

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

Helena Tesari Crnković

**RIZIČNI ČIMBENICI I BIOMARKERI ZA ALERGIJSKU SENZIBILIZACIJU I
RAZVOJ ATOPIJSKIH BOLESTI U DJECE NAKON INFEKCIJE
RESPIRACIJSKIM SINCICIJSKIM VIRUSOM**

Doktorska disertacija

Osijek, 2022.

Mentor rada: prof. dr. sc. Mirjana Turkalj, dr. med.

Komentor rada: doc. dr. sc. Romana Gjergja Juraški, dr. med.

Rad ima 201 stranicu.

Disertaciju posvećujem svojoj djeci: Evi i Nikoli.

Posebno zahvaljujem:

- mentorici prof. dr. sc. Mirjani Turkalj na ukazanom povjerenju, vodstvu i nesebičnoj pomoći pri istraživanju i izradi znanstvenoga rada
- komentorici doc. dr. sc. Romani Gjergja Juraški na podršci i pomoći pri znanstvenom radu
- dr. sc. Kreši Bendelji, dr. sc. Olgi Malev i dr. sc. Ivani Banić na pomoći pri laboratorijskim analizama
- prof. dr. sc. Milanu Miloševiću na pomoći pri obradi podataka
- voditelju Službe za pedijatriju prim. mr. sc. Vladi Drkulcu na prenesenim praktičnim znanjima i potpori pri istraživanju te svem osoblju Službe za Pedijatriju, Rodilišta i Odjela za laboratorijsku-hematološku dijagnostiku Opće županijske bolnice Požega
- svim roditeljima i djeci koja su sudjelovala u istraživanju
- svojoj majci na nesebičnoj pomoći pri svakodnevnim obavezama i potpori tijekom svih ovih godina

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Atopija, alergija, atopijske bolesti.....	1
1.1.1. Mehanizmi nastanka alergijske reakcije.....	1
1.1.2 Prevalencija atopijskih bolesti.....	2
1.1.3. Alergijski marš.....	2
1.1.4. Alergija na hranu.....	3
1.1.5. Atopijski dermatitis.....	5
1.1.6. Astma.....	6
1.1.7. Alergijski rinitis i rinokonjunktivitis.....	9
1.2. Rizični čimbenici.....	10
1.2.1. Nasljeđe.....	11
1.2.2. Antropometrijski činitelji.....	11
1.2.3. Izloženost duhanskom dimu.....	12
1.2.4. Dojenje, dohrana.....	12
1.2.5. Mikrobiom.....	13
1.3. Virusi.....	15
1.3.1. Virusi i Th2 hipoteza.....	15
1.3.2. Virusi i atopijske bolesti.....	16
1.3.3. Primoinfekcija.....	17
1.4. RSV.....	18
1.4.1. Klinička slika infekcije RSV-om.....	18
1.4.2. RSV-specifična protutijela.....	19
1.4.3. RSV i atopijske bolesti.....	20
1.5. Biomarkeri.....	22
1.5.1. Eozinofili.....	22
1.5.2. Imunoglobulin E.....	23
1.5.3. FeNO.....	24
1.5.4. Periostin.....	25
1.5.5. Vitamin D.....	27

2. HIPOTEZA.....	31
3. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	32
4. ISPITANICI I METODE.....	33
4.1. Ustroj studije.....	33
4.2. Ispitanici (Materijal).....	33
4.3. Metode.....	33
4.4. Statističke metode.....	38
5. REZULTATI.....	39
6. RASPRAVA.....	108
6.1. Atopija, alergija, atopijske bolesti.....	108
6.2. Rizični činitelji.....	109
6.2.1. Nasljeđe.....	109
6.2.2. Antropometrijski činitelji.....	110
6.2.3. Izloženost duhanskom dimu.....	110
6.2.4. Dojenje, dohrana.....	111
6.2.5. Patološka stanja u novorođenačkoj dobi.....	112
6.2.6. Mikrobiom.....	114
6.3. Biomarkeri.....	115
6.3.1. Eozinofili i eozinofilni biomarkeri.....	115
6.3.2. Ukupni IgE.....	118
6.3.3. Specifični IgE.....	119
6.3.4. FeNO i atopijske bolesti.....	125
6.3.5. Periostin.....	126
6.3.6. Vitamin D.....	131
6.4. RSV infekcija.....	132
6.4.1. Dob prve RSV infekcije.....	133
6.4.2. RSV-specifična protutijela.....	134
7. ZAKLJUČCI.....	139
8. SAŽETAK.....	148
9. SUMMARY.....	149
10. LITERATURA.....	151

11. ŽIVOTOPIS.....	194
12. PRILOZI.....	201

POPIS KRATICA

AD – atopijski dermatitis

AGEP – akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (eng. *acute generalised exanthematous pustulosis*)

ALOX15 – arahidonat 15-lipoksigenaza (eng. *arachidonate 15-lipoxygenase*)

ALSPAC studija – eng. *Avon Longitudinal Study of Parents and Children*

AMP – 2-amino-2-metil-1-propanol

API – prediktivni indeks za astmu (eng. *asthma predictive index*)

ARIA – smjernice (eng. *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*)

ATS – Američko torakalno društvo (eng. *American Thoracic Society*)

BAL – bronhoalveolarna lavaža (eng. *bronchoalveolar lavage*)

BSA – goveđi serumski albumin (eng. *bovine serum albumin*)

CAPN14 – gen za kalpain-14 (eng. *calpain 14*)

CD4 – klaster diferencijacije (eng. *cluster of differentiation*)

CHILD studija – eng. *Canadian Healthy Infant Longitudinal Development*

CLCA1 – gen za regulator kloridnih kanala (eng. *chloride channel accessory 1*)

CLEIA – kemiluminiscentna enzimatska imunoreakcija (eng. *chemiluminescent enzyme immunoassay*)

COAST studija – eng. *Childhood Origins of Asthma Study*

DFA – izravna imunofluorescencija (eng. *direct immunofluorescent assay*)

DNK – deoksiribonukleinska kiselina

DP – *Dermatophagoides pteronyssinus*

GM-CSF – čimbenik stimulacije granulocitno–makrofagnih kolonija (eng. *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*)

EAT studija – eng. *Enquiring About Tolerance Study*

ECLIA – metoda elektrokemiluminiscenije (engl. *electrochemiluminescence immunoassay*)

ECP – eozinofilni kationski protein (eng. *eosinophil cationic protein*)

EDN – eozinofilni neurotoksin (eng. *eosinophil-derived neurotoxin*)

EIA – enzimatska imunoreakcija (eng. *enzyme immunoassay*)

ELISA – eng. *enzyme-linked immunosorbent assay*

EPX – eozinofilni protein X (eng. *eosinophil protein X*)

ERS – Europsko respiratorno društvo (eng. *European Respiratory Society*)

ESPGHAN – Europsko društvo za pedijatrijsku gastroenterologiju i prehranu (eng. *The European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*)

FcεRI – visokoafinitetni receptor za IgE

FEIA – fluorescentni enzimski imunoesej (eng. *fluoroenzyme immunoassay*)

FEF25-75 – forsirani ekspiracijski protok pri 25 % do 75 % vitalnog kapaciteta (eng. *forced expiratory flow between 25 % and 75 % of vital capacity*)

FEV1 – forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi (eng. *forced expiratory volume in first second*)

FeNO – frakcija izdahnutog dušikova oksida (eng. *fractional exhaled nitric oxide*)

GSDMB-ORMDL3 – eng. *gasdermin B/orosomuroid like 3*

GWAS – cjelogenomske studije asocijacija (engl. *genome-wide association studies*)

HBoV – humani bokavirus (eng. *human bocavirus*)

HLA – humani leukocitni antigen (eng. *human leukocyte antigen*)

HPLC – metoda tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti (eng. *high performance liquid chromatography*)

HRP – peroksidaza iz hrena (eng. *horseradish peroxidase*)

HRVC – humani rinovirus C (eng. *human rhinovirus C*)

IL – interleukin

IL1RL1/IL18R1 – eng. *IL-1 receptor-like 1 and IL-18 receptor 1*

Ig – imunoglobulin

ILC2 – prirodna limfoidna stanica tip 2 (eng. *innate lymphoid type-2 cell*)

ISAAC – eng. *International Study of Asthma and Allergies in Childhood*

IUGR – intrauterini zastoj rasta (eng. *intrauterine growth restriction*)

KP- kućna prašina

LEAP studija – eng. *Learning Early About Peanut Allergy*

mAPI – modificirani indeks predviđanja astme (eng. *modified asthma predictive indeks*)

MBP – glavni bazični protein (eng. *major basic protein*)

mRNK – glasnička ribonukleinska kiselina (eng. *messenger ribonucleic acid*)

NK stanice – prirodno ubilačke stanice (engl. *natural killer cells*)

NO – dušikov oksid (eng. *nitric oxide*)

NTU- eng. *NovaTec Units*

PBS – fiziološka otopina puferirana fosfatima (eng. *phosphate-buffered saline*)

PETIT studija – eng. *Prevention of Egg allergy with Tiny amount InTake*

PGD2 – prostaglandin D2

PMN – polimorfonukleari (eng. *polymorphonuclear leukocytes*)

pNPP – p-nitro-fenilfosfat

POSTN – gen koji kodira periostin

PRACTALL konsenzus – eng. *Practical Allergy Report*

RBEL studija – *RSV Bronchiolitis in Early Life*

RIG-1 – gen 1 koji inducira retinoična kiselina (eng. *retinoic acid-inducible gene 1*)

RNK – ribonukleinska kiselina

RSV – respiracijski sincicijski virus

RT-PCR – lančana reakcija polimerazom uz prethodnu reverznu transkripciju (eng. *reverse transcription polymerase chain reaction*)

RV – rinovirus (eng. *rhinovirus*)

SCF – čimbenik matičnih stanica (eng. *stem cell factor*)

SERPINB2 – inhibitor serpin peptidaze B, 2. član

SMAD3 – eng. *SMAD Family Member 3*

SNP – polimorfizmi jednog nukleotida (eng. *single nucleotide polymorphism*)

Th – pomoćnički limfocit (eng. *T helper*)

TLR3 – receptor Toll-like 3 (eng. *Toll-like receptor 3*)

TMB-3,3',5,5' – tetrametilbenzidin (eng. *3,3',5,5'-tetramethylbenzidine*)

TNF – čimbenik nekroze tumora (eng. *tumor necrosis factor*)

TSLP – timusni stromalni limfopoetin (eng. *thymic stromal lymphopoietin*)

TWEAK – slabi izazivač apoptoze nalik na TNF- α (engl. tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis)

VDR – receptor za vitamin D (eng. *vitamin D receptor*)

VOC – hlapljivi organski spojevi (eng. *volatile organic compounds*)

YKL-40 – protein nalik hitinazi (engl. *chitinase-like protein*)

25(OH)D – 25-hidroksikolekalciferol

1,25(OH)₂D – 1,25-dihidroksikolekalciferol

1. UVOD

1.1. Atopija, alergija, atopijske bolesti

Alergija je reakcija preosjetljivosti pokrenuta specifičnim imunološkim mehanizmima protiv različitih čimbenika okoliša koje nazivamo alergenima ili antigenima (1). Atopija je naslijeđena sklonost stvaranju specifičnih IgE protutijela na alergene (2). Alergijska senzibilizacija ujedno ne znači i da će se razviti klinička slika atopijske bolesti (3). U skupinu atopijskih i alergijskih bolesti ubrajamo alergijsku astmu, alergijski rinitis i konjunktivitis, atopijski dermatitis te alergiju na hranu.

1.1.1. Mehanizmi nastanka alergijske reakcije

Alergijske reakcije prema Coombsu i Gellu dijelimo na:

1. skupinu uzrokovanu humoralno u koju ubrajamo:

- a) tip I posredovan IgE protutijelima
- b) tip II posredovan IgG protutijelima i
- c) tip III posredovan imunim kompleksima IgM i IgG s antigenom te

2. stanično posredovane alergijske reakcije:

a) tip IVa – karakterizirane aktivacijom makrofaga citokinima nakon izravnog dodira antigena i T-staničnog receptora (tuberkulinska reakcija, tuberkuloza)

b) tip IVb – pri kojoj makrofagi, nakon fagocitoze alergena, predočuju specifičan alergen pomoćničkim limfocitima (Th). Specifični Th2-limfociti stimuliraju specifične limfocite B u smjeru IgE-izotipa (IL-4), aktiviraju eozinofile (IL-5) i mastocite (IL-6). IgE protutijela vežu se za visokoafinitetne receptore na mastocitima (FceR1) čime oni postaju senzibilizirani na specifičan alergen. Nakon ponovnog doticaja s alergenom dolazi do degranulacije mastocita i bazofila (rana alergijska reakcija s hiperemijom, edemima, izlučivanjem sluzi i kontrakcijom glatkih mišićnih stanica bronha) i do aktiviranja stanične reakcije pri kojoj senzibilizirani eozinofili izlučuju medijatore upale (kasna alergijska reakcija s kroničnom eozinofilnom upalom u tkivima) (atopijske bolesti)

c) tip IVc – uzrokovanu aktivacijom citotoksičnih T-limfocita u izravnom dodiru antigena i T-staničnog receptora (kontaktni dermatitis, imunološka reakcija na virus hepatitisa, toksična epidermalna nekroliza (Lyell))

d) tip IVd – posredovanu neutrofilima (AGEP – akutna generalizirana egzantematozna pustuloza, Behcetova bolest) (4).

1.1.2. Prevalencija atopijskih bolesti

Astma i alergijski rinitis najčešće su kronične bolesti u djece (5). Pandemijski porast atopijskih bolesti bilježi se u zemljama zapadne civilizacije, a pripisuje se interakciji genetskih, mikrookolišnih i makroklimatskih čimbenika, načinu života, interakciji mikrobioma u dišnom i probavnom sustavu s nizom nerazjašnjenih egzogenih podražaja koji moduliraju imunosni odgovor.

Prevalencija astme prema ISAAC studiji (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) u dječjoj dobi viša je u zemljama engleskoga govornog područja (Australija, Velika Britanija, Novi Zeland), dok nižu prevalenciju imaju neke od zemalja istočne Europe, jugoistočne Azije i Afrike (6). Prevalencija astme procjenjuje se na 20 %, alergijskog rinitisa 15 %, atopijskog dermatitisa 8 % i alergije na hranu 6 % (6, 7). Hrvatska se s prevalencijom astme od 6,0 do 14,3 %, ovisno o županiji u kojoj je provedeno istraživanje, ubraja u zemlje umjerene prevalencije astme dječje dobi (8). Prevalencija atopijskog dermatitisa u Hrvatskoj kretala se od 5,3 do 10,0 %, a alergijskog rinokonjunktivitisa od 10,9 do 19,2 % (8).

1.1.3. Alergijski marš

Alergijski marš je termin koji opisuje postupnu progresiju atopijskih bolesti tijekom odrastanja djeteta opaženu u epidemiološkim studijama.

Opisan je nastanak atopijskog dermatitisa i alergije na hranu u dojenačkoj dobi, sve do astme i alergijskog rinitisa kasnije u djetinjstvu (9, 10). U novijim istraživanjima pokazano je da taj linearni model nije više toliko aktualan (11). U samo 3 % djece nađena je navedena linearna progresija atopijskog marša (atopijski dermatitis – astma – alergijski rinitis), dok u više od 90 % djece pojavnost alergijskih bolesti nije slijedila takav linearni slijed (12). Danas se smatra da atopijske

bolesti koegzistiraju u multimorbidnoj mreži, te da atopijski dermatitis, piskanje i rinitis mogu u iste osobe postojati uslijed zajedničke naslijeđene genetske podloge (13).

Također se ranije smatralo da bi liječenje atopijskog dermatitisa moglo zaustaviti progresiju prema nastanku astme (14), a time prevenirati i atopijski marš (15). U kliničkim studijama u kojima je istraživani učinak antihistaminika (16), pimekrolimusa (17) i probiotika (*Lactobacillus prasei*, *Bifidobacterium lactis*) (18) u liječenju djece s atopijskim dermatitisom, nije dokazan njihov preventivni utjecaj na kasniji razvoj astme.

1.1.4. Alergija na hranu

Alergija na hranu obuhvaća različite kliničke entitete koji se ponavljaju nakon ingestije određene hrane, a karakterizirane su nerazvijenosti oralne podnošljivosti na nutritivne alergene (19). Prevalencija alergije na hranu u djece u SAD-u procijenjena je na oko 8 % (20).

Patofiziološki alergija na hranu imunološki je posredovana reakcija koju dijelimo na:

1. tip I – neposredne IgE protutijelima posredovane alergijske reakcije
2. tip IV – kronične alergijske reakcije posredovane limfocitima T
3. miješane alergijske reakcije, posredovane IgE protutijelima i limfocitima T (21).

Reakcije posredovane IgE-om javljaju se unutar nekoliko minuta do dva sata nakon ingestije alergena, a mogu se ispoljiti kliničkom slikom oralnog alergijskog sindroma, akutne urtikarije i angioedema, astme/rinokonjunktivitisa, gastrointestinalnih simptoma, anafilaksije, naporem potaknute anafilaksije ovisne o hrani. Stanično posredovane reakcije javljaju se kliničkom slikom enterokolitisa, enteropatije i proktokolitisa uzrokovanih reakcijom na bjelančevine iz hrane. U miješane reakcije na hranu ubrajamo atopijski dermatitis, eozinofilni gastrointestinalni poremećaj i Heinerov sindrom ili plućnu hemosiderozu (19).

U dojenčadi je nutritivna alergija s manifestacijama na koži, u probavnom i respiracijskom sustavu češća nego alergija na inhalacijske alergene (22). Prisutnost nutritivne alergije rizičan je čimbenik za razvoj astme u djece starije od četiri godine (23).

Hoće li imunološki sustav razviti alergiju ili toleranciju, između ostaloga ovisi o tome je li prva izloženost alergenu bila kroz kožu ili kroz stijenku crijeva. U djece koja su kontinuirano bila izložena niskim dozama alergena u obliku ulja kikirikija apliciranog na inflamiranu kožu, rizik za alergiju na kikiriki u dobi od pet godina povećao se pet puta (24). U HealthNuts studiji nađena je

11 puta viša incidencija za razvoj alergije na kikiriki u djece s atopijskim dermatitisom i šest puta viši rizik za razvoj alergije na jaje u dobi od godinu dana u djece koja su bila izložena alergenima preko kože (25). Visokorizičnom dojenčadi smatraju se ona koja imaju teški atopijski dermatitis ili su senzibilizirana na nutritivne alergene (26). U te bi djece rano uvođenje potencijalno alergogene hrane moglo ograničiti mogućnost razvoja kliničke slike alergije na kikiriki ili jaje (27). U *Learning About Peanut* (LEAP) studiji u koju su uključena visokorizična djeca koja imaju atopijski dermatitis i/ili alergiju na jaje, dokazano je da je prevalencija alergije na kikiriki bila značajno smanjena u djece koja su konzumirala kikiriki (28). U EAT studiji (*Enquiring About Tolerance*) pokazano je da je rano uvođenje jaja i kikirikija u prehranu smanjilo incidenciju alergije na navedenu hranu. U istoj studiji rano uvođenje kravljeg mlijeka, pšenice, sezama i ribe nije pokazalo zaštitni učinak na razvoj alergije na hranu (29). U PETIT studiji (*Prevention of Egg allergy with Tiny Amount Intake*) zabilježena je manja pojavnost alergije na jaje u visokorizične dojenčadi s atopijskim dermatitisom u kojih je jaje uvedeno u prehranu u dobi od šest mjeseci, u odnosu na kontrolnu skupinu (30). *HealthNuts* studija također je pokazala da kasno uvođenje jaja u prehranu nije smanjilo rizik za razvoj alergije na jaje. Predloženo je da bi uvođenje kuhanog jajeta između četvrtog i šestog mjeseca života moglo imati zaštitni učinak na razvoj alergije na jaje (31). Ti rezultati upućuju na to da probavni sustav u djece može prije razviti toleranciju nego alergijski odgovor tijekom prve godine života ukoliko su djeca redovito izložena određenim namirnicama (32). *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAD) preporučuje da se u svrhu prevencije razvoja alergije na kikiriki visokorizičnoj djeci koja imaju teški atopijski dermatitis i/ili alergiju na jaja, u prehranu uvede kikiriki između četvrtog i šestog mjeseca života (33).

Dojenje je optimalan način prehrane u prvih četiri do šest mjeseci života. Djeci koja su rizična za razvoj alergije, a koja nisu dojena, preporučuje se prehrana hipoalergenim dojenačkim mliječnim formulama. Trenutne preporuke u SAD-u i Europi savjetuju da se rizična djeca, ukoliko nisu dojena, hrane hidroliziranom mliječnom formulom u prva četiri mjeseca života (34, 35). U nekoliko metaanaliza pokazano je da rizična djeca koja su hranjena parcijalno hidroliziranom mliječnom formulom, imaju smanjen rizik od razvoja svih atopijskih bolesti (36, 37), dok u drugima nije dokazan preventivni učinak parcijalno i ekstenzivno hidroliziranih mliječnih formula za razvoj alergijskih bolesti u rizične djece (38, 39). *Australian society of Clinical Immunology and Allergy* (ASCIA) prilagodio je svoje preporuke i savjetuje prehranu djece koja nisu dojena, s posebnim naglaskom na one rizične za razvoj atopijskih bolesti, komercijalnom mliječnom formulom u prvih

12 mjeseci (40). Dohranu se preporučuje uvesti između četvrtog i šestog mjeseca života, bez obzira na pozitivnu obiteljsku anamnezu za atopijske bolesti (40). U djece s visokim rizikom za alergiju na kikiriki, nakon alergološke procjene kikiriki se može uvesti u prehranu između četvrtog i 11. mjeseca života (28).

1.1.5. Atopijski dermatitis

Atopijski dermatitis kronična je recidivirajuća upalna kožna bolest s kliničkom slikom suhe kože, svrbežom te dermatitičnim promjenama (41). Prevalencija atopijskog dermatitisa prema ISAAC studiji u djece procjenjuje se na 3,7 do 17,1 % u skupini djece od šest do sedam godina i od 2,0 do 10,6 % u skupini djece od 13 do 14 godina (6). U Hrvatskoj je prevalencija atopijskog dermatitisa od 4,8 do 10 % (8).

Atopijski dermatitis javlja se kao posljedica oštećenja epitelne kožne barijere zbog intrinzičnih oštećenja epitelnih stanica u osoba s genetskom predispozicijom i/ili djelovanjem okolišnih čimbenika za razvoj Th2-upale (42). U patogenezi je kombinirana disfunkcija kožne barijere uz mutacije gena za epidermalni protein filagrin te alteracije imunološkog sustava (43). Može biti klasificiran u intrinzični (nealergijski) u oko 30 % djece u kojem se nalaze normalne vrijednosti IgE-a, te ekstrinzični (alergijski) u oko 40 % djece koja imaju nutritivnu alergiju, dok se u 30 % djece s atopijskim dermatitisom nalazi alergija na inhalacijske alergene (41). Epikutana alergijska senzibilizacija lakše se događa preko oštećene kože (44). Kožna barijera podržana je mikrobiotom kože, a disbioza pridonosi insuficijentnoj funkciji epitelne kožne barijere i vodi razvoju epikutane senzibilizacije. U 90 % djece s atopijskim dermatitisom koža je kolonizirana *Staphylococcus Aureusom*, a pogoršanju bolesti doprinosi smanjena raznolikost kožne mikrobiote (45).

Atopijski dermatitis započinje infantilnom fazom koja se javlja u djece od dojenačke dobi do druge godine života, koja se nastavlja u fazu djetinjstva od druge do 12. godine, te adolescentnu fazu od 12. do 18. godine (46). Infantilna faza karakterizirana je eritematoznim makulama na koži, papulovezikulama ili infiltriranim plakovima uz vlaženje i formiranje krusta. Promjene zahvaćaju obraze, vlasište, vrat, trup, ekstenzorne strane okrajina te dorzume šaka i stopala. U fazi djetinjstva razvijaju se papule ili plakovi koji se nalaze na ekstenzornim stranama okrajina i fleksornim pregibima uz intenzivan svrbež s pojavom lihenifikacije. U adolescentnoj fazi nalaze se ekskorijacije, lihenifikacija, razvoj hiperpigmentacija i hipopigmentacija, a promjene su obično

smještene u pregibnim regijama, na očnim kapcima i šakama. Kriterije za postavljanje dijagnoze donijeli su Hanifin i Rajka (47), a kao glavni dijagnostički kriteriji uzimaju se revidirani kriteriji iz 2003. godine (48).

U mnogim je studijama istraživana utjecaj suplementacije probioticima za vrijeme fetalnog razvoja i dojenja na prevenciju i nastanak atopijskog dermatitisa, ali je za sada preventivni učinak probiotika dvojbena (49). Protektivan utjecaj može se očekivati u određenih podskupina djece, npr. u djece rođene carskim rezom, ali bi davanje probiotika majci trebalo započeti prenatalno (5).

1.1.6. Astma

Astma je heterogena bolest karakterizirana kroničnom upalom dišnih putova s posljedičnim simptomima kao što su piskanje, kašalj i kratkoća daha (51).

Prevalencija astme prema ISAAC studiji u djece od šest do sedam godina iznosi od 5,0 do 24,4 %, a u djece od 13 do 14 godina od 3,4 do 26,7 % (6). U Hrvatskoj se prevalencija astme procjenjuje na 5,1 do 14,3 % (8). Najviša prevalencija astme nađena je u Požeško-slavonskoj županiji (52).

Naglašava se važnost prepoznavanja molekularnih i patofizioloških mehanizama, tj. endotipova astme. Opisana su dva različita endotipa:

1. Th2-high astma (tip 2) u koju se ubrajaju alergijska eozinofilna i nealergijska eozinofilna astma
2. Th2-low ili non-Th2 astma (non-tip 2) koju karakteriziraju paucigranulocitna i neutrofilna upala (53, 54).

Astma s obilježjima Th2-upale (Th2-high astma) karakterizirana je eozinofilnom upalom koja je inicirana citokinima IL-25, IL-33, timusnim stromalnim limfopoetinom (TSL) (i podržavana IL-4, IL-5, IL-13), te sintezom IgE-a i posljedičnim stvaranjem sluzi, subepitelnom fibrozom, remodeliranjem bronha i nastankom bronhalne hiperaktivnosti (55). Karakterizira je dobar odgovor na terapiju kortikosteroidima i zbog bolje poznatih biomarkera veća je mogućnost liječenja biološkom terapijom (54). Astma bez obilježja Th2-upale uzrokovana je neutrofilima ili granulocitima, podržana citokinima IL-8, IL-17A, IL-2. Smatra se rjeđom u djece, a nalazi se u pacijenata s težom kliničkom slikom i rezistencijom na terapiju kortikosteroidima (56).

U djece su tri različita endotipa česta: eozinofilni, neutrofilni i granulocitni (57). Eozinofilni je najčešći u djece. Neutrofilna infiltracija može se naći u svim dobnim skupinama.

Astma u djece predškolske dobi najčešće je trigerirana virusima i endotoksinima bakterija (58). Ponavljani napadaji opstrukcije dišnih puteva s intermitentnim simptomima bronhalne hipersenzitivnosti javljaju se nakon izloženosti okidačima poput alergena, virusnih infekcija i fizičke aktivnosti (59). Do svog trećeg rođendana u prosjeku jedno od troje djece ima barem jednu epizodu piskanja, dok je kumulativna prevalencija piskanja u predškolske djece gotovo 50 % u dobi od šest godina (60, 61). Većina piskanja u predškolske djece povezana je s virusnim respiracijskim infekcijama.

Poznate su različite inačice bolesti u djece, tj. fenotipovi astme koji se mogu razlikovati prema anamnezi, mehanizmima imunološke upale, kliničkoj slici i odgovoru na terapiju (62). Radna skupina Europskog respiratornog društva (ERS Task Force) definirala je fenotip kao skupinu pridruženih obilježja korisnu za razumijevanje mehanizma bolesti (63). Proizašavši iz longitudinalnih kohortnih studija, u određivanju fenotipova u dječjoj astmi, korišteni su klinički i epidemiološki kriteriji (60, 64). Zbog velike heterogenosti, preklapanja kliničke slike, kao i mogućnosti promjene fenotipa tijekom vremena, njihova je uporaba u kliničkoj praksi ograničena (65). Klinički fenotipovi opisani u literaturi ekstremi su širokog kliničkog spektra piskanja u djece (66). Četiri različita uzorka recidivnog piskanja opisana su u dječjoj dobi:

1. prolazno – piskanje koje se javlja do treće godine života
2. neatopijsko – koje je pretežno trigerirano virusnim infekcijama, a prestaje kasnije u djetinjstvu
3. perzistentna astma – udružena je s kliničkim manifestacijama atopije (dermatitis, alergijski rinokonjunktivitis, alergija na hranu), eozinofilijom u perifernoj krvi i/ili povišenim ukupnim IgE, specifičnom IgE senzibilizacijom na nutritivne alergene u dojenaštvu i na inhalacijske alergene do treće godine života te pozitivnom obiteljskom anamnezom za astmu
4. teško intermitentno piskanje – prisutne su atopijske karakteristike i minimalni simptomi izvan respiracijskih infekcija (67, 68).

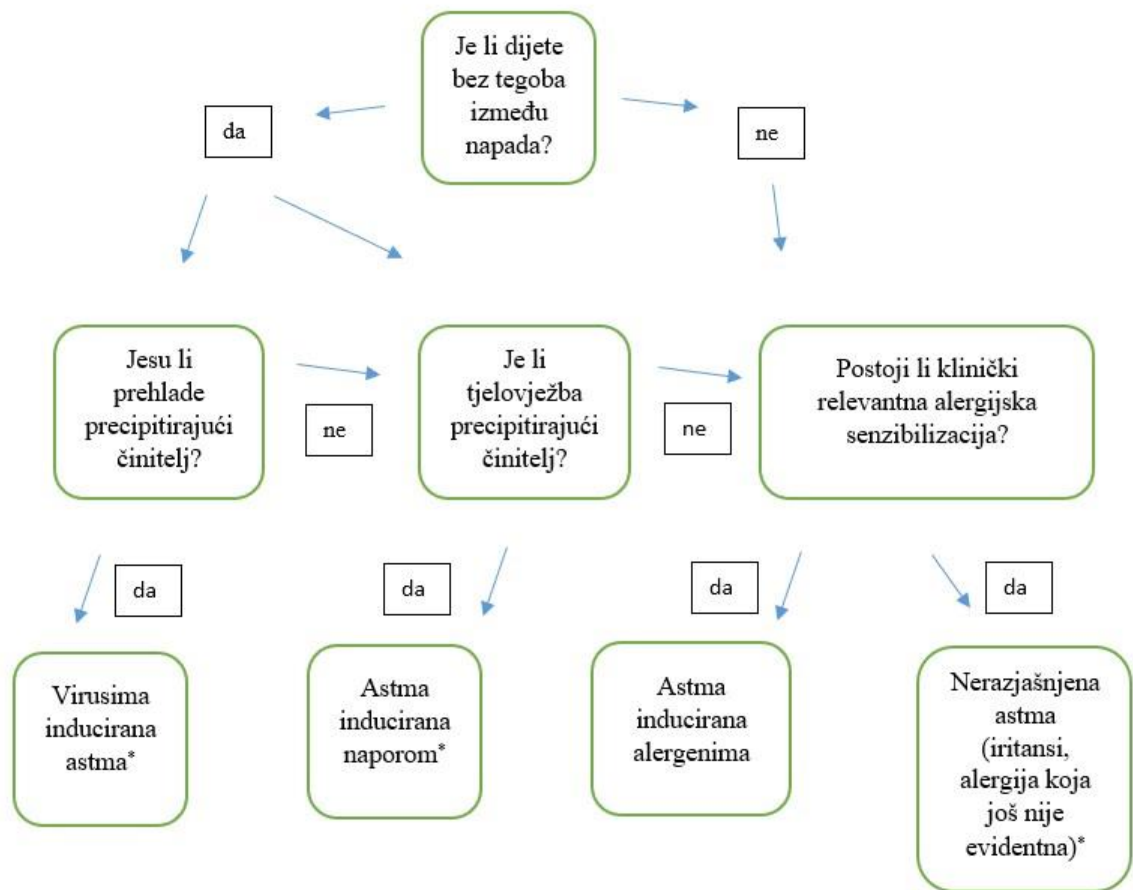
Konsenzus Europskoga respiratornog društva za dijagnozu i klasifikaciju astme u predškolske djece (63) fenotipove piskanja u predškolskoj dobi dijeli prema vremenu nastupa i trajanju piskanja. Prema vremenu nastupa piskanja dijele se na epizodno (virusno) piskanje i piskanje potaknuto višestrukim okidačima. Epizodno (virusno) piskanje definirano je kao piskanje u pojedinim epizodama između kojih je dijete bez tegoba. Najčešće se javlja u predškolskoj dobi (69), iako ne isključivo (70), a udruženo je sa znakovima virusne respiracijske infekcije. Najčešći su uzročnici rinovirus (RV), respiracijski sincicijski virus (RSV), koronavirus, humani

metapneumovirus, parainfluenca i adenovirus (71). Epizodno piskanje najčešće prestaje do šeste godine, ali može se nastaviti i u školskoj dobi ili prijeći u piskanje potaknuto višestrukim okidačima (70). Piskanje potaknuto višestrukim okidačima može biti u vezi s izloženošću duhanskom dimu, alergenima, magli, može nastupiti u plaču, smijehu ili tijekom tjelovježbe (72). Piskanje se prema trajanju dijeli na prolazno, kasno i trajno piskanje, ali te se kategorije mogu prepoznati samo retrospektivno i stoga nisu od velike koristi u kliničkoj praksi. Prolazno je piskanje ono koje započinje prije treće i prestaje do šeste godine života. U te djece oslabljena je plućna funkcija prije prve respiracijske infekcije, a nema pozitivne obiteljske anamneze za astmu ili pozitivne osobne anamneze za atopijski dermatitis. Kasno piskanje počinje nakon treće godine i nastavlja se nakon šeste godine. Plućna je funkcija uredna, a povezano je s pozitivnom obiteljskom anamnezom majke za astmu i pozitivnom osobnom anamnezom za atopiju. Trajno piskanje počinje prije treće godine i traje nakon šeste godine. U te je djece plućna funkcija uredna tijekom prve godine, a nakon toga oslabljena. Povezano je s atopijom i pozitivnom obiteljskom anamnezom za astmu (60, 69).

Prema PRACTALL konsenzusu fenotipovi su podijeljeni prema dobnim skupinama djece:

1. od rođenja do dvije godine života
2. predškolsku djecu (od tri do pet godina)
3. školsku djecu (od šest do 12 godina)
4. adolescente.

Prema okidačima dijele se na alergijsko, virusno inducirano i naporom inducirano te piskanje nerazriješene etiologije (potaknuto iritansima ili u kojih atopija još nije evidentirana). U predškolske djece najčešći su okidači virusi, no alergijska astma i astma inducirana naporom također su prisutne u ovoj skupini djece. U školske djece alergijska je astma nešto češća, no virusno inducirana još je uvijek prisutna. U adolescentskoj dobi mogu početi i alergijska i nealergijska astma (66).



*djeca mogu imati atopiju

Slika 1.1. Fenotipovi astme prema PRACTALL konsenzusu (66).

Paradigma astme kao isključivo atopijske bolesti napuštena je uz dokaze da se manje od polovine slučajeva može pripisati atopiji, iako je taj postotak viši u djece nego u odraslih (73). Većina djece ima alergijsku astmu (74).

Protektivni utjecaj probiotika na astmu ili alergijski rinitis nije dokazan (49, 50). Nedovoljan je broj dokaza i za preventivni utjecaj prebiotika (75).

1.1.7. Alergijski rinitis i rinokonjunktivitis

Alergijski rinitis je IgE posredovana upala sluznice nosa, najčešće uz senzibilizaciju na inhalacijske alergene koja nastaje pri izloženosti sluznice alergenima (76).

Prevalencija alergijskog rinokonjunktivitisa u svijetu prema ISAAC studiji iznosi od 3,9 do 12,9 % u djece od šest do sedam godina, te od 5,5 do 19,1 % u djece od 13 do 14 godina (6). Prevalencija alergijskog rinitisa u Hrvatskoj procjenjuje se na 10,9 do 19,2 %, a alergijskog rinokonjunktivitisa na 6,7 do 9,9 % u svim dobnim skupinama djece (8). Incidencija alergijske senzibilizacije i alergijskog rinitisa niska je u prvim dvjema godinama života (77). Očni simptomi su prisutni u 60% djece s alergijskim rinitisom (78).

Klinička slika alergijskog rinitisa uključuje dva ili više simptoma koji traju duže od sat vremena tijekom dana. Simptomi uključuju svrbež nosa, kihanje, rinoreju i/ili opstrukciju nosa (79).

Klasifikacija se temelji na ARIA smjernicama (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*) te se prema trajanju simptoma dijeli na:

1. intermitentni (rjeđe od četiri dana u tjednu i manje od četiri tjedna godišnje)
2. povremeni i perzistentni (više od četiri dana u tjednu i više od četiri tjedna godišnje).

Prema postojanju simptoma vezanih uz poremećaj funkcija i emocija (smetnje spavanja, obavljanja dnevnih aktivnosti, smetnje na poslu ili u školi) dijeli se na:

1. blagi
2. umjereni/teški (79).

Alergijski rinitis predisponira razvoj astme i smanjuje kontrolu već postojeće astme u djeteta, a astma se lakše liječi ako se istodobno liječi i alergijski rinitis (80). Oko polovine djece s teškim alergijskim rinitisom prolazi epizode piskanja (77).

1.2. Rizični čimbenici

Čimbenici rizika za alergijske bolesti mogu biti primarni, koji utječu na učestalost atopijske bolesti, ili sekundarni, koji utječu na alergijsku senzibilizaciju ili pojavu simptoma kod nekoga tko je već senzibiliziran. Čimbenici rizika dijele se u dvije osnovne skupine:

1. čimbenici vezani uz domaćina (nasljeđe, antropometrijski činitelji)
2. okolišni čimbenici (npr. izloženost duhanskom dimu, dojenje, izloženost okolišnim alergenima, itd.) (81).

1.2.1. Nasljeđe

Atopijske su bolesti snažno genetski uvjetovane. Nasljeđivanje je poligeno, a polimorfizam gena u interakciji s činiteljima okoliša dovodi do razvoja bolesti. Pozitivna obiteljska anamneza opisana je kao rizični činitelj za atopiju u djece (82). Vjerojatnost da će dijete razviti astmu tri puta je veća u obitelji u kojima jedan roditelj ima astmu, a šest puta veća ukoliko oba roditelja imaju astmu (83). Utjecaj majke u doprinosu nastanku astme u djece jače je izražen nego utjecaj oca (83).

