda: DP1-DP2 u promatranim skupinama djece s astmom tijekom liječenja 40
Tablica 13. Prikaz razlika RAST razreda: DP1-DP3 u promatranim skupinama djece s astmom tijekom liječenja 41
Tablica 14. Izmjerene vrijednosti ECP (μg/l) u Kontrolnoj skupini 42
Tablica 15. Vrijednosti ECP (μg/l) u krvi djece s astmom i Kontrolnoj skupini tijekom liječenja (x±SD) prikazane za 4 mjerenja (ECP1 do ECP4) 43
Tablica 16. Promjene ECP (μg/l) tijekom liječenja u ICS skupini 44
Tablica 17. Promjene ECP (μg/l) tijekom liječenja u Ketotifen skupini 44
Tablica 18. Promjene ECP (μg/l) tijekom liječenja u Salbutamol skupini 44
Tablica 19. Raspodjela ECP u krvi djece s astmom prema normalnoj vrijednosti (<20 μg/l) 45
Tablica 20. Osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV za ECP u skupinama djece s astmom 45
Tablica 21. Koncentracija MPO (μg/l) u krvi djece s astmom i Kontrolnoj skupini tijekom liječenja (1. do 3. mjerenje, MPO1 do MPO3) 46
Tablica 22. Raspodjela vrijednosti MPO u krvi djece s astmom i Kontrolnoj skupini prema normalnoj vrijednosti (578 μg/l) 47
Tablica 23. Osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV za MPO u djece s astmom 48
Tablica 24. Rezultati ponavljanog mjerenja (1.-3.) ABS (Sat. O_2, pO_2, pH i pCO_2) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom tijekom liječenja 49
Tablica 25. Prikaz FVCpred., FVC, FVC%, FVCv i FVCv% u *l* i postotku norme po Knudsonu u djece s astmom i Kontrolnoj skupini tijekom liječenja (x±SD) 52
Tablica 26. Razlika mjerenja FVCv-FVC (*l*) i FVCv%-FVC% prije i nakon bronhodilatacijskog testa (x±SD) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom 54
Tablica 27. Raspodjela FVC u djece s astmom i Kontrolnoj skupini prema normalnoj vrijednosti (>80% norme po Knudsonu) 55
Tablica 28. Osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV za FVC u djece s astmom 55
Tablica 29. Prikaz FEV_1pred., FEV_1, FEV_1%, FEV_1v i FEV_1v% u *l* i postotku norme po Knudsonu u djece s astmom i Kontrolnoj skupini tijekom liječenja (x±SD) 56
Tablica 30. Razlika mjerenja FEV_1 (*l*) i FEV_1% [prije i nakon bronhodilatacijskog testa (x±SD)] u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom 58
Tablica 31. Raspodjela FEV_1 u djece s astmom i Kontrolnoj skupini tijekom liječenja (1. do 4. mjerenje) prema normalnoj vrijednosti (>80% predviđene vrijednosti po Knudsonu) 59
Tablica 32. Osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV za FEV_1 u djece s astmom 60
Tablica 33. Prikaz FEF_{75}pred., FEF_{75}, FEF_{75}%, FEF_{75}v i FEF_{75}v% u *l* i postotku norme po Knudsonu u djece s astmom i Kontrolnoj skupini tijekom liječenja (x±SD) 61
Tablica 34. Razlika mjerenja FEF_{75}v-FEF_{75} i FEF_{75}v%-FEF_{75}% (prije i poslije bronhodilatacijskog testa %, x±SD) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom 63
Tablica 35. Prikaz FEF_{75} u djece s astmom i Kontrolnoj skupini prema višoj (>80% p.v. po Knudsonu) i nižoj normalnoj vrijednosti (>65% p.v.) 64
Tablica 36. Osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV za FEF_{75} u djece s astmom pri kriteriju više (>80%) i niže normalne vrijednosti (>65% p.v. po Knudsonu) 65
Tablica 37. Prikaz FEF_{50}pred., FEF_{50}, FEF_{50}%, FEF_{50}v i FEF_{50}v% u *l* i postotku norme po Knudsonu u djece s astmom i Kontrolnoj skupini tijekom liječenja (X±SD) 66

Tablica 38. Razlika mjerenja FEF_{50}v-FEF_{50} i FEF_{50}v%-FEF_{50}%, prije i nakon bronhodilatacijskog testa (x±SD) u Kontrolnoj i skupinama djec s astmom....68
Tablica 39. Raspodjela vrijednosti FEF_{50} u djece s astmom i Kontrolnoj skupini prema kriteriju više (>80%) i niže normalne vrijednosti (>65% p.v. po Knudsonu)....69
Tablica 40. Osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV za FEF_{50} u djece s astmom (pri kriteriju više (>80%) i niže normalne vrijednosti (>65% p.v. po Knudsonu)....70