U studijama izučavanja genomskih asocijacija (GWAS, eng. *Genome wide association studies*) identificirani su polimorfizmi jednog nukleotida (SNP) koji doprinose razvoju astme: HLA-DQ, SMAD3, TSLP, IL1RL1/IL18R1 i IL33. Opisani polimorfizmi imaju manji doprinos u nasljeđu i prevalenciji astme (84). Lokus na kromosomu 17q21 (GSDMB-ORMDL3, eng. *gasdermin B/orosomuroid like 3*) najkonzistentnije je repliciran za astmu, a uključuje gene koji utječu na funkciju epitelne barijere (85). Epigenetski mehanizmi (npr. DNA metilacija) mogu utjecati na razvoj astme u djece regulirajući ekspresiju gena za astmu (ALOX15, CAPN14, POSTN) (86). Utjecaj genetskih varijanti na astmu i fenotipove pridružene astmi pokazuje veliku heterogenost i pod snažnim su utjecajem okolišnih čimbenika (23).

1.2.2. Antropometrijski čimbenici

Fetalni rast može imati različit utjecaj na atopijske bolesti, a taj utjecaj može biti različit s obzirom na gestacijsku dob.

Restrikcija fetalnog rasta može imati protektivan učinak na neke atopijske bolesti. Ovisi također je li niska porodna težina posljedica intrauterinog zastoja rasta (IUGR) ili manje gestacijske dobi (87). Epidemiološke studije ukazuju na povećan rizik za razvoj astme u djece s IUGR-om za astmu. Taj učinak može biti objašnjen negativnim utjecajem niske porodne težine na razvoj pluća ili bronhalnu hiperreaktivnost (88, 89). IUGR može imati protektivan utjecaj u manje teških fenotipova atopije kao što su alergija na hranu i atopijski dermatitis, ali nije dokazan zaštitni učinak na teže i trajne fenotipove atopijskih bolesti (90). Kao mogući mehanizmi navode se privremeno stišavanje imunološkog sustava za alergijsku senzibilizaciju i razvoj atopijskih bolesti u djece rođene nakon IUGR-a, te privremeni pomak prema Th1-fenotipu (87). Neke studije povezuju povećani prirast

tjelesne težine u ranom djetinjstvu s povišenim rizikom za razvoj astme (91). Opisan je utjecaj niske porodne težine kao rizičnog činitelja za razvoj astme (92). Prema ISAAC studiji niska je porodna težina (manja od 2500 g, neprilagođena za gestacijsku dob), povezana sa sniženim rizikom za atopijski dermatitis, ali povišenim za astmu u prvoj godini života (93).

Veća porodna težina korigirana za gestacijsku dob povezana je s povišenim rizikom za alergiju na hranu i atopijski dermatitis, ali ne i za alergijski rinitis u djece (87).

Nedonošenost je povezana s povišenim rizikom za razvoj astme (92), ali postoje i neki dokazi da bi prematuritet mogao biti protektivan za razvoj nekih alergijskih bolesti (94). U finskoj studiji opisana je i pozitivna korelacija između gestacijske dobi i alergijske senzibilizacije u odrasloj dobi koja je bila neovisna o fetalnom rastu (94).

1.2.3. Izloženost duhanskom dimu

Duhanski dim uzrokuje oksidacijski stres i stimulira upalu u gornjim i donjim dišnim putevima. Iako štetan u svim dobnim skupinama, njegov je negativan utjecaj veći u male djece (66).

Pušenje majke tijekom trudnoće, kao i postnatalna izloženost duhanskom dimu povezani su s povišenom prevalencijom atopijskih bolesti (82). Pušenje tijekom trudnoće utječe na smanjeni rast pluća u fetusa, što može biti povezano s pojavom piskanja u ranom djetinjstvu (95). Prenatalno i postnatalno pušenje majke značajno povišuje incidenciju astme u djece (96). Opisano je da pušenje u muškaraca utječe na respiracijsko zdravlje njihovih potomaka rođenih mnogo godina kasnije (97). Kod već postojeće astme duhanski je dim povezan s perzistencijom astme i smanjenim odgovorom na terapiju (98). Voraphani N. i *sur.* opisali su interakciju između infekcije respiracijskim sincicijskim virusom (RSV-om) i aktivnog pušenja na astmu do 29. godine života (99). Izbjegavanje izloženosti duhanskom dimu jedan je od najvažnijih čimbenika u prevenciji astme i drugih respiracijskih bolesti (100).

1.2.4. Dojenje, dohrana

Dojenje ima protektivni učinak na razvoj atopijskih bolesti (astma, atopijski dermatitis, alergija na hranu) (101, 102).

Majčino mlijeko sadrži oligosaharide i dobre mikroorganizme kao što su *Bifidobacterium spp.* koje brzo nakon početka dojenja koloniziraju crijevo novorođenčeta i tako sprječavaju kolonizaciju loših bakterija kao što je *Staphylococcus aureus*, te tako moduliraju imunološke i upalne odgovore (103, 104). Nema znanstveno potvrđenih činjenica da bi se eliminacijom određenih alergogenih namirnica tijekom trudnoće i dojenja u prehrani majke prevenirao nastanak alergije u djece (50). Ima indicija da bi prehrana majke bogata ribom tijekom dojenja mogla imati protektivan učinak na razvoj atopije u djece (105). S nastankom atopije povezuje se kratko dojenje te uvođenje krute hrane prije četvrtoga mjeseca života (106), iako prema drugim studijama nije potvrđena jednoznačna povezanost (107). Nema dokaza da bi izbjegavanje potencijalno alergogenih namirnica kao što su kravlje mlijeko, jaja ili jezgričavo voće, imalo preventivan utjecaj na razvoj atopije (108). Studije opisuju da bi eliminacija unosa nutritivnih alergena u ranom djetinjstvu mogla biti štetna, s obzirom da djeca s atopijskim dermatitisom mogu biti senzibilizirana putem oštećene kože. Hipoteza „dvostrukog hica“ implicira da izloženost oštećene kože nutritivnim alergenima u djece s atopijskim dermatitisom dovodi do alergijske senzibilizacije, dok se oralna tolerancija u ranom djetinjstvu može postići ingestijom određene hrane (109).

Dojenje je optimalan način prehrane u prvih četiri do šest mjeseci života. Djeci koja su rizična za razvoj atopijskih bolesti, a koja nisu dojena, preporučuje se prehrana hipoalergenim dojenačkim mliječnim formulama, iako se i te preporuke mijenjaju. Recentno objavljeni podaci o uvođenju dohrane podržavaju pomak od ranijih preventivnih strategija prema preporukama za koje je dokazano da podržavaju indukciju tolerancije (110, 111).

1.2.5. Mikrobiom

Higijenska hipoteza opisuje naš mikrobiološki okoliš u ranom djetinjstvu kao integralni dio razvoja imunološkog sustava koji je protektivan za razvoj atopije i astme (112). Prvih 100 dana djetetova života od velike je važnosti pri uspostavljanju mikrobioma djeteta i razvoj rizika za atopiju i astmu (113).

Izloženost mikroorganizmima majke koja živi na selu tijekom trudnoće ima jak protektivni utjecaj na imunološki odgovor djeteta nakon poroda. Smatra se da kontakt s mikroorganizmima tijekom trudnoće ima veći utjecaj na prevenciju alergija u djeteta nego onaj koji počinje postnatalno (114). Pokazano je da T-limfociti novorođenčadi koji „miruju“, spontano aktiviraju svoje Th2

usmjeravanje (115). Smanjena mikrobiološka raznolikost u stolici djece u dobi od mjesec dana prediktivna je za razvoj atopije između druge i šeste godine (116).

Opisana je obrnuta povezanost između peludne hunjavice, astme i piskanja u odnosu na izloženost mikroorganizmima, držanje kućnih ljubimaca, broj osoba u kućanstvu te infekcijā. Navodi se da izloženost nekim virusima (hepatitis A, ospice), mikobakterijama i parazitima može smanjiti incidenciju alergijskih bolesti i razvoj astme (117). Smanjen rizik od alergijskih bolesti opisan je kod djece koja su pohađala jaslice i vrtić, odrastala u ruralnom području, imala stariju braću i sestre (118, 119).

Kontroverzna je povezanost uporabe antibiotika i rizika za nastanak atopijske bolesti. Rizik za nastanak atopije opisan je u djece čije su majke tijekom trudnoće koristile antibiotike (120). Primjena antibiotika u djece u prvih šest mjeseci života povisuje rizik od alergijskih bolesti u dobi od šest godina (121).

S obzirom na način dovršenja poroda opisano je da tijekom vaginalnog poroda novorođenče akvirira mikroorganizme koji se nalaze u vaginalnoj i fekalnoj flori majke. Smanjen unos mikroorganizama za vrijeme poroda carskim rezom povezuje se s povišenom incidencijom astme i alergijskih bolesti u djece (122). Rizik od astme veći je u djece koja su rođena carskim rezom, implicirajući smanjenu kolonizaciju novorođenčeta mikroorganizmima (123, 124), iako ima i suprotnih spoznaja (125).

Smanjen rizik od razvoja atopijskih bolesti opisan je u djece koja su živjela u kućanstvu uz kućne ljubimce (126). U djece koja su živjela u kontaktu sa psom utvrđen je značajno manji (do 28 %) rizik za razvoj atopijskog dermatitisa, ali nesignifikantno smanjen rizik za razvoj astme (127, 128). Kontroverzna je povezanost izloženosti alergenima mačke i psa na razvoj atopijskih bolesti (129). Držanje mačaka u kući u nekim istraživanjima također nije bilo povezano s razvojem atopije. No, kontakt djeteta s mačkom značajno je povisio rizik za razvoj atopijskog dermatitisa u rizične skupine djece koja su imale genetsku alteraciju za smanjenu funkciju filagrina (130). U cjelini, izloženost kućnim ljubimcima izgleda ne nosi povećan rizik za razvoj atopije (131). Preporuke za primarnu prevenciju atopijskih bolesti su liberalizirane, te se princip izbjegavanja alergena kućnih ljubimaca napušta. U rizične skupine djece ipak se ne preporučuje nabavka mačke za kućnog ljubimca (50).

S obzirom na sadržaj mikroorganizama u bunarskoj i vodovodnoj vodi, opisano je da visok udio bakterijskih komenzala u vodi za piće, može štititi od nastanka atopijskih bolesti (132). Prevalencija atopijskih bolesti bila je značajno niža u djece koja su pila bunarsku vodu.

1.3. Virusi

Virusi poput RSV-a (133, 134) i humanog rinovirusa (HRVC) povezani su s razvojem alergije i astme (135, 136). U recentnim se studijama i drugi virusni uzročnici respiracijskih infekcija u djece povezuju s razvojem atopije (137). RSV je najčešći uzročnik respiracijskih infekcija donjih dišnih putova u djece tijekom prve godine života, nakon čega se pojavljuje rinovirus (RV), te u manjem postotku humani bokavirus (HBoV), humani metapneumovirus, parainfluenza, adenovirus, koronavirus i virus influenza (<10 %) (138, 139). Piskanja nalazimo u oko 10 do 30 %, a recidivirajuća piskanja u 15 do 25 % djece predškolske dobi (140). Najčešći su virusi koji uzrokuju akutne egzacerbacije astme u djece RSV, RV i parainfluenza virus (141).

Prema patofiziološkom mehanizmu prepoznate su tri skupine djece s bronhiolitisom (ili prvom epizodom piskanja) u anamnezi:

1. djeca u kojih je bronhiolitis uzrokovan RSV-om, a ta je skupina karakterizirana mladom dobi, mehaničkom opstrukcijom dišnih putova (sluzi i staničnim debrisom) i rizikom za recidivirajuća piskanja
2. RV uzrokovana piskanja, karakterizirana predispozicijom za atopiju i rizikom za razvoj astme
3. piskanja uzrokovana drugim virusima, koja su blaža i manje česta (142).

Prva godina života djeteta predstavlja kritično razdoblje jer su pluća kao ciljni organ osobito osjetljiva prema okolišnim čimbenicima, stoga djeca imaju češće virusne infekcije (143). Prvih 18 mjeseci života smatra se odlučujućim razdobljem za „priming“ imunološkog sustava respiracijskim virusima (144).

1.3.1. Virusi i Th2 hipoteza

Th2 hipoteza u razvoju astme povezana je s povećanjem ekspresije Th2 odgovora (karakteriziranog produkcijom IL-4, IL-5, IL-6, IL-13) i smanjenjem ekspresije Th1 odgovora (tijekom kojeg se stvaraju IL-2, IFN γ) (145).

Infekcije u ranoj životnoj dobi snažno utječu na ravnotežu Th1/Th2 imunološkog odgovora. Virusne infekcije povezuju se s Th2 imunološkim odgovorom, što može biti pretkazatelj kasnijeg piskanja i/ili astme (146). Dokazi iz životinjskih modela pokazuju da virusi mogu povećati ekspresiju visoko afinitetnog receptora za IgE (FcεRI) na plućnim antigen prezentirajućim stanicama, te uzrokovati produkciju Th2 upalnih medijatora i stanica, što može uzrokovati imunološki odgovor na inhalacijske alergene (147). Virus-specifični IgE veže se na visoko afinitetni receptor za IgE (FcεRI) na dendritičkim stanicama koje potom budu premoštene virusom. Nakon toga luče se kemokini koji privlače Th2 stanice koje izlučuju IL-13 (148). Potencijalni mehanizam djelovanja RSV-a uključuje i izlučivanje interferona tipa I (IFNα/β) iz epitelnih stanica dišnih putova koji uz antivirusni utjecaj za posljedicu ima smrt epitelnih stanica (148). RSV također može uzrokovati neadekvatan IFNγ odgovor koji je povezan sa smanjenim odstranjivanjem virusa (149). RV također uzrokuje smanjenu produkciju IFNα i β (150). Visoke razine upalnih produkata iz neutrofila uzrokuju upalu dišnih putova (151).

Značajnost virusne infekcije kao inicijalnog događaja u razvoju alergijske upale potvrđena je studijama (152). Naznačena je važnost međudjelovanja virusne infekcije i izloženosti alergenima (153). „Hit and run“ hipoteza podrazumijeva nastanak fenotipa astme nakon infekcije u odgovarajućoj genetskoj konstituciji (154).

1.3.2. Virus i atopijske bolesti

Respiracijske infekcije u dojenačkoj dobi povezane su s razvojem atopije i atopijskih bolesti uključujući alergijsku senzibilizaciju (133), astmu (135) i recidivirajuća piskanja (134).

Studije na djeci s visokim rizikom za atopiju pokazale su da su virusne infekcije u prvih nekoliko godina života ključan rizični čimbenik za razvoj piskanja i astme, dok jasna povezanost s razvojem alergijske senzibilizacije nije uočena (155, 156). U studiji u kojoj su praćena djeca koja nisu imala visok rizik za atopiju, a imala su respiracijske infekcije u prvoj godini života (Oslo studija), nađena je povišena prevalencija alergijske senzibilizacije, alergijskog rinitisa i astme do 10. godine života (157). U CHILD studiji (eng. *Canadian Healthy Infant Longitudinal Development*) opisano je da je teška respiracijska infekcija (bez piskanja) u dojenačkoj dobi rizičan faktor za razvoj alergijske polisenzibilizacije i atopijskog dermatitisa u predškolskoj dobi (158). U COAST studiji (eng. *Childhood Origins of Asthma*) u kojoj su praćena djeca s visokim rizikom za atopiju, nađena je

povišena incidencija alergijskih bolesti i astme do dobi od šest godina u djece koja su u prvoj godini života imala infekciju uzrokovanu RV (159).

Opisana je i činjenica da bi RSV mogao imati uzročnu ulogu u razvoju astme, dok je alergijska senzibilizacija prethodila infekciji RV (153). Djeca koja su imala piskanja uzrokovana RV-om bila su starija i imala su pozitivnu obiteljsku i osobnu anamnezu za atopiju (160). RSV je povezan s incidencijom postvirusne atopijske bolesti u djece koja nisu imala atopiju, dok su djeca koja su imala postvirusnu atopijsku bolest nakon RV infekcije imala atopiju i prije same infekcije (161).

1.3.3. Primoinfekcija

Činjenica da gotovo sva djeca do navršene druge godine budu inficirana respiracijskim virusima (162) naglašava činjenicu i drugih značajki virusnih infekcija koje su bile značajne u razvoju atopije.

Jedna je od tih značajki je mlada dob za vrijeme infekcije. Vrijeme akviriranja virusne respiracijske infekcije važan je prediktor za astmu s obzirom na nezreo imunološki odgovor na respiracijske viruse (141).

Važne su i interakcije između virusa i djetetove genetske predispozicije (163). Astma lokus 17q21 značajno je povezan s povišenim rizikom za rana piskanja uzrokovana RV-om, a djeca koja imaju rizične varijante polimorfizama jednog nukleotida na tom lokusu, imaju povišen rizik za razvoj astme (163). Nekoliko gena povezanih s imunološkom regulacijom i proteinima surfaktanta, također ima utjecaj na sklonosti RSV-bronhiolitisu i na razvoj astme (164).

Jesu li simptomatske respiracijske infekcije marker predispozicije za atopiju u djece s određenom genetskom predispozicijom ili one pridonose razvoju atopije uzrokujući oštećenje respiracijskih epitelnih stanica i/ili stvarajući povoljan okoliš koji bi s posljedičnom izloženošću alergenima u određenom vremenskom okviru, uzrokovao alergijsku upalu i astmu (153)? Vjerojatno je da tvrdnje nisu međusobno isključive, a također je bitna i predispozicija za atopiju u djeteta, kao i specifičnost određenog virusa kao etiološkog činitelja (153).

1.4. RSV

RSV je RNA virus iz obitelji *Pneumoviridae*, rod *Orthopneumovirus* (165). Smatra se da do navršene prve godine života njime bude inficirano više od 70 % djece (166), a 90 % djece bude inficirano tijekom prvih dviju godina života (167).

RSV uzrokuje pojačano stvaranje sluzi, redukciju mukocilijarnog transporta (168), nekrozu epitelnih stanica, submukozni edem i posljedičnu okluziju bronhalnog lumena (169). Infekcija bronhalnog epitela RSV-om pojačava histaminsku reakciju u donjim dišnim putovima i pritjecanje eozinofila, a ujedno može dovesti do proliferacije i diferencijacije epitelnih stanica, remodeliranja dišnih putova, ponavljajućih i perzistentnih epizoda piskanja (170, 171), a neki istraživači vjeruju i do povećane incidencije (172) i perzistencije astme (173).

Da je rana postnatalna RSV infekcija neovisan rizični čimbenik za astmu, podržano je rezultatima prospektivnih kohortnih studija (144).

1.4.1. Klinička slika infekcije RSV-om

Većina djece koja su inficirana RSV-om, jednim od najčešćih virusnih uzročnika respiracijskih infekcija u djece do druge godine života, asimptomatska su ili imaju blaži oblik bolesti, dok 2 do 3 % djece bude hospitalizirano zbog teške kliničke slike infekcije (174).

Zbog interferencije virusa s imunološkom memorijom reinfekcije su česte, oko 36 % djece ima reinfekciju bar jednom tijekom zimskih mjeseci (175).

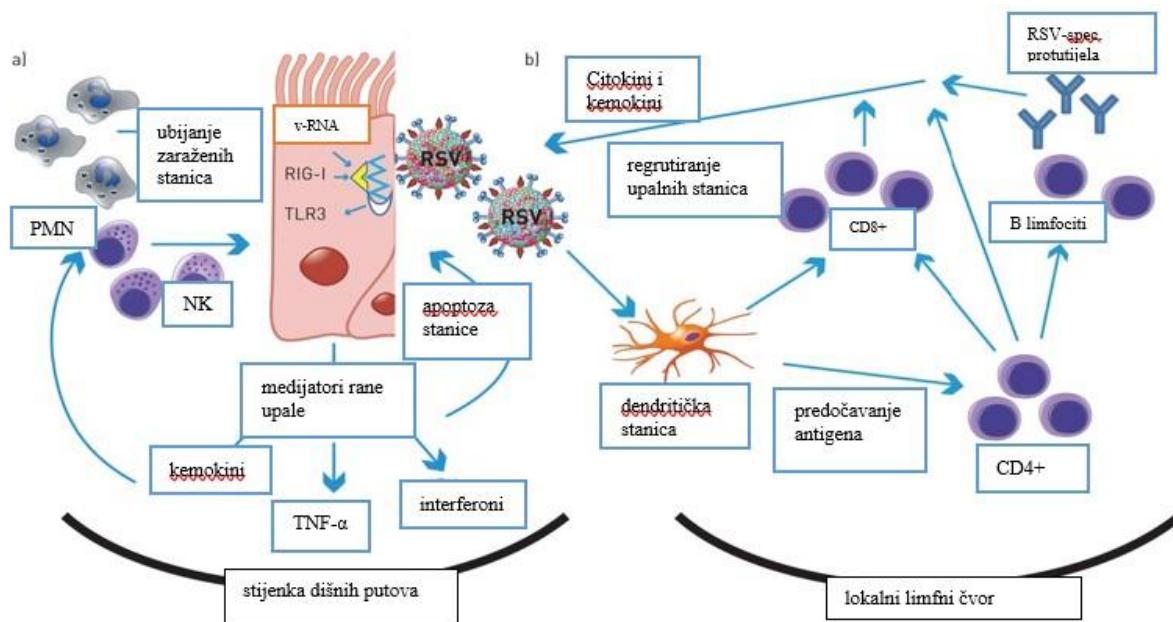
Blaža klinička slika uključuje rinoreju, kašalj, subfebrilitet (176), a teže kliničke slike bronhiolitis i pneumoniju (177). Posebno su teške infekcije RSV-om u djece s rizičnim čimbenicima kao što su nedonoščad i djeca s kompromitiranim kardiorespiracijskim i imunološkim sustavom u kojih se provodi preventivna terapija anti-RSV monoklonskim protutijelom (palivizumab) (178).

Studije koje su istraživale utjecaj monoklonskih protutijela na razvoj piskanja i/ili astme pokazala su da intervencije mogu biti od pomoći u selektiranoj skupini djece (179).

1.4.2. RSV-specifična protutijela

Dijagnoza infekcije RSV-om u akutnoj fazi temelji se na direktnoj detekciji virusa imunofluorescentnom metodom (DFA) ili upotrebom lančane reakcije polimerazom uz prethodnu reverznu transkripciju (RT-PCR), dok je indirektno moguće retrospektivno zaključiti o prisutnosti infekcije određivanjem porasta IgG protutijela u parnim serumima ELISA testom (180).

Weliver R. C. i suradnici detektirali su RSV-specifična IgE protutijela u respiracijskom traktu (nazofarinksu) (181, 182) i dokazali njihovu povezanost s plućnom funkcijom (183). U određenom postotku RSV-om inficirane djece detektirana su RSV-specifična IgE i IgG4 (184, 185) te IgG3 protutijela (186). Neki istraživači uspjeli su detektirati RSV-specifična IgE protutijela u nazofaringealnom sekretu, ali ne i u serumu (187). RSV-specifična IgE protutijela nađena su u serumu djece s astmom (188). U životinjskom modelu dokazano je da virusne infekcije indukcijom specifičnih IgE protutijela mogu potaknuti atopijski ciklus (izotipsko prekapćanje) te dovesti do razvoja alergijske senzibilizacije (189). RSV može otpočeti neposrednu reakciju preosjetljivosti preko indukcije RSV-specifičnih IgE protutijela što može za posljedicu imati recidivirajuća piskanja. To je pokazano u studiji u kojoj su praćena djeca nakon RSV bronhiolitisa (190). Jak IgG odgovor prethodi ili prati pojavu IgE na istu molekulu na koju je organizam senzibiliziran (191). Simultana indukcija RSV-specifičnih IgG4 uz RSV-specifična IgE protutijela sugerira da bi produkcija blokirajućih IgG4 protutijela mogla kontrolirati neželjene IgE-om posredovane alergijske simptome (185). Nakon akutne RSV infekcije RSV-specifična IgE i IgG4 protutijela bila su viša u djece koja su imala kliničku sliku piskanja (184). Reinfekcije su česte, a vode do akumulacije RSV-specifičnih protutijela (192).



Slika 1.2. RSV infekcija. Rossi GA, Colin AA. Infantile respiratory syncytial virus and human rhinovirus infections: respective role in inception and persistence of wheezing. Eur Respir J. 2015;45(3):774-89.

1.4.3. RSV i atopijske bolesti

Uzročno-posljedičnu povezanost između infekcije RSV-om i pojave recidivnog piskanja dokazuju i epidemiološke studije.

Prvi rad u kojem je opisana veza između bronhiolitisa i astme datira iz 1959. U toj studiji praćeno je 100 djece tijekom sedam godina od kojih je u 32 % postavljena dijagnoza astme (193). U istraživanju iz 1963. u kojem je retrogradno praćeno 104 djece s akutnim bronhiolitisom pronađena je incidencija astme od 25 % (194). Prvi specifičan opis veze između akutne RSV infekcije i trajnog piskanja opisan je 1971. u studiji u kojoj je praćeno 62 djece nakon akutne RSV infekcije, od kojih je 52 % imalo recidive piskanja (195).

Rezultati dugoročnog istraživanja u djece nakon RSV infekcije donjih dišnih puteva navode da je 75 % djece nastavilo piskati, 60 % s opstrukcijom dišnih puteva, a samo je 16 % imalo pozitivan odgovor na salbutamol dvije godine nakon akutne bolesti (196). U prospektivnom istraživanju (*Tucson Respiratory Study*) nađeno je da RSV infekcija donjih dišnih puteva povisuje rizik za piskanje do šeste godine, koji je perzistirao do 11. godine, ali više nije bio detektabilan s 13 godina

(170). Istraživanje na blizancima indicira da RSV povisuje rizik za piskanje kratkoročno, dok su dugoročni učinci upitni (197).

U nekih studija nije potvrđena povezanost RSV infekcije donjih dišnih puteva i atopije (197, 198, 199). U Tucson respiracijskoj studiji nije nađena poveznica između blage RSV infekcije i alergijske senzibilizacije (170). Sigurs N. i suradnici našli su povezanost između teške RSV infekcije koja je zahtijevala hospitalizaciju i alergijske senzibilizacije i astme u djece u dobi od sedam i pol, 13 i 18 godina (133, 161, 134). Forster J. i suradnici opisali su da djeca koja su imala povišen RSV-specifičan IgG u dobi od 12 mjeseci imaju dokazanu alergijsku senzibilizaciju u prvoj godini života, ali ne i kasnije (200). U *Childhood origins of asthma* (159) i *Childhood asthma* studiji (155) RSV i RV identificirani su kao rizični činitelji za dijagnozu astme, posebno u prisutnosti alergijske senzibilizacije. Predložena je „hipoteza dvostrukog hica“ kao primjera sinergističke interakcije između alergijske senzibilizacije i teške virusne infekcije donjih dišnih putova kao rizičnog činitelja za razvoj dječje astme (201).

S obzirom na težinu infekcije RSV-om povišen rizik za razvoj astme perzistirao je do odrasle dobi u djece koja su preboljela teški oblik RSV bronhiolitisa (134), dok je ta povezanost bila nesignifikantna do 13. godine u djece s blažim oblikom bolesti (170). Opisano je da težina infekcije i broj infekcija donjeg dišnog puta povisuju rizik za posljedični razvoj astme (155, 159, 202). U Tucson respiracijskoj studiji djeca s blagim oblikom bolesti imala su povišen rizik za recidivno piskanje do dobi od šest godina, koji je perzistirao do 11. godine (170).

S obzirom na dob akviriranja RSV infekcije opisano je da postoji veći rizik za razvoj astme što je dijete mlađe (203). Druge studije navode da dob akviriranja infekcije nema utjecaja (204), ali postoje i istraživanja koja povezuju stariju dob s većim rizikom za razvoj astme u budućnosti (205). Smatra se da je atopijska konstitucija bitan činitelj za pojavu astme nakon infekcije RSV-om (205). Rezultati studija koje ispituju dugoročan utjecaj RSV infekcije na plućnu funkciju i bronhalnu hiperreaktivnost ostaju kontradiktorni (179). Iz navedenoga proizlazi potreba za prospektivnim studijama koje bi ispitale uolikoj mjeri infekcija RSV-om tijekom prvih dviju godina života djeteta zajedno s drugim čimbenicima rizika utječe na razvoj alergijske senzibilizacije i alergijskih bolesti. Dodatno bi se pratili postojeći i tražili novi biomarkeri za razvoj alergijskih bolesti u djece. Preventivne mjere i adekvatna terapija primijenjena u ranom razdoblju života, imale bi dugoročno značajnu ulogu.

1.5. Biomarkeri

Biomarker je mjerljiv, kvantitativni biološki indikator koji pomaže dijagnostici, procjeni stadija bolesti, predikciji kliničkog ishoda i monitoriranju terapijskog odgovora (206). Označava objektivnu mjeru zdravlja ili bolesti.

Biomarkeri za astmu mogu biti mjereni u različitim uzorcima: sputumu, bronhoalveolarnom lavatu, biopatu bronhalne sluznice, kondenzatu izdahnutog zraka, krvi, serumu i urinu (207). Bronhoalveolarna lavaža (BAL) s bronhoskopijom i bronhalnom biopsijom zlatni je standard u otkrivanju alergijske upale i remodeliranja bronha u astmi, no pretraga je invazivna i slabo uporabljiva u svakodnevnom radu s djecom (208). Uzimanje inducirano iskašljaja je tehnički kompleksna pretraga, pogotovo u djece do osme godine života (209). Mjerenje frakcije dušikova oksida (FeNO) u izdahnutom zraku neinvazivna je i sigurna pretraga u djece koja omogućava opetovana mjerenja u svrhu monitoriranja progresije astme i odgovora na terapiju (54). Perifernu krv lako je uzorkovati u djece, no eozinofilija i neutrofilija u perifernoj krvi nisu toliko specifične u svrhu predikcije težine astme, poput onih u sputumu (54).

Poželjno je koristiti kombiniranu strategiju pri kojoj se biomarkeri analiziraju u vezi s kliničkim simptomima svakog pojedinog pacijenta kako bi se pokušalo što točnije odrediti endotip astme i kako bi se primijenili najprikladniji terapijski postupci (53).

Biomarkerima Th2 tipa alergijske upale smatraju se eozinofili u perifernoj krvi, ukupni IgE, specifični IgE, FeNO i periostin (53). U biomarkere non-Th2 tipa alergijske reakcije ubrajamo neutrofile u sputumu (53), IL-17, te slabi izazivač apoptoze nalik na *TNF- α* (TWEAK – tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis), i protein nalik hitinazi (YKL-40- chitinase-like protein) koji se istražuju (54).

1.5.1. Eozinofili

Eozinofili su pokretač Th2 upalnog odgovora i glavne efektorske stanice koje nakon aktivacije pridonose zadebljanju bazalne membrane, remodeliranju bronha, metaplaziji vrčastih stanica i održavanju kronične alergijske upale (210).

Apsolutni broj eozinofila u perifernoj krvi od 300/mcL ili od 2 do 3 % u sputumu, smatra se pragom za eozinofilnu upalu (211). Više od 4 % eozinofila u perifernoj krvi kriterij je uključen u prediktivni

indeks za astmu (API – Asthma Predictive Indeks) (212). Povišen broj eozinofila u perifernoj krvi viši od 400/mcL povezan je s višom stopom egzacerbacija teške astme (213).

Eozinofilija u perifernoj krvi, iako podložna utjecajima poput ekspozicije alergenima, infestacije parazitima i terapiji kortikosteroidima, dobro korelira s eozinofilijom u sputumu, više nego drugi biomarkeri, poput frakcije izdahnutog dušičnog oksida (FeNO) i periostina (214), iako ima i suprotnih spoznaja (215). Broj eozinofila u perifernoj krvi u ranom djetinjstvu povezan je s razvojem atopije (216), a eozinofilija u perifernoj krvi značajan je rizični čimbenik za predikciju perzistencije piskanja u školske djece (217). Perzistiranje eozinofilije u trajanju od četiri do šest tjedana nakon infekcije RSV-om s kliničkom slikom bronhitisa upućuje na povišen rizik za razvoj astme u predškolske i školske djece (218). Tijekom praćenja djece uključene u Tucson respiracijsku studiju do 11 godina starosti, nađena je pozitivna poveznica između astme i eozinofilije, a taj je odnos bio neovisan o atopiji (219). Eozinofilija u perifernoj krvi dobro korelira s težinom astme i bronhalnom hiperreakтивношću u djece (220).

Eozinofilija i povišen FeNO mogu biti indikativni za dobar odgovor na terapiju kortikosteroidima (221).

1.5.2. Imunoglobulin E

Ukupan imunoglobulin E (IgE) i IgE specifičan za alergene smatraju se biomarkerima atopije i izuzetno jakim poveznicama s razvojem astme u epidemiološkim studijama (3).

IgE je odgovoran za akutnu i kroničnu fazu alergijske upale (222). Uloga IgE-a u patogenezi atopije sadržana je u započinjanju i održavanju alergijske upale preko vezanja alergena na alergen-specifične IgE na senzibiliziranim efektorskim stanicama (223). Povišen ukupni IgE može ukazivati na atopiju, ali također može biti povišen i u nealergijskim stanjima. Stoga je uvijek potrebno odrediti i razinu IgE-a specifičnih za alergene (224).

Atopija je prepoznata kao rizičan čimbenik za početak i težinu astme (225), a alergijska senzibilizacija potvrđena pozitivnim specifičnim IgE ili prick testom marker je alergijske bolesti (226). U određivanju specifičnih IgE-a u serumu najčešće se upotrebljava metoda na hidrofilnom polimernom nosaču – ImmunoCAP te druge imunokemijske metode, primjerice Immulite (227).

Kožni test izvodi se prick ili ubodnom metodom na volarnoj strani podlaktice. Pozitivna reakcija sastoji se u pojavi urtike nakon 15 do 20 minuta koja je veličine ≥ 3 mm od negativne probe (228).

Prick test i koncentracija specifičnog IgE-a u serumu dobro koreliraju (4). Iako su manje osjetljivi, testovi mjerenja koncentracije specifičnog IgE-a imaju veću specifičnost od kožnog testa (227).

U dojenčadi su koncentracije ukupnog IgE-a niske, a s rastom dolazi do njegova porasta u krvi da bi oko devete godine vrijednosti postale usporedive s onima u odraslih (229). Dodig S. i suradnici su 2006. u Hrvatskoj definirali vrijednosti ukupnog IgE-a u djece i odraslih (230). Povišene vrijednosti ukupnog IgE-a te eozinofila iz krvi pupkovine povezuju se s povišenim rizikom za razvoj atopije (231). U dojenčadi s virusno induciranim bronhoopstrukcijama, povišen ukupni IgE rizičan je čimbenik za razvoj astme (136), dok povišen specifični IgE, pogotovo za inhalacijske alergene, dobro korelira s težinom astme u djece (232). Pozitivna korelacija između ukupnog IgE-a i eozinofila u bronhoalveolarnom lavatu (BAL) pronađena je u djece s astmom (233) te pozitivno korelira sa stupnjem težine astme (234). Ukupni IgE nije se pokazao dobrim biomarkerom u svrhu predikcije odgovora na terapijske intervencije u bolesnika s astmom (235).

I niske vrijednosti specifičnog IgE-a na alergene pšeničnog brašna, jaja ili inhalacijske alergene u djece mlađe od dvije godine ukazuju na rizik pojave alergije kasnije u životu (236). Koncentracija specifičnog IgE-a na inhalacijske alergene dobar je prediktor za prisutnost i perzistenciju astme u djece (237). Vjerojatnost za razvoj astme veća je u osoba senzibiliziranih na veći broj alergena (238). Povećan broj alergena na koje je dijete senzibilizirano tijekom praćenja, može upozoravati na pogoršanje stupnja težine astme (239).

1.5.3. FeNO

Frakcija izdahnutog dušikova oksida (FeNO) jedan je od neinvazivnih biomarkera u astmi (54). Dušični oksid (NO) signalna je molekula koju na odgovor proinflammatoryh citokina (IL4, IL13) iz L-arginina proizvode respiracijske epitelne stanice pomoću inducibilne NO sintetaze, a djeluje kao vazodilatator i bronhodilatator u plućima (240). Mjerenje je jednostavno, sigurno i standardizirano u školske djece (240, 241). Referentne vrijednosti za FeNO dostupne su za djecu stariju od četiri godine (242). U mlađe djece gornja granica bila je 15 ppb, a u adolescenata 25 ppb (242). Vrijednosti više od 35 ppb indikativne su za eozinofilnu upalu udruženu s bronhalnom hiperreaktivnošću i simptomima astme (241). Na vrijednosti FeNO-a utječe način prehrane, pušenje, atopija, terapija kortikosteroidima (241), debljina, spirometrija ili tjelesna aktivnost prije mjerenja, te kontaminacija nazalnim NO-om (243).

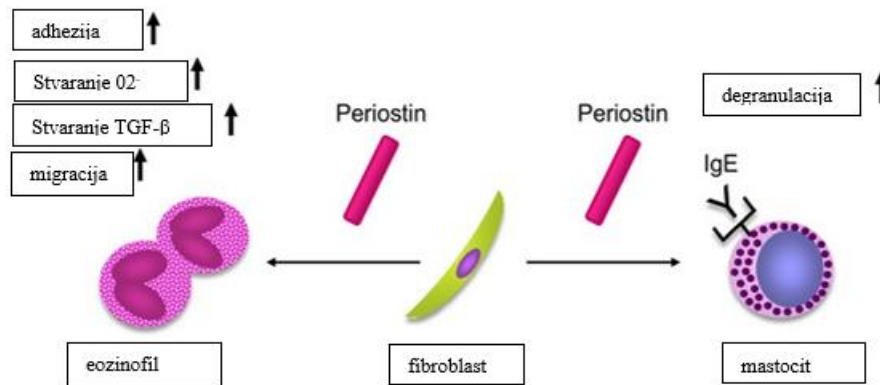
FeNO korelira s vrijednostima IgE-a, eozinofilijom i bronhalnom hiperreaktivnošću (244). U dječjoj je astmi FeNO prepoznat kao marker eozinofilne infiltracije dišnog puta, te se koristi pri prepoznavanju djece s alergijskom astmom i dobrim odgovorom na terapiju kortikosteroidima (241). FeNO u adolescenata korelira s povećanim brojem alergena na koji su senzibilizirani (245). Značajne korelacije nađene su između FeNO-a i forsiranog ekspiracijskog volumena u prvoj sekundi (FEV1) te između FeNO-a i forsiranog ekspiracijskog protoka pri 25 do 75 vitalnog kapaciteta (FEF25-75) (246). Promjene u vrijednostima FeNO-a uočene su prije umjerenih egzacerbacija (247). FeNO i periferna eozinofilija imaju visoku prediktivnu vrijednost za prepoznavanje pacijenata s lošijom kontrolom astme (248), ali ta je točnost manja kod djece koja dobivaju terapiju za astmu (245). Vrijednosti FeNO-a više su vezane uz atopiju nego uz kontrolu astme (249).

Neki autori navode da jedno mjerenje ima ograničenu prognostičku vrijednost i preporučuju ponavljana mjerenja tijekom vremena (246). Postoje značajne razlike u izmjerenim vrijednostima u iste osobe (250). Korelacije između simptoma i fluktuacija u vrijednostima FeNO-a daju relevantne podatke o težini i stupnju kontrole astme (251). Iako smjernice ne preporučuju uporabu FeNO-a u rutinskom vođenju djece s teškom astmom, on može biti od pomoći u stratifikaciji djece s eozinofilnom upalom (252).

1.5.4. Periostin

Periostin je protein izvanstaničnog matriksa, a izlučuju ga stanice bronhalnog epitela, endotela i glatkih mišićnih stanica, te plućni fibroblasti inducirani interleukinom 4 i 13 (interleukini Th2 odgovora). Djeluje na keratinocitima, promovira otpuštanje proinflamatornih citokina (timusni stromalni limfopoetin (TSLP) i IL-24) te regulira interakcije između epitelnih i mezenhimalnih stanica.

Smatra se biomarkerom koji odražava Th2 alergijsku upalu u atopijskim bolestima. Pojačava alergijsku upalu u plućima potičući stvaranje kemokina iz fibroblasta i medijator je mobilizacije eozinofila, regulacije produkcije sluzi, subepitelne fibroze i remodeliranja (253, 254).



Slika 1.3. Alergijska upala u koži (257)

Povezanost periostina s alergijskim bolestima prvi je put opisana 2006. godine (255).

Njegova povezanost s remodeliranjem i opstrukcijom protoka zraka u dišnim putevima opisana je u studijama u odraslih ljudi (256). Vrijednosti periostina u perifernoj krvi u odraslih pozitivno koreliraju s genskim profilom Th2 i eozinofilnom upalom u bronhima. U tom podtipu astme patogonomična je ekspresija triju gena na epitelnim stanicama bronha koji su inducibilni Th2 citokinima (IL-13): periostin (POSTN), regulator kloridnih kanala (CLCA1), inhibitor serpin peptidaze B (SERPINB2). Taj profil ekspresije gena na epitelnim stanicama bronha prisutan je u oko polovine pacijenata s astmom i pozitivno je povezan s eozinofilnom upalom dišnih putova (254). Studije ukazuju na ulogu periostina kao potencijalnog biomarkera za eozinofilnu upalu dišnih puteva (254). Opažena je umjerena do slaba korelacija između periostina i eozinofilije, FeNO-a i ukupnog IgE-a (257). Prisutnost komorbiditeta kao što su rinitis, rinosinuitis s polipima i bez polipa te atopijski dermatitis, mogu utjecati na razinu periostina u krvi (257).

Povišene vrijednosti periostina nađene su u djece s astmom (258), alergijskim rinitisom (259) i atopijskim dermatitisom (260). Istraživači u korejskoj studiji nisu našli povezanost periostina s alergijskom senzibilizacijom ili alergijskim rinitisom (261).

U djece su koncentracije periostina u serumu zbog rasta više nego u odraslih (255) te variraju ovisno o dobi. Periostin je marker rasta kostiju (248). Opisano je da zdrava djeca do pete godine života mogu imati više vrijednosti periostina u serumu od djece s atopijom, tako da se u toj dobnoj skupini ne može koristiti kao biomarker (259). Vrijednosti su mu visoke u dojenčadi, smanjuju se do sedme godine da bi potom rasle do 15 godine života (259). Ima studija koje ne navode značajne promjene vrijednosti periostina u odnosu na dob između šeste i 15. godine (262).

Uporaba periostina kao biomarkera za astmu u djece jeste kontradiktorna.

S obzirom na predikciju astme postoje istraživanja koja navode da je povišen periostin u dobi od dvije godine rizičan čimbenik za razvoj astme u školskoj dobi (263). Također su objavljene i studije koje nisu potvrdile da bi periostin učinjen u predškolskoj dobi mogao biti prediktivan za razvoj astme u djece školske dobi, a nije bilo ni razlike između periostina u djece s astmom i recidivnim piskanjem u predškolskoj i školskoj dobi (264).

Istraživanja u djece navode da je periostin povišen u djece s astmom, te značajno korelira s induciranom bronhalnom hiperreaktivnošću (262), umjereno s eozinofilijom u perifernoj krvi, razinom ukupnog IgE-a, specifičnog IgE na *Dermatophagoides pteronyssinus* (DP) (258). Drugi pak autori nisu potvrdili korelaciju periostina s eozinofilijom u perifernoj krvi, te frakcijom izdahnutog dušikova oksida (FeNO) u djece s astmom (265).

S obzirom na kontrolu astme objavljeni su rezultati koji upućuju da je periostin viši u djece tijekom egzacerbacije astme (266), ali i istraživanja koja negiraju činjenicu da periostin u serumu reflektira kontrolu astme (267, 268). Neke studije čak nalaze i niži periostin u djece s teškom nekontroliranom astmom nego s teškom kontroliranom astmom (269). Glede težine astme nije nađena povezanost periostina s teškom astmom (248, 267).

Dokazano je da djeca s bronhitisom uzrokovanim RSV-om imaju povišene vrijednosti periostina (270, 271).

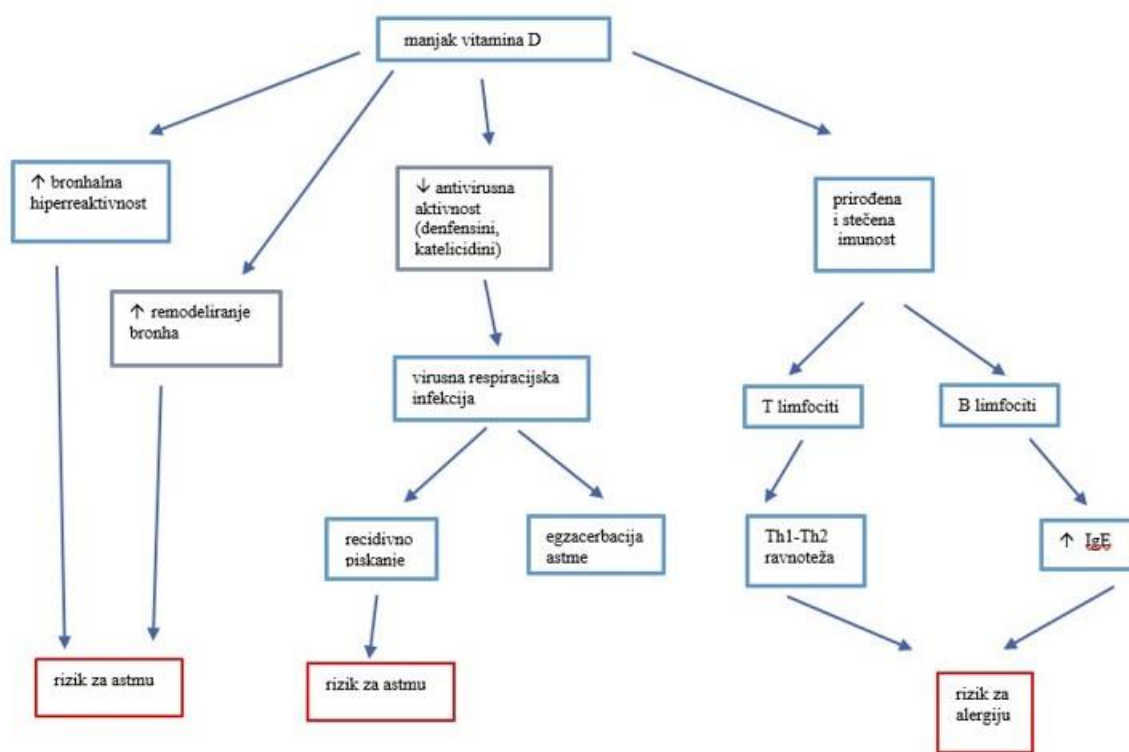
U predškolske djece s recidivnim piskanjem periostin je bio viši nego u zdravih kontrola, to veći u djece s dokazanom atopijom (272). Vrijednosti periostina u predškolske djece s pozitivnim i negativnim API nisu bili signifikantno različiti (273). Guvenir H. i sur. navode da se vrijednosti periostina u školskoj dobi nisu razlikovale između skupine djece s astmom i djece s prolaznim piskanjem (264).

1.5.5. Vitamin D

Sunčeva svjetlost i hrana izvor su vitamina D. Apsorpcija vitamina D iz hrane je ograničena, stoga njegova endogena sinteza iznosi oko 90 % od ukupne količine vitamina D u ljudskom tijelu (274). Ultraviolettne B zrake pretvaraju 7-dehidrokolesterol u previtamin D3 i potom vitamin D3 (275). Vitamin D metabolizira se u jetri u 25-hidroksivitamin D (25(OH)D), potom u bubrezima pomoću 1 α -hidroksilaze prelazi u svoj aktivni oblik 1,25-dihidroksivitamin D (1,25(OH)₂D) (275). Utjecaj

vrši preko specifičnog visoko afinitetnog receptora (VDR) (276). Receptor za vitamin D (VDR) prisutan je na gotovo svim stanicama imunološkog sustava kao što su T i B limfociti, neutrofil, makrofagi i dendritičke stanice (277).

Uloga vitamina D daleko je veća od održavanja homeostaze kalcija i fosfora te metabolizma kosti. Dokazano je da nedostatak vitamina D ima utjecaj i na bolesti koje nisu vezane uz koštani sustav (278). Vitamin D utječe na prirodni i stečeni imunitet, opisan je njegov imunomodulacijski utjecaj na ravnotežu Th1 i Th2 limfocita (279). Vitamin D također inhibira funkciju B limfocita i sekreciju IgE-a (280). U britanskoj kohortnoj studiji pronađene su više koncentracije IgE-a u djece koja su imala koncentracije vitamina u serumu manje od 25 i više od 135 ng/mL (281). Vitamin D utječe i izravno na dišne puteve preko VDR receptora koji se nalaze na glatkim mišićnim stanicama bronha, te inhibira proliferaciju mišićnih stanica i time utječe na remodeliranje bronha (282).



Slika 1.4. Potencijalne posljedice manjka vitamina D tijekom virusne respiracijske infekcije (288)

Istraživan je utjecaj vitamina D na prevenciju i liječenje alergijskih bolesti. Opisana je povezanost između koncentracije vitamina D i astme (283, 284), alergijskog rinitisa (285) i atopijskog

dermatitisa (286). Odnos između astme i koncentracije vitamina D ima oblik slova U, tako da i niske i visoke koncentracije nose rizik za razvoj alergije i astme (287). Deficijencija vitamina D može biti rizični čimbenik za recidivirajuće bronhopneumonije u djece, stoga se u tim slučajevima preporučuje određivanje razine vitamina D, te nadoknada u dozi prikladnoj za dob (288). Istraživanja navode da je razina vitamina D u djece od šest i 14 godina bila prediktivna za razvoj alergije i astme u toj dobi (289). Njegova razina također može utjecati na klinički tijek već postojeće astme, odnosno vitamin D ima obrnuto proporcionalan utjecaj na broj i težinu egzacerbacija te kontrolu bolesti (290), a deficijencija je povezana s nižim forsiranim vitalnim kapacitetom (FVC) i forsiranim ekspiracijskim volumenom u prvoj sekundi (FEV1) (291). Od svih atopijskih bolesti astma je u kontekstu manjka vitamina D najviše proučavana, dok učinak vitamina D na atopijski dermatitis i alergijski rinokonjunktivitis ostaje proturječan (292).

Vitamin D pokazuje i antiviralnu aktivnost. Respiracijski virusi (RV, RSV) smanjuju ekspresiju VDR mRNA u bronhalnim epitelnim stanicama, a u stanica tretiranim vitaminom D nađena je oslabljena replikacija RV-a kao i njegova sposobnost inficiranja tih istih stanica (293). Epidemiološke i opservacijske studije pokazale su jasnu povezanost između deficijencije vitamina D i virusnih respiracijskih infekcija, dok intervencijske studije o suplementaciji vitamina D imaju različite rezultate (288).

Za prevenciju u dojenčadi preporučuje se 400 do 1000 IU na dan, a u djece od navršene prve do 18. godine koja su rizična za deficijenciju vitamina D, od 600 do 1000 IU na dan (294). Za liječenje deficijencije preporučuju se doze od 2000 IU dnevno tijekom šest tjedana kako bi se dosegle vrijednosti vitamina D preko 30 ng/mL, a potom se daju doze za prevenciju (295). Studije do sada pokazuju različite rezultate efikasnosti vitamina D2 i D3 (295). Većina stručnjaka smatra koncentraciju vitamina D višom od 30 ng/mL dostatnom, dok se manjkom smatraju vrijednosti od 21 do 29 ng/mL, a nedostatkom vrijednosti manje od 20 ng/mL (296). Europsko društvo za pedijatrijsku gastroenterologiju i prehranu (ESPGHAN) dostatnom smatra koncentraciju višu od 50 nmol/L, a nižu od 25 nmol/L smatra teškim nedostatkom (297). Za konvertiranje iz ng/mL u nmol/L potrebno je iznos pomnožiti s 2,496. Trenutne preporuke za skrining vitamina D odnose se na djecu koja su rizična za deficijenciju vitamina D, a rizični su čimbenici debljina, tamna boja kože, boravak u zatvorenom prostoru, manjak sunca, upotreba krema protiv sunca, bolesti jetre, uporaba određenih lijekova kao što su rifampicin, glukokortikoidi i antikonvulzivi (298).

Rezultati studija zasada pokazuju da bi suplementacija vitamina D mogla imati ulogu u prevenciji razvoja alergijskih bolesti, no još nije moguće definitivno utvrditi utjecaj vitamina D na alergijske bolesti (299).

Iz navedenog proizlazi potreba za prospektivnim studijama koje bi ispitale u kolikoj mjeri infekcija RSV-om, tijekom prvih dviju godine života djeteta, zajedno s drugim čimbenicima rizika, utječe na razvoj alergijske senzibilizacije i alergijskih bolesti. Dodatno bi se pratili postojeći i tražili novi biomarkeri za razvoj alergijskih bolesti u djece. Preventivne mjere i adekvatna terapija primijenjena u ranom razdoblju života imale bi dugoročno značajnu korist za dijete, posebno za djecu s genskom predispozicijom za razvoj alergijskih bolesti.

2. HIPOTEZA

1. Postoji pozitivna povezanost između RSV-specifičnih IgE protutijela u serumu djece do navršene druge godine života i razvoja atopijskih bolesti (alergije na hranu, bronhopneumonije/astma, alergijski rinitis i rinokonjunktivitis i/ili atopijski dermatitis) u djece.
2. Postoji pozitivna korelacija između vrijednosti periotina u serumu i razvoja atopijskih bolesti kod djece u dobi od 10 godina.
3. Postoji negativna povezanost između razine vitamina D3 u serumu i razvoja atopijskih bolesti kod djece u dobi od 10 godina.

3. CILJ ISTRAŽIVANJA

Opći cilj

Utvrđiti prisutnost i utjecaj prenatalnih i postnatalnih čimbenika rizika te infekcije respiracijskim sincicijskim virusom (RSV-om) u ranoj životnoj dobi te istražiti moguće biomarkere za razvoj alergijske senzibilizacije i pojavu atopijskih bolesti.

Specifični ciljevi

Istražiti povezanost pojave RSV-specifičnih IgE, IgG3 i IgG4 protutijela u djece inficirane respiracijskim sincicijskim virusom u prvim dvjema godinama života na razvoj alergijske senzibilizacije i pojavnost atopijskih bolesti u dobi od jedne, dvije i 10 godina.

Istražiti ulogu periostina kao potencijalnog biomarkera i utjecaj vitamina D3 na razvoj atopijskih bolesti (bronhoopstrukcija/astme, alergijskog rinokonjunktivitisa, atopijskog dermatitisa) u djece u dobi od 10 godina.

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Ustroj studije

Istraživanje je opazajno kohortno, prospektivno (300).

Obuhvaćena je kohorta od 127 novorođene djece s područja Požeško-slavonske županije rođene u Općoj županijskoj bolnici Požega čiji su roditelji pristali sudjelovati u istraživanju. U dobi od godine dana evaluirano je 127 djece, u dobi od dvije godine 92 djece, a djeca su praćena do 10. godine života kada je evaluirano 72 djece.

Iz istraživanja su isključena nedonošena djeca, djeca s prirođenim malformacijama, imunodeficijencijama, autoimunim bolestima, bolestima hepatobilijarnog sustava i parazitozama.

4.2. Ispitanici (materijal)

Ispitanike sačinjava kohorta od 127 novorođenčadi rođene u Rodilištu Opće županijske bolnice Požega od srpnja 2009. do rujna 2010. godine. Na prenatalnim ginekološkim kontrolama majkama je ponuđeno i objašnjeno sudjelovanje u istraživanju. U kohortu su uključena djeca čije su majke pristale na sudjelovanje u istraživanju te potpisale informirani pristanak.

Prva faza istraživanja provedena je u dobi od jedne (N 127) i dvije godine života (N 92).

U drugoj fazi istraživanja (dob od oko 10 godina) uključeni su ispitanici za koje je dokazano da su tijekom prvih dviju godina života bili inficirani RSV-om (N 72).

Materijal čini krv prikupljena po rođenju iz umbilikalne vene nakon podvezivanja pupkovine, te krv u dobi od jedne, dvije i 10 godina upotrijebljena za laboratorijske analize.

4.3. Metode

Svakom se djetetu po porodu (Rodilište OŽB Požega) iz krvi pupkovine metodom aspiracije iglom iz umbilikalne vene uzorkovalo 3 mL krvi za određivanje apsolutnog broja eozinofila i ukupnog imunoglobulina E (IgE) koji su analizirani u OŽB Požega. Apsolutni broj eozinofila iz pune krvi određen je hematološkim analizatorom Abbott CD Ruby (Abbott Park, North Chicago, SAD) (301), a razina ukupnog Imunoglobulina E u serumu metodom elektrokemiluminiscencije (ECLIA

– electrochemiluminescence immunoassay) na imunoanalizatoru Cobas e411 (Roche Diagnostics, Tokyo, Japan) (302). Za svakog ispitanika uzeti su detaljni anamnestički podaci o pozitivnoj anamnezi za atopiju majke, oca, brata ili sestre, prenatalnim čimbenicima rizika (pušenje tijekom trudnoće, uporaba antibiotika). Zabilježeni su i sljedeći parametri: način poroda, gestacijska dob, porodna težina, porodna dužina, opseg glave, APGAR ocjena te komplikacije u novorođenačkoj dobi (perinatalna infekcija, hiperbilirubinemija).

S navršenom prvom godinom života, a potom i nakon navršene dvije godine života, učinjen je klinički pregled djeteta uz uzimanje anamnestičkih podataka i pregled medicinske dokumentacije te je uzorkovano 10 mL krvi (OŽB Požega) za određivanje apsolutnog broja eozinofila, ukupnog IgE-a (analizirano u OŽB Požega), specifičnih IgE-a na inhalacijske i nutritivne alergene (*Dermatophagoides pteronyssinus*, kućna prašina, mješavina peludi stabala (breza, javor, hrast, brijest, orah), mješavina peludi trava (oštrica, livadna mačica, livadna vlasnjača, livadna vlasulja, ljulj), mješavina peludi korova (ambrozija, pelin, tratinčica, maslačak, krkica), ambrozija, epitel mačke, psa, kravlje mlijeko, pšenično brašno, bjelanjak jajeta, kikiriki)) (analizirano u KBC Osijek) te RSV-specifičnih IgG, IgG3, IgG4 i IgE protutijela (analizirano u Centru za istraživanje i prijenos znanja u biotehnologiji Sveučilišta u Zagrebu). Uzorci seruma koji nisu analizirani odmah, zamrznuti su i čuvani do analize na -80 °C. Prikupljeni su anamnestički podaci o dužini dojenja, vremenu uvođenja dohrane, postnatalnoj ekspoziciji duhanskom dimu, izloženosti alergenima mačke i/ili psa, broju članova u kućanstvu, boravku djeteta u kolektivu, uz poseban osvrt na simptomatologiju pojavnosti atopijskih bolesti (alergija na hranu, atopijski dermatitis, epizode piskanja). U kliničkom pregledu zabilježena je pojava atopijskog dermatitisa, alergija na hranu i bronhoopstrukcija. Apsolutan broj eozinofila određen je hematološkim analizatorom Abbott CD Ruby (Abbott Park, North Chicago, SAD) (301), a ukupan IgE metodom elektrokemiluminiscencije (ECLIA – electrochemiluminescence immunoassay) na aparatu Cobas e411 (Roche Diagnostics, Tokyo, Japan) (302). Svi specifični IgE na alergene u djece u dobi od jedne godine analizirani su metodom enzimatske imunoreakcije (EIA – enzyme immunoassay) na imunološkom analizatoru Hytech 288 (Hycor Biomedical Agilent, Garden Grove, SAD) (232), a većina uzoraka u djece u dobi od dvije godine (80 %) analizirana je metodom kvantitativne kemiluminiscentne enzimatske imunoreakcije (CLEIA – chemiluminescent enzyme immunoassay) na imunološkom analizatoru IMMULITE 2000 analyzer (Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Njemačka) (232), dok je manji dio (20%) analiziran metodom enzimatske imunoreakcije (EIA –

enzime immunoassay) na imunološkom analizatoru Hytech 288 (Hycor Biomedical Agilent, Garden Grove, SAD). Rezultati dobiveni metodom EIA na Hytech aparatu koreliraju s rezultatima dobivenim na drugim analizatorima treće generacije (CAP) (232, 303, 304).

Određivanje RSV-specifičnih IgE, IgG, IgG3 i IgG4 protutijela učinjeno je izravnom ELISA metodom (305). Za oblaganje mikropločica (Greiner) korišten je gama ozračeni nativni RSV (Biorad) u 100 mM karbonatnom puferu. U određivanju RSV-specifičnih IgE protutijela, s obzirom na njihovu malu količinu u usporedbi s RSV-specifičnim IgG protutijelima, učinili smo uklanjanje IgG molekula pomoću rekombinantnog proteina G vezanog za agarozni gel slijedeći upute proizvođača (Protein Mods, LLC). Uzorci seruma očišćeni su od krioprecipitata centrifugiranjem 15 minuta na 1400 xg, a potom pomiješani s pripremljenim agaroz gelom. Nakon kontinuiranog vertikalnog miješanja na 4°C, tubice su centrifugirane 2 minute na 3000 xg. Supernatanti koji sadrže uzorke seruma iz kojih je uklonjena većina IgG molekula, premješteni su u nove tubice i razrijeđeni s 15 % BSA kako bi se postiglo razrjeđenje 1:16 originalnog seruma. Nakon blokiranja mikrotitarske su pločice obložene s 5 % BSA u PBS-u, dodani su uzorci razrijeđenih seruma i inkubirani 4 sata na 37 °C, nakon čega je izvršeno sekundarno bojenje poliklonalnim kozjim antiljudskim IgE HRP-konjugiranim protutijelima (Agisera). Kako su očekivane vrlo niske količine RSV-specifičnog IgE-a, dodatan korak učinjen je korištenjem ELAST® ELISA Amplification System (Perkin Elmer) koji koristi enzimski sustav za dodatno vezanje molekula biotina na vezane molekule protutijela, kako bi se pojačala detekcija kromogenog signala. Nakon dodatnog koraka vezanja streptavidina s HRP, dodan je TMB supstrat te je enzimatska reakcija zaustavljena stop otopinom (Southern Biotech). U određivanju RSV-specifičnih IgG protutijela i subklasa, nakon blokiranja mikrotitarske pločice 1 % BSA, razrijeđeni su uzorci seruma 1:301 (IgG) i 1:101 (IgG3, IgG4) inkubirani su 4 sata na 37 °C, a potom je izvršeno sekundarno bojanje poliklonalnim mišjim antiljudskim IgG, IgG3 i IgG4 HRP-konjugiranim protutijelima (Southern biotech). U detekciji RSV specifičnih IgG3 i IgG4 protutijela također je korišten dodatni korak korištenjem ELAST® ELISA Amplification System (Perkin Elmer) u svrhu pojačavanja detekcije kromogenog signala. TMB supstrat je dodan, a enzimatska reakcija zaustavljena stop otopinom (Southern Biotech). Absorbancija enzimskog produkta 450 nm s korekcijom na 650 nm mjerena je pomoću spektrofotometra (Thermo Scientific Multiskan SkyHigh Microplate Spectrophotometer). Rezultati su izraženi u NTU (NovaTec Units).

Druga faza istraživanja sastojala se u evaluaciji ispitanika u dobi od 10 godina. Učinjen je klinički pregled uz uzimanje anamnestičkih podataka te pregled medicinske dokumentacije. Roditelji su ispunili standardizirani ISAAC upitnik, uzorkovana je krv iz periferne vene za planirane laboratorijske analize, učinjen je kožni ubodni (prick) test, spirometrija i mjerenje FeNO-a.

Anamnestičkim podacima, uvidom u medicinsku dokumentaciju, kliničkim pregledom i standardiziranim ISAAC upitnikom utvrdili smo pojavnost atopijskih bolesti, bronhopneumonija/astme, alergijskog rinitisa i/ili rinokonjunktivitisa i atopijskog dermatitisa (306, 307). Iz periferne vene uzorkovano je 10 mL krvi, a serum za analize koje nisu učinjene odmah, spremljen je na -80°C . Iz pune krvi učinjena je analiza kompletne krvne slike te apsolutnog broja eozinofila (OŽB Požega), iz seruma je određen ukupni IgE (OŽB Požega), specifični IgE (*Dermatophagoides pteronyssinus*, epitel mačke, psa, pelud breze, lijeske, oštrice, ambrozije, pelina, alternarija, kladosporijum), periostin, vitamin D₂, D₃ te alkalna fosfataza (određivano u Dječjoj bolnici Srebrnjak). Prick (kožni ubodni) test učinjen je na sljedeće alergene: *Dermatophygoidea pteronyssinus*, epitel mačke, psa, pelud breze, lijeske, oštrice, mješavine trava (oštrica, livadna mačica, livadna vlasnjača, ljulj), oštrice, ambrozije i pelina. Kompletna krvna slika i apsolutan broj eozinofila određeni su hematološkim analizatorom Sysmex XN-1000 (Sysmex Corporation, Kobe, Japan) (308). Ukupni IgE analiziran je metodom elektrokemiluminiscencije (ECLIA-electrochemiluminescence immunoassay) na imunokemijskom analizatoru Cobas e601 (Roche Diagnostics Tokyo, Japan) (309). Specifični IgE na *Dermatophagoides pteronyssinus*, oštricu i ambroziju analizirani su metodom kvantitativne kemiluminiscentne enzimatske imunoreakcije (CLEIA, chemiluminescent enzyme immunoassay) korištenjem reagensa Allergen-Specific IgE 3g Allergy (Immulate, Siemens Healthcare) na uređaju IMMULITE® 2000 Xpi (Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Njemačka) (232), dok su ostali specifični IgE (epitel mačke, epitel psa, breza, lijeska, pelin, kladosporijum, alternarija) analizirani metodom standardiziranog sendvič fluorescentnog enzimskog imunoeseja (FEIA, fluoroenzyme immunoassay) korištenjem reagensa ImmunoCAP (Phadia AB, Thermo Fisher Scientific) na uređaju Phadia 100 Laboratory system (Phadia AB, Thermo Fisher Scientific, Waltham (MA), SAD) (232). Rezultati dobiveni metodama Immulate i ImunoCAP pokazali su se približno jednako osjetljivima i usporedivima, iako je nemoguća potpuna podudarnost rezultata (232, 310). Detekciju analita 25-OH-vitamina D₃ i 25-OH-vitamina D₂ vršili smo metodom tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti (HPLC – high performance liquid chromatography) korištenjem

komercijalnog kita Eureka 25-OH-Vitamin D3 i 25-OH-Vitamin D2 u plazmi UV FAST (EUREKA LAB DIVISION S.r.l. (Chiaravalle, Ancona, Italija), na uređaju 1260 Infinity Bio-Inert Quaternary HPLC (Agilent Technologies, Santa Clara (CA), SAD) (311). Za određivanje periostina u serumu koristili smo metodu ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), te reagens Human Periostin/OSF2 ELISA Kit PicoKine™ (Boster Biological Technology, Pleasanton, CA, SAD) prema uputama proizvođača (312). Alkalna fosfataza određena je metodom mjerenja brzine konverzije p-nitro-fenilfosfata (pNPP) u prisutnosti 2-amino-2-metil-1-propanola (AMP) pri pH 10,4, korištenjem Beckman Coulter ALP reagensa na uređaju Olympus AU680 Chemistry Analyzer (Beckman Coulter, Belpport (NY), SAD) (313). Kožno testiranje na inhalacijske alergene učinjeno je ubodnom (prick) metodom (314). Koristili smo ekstrakte alergena Diater Laboratorio De Diagnóstico Y Aplicaciones Terapeuticas SA, Madrid, Španjolska. Kao pozitivna kontrola korištena je otopina histamina (10 mg/mL), a kao negativna proba fiziološka otopina. Kapljica alergena nanošena je na kožu volarne strane podlaktice u razmacima od najmanje 2 cm. Ubod je učinjen standardiziranom lancetom (Stallerpoint) pod kutom od 90 °C. Nakon 20 minuta izmjeren je najveći promjer urtike. Najveći promjer urtike veći od 3 ili više mm od negativne probe procijenjen je kao pozitivan kožni test (315). Procijenili smo i rezultate kožnog ubodnog testa prema kožnom indeksu (skin index), tj. omjeru između najvećeg promjera urtike na alergen i histamin (316). Vrijednost kožnog indeksa veća od 0,6 smatrana je pozitivnom (317). Spirometrija i mjerenje frakcije izdahnutog dušikova oksida (FeNO) mjereni su na uređaju FeNO+ (Medisoft, Sorinnes, Belgija). Spirometrija je učinjena prema smjernicama Američkog torakalnog društva (ATS) i Europskog respiratornog društva (ERS) (318). FeNO je učinjen prema smjernicama Američkog torakalnog društva (ATS) (241). Podatke o pojavi simptoma astme, alergijskog rinitisa i atopijskog dermatitisa prikupili smo uzimanjem anamnestičkih podataka i analizom medicinske dokumentacije, kliničkim pregledom te pisanim standardiziranim ISAAC upitnikom.

Za navedene pretrage postoji odobrenje Etičkog povjerenstva Opće županijske bolnice Požega, Dječje bolnice Srebrnjak i Medicinskog fakulteta u Osijeku.

4.4. Statističke metode

S obzirom na neparametrijsku raspodjelu kontinuiranih podataka koja je provjerena Kolmogorov-Smirnovljevim testom, oni su prikazani kroz medijane i interkvartilne raspone, dok su kategorijski podaci u frekvencijama i odgovarajućim postocima. McNemarov test korišten je za analizu razlika raspodjele specifičnih IgE na alergene između prve i druge godine života. Fisher-Freeman-Haltonov test korišten je za analizu razlika u kategorijskim varijablama. Mann-Whitney U test korišten je za analizu razlika kontinuiranih varijabli između dviju skupina. Kendalovi koeficijenti korelacije tau_b korišteni su za analizu korelacije između serumskih biomarkera i kliničkih nalaza. Parcijalna korelacija korištena je kada je trebalo kontrolirati utjecaj pojedine varijable na korelacijski koeficijent. Binarnom logističkom regresijom analizirano je multivarijantno predviđanje pozitivnih ukupnih i/ili specifičnih IgE nalaza u odnosu na RSV-specifična protutijela. Sve p vrijednosti ispod 0,05 smatrane su značajnima. Svi statistički postupci učinjeni su s IBM SPSS Statistics verzijom 25.0.

5. REZULTATI

Tablica 5.1. Sociodemografske karakteristike uključenih ispitanika (1. godina N=127, 2. godina N=92) tijekom prve dvije godine života

		N	%	Medijan	25. centila	75. centila
Spol	Djevojčice	51	40,20 %			
	Dječaci	76	59,80 %			
Obiteljska anamneza	Negativna	60	47,20 %			
	Pozitivna	67	52,80 %			
Trajanje trudnoće (dani)				275,00	271,00	280,00
Porod	Vaginalan	95	74,80 %			
	SC	32	25,20 %			
Porodna težina (g)				3400,00	3100,00	3660,00
Porodna težina (cm)				49,00	48,00	50,00
Opseg glave (cm)				34,00	33,00	35,00
Patološka stanja u novorođenačkoj dobi	Uredna	76	59,80 %			
	Hiperbilirubinemija	19	15,00 %			
	Hiperbilirubinemija i infekcija	17	13,40 %			
	Asfiksija i infekcija	12	9,40 %			
	Apnea + pneumotoraks + infekcija	1	0,80 %			
	Konvulzije	2	1,60 %			
Životinje u 1. godini života	Ne	58	47,20 %			
	Da	65	52,80 %			
Životinje u 2. godini života	Ne	40	44,00 %			
	Da	51	56,00 %			
Broj odraslih osoba u kućanstvu (u 1. godini)				2,00	2,00	3,00
Broj djece u kućanstvu (u 1. godini)				2,00	1,00	2,00
Broj odraslih osoba u kućanstvu (u 2. godini)				2,00	2,00	3,00
Broj djece u kućanstvu (u 2. godini)				2,00	1,00	2,00
Jaslice	Ne	77	84,60 %			
	Da	14	15,40 %			
Pušenje majke tijekom trudnoće	Ne	96	75,60 %			
	Da	31	24,40 %			
Pušenje u kućanstvu	Ne	75	59,10 %			
	Da	52	40,90 %			
Isključivo dojenje (mjeseci)				3,00	0,00	6,00
Ukupno dojenje (mjeseci)				5,00	1,80	13,00

Većina ispitanika bili su dječaci – 76 (59,8 %), dok je obiteljska anamneza za atopiju bila pozitivna u 67 (52,8 %) svih uključenih ispitanika. Vaginalno je rođeno 95 (74,8 %) djece sa srednjom gestacijskom dobi (interkvartilnim rasponom) 275,0 (271,0 – 280,0) dana. Više od polovice ispitanika živjelo je uz životinje. Medijan trajanja isključivog dojenja bio je 3,0 (0,0 – 6,0) mjeseci.

Tablica 5.2. Sociodemografske karakteristike uključenih ispitanika (N=72) u dobi od 10 godina

		N	%	Medijan	25. centila	75. centila
Spol	Djevojčice	30	41,67 %			
	Dječaci	42	58,33 %			
Obiteljska anamneza	Negativna	28	38,89 %			
	Pozitivna	44	61,11 %			
Trajanje trudnoće (dani)				274,0	271,0	280,0
Porod	Vaginalan	53	73,61 %			
	SC	19	26,39 %			
Porodna težina (g)				3405,0	3150,0	3680,0
Porodna dužina (cm)				50,0	48,5	50,0
Opseg glave (cm)				34,5	33,5	35,0
Patološka stanja u novorođenačkoj dobi	Uredna	43	59,72 %			
	Hiperbilirubinemija	13	18,06 %			
	Hiperbilirubinemija i infekcija	12	16,67 %			
	Asfiksija i infekcija	2	2,78 %			
	Apnea + pneumotoraks + infekcija	1	1,39 %			
	Konvulzije	1	1,39 %			
Životinje u 1. godini života	Ne	30	42,25 %			
	Da	41	57,75 %			
Životinje u 2. godini života	Ne	32	45,07 %			
	Da	39	54,93 %			
Broj odraslih osoba u kućanstvu (u 1. godini)				2,0	2,0	2,0
Broj djece u kućanstvu (u 1. godini)				2,0	1,0	2,0
Broj odraslih osoba u kućanstvu (u 2. godini)				2,0	2,0	2,0
Broj djece u kućanstvu (u 2. godini)				2,0	1,0	3,0
Jaslice	Ne	62	87,32 %			
	Da	9	12,68 %			
Pušenje majke tijekom trudnoće	Ne	52	72,22 %			
	Da	20	27,78 %			
Pušenje u kućanstvu	Ne	43	59,72 %			
	Da	29	40,28 %			
Isključivo dojenje (mjeseci)				3,0	0,0	6,0
Ukupno dojenje (mjeseci)				4,5	2,0	12,8

Većina ispitanika bili su dječaci – 42 (58,3 %), dok je obiteljska anamneza za atopiju bila pozitivna u 44 (61,1 %) svih uključenih pacijenata. Vaginalno je rođeno 53 (73,6 %) djece sa srednjom gestacijskom dobi (interkvartilnim rasponom) 274,0 (271,0 – 280,0) dana. Više od polovice ispitanika živjelo je uz životinje. Medijan trajanja isključivog dojenja bio je 3,0 (0,0 – 6,0) mjeseci.

Tablica 5.3. Kliničke i laboratorijske karakteristike uključenih ispitanika (1. godina N=127, 2. godina N=92) tijekom prve dvije godine života

		N	%	Medijan	25. centila	75. centila
Atopijski dermatitis	Ne	108	85,0 %			
	Da	19	15,0 %			
Bronhoopstrukcije	Ne	83	65,4 %			
	Jednom	28	22,0 %			
	Recidivirajuće (≥ 2)	16	12,6 %			
Alergije na hranu	Ne	122	96,1 %			
	Da	5	3,9 %			
IgE u krvi pupkovine (IU/mL)				0,1	0,0	0,4
Eozinofili u krvi pupkovine (mCL)				503,0	324,0	697,0
Ukupni IgE – 1. godina (IU/mL)				12,3	5,3	27,7
Apsolutan broj eozinofila – 1. godina (mCL)				247,0	158,0	347,0
Ukupni IgE – 2. godina (IU/mL)				23,0	9,0	70,5
Apsolutan broj eozinofila – 2. godina (mCL)				227,0	149,0	371,0
RSV-specifična IgG protutijela – 1. godina	Negativna	16	12,8 %			
	Pozitivna	109	87,2 %			
RSV-specifična IgE protutijela – 1. godina	Negativna	107	85,6 %			
	Pozitivna	18	14,4 %			
RSV-specifična IgG3 protutijela – 1. godina	Negativna	21	16,8 %			
	Pozitivna	104	83,2 %			
RSV-specifična IG4 protutijela – 1. godina	Negativna	62	50,0 %			
	Pozitivna	62	50,0 %			
RSV-specifična IgG protutijela – 2. godina	Negativna	5	5,7 %			
	Pozitivna	82	94,3 %			
RSV-specifična IgE protutijela – 2. godina	Negativna	81	93,1 %			
	Pozitivna	6	6,9 %			
RSV-specifična IgG3 protutijela – 2. godina	Negativna	6	6,9 %			
	Pozitivna	81	93,1 %			
RSV-specifična IgG4 protutijela – 2. godina	Negativna	37	42,5 %			
	Pozitivna	50	57,5 %			
Pozitivan ukupni i/ili specifični IgE- 1. i 2. godina	Ne	54	42,9 %			
	Da	72	57,1 %			

Atopijski dermatitis bio je prisutan u 19 (15,0 %), recidivirajuće bronhoopstrukcije u 16 (12,6 %) i alergije na hranu u 5 (3,9 %) ispitanika. Najveća prevalencija RSV-specifičnih protutijela bila je među IgG protutijelima u dobi od jedne godine – 109 (87,2 %), a u dobi od dvije godine – 82 (94,3 %). Slični rezultati zabilježeni su u RSV-specifičnim IgG3 protutijelima tijekom obje godine. Najniža prevalencija pozitivnih nalaza bila je među RSV-specifičnim IgE protutijelima u dobi od godinu dana– 18 (14,4%), te u dobi od dvije godine 6 (6,9%).