Tablica 41. Prikaz FEF_{25}pred., FEF_{25}, FEF_{25}%, FEF_{25}v i FEF_{25}v% u *l* i postotku norme po Knudsonu u djece s astmom i Kontrolnoj skupini tijekom liječenja (X±SD)....41
Tablica 42. Razlika FEF_{25}v-FEF_{25} i FEF_{25}v%-FEF_{25}% (prije i poslije bronhodilatacijskog testa, (x±SD) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom....73
Tablica 43. Raspodjela FEF_{25} u djece s astmom prema višoj (>80% p.v. po Knudsonu) i nižoj (>65%) normalnoj vrijednosti....74
Tablica 44. Osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV FEF_{25} u djece s astmom (pri kriteriju više (>80%) i niže normalne vrijednosti (>65% p.v. po Knudsonu)....75
Tablica 45. Prikaz Tiffeneau pred. (FEV_1%FVCpred.), Tiffeneau, Tiffeneau %, Tiffeneau v i Tiffeneau v% (postotak norme po Knudsonu) u djece s astmom i Kontrolnoj skupini tijekom liječenja (X±SD)....75
Tablica 46. Razlika Tiffeneau indeksa prije i poslije bronhodilatacijskog testa (Tiff.v-Tiff.), kao i njihove postotne vrijednosti (Tiff.v%-Tiff.%, x±SD) u Kontrolnoj i skupinama djece s astmom....78
Tablica 47. Raspodjela vrijednosti FEV%FVC (Tiffeneau indeks) u djece s astmom i Kontrolnoj skupini prema normalnoj vrijednost (>80% p.v. po Knudsonu)....78
Tablica 48. Osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV Tiffeneau indeksa u djece s astmom.(apsolutne vrijednosti: *l, l*/sek. i u postotku norme po Knudsonu) za spirometrijske i parametre krivulje protok-volumen....80
Tablica 50. Osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV za sve ispitivane parametre krivulje protok-volumen u djece s astmom....80
Tablica 51. Prikaz ponavljanih mjerenja ukupnog otpora dišnih puteva (R_{tot}1 do R_{tot}4) u kPa·l^{-1}·s i R_{tot}% (postotak norme po Zapletalu) u djece s astmom i Kontrolnoj skupini tijekom liječenja X±SD)....82
Tablica 52. Prikaz ponavljanih mjerenja ukupnog otpora dišnih puteva nakon bronhodilatacijskog testa (R_{tot}V1 do R_{tot}V4) u kPa·l^{-1}·s i R_{tot}V% (postotak norme po Zapletalu) u djece s astmom i Kontrolnoj skupini tijekom liječenja (X±SD)....84
Tablica 53. Raspodjela $R_{tot\%}$ u djece s astmom prema normalnoj vrijednosti (<150% p.v. po Zapletalu)....85
Tablica 54. Osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV za $R_{tot\%}$ u djece s astmom....85
Tablica 55. Prikaz ponavljanih mjerenja totalnog plućnog kapaciteta (TLC1 do TLC4) u *l* i postotku norme po Zapletalu (TLC%1 do TLC%4) u djece s astmom i Kontrolnoj skupini tijekom liječenja (X±SD)....86
Tablica 56. Prikaz ponavljanih mjerenja totalnog plućnog kapaciteta poslije bronhodilatacijskog testa (TLCv1 do TLCv4) u *l* i postotku norme po Zapletalu (TLCv%1 do TLCv%4) u djece s astmom i Kontrolnoj skupini tijekom liječenja (X±SD)....88
Tablica 57. Raspodjela vrijednosti TLC%1 u djece s astmom u odnosu na normalnu vrijednost (<120% predicted po Zapletalu)....89
Tablica 58. Osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV TLC u djece s astmom....89
Tablica 59. Prikaz ponavljanih mjerenja rezidualnog volumena (RV1 do RV4) u *l* i postotku norme po Zapletalu (RV%1 do RV%4) u djece s astmom i Kontrolnoj skupini tijekom liječenja (X±SD)....90
Tablica 60. Prikaz ponavljanih mjerenja rezidualnog volumena nakon bronhodilatacijskog testa (RVv1 do RVv4) u *l* i postotku norme po Zapletalu (RVv%1 do RVv%4) u djece s astmom i Kontrolnoj skupini tijekom liječenja (X±SD)....92
Tablica 61. Raspodjela vrijednosti RV%1 u djece s astmom prema normalnoj vrijednosti (<130% p.v. po Zapletalu)....93
Tablica 62. Osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV za RV u djece s astmom....93
Tablica 63. Prikaz ponavljanih mjerenja RV%TLC (RV%TLC1 do RV%TLC4) i RV%TLC%1 do RV%TLC%4 (postotak norme po Zapletalu) u djece s astmom i Kontrolnoj skupini tijekom liječenja (X±SD)....94
Tablica 64. Prikaz ponavljanih mjerenja RV%TLC nakon bronhodilatacijskog testa (RV%TLCv1 do RV%TLCv4) i RV%TLCv%1 do RV%TLCv%4 (postotak norme po Zapletalu) u djece s astmom i Kontrolnoj skupini tijekom liječenja (X±SD)....96