Tablica 5.4. Kliničke i laboratorijske karakteristike uključenih ispitanika (N 72) tijekom 10 godina života

		N	%	Medi- jan	Percen- tile 25	Percen- tile 75
Muški spol	Ženski	30	41,7 %			
	Muški	42	58,3 %			
Recidivirajuće bronhoopstrukcije od 2. do 10. godine	Ne	50	69,4 %			
	Da	22	30,6 %			
Recidivirajuće bronhoopstrukcije od 2. do 10. godine u posljednjih 12 mjeseci	Ne	57	79,2 %			
	Da	15	20,8 %			
Recidivirajuće bronhoopstrukcije od rođenja do 2. godine	Ne	60	83,3 %			
	Da	12	16,7 %			
Atopijski dermatitis	Ne	54	75,0 %			
	Da	18	25,0 %			
Atopijski dermatitis u posljednjih 12 mjeseci	Ne	65	90,3 %			
	Da	7	9,7 %			
Alergijski rinitis	Ne	40	55,6 %			
	Da	32	44,4 %			
Alergijski rinitis u posljednjih 12 mjeseci	Ne	43	59,7 %			
	Da	29	40,3 %			
Alergijski rinokonjunktivitis	Ne	58	80,6 %			
	Da	14	19,4 %			
Alergijski rinokonjunktivitis u posljednjih 12 mjeseci	Ne	59	81,9 %			
	Da	13	18,1 %			

		N	%	Medi- jan	Percen- tile 25	Percen- tile 75
Skupine	Povišen samo ukupni IgE s 10 godina	6	8,3 %			
	Monosenzibilizacija (jedan pozitivan spec. IgE) s 10 godina	20	27,8 %			
	Polisenzibilizacija (više pozitivnih spec. IgE-a) s 10 godina	24	33,3 %			
	Negativan ukupni IgE i spec. IgE s 10 godina	22	30,6 %			
Eo >300/mcL	Ne	50	69,4 %			
	Da	22	30,6 %			
FeNO (ppb)				8	6	13
Vitamin D (mcg/mL)				21	16	25
Periostin (ng/mL)				30,47	24,41	38,10
Apsolutan broj eozinofila (mcL) – 10. godina				200,00	120,00	330,00
Ukupni IgE (IU/mL) – 10. godina				75,13	39,01	238,50

Recidivirajuće bronhoopstrukcije bile su prisutne u 22 (30,6 %), atopijski dermatitis u 18 (25,0 %), alergijski rinitis u 32 (44,4 %) i rinokonjunktivitis u 14 (19,4 %) ispitanika.

Tablica 5.5. Povezanost rizičnih čimbenika s kliničkom slikom recidivirajućih bronhoopstrukcija: Kendallov tau_b korelacijski koeficijent.

		Recidivirajuće bronho- opstrukcije (od 2. do 10. god.)	Recidivirajuće bronho- opstrukcije (od 2. do 10. god.) u posljednjih 12 mjeseci	Recidivirajuće bronho- opstrukcije (do 2. god.)	Bronho- opstrukcije (u 1. god.)	Bronho- opstrukcije (u 2. god.)
Muški spol	Korelacijski koeficijent	0,194	0,087	0,076	0,155	0,163
	P	0,103	0,465	0,524	0,177	0,162
	N	72	72	72	72	72
Pozitivna obiteljska anamneza	Korelacijski koeficijent	0,220	0,129	0,051	0,130	0,138
	P	0,064	0,278	0,668	0,256	0,234
	N	72	72	72	72	72
Lijekovi u trudnoći	Korelacijski koeficijent	0,042	-0,117	0,062	0,106	0,022
	P	0,724	0,325	0,601	0,357	0,853
	N	72	72	72	72	72
Carski rez	Korelacijski koeficijent	0,082	0,081	-0,014	-0,050	-0,187
	P	0,491	0,496	0,905	0,661	0,107
	N	72	72	72	72	72
Trajanje gestacije (dani)	Korelacijski koeficijent	-0,135	-0,115	-0,053	-0,151	-0,058
	P	0,177	0,251	0,596	0,118	0,554
	N	72	72	72	72	72
Porodna težina (g)	Korelacijski koeficijent	-0,130	-0,079	-0,084	0,014	-0,224
	P	0,183	0,421	0,389	0,882	0,020
	N	72	72	72	72	72
Porodna dužina (cm)	Korelacijski koeficijent	-0,206	-0,128	-0,071	-0,030	-0,228
	P	0,052	0,226	0,504	0,771	0,028
	N	72	72	72	72	72
Opseg glave (cm)	Korelacijski koeficijent	-0,077	-0,038	0,031	0,110	-0,170
	P	0,460	0,714	0,765	0,273	0,096
	N	72	72	72	72	72
Patološka stanja u novorođenačkoj dobi	Korelacijski koef.	0,254	0,346	-0,139	-0,102	-0,025
	P	0,032	0,004	0,240	0,376	0,830
	N	72	72	72	72	72
Životinje u 1. godini života	Korelacijski koef.	-0,008	-0,078	-0,223	-0,116	-0,132
	P	0,947	0,516	0,062	0,313	0,257
	N	71	71	71	71	71
Životinje u 2. godini života	Korelacijski koef.	-0,033	-0,049	-0,196	-0,084	-0,105
	P	0,781	0,681	0,101	0,466	0,367
	N	71	71	71	71	71

Prisutnost patoloških stanja u novorođenačkoj dobi pozitivno je povezana s pojavnošću recidivirajućih bronhoopstrukcija u djece od druge do 10. godine ($\tau_b = 0,254$, $p = 0,032$) te recidivirajućih bronhoopstrukcija od druge do 10. godine u posljednjih 12 mjeseci ($\tau_b = 0,346$, $p = 0,004$). Veća porodna težina negativno je povezana s pojavom bronhoopstrukcija tijekom druge godine života ($\tau_b = -0,224$, $p = 0,020$). Veća porodna dužina negativno je povezana s pojavom bronhoopstrukcija tijekom druge godine života ($\tau_b = -0,228$, $p = 0,028$).

Tablica 5.6. Povezanost sociodemografskih rizičnih čimbenika s razvojem kliničke slike recidivirajućih bronhoopstrukcija: Kendallov tau_b korelacijski koeficijent.

		Recidivirajuće bronhoopstrukcije (od 2. do 10. god.)	Recidivirajuće bronhoopstrukcije (od 2. do 10. god.) u posljednjih 12 mjeseci	Recidivirajuće bronhoopstrukcije (do 2. god.)	Bronho- opstrukcije (u 1. god.)	Bronho- opstrukcije (u 2. god.)
Broj odraslih osoba u kućanstvu (u 1. godini)	Korelacijski koeficijent	0,105	0,165	-0,180	-0,129	0,001
	P	0,373	0,161	0,128	0,258	0,992
	N	67	67	67	67	67
Broj djece u kućanstvu (u 1. godini)	Korelacijski koeficijent	0,131	0,045	0,027	0,175	-0,014
	P	0,258	0,699	0,813	0,115	0,899
	N	67	67	67	67	67
Broj odraslih osoba u kućanstvu (u 2. godini)	Korelacijski koeficijent	0,105	0,165	-0,180	-0,129	0,001
	P	0,373	0,161	0,128	0,258	0,992
	N	67	67	67	67	67
Broj djece u kućanstvu (u 2. godini)	Korelacijski koeficijent	0,148	0,073	0,055	0,198	0,017
	P	0,200	0,528	0,636	0,075	0,879
	N	67	67	67	67	67
Jaslice	Korelacijski koeficijent	-0,061	0,024	0,054	0,098	0,149
	P	0,607	0,841	0,651	0,395	0,204
	N	71	71	71	71	71
Otkada pohada jaslice (dob u mjesecima)	Korelacijski koeficijent	0,382	0,382	-0,191	-0,367	-0,191
	P	0,196	0,196	0,518	0,191	0,507
	N	11	11	11	11	11
Pušenje majke u trudnoći	Korelacijski koeficijent	-0,142	-0,013	-0,111	0,029	-0,048
	P	0,231	0,915	0,350	0,804	0,679
	N	72	72	72	72	72
Pušenje ukućana	Korelacijski koeficijent	-0,114	-0,142	-0,139	-0,045	-0,105
	P	0,335	0,230	0,240	0,694	0,368
	N	72	72	72	72	72
Isključivo dojenje (mjeseci)	Korelacijski koeficijent	-0,297	-0,189	-0,154	-0,238	-0,116
	P	0,005	0,074	0,144	0,020	0,263
	N	70	70	70	70	70
Ukupno dojenje (mjeseci)	Korelacijski koeficijent	-0,238	-0,140	-0,102	-0,156	-0,101
	P	0,016	0,157	0,304	0,103	0,297
	N	72	72	72	72	72

Pojava bronhoopstrukcija u prvoj godini života negativno je povezana s duljinom isključivog dojenja ($\tau_b = -0,238$, $p = 0,020$), kao i recidivirajuće bronhoopstrukcije od druge do 10. godine ($\tau_b = -0,297$, $p = 0,005$). Recidivirajuće bronhoopstrukcije od druge do 10. godine negativno su povezane s duljim ukupnim trajanjem dojenja ($\tau_b = -0,238$, $p = 0,016$).

Tablica 5.7. Povezanost rizičnih čimbenika s razvojem kliničke slike atopijskog dermatitisa u dobi od 10 godina: Kendallov τ_b korelacijski koeficijent.

		Atopijski dermatitis	Atopijski dermatitis u posljednjih 12 mjeseci
Muški spol	Korelacijski koeficijent	-0,033	-0,198
	P	0,784	0,095
	N	72	72
Pozitivna obiteljska anamneza	Korelacijski koeficijent	0,132	0,166
	P	0,268	0,163
	N	72	72
Lijekovi u trudnoći	Korelacijski koeficijent	0,048	0,038
	P	0,685	0,750
	N	72	72
Carski rez	Korelacijski koeficijent	-0,055	-0,090
	P	0,646	0,448
	N	72	72
Trajanje gestacije (dani)	Korelacijski koeficijent	-0,173	0,146
	P	0,085	0,145
	N	72	72
Porodna težina (g)	Korelacijski koeficijent	0,036	0,085
	P	0,711	0,387
	N	72	72
Porodna dužina (cm)	Korelacijski koeficijent	0,014	0,015
	P	0,894	0,884
	N	72	72
Opseg glave (cm)	Korelacijski koeficijent	-0,021	0,027
	P	0,838	0,794
	N	72	72
Patološka stanja u novorođenačkoj dobi	Korelacijski koeficijent	-0,016	0,017
	P	0,890	0,884
	N	72	72
Životinje u 1. godini života	Korelacijski koeficijent	0,105	0,092
	P	0,379	0,443
	N	71	71
Životinje u 2. godini života	Korelacijski koeficijent	0,137	0,110
	P	0,250	0,359
	N	71	71

Nije bilo statistički značajnih povezanosti.

Tablica 5.8. Povezanost sociodemografskih rizičnih čimbenika s razvojem kliničke slike atopijskog dermatitisa u dobi od 10 godina: Kendallov tau_b korelacijski koeficijent.

		Atopijski dermatitis	Atopijski dermatitis u posljednjih 12 mjeseci
Broj odraslih osoba u kućanstvu (u 1. godini)	Korelacijski koeficijent	0,118	0,160
	P	0,316	0,176
	N	67	67
Broj djece u kućanstvu (u 1. godini)	Korelacijski koeficijent	0,187	0,162
	P	0,104	0,161
	N	67	67
Broj odraslih osoba u kućanstvu (u 2. godini)	Korelacijski koeficijent	0,118	0,160
	P	0,316	0,176
	N	67	67
Broj djece u kućanstvu (u 2. godini)	Korelacijski koeficijent	0,207	0,152
	P	0,073	0,187
	N	67	67
Jaslice	Korelacijski koeficijent	0,070	0,158
	P	0,559	0,186
	N	71	71
Otkada pohađa jaslice (dob u mjesecima)	Korelacijski koeficijent	0,364	0,382
	P	0,218	0,196
	N	11	11
Pušenje majke u trudnoći	Korelacijski koeficijent	-0,143	0,006
	P	0,228	0,961
	N	72	72
Pušenje ukućana	Korelacijski koeficijent	-0,213	-0,078
	P	0,073	0,509
	N	72	72
Isključivo dojenje (mjeseci)	Korelacijski koeficijent	0,078	0,088
	P	0,459	0,407
	N	70	70
Ukupno dojenje (mjeseci)	Korelacijski koeficijent	0,081	0,083
	P	0,416	0,402
	N	72	72

Nije bilo statistički značajnih povezanosti.

Tablica 5.9. Povezanost rizičnih čimbenika s razvojem kliničke slike alergijskog rinitisa i rinokonjunktivitisa u dobi od 10 godina: Kendallov tau_b korelacijski koeficijent.

		Alergijski rinitis	Alergijski rinitis u posljednjih 12 mjeseci	Alergijski rinokonjunktivitis	Alergijski rinokonjunktivitis u posljednjih 12 mjeseci
Muški spol	Korelacijski koeficijent	0,076	0,005	0,059	0,104
	P	0,524	0,968	0,617	0,382
	N	72	72	72	72
Pozitivna obiteljska anamneza	Korelacijski koeficijent	0,140	0,190	0,032	0,004
	P	0,238	0,109	0,787	0,972
	N	72	72	72	72
Lijekovi u trudnoći	Korelacijski koeficijent	0,143	0,062	-0,014	0,023
	P	0,229	0,600	0,908	0,846
	N	72	72	72	72
Carski rez	Korelacijski koeficijent	-0,028	0,022	0,184	0,211
	P	0,812	0,851	0,122	0,076
	N	72	72	72	72
Trajanje gestacije (dani)	Korelacijski koeficijent	0,005	-0,004	0,026	0,025
	P	0,959	0,968	0,792	0,803
	N	72	72	72	72
Porodna težina (g)	Korelacijski koeficijent	-0,068	-0,039	0,045	0,031
	P	0,489	0,692	0,644	0,753
	N	72	72	72	72
Porodna dužina (cm)	Korelacijski koeficijent	-0,126	-0,084	0,079	0,065
	P	0,235	0,426	0,456	0,537
	N	72	72	72	72
Opseg glave (cm)	Korelacijski koeficijent	-0,013	-0,022	0,136	0,123
	P	0,904	0,829	0,191	0,237
	N	72	72	72	72
Patološka stanja u novorođenačkoj dobi	Korelacijski koeficijent	0,177	0,192	0,097	0,130
	P	0,135	0,106	0,412	0,274
	N	72	72	72	72
Životinje u 1. godini života	Korelacijski koeficijent	-0,052	-0,127	-0,149	-0,111
	P	0,665	0,290	0,211	0,353
	N	71	71	71	71
Životinje u 2. godini života	Korelacijski koeficijent	-0,002	-0,022	-0,049	-0,084
	P	0,989	0,854	0,681	0,485
	N	71	71	71	71

Nije bilo statistički značajnih povezanosti.

Tablica 5.10. Povezanost sociodemografskih rizičnih čimbenika s razvojem kliničke slike alergijskog rinitisa i rinokonjunktivitisa u dobi od 10 godina: Kendallov tau_b korelacijski koeficijent.

		Alergijski rinitis	Alergijski rinitis u posljednjih 12 mjeseci	Alergijski rinokonjunktivitis	Alergijski rinokonjunktivitis u posljednjih 12 mjeseci
Broj odraslih osoba u kućanstvu (u 1. godini)	Korelacijski koeficijent	-0,031	-0,046	0,019	0,040
	P	0,792	0,696	0,873	0,734
	N	67	67	67	67
Broj djece u kućanstvu (u 1. godini)	Korelacijski koeficijent	-0,106	-0,035	-0,020	-0,024
	P	0,360	0,759	0,865	0,833
	N	67	67	67	67
Broj odraslih osoba u kućanstvu (u 2. godini)	Korelacijski koeficijent	-0,031	-0,046	0,019	0,040
	P	0,792	0,696	0,873	0,734
	N	67	67	67	67
Broj djece u kućanstvu (u 2. godini)	Korelacijski koeficijent	-0,062	0,012	-0,038	-0,041
	P	0,590	0,917	0,740	0,719
	N	67	67	67	67
Jaslice	Korelacijski koeficijent	-0,079	-0,048	-0,082	-0,071
	P	0,507	0,691	0,490	0,553
	N	71	71	71	71
Otkada pohađa jaslice (dob u mjesecima)	Korelacijski koeficijent	0,629	0,629	0,462	0,462
	P	0,033	0,033	0,119	0,119
	N	11	11	11	11
Pušenje majke u trudnoći	Korelacijski koeficijent	0,194	0,123	0,009	0,031
	P	0,102	0,300	0,942	0,792
	N	72	72	72	72
Pušenje ukućana	Korelacijski koeficijent	-0,051	-0,097	-0,117	-0,091
	P	0,669	0,414	0,323	0,443
	N	72	72	72	72
Isključivo dojenje (mjeseci)	Korelacijski koeficijent	-0,208	-0,222	-0,018	-0,058
	P	0,049	0,035	0,863	0,584
	N	70	70	70	70
Ukupno dojenje (mjeseci)	Korelacijski koeficijent	-0,141	-0,141	-0,041	-0,074
	P	0,154	0,154	0,679	0,455
	N	72	72	72	72

Alergijski rinitis u djece u dobi od 10 godina negativno je povezan s duljinom isključivog dojenja (tau_b = -0,208, p = 0,049), kao i prisutnost simptoma alergijskog rinitisa u posljednjih 12 mjeseci (tau_b = -0,222, p = 0,035). Starija dob početka pohađanja jaslica pozitivno je povezana s

pojavnošću alergijskog rinitisa u djece u dobi od 10 godina ($\tau_b = 0,629$, $p=0,033$) i simptomima alergijskog rinitisa u posljednjih 12 mjeseci ($\tau_b = 0,629$, $p = 0,033$).

Tablica 5.11. Opisna statistika s obzirom na vrstu vode za piće tijekom djetinjstva od rođenja do 10. godine života

		N	%
voda (rođenje do 1. godina)	vodovodna	50	69,4 %
	bunarska	19	26,4 %
	kombinacija	3	4,2 %
voda (1. do 2. godine)	vodovodna	48	66,7 %
	bunarska	20	27,8 %
	kombinacija	4	5,6 %
voda (2. do 5. godina)	vodovodna	48	66,7 %
	bunarska	20	27,8 %
	kombinacija	4	5,6 %
voda (5. do 10. godina)	vodovodna	49	68,1 %
	bunarska	19	26,4 %
	kombinacija	4	5,6 %

Tablica 5.12. Razlike u zastupljenosti recidivirajućih bronhoopstrukcija s obzirom na vrstu vode za piće tijekom djetinjstva u djece u dobi od 10 godina: Fisher-Freeman-Haltonov test.

		Recidivirajuće bronhoopstrukcije u 10. god.				P
		Ne		Da		
		N	%	N	%	
voda (rođenje do 1. godina)	vodovodna	35	70,0 %	15	68,2 %	0,431
	bunarska	12	24,0 %	7	31,8 %	
	kombinacija	3	6,0 %	0	0,0 %	
voda (1. do 2. godina)	vodovodna	33	66,0 %	15	68,2 %	0,376
	bunarska	13	26,0 %	7	31,8 %	
	kombinacija	4	8,0 %	0	0,0 %	
voda (2. do 5. godina)	vodovodna	33	66,0 %	15	68,2 %	0,376
	bunarska	13	26,0 %	7	31,8 %	
	kombinacija	4	8,0 %	0	0,0 %	
voda (5. do 10. godina)	vodovodna	33	66,0 %	16	72,7 %	0,392
	bunarska	13	26,0 %	6	27,3 %	
	kombinacija	4	8,0%	0	0,0 %	

Nije bilo statistički značajnih razlika.

Tablica 5.13. Razlike u zastupljenosti recidivirajućih bronhoopstrukcija u zadnjih 12 mjeseci u djece u dobi od 10 godina s obzirom na vrstu vode za piće tijekom djetinjstva: Fisher-Freeman-Haltonov test.

		Recidivirajuće bronhoopstrukcije u posljednjih 12 mjeseci				P
		Ne		Da		
		N	%	N	%	
voda (rođenje do 1. godina)	vodovodna	41	71,9 %	9	60,0 %	0,307
	bunarska	13	22,8 %	6	40,0 %	
	kombinacija	3	5,3 %	0	0,0 %	
voda (1. do 2. godina)	vodovodna	39	68,4 %	9	60,0 %	0,330
	bunarska	14	24,6 %	6	40,0 %	
	kombinacija	4	7,0 %	0	0,0 %	
voda (2. do 5. godina)	vodovodna	39	68,4 %	9	60,0 %	0,333
	bunarska	14	24,6 %	6	40,0 %	
	kombinacija	4	7,0 %	0	0,0 %	
voda (5. do 10. godina)	vodovodna	39	68,4 %	10	66,7 %	0,496
	bunarska	14	24,6 %	5	33,3 %	
	kombinacija	4	7,0 %	0	0,0 %	

Nije bilo statistički značajnih razlika.

Tablica 5.14. Razlike u zastupljenosti atopijskog dermatitisa u djece u dobi od 10 godina s obzirom na vrstu vode za piće tijekom djetinjstva: Fisher-Freeman-Haltonov test.

		Alergijski dermatitis u 10. god.				P
		Ne		Da		
		N	%	N	%	
voda (rođenje do 1. godina)	vodovodna	38	70,4 %	12	66,7 %	0,481
	bunarska	13	24,1 %	6	33,3 %	
	kombinacija	3	5,6 %	0	0,0 %	
voda (1. do 2. godina)	vodovodna	36	66,7 %	12	66,7 %	0,449
	bunarska	14	25,9 %	6	33,3 %	
	kombinacija	4	7,4 %	0	0,0 %	
voda (2. do 5. godina)	vodovodna	37	68,5 %	11	61,1 %	0,285
	bunarska	13	24,1 %	7	38,9 %	
	kombinacija	4	7,4 %	0	0,0 %	
voda (5. do 10. godina)	vodovodna	37	68,5 %	12	66,7 %	0,411
	bunarska	13	24,1 %	6	33,3 %	
	kombinacija	4	7,4 %	0	0,0 %	

Nije bilo statistički značajnih razlika.

Tablica 5.15. Razlike u zastupljenosti atopijskog dermatitisa u posljednjih 12 mjeseci u djece u dobi od 10 godina s obzirom na vrstu vode za piće: Fisher-Freeman-Haltonov test.

		Alergijski dermatitis u posljednjih 12 mjeseci				P
		Ne		Da		
		N	%	N	%	
voda (rođenje do 1. godina)	vodovodna	46	70,8 %	4	57,1 %	0,525
	bunarska	16	24,6 %	3	42,9 %	
	kombinacija	3	4,6 %	0	0,0 %	
voda (1. do 2. godina)	vodovodna	44	67,7 %	4	57,1 %	0,557
	bunarska	17	26,2 %	3	42,9 %	
	kombinacija	4	6,2 %	0	0,0 %	
voda (2. do 5. godina)	vodovodna	44	67,7 %	4	57,1 %	0,557
	bunarska	17	26,2 %	3	42,9 %	
	kombinacija	4	6,2 %	0	0,0 %	
voda (5. do 10. godina)	vodovodna	44	67,7 %	5	71,4 %	0,795
	bunarska	17	26,2 %	2	28,6 %	
	kombinacija	4	6,2 %	0	0,0 %	

Nije bilo statistički značajnih razlika.

Tablica 5.16. Razlike u zastupljenosti alergijskog rinitisa u djece u dobi od 10 godina s obzirom na vrstu vode za piće tijekom djetinjstva: Fisher-Freeman-Haltonov test.

		Alergijski rinitis u 10. god.				P
		Ne		Da		
		N	%	N	%	
voda (rođenje do 1. godina)	vodovodna	28	70,0 %	22	68,8 %	0,232
	bunarska	9	22,5 %	10	31,3 %	
	kombinacija	3	7,5 %	0	0,0 %	
voda (1. do 2. godina)	vodovodna	27	67,5 %	21	65,6 %	0,647
	bunarska	10	25,0 %	10	31,3 %	
	kombinacija	3	7,5 %	1	3,1 %	
voda (2. do 5. godina)	vodovodna	26	65,0 %	22	68,8 %	0,722
	bunarska	11	27,5 %	9	28,1 %	
	kombinacija	3	7,5 %	1	3,1 %	
voda (5. do 10. godina)	vodovodna	26	65,0 %	23	71,9 %	0,678
	bunarska	11	27,5 %	8	25,0 %	
	kombinacija	3	7,5 %	1	3,1 %	

Nije bilo statistički značajnih razlika.

Tablica 5.17. Razlike u zastupljenosti alergijskog rinitisa u posljednjih 12 mjeseci u djece u dobi od 10 godina s obzirom na vrstu vode za piće tijekom djetinjstva: Fisher-Freeman-Haltonov test.

		Alergijski rinitis u posljednjih 12 mjeseci				P
		Ne		Da		
		N	%	N	%	
voda (rođenje do 1. godina)	vodovodna	31	72,1 %	19	65,5 %	0,189
	bunarska	9	20,9 %	10	34,5 %	
	kombinacija	3	7,0 %	0	0,0 %	
voda (1. do 2. godina)	vodovodna	30	69,8 %	18	62,1 %	0,515
	bunarska	10	23,3 %	10	34,5 %	
	kombinacija	3	7,0 %	1	3,4 %	
voda (2. do 5. godina)	vodovodna	29	67,4 %	19	65,5 %	0,747
	bunarska	11	25,6 %	9	31,0 %	
	kombinacija	3	7,0 %	1	3,4 %	
voda (1. do 10. godina)	vodovodna	29	67,4 %	20	69,0 %	0,810
	bunarska	11	25,6 %	8	27,6 %	
	kombinacija	3	7,0 %	1	3,4 %	

Nije bilo statistički značajnih razlika.

Tablica 5.18. Razlike u zastupljenosti alergijskog rinokonjunktivitisa u zadnjih 12 mjeseci u djece u dobi od 10 godina s obzirom na vrstu vode za piće tijekom djetinjstva: Fisher-Freeman-Haltonov test.

		Alergijski rinokonjunktivitis				P
		Ne		Da		
		N	%	N	%	
voda (rođenje do 1. godina)	Vodovodna	39	67,2 %	11	78,6 %	0,578
	Bunarska	16	27,6 %	3	21,4 %	
	Kombinacija	3	5,2 %	0	0,0 %	
voda (1. do 2. godina)	Vodovodna	38	65,5 %	10	71,4 %	0,823
	Bunarska	17	29,3 %	3	21,4 %	
	Kombinacija	3	5,2 %	1	7,1 %	
voda (2. do 5. godina)	Vodovodna	38	65,5 %	10	71,4 %	0,823
	Bunarska	17	29,3 %	3	21,4 %	
	Kombinacija	3	5,2 %	1	7,1 %	
voda (5. do 10. godina)	Vodovodna	39	67,2 %	10	71,4 %	0,874
	Bunarska	16	27,6 %	3	21,4 %	
	Kombinacija	3	5,2 %	1	7,1 %	

Nije bilo statistički značajnih razlika.

Tablica 5.19. Razlike u zastupljenosti alergijskog rinokonjunktivitisa u posljednjih 12 mjeseci u djece u dobi od 10 godina s obzirom na vrstu vode za piće tijekom djetinjstva: Fisher-Freeman-Haltonov test.

		Alergijski rinokonjunktivitis u posljednjih 12 mjeseci				P
		Ne		Da		
		N	%	N	%	
voda (rođenje do 1. godina)	vodovodna	39	66,1 %	11	84,6 %	0,384
	bunarska	17	28,8 %	2	15,4 %	
	kombinacija	3	5,1 %	0	0,0 %	
voda (1. do 2. godina)	vodovodna	38	64,4 %	10	76,9 %	0,533
	bunarska	18	30,5 %	2	15,4 %	
	kombinacija	3	5,1 %	1	7,7 %	
voda (2. do 5. godina)	vodovodna	38	64,4 %	10	76,9 %	0,533
	bunarska	18	30,5 %	2	15,4 %	
	kombinacija	3	5,1 %	1	7,7 %	
voda (5. do 10. godina)	vodovodna	39	66,1 %	10	76,9 %	0,594
	bunarska	17	28,8 %	2	15,4 %	
	kombinacija	3	5,1 %	1	7,7 %	

Nije bilo statistički značajnih razlika.

Tablica 5.20. Korelacije serumskih biomarkera i atopijskih bolesti tijekom prve dvije godine života: Kendallov tau_b korelacijski koeficijent.

		Recidivirajuće bronho- opstrukcije u 1. godini	Recidivirajuće bronho- opstrukcije u 2. godini	Recidivirajuće bronho- opstrukcije do 2. godine	Atopijski dermatitis	Alergije na hranu
IgE u krvi pupkovine (IU/mL)	Koeficijent korelacije	-0,019	0,049	0,048	0,121	-0,092
	P	0,816	0,606	0,555	0,133	0,256
Apsolutan broj eozinofila u krvi pupkovine (mcL)	Koeficijent korelacije	-0,023	0,168	0,008	0,145	0,056
	P	0,770	0,064	0,914	0,062	0,472
Ukupni IgE – 1. godina (IU/ml)	Koeficijent korelacije	-0,057	0,161	-0,039	0,288	0,081
	P	0,444	0,071	0,598	<0,001	0,277
Apsolutan broj eozinofila (mcL) – 1. godina	Koeficijent korelacije	-0,046	-0,026	0,002	0,236	0,087
	P	0,538	0,764	0,984	0,002	0,246
Ukupni IgE (IU/mL) – 2. godina	Koeficijent korelacije	-0,095	0,034	-0,147	0,301	0,099
	P	0,283	0,701	0,097	0,001	0,265
Apsolutan broj eozinofila (mm ³) – 2. godina	Koeficijent korelacije	-0,067	-0,045	0,057	0,233	0,115
	P	0,453	0,613	0,526	0,009	0,196
Pozitivan ukupni i/ili specifični IgE (kU/L) – 1. godina	Koeficijent korelacije	-0,033	0,060	0,025	0,131	0,131
	P	0,719	0,577	0,783	0,151	0,150
Pozitivan ukupni i/ili specifični IgE (kU/L) – 2. godina	Koeficijent korelacije	0,057	0,074	-0,059	0,339	0,013
	P	0,600	0,493	0,586	0,002	0,907
Pozitivan ukupni i/ili specifični IgE (kU/L) do 2. godine	Koeficijent korelacije	0,102	0,064	0,086	0,141	0,094
	P	0,254	0,545	0,336	0,115	0,294

		Recidivirajuće bronhoopstru- kcije u 1. godini	Recidivirajuće bronhoopstru- kcije u 2. godini	Recidivirajuće bronhoopstru- kcije do 2 godine	Atopijski dermatitis	Alergije na hranu
RSV- specifična IgG protutijela – 1. godina	Koeficijent korelacije P	-0,107 0,148	0,007 0,937	-0,071 0,339	0,096 0,288	0,078 0,384
RSV- specifična IgE protutijela – 1. godina	Koeficijent korelacije P	0,053 0,542	-0,085 0,405	0,052 0,552	0,080 0,372	0,033 0,717
RSV- specifična IgG3 protutijela – 1. godina	Koeficijent korelacije P	-0,089 0,234	0,005 0,953	-0,078 0,297	0,131 0,146	0,092 0,307
RSV- specifična IgG4 protutijela – 1. godina	Koeficijent korelacije P	-0,145 0,070	0,102 0,281	-0,036 0,654	0,201 0,025	0,205 0,023
RSV- specifična IgG protutijela –2. godina.	Koeficijent korelacije P	-0,102 0,337	-0,051 0,634	-0,023 0,826	-0,026 0,808	0,054 0,615
RSV- specifična IgE protutijela – 2. godina	Koeficijent korelacije P	0,054 0,540	0,045 0,609	-0,005 0,957	-0,119 0,269	-0,060 0,580
RSV- specifična IgG3 protutijela –2. godina.	Koeficijent korelacije P	0,026 0,774	-0,066 0,457	0,081 0,363	-0,004 0,969	0,060 0,580
RSV- specifična IgG4 protutijela –2. godina	Koeficijent korelacije P	-0,067 0,477	-0,020 0,828	0,004 0,964	0,124 0,252	-0,033 0,758

Atopijski dermatitis pozitivno je povezan s većom koncentracijom ukupnog IgE-a ($\tau_b = 0.288$, $p < 0.001$) i većim apsolutnim brojem eozinofila u djece u dobi od godinu dana ($\tau_b = 0.236$, $p = 0.002$), većom koncentracijom ukupnog IgE-a ($\tau_b = 0.301$, $P=0.001$) i većim apsolutnim brojem eozinofila ($\tau_b = 0.233$, $p = 0.009$) te s većom razinom pozitivnog ukupnog i/ili

specifičnih IgE-a na alergene u dobi od dvije godine ($\tau_b = 0,339$, $p = 0,002$). Atopijski dermatitis pozitivno je povezan s većom razinom RSV-specifičnih IgG4 protutijela u djece u dobi od godinu dana ($\tau_b = 0,201$, $p = 0,025$). Također je postojala značajna pozitivna povezanost između nutritivne alergije i veće razine RSV-specifičnih IgG4 protutijela u djece u dobi od godinu dana ($\tau_b = 0,205$, $p = 0,023$).

Tablica 5.21. Povezanost recidivirajućih bronhoopstrukcija s biomarkerima u djece (IgE i eozinofili): Kendallov τ_b korelacijski koeficijent.

		Recidivirajuće bronhoopstrukcije od 2. do 10. god.	Recidivirajuće bronhoopstrukcije od 2. do 10. god. u posljednjih 12 mjeseci	Recidivirajuće bronhoopstrukcije od rođenja do 2. god.
IgE u krvi pupkovine (IU/mL)	Korelacijski koeficijent	0,065	0,093	0,041
	P	0,548	0,388	0,707
	N	68	68	68
Ukupni IgE (IU/mL) – 1. godina	Korelacijski koeficijent	-0,014	0,140	-0,064
	P	0,887	0,171	0,533
	N	66	66	66
Ukupni IgE (IU/mL) – 2. godina	Korelacijski koeficijent	0,082	0,164	-0,155
	P	0,420	0,105	0,126
	N	67	67	67
Ukupni IgE (IU/mL) – 10. godina	Korelacijski koeficijent	0,186	0,195	0,108
	P	0,057	0,045	0,270
	N	72	72	72
Apsolutan broj eozinofila u krvi pupkovine (mCL)	Korelacijski koeficijent	0,086	0,091	-0,019
	P	0,399	0,371	0,851
	N	66	66	66
Apsolutan broj eozinofila (mCL) – 1. godina	Korelacijski koeficijent	0,010	0,056	-0,154
	P	0,917	0,579	0,126
	N	68	68	68
Apsolutan broj eozinofila (mCL) – 2. godine	Korelacijski koeficijent	0,064	-0,014	0,055
	P	0,529	0,894	0,594
	N	66	66	66
Apsolutan broj eozinofila (mCL) – 10. godina	Korelacijski koeficijent	0,183	0,178	0,015
	P	0,063	0,070	0,880
	N	72	72	72
Apsolutan broj eozinofila ≥ 300 /mCL – 10. godina	Korelacijski koeficijent	0,149	0,254	0,027
	P	0,209	0,033	0,820
	N	72	72	72

Postoji značajna, ali slaba pozitivna povezanost recidivirajućih bronhoopstrukcija od druge do 10. godine u posljednjih 12 mjeseci s većom koncentracijom ukupnog IgE-a ($\tau_b = 0,195$, $p = 0,045$), kao i s većim apsolutnim brojem eozinofila $\geq 300/\text{mcL}$ u djece u dobi od 10 godina ($\tau_b = 0,254$, $p = 0,033$).

Tablica 5.22. Povezanost atopijskog dermatitisa u djece u dobi od 10 godina s biomarkerima (IgE i eozinofili): Kendallov τ_b korelacijski koeficijent.

		Atopijski dermatitis	Atopijski dermatitis u posljednjih 12 mjeseci
IgE u krvi pupkovine (IU/mL)	Korelacijski koeficijent	0,332	0,288
	P	0,002	0,008
	N	68	68
Ukupni IgE (IU/mL) – 1. godina	Korelacijski koeficijent	0,355	0,256
	P	0,001	0,012
	N	66	66
Ukupni IgE (IU/mL) – 2. godine	Korelacijski koeficijent	0,355	0,224
	P	<0,001	0,027
	N	67	67
Ukupni IgE (IU/mL) – 10. godina	Korelacijski koeficijent	0,428	0,207
	P	<0,001	0,034
	N	72	72
Apsolutan broj eozinofila u krvi pupkovine (mcL)	Korelacijski koeficijent	0,125	0,197
	P	0,220	0,054
	N	66	66
Apsolutan broj eozinofila (mcL) – 1. godina	Korelacijski koeficijent	0,141	0,221
	P	0,161	0,028
	N	68	68
Apsolutan broj eozinofila (mcL) – 2. godine	Korelacijski koeficijent	0,321	0,332
	P	0,002	0,001
	N	66	66
Apsolutan broj eozinofila (mcL) – 10. godina	Korelacijski koeficijent	0,235	0,127
	P	0,017	0,196
	N	72	72

Postoji značajna pozitivna povezanost između atopijskog dermatitisa u djece u dobi od 10 godina i veće koncentracije ukupnog IgE-a iz krvi pupkovine ($\tau_b = 0,332$, $p = 0,002$), veće razine

ukupnog IgE-a u djece u dobi od jedne godine ($\tau_b = 0,355$, $p = 0,001$), dvije godine ($\tau_b = 0,355$, $p < 0,001$) i 10 godina ($\tau_b = 0,428$, $p < 0,001$), te većim apsolutnim brojem eozinofila u djece u dobi od dvije godine ($\tau_b = 0,321$, $p = 0,002$) i 10 godina ($\tau_b = 0,235$, $p = 0,017$). Nađena je i značajna pozitivna povezanost simptoma atopijskog dermatitisa u posljednjih 12 mjeseci s većom koncentracijom ukupnog IgE-a iz krvi pupkovine ($\tau_b = 0,288$, $p = 0,008$), te ukupnog IgE-a u djece u dobi od jedne godine ($\tau_b = 0,256$, $p = 0,012$), dvije godine ($\tau_b = 0,224$, $p = 0,027$), te 10 godina ($\tau_b = 0,207$, $p = 0,034$), kao i većim apsolutnim brojem eozinofila u djece u dobi od jedne godine ($\tau_b = 0,221$, $p = 0,028$) i dvije godine ($\tau_b = 0,332$, $p = 0,001$).

Tablica 5.23. Povezanost alergijskog rinitisa i rinokonjunktivitisa u djece u dobi od 10 godina s biomarkerima (IgE i eozinofili): Kendallovi τ_b korelacijski koeficijent.

		Alergijski rinitis	Alergijski rinitis u posljednjih 12 mjeseci	Alergijski rinokonjunktivitis	Alergijski rinokonjunktivitis u posljednjih 12 mjeseci
IgE u krvi pupkovine (IU/mL)	Korelacijski koeficijent	-0,068	-0,091	-0,211	-0,184
	P	0,526	0,398	0,051	0,089
	N	68	68	68	68
Ukupni IgE (IU/mL) – 1. godina	Korelacijski koeficijent	-0,059	-0,103	-0,135	-0,126
	P	0,561	0,315	0,186	0,215
	N	66	66	66	66
Ukupni IgE (IU/mL) – 2. godine	Korelacijski koeficijent	0,006	-0,040	-0,117	-0,158
	P	0,949	0,693	0,246	0,119
	N	67	67	67	67
Ukupni IgE (IU/mL) – 10. godina	Korelacijski koeficijent	0,028	0,003	-0,018	-0,002
	P	0,777	0,977	0,853	0,982
	N	72	72	72	72
Apsolutan broj eozinofila u krvi pupkovine (mcL)	Korelacijski koeficijent	0,218	0,151	0,270	0,232
	P	0,033	0,139	0,008	0,023
	N	66	66	66	66
Apsolutan broj eozinofila (mcL) – 1. godina	Korelacijski koeficijent	0,059	0,020	-0,008	0,018
	P	0,556	0,840	0,936	0,861
	N	68	68	68	68
Apsolutan broj eozinofila (mcL) – 2. godine	Korelacijski koeficijent	-0,008	-0,042	-0,054	-0,053
	P	0,938	0,679	0,600	0,606
	N	66	66	66	66
Apsolutan broj eozinofila (mcL) – 10. godina	Korelacijski koeficijent	-0,074	-0,057	0,043	0,091
	P	0,451	0,562	0,664	0,356
	N	72	72	72	72

Veći apsolutan broj eozinofila u krvi pupkovine značajno pozitivno korelira s alergijskim rinitisom ($\tau_b = 0,218$, $p = 0,033$) i rinokonjunktivitisom ($\tau_b = 0,270$, $p = 0,008$) u djece u dobi od 10

godina, kao i simptomima alergijskog rinokonjunktivitisa u posljednjih 12 mjeseci ($\tau_b = 0,232$, $p = 0,023$).

Tablica 5.24. Povezanost recidivirajućih bronhoopstrukcija u djece u dobi od 10 godina s biomarkerima (specifični IgE s navršenom prvom godinom života): Kendallov τ_b korelacijski koeficijent.

		Recidivirajuće bronhoopstrukcije od 2. do 10. god.	Recidivirajuće bronhoopstrukcije od 2. do 10. god. u posljednjih 12 mjeseci	Recidivirajuće bronhoopstrukcije od rođenja do 2. godine
Spec. IgE na mlijeko (kU/L) – 1. godina	Korelacijski koeficijent	0,216	0,284	-0,108
	P	0,114	0,037	0,430
	N	54	54	54
Spec. IgE na jaje (kU/L) – 1. godina	Korelacijski koeficijent	0,195	0,293	-0,043
	P	0,137	0,026	0,743
	N	57	57	57
Spec. IgE na pšenicu (kU/L) – 1. godina	Korelacijski koeficijent	0,018	0,068	-0,099
	P	0,880	0,579	0,416
	N	68	68	68
Spec. IgE na kikiriki (kU/L) – 1. godina	Korelacijski koeficijent	0,010	0,061	0,189
	P	0,949	0,702	0,237
	N	39	39	39
Spec. IgE na DP (kU/L) – 1. godina	Korelacijski koeficijent	0,025	0,074	-0,097
	P	0,837	0,540	0,420
	N	69	69	69
Spec. IgE na epitel psa (kU/L) – 1. godina	Korelacijski koeficijent	-0,085	-0,069	-0,061
	P	0,535	0,613	0,655
	N	54	54	54
Spec. IgE na trave (kU/L) – 1. godina	Korelacijski koeficijent	-0,079	-0,061	-0,058
	P	0,525	0,620	0,637
	N	66	66	66
Spec. IgE na korove (kU/L) – 1. godina	Korelacijski koeficijent	0,182	-0,125	0,353
	P	0,191	0,366	0,011
	N	53	53	53
Spec. IgE na ambroziju (kU/L) – 1. godina	Korelacijski koeficijent	0,224	0,038	0,162
	P	0,099	0,782	0,232
	N	54	54	54

Pojava bronhoopstrukcija u posljednjih 12 mjeseci u djece s recidivirajućim bronhoopstrukcijama od druge do 10. godine značajno pozitivno korelira s većom koncentracijom specifičnih IgE-a na mlijeko ($\tau_b = 0,284$, $p = 0,037$) i na jaje ($\tau_b = 0,293$, $p = 0,026$) uzorkovanim u djece u dobi od godinu dana. Pojava recidivirajućih bronhoopstrukcija u djece do navršene dvije godine života

značajno pozitivno korelira sa specifičnim IgE-om na korove u djece u dobi od godinu dana ($\tau_b = 0,353$, $p = 0,011$). S obzirom da su međusobne vrijednosti specifičnih IgE-a na KP, epitel mačke i pelud stabala bile konstantne tijekom promatranoga razdoblja, nije bilo moguće izračunati korelacijski koeficijent, odnosno on je iznosio 0,000, a p vrijednost $p > 0,999$.

Tablica 5.25. Povezanost recidivirajućih bronhoopstrukcija u djece u dobi od 10 godina s biomarkerima (specifični IgE s navršene dvije godine): Kendallov tau_b korelacijski koeficijent.

		Recidivirajuće bronhoopstrukcije od 2. do 10. god.	Recidivirajuće bronhoopstrukcije od 2. do 10. god. u posljednjih 12 mjeseci	Recidivirajuće bronhoopstrukcije od rođenja do 2. godine
Spec. IgE na mlijeko (kU/L) – 2. godina	Korelacijski koeficijent	-0,082	0,002	-0,155
	P	0,505	0,987	0,210
	N	65	65	65
Spec. IgE na jaje (kU/L) – 2. godina	Korelacijski koeficijent	0,046	0,183	-0,169
	P	0,705	0,130	0,161
	N	65	65	65
Spec. IgE na pšenicu (kU/L) – 2. godina	Korelacijski koeficijent	0,031	0,123	-0,140
	P	0,798	0,317	0,255
	N	66	66	66
Spec. IgE na kikiriki (kU/L) – 2. godina	Korelacijski koeficijent	0,035	-0,014	-0,173
	P	0,799	0,917	0,209
	N	52	52	52
Spec. IgE na DP (kU/L) – 2. godina	Korelacijski koeficijent	0,214	0,084	-0,007
	P	0,090	0,506	0,956
	N	62	62	62
Spec. IgE na KP (kU/L) – 2. godina	Korelacijski koeficijent	-0,077	-0,057	-0,055
	P	0,529	0,640	0,658
	N	67	67	67
Spec. IgE na epitel mačke (kU/L) – 2. godina	Korelacijski koeficijent	-0,080	-0,058	-0,052
	P	0,527	0,646	0,683
	N	63	63	63
Spec. IgE na epitel psa (kU/L)– 2. godina	Korelacijski koeficijent	-0,108	-0,081	-0,077
	P	0,391	0,516	0,540
	N	64	64	64
Spec. IgE na stabla (kU/L) – 2. godina	Korelacijski koeficijent	-0,116	-0,088	-0,083
	P	0,370	0,499	0,524
	N	60	60	60
Spec. IgE na korove (kU/L) – 2. godina	Korelacijski koeficijent	-0,033	0,039	-0,126
	P	0,797	0,765	0,331
	N	60	60	60
Spec. IgE na ambroziju (kU/L) – 2. godina	Korelacijski koeficijent	-0,025	0,045	-0,121
	P	0,844	0,722	0,341
	N	62	62	62

Nije zabilježeno statistički značajnih povezanosti.

Tablica 5.26. Razlike u koncentracijama specifičnih IgE-a u djece između prve i druge godine života: McNemarov test.

Specifični IgE (kU/L)		1. godina života		2. godina života		P
		N	%	N	%	
Mlijeko	Negativna	92	94,8 %	77	91,7 %	0,500
	Pozitivna	5	5,2 %	7	8,3 %	
Jaja	Negativna	92	90,2 %	68	80,0 %	0,016
	Pozitivna	10	9,8 %	17	20,0 %	
Pšenica	Negativna	117	97,5 %	78	91,8 %	0,125
	Pozitivna	3	2,5 %	7	8,2 %	
Kikiriki	Negativna	67	94,4 %	62	91,2 %	0,750
	Pozitivna	4	5,6 %	6	8,8 %	
DP	Negativna	116	95,1 %	73	91,3 %	0,375
	Pozitivna	6	4,9 %	7	8,8 %	
Kućna prašina	Negativna	108	99,1 %	85	98,8 %	1,000
	Pozitivna	1	0,9 %	1	1,2 %	
Epitel mačke	Negativna	91	100,0 %	82	98,8 %	1,000
	Pozitivna	0	0,0 %	1	1,2 %	
Epitel psa	Negativna	90	92,8 %	81	97,6 %	0,500
	Pozitivna	7	7,2 %	2	2,4 %	
Drveće	Negativna	113	100,0 %	76	96,2 %	1,000
	Pozitivna	0	0,0 %	3	3,8 %	
Trava	Negativna	116	99,1 %	77	96,3 %	1,000
	Pozitivna	1	0,9 %	3	3,8 %	
Korovi	Negativna	86	93,5 %	73	92,4 %	1,000
	Pozitivna	6	6,5 %	6	7,6 %	
Ambrozija	Negativna	91	94,8 %	75	91,5 %	0,500
	Pozitivna	5	5,2 %	7	8,5 %	

Značajno povećanje zabilježeno je u pozitivnom specifičnom IgE-u na jaja – s 9,8 % (jedna godina) na 20,0 % (dvije godine), $p = 0,016$.

Tablica 5.27. Povezanost recidivirajućih bronhoopstrukcija s biomarkerima (specifični IgE u djece u dobi od 10 godina): Kendallov tau_b korelacijski koeficijent.

		Recidivirajuće bronhoopstrukcije od 2. do 10. god.	Recidivirajuće bronhoopstrukcije od 2. do 10. god. u posljednjih 12 mjeseci	Recidivirajuće bronhoopstrukcije od rođenja do 2. godine
Spec. IgE na DP (kU/L) – 10. godina	Korelacijski koeficijent	0,136	0,165	0,068
	P	0,220	0,139	0,540
	N	72	72	72
Spec. IgE na epitel mačke (kU/L) – 10. godina	Korelacijski koeficijent	0,295	0,264	0,018
	P	0,012	0,024	0,877
	N	72	72	72
Spec. IgE na epitel psa (kU/L) – 10. godina	Korelacijski koeficijent	0,235	0,324	0,061
	P	0,047	0,006	0,607
	N	72	72	72
Spec. IgE na brezu (kU/L) – 10. godina	Korelacijski koeficijent	0,346	0,463	0,009
	P	0,003	<0,001	0,937
	N	72	72	72
Spec. IgE na lijesku (kU/L)– 10. godina	Korelacijski koeficijent	0,391	0,412	0,107
	P	0,001	<0,001	0,362
	N	72	72	72
Spec. IgE na oštricu (kU/L) – 10. godina	Korelacijski koeficijent	0,128	0,178	0,046
	P	0,265	0,120	0,686
	N	72	72	72
Spec. IgE na ambroziju (kU/L) – 10. godina	Korelacijski koeficijent	0,145	0,263	-0,079
	P	0,208	0,022	0,491
	N	72	72	72
Spec. IgE na pelin (kU/L) – 10. godina	Korelacijski koeficijent	0,287	0,322	0,047
	P	0,014	0,006	0,683
	N	72	72	72
Spec. IgE na alternariju (kU/L) – 10. godina	Korelacijski koeficijent	0,179	0,231	0,265
	P	0,132	0,051	0,025
	N	72	72	72
Spec. IgE na kladosporijum (kU/L) – 10. godina	Korelacijski koeficijent	0,179	0,231	0,265
	P	0,132	0,051	0,025
	N	72	72	72

Recidivirajuće bronhoopstrukcije u djece u dobi do dvije godine pozitivno su povezane s većom koncentracijom pozitivnog specifičnog IgE-a na kladosporijum u dobi od 10 godina ($\tau_b = 0,265$, $p = 0,025$). Recidivirajuće bronhoopstrukcije u djece u dobi od dvije do 10 godina pozitivno su povezane s većom koncentracijom specifičnog IgE-a na epitel mačke ($\tau_b = 0,295$, $p = 0,012$) i psa ($\tau_b = 0,235$, $p = 0,047$), pelud breze ($\tau_b = 0,346$, $p = 0,003$), lijeske ($\tau_b = 0,391$, $p = 0,001$) i pelina ($\tau_b = 0,287$, $p = 0,014$). Recidivirajuće bronhoopstrukcije u djece od dvije do 10 godina sa simptomima u posljednjih 12 mjeseci pozitivno su povezane s većom koncentracijom specifičnog IgE-a na epitel mačke ($\tau_b = 0,264$, $p = 0,024$), psa ($\tau_b = 0,324$, $p = 0,006$), pelud breze ($\tau_b = 0,463$, $p < 0,001$), lijeske ($\tau_b = 0,412$, $p < 0,001$), ambrozije ($\tau_b = 0,263$, $p = 0,022$) i pelina ($\tau_b = 0,322$, $p = 0,006$).

Tablica 5.28. Povezanost recidivirajućih bronhoopstrukcija u djece u dobi od 10 godina s veličinom urtike u pozitivnom nalazu prick testa učinjenim u dobi od 10 godina: Kendallov tau_b korelacijski koeficijent.

		Recidivirajuće bronhoopstrukcije – 10. god.	Recidivirajuće bronhoopstrukcije– 10. god. (u posljednjih 12 mjeseci)
Prick DP – neg. proba (mm)	Korelacijski koeficijent	0,019	0,186
	P	0,879	0,146
	N	50	50
Prick epitel mačke – neg. proba (mm)	Korelacijski koeficijent	0,074	0,254
	P	0,614	0,085
	N	47	47
Prick epitel psa – neg. proba (mm)	Korelacijski koeficijent	-0,333	-0,174
	P	0,269	0,564
	N	12	12
Prick breza – neg. proba (mm)	Korelacijski koeficijent	0,081	0,257
	P	0,571	0,072
	N	50	50
Prick lijeska – neg. proba (mm)	Korelacijski koeficijent	0,019	0,179
	P	0,896	0,210
	N	50	50
Prick oštrica – neg. proba (mm)	Korelacijski koeficijent	-0,015	0,101
	P	0,918	0,474
	N	51	51
Prick trave – neg. proba (mm)	Korelacijski koeficijent	-0,046	0,073
	P	0,743	0,607
	N	51	51
Prick ambrozija – neg. proba (mm)	Korelacijski koeficijent	-0,057	0,111
	P	0,686	0,430
	N	51	51
Prick pelin – neg. proba (mm)	Korelacijski koeficijent	0,123	0,271
	P	0,384	0,055
	N	51	51

Nije bilo statistički značajnih povezanosti.

Tablica 5.29. Povezanost recidivirajućih bronhoopstrukcija u djece u dobi od 10 godina s kožnim indeksom u pozitivnom nalazu prick testa učinjenim u dobi od 10 godina: Kendallov tau_b korelacijski koeficijent.

		Recidivirajuće bronhoopstrukcije – 10. god.	Recidivirajuće bronhoopstrukcije – 10. godina (u posljednjih 12 mjeseci)
Prick (DP – neg. proba)/histamin	Korelacijski koeficijent	0,094	0,203
	P	0,511	0,155
	N	50	50
Prick (epitel mačke – neg. proba)/histamin	Korelacijski koeficijent	-0,130	-0,095
	P	0,377	0,517
	N	47	47
Prick (epitel psa – neg. proba)/histamin	Korelacijski koeficijent	-0,174	-0,091
	P	0,564	0,763
	N	12	12
Prick (breza – neg. proba)/histamin	Korelacijski koeficijent	0,011	0,101
	P	0,941	0,479
	N	50	50
Prick (lijeska – neg. proba)/histamin	Korelacijski koeficijent	0,200	0,306
	P	0,161	0,032
	N	50	50
Prick (oštrica – neg. proba)/histamin	Korelacijski koeficijent	-0,169	-0,131
	P	0,232	0,354
	N	51	51
Prick (trave – neg. proba)/histamin	Korelacijski koeficijent	0,061	0,148
	P	0,665	0,296
	N	51	51
Prick (ambrozija – neg. proba)/histamin	Korelacijski koeficijent	-0,024	0,068
	P	0,865	0,631
	N	51	51
Prick (pelin – neg. proba)/histamin	Korelacijski koeficijent	-0,040	0,024
	P	0,777	0,863
	N	51	51

Recidivirajuće bronhoopstrukcije u djece u dobi od dvije do 10 godina s izraženim simptomima u posljednjih 12 mjeseci pozitivno su povezane s većom vrijednošću kožnog indeksa na lijesku u pozitivnom nalazu prick testa učinjenom u dobi od 10 godina (tau_b = 0,306, p = 0,032).

Tablica 5.30. Povezanost atopijskog dermatitisa u djece u dobi od 10 godina s biomarkerima kod djece (specifični IgE u dobi od godinu dana): Kendallov tau_b korelacijski koeficijent.

		Atopijski dermatitis	Atopijski dermatitis (u posljednjih 12 mjeseci)
Spec. IgE na mlijeko (kU/L) – 1. godina	Korelacijski koeficijent	0,476	0,488
	P	<0,001	<0,001
	N	54	54
Spec. IgE na jaje (kU/L) – 1. godina	Korelacijski koeficijent	0,403	0,420
	P	0,002	0,001
	N	57	57
Spec. IgE na pšenicu (kU/L) – jedna godina	Korelacijski koeficijent	0,372	0,399
	P	0,002	0,001
	N	68	68
Spec. IgE na kikiriki (kU/L) – 1. godina	Korelacijski koeficijent	0,090	-0,082
	P	0,572	0,608
	N	39	39
Spec. IgE na DP (kU/L) – 1. godina	Korelacijski koeficijent	0,200	0,169
	P	0,096	0,160
	N	69	69
Spec. IgE na epitel psa (kU/L) – 1. godina	Korelacijski koeficijent	-0,081	-0,053
	P	0,554	0,700
	N	54	54
Spec. IgE na trave – 1. godina	Korelacijski koeficijent	0,219	-0,039
	P	0,077	0,752
	N	66	66
Spec. IgE na korove – 1. godina	Korelacijski koeficijent	0,038	-0,079
	P	0,782	0,569
	N	53	53
Spec. IgE na ambroziju – 1. godina	Korelacijski koeficijent	-0,036	-0,112
	P	0,794	0,411
	N	54	54

Pojava atopijskog dermatitisa u djece dobi od 10 godina značajno je pozitivno povezana s većom koncentracijom pozitivnog specifičnog IgE-a na mlijeko ($\tau_b = 0,476$, $p < 0,001$), jaje ($\tau_b = 0,403$, $p = 0,002$) i pšenicu ($\tau_b = 0,372$, $p = 0,002$) u djece u dobi od godinu dana. Atopijski dermatitis sa simptomima u posljednjih 12 mjeseci pozitivno je povezan s većom koncentracijom specifičnog IgE-a na mlijeko ($\tau_b = 0,488$, $p < 0,001$), jaje ($\tau_b = 0,420$, $p = 0,001$) i pšenicu ($\tau_b = 0,399$, $p = 0,001$). S obzirom da su međusobne vrijednosti specifičnih IgE-a na KP, epitel

mačke i peludi stabala bile konstantne tijekom promatranoga razdoblja, nije bilo moguće izračunati korelacijski koeficijent, odnosno on je iznosio 0,000, a p vrijednost $p > 0,999$.

Tablica 5.31. Povezanost atopijskog dermatitisa u djece u dobi od 10 godina s biomarkerima (specifični IgE u dobi od dvije godine): Kendallov tau_b koeficijent.

		Atopijski dermatitis	Atopijski dermatitis (u posljednjih 12 mjeseci)	Atopijski dermatitis do 2. god.
Spec. IgE na mlijeko (kU/L) – 2. godine	Korelacijski koeficijent	0,380	0,403	0,237
	P	0,002	0,001	0,055
	N	65	65	72
Spec. IgE na jaje (kU/L) – 2. godine	Korelacijski koeficijent	0,371	0,294	0,274
	P	0,002	0,015	0,023
	N	65	65	65
Spec. IgE na pšenicu (kU/L) – 2. godine	Korelacijski koeficijent	0,303	0,407	0,264
	P	0,013	0,001	0,031
	N	66	66	66
Spec. IgE na kikiriki (kU/L) – 2. godine	Korelacijski koeficijent	0,358	0,368	0,196
	P	0,010	0,008	0,156
	N	52	52	52
Spec. IgE na DP (kU/L) – 2. godine	Korelacijski koeficijent	0,375	0,258	0,389
	P	0,003	0,041	0,002
	N	62	62	62
Spec. IgE na KP (kU/L) – 2. godine	Korelacijski koeficijent	-0,069	-0,039	-0,052
	P	0,575	0,754	0,658
	N	67	67	67
Spec. IgE na epitel mačke (kU/L) – 2. godine	Korelacijski koeficijent	-0,068	-0,037	-0,055
	P	0,593	0,769	0,683
	N	63	63	63
Spec. IgE na epitel psa (kU/L) – 2. godine	Korelacijski koeficijent	0,323	0,245	0,393
	P	0,010	0,051	0,002
	N	64	64	64
Spec. IgE na stabla (kU/L) – 2. godine	Korelacijski koeficijent	0,103	0,241	0,161
	P	0,426	0,063	0,214
	N	60	60	60
Spec. IgE na korove (kU/L) – 2. godine	Korelacijski koeficijent	0,153	0,125	0,237
	P	0,236	0,333	0,066
	N	60	60	60
Spec. IgE na ambroziju (kU/L) – 2. godine	Korelacijski koeficijent	0,144	0,135	0,219
	P	0,257	0,288	0,083
	N	62	62	62

Zabilježena je značajna pozitivna povezanost između atopijskog dermatitisa u djece u dobi do dvije godine i veće koncentracije pozitivnog specifičnog IgE-a na jaje ($\tau_b = 0,274$, $p = 0,023$), pšenicu ($\tau_b = 0,264$, $p = 0,031$), DP ($\tau_b = 0,389$, $p = 0,002$) i epitel psa ($\tau_b = 0,393$, $p = 0,002$) u dobi od dvije godine. Atopijski dermatitis u djece u dobi od 10 godina pozitivno je povezan s većom koncentracijom pozitivnog specifičnog IgE-a na mlijeko ($\tau_b = 0,380$, $p = 0,002$), jaja ($\tau_b = 0,371$, $p = 0,002$), pšenicu ($\tau_b = 0,303$, $p = 0,013$), kikiriki ($\tau_b = 0,358$, $p = 0,010$), DP ($\tau_b = 0,375$, $p = 0,003$) i epitel psa ($\tau_b = 0,323$, $p = 0,010$), a atopijski dermatitis s izraženim simptomima u posljednjih 12 mjeseci u djece u dobi od 10 godina pozitivno je povezan s većom razinom pozitivnog specifičnog IgE-a na mlijeko ($\tau_b = 0,403$, $p = 0,001$), jaje ($\tau_b = 0,294$, $p = 0,015$), pšenicu ($\tau_b = 0,407$, $p = 0,001$), kikiriki ($\tau_b = 0,368$, $p = 0,008$) i DP ($\tau_b = 0,258$, $p = 0,041$).

Tablica 5.32. Povezanost atopijskog dermatitisa s biomarkerima (specifični IgE u dobi od 10 godina): Kendallov tau_b korelacijski koeficijent.

		Atopijski dermatitis	Atopijski dermatitis (u posljednjih 12 mjeseci)	Atopijski dermatitis do 2. god.
Spec. IgE na DP (kU/L) – 10. godina	Korelacijski koeficijent	0,378	0,298	0,339
	P	0,001	0,007	0,002
	N	72	72	72
Spec. IgE na epitel mačke (kU/L) – 10. godina	Korelacijski koeficijent	0,102	-0,089	0,021
	P	0,384	0,450	0,855
	N	72	72	72
Spec. IgE na epitel psa (kU/L) – 10. godina	Korelacijski koeficijent	0,273	0,322	0,351
	P	0,021	0,006	0,003
	N	72	72	72
Spec. IgE na brezu (kU/L) – 10. godina	Korelacijski koeficijent	0,170	0,227	0,245
	P	0,147	0,052	0,036
	N	72	72	72
Spec. IgE na lijesku (kU/L) – 10. godina	Korelacijski koeficijent	0,241	0,203	0,215
	P	0,039	0,082	0,066
	N	72	72	72
Spec. IgE na oštricu (kU/L) – 10. godina	Korelacijski koeficijent	0,204	0,305	0,230
	P	0,075	0,008	0,044
	N	72	72	72
Spec. IgE na ambroziju (kU/L) – 10. godina	Korelacijski koeficijent	0,293	0,382	0,405
	P	0,011	0,001	<0,001
	N	72	72	72
Spec. IgE na pelin (KU/L) – 10. godina	Korelacijski koeficijent	0,178	0,171	0,169
	P	0,126	0,141	0,146
	N	72	72	72
Spec. IgE na alternariju (kU/L) – 10. godina	Korelacijski koeficijent	-0,069	-0,039	-0,056
	P	0,564	0,743	0,639
	N	72	72	72
Spec. IgE na kladosporijum (kU/L) – 10. godina	Korelacijski koeficijent	-0,069	-0,039	-0,056
	P	0,564	0,743	0,639
	N	72	72	72

Pojava atopijskog dermatitisa u djece u dobi do dvije godine pozitivno je povezana s većom koncentracijom specifičnog IgE-a na DP (tau_b = 0,339, p = 0,002), epitel psa (tau_b = 0,351, p = 0,003), brezu (tau_b = 0,245, p = 0,036), oštricu (tau_b = 0,230, p = 0,044) i ambroziju (tau_b = 0,405, p < 0,001) u dobi od 10 godina. Atopijski dermatitis u djece u dobi od 10 godina pozitivno je povezan s većom koncentracijom pozitivnog specifičnog IgE-a na DP (tau_b = 0,378, p = 0,001),

epitel psa (tau_b = 0,273, p = 0,021), lijesku (tau_b = 0,241, p = 0,039) i ambroziju (tau_b = 0,293, p = 0,011), a atopijski dermatitis u djece u dobi od 10 godina s izraženim simptomima u posljednjih 12 mjeseci s većom koncentracijom pozitivnog specifičnog IgE-a na DP (tau_b = 0,298, p = 0,007), epitel psa (tau_b = 0,322, p = 0,006), oštricu (tau_b = 0,305, p = 0,008) i ambroziju (tau_b = 0,382, p = 0,001) uzorkovanih u dobi od 10 godina.

Tablica 5.33. Povezanost atopijskog dermatitisa u djece u dobi od 10 godina s veličinom urtike u pozitivnom nalazu prick testa učinjenom u dobi od 10 godina: Kendall tau_b korelacijski koeficijent.

		Atopijski dermatitis	Atopijski dermatitis (u posljednjih 12 mjeseci)
Prick DP – neg. proba (mm)	Korelacijski koeficijent	0,123	0,217
	P	0,338	0,090
	N	50	50
Prick epitel mačke – neg. proba (mm)	Korelacijski koeficijent	-0,324	-0,153
	P	0,028	0,300
	N	47	47
Prick epitel psa – neg. proba (mm)	Korelacijski koeficijent	-0,408	-0,258
	P	0,176	0,392
	N	12	12
Prick breza – neg. proba (mm)	Korelacijski koeficijent	-0,016	-0,044
	P	0,913	0,757
	N	50	50
Prick lijeska – neg. proba (mm)	Korelacijski koeficijent	0,010	-0,193
	P	0,944	0,177
	N	50	50
Prick oštrica – neg. proba (mm)	Korelacijski koeficijent	-0,062	0,040
	P	0,660	0,779
	N	51	51
Prick trave – neg. proba (mm)	Korelacijski koeficijent	-0,197	0,024
	P	0,163	0,863
	N	51	51
Prick ambrozija – neg. proba (mm)	Korelacijski koeficijent	0,321	0,090
	P	0,023	0,526
	N	51	51
Prick pelin – neg. proba (mm)	Korelacijski koeficijent	-0,112	-0,162
	P	0,427	0,253
	N	51	51

Atopijski dermatitis u djece u dobi od 10 godina pozitivno je povezan s većom urtikom kod pozitivnog nalaza prick testa na ambroziju ($\tau_b = 0,321$, $p = 0,023$), a negativno s veličinom urtike kod pozitivnog nalaza prick testa na epitel mačke ($\tau_b = -0,234$, $p = 0,028$) učinjenog u djece u dobi od 10 godina.

Tablica 5.34. Povezanost atopijskog dermatitisa u djece u dobi od 10 godina s vrijednošću kožnog indeksa u pozitivnom nalazu prick testa učinjenog s 10 godina: Kendall τ_b korelacijski koeficijent.

		Atopijski dermatitis	Atopijski dermatitis (u posljednjih 12 mjeseci)
Prick (DP – neg. proba)/histamin	Korelacijski koeficijent	0,155	0,093
	P	0,278	0,513
	N	50	50
Prick (epitel mačke – neg. proba)/histamin	Korelacijski koeficijent	-0,117	-0,055
	P	0,429	0,709
	N	47	47
Prick (epitel psa – neg. proba)/histamin	Korelacijski koeficijent	-0,213	-0,135
	P	0,480	0,655
	N	12	12
Prick (breza – neg. proba)/histamin	Korelacijski koeficijent	0,062	0,118
	P	0,666	0,409
	N	50	50
Prick (lijeska – neg. proba)/histamin	Korelacijski koeficijent	-0,046	-0,098
	P	0,750	0,491
	N	50	50
Prick (oštrica – neg. proba)/histamin	Korelacijski koeficijent	-0,146	-0,073
	P	0,301	0,606
	N	51	51
Prick (trave – neg. proba)/histamin	Korelacijski koeficijent	-0,193	-0,096
	P	0,173	0,496
	N	51	51
Prick (ambrozija – neg. proba)/histamin	Korelacijski koeficijent	0,028	0,096
	P	0,842	0,499
	N	51	51
Prick (pelin – neg. proba)/histamin	Korelacijski koeficijent	-0,003	-0,085
	P	0,981	0,547
	N	51	51

Nije bilo statistički značajnih povezanosti.

Tablica 5.35. Povezanost alergijskog rinitisa i rinokonjunktivitisa u djece u dobi od 10 godina s biomarkerima (specifični IgE s navršenom prvom godinom): Kendallov tau_b korelacijski koeficijent.

		Alergijski rinitis	Alergijski rinitis (u posljednjih 12 mjeseci)	Alergijski rinokonjunktivitis	Alergijski rinokonjunktivitis (u posljednjih 12 mjeseci)
Spec. IgE na mlijeko (kU/L) – 1. godina	Korelacijski koeficijent	-0,042	-0,024	-0,108	-0,100
	P	0,758	0,858	0,430	0,462
	N	54	54	54	54
Spec. IgE na jaje (kU/L) – 1. godina	Korelacijski koeficijent	-0,005	0,026	-0,003	-0,003
	P	0,969	0,841	0,985	0,985
	N	57	57	57	57
Spec. IgE na pšenicu (kU/L) – 1. godina	Korelacijski koeficijent	-0,185	-0,169	-0,099	-0,094
	P	0,129	0,166	0,416	0,440
	N	68	68	68	68
Spec. IgE na kikiriki (kU/L) – 1. godina	Korelacijski koeficijent	0,117	0,148	0,155	0,155
	P	0,464	0,354	0,333	0,333
	N	39	39	39	39
Spec. IgE na DP (kU/L) – 1. godina	Korelacijski koeficijent	-0,033	-0,015	-0,097	-0,092
	P	0,783	0,902	0,420	0,444
	N	69	69	69	69
Spec. IgE na epitel psa (kU/L) – 1. godina	Korelacijski koeficijent	-0,105	-0,097	-0,053	-0,053
	P	0,443	0,480	0,700	0,700
	N	54	54	54	54
Spec. IgE na trave (kU/L) – 1. godina	Korelacijski koeficijent	-0,106	-0,097	-0,058	-0,055
	P	0,391	0,435	0,637	0,655
	N	66	66	66	66
Spec. IgE na korove (kU/L) – 1. godina	Korelacijski koeficijent	0,105	0,135	0,107	0,125
	P	0,448	0,329	0,442	0,368
	N	53	53	53	53
Spec. IgE na ambroziju (kU/L) – 1. godina	Korelacijski koeficijent	0,121	0,148	-0,022	-0,009
	P	0,372	0,277	0,869	0,949
	N	54	54	54	54

Nije zabilježeno statistički značajnih povezanosti. S obzirom da su međusobne vrijednosti koncentracija specifičnih IgE-a na KP, epitel mačke i peludi stabala bile konstantne tijekom promatranoga razdoblja, nije bilo moguće izračunati korelacijski koeficijent, odnosno on je iznosio 0,000, a p vrijednost $p > 0,999$.

Tablica 5.36. Povezanost alergijskog rinitisa i rinokonjunktivitisa u djece u dobi od 10 godina s biomarkerima kod djece (specifični IgE s navršene dvije godine): Kendallov tau_b korelacijski koeficijent.

		Alergijski rinitis	Alergijski rinitis (u posljednjih 12 mjeseci)	Alergijski rinokonjunktivitis	Alergijski rinokonjunktivitis (u posljednjih 12 mjeseci)
Spec. IgE na mlijeko (kU/L) – 2. godina	Korelacijski koeficijent	-0,193	-0,164	-0,155	-0,146
	P	0,119	0,184	0,210	0,237
	N	65	65	65	65
Spec. IgE na jaje (kU/L) – 2. godina	Korelacijski koeficijent	-0,212	-0,164	-0,246	-0,233
	P	0,079	0,174	0,041	0,054
	N	65	65	65	65
Spec. IgE na pšenicu (kU/L) – 2. godina	Korelacijski koeficijent	-0,176	-0,150	-0,147	-0,140
	P	0,150	0,221	0,230	0,255
	N	66	66	66	66
Spec. IgE na kikiriki (kU/L) – 2. godina	Korelacijski koeficijent	-0,065	-0,038	0,003	0,003
	P	0,638	0,784	0,982	0,982
	N	52	52	52	52
Spec. IgE na DP (kU/L) – 2. godina	Korelacijski koeficijent	0,200	0,239	0,121	0,121
	P	0,112	0,058	0,338	0,338
	N	62	62	62	62
Spec. IgE na KP (kU/L) – 2. godina	Korelacijski koeficijent	-0,108	-0,098	-0,057	-0,055
	P	0,382	0,426	0,640	0,658
	N	67	67	67	67
Spec. IgE na mačku (kU/L) – 2. godina	Korelacijski koeficijent	-0,110	-0,100	-0,055	-0,055
	P	0,386	0,433	0,664	0,664
	N	63	63	63	63
Spec. IgE na psa (kU/L) – 2. godina	Korelacijski koeficijent	-0,148	-0,134	-0,077	-0,077
	P	0,238	0,286	0,540	0,540
	N	64	64	64	64
Spec. IgE na stabla (kU/L) – 2. godina	Korelacijski koeficijent	-0,151	-0,136	-0,083	-0,083
	P	0,244	0,295	0,524	0,524
	N	60	60	60	60
Spec. IgE na korove (kU/L) – 2. godina	Korelacijski koeficijent	-0,102	-0,077	-0,126	-0,126
	P	0,429	0,553	0,331	0,331
	N	60	60	60	60
Spec. IgE na ambroziju (kU/L) – 2. godine	Korelacijski koeficijent	-0,091	-0,067	-0,121	-0,121
	P	0,473	0,599	0,341	0,341
	N	62	62	62	62

Nađena je značajna negativna povezanost alergijskog rinokonjunktivitisa u djece u dobi od 10 godina s većom koncentracijom pozitivnog specifičnog IgE-a na jaje (tau_b = -0,246, p = 0,041) uzorkovanim dobi od dvije godine.

Tablica 5.37. Povezanost alergijskog rinitisa i rinokonjunktivitisa u djece dobi od 10 godina s biomarkerima (specifičnim IgE uzorkovanim u dobi od 10 godina): Kendallov tau_b korelacijski koeficijent.

		Alergijski rinitis	Alergijski rinitis u zadnjih 12 mjeseci	Alergijski rinokonjunktivitis	Alergijski rinokonjunktivitis u zadnjih 12 mjeseci
Spec. IgE na DP (kU/L) – 10. godina	Korelacijski koeficijent	-0,014	0,040	0,056	0,081
	P	0,898	0,717	0,616	0,468
	N	72	72	72	72
Spec. IgE na epitel mačke (kU/L) – 10. godina	Korelacijski koeficijent	0,192	0,217	0,273	0,290
	P	0,102	0,064	0,020	0,013
	N	72	72	72	72
Spec. IgE na epitel psa (kU/L) – 10. godina	Korelacijski koeficijent	0,150	0,172	0,190	0,205
	P	0,204	0,144	0,107	0,083
	N	72	72	72	72
Spec. IgE na brezu (kU/L) – 10. godina	Korelacijski koeficijent	0,238	0,266	0,118	0,132
	P	0,042	0,023	0,313	0,258
	N	72	72	72	72
Spec. IgE na lijesku (kU/L) – 10. godina	Korelacijski koeficijent	0,272	0,303	0,203	0,220
	P	0,020	0,010	0,084	0,060
	N	72	72	72	72
Spec. IgE na oštricu (kU/L) – 10. godina	Korelacijski koeficijent	0,142	0,107	0,132	0,153
	P	0,215	0,348	0,249	0,182
	N	72	72	72	72
Spec. IgE na ambroziju (kU/L) – 10. godina	Korelacijski koeficijent	0,158	0,122	0,083	0,100
	P	0,172	0,292	0,474	0,387
	N	72	72	72	72
Spec. IgE na pelin (kU/L) – 10 godina	Korelacijski koeficijent	0,323	0,273	0,228	0,150
	P	0,006	0,019	0,050	0,198
	N	72	72	72	72
Spec. IgE na alternariju (kU/L) – 10. godina	Korelacijski koeficijent	0,133	0,145	0,242	0,253
	P	0,264	0,223	0,042	0,033
	N	72	72	72	72
Spec. IgE na kladosporijum (kU/L) – 10. godina	Korelacijski koeficijent	0,133	0,145	0,242	0,253
	P	0,264	0,223	0,042	0,033
	N	72	72	72	72

Pojava alergijskog rinitisa u djece u dobi od 10 godina značajno je pozitivno povezana s većom koncentracijom pozitivnog specifičnog IgE-a na pelud breze ($\tau_b = 0,238$, $p = 0,042$), lijeske ($\tau_b = 0,272$, $p = 0,020$) i pelina ($\tau_b = 0,323$, $p = 0,006$), a alergijski rinitis s izraženim simptomima u posljednjih 12 mjeseci s većom koncentracijom pozitivnog specifičnog IgE-a na pelud breze ($\tau_b = 0,266$, $p = 0,023$), lijeske ($\tau_b = 0,303$, $p = 0,010$) i pelina ($\tau_b = 0,273$, $p = 0,019$) u dobi od 10 godina. Alergijski rinokonjunktivitis pozitivno je povezan s većom koncentracijom pozitivnog specifičnog IgE-a na epitel mačke ($\tau_b = 0,273$, $p = 0,020$), alternariju ($\tau_b = 0,242$, $p = 0,042$) i kladosporijum ($\tau_b = 0,242$, $p = 0,042$), a rinokonjunktivitis u djece s izraženim simptomima u posljednjih 12 mjeseci s većom razinom pozitivnog specifičnog IgE-a na epitel mačke ($\tau_b = 0,290$, $p = 0,013$) i kladosporijum ($\tau_b = 0,253$, $p = 0,033$) u dobi od 10 godina.