Tablica 65. Raspodjela vrijednosti RV%TLC u djece s astmom u odnosu na normalnu vrijednost (<120% p.v. po Zapletalu)....97
Tablica 66. Osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV za RV%TLC u djece s astmom....97
Tablica 67. Osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV za pletizmografski mjerene parametre dišnih puteva: R_{tot} TLC, RV i RV%TLC u djece s astmom....97
Tablica 68. Prikaz ponavljanih mjerenja TLCO u $mmol \cdot min^{-1} \cdot kPa^{-1}$ (TLCO1 do TLCO4) i postotku norme po Cotesu (TLCO%1 do TLCO%4) u djece s astmom i Kontrolnoj skupini tijekom liječenja (X±SD)....99
Tablica 69. Prikaz ponavljanih mjerenja TLCO poslije bronhodilatacijskog testa u $mmol \cdot min^{-1} \cdot kPa^{-1}$ (TLCOv1 do TLCOv4) i postotku norme po Cotesu (TLCOv%1 do TLCOv%4) u djece s astmom i Kontrolnoj skupini tijekom liječenja (X±SD)....101
Tablica 70. Raspodjela vrijednosti TLCO u djece s astmom prema normalnoj vrijednosti (<130% p.v. po Cotesu)....102
Tablica 71. Osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV za TLCO u djece s astmom....102
Tablica 72. Prikaz ponavljanih mjerenja alveolarnog volumena u *l* prije (VA1 do VA4) i poslije bronhodilatacijskog testa (VAv1 do VAv4) u djece s astmom i Kontrolnoj skupini tijekom liječenja (X±SD)....103
Tablica 73. Prikaz ponavljanih mjerenja koeficijenta difuzije u $mmol \cdot min^{-1} \cdot kPa^{-1} \cdot l^{-1}$ prije ($K_{CO}1$ do $K_{CO}4$) i poslije bronhodilatacijskog testa ($K_{CO}v1$ do $K_{CO}v4$) u djece s astmom i Kontrolnoj skupini tijekom liječenja (X±SD)....105
Tablica 74. Prikaz ponavljanih mjerenja TLC u *l* (TLC1 do TLC4) i postotku norme po Cotesu (TLC%1 do TLC%4) u djece s astmom i Kontrolnoj skupini tijekom liječenja (X±SD)....108
Tablica 75. Prikaz ponavljanih mjerenja TLC poslije bronhodilatacijskog testa u *l* (TLCv1 do TLCv4) i postotku norme po Cotesu (TLCv%1 do TLCv%4) u djece s astmom i Kontrolnoj skupini tijekom liječenja (X±SD)....110
Tablica 76. Raspodjela TLC u djece s astmom i Kontrolnoj skupini prema normalnoj vrijednosti (<120% p.v. po Cotesu)....111
Tablica 77. Osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV TLC u djece s astmom....111
Tablica 78. Prikaz ponavljanih mjerenja rezidualnog volumena u *l* (RV1 do RV4) i postotku norme po Cotesu (RV%1 do RV%4) u djece s astmom i Kontrolnoj skupini tijekom liječenja (X±SD)....112
Tablica 79. Prikaz ponavljanih mjerenja rezidualnog volumena poslije bronhodilatacijskog testa u *l* (RVv1 do RVv4) i postotku norme po Cotesu (RVv%1 do RVv%4) u djece s astmom i Kontrolnoj skupini tijekom liječenja (X±SD)....114
Tablica 80. Raspodjela vrijednosti RV u djece s astmom prema normalnoj vrijednosti (<130% p.v. po Cotesu)....115
Tablica 81. Osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV RV u djece s astmom....116
Tablica 82. Prikaz ponavljanih mjerenja RV%TLC (RV%TLC1 do RV%TLC4) i postotku norme po Cotesu (RV%TLC%1 do RV%TLC%4) u djece s astmom i Kontrolnoj skupini tijekom liječenja (X±SD)....117
Tablica 83. Prikaz ponavljanih mjerenja RV%TLC poslije bronhodilatacijskog testa (RV%TLCv1 do RV%TLCv4) i postotku norme po Cotesu (RV%TLCv%1 do RV%TLCv%4) u djece s astmom i Kontrolnoj skupini tijekom liječenja (X±SD)....119
Tablica 84. Raspodjela vrijednosti RV%TLC u djece s astmom prema normalnoj vrijednosti (<120% p.v. po Cotesu)....120
Tablica 85. Osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV difuzijski određenog odnosa RV%TLC u djece s astmom....120
Tablica 86. Osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV difuzijski mjerenih parametara: TLCO, RV, TLC i RV%TLC u djece s astmom....120
Tablica 87. Osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV za parametre krivulje protok-volumen, pletizmografski (p) i difuzijski (d) mjerene parametre te markere upale u djece s astmom....121