Tablica 5.38. Povezanost alergijskog rinitisa u djece u dobi od 10 godina s veličinom urtike u pozitivnom nalazu prick testa učinjenom u dobi od 10 godina: Kendallov tau_b korelacijski koeficijent.

		Alergijski rinitis	Alergijski rinitis (u posljednjih 12 mjeseci)
Prick DP – neg. proba (mm)	Korelacijski koeficijent	0,077	0,157
	P	0,549	0,219
	N	50	50
Prick mačka – neg. proba (mm)	Korelacijski koeficijent	0,313	0,300
	P	0,034	0,042
	N	47	47
Prick pas – neg. proba (mm)	Korelacijski koeficijent	-0,577	-0,488
	P	0,056	0,106
	N	12	12
Prick breza – neg. proba (mm)	Korelacijski koeficijent	-0,117	-0,035
	P	0,413	0,806
	N	50	50
Prick lijeska – neg. proba (mm)	Korelacijski koeficijent	0,009	0,000
	P	0,951	1,000
	N	50	50
Prick oštrica – neg. proba (mm)	Korelacijski koeficijent	-0,150	-0,093
	P	0,289	0,510
	N	51	51
Prick trave – neg. proba (mm)	Korelacijski koeficijent	0,100	0,067
	P	0,481	0,636
	N	51	51
Prick ambrozija – neg. proba (mm)	Korelacijski koeficijent	-0,257	-0,173
	P	0,069	0,221
	N	51	51
Prick pelin – neg. proba (mm)	Korelacijski koeficijent	0,148	0,217
	P	0,297	0,125
	N	51	51

Alergijski rinitis u djece u dobi od 10 godina pozitivno je povezan s veličinom urtike u pozitivnom nalazu prick testa na epitel mačke (tau_b = 0,313, p = 0,034), kao i alergijski rinitis s izraženim simptomima u posljednjih 12 mjeseci (tau_b = 0,300, p = 0,042).

Tablica 5.39. Povezanost alergijskog rinitisa u djece u dobi od 10 godina s vrijednošću kožnog indeksa u pozitivnom nalazu prick testa učinjenom u dobi od 10 godina: Kendallov tau_b korelacijski koeficijent.

		Alergijski rinitis	Alergijski rinitis (u posljednjih 12 mjeseci)
Prick (DP – neg. proba)/histamin (mm)	Korelacijski koeficijent	0,090	0,141
	P	0,528	0,323
	N	50	50
Prick (epitel mačke – neg. proba)/histamin	Korelacijski koeficijent	0,041	0,071
	P	0,780	0,630
	N	47	47
Prick (epitel psa – neg. proba)/histamin	Korelacijski koeficijent	-0,302	-0,255
	P	0,317	0,398
	N	12	12
Prick (breza – neg. proba)/histamin	Korelacijski koeficijent	-0,094	-0,050
	P	0,511	0,725
	N	50	50
Prick (lijeska – neg. proba)/histamin	Korelacijski koeficijent	0,094	0,136
	P	0,512	0,341
	N	50	50
Prick (oštrica – neg. proba)/histamin	Korelacijski koeficijent	-0,227	-0,201
	P	0,109	0,156
	N	51	51
Prick (trave – neg. proba)/histamin	Korelacijski koeficijent	0,099	0,140
	P	0,485	0,321
	N	51	51
Prick (ambrozija – neg. proba)/histamin	Korelacijski koeficijent	-0,132	-0,087
	P	0,349	0,539
	N	51	51
Prick (pelin – neg. proba)/histamin	Korelacijski koeficijent	-0,118	-0,085
	P	0,405	0,548
	N	51	51

Nije bilo statistički značajnih povezanosti.

Tablica 5.40. Povezanost alergijskog rinokonjunktivitisa u djece u dobi od 10 godina s veličinom urtike u pozitivnom nalazu prick testa učinjenom u dobi od 10 godina: Kendallov tau_b korelacijski koeficijent.

		Alergijski rinokonjunktivitis	Alergijski rinokonjunktivitis (u posljednjih 12 mjeseci)
Prick DP – neg. proba (mm)	Korelacijski koeficijent	0,028	0,009
	P	0,825	0,942
	N	50	50
Prick epitel mačke – neg. proba (mm)	Korelacijski koeficijent	0,166	0,068
	P	0,260	0,643
	N	47	47
Prick epitel psa – neg. proba (mm)	Korelacijski koeficijent	-0,258	-0,174
	P	0,392	0,564
	N	12	12
Prick breza – neg. proba (mm)	Korelacijski koeficijent	-0,182	-0,153
	P	0,202	0,283
	N	50	50
Prick lijeska – neg. proba (mm)	Korelacijski koeficijent	-0,167	-0,138
	P	0,243	0,333
	N	50	50
Prick oštrica – neg. proba (mm)	Korelacijski koeficijent	-0,077	-0,053
	P	0,585	0,705
	N	51	51
Prick trave – neg. proba (mm)	Korelacijski koeficijent	-0,095	-0,071
	P	0,501	0,617
	N	51	51
Prick ambrozija – neg. proba (mm)	Korelacijski koeficijent	-0,206	-0,175
	P	0,146	0,215
	N	51	51
Prick pelin – neg. proba (mm)	Korelacijski koeficijent	0,142	0,047
	P	0,315	0,737
	N	51	51

Nije bilo statistički značajnih povezanosti.

Tablica 5.41. Povezanost alergijskog rinokonjunktivitisa u djece u dobi od 10 godina s vrijednošću kožnog indeksa u pozitivnom nalazu prick testa učinjenom u dobi od 10 godina: Kendallov tau_b korelacijski koeficijent.

		Alergijski rinokonjunktivitis	Alergijski rinokonjunktivitis (u posljednjih 12 mjeseci)
Prick (DP – neg. proba)/histamin	Korelacijski koeficijent	0,138	0,169
	P	0,333	0,236
	N	50	50
Prick (mačka – neg. proba)/histamin	Korelacijski koeficijent	0,208	-0,081
	P	0,159	0,584
	N	47	47
Prick (epitel psa – neg. proba)/histamin	Korelacijski koeficijent	-0,135	-0,091
	P	0,655	0,763
	N	12	12
Prick (breza – neg. proba)/histamin	Korelacijski koeficijent	0,007	0,028
	P	0,963	0,843
	N	50	50
Prick (lijeska – neg. proba)/histamin	Korelacijski koeficijent	0,036	0,058
	P	0,799	0,687
	N	50	50
Prick (oštrica – neg. proba)/histamin	Korelacijski koeficijent	-0,108	-0,100
	P	0,446	0,481
	N	51	51
Prick (trave – neg. proba)/histamin	Korelacijski koeficijent	0,039	0,060
	P	0,782	0,671
	N	51	51
Prick (ambrozija – neg. proba)/histamin	Korelacijski koeficijent	-0,015	0,006
	P	0,914	0,963
	N	51	51
Prick (pelin – neg. proba)/histamin	Korelacijski koeficijent	0,075	-0,116
	P	0,597	0,411
	N	51	51

Nije bilo statistički značajnih povezanosti.

Tablica 5.42. Razlika u učestalosti recidivirajućih bronhopneumonija, atopijskog dermatitisa, alergijskog rinitisa i rinokonjunktivitisa u djece u dobi od 10 godina s obzirom na nalaz barem jednog pozitivnog specifičnog IgE-a na alergene u dobi od 10 godina: Fisher-Freeman-Haltonov test.

		Barem jedan pozitivan specifični IgE s 10 godina				P
		Ne		Da		
		N	%	N	%	
Recidivirajuće bronhopneumonije – 10. godina	Ne	30	73,2 %	20	64,5 %	0,430
	Da	11	26,8 %	11	35,5 %	
Recidivirajuće bronhopneumonije – 10. godina (u posljednjih 12 mjeseci)	Ne	34	82,9 %	23	74,2 %	0,366
	Da	7	17,1 %	8	25,8 %	
Atopijski dermatitis – 10. godina	Ne	35	85,4 %	19	61,3 %	0,019
	Da	6	14,6 %	12	38,7 %	
Atopijski dermatitis – 10. godina (u posljednjih 12 mjeseci)	Ne	39	95,1 %	26	83,9 %	0,111
	Da	2	4,9 %	5	16,1 %	
Alergijski rinitis – 10. godina	Ne	24	58,5 %	16	51,6 %	0,558
	Da	17	41,5 %	15	48,4 %	
Alergijski rinitis – 10. godina (u posljednjih 12 mjeseci)	Ne	26	63,4 %	17	54,8 %	0,463
	Da	15	36,6 %	14	45,2 %	
Alergijski rinokonjunktivitis – 10. godina	Ne	35	85,4 %	23	74,2 %	0,236
	Da	6	14,6 %	8	25,8 %	
Alergijski rinokonjunktivitis – 10. godina (u posljednjih 12 mjeseci)	Ne	35	85,4 %	24	77,4 %	0,385
	Da	6	14,6 %	7	22,6 %	

Djeca koja su imala atopijski dermatitis do 10. godine su u značajno većem postotku imala barem jedan pozitivan specifični IgE na alergene (38,7 %) u odnosu na djecu s atopijskim dermatitisom koja nisu imala niti jedan pozitivan specifični IgE na alergene (14,6 %) do 10. godine života ($p = 0,019$).

Tablica 5.43. Povezanost FeNO-a sa serumskim biomarkerima: Kendall tau_b korelacijski koeficijent.

		FENO
Ukupni IgE (IU/ml) – 10. godina	Korelacijski koeficijent	0,251
	P	0,003
	N	71
Apsolutan broj eozinofila (mcL) – 10. godina	Korelacijski koeficijent	0,337
	P	0,000
	N	71
Apsolutan broj eozinofila >300/mm ³ – 10. godina	Korelacijski koeficijent	0,308
	P	0,003
	N	71
Periostin (ng/mL)	Korelacijski koeficijent	-0,074
	P	0,378
	N	71
Vitamin D (mcg/L)	Korelacijski koeficijent	0,016
	P	0,849
	N	71

FeNO je pozitivno povezan s većom koncentracijom ukupnog IgE-a ($\tau_b = 0,251$, $p = 0,003$), većim apsolutnim brojem eozinofila ($\tau_b = 0,337$, $p = 0,000$) i apsolutnim brojem eozinofila > 300/mcL ($\tau_b = 0,308$, $p = 0,003$) u djece u dobi od 10 godina.

Tablica 5.44. Povezanost recidivirajućih bronhoopstrukcija u djece u dobi od 10 godina s vrijednošću FeNO-a mjerenom s 10 godina: Kendallov tau_b korelacijski koeficijent.

		Recidivirajuće bronhoopstrukcije od 2. do 10. god.	Recidivirajuće bronhoopstrukcije od 2. do 10. god. (u posljednjih 12 mjeseci)	Recidivirajuće bronhoopstrukcije do 2. godine
FeNO (ppb)	Korelacijski koeficijent	0,190	0,159	-0,042
	P	0,063	0,118	0,682
	N	71	71	71

Nije bilo statistički značajnih povezanosti.

Tablica 5.45. Povezanost atopijskog dermatitisa u djece u dobi od 10 godina s vrijednošću FeNO-a mjerenom s 10 godina: Kendallov tau_b korelacijski koeficijent.

		Atopijski dermatitis	Atopijski dermatitis (u posljednjih 12 mjeseci)
FeNO (ppb)	Korelacijski koeficijent	0,270	0,185
	P	0,008	0,070
	N	71	71

Pronađena je značajna pozitivna povezanost atopijskog dermatitisa u djece u dobi od 10 godina s većom vrijednošću FeNO-a mjenog u dobi od 10 godina ($\tau_b = 0,270$, $p = 0,008$).

Tablica 5.46. Povezanost alergijskog rinitisa i rinokonjunktivitisa u djece u dobi od 10 godina s vrijednošću FeNO-a mjenog u dobi od 10 godina: Kendallovi tau_b korelaciski koeficijent.

		Alergijski rinitis	Alergijski rinitis (u posljednjih 12 mjeseci)	Alergijski rinokonjunktivitis	Alergijski rinokonjunktivitis (u posljednjih 12 mjeseci)
FeNO (ppb)	Korelacijski koeficijent	0,067	0,020	0,080	0,075
	P	0,514	0,841	0,432	0,463
	N	71	71	71	71

Nije bilo statistički značajnih povezanosti.

Tablica 5.47. Korelacija između periostina, vitamina D i drugih biomarkera u djece u dobi od 10 godina: Kendallov tau_b korelacijski koeficijent.

		Periostin (ng/mL)	Vitamin D (mcg/L)
Vitamin D (mcg/L)	Korelacijski koeficijent	-0,048	1,000
	P	0,555	
	N	72	72
Ukupni IgE (IU/mL) – 10. godina	Korelacijski koeficijent	-0,057	-0,085
	P	0,481	0,299
	N	72	72
Apsolutan broj eozinofila (mL) – 10. godina	Korelacijski koeficijent	-0,129	-0,108
	P	0,111	0,193
	N	72	72
Pozitivan spec. IgE – 10. godina	Korelacijski koeficijent	-0,016	0,075
	P	0,859	0,407
	N	72	72
AF (U/l)	Korelacijski koeficijent	0,014	0,015
	P	0,865	0,853
	N	72	72
FeNO (ppb)	Korelacijski koeficijent	-0,074	0,016
	P	0,378	0,849
	N	71	71

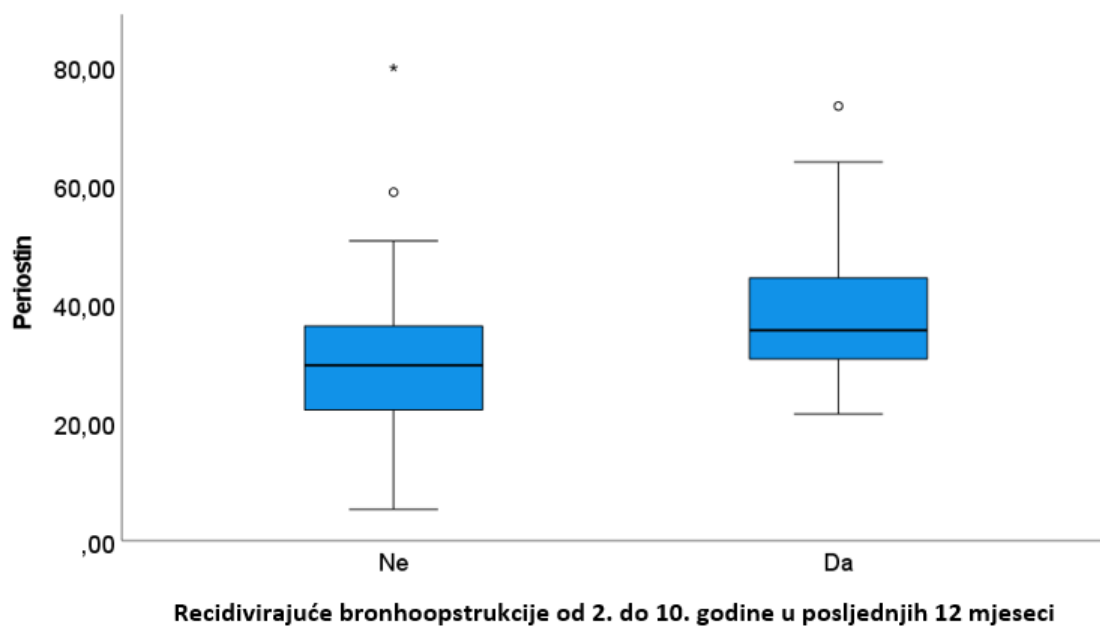
Nije bilo statistički značajnih povezanosti.

Tablica 5.48. Razlike između koncentracije periostina (ng/mL) u serumu i pojedinih atopijskih bolesti u djece u dobi od 10 godina: Mann-Whitney U test.

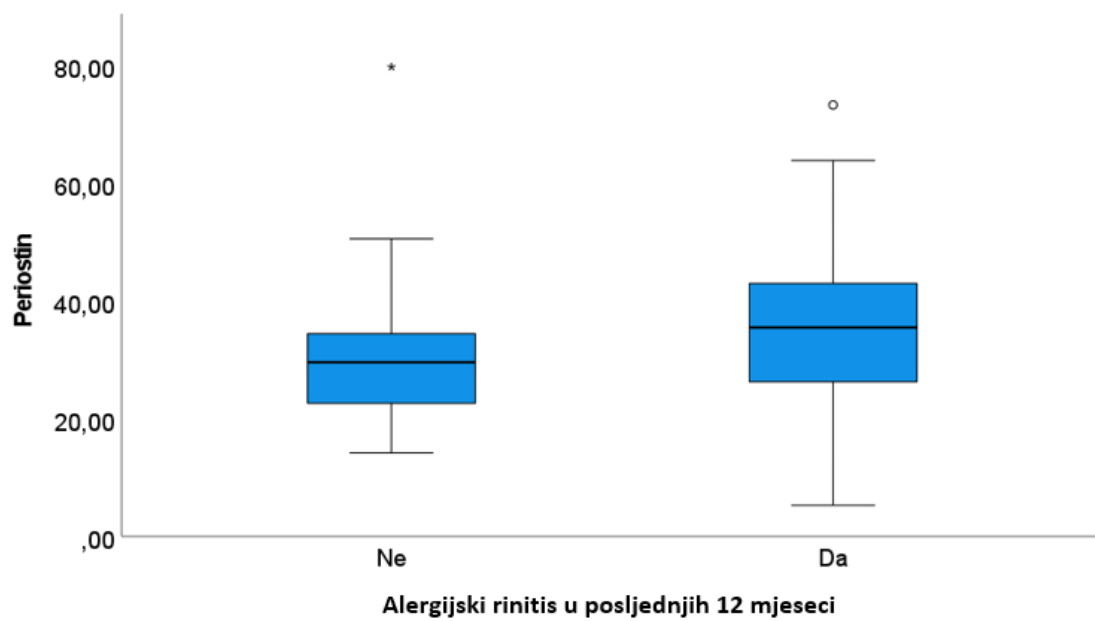
		Periostin								P
		N	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Medijan	25. centila	75. centila	
Recidivirajuće bronhoopstrukcije od 2. do 10. god.	Ne	50	31,53	12,03	14,19	79,88	30,06	24,01	36,58	0,452
	Da	22	34,54	15,77	5,27	73,40	32,64	24,80	43,18	
Recidivirajuće bronhoopstrukcije od 2. do 10. god. (u posljednjih 12 mjeseci)	Ne	57	30,45	12,26	5,27	79,88	29,60	22,06	36,25	0,016
	Da	15	40,04	14,49	21,38	73,40	35,53	30,03	45,58	
Recidivirajuće bronhoopstrukcije do 2. godine	Ne	60	32,19	13,25	5,27	79,88	30,47	24,41	38,10	0,774
	Da	12	33,74	13,71	14,65	58,85	30,42	24,15	41,53	
Atopijski dermatitis	Ne	54	31,88	12,77	5,27	79,88	30,47	23,26	38,65	0,866
	Da	18	34,15	14,81	14,43	73,40	31,02	24,80	36,30	
Atopijski dermatitis (u posljednjih 12 mjeseci)	Ne	65	31,68	12,46	5,27	79,88	30,38	23,26	37,55	0,392
	Da	7	39,62	18,79	24,80	73,40	32,00	26,08	58,85	
Alergijski rinitis	Ne	40	30,58	11,67	14,43	79,88	29,68	23,64	35,09	0,150
	Da	32	34,79	14,84	5,27	73,40	34,65	25,17	42,68	
Alergijski rinitis (u posljednjih 12 mjeseci)	Ne	43	29,89	11,61	14,19	79,88	29,60	22,01	35,00	0,025
	Da	29	36,24	14,75	5,27	73,40	35,53	26,28	43,03	
Alergijski rinokonjunktivitis	Ne	58	31,92	13,20	5,27	79,88	30,47	23,26	37,55	0,599
	Da	14	34,64	13,68	15,47	63,95	31,73	25,53	42,33	
Alergijski rinokonjunktivitis (u posljednjih 12 mjeseci)	Ne	59	31,99	13,10	5,27	79,88	30,55	23,26	37,55	0,731
	Da	13	34,55	14,23	15,47	63,95	29,50	25,53	42,33	

Djeca koja su imala recidivirajuće bronhoopstrukcije od druge do 10. godine sa simptomima izraženim u posljednjih 12 mjeseci imaju značajno veću koncentraciju periostina u serumu u odnosu na djecu koja nisu imala izražene simptome bronhoopstrukcija u posljednjih 12 mjeseci:

35,5 ng/mL (30,03 - 45,58) prema 29,60 (22,06 - 36,25), $p = 0,016$ (Slika 1). Isto su tako djeca koja su imala simptome alergijskog rinitisa u posljednjih 12 mjeseci, imala veću koncentraciju periostina u serumu u odnosu na djecu koja nisu imala simptoma alergijskog rinitisa u posljednjih 12 mjeseci: 35,53 ng/mL (26,28 – 43,03) prema 29,60 (22,01 – 35,00), $p = 0,025$ (Slika 2).



Slika 5.1. Razlike između koncentracije periostina u serumu (ng/mL) u djece s recidivirajućim bronhoopstrukcijama od druge do 10. godine s izraženim simptomima u posljednjih 12 mjeseci i djece koja nisu imala simptoma bronhoopstrukcija u posljednjih 12 mjeseci: Mann-Whitney U test, $p = 0,016$



Slika 5.2. Razlike između koncentracije perioština u serumu (ng/mL) u djece u dobi od 10 godina sa simptomima alergijskog rinitisa izraženim u posljednjih 12 mjeseci i djece koja nisu imala simptome alergijskog rinitisa u posljednjih 12 mjeseci: Mann-Whitney U test, $p = 0,025$.

Tablica 5.49. Razlike u koncentraciji vitamina D u serumu i razvoja atopijskih bolesti u djece u dobi od 10 godina života: Mann-Whitney U test.

		Vitamin D								P
		N	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Medijan	25. centila	75. centila	
Recidivirajuće bronhoopstrukcije od 2. do 10. godine	Ne	50	20,66	6,26	6,00	38,00	22,00	17,00	25,00	0,773
	Da	22	20,68	5,83	13,00	32,00	19,50	16,00	24,00	
Recidivirajuće bronhoopstrukcije od 2. do 10. godine (u posljednjih 12 mjeseci)	Ne	57	20,75	6,40	6,00	38,00	22,00	16,00	25,00	0,760
	Da	15	20,33	4,88	14,00	31,00	20,00	16,00	24,00	
Recidivirajuće bronhoopstrukcije do 2. godine	Ne	60	20,37	6,00	6,00	38,00	20,50	16,00	24,00	0,325
	Da	12	22,17	6,55	12,00	32,00	23,50	16,50	25,50	
Atopijski dermatitis–10. godina	Ne	54	20,13	6,03	6,00	38,00	20,00	16,00	24,00	0,112
	Da	18	22,28	6,15	9,00	32,00	23,50	19,00	25,00	
Atopijski dermatitis –10. godina (u posljednjih 12 mjeseci)	Ne	65	20,32	6,16	6,00	38,00	20,00	16,00	24,00	0,125
	Da	7	23,86	4,49	19,00	31,00	23,00	19,00	28,00	
Alergijski rinitis–10. godina	Ne	40	21,15	6,29	6,00	38,00	22,00	16,50	25,00	0,385
	Da	32	20,06	5,86	9,00	32,00	20,00	16,00	23,50	
Alergijski rinitis–10. godina (u posljednjih 12 mjeseci)	Ne	43	20,93	6,12	6,00	38,00	22,00	17,00	25,00	0,633
	Da	29	20,28	6,12	9,00	32,00	20,00	16,00	24,00	
Alergijski rinokonjuktivitis–10. godina	Ne	58	20,84	6,06	6,00	38,00	21,00	17,00	24,00	0,669
	Da	14	19,93	6,35	9,00	32,00	20,00	15,00	25,00	
Alergijski rinokonjuktivitis–10. godina (u posljednjih 12 mjeseci)	Ne	59	20,95	6,06	6,00	38,00	21,00	17,00	25,00	0,399
	Da	13	19,38	6,27	9,00	32,00	18,00	15,00	23,00	

Nije bilo statistički značajnih razlika.

Tablica 5.50. Korelacija između periostina i vitamina D s pojedinim atopijskim bolestima u djece u dobi od 10 godina: Kendallov tau_b korelacijski koeficijent.

		Periostin (ng/mL)	Vitamin D (mcg/l)
Recidivirajuće bronhoopstrukcije od 2. do 10. god.	Korelacijski koeficijent	0,073	-0,029
	P	0,452	0,773
	N	72	72
Recidivirajuće bronhoopstrukcije od 2. do 10. god. (u posljednjih 12 mjeseci)	Korelacijski koeficijent	0,236	-0,030
	P	0,016	0,760
	N	72	72
Recidivirajuće bronhoopstrukcije do 2. godine	Korelacijski koeficijent	0,028	0,098
	P	0,774	0,325
	N	72	72
Atopijski dermatitis – 10. godina	Korelacijski koeficijent	0,017	0,158
	P	0,866	0,112
	N	72	72
Atopijski dermatitis –10. godina (u posljednjih 12 mjeseci)	Korelacijski koeficijent	0,084	0,153
	P	0,392	0,125
	N	72	72
Alergijski rinitis- 10. godina	Korelacijski koeficijent	0,141	-0,087
	P	0,150	0,385
	N	72	72
Alergijski rinitis –10 godina (u posljednjih 12 mjeseci)	Korelacijski koeficijent	0,219	-0,048
	P	0,025	0,633
	N	72	72
Alergijski rinokonjunktivitis – 10. godina	Korelacijski koeficijent	0,051	-0,043
	P	0,599	0,669
	N	72	72
Alergijski rinokonjunktivitis– 10. godina (u posljednjih 12 mjeseci)	Korelacijski koeficijent	0,034	-0,084
	P	0,731	0,399
	N	72	72

Koncentracija periostina u serumu u djece u dobi od 10 godina pozitivno je povezana s recidivirajućim bronhoopstrukcijama u djece od druge do 10. godine s izraženim simptomima u posljednjih 12 mjeseci (tau_b = 0,236, p = 0,016) i alergijskim rinitisom s izraženim simptomima u posljednjih 12 mjeseci (tau_b = 0,219, p = 0,025), što odgovara i prethodnim rezultatima dobivenim Mann-Whitney U testom.

Tablica 5.51. Parcijalna korelacija između koncentracije periostina i vitamina D s recidivirajućim bronhoopstrukcijama od druge do 10. godine i alergijskim rinitisom sa simptomima izraženim u posljednjih 12 mjeseci kontrolirana na utjecaj spola: Kendall tau_b korelacijski koeficijent.

Kontrolirana varijabla			Periostin (ng/mL)
Spol	Alergijski rinitis–10. godina (u posljednjih 12 mjeseci)	Korelacijski koeficijent	0,237
		P	0,046
		df	69
	Recidivirajuće bronhoopstrukcije od 2. do 10. god. (u posljednjih 12 mjeseci)	Korelacijski koeficijent	0,302
		P	0,011
		df	69

Pozitivna povezanost veće koncentracije periostina s alergijskim rinitisom u djece od 10 godina s izraženim simptomima u posljednjih 12 mjeseci ($\tau_b = 0,237$, $p = 0,046$) i recidivirajućim bronhoopstrukcijama od druge do 10. godine s izraženim simptomima u posljednjih 12 mjeseci ($\tau_b = 0,302$, $p = 0,011$) kontrolirane na utjecaj spola i dalje ostaju značajne.

Tablica 5.52. Povezanost veće koncentracije vitamina D i periostina s recidivirajućim bronhoopstrukcijama, atopijskim dermatitisom, alergijskim rinitisom i rinokonjunktivitisom u djece u dobi od 10 godina koja su imala barem jedan pozitivan specifičan IgE u dobi od 10 godina: Kendalllov tau_b korelacijski koeficijent

≥ 1 pozitivan specifični IgE		Vitamin D (mcg/l)	Periostin (ng/mL)
Recidivirajuće bronhoopstrukcije – 10. god.	Korelacijski koeficijent	-0,074	0,016
	P	0,634	0,918
	N	31	31
Recidivirajuće bronhoopstrukcije (u posljednjih 12 mjeseci)	Korelacijski koeficijent	-0,155	0,202
	P	0,319	0,183
	N	31	31
Atopijski dermatitis – 10. godina	Korelacijski koeficijent	0,019	0,049
	P	0,903	0,746
	N	31	31
Atopijski dermatitis – 10. godina (u posljednjih 12 mjeseci)	Korelacijski koeficijent	0,167	0,069
	P	0,281	0,648
	N	31	31
Alergijski rinitis –10. godina	Korelacijski koeficijent	-0,071	-0,135
	P	0,648	0,374
	N	31	31
Alergijski rinitis –10. godina (u posljednjih 12 mjeseci)	Korelacijski koeficijent	-0,040	-0,051
	P	0,796	0,736
	N	31	31
Alergijski rinokonjunktivitis –10 godina	Korelacijski koeficijent	0,151	-0,277
	P	0,330	0,067
	N	31	31
Alergijski rinokonjunktivitis –10. godina (u posljednjih 12 mjeseci)	Korelacijski koeficijent	0,063	-0,347*
	P	0,687	0,022
	N	31	31

Postoji značajna negativna povezanost veće koncentracije periostina s alergijskim rinokonjunktivitisom s izraženim simptomima u posljednjih 12 mjeseci u djece atopičara (koja su imala barem jedan povišen specifičan IgE) u dobi od 10 godina (tau_b = -0,347, p = 0,022).

Tablica 5.53. Povezanost koncentracije vitamina D i periostina s recidivirajućim bronhoopstrukcijma s obzirom na skupine prema nalazima ukupnog i specifičnog IgE-a: Kendallov tau_b korelacijski koeficijent.

Skupine			Vitamin D (mcg/L)	Periostin (ng/mL)
	Recidivirajuće bronhoopstrukcije od 2. do 10. god.	Korelacijski koeficijent P N	-0,661 0,100 6	0,365 0,355 6
	Recidivirajuće bronhoopstrukcije od 2. do 10. god. (u posljednjih 12 mjeseci)	Korelacijski koeficijent P N	-0,598 0,137 6	0,577 0,143 6
	Recidivirajuće bronhoopstrukcije do 2. godine	Korelacijski koeficijent P N	 6 6	 6 6
	Recidivirajuće bronhoopstrukcije od 2. do 10. god.	Korelacijski koeficijent P N	0,238 0,221 20	-0,142 0,458 20
	Recidivirajuće bronhoopstrukcije od 2. do 10. god. (u posljednjih 12 mjeseci)	Korelacijski koeficijent P N	0,237 0,223 20	0,132 0,491 20
	Recidivirajuće bronhoopstrukcije do 2. godine	Korelacijski koeficijent P N	0,217 0,265 20	0,127 0,509 20
	Recidivirajuće bronhoopstrukcije od 2. do 10. god.	Korelacijski koeficijent P N	-0,160 0,367 24	0,030 0,862 24
	Recidivirajuće bronhoopstrukcije od 2. do 10. god. (u posljednjih 12 mjeseci)	Korelacijski koeficijent P N	-0,240 0,176 24	0,251 0,150 24
	Recidivirajuće bronhoopstrukcije do 2. godine	Korelacijski koeficijent P N	0,114 0,521 24	0,043 0,803 24
	Recidivirajuće bronhoopstrukcije od 2. do 10. god.	Korelacijski koeficijent P N	-0,119 0,522 22	0,512 0,005 22
	Recidivirajuće bronhoopstrukcije od 2. do 10. god. (u posljednjih 12 mjeseci)	Korelacijski koeficijent P N	0,000 1,000 22	0,444 0,015 22
	Recidivirajuće bronhoopstrukcije od rođenja. do 2. godine	Korelacijski koeficijent P N	-0,294 0,114 22	-0,187 0,306 22

U djece koja nemaju povišen ni ukupni IgE ni specifični IgE u dobi od 10 godina, postoji značajna pozitivna povezanost između veće koncentracije periostina i recidivirajućih bronhoopstrukcija u dobi od druge do 10. godine ($\tau_b = 0,512$, $p = 0,005$), te recidivirajućih bronhoopstrukcija s izraženim simptomima u posljednjih 12 mjeseci ($\tau_b = 0,444$, $p = 0,015$).

Tablica 5.54. Korelacija koncentracije vitamina D i periostina s atopijskim dermatitisom u djece u dobi od 10 godina s obzirom na skupine prema nalazima ukupnog i specifičnog IgE-a: Kendallov τ_b korelacijski koeficijent.

Skupine			Vitamin D (mcg/L)	Periostin (ng/mL)
Povišen samo ukupni IgE (IU/mL) – 10. godina	Atopijski dermatitis	Korelacijski koeficijent	0,567	-0,183
		P	0,159	0,643
		N	6	6
	Atopijski dermatitis (u posljednjih 12 mjeseci*)	Korelacijski koeficijent	NA	NA
		P		
		N	6	6
Samo jedan pozitivan spec. IgE (kU/L) – 10. godina	Atopijski dermatitis	Korelacijski koeficijent	0,204	0,209
		P	0,294	0,275
		N	20	20
	Atopijski dermatitis (u posljednjih 12 mjeseci)	Korelacijski koeficijent	0,233	0,169
		P	0,230	0,378
		N	20	20
Više pozitivnih spec. IgE-a na alergene (kU/L) – 10. godina	Atopijski dermatitis	Korelacijski koeficijent	0,067	-0,035
		P	0,705	0,839
		N	24	24
	Atopijski dermatitis (u posljednjih 12 mjeseci)	Korelacijski koeficijent	0,152	0,062
		P	0,392	0,722
		N	24	24
Nemaju povišen ni ukupni IgE (IU/mL) ni spec. IgE (kU/L) – 10. godina	Atopijski dermatitis*	Korelacijski koeficijent	NA	NA
		P		
		N	22	22
	Atopijski dermatitis (u posljednjih 12 mjeseci*)	Korelacijski koeficijent	NA	NA
		P		
		N	22	22

*Vrijednosti varijable unutar skupine bile su konstantne te nije bilo moguće izračunati korelacijski koeficijent.

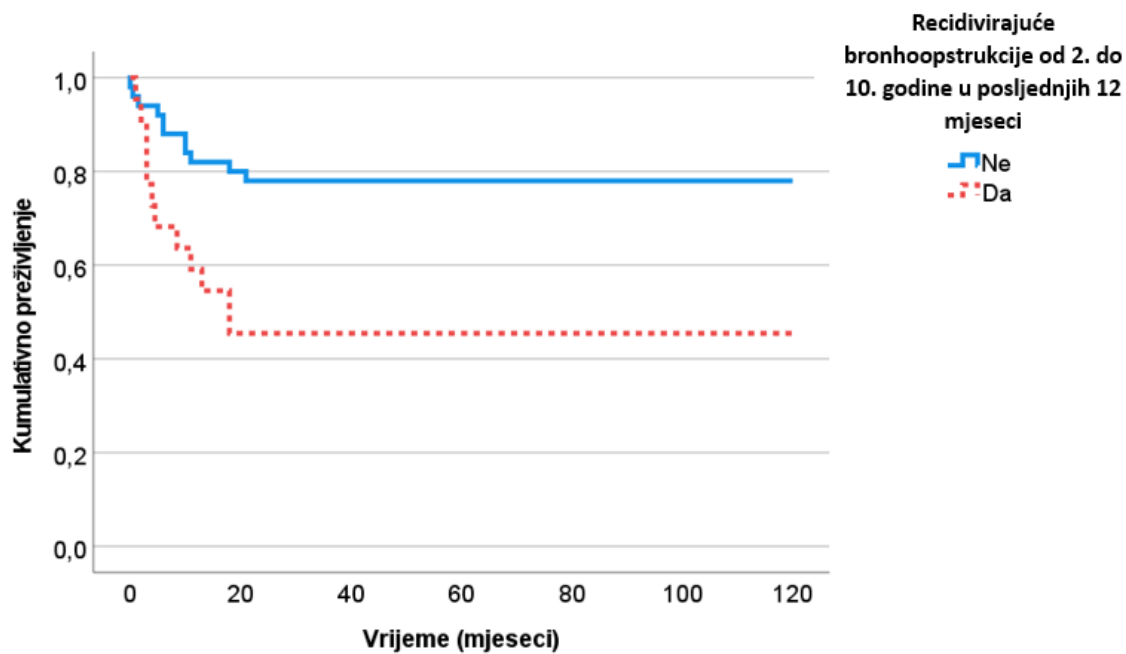
Nije bilo statistički značajnih povezanosti.

Tablica 5.55. Korelacije koncentracija vitamina D i periostina s alergijskim rinitisom i rinokonjunktivitisom u djece u dobi od 10 godina s obzirom na skupine prema nalazima ukupnog i specifičnog IgE-a: Kendallov tau_b koeficijent

Skupine			Vitamin D (mcg/l)	Periostin (ng/mL)
Povišen samo ukupni IgE (IU/mL) – 10. godina	Alergijski rinitis	Korelacijski koeficijent	-0,661	0,365
		P	0,100	0,355
		N	6	6
	Alergijski rinitis (u posljednjih 12 mjeseci)	Korelacijski koeficijent	-0,598	0,577
		P	0,137	0,143
		N	6	6
	Alergijski rinokonjunktivitis	Korelacijski koeficijent	-0,598	0,577
		P	0,137	0,143
		N	6	6
	Alergijski rinokonjunktivitis (u posljednjih 12 mjeseci)	Korelacijski koeficijent	-0,598	0,577
		P	0,137	0,143
		N	6	6
Samo jedan pozitivan spec. IgE (kU/L) – 10. godina	Alergijski rinitis	Korelacijski koeficijent	-0,060	0,385
		P	0,757	0,045
		N	20	20
	Alergijski rinitis (u posljednjih 12 mjeseci)	Korelacijski koeficijent	-0,060	0,385
		P	0,757	0,045
		N	20	20
	Alergijski rinokonjunktivitis	Korelacijski koeficijent	-0,172	0,339
		P	0,377	0,078
		N	20	20
	Alergijski rinokonjunktivitis (u posljednjih 12 mjeseci)	Korelacijski koeficijent	-0,172	0,339
		P	0,377	0,078
		N	20	20
Više pozitivnih spec. IgE-a na alergene – 10. godina	Alergijski rinitis	Korelacijski koeficijent	-0,052	-0,252
		P	0,771	0,147
		N	24	24
	Alergijski rinitis (u posljednjih 12 mjeseci)	Korelacijski koeficijent	-0,010	-0,146
		P	0,954	0,402
		N	24	24
	Alergijski rinokonjunktivitis	Korelacijski koeficijent	0,131	-0,314
		P	0,461	0,071
		N	24	24
	Alergijski rinokonjunktivitis (u posljednjih 12 mjeseci)	Korelacijski koeficijent	0,028	-0,398
		P	0,873	0,052
		N	24	24

Skupine			Vitamin D (mcg/l)	Periostin (ng/mL)
	Alergijski rinitis	Korelacijski koeficijent	-0,081	0,347
		P	0,663	0,047
		N	22	22
Nemaju ni povišen ukupni IgE ni spec. IgE – 10. godina	Alergijski rinitis (u posljednjih 12 mjeseci)	Korelacijski koeficijent	-0,038	0,410
		P	0,837	0,024
		N	22	22
	Alergijski rinokonjunktivitis	Korelacijski koeficijent	-0,151	0,322
		P	0,415	0,077
		N	22	22
	Alergijski rinokonjunktivitis u posljednjih 12 mjeseci	Korelacijski koeficijent	-0,151	0,322
		P	0,415	0,077
		N	22	22

Veće koncentracije periostina u serumu u djece u dobi od 10 godina pozitivno su povezane s alergijskim rinitisom ($\tau_b = 0,385$, $p = 0,045$) i alergijskim rinitisom u dobi od 10 godina s izraženim simptomima u posljednjih 12 mjeseci ($\tau_b = 0,385$, $p = 0,045$) u djece koja su bila monosenzibilizirana (imala samo jedan pozitivan specifični IgE), te alergijskim rinitisom ($\tau_b = 0,347$, $p = 0,047$) i alergijskim rinitisom u dobi do 10 godina s izraženim simptomima u posljednjih 12 mjeseci ($\tau_b = 0,410$, $p = 0,024$) u djece koja nisu imala povišen ni ukupni ni specifični IgE u dobi od 10 godina.



Slika 5.3. Kaplan-Meier krivulja preživljenja s obzirom na dob pojave prvog bronhitisa i skupinu djece koja su imala recidivirajuće bronhoopstrukcije od 2. do 10. godine

	χ^2 vrijednost	df	P
Log Rank (Mantel-Cox)	8,097	1	0,004

Djeca koja su imala recidivirajuće bronhoopstrukcije u dobi od 2. do 10. godine značajno su ranije imala dijagnozu prvog bronhitisa (χ^2 8,097, df=1, p=0,004).

Tablica 5.56. Povezanost RSV-specifičnih IgE i IgG protutijela tijekom prve dvije godina života s pojavom opstruktivnog bronhitisa i RSV bronhiolitisa u dojenačkoj dobi: Kendallov tau_b korelacijski koeficijent.

		RSV- specifična IgE protutijela – 1. godina	RSV- specifična IgE protutijela – 2. godine	RSV- specifična IgG protutijela – 1. godina	RSV- specifična IgG protutijela – 2. godine
Opstruktivni bronhitis u prvih 12 mjeseci života	Korelacijski koeficijent	0,180	0,039	0,237	0,038
	P	0,135	0,753	0,048	0,759
	N	70	67	70	67
RSV bronhiolitis	Korelacijski koeficijent	-0,111	-0,063	0,369	0,081
	P	0,359	0,610	0,002	0,512
	N	70	67	70	67

Veća koncentracija RSV-specifičnih IgG protutijela u dobi od godinu dana pozitivno je povezana s dijagnozom RSV bronhiolitisa (tau_b = 0,369, p = 0,002) i opstruktivnog bronhitisa u dojenačkoj dobi (tau_b = 0,237, p = 0,048).

Tablica 5.57. Povezanost RSV-specifičnih IgG3 i IgG4 protutijela tijekom prve dvije godine života s pojavom opstruktivnog bronhitisa i RSV bronhiolitisa u dojenačkoj dobi: Kendallov tau_b korelacijski koeficijent.

		RSV- specifična IgG3 protutijela – jedna godina	RSV- specifična IgG3 protutijela – dvije godine	RSV specifična- IgG4 protutijela – jedna godina	RSV- specifična IgG4 protutijela – dvije godine
Opstruktivni bronhitis u prvih 12 mjeseci života	Korelacijski koeficijent	0,010	-0,016	-0,005	0,125
	P	0,936	0,897	0,969	0,315
	N	70	67	69	67
RSV bronhiolitis	Korelacijski koeficijent	-0,084	0,083	0,013	0,216
	P	0,490	0,504	0,914	0,080
	N	70	67	69	67

Nije bilo statistički značajnih povezanosti.

Tablica 5.58. Povezanost RSV-specifičnih protutijela (NTU) sa serumskim biomarkerima u djece u dobi od godinu dana: Kendallov tau_b korelacijski koeficijent.

		RSV- specifični IgE – 1. godina	RSV- specifični IgG – 1. godina	RSV specifični IgG3 – 1. godina	RSV- specifični IgG4 – 1. godina
Ukupni IgE (IU/L) – 1. godina	Korelacijski koeficijent	-0,053	0,026	0,078	0,151
	P	0,466	0,678	0,209	0,024
	N	121	121	121	120
Apsolutan broj eozinofila (mL) – 1. godina	Korelacijski koeficijent	-0,044	0,036	0,107	0,112
	P	0,542	0,561	0,085	0,094
	N	121	121	121	120
Specifični IgE na mlijeko (kU/L) – 1. godina	Korelacijski koeficijent	0,027	0,098	-0,010	0,226
	P	0,781	0,240	0,909	0,012
	N	97	97	97	96
Specifični IgE na jaje (kU/L) – 1. godina	Korelacijski koeficijent	0,008	0,074	0,215	0,273
	P	0,934	0,357	0,008	0,002
	N	102	102	102	101
Specifični IgE na pšenicu (kU/L) – 1. godina	Korelacijski koeficijent	-0,064	0,048	0,043	0,145
	P	0,465	0,523	0,567	0,073
	N	120	120	120	119
Specifični IgE na kikiriki (kU/L) – 1. godina	Korelacijski koeficijent	-0,104	-0,064	0,084	0,130
	P	0,360	0,517	0,389	0,216
	N	71	71	71	70
Specifični IgE na DP (kU/L) – 1. godina	Korelacijski koeficijent	0,017	0,046	0,084	0,224
	P	0,848	0,534	0,260	0,005
	N	122	122	122	121
Specifični IgE na KP (kU/L) – 1. godina	Korelacijski koeficijent	-0,037	-0,046	-0,115	-0,079
	P	0,691	0,567	0,152	0,355
	N	109	109	109	108
Specifični IgE na epitel psa (kU/L) – 1. godina	Korelacijski koeficijent	-0,020	0,028	0,009	-0,100
	P	0,835	0,730	0,917	0,258
	N	98	98	98	97
Specifični IgE na trave (kU/L) – 1. godina	Korelacijski koeficijent	-0,037	0,073	0,133	0,025
	P	0,681	0,343	0,085	0,760
	N	117	117	117	116
Specifični IgE na korove (kU/L) – 1. godina	Korelacijski koeficijent	-0,102	0,018	-0,187	-0,125
	P	0,309	0,831	0,030	0,173
	N	92	92	92	91
Specifični IgE na ambroziju (kU/L) – 1. godina	Korelacijski koeficijent	-0,089	0,103	-0,097	-0,124
	P	0,368	0,222	0,251	0,173
	N	96	96	96	95

Veća koncentracija RSV-specifičnih IgG3 protutijela u djece u dobi od godinu dana pozitivno je povezana s većom koncentracijom pozitivnog specifičnog IgE-a na jaje ($\tau_b = 0,215$, $p = 0,008$), a slabo negativno povezana s većom koncentracijom pozitivnog specifičnog IgE-a na korove ($\tau_b = -0,187$, $p = 0,030$) u dobi od jedne godine. Veća razina RSV-specifičnih IgG4 protutijela u dobi od godinu dana slabo je pozitivno povezana s većom koncentracijom ukupnog IgE-a ($\tau_b = 0,151$, $p = 0,024$) te umjereno pozitivno povezana s većom koncentracijom pozitivnog specifičnog IgE-a na mlijeko ($\tau_b = 0,226$, $p = 0,012$), jaje ($\tau_b = 0,273$, $p = 0,002$) i DP ($\tau_b = 0,224$, $p = 0,005$) u djece u dobi od godinu dana. S obzirom da su međusobne vrijednosti specifičnih IgE-a na epitel mačke i pelud stabala bile konstantne tijekom promatranoga razdoblja, nije bilo moguće izračunati korelacijski koeficijent, odnosno on je iznosio 0,000, a p vrijednost $p > 0,999$

Tablica 5.59. Povezanost RSV-specifičnih protutijela (NTU) sa serumskim biomarkerima u djece u dobi od dvije godine: Kendallov τ_b korelacijski koeficijent

		RSV- specifični IgE – 2. godina	RSV- specifični IgG – 2. godina	RSV- specifični IgG3 – 2. godina	RSV- specifični IgG4 – 2. godina
Ukupni IgE (IU/mL) – 2 godina	Korelacijski koeficijent	0,084	0,008	-0,099	0,093
	P	0,342	0,911	0,178	0,229
	N	86	86	86	86
Apsolutan broj eozinofila (mcL) – 2. godina	Korelacijski koeficijent	0,071	0,061	-0,077	-0,044
	P	0,420	0,408	0,296	0,573
	N	85	85	85	85
Specifični IgE na mlijeko (kU/L) – 2. godina	Korelacijski koeficijent	0,025	-0,052	0,061	0,094
	P	0,816	0,558	0,494	0,315
	N	83	83	83	83
Specifični IgE na jaje (kU/L) – 2. godina	Korelacijski koeficijent	0,024	0,066	-0,042	0,138
	P	0,815	0,432	0,615	0,122
	N	84	84	84	84
Specifični IgE na pšenicu (kU/L) – 2. godina	Korelacijski koeficijent	-0,087	-0,003	-0,132	0,094
	P	0,414	0,976	0,136	0,314
	N	84	84	84	84
Specifični IgE na kikiriki (kU/L) – 2. godina	Korelacijski koeficijent	0,063	-0,017	-0,061	0,098
	P	0,591	0,864	0,534	0,342
	N	68	68	68	68
Specifični IgE na DP (kU/L) – 2. godina	Korelacijski koeficijent	0,112	0,080	0,012	-0,036
	P	0,308	0,380	0,897	0,710
	N	79	79	79	79

		RSV- specifični IgE – 2. godina	RSV- specifični IgG – 2. godina	RSV- specifični IgG3 – 2. godina	RSV- specifični IgG4 – 2. godina
Specifični IgE na KP (kU/L) – 2. godina	Korelacijski koeficijent P N	0,111 0,297 85	0,041 0,644 85	0,093 0,296 85	-0,097 0,298 85
Specifični IgE na epitel mačke (kU/L) – 2. godina	Korelacijski koeficijent P N	-0,031 0,779 82	0,002 0,983 82	0,044 0,627 82	-0,103 0,284 82
Specifični IgE na epitel psa (kU/L) – 2. godina	Korelacijski koeficijent P N	-0,054 0,623 82	-0,085 0,348 82	-0,104 0,251 82	0,060 0,530 82
Specifični IgE na stabla (kU/L) – 2. godina	Korelacijski koeficijent P N	-0,051 0,646 78	0,068 0,467 78	-0,113 0,227 78	-0,088 0,370 78
Specifični IgE na trave (kU/L) – 2. godina	Korelacijski koeficijent P N	0,203 0,068 79	-0,084 0,363 79	-0,078 0,397 79	-0,018 0,853 79
Specifični IgE na korove (kU/L) – 2. godina	Korelacijski koeficijent P N	0,166 0,127 79	0,052 0,569 79	-0,007 0,939 79	-0,011 0,905 79
Specifični IgE na ambroziju (kU/L) – 2. godina	Korelacijski koeficijent P N	0,059 0,589 80	0,093 0,308 80	-0,043 0,640 80	0,055 0,568 80

Nije bilo statistički značajnih razlika.

Tablica 5.60. Predviđanje pozitivnih ukupnih i/ili specifičnih IgE nalaza u djece tijekom prvih dviju godina u odnosu na RSV-specifična protutijela (NTU): binarna logistička regresija.

	OR	95 % CI		P
		Donji	Gornji	
RSV-specifična IgG protutijela – 1. godina	1,00	0,99	1,02	0,972
RSV-specifična IgE protutijela – 1. godina	0,00	0,00	4,11	0,120
RSV-specifična IgG3 protutijela – 1. godina	0,76	0,40	1,44	0,400
RSV-specifična IgG4 protutijela – 1. godina	2,73	1,07	7,00	0,036
RSV-specifična IgE protutijela – 2. godina	0,03	0,00	50,24	0,358
RSV-specifična IgG protutijela – 2. godina	1,00	0,98	1,02	0,932
RSV-specifična IgG3 protutijela – 2. godina	0,87	0,45	1,68	0,675
RSV-specifična IgG4 protutijela – 2. godine	0,65	0,36	1,17	0,149

Binarni logistički regresijski model bio je značajan ($p = 0,008$) što je objasnilo 26 % varijance zavisne varijable. U ovom multivarijantnom modelu RSV-specifična IgG4 protutijela uzorkovana u dobi od jedne godine pokazala značajno predviđanje pozitivnih ukupnih i/ili specifičnih IgE-a u djece tijekom prve dvije godina života s omjerom koeficijenata 2,73 i intervalom pouzdanosti od 95 % 1,07 – 7,00, $p = 0,036$, kontroliranim za utjecaj svih ostalih varijabli u regresijskom modelu.

Tablica 5.61. Povezanost recidivirajućih bronhoopstrukcija u djece u dobi od 10 godina s RSV-specifičnim protutijelima (NTU): Kendallov tau_b korelacijski koeficijent.

		Recidivirajuće bronhoopstrukcije od 2. do 10. god.	Recidivirajuće bronhoopstrukcije od 2. do 10. god. (u posljednjih 12 mjeseci)	Recidivirajuće bronhoopstrukcije od rođenja do 2. godine
RSV-specifična IgE protutijela – 1. godina	Korelacijski koeficijent	0,219	0,174	0,093
	P	0,059	0,134	0,420
	N	70	70	70
RSV-specifična IgG protutijela – 1. godina	Korelacijski koeficijent	0,188	0,196	0,031
	P	0,059	0,049	0,755
	N	70	70	70
RSV-specifična IgG3 protutijela – 1. godina	Korelacijski koeficijent	-0,082	0,008	-0,170
	P	0,412	0,936	0,088
	N	70	70	70
RSV-specifična IgG4 protutijela – 1. godina	Korelacijski koeficijent	-0,105	-0,004	-0,065
	P	0,327	0,968	0,544
	N	69	69	69
RSV-specifična IgE protutijela – 2. godina	Korelacijski koeficijent	0,111	0,039	0,050
	P	0,360	0,750	0,680
	N	67	67	67
RSV-specifična IgG protutijela – 2. godina	Korelacijski koeficijent	-0,056	0,032	0,024
	P	0,578	0,756	0,813
	N	67	67	67
RSV-specifična IgG3 protutijela – 2. godina	Korelacijski koeficijent	0,010	-0,013	0,122
	P	0,922	0,896	0,229
	N	67	67	67
RSV-specifična IgG4 protutijela – 2. godina	Korelacijski koeficijent	-0,049	0,110	-0,119
	P	0,653	0,311	0,274
	N	67	67	67

Nađena je značajna pozitivna povezanost recidivirajućih bronhoopstrukcija u djece u dobi od druge do 10. godine koja su imala izražene simptome u posljednjih 12 mjeseci s većom koncentracijom RSV-specifičnih IgG protutijela u dobi od godinu dana (tau_b = 0,196, p = 0,049).

Tablica 5.62. Povezanost atopijskog dermatitisa u djece u dobi od 10 godina s RSV-specifičnim protutijelima (NTU): Kendallov tau_b korelacijski koeficijent.

		Atopijski dermatitis	Atopijski dermatitis (u posljednjih 12 mjeseci)
RSV-specifična IgE protutijela – 1. godina	Korelacijski koeficijent	-0,085	-0,019
	P	0,461	0,870
	N	70	70
RSV-specifična IgG protutijela – 1. godina	Korelacijski koeficijent	0,090	0,054
	P	0,367	0,590
	N	70	70
RSV-specifična IgG3 protutijela – 1. godina	Korelacijski koeficijent	0,009	0,117
	P	0,930	0,240
	N	70	70
RSV-specifična IgG4 protutijela – 1. godina	Korelacijski koeficijent	0,211	0,269
	P	0,049	0,012
	N	69	69
RSV-specifična IgE protutijela – 2. godina	Korelacijski koeficijent	-0,145	-0,085
	P	0,233	0,485
	N	67	67
RSV-specifična IgG protutijela – 2. godina	Korelacijski koeficijent	0,037	0,133
	P	0,719	0,189
	N	67	67
RSV-specifična IgG3 protutijela – 2. godina	Korelacijski koeficijent	-0,018	0,086
	P	0,857	0,395
	N	67	67
RSV-specifična IgG4 protutijela – 2. godina	Korelacijski koeficijent	0,075	0,172
	P	0,492	0,113
	N	67	67

Nađena je pozitivna povezanost atopijskog dermatitisa u djece u dobi od 10 godina (tau_b = 0,211, p = 0,049) i atopijskog dermatitisa s izraženim simptomima u posljednjih 12 mjeseci (tau_b = 0,269, p = 0,012) s većom koncentracijom RSV-specifičnih IgG4 protutijela u dobi od godinu dana.

Tablica 5.63. Povezanost alergijskog rinitisa i rinokonjunktivitisa u djece u dobi od 10 godina s RSV-specifičnim protutijelima (NTU): Kendallov tau_b korelacijski koeficijent.

		Alergijski rinitis	Alergijski rinitis (u posljednjih 12 mjeseci)	Alergijski rinokonjunktivitis	Alergijski rinokonjunktivitis (u posljednjih 12 mjeseci)
RSV-specifična IgE protutijela – 1. godina	Korelacijski koeficijent	0,290	0,260	0,089	0,109
	P	0,012	0,025	0,441	0,349
	N	70	70	70	70
RSV-specifična IgG protutijela – 1. godina	Korelacijski koeficijent	-0,036	-0,016	-0,052	-0,014
	P	0,722	0,870	0,602	0,888
	N	70	70	70	70
RSV-specifična IgG3 protutijela – 1. godina	Korelacijski koeficijent	0,010	-0,018	-0,057	-0,025
	P	0,920	0,856	0,566	0,803
	N	70	70	70	70
RSV-specifična IgG4 protutijela – 1. godina	Korelacijski koeficijent	0,078	0,015	-0,044	-0,014
	P	0,468	0,885	0,683	0,899
	N	69	69	69	69
RSV-specifična IgE protutijela – 2. godina	Korelacijski koeficijent	0,154	0,179	0,208	0,226
	P	0,206	0,141	0,087	0,064
	N	67	67	67	67
RSV-specifična IgG protutijela – 2. godina	Korelacijski koeficijent	-0,071	-0,076	-0,035	-0,069
	P	0,486	0,455	0,731	0,498
	N	67	67	67	67
RSV-specifična IgG3 protutijela – 2. dvije godina	Korelacijski koeficijent	-0,104	-0,078	-0,082	-0,031
	P	0,308	0,440	0,418	0,761
	N	67	67	67	67
RSV-specifična IgG4 protutijela – 2. godina	Korelacijski koeficijent	-0,003	-0,030	-0,060	-0,028
	P	0,979	0,780	0,579	0,795
	N	67	67	67	67

Zabilježena je značajna povezanost alergijskog rinitisa u djece u dobi od 10 godina ($\tau_b = 0,290$, $p = 0,012$) te alergijskog rinitisa s izraženim simptomima u posljednjih 12 mjeseci ($\tau_b = 0,260$, $p = 0,025$) s većom koncentracijom RSV-specifičnih IgE protutijela u dobi od godinu dana.

Tablica 5.64. Predviđanje pozitivnih specifičnih IgE (kU/L) nalaza u djece tijekom 10 godina života u odnosu na RSV-specifična protutijela (NTU) u dobi do dvije godine: binarna logistička regresija.

	OR	95 % CI		P
		Donji	Gornji	
RSV-specifična IgE protutijela – 1. godina	0,34	0,00	85,47	0,699
RSV-specifična IgG protutijela – 1. godina	1,00	0,97	1,03	0,848
RSV-specifična IgG3 protutijela – 1. godina	0,41	0,16	1,09	0,073
RSV-specifična IgG4 protutijela – 1. godina	0,61	0,16	2,26	0,459
RSV-specifična IgE protutijela – 2. godina	0,00	0,00	6,35	0,137
RSV-specifična IgG protutijela – 2. godina	1,01	0,97	1,04	0,636
RSV-specifična IgG3 protutijela – 2. godina	1,07	0,28	4,03	0,926
RSV-specifična IgG4 protutijela – 2. godina	1,91	0,52	6,94	0,327

Tablica prikazuje regresijski model predikcije pozitivnih specifičnih IgE nalaza u djece tijekom 10 godina života u odnosu na RSV-specifična protutijela u dobi do dvije godine. Nije bilo značajnih prediktorskih varijabli.

6. RASPRAVA

6.1. Atopija, atopijske bolesti

Tijekom prospektivnog praćenja djece od rođenja do navršene druge godine života u našem je istraživanju atopijski dermatitis bio prisutan u 19 (15,0 %), recidivirajuće bronhoopstrukcije u 16 (12,6 %) i alergije na hranu u 5 (3,9 %) ispitanika (Tablica 5.3.). U istoj skupini djece od druge do 10. godine života atopijski dermatitis našli smo u 18 (25,0 %), recidivirajuće bronhoopstrukcije u 22 (30,6 %), alergijski rinitis u 32 (44,4 %) te rinokonjunktivitis u 14 (19,4 %) ispitanika (Tablica 5.4.). Alergija na hranu (kikiriki) bila je prisutna u jednog djeteta u dobi od 10 godina. U dobi od 10 godina simptome recidivirajućih bronhoopstrukcija u posljednjih 12 mjeseci imalo je 15 (20,8 %), alergijskog rinitisa 29 (40,3%), alergijskog rinokonjunktivitisa 13 (18,1 %), te atopijskog dermatitisa 7 (9,7 %) djece (Tablica 5.4.).

Iz naših je podataka vidljivo da su alergija na hranu i atopijski dermatitis u manjem postotku zastupljeni u skupini iste djece u starijoj dobi, a također se kasnije bilježi pojava alergijskog rinitisa i rinokonjunktivitisa. Prevalencija recidivirajućih bronhoopstrukcija nešto je veća u starijoj dobi, no one su prisutne i u ranom djetinjstvu, vjerojatno kao virusno inducirane bronhoopstrukcije. Navedeno je u skladu s podacima iz literature gdje je opisana pojava atopijskog dermatitisa i alergije na hranu u dojenačkoj dobi, a potom astme i alergijskog rinitisa kasnije u djetinjstvu (9, 10). Danas je koncept atopijskog marša kao sekvencijalnog linearnog slijeda zamijenjen spoznajom da atopijske bolesti koegzistiraju u multimorbidnoj mreži, te da atopijski dermatitis, piskanje i rinitis mogu u iste osobe postojati uslijed zajedničke naslijeđene genetske podloge (13).

ISAAC studija (*The International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) organizirana je u svijetu početkom devedesetih godina prošlog stoljeća, a radi se o najvećoj epidemiološkoj standardiziranoj studiji u djece. Provedena je u više stotina zemalja, a korišteni su standardizirani upitnici u svrhu detekcije simptoma atopijskih bolesti (astme, alergijskog rinitisa/rinokonjunktivitisa i atopijskog dermatitisa) u djece. U Hrvatskoj je provedeno pet istraživanja koja su temeljena u prvoj fazi ISAAC protokola (Grad Zagreb, Primorsko-goranska županija, Međimurje, Požeško-slavonska županija, Brodsko-posavska županija), a rezultati pokazuju da je Hrvatska zemlja s umjerenom prevalencijom atopijskih bolesti u djece (52, 319, 320, 321, 322). U Požeško-slavonskoj županiji ispitano je 1100 djece u dobi od sedam do 10 i 11

do 14 godina. U mlađoj dobnoj skupini prevalencija astme bila je 16,70 %, alergijskog rinitisa 15,97 %, te atopijskog dermatitisa 9,26 %. U starije skupine djece astmu je imalo 23,61 %, alergijski rinitis 23,61 % te atopijski dermatitis 11,29 % ispitanika (52). U našem istraživanju pojavnost atopijskih bolesti u dobi od 10 godina viša je u usporedbi s podacima dobivenim u ISAAC studiji. Navedeno je vjerojatno posljedica toga što je u naše istraživanje uključeno više djece s genetskom sklonošću atopiji, tj. djece roditelja koji su u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi imali atopijske bolesti, za razliku od ISAAC studije koja je provedena u djece izabrane metodom slučajnog odabira.

6.2. Rizični čimbenici

Iako su genetski čimbenici važni u određivanju sklonosti za razvoj atopijskih bolesti, važna je i izloženost okolišnim čimbenicima prije i tijekom trudnoće te u ranom djetinjstvu, kao i složena interakcija između genetskih, epigenetskih i okolišnih čimbenika. Zajednički rizik koji je povezan s najčešće identificiranim polimorfizmima jednog nukleotida povezanih s astmom predviđa samo oko 10 % prevalencije astme (323).

6.2.1. Nasljeđe

Pozitivna obiteljska anamneza za atopiju bila je pozitivna u 67 od 127 (52,8 %) svih uključenih pacijenata do navršene druge godine života (Tablica 5.1.), te u 44 od 72 djece (61,1 %) koja su bila praćena do 10. godine života (Tablica 5.2.). Poznato je da je pozitivna obiteljska anamneza važan rizični čimbenik za razvoj atopijskih bolesti u djece (5, 82), a konkordancija astme u monozigotnih je blizanaca oko 50 % (323). Opisano je da je genetska sklonost za astmu različita od genetske sklonosti za razvoj alergijske senzibilizacije, atopijskog dermatitisa i drugih atopijskih bolesti što sugerira da postoje genetski čimbenici specifični za određenu atopijsku bolest (5).

U naših ispitanika u dobi od 10 godina života nismo našli povezanosti između pozitivne obiteljske anamneze za atopiju i pojave recidivirajućih bronhoopstrukcija (Tablica 5.5.), atopijskog dermatitisa (Tablica 5.7.), alergijskog rinitisa i rinokonjunktivitisa (Tablica 5.9.). Navedeno bi moglo biti posljedica manjeg broja ispitanika u našem istraživanju za razliku od velikih kohortnih

studija te činjenice da smo analizirali podatke u odnosu na skupnu pojavnost svih atopijskih bolesti u srodnika u prvom koljenu obitelji.

6.2.2. Antropometrijski čimbenici

U našem smo istraživanju našli da je veća porodna težina značajno negativno povezana s pojavnošću bronhoopstrukcija u djece tijekom druge godine života ($\tau_b = -0,224$, $p = 0,020$), te da je veća porodna dužina također negativno povezana s bronhoopstrukcijama u djece tijekom druge godine života ($\tau_b = -0,228$, $p = 0,028$) (Tablica 5.5.).

Usporedivi podaci objavljeni su iz više kohortnih studija. Rast prije poroda kao i porodna težina i dužina djeteta na porodu u kohortnim studijama povezani su s rizikom za razvoj alergije, odnosno alergijskih bolesti (324). Prema Barkerovoj hipotezi restrikcija fetalnog rasta može biti odraz nedostatne opskrbe energijom potrebnom za razvoj organa i time voditi ka većoj sklonosti za razvoj bolesti kasnije u životu (325). Prema dosadašnjim spoznajama niska porodna težina, kao posljedica IUGR-a, nosi povećan rizik za razvoj astme (324). ISAAC studija također je pokazala da niska porodna težina nekorrigirana za gestacijsku dob može biti protektivna za razvoj drugih atopijskih bolesti, ali je povezana s povišenim rizikom za astmu tijekom prve godine djetetova života (93). Povišen rizik za astmu nakon IUGR-a ili kao posljedice niske porodne težine može biti posljedica smanjenog razvoja pluća (89) ili bronhalne hiperreaktivnosti (90). Među našim ispitanicima imali smo samo dvoje djece koja su prema zagrebačkoj krivulji rasta novorođenčadi rođena nakon IUGR-a (326). Caudri D. i *sur.* navode da bi povezanost niske porodne težine i astme tijekom života mogla slabiti (327).

6.2.3. Izloženost duhanskom dimu

Pušenju majke u trudnoći u našem istraživanju bilo je izloženo 31 od 127 djece uključenih u istraživanje (24,4 %), a postnatalnu izloženost duhanskom dimu bilježimo u 52 (40,9 %) djece (Tablica 5.1.). U iste skupine djece koja su praćena do 10. godine života, pušenju majke u trudnoći bilo je izloženo 20 od 72 (27,8 %), a postnatalno 29 (40,3%) djece (Tablica 5.2.).

Nedvojbeno je da pušenje ima negativne učinke na zdravlje djeteta. Pasivno pušenje vrlo je dobro poznat čimbenik koji doprinosi pojavi upala srednjeg uha, sindromu iznenadne dojenačke smrti,

kao i bihevioralnim i kognitivnim tegobama u djece (328, 329), a također je povezano s povišenom incidencijom i težinom respiracijskih infekcija, kao npr. s RSV infekcijom u novorođenčadi i pneumonijama u mlađe djece (330). Pušenje majke tijekom trudnoće i postnatalna izloženost duhanskom dimu povezani su s povišenom prevalencijom atopijskih bolesti (82) i astme u djece (96), a izbjegavanje izloženosti duhanskom dimu jedan je od najvažnijih čimbenika u prevenciji astme i drugih respiracijskih bolesti (100). Pušenje majke u trudnoći uzrokuje epigenetske promjene koje mogu pridonijeti sklonosti atopiji (331) te potpomoći nastanku IgE senzibilizacije (332).

U našem istraživanju nije nađeno povezanosti između pušenja u trudnoći, kao ni pasivnog pušenja s pojavom recidivirajućih bronhoopstrukcija (Tablica 5.6.), atopijskog dermatitisa (Tablica 5.8.) i alergijskog rinitisa i rinokonjunktivitisa (Tablica 5.10.) u djece do 10. godine života. Navedeno nije u skladu s dosadašnjim kohortnim studijama koje pokazuju da su pušenje u trudnoći, kao i postnatalna izloženost duhanskom dimu, rizični čimbenici za razvoj astme i pojavu piskanja (333), alergijskog rinitisa (334) i atopijskog dermatitisa (335). Neslaganje naših rezultata s rezultatima kohortnih studija može biti u vezi s manjim brojem ispitanika u našoj kohortnoj studiji. U svakom slučaju, roditelji trebaju biti upoznati s dobro poznatim činjenicama o negativnom utjecaju izloženosti duhanskom dimu na razvoj atopijskih i drugih bolesti u djece.

6.2.4. Dojenje, dohrana

Dojena djeca manje su izložena stranim alergenima iz hrane kao što su proteini kravljeg mlijeka, iako su oni u nižoj koncentraciji prisutni i u majčinu mlijeku (336). Zbog toga je majčino mlijeko u usporedbi s komercijalnom mliječnom formulom manje alergogeno (337). Dobrobiti dojenja proizlaze i iz lokalne zaštite crijeva (336), a opisana su i imunomodulacijska svojstva majčina mlijeka (338). Oligosaharidi u majčinu mlijeku osiguravaju supstrat za *Lactobacillus bifidus* promovirajući razvoj bifidus flore i time ograničavaju rast potencijalno patogenih bakterija (339). Djeca s atopijom imaju smanjenu kolonizaciju bakteroidima i bifidobakterijama, te povećanu *Staphylococcus Aureusom* i *Clostridium Difficile* (340).

Srednja vrijednost dužine isključivog dojenja u našem istraživanju bila je tri mjeseca, a dužine ukupnog dojenja pet mjeseci (Tablica 5.1). Naši podaci pokazuju da je dužina isključivog dojenja i vremena početka dohrane bila značajno negativno povezana s pojavom bronhoopstrukcija u prvoj

godini života ($\tau_b = -0,238$, $p = 0,020$) i recidivirajućih bronhopneumonija u djece od druge do 10. godine ($\tau_b = -0,297$, $p = 0,005$) (Tablica 5.6). Dužina ukupnog dojenja bila je značajno negativno povezana s recidivirajućim bronhopneumonijama u djece od druge do 10. godine života ($\tau_b = -0,238$, $p = 0,016$) (Tablica 5.6.). Također, dužina isključivog dojenja te vrijeme početka dohrane prema našim rezultatima značajno su negativno povezani s pojavom alergijskog rinitisa ($\tau_b = -0,208$, $p = 0,049$) i simptomima alergijskog rinitisa u posljednjih 12 mjeseci u djece u dobi od 10 godina ($\tau_b = -0,222$, $p = 0,035$) (Tablica 5.10.).

Navedeni rezultati u skladu su s rezultatima dosadašnjih studija. Opisan je umjereno protektivni utjecaj dojenja na piskanje u prvih nekoliko godina života djeteta (341, 342). Većina studija opaža taj utjecaj do školske dobi, tj. do sedme godine (341). U toj dobi piskanja su obično virusno inducirana tako da bi to mogla biti posljedica i manjeg broja respiracijskih infekcija u djece te dobi. Metaanalize su također pokazale slabe dokaze u snižavanju rizika za razvoj alergijskog rinitisa do pete godine života (101). Neka istraživanja pokazuju i da dojenje nije imalo utjecaja na razvoj alergijske senzibilizacije na inhalacijske alergene (106, 343).

6.2.5. Patološka stanja u novorođenačkoj dobi

U našem smo istraživanju našli da su patološka stanja u novorođenačkoj dobi značajno pozitivno povezana s recidivirajućim bronhopneumonijama u dobi od druge do 10. godine ($\tau_b = 0,254$, $p = 0,032$) i recidivirajućim bronhopneumonijama u zadnjih 12 mjeseci u djece u dobi od druge do 10. godine ($\tau_b = 0,364$, $p = 0,004$) (Tablica 5.5.). U skupini patoloških stanja u novorođenačkoj dobi gotovo smo isključivo imali novorođenčad s hiperbilirubinemijom koja je liječena fototerapijom i/ili perinatalnom infekcijom liječenom parenteralno antibioticima.

Novorođenačka hiperbilirubinemija

Nejasni su mehanizmi povezanosti novorođenačke hiperbilirubinemije i/ili fototerapije na razvoj atopije. Bilirubin je snažan antioksidant, ima imunomodulatoran utjecaj te inhibira Th1 odgovor, a intracelularno nakupljanje nekonjugiranog bilirubina može inhibirati produkciju interleukina 2 (IL-2) koji je bitan za razvoj regulacijskih T stanica (344). Fototerapija također može utjecati na Th2/Th1 citokinski profil povisujući razinu TNF- α , IL-1 β , IL-8 i smanjujući razinu IL-6 u

novorođenčadi (345) i uzrokovati oštećenja DNA u limfocitima (346). Polimorfizmi gena za glutation S-transferazu indiciraju genetsku predispoziciju i povezanost između novorođenačke hiperbilirubinemije i alergije, astme i atopijskog dermatitisa (347), što može imati zbunjujući utjecaj (348).

Opisana je povezanost između novorođenačke hiperbilirubinemije i razvoja atopijskih bolesti u djetinjstvu do osme godine (alergijski konjunktivitis, rinitis, astma, atopijski dermatitis, urtikarija) (349) te astme (od druge do sedme godine) (348). U studiji u koju su uključena djeca prije implementiranja liječenja fototerapijom također je pronađena povezanost između novorođenačke hiperbilirubinemije i astme u dobi od sedam godina (350). U istraživanju u kojem su djeca praćena do 10. godine, također je nađena povezanost između novorođenačke hiperbilirubinemije i astme (351). U navedenim studijama dijagnoza atopijskih bolesti preuzeta je iz medicinske dokumentacije, te nije navedeno kolika je stopa senzibilizacije na alergene u navedenim skupinama. Druge studije nisu našle povezanost između fototerapije provedene radi liječenja novorođenačke hiperbilirubinemije i alergijske senzibilizacije evidentirane kožnim ubodnim testom, te atopijskih bolesti u djece do pete godine života (atopijski dermatitis, piskanje, alergijski rinitis) (352).

U naših ispitanika, 25 od 72 djece (34,7 %) bilo je liječeno fototerapijom zbog novorođenačke hiperbilirubinemije (Tablica 5.2.), a zbog malog broja ispitanika utjecaj je bio analiziran zajedno s drugim patološkim stanjima u trudnoći za koje su podaci navedeni ranije (Tablice 5.5., 5.7., 5.9.).

Uporaba antibiotika / perinatalna infekcije

Uporaba antibiotika u ranoj životnoj dobi povezana je s razvojem astme u djece. Izloženost antibioticima može reducirati raznolikost mikrobioma probavnog sustava (353) i utjecati na ravnotežu između mikrobiote i imunološkog sustava u ranom životnom razdoblju kada se mikrobiom u djece rapidno mijenja (354). Mikrobiota ima ključnu ulogu u modulaciji imunološkog sustava promovirajući razvoj Th1 fenotipa (355) a prvih šest mjeseci života krucijalni su za razvoj zdravog mikrobioma (354). Metaanalize navode jači utjecaj uporabe antibiotika na razvoj astme u djece u dobi do tri godine, a neznatan utjecaj nakon šest godina (356). Također nije bilo dokaza da bi uporaba antibiotika bila povezana s alergijskom senzibilizacijom u prvih pet godina života, ali je povezana s pojavom piskanja i astme u tom životnom periodu (357).

U našem istraživanju 14 od 72 djece (19,4 %) bilo je liječeno antibioticima zbog novorođenačke infekcije (Tablica 5.2.), a rezultati su analizirani skupno kao patološka stanja u novorođenačkoj dobi (Tablice 5.5., 5.7., 5.9.).

6.2.6. Mikrobiom

Jedno je od najznačajnijih postignuća u medicinskim istraživanjima tijekom proteklih 15 godina naše razumijevanje da gastrointestinalne bakterije značajno utječu na ljudsko zdravlje i bolesti (358, 359). Prije gotovo 150 godina Robert Koch, otac moderne bakteriologije, vjerovao je da osoba koja nije bolesna ne može imati bakterije u tijelu. Sada znamo da je ova doktrina netočna. Površine sluznice ljudskog tijela sadrže brojne vrste bakterija i drugih mikroorganizama. S bakterijskim opterećenjem od više od 10^{14} bakterija u gastrointestinalnom traktu čini najsloženiji i najraznolikiji ekosustav (360). Genom koji nosi crijevna mikrobiota nadmašuje ljudski genom 100 puta, dajući nam genetske i metaboličke funkcionalne značajke koje sami ne posjedujemo.

Pohađanje jaslica

Kohortnim studijama dokazano je da je izloženost okolišu u kojem postoji obilje potencijalnih alergena i mikroorganizama povezana sa smanjenim rizikom za razvoj astme i drugih atopijskih bolesti (361). Pohađanje kolektiva heterogena je varijabla koja sadržava više rizičnih čimbenika. Uz veću izloženost alergenima i raznolikom mikrobiološkom okruženju u djece koja su pohađala jaslice i vrtić, prisutna je i povećana izloženost respiracijskim infekcijama.

U studiji Hagerheda L. i *sur.* nije zabilježen protektivni učinak pohađanja kolektiva na atopijske bolesti u djece do šeste godina života te je ujedno nađena veća incidencija atopijskog dermatitisa i alergija na hranu (119), a također je opisana veća incidencija piskanja i astme u djece do šeste godine (362).

U našem istraživanju nismo našli povezanosti između pohađanja kolektiva i pojave recidivirajućih bronhopneumonija (Tablica 5.6.), atopijskog dermatitisa (Tablica 5.8.), kao ni alergijskog rinitisa i rinokonjunktivitisa (Tablica 5.10.) u djece do 10. godine života. No dobili smo podatak da je viša dob početka pohađanja kolektiva u pozitivnoj korelaciji s pojavom alergijskog rinitisa do 10. godine života ($\tau_b = 0,629$, $p = 0,033$), kao i prisutnosti simptoma rinitisa u posljednjih 12

mjeseci ($\tau_b = 0,619$, $p=0,033$) (Tablica 5.10.). Navedeno je u skladu s rezultatima studija čiji podaci pokazuju da bi pohađanje kolektiva moglo imati protektivni učinak na razvoj rinitisa do pete godine (363).

Pitka voda i razvoj alergijskih bolesti

Pročišćavanje vode za piće može smanjiti izloženost mikroorganizmima a dokazano je da visok sadržaj komenzala u vodi za piće može imati zaštitni učinak na razvoj atopijskih bolesti (132). Kumulativni bakterijski teret u vodi za piće bio je viši i prevalencija alergijskih bolesti (astma, alergijski rinitis, atopijski dermatitis) bila je manja u djece koja su pila bunarsku vodu koja je imala veći udio koliformnih bakterija (132). Rizik za razvoj alergijskih bolesti značajno se smanjivao s povećanjem bakterijskog tereta u vodi za piće tijekom prve godine života (132).

U našem istraživanju nismo našli povezanosti između ekspozicije bunarskoj ili vodovodnoj vodi djece u Požeško-slavonskoj regiji i razvoja recidivirajućih bronhopneumonija (Tablice 5.12., 5.13.), atopijskog dermatitisa (Tablice 5.14., 5.15.), alergijskog rinitisa (Tablice 5.16., 5.17.) i rinokonjunktivitisa (Tablice 5.18., 5.19.) u dobi od 10 godina. Razlog ovakve nesukladnosti s ranije objavljenim rezultatima može biti povezan sa statistički malim uzorkom, tj. malim brojem djece koja su pila bunarsku vodu. Isključivo bunarsku vodu pilo je 19 ispitanika od 72 djece koju smo prospektivno pratili do 10. godine života (26,4 %) (Tablica 5.11.).

6.3. Biomarkeri

Biomarkeri su objektivni medicinski znakovi (za razliku od simptoma koje navodi pacijent) koji se koriste za mjerenje prisutnosti ili napredovanja bolesti ili učinaka liječenja. Biomarkeri mogu imati molekularne, histološke, radiografske ili fiziološke karakteristike (364).

6.3.1. Eozinofili i eozinofilni biomarkeri

Eozinofili su bijele krvne stanice uključene u mnoge stanične procese. Poznati su po svojoj ulozi u obrani od parazita (365) i kao medijatori atopijskih bolesti i astme (366). Th2 tip imunološkog odgovora karakteriziran je eozinofilijom, a IL-5 odgovoran je za proliferaciju, sazrijevanje,

aktivaciju i regrutiranje eozinofila (367). IL-4 i IL-13 uključeni su u regrutiranje eozinofila u tkivima (368). Produkti specifičnih granula eozinofila su eozinofilni citokini kao što su kationski proteini (eozinofilni kationski protein – ECP, eozinofilni neurotoksin – EDN, eozinofilni protein X – EPX i glavni bazični protein – MBP) koji se smatraju specifičnim eozinofilnim proteinima, a eozinofili ih otpuštaju nakon svoje aktivacije (369).

U dosadašnjim istraživanjima eozinofili u krvi pupkovine bili su prediktivni za skrining dermatitisa u dojenčeta koji je bio povezan s razvojem simptoma alergije u djece u dobi od dvije godine života (370). Opisano je također da eozinofili u krvi pupkovine nisu povezani s razvojem atopijskih bolesti do godine dana života (371). U našem smo ranijem istraživanju našli da je povišen apsolutan broj eozinofila u krvi pupkovine ($>700/\text{mm}^3$) bio prediktivan za razvoj atopijskih bolesti (alergija na hranu, atopijski dermatitis, opstruktivni bronhitis, alergijski rinitis) u djece u dobi do četiri godine (372).

Naši su rezultati pokazali da je veći apsolutan broj eozinofila u krvi pupkovine pozitivno povezan s alergijskim rinitisom u djece u dobi od 10 godina ($\text{tau}_b = 0,218$, $p = 0,033$), alergijskim rinokonjunktivitisom u djece u dobi od 10 godina ($\text{tau}_b = 0,270$, $p = 0,008$), te alergijskim rinokonjunktivitisom sa simptomima u posljednjih 12 mjeseci u dobi od 10 godina ($\text{tau}_b = 0,232$, $p = 0,023$) (Tablica 5.23.).

Veći apsolutni broj eozinofila u krvi u našem istraživanju u djece u dobi od godinu dana pozitivno je korelirao s pojavom atopijskog dermatitisa u djece u dobi od dvije godine ($\text{tau}_b = 0,236$, $p = 0,002$) (Tablica 5.20.), kao i s atopijskim dermatitisom s izraženim simptomima u zadnjih 12 mjeseci u djece u dobi od 10 godina ($\text{tau}_b = 0,221$, $p = 0,028$) (Tablica 5.22.).

Veći apsolutni broj eozinofila u krvi u djece u dobi od dvije godine ($\text{tau}_b = 0,233$, $p = 0,009$) također je bio pozitivno povezan s pojavom atopijskog dermatitisa u djece u dobi od dvije godine (Tablica 5.20), kao i atopijskim dermatitisom u djece u dobi od 10 godina ($\text{tau}_b = 0,321$, $p = 0,002$), te atopijskim dermatitisom s izraženim simptomima u posljednjih 12 mjeseci u djece u dobi od 10 godina ($\text{tau}_b = 0,332$, $p = 0,001$) (Tablica 5.22.).

Veći apsolutan broj eozinofila u krvi u djece u dobi od 10 godina pozitivno je povezan s atopijskim dermatitisom dijagnosticiranim u djece u dobi od 10 godina ($\text{tau}_b = 0,235$, $p = 0,017$) (Tablica 5.22).

U zdravih su osoba eozinofili skoro isključivo ograničeni na probavni sustav i nisu prisutni u drugim tkivima (373). U osoba s atopijskim dermatitisom dio su miješanog perivaskularnog

upalnog infiltrata u dermisu (374), a većina osoba s atopijskim dermatitisom ima povišen IgE u serumu, perifernu eozinofiliju, te pozitivne vrijednosti specifičnog IgE-a na alergene kao posljedicu aktivacije Th2 imunološkog puta (375). Kronične lezije u atopijskom dermatitisu pokazuju Th1 i Th2 imunološki odgovor (376). Apsolutan broj eozinofila u perifernoj krvi, kao i proteini eozinofilnih granula povišeni su u većine osoba s atopijskim dermatitisom te koreliraju s težinom bolesti (377). Eozinofilija u perifernoj krvi izraženija je ukoliko je atopijski dermatitis udružen s respiracijskim atopijskim bolestima, kao i u osoba s ekstrinzičnim atopijskim dermatitisom (378). Mjerenje eozinofilnog kationskog proteina (ECP, eng. *eosinophilic cationic protein*) u serumu često je korišteno u monitoriranju aktivnosti atopijskog dermatitisa (379). Serumske razine ECP-a ne koreliraju s vrijednostima ukupnog IgE-a (380), a vrijednosti ECP-a ne razlikuju se u osoba s ekstrinzičnim i intrinzičnim atopijskim dermatitisom (381).

Apsolutan broj eozinofila $\geq 300/\text{mL}$ u krvi u djece u dobi od 10 godina, prema našim rezultatima, pozitivno korelira s recidivirajućim bronhoopstrukcijama s izraženim simptomima u posljednjih 12 mjeseci ($\tau_b = 0,254$, $p = 0,033$), koje se prema epidemiološkim studijama koriste kao korelat astme (Tablica 5.21.).

Eozinofili su stanice prisutne u alergijskoj i nealergijskoj astmi tipa 2 (53). Eozinofilija u perifernoj krvi koristan je biomarker za predikciju razvoja astme u djece (235). Apsolutni broj eozinofila od $300/\text{mL}$ u krvi smatra se graničnim vrijednostima za eozinofilnu upalu (211). Studije su pokazale da broj eozinofila u perifernoj krvi dobro korelira s bronhalnom hiperreaktivnosti i težinom astme u djece (220). Iako je opisano da eozinofilija u perifernoj krvi u pacijenata s blagom i umjerenom astmom dobro odražava vrijednosti u sputumu (214), u djece periferna eozinofilija ipak ne reflektira uvijek eozinofiliju u sputumu (215). Jedan od prvih primjera kako se biomarker može upotrijebiti kao prediktor za odgovor na terapiju jeste dokaz djelotvornosti kortikosteroida u pacijenata kod kojih je nađena eozinofilija u sputumu (382). I dalje se eozinofili u sputumu i/ili serumu smatraju jednim od najpouzdanijih prediktora za odgovor na kortikosteroidnu terapiju i predikciju egzacerbacija astme (221), kako u odraslih, tako i u djece (383).

6.3.2. Ukupni IgE

Ukupni IgE nije idealan biomarker za alergijske (atopijske) bolesti, a glavna je zamjerka za navedeno njegova niska specifičnost, posebno za dijagnozu astme. Može biti indikator biološkog (atopija) ili patološkog procesa (alergija) (235).

Prema našim podacima veća je koncentracija IgE-a iz krvi pupkovine pozitivno povezana s atopijskim dermatitisom u djece u dobi od 10 godina ($\tau_b = 0,332$, $P = 0,002$) te atopijskim dermatitisom s izraženim simptomima u posljednjih 12 mjeseci u djece u dobi od 10 godina ($\tau_b = 0,288$, $p = 0,008$) (Tablica 5.22.).

IgE protutijela nađena su u vrlo niskim koncentracijama u novorođenčadi (384). Smatralo se da IgE ne prolazi transplacentarnu barijeru, te da drugi genetski i okolišni činitelji mogu utjecati na razine ukupnog IgE-a u novorođenčadi (385). Međutim, novija istraživanja ukazuju da specifični IgE ne mora odražavati intrauterinu senzibilizaciju i može biti posljedica transfera IgE od majke fetusu (386). Nedavno je opisano da IgE molekule od majke mogu biti prenesene na fetus i minimalno senzibilizirati fetalne i/ili neonatalne mastocite (387). Povišenim vrijednostima ukupnog IgE-a u krvi pupkovine smatraju se vrijednosti veće od 0.5 kU/L (388). Zbog vrlo niskog rizika za mogućnost kontaminacije uzorka majčinom krvlju tijekom uzorkovanja krvi iglom iz umbilikalne vene smatra se da ne bi trebalo mjeriti i koncentraciju IgA u uzorku kao dokaz da nije došlo do kontaminacije (388). Povišene vrijednosti ukupnog IgE-a u krvi pupkovine u kombinaciji s povišenim vrijednostima ukupnog IgE-a u prve dvije godine života smatrane su prediktivnima za razvoj atopijskog dermatitisa u budućnosti (389).

Povišene vrijednosti ukupnog IgE-a smatraju se rizičnim čimbenikom za posljedični razvoj atopijskih bolesti također i u starije djece i mladih odraslih (390), što je poslije potvrđeno i većinom studija (231, 391).

U našem istraživanju veća koncentracija ukupnog IgE-a u djece u dobi od godinu dana pozitivno je povezana s pojavom atopijskog dermatitisa u djece u dobi do dvije godine ($\tau_b = 0,288$, $p < 0,001$) (Tablica 5.20.), atopijskog dermatitisa u djece u dobi od 10 godina ($\tau_b = 0,355$, $p = 0,001$) te atopijskog dermatitisa s izraženim simptomima u posljednjih 12 mjeseci u djece u dobi od 10 godina ($\tau_b = 0,256$, $p = 0,012$) (Tablica 5.22.).

Veća koncentracija ukupnog IgE-a u djece u dobi od dvije godine pozitivno korelira s pojavom atopijskog dermatitisa u djece u dobi do dvije godine ($\tau_b = 0,301$, $p = 0,001$) (Tablica 5.20.),

kao i atopijskim dermatitisom u djece u dobi od 10 godina ($\tau_b = 0,355$, $p < 0,001$) te atopijskim dermatitisom s izraženim simptomima u posljednjih 12 mjeseci u djece u dobi od 10 godina ($\tau_b = 0,224$, $p = 0,027$) (Tablica 5.22.).

Veća koncentracija ukupnog IgE-a u djece dobi od 10 godina pozitivno je povezana s atopijskim dermatitisom u djece dobi od 10 godina ($\tau_b = 0,428$, $p < 0,001$) te atopijskim dermatitisom u posljednjih 12 mjeseci u djece dobi od 10 godina ($\tau_b = 0,207$, $p = 0,034$) (Tablica 5.22.).

Atopijski dermatitis može biti tzv. intrinzični i ekstrinzični. U intrinzičnom AD-u nalaze se niske koncentracije ukupnog i specifičnog IgE-a, predominacija ženskog spola i relativno očuvana funkcija kožne barijere. Ekstrinzični atopijski dermatitis nalazi se u oko 80 % sve djece s atopijskim dermatitisom i karakteriziran je disfunkcijom kožne barijere, povišenim vrijednostima ukupnog IgE-a te alergijskom senzibilizacijom. U oko 27 % pacijenata s ekstrinzičnim atopijskim dermatitisom nađene su mutacije gena za filagrin (392). Pacijenti s ekstrinzičnim AD imaju veći rizik za razvoj astme i alergijskog rinokonjunktivitisa, više vrijednosti eozinofila u perifernoj krvi i teži stupanj bolesti (393). IgE ima važnu ulogu u patogenezi atopijskog dermatitisa, a prisutan je u povišenim razinama u serumu i u koži. (393). Postoji pozitivna povezanost između ukupnog i specifičnog IgE-a u pacijenata s atopijskim dermatitisom (394).

Veće koncentracije ukupnog IgE-a u djece dobi od 10 godina, prema našem istraživanju, pozitivno koreliraju s recidivirajućim bronhoopstrukcijama u posljednjih 12 mjeseci u djece dobi od 10 godina ($\tau_b = 0,195$, $p = 0,045$) (Tablica 5.21.).

Ukupni IgE važan je prediktor za razvoj astme u populacijskim studijama u odraslih (395). Izolirano mjerenje ukupnog IgE-a nije korisno za dijagnozu i praćenje astme. Kao biomarker može biti koristan u predikciji razvoja astme u djece (225, 226). U djece s astmom opisana je korelacija između ukupnog IgE-a i apsolutnog broja eozinofila u bronhoalveolarnom lavatu (233). Također je opisana povezanost ukupnog IgE-a sa stupnjem težine astme (396), rizikom od egzacerbacije astme i remodeliranja dišnih puteva u bolesnika s astmom (234).

6.3.3. Specifični IgE na alergene

Alergijska senzibilizacija potvrđena pozitivnim specifičnim IgE-om ili prick testom prediktor je za prisutnost alergijskih bolesti (atopijski dermatitis, alergijski rinokonjunktivitis i astma) kasnije u djetinjstvu (226). Čak i niske vrijednosti specifičnog IgE-a na alergene pšenice, jaja ili inhalacijske

alergene u djece mlađe od dvije godine, ukazuju na rizik od razvoja alergije u životu (236). U našem smo istraživanju određivali vrijednosti specifičnog IgE-a na najčešće nutritivne i inhalacijske alergene u djece u prvim dvjema godinama života te najčešće inhalacijske alergene u djece u dobi od 10 godina.

Specifični IgE i astma

Veće koncentracije pozitivnog specifičnog IgE-a na kravlje mlijeko ($\tau_b = 0,284$, $p = 0,037$) i proteine jaja ($\tau_b = 0,293$, $p = 0,026$) u djece u dobi od godinu dana pozitivno su povezane s recidivirajućim bronhopneumonijama u djece u dobi od dvije do 10 godina s izraženim simptomima u posljednjih 12 mjeseci (Tablica 5.24.). Uočili smo značajno povećanje koncentracije u pozitivnom specifičnom IgE-u na jaja – s 9,8 % u djece u dobi od godinu dana na 20,0 % u djece u dobi od dvije godine ($p = 0,016$) (Tablica 5.26.).

Alergijska senzibilizacija u dojenčadi najčešće se pojavljuje na nutritivne alergene, a potom se javlja senzibilizacija na inhalacijske alergene (397). Senzibilizacija na proteine jaja u dojenčadi snažno je povezana s rizikom za razvoj atopijskih bolesti (398) te se smatra ranim markerom atopije (399). Smatra se da izloženost proteinima jaja nastupa već preko majčina mlijeka (400). Senzibilizacija na jaje i inhalacijske alergene povezana je s povišenim rizikom za razvoj astme u djece u dobi od pet godina (401). Senzibilizacija na inhalacijske alergene u djece u dobi od dvije godine prediktor je za kasniji razvoj atopijskih bolesti i astme, s čestim početkom u dobi od pet godina (226). Vrijednosti specifičnog IgE-a na inhalacijske alergene dobar su prediktor za prisutnost i perzistenciju astme u djece (237), kao i indikator smanjene plućne funkcije u djece s astmom (237). Visoke vrijednosti specifičnog IgE-a u djece također dobro koreliraju sa stupnjem težine astme (402). Međutim, značajan udio osoba u kojih je pronađena alergijska senzibilizacija ne razvije astmu, te prisutnost specifičnih IgE protutijela sam po sebi nije vrlo koristan marker za razvoj astme (403). Određivanje specifičnog IgE-a preporučuje se u rutinskoj obradi svih pacijenata s dijagnosticiranom astmom (402).

Brojne su studije ukazale na značajnu ulogu specifičnog IgE-a na grinje iz kućne prašine u razvoju astme (404). Djeca s dokazanom ranom senzibilizacijom na grinje koja su izložena visokoj koncentraciji alergena kućne prašine u prvoj godini života, imaju smanjenu plućnu funkciju već u dobi od tri godine života i visok rizik za razvoj astme u školskoj dobi (405). Senzibilizacija na

grinje opisana je kao marker težine astme (406), a polisenzibilizacija na alergene kućnih ljubimaca (pas, mačka) i konjsku dlaku također je povezana s teškom astmom u djece (407).

U našem istraživanju nismo našli značajnu povezanost između alergijske senzibilizacije na grinje u djece u dobi od godinu dana, dvije i 10 godina i recidivirajućih bronhopneumonija, tj. astme u djece u dobi od 10 godina (Tablica 5.24., 5.25., 5.27.).

Glede senzibilizacije prema pozitivnom specifičnom IgE-u na inhalacijske alergene u ranom djetinjstvu u našem je istraživanju nađena jedino pozitivna povezanost između specifičnih IgE-a na korove u djece u dobi od godinu dana i recidivirajućih bronhopneumonija u djece u dobi do dvije godine ($\tau_b = 0,353$, $p = 0,011$) (Tablica 5.24.).

Senzibilizacija na pelud korova neovisan je rizični čimbenik za razvoj astme (408). Iako je uvriježen stav da se u male djece rijetko nalazi senzibilizacija na pelud, istraživanja pokazuju da se senzibilizacija na vanjske inhalacijske alergene ipak nalazi i u djece u ranoj životnoj dobi. Veliki je postotak djece senzibiliziran na bar jedan vanjski inhalacijski alergen do treće godine života (409). U istraživanju provedenom u Hrvatskoj na više od 4000 djece, nađena je incidencija senzibilizacije na ambroziju u 1,5 do 15,0 % djece u dobi od četiri do 10 godina (410). Senzibilizacija na ambroziju vodi razvoju alergijskog rinitisa, rinokonjunktivitisa i astme (411). U istraživanju djece s astmom, koje su proveli Ogershok P. R. i *sur.*, pronađena je incidencija od 29 % senzibilizacije na pelud, uključujući ambroziju, u djece u dobi od 12 do 24 mjeseca. U istom istraživanju skoro je 40 % djece s astmom u dobi od jedne do tri godine bilo senzibilizirano na vanjske inhalacijske alergene (412). Visoka koncentracija peludi trava i korova uzrok je egzacerbacijama astme i posljedičnih hospitalizacija u djece i adolescenata (413). Opisano je također da izloženost peludi suprimirajući produkciju antivirusnih lambda interferona, potiče i sklonost respiracijskim infekcijama uzrokovanim RV i RSV (414).

Veća koncentracija pozitivnog specifičnog IgE-a na kladosporijum u djece u dobi od 10 godina pozitivno je povezana s recidivirajućim bronhopneumonijama u djece u dobi do dvije godine ($\tau_b = 0,265$, $p = 0,025$) (Tablica 5.27). Ne možemo utvrditi je li senzibilizacija na kladosporijum bila prisutna u te djece i u dobi od dvije godine s obzirom da u toj dobnoj skupini nismo analizirali specifični IgE na tu plijesan.

Prema PRACTALL konsenzusu u školske djece alergijska se astma nalazi češće nego astma koja je potaknuta drugim okidačima (66).

U našem istraživanju recidivirajuće bronhoopstrukcije u djece u dobi od dvije do 10 godina pozitivno su povezane s većom koncentracijom pozitivnog IgE-a na epitel mačke ($\tau_b = 0,295$, $p = 0,012$), psa ($\tau_b = 0,235$, $p = 0,047$), pelud breze ($\tau_b = 0,346$, $p = 0,003$), lijeske ($\tau_b = 0,391$, $p = 0,001$) i pelina ($\tau_b = 0,287$, $p = 0,014$) uzorkovanih u dobi od 10 godina (Tablica 5.27.). S recidivirajućim bronhoopstrukcijama u djece u dobi od dvije do 10 godina s izraženim simptomima u posljednjih 12 mjeseci pozitivno su povezane veće koncentracije specifičnog IgE-a na epitel mačke ($\tau_b = 0,264$, $p = 0,024$), psa ($\tau_b = 0,324$, $p = 0,006$), pelud breze ($\tau_b = 0,463$, $p < 0,001$), lijeske ($\tau_b = 0,412$, $p < 0,001$), ambrozije ($\tau_b = 0,263$, $p = 0,022$) i pelina ($\tau_b = 0,322$, $p = 0,006$) (Tablica 5.27.) te veća vrijednost kožnog indeksa u pozitivnom nalazu prick testa na lijesku u dobi od 10 godina ($\tau_b = 0,306$, $p = 0,032$) (Tablica 5.29.).

Iako su djeca koja su imala recidivirajuće bronhoopstrukcije u našem istraživanju u većem postotku imala atopiju (35.5%) nasuprot djeci s recidivirajućim bronhoopstrukcijama koja nisu imala atopiju (26,8 %), ipak nismo našli statistički značajnu razliku u učestalosti recidivirajućih bronhoopstrukcija u djece u dobi od 10 godina s obzirom na pozitivan nalaz barem jednog specifičnog IgE-a na ispitivane alergene u dobi od 10 godina (Tablica 5.42.).

Specifični IgE i atopijski dermatitis

Dvije su hipoteze predložene u vezi s etiologijom atopijskog dermatitisa. Prva navodi da bi primarni poremećaj bio posljedica imunološkog disbalansa koji uzrokuje IgE posredovanu senzibilizaciju te za posljedicu ima disfunkciju kožne epitelne barijere kao rezultat lokalne upale. Druga hipoteza navodi intrinzičan defekt u epitelnim stanicama koji dovodi do disfunkcije kožne barijere, a imunološki se poremećaj smatra epifenomenom (415).

Većina pacijenata s atopijskim dermatitisom ima alergijsku senzibilizaciju kao posljedicu aktivacije Th2 puta (375). Oko 40 % djece s atopijskim dermatitisom ima nutritivnu alergiju, dok se u 30 % djece nalazi alergija na inhalacijske alergene (41). Epikutana alergijska senzibilizacija lakše se događa preko oštećene kože (44).

U našem istraživanju su djeca s atopijskim dermatitisom u dobi od 10 godina u značajno većem postotku imala atopiju (38,7 %), tj. barem jedan pozitivan specifični IgE na alergene, u odnosu na djecu s atopijskim dermatitisom kod kojih nije dokazana atopija (16,6%) ($p = 0,019$) (Tablica 5.42.).

Našim istraživanjem nađena je statistički značajna korelacija između senzibilizacije na više nutritivnih i inhalacijskih alergena i pojave atopijskog dermatitisa u djece u dobi od jedne i dvije godine, kao i perzistentnih simptoma atopijskog dermatitisa u djece u dobi od 10 godina.

S obzirom na senzibilizaciju na nutritivne alergene, našli smo da su veće koncentracije pozitivnog specifičnog IgE-a na kravlje mlijeko ($\tau_b = 0,476$, $p < 0,001$), jaje ($\tau_b = 0,403$, $p = 0,002$) i pšenicu ($\tau_b = 0,372$, $p = 0,002$) u djece dobi od godinu dana pozitivno povezane s atopijskim dermatitisom u djece u dobi od 10 godina. Također, veće koncentracije specifičnog IgE-a na kravlje mlijeko ($\tau_b = 0,488$, $p < 0,001$), jaje ($\tau_b = 0,420$, $p = 0,001$) i pšenicu ($\tau_b = 0,399$, $p = 0,001$) u dobi od godinu dana pozitivno su korelirale sa simptomima atopijskog dermatitisa izraženim u posljednjih 12 mjeseci u djece u dobi od 10 godina (Tablica 5.30.).

Nadalje, pojava atopijskog dermatitisa u djece do druge godine života pozitivno je povezana s većom koncentracijom specifičnog IgE-a na jaje ($\tau_b = 0,274$, $p = 0,023$), pšenicu ($\tau_b = 0,264$, $p = 0,031$), DP ($\tau_b = 0,389$, $p = 0,002$) i epitel psa ($\tau_b = 0,393$, $p = 0,002$) uzorkovanih u dobi od navršene dvije godine (Tablica 5.31.). Veća koncentracija specifičnog IgE-a na kravlje mlijeko ($\tau_b = 0,380$, $p = 0,002$), jaje ($\tau_b = 0,371$, $p = 0,002$), pšenicu ($\tau_b = 0,303$, $p = 0,013$) i kikiriki ($\tau_b = 0,358$, $p = 0,010$) u djece u dobi od dvije godine pozitivno je povezana s atopijskim dermatitisom u djece u dobi od 10 godina. Veća koncentracija specifičnog IgE-a na mlijeko ($\tau_b = 0,403$, $p = 0,001$), jaje ($\tau_b = 0,294$, $p = 0,015$), pšenicu ($\tau_b = 0,407$, $p = 0,001$) i kikiriki ($\tau_b = 0,368$, $p = 0,008$) u djece u dobi od 2 godine pozitivno je povezana s atopijskim dermatitisom u djece u dobi od 10 godina s izraženim simptomima u posljednjih 12 mjeseci (Tablica 5.31.). S obzirom na senzibilizaciju na inhalacijske alergene, veća koncentracija specifičnog IgE-a na *Dermatophagoides pteronyssinus* u djece u dobi od dvije godine pozitivno je povezana s atopijskim dermatitisom u djece u dobi od 10 godina ($\tau_b = 0,375$, $p = 0,003$) i atopijskim dermatitisom s izraženim simptomima u posljednjih 12 mjeseci u djece u dobi od 10 godina ($\tau_b = 0,258$, $p = 0,041$) (Tablica 5.31.). Veća koncentracija specifičnog IgE-a na epitel i dlaku psa u djece u dobi od dvije godine pozitivno je povezana s atopijskim dermatitisom u djece u dobi od 10 godina ($\tau_b = 0,323$, $p = 0,010$) (Tablica 5.31.).

Pozitivna korelacija opažena je i između veće razine specifičnog IgE-a na grinje ($\tau_b = 0,339$, $p = 0,002$), epitel i dlaku psa ($\tau_b = 0,351$, $p = 0,003$), brezu ($\tau_b = 0,245$, $p = 0,036$), oštricu ($\tau_b = 0,230$, $p = 0,044$) i ambroziju ($\tau_b = 0,405$, $p < 0,001$) uzorkovanih u dobi od 10 godina i pojave atopijskog dermatitisa prije druge godine života (Tablica 5.32.). Nađena je pozitivna

povezanost između atopijskog dermatitisa u djece u dobi od 10 godina i veće koncentracije pozitivnog specifičnog IgE-a na grinje ($\tau_b = 0,378$, $p = 0,001$), epitel i dlaku psa ($\tau_b = 0,273$, $p = 0,021$), lijesku ($\tau_b = 0,241$, $p = 0,039$) i ambroziju ($\tau_b = 0,293$, $p = 0,011$) uzorkovanih u dobi od 10 godina (Tablica 5.32.). U djece u dobi od 10 godina s atopijskim dermatitisom nađena je pozitivna povezanost izraženih simptoma u posljednjih 12 mjeseci s većom koncentracijom specifičnog IgE-a na grinje ($\tau_b = 0,298$, $p = 0,007$), epitel i dlaku psa ($\tau_b = 0,322$, $p = 0,006$), oštricu ($\tau_b = 0,305$, $p = 0,008$) i ambroziju ($\tau_b = 0,382$, $p = 0,001$) (Tablica 5.32.). Veća urtika u pozitivnom nalazu prick testa na dlaku i epitel mačke bila je negativno povezana s pojavom atopijskog dermatitisa u djece u dobi od 10 godina ($\tau_b = -0,324$, $p = 0,028$) (Tablica 5.33). Navedeni podatak mogao bi biti u vezi s malim uzorkom ispitanika u kojih je nalaz prick testa bio prikladan za interpretaciju (47 od 72 ispitanika, 65,28 %).

Prisutnost teškog atopijskog dermatitisa, s ranim početkom, mutacijama gena za filagrin, alergijom na hranu i alergijskom senzibilizacijom može rezultirati perzistencijom AD-a u odrasloj dobi (10). Mutacije gena za filagrin nađene su u određenom endotipu karakteriziranom ranim početkom, često udruženim s razvojem astme, alergije na hranu, te IgE senzibilizacijom (416). Istraživanja progresije atopijskog dermatitisa u astmu otkrivaju da ona ovisi o više čimbenika, uključujući rano piskanje, alergijsku senzibilizaciju i spol (417). Povišen rizik za razvoj astme postoji u djece kojima je AD dijagnosticiran u ranoj dobi (418). Opisan je povišen rizik za razvoj astme u dobi od šest godina u djece koja su razvila AD prije druge godine (419). U cjelogenomskim asocijacijskim studijama asocijacija (GWAS – engl. Genome-Wide Association Studies) utvrđeno je preklapanje lokusa za predispoziciju za razvoj AD-a i astme (420).

Specifični IgE i alergijski rinitis

Poznato je da je alergijski rinitis IgE posredovana upala sluznice nosa, najčešće uz senzibilizaciju na inhalacijske alergene (76).

U našem istraživanju pozitivan specifični IgE na jaje u djece u dobi od dvije godine negativno je korelirao sa simptomima alergijskog rinokonjunktivitisa u djece u dobi od 10 godina ($\tau_b = -0,246$, $p = 0,041$) (Tablica 5.36.). Senzibilizacija na proteine jaja u ranom djetinjstvu povezana je s rizikom za razvoj atopijskih bolesti (398), no i dio osoba u kojih je pronađena alergijska senzibilizacija, također ne razvije atopijsku bolest (403). Navedeni rezultat mogao bi biti u vezi s

činjenicom da i zdrava djeca, tj. djeca koja nemaju alergiju, mogu sintetizirati određenu količinu specifičnog IgE-a na jaje zbog same ekspozicije (421).

U naših ispitanika s alergijskim rinitisom u dobi od 10 godina pozitivno su povezane veće koncentracije specifičnog IgE-a na pelud breze ($\tau_b = 0,238$, $p = 0,042$), lijeske ($\tau_b = 0,272$, $p = 0,020$) i pelina ($\tau_b = 0,323$, $p = 0,006$) (Tablica 5.37.), te veća urtika u pozitivnom nalazu prick testa na epitel i dlaku mačke ($\tau_b = 0,313$, $p = 0,034$) (Tablica 5.38.). U djece u dobi od 10 godina s alergijskim rinitisom, prisutnost simptoma u posljednjih 12 mjeseci pozitivno je povezana s većim koncentracijama specifičnog IgE-a na brezu ($\tau_b = 0,266$, $p = 0,023$), lijesku ($\tau_b = 0,303$, $p = 0,010$) i pelin ($\tau_b = 0,273$, $p = 0,019$) (Tablica 5.37.) te većom urtikom u pozitivnom nalazu prick testa na epitel i dlaku mačke ($\tau_b = 0,300$, $p = 0,042$) (Tablica 5.38.). Nadalje, sa simptomima alergijskog rinokonjunktivitisa u dobi od 10 godina pozitivno je povezana veća koncentracija specifičnog IgE-a na mačku ($\tau_b = 0,273$, $p = 0,020$), alternariju ($\tau_b = 0,242$, $p = 0,042$) i kladosporijum ($\tau_b = 0,242$, $p = 0,042$) (Tablica 5.37.). U djece s alergijskim rinokonjunktivitisom u dobi od 10 godina sa simptomima izraženim u posljednjih 12 mjeseci pozitivno je povezana veća vrijednost specifičnog IgE-a na mačku ($\tau_b = 0,290$, $p = 0,013$) i kladosporijum ($\tau_b = 0,253$, $p = 0,033$) (Tablica 5.37.).

Iako su djeca s alergijskim rinitisom u većem postotku imala dokazanu atopiju (48,4 %) nasuprot djeci sa simptomima rinitisa u kojih atopija nije dokazana (41,5 %), kao i djeca s alergijskim rinokonjunktivitisom (25,8 nasuprot 14,6 %), nismo našli statistički značajne razlike u učestalosti alergijskog rinitisa i rinokonjunktivitisa u djece u dobi od 10 godina s obzirom na pozitivan nalaz barem jednog specifičnog IgE-a na ispitivane alergene u dobi od 10 godina (Tablica 5.42).

6.3.4. Frakcija izdahnutog dušikova oksida (FeNO) i atopijske bolesti

U našem istraživanju nađena je pozitivna korelacija između veće razine FeNO-a i veće koncentracije ukupnog IgE-a ($\tau_b = 0,251$, $p = 0,003$), većeg apsolutnog broja eozinofila u perifernoj krvi ($\tau_b = 0,337$, $p = 0,000$), te eozinofilije u perifernoj krvi $> 300/\text{mcL}$ ($\tau_b = 0,308$, $p = 0,003$) u djece u dobi od 10 godina (Tablica 5.43).

Opisana je pozitivna korelacija između vrijednosti FeNO-a i koncentracije ukupnog IgE-a, eozinofilije i bronhalne hiperreaktivnosti (244). U djece je FeNO prepoznat kao marker eozinofilne infiltracije dišnog puta, a koristan je pri prepoznavanju djece s alergijskom astmom i dobrim

odgovorom na terapiju kortikosteroidima (241). Eozinofilija u perifernoj krvi dobro korelira s eozinofilijom u sputumu (214). FeNO je u adolescenata povezan s povećanim brojem alergena na koji su senzibilizirani (245).

U naših ispitanika nismo našli povezanosti između vrijednosti FeNO-a i recidivirajućih bronhopneumonija u djece u dobi od 10 godina, što može biti u vezi s činjenicom da je u toj dobi znatno zastupljena i atopijska astma (69).

Našim istraživanjem nađena pozitivna korelacija između vrijednosti FeNO-a i dijagnoze atopijskog dermatitisa u djece u dobi od 10 godina ($\tau_b = 0,270$, $p = 0,008$) (Tablica 5.45). Prema literaturnim podacima u osoba s atopijskim dermatitisom nađene su povišene vrijednosti FeNO-a (422).

6.3.5. Periostin

Periostin je biomarker povezan s Th2 endotipom astme (53). Periostin u serumu smatra se boljim prediktorom eozinofilije dušnih putova nego ukupni IgE ili eozinofili u perifernoj krvi (254).

Poznato je da je astma heterogena bolest te se često opisuje kao sindrom, a zadnjih se godina opisuju i definiraju različiti fenotipovi i endotipovi astme. Fenotipovi dječje astme mogu se razlikovati prema anamnezi, kliničkoj slici, mehanizmima upale, odgovoru na terapiju, dobi djeteta (62). Astma se također prepoznaje kao skup određenih podtipova karakteriziranih različitim patofiziološkim mehanizmima, tj. endotipova (423).

O korisnosti mjerenja periostina kao biomarkera u dječjoj astmi još se raspravlja. Nejasno je može li periostin biti upotrijebljen kao biomarker u djece s astmom zbog toga što su njegove koncentracije u djece više nego u odraslih, vjerojatno zbog rasta djece (253). Periostin je komponenta ekstracelularnog matriksa i regulira stvaranje kolagena tipa I koji je važan za razvoj kože, tetiva i kostiju (424). Promjene u koncentraciji serumskog periostina u djece u vezi su s pubertetskim zamahom rasta, očekivano je da je periostin viši za vrijeme linearnog rasta. Djevojčice ulaze u pubertet oko devete godine i dosežu najviši rast dvije i pol godine nakon početka puberteta, dok dječaci ulaze u pubertet kasnije, oko 11. godine i najviši zamah rasta postižu oko 14. godine (oko tri godine od ulaska u pubertet). Dokazano je da nije bilo promjena u vrijednostima periostina koje bi ovisile o spolu do 11. godine života djece, a nakon toga djevojčice su imale više vrijednosti periostina nego dječaci (263). Vrijednost ukupne alkalne fosfataze prihvaćena je kao

validan marker koštane pregradnje (425). U istraživanju koje su proveli Fujitani H. i *sur.* na 432 djece od rođenja do 15. godine nije nađena značajna korelacija između vrijednosti periostina i alkalne fosfataze (259). Vrijednosti periostina prema navedenom istraživanju visoke su u dojenčadi, smanjuju se do sedme godine, da bi potom rasle do 15. godine života (259). Taj je trend konzistentan i u drugim studijama na djeci od druge do 11. godine i od šeste do 11. godine. Inoue Y. i *sur.* su u školske je djece također pokazali da su vrijednosti periostina bile više u djece nego u odraslih, te da se vrijednosti serumskog periostina blago smanjuju s dobi (265). Anderson H. M. i *sur.* su kod djece u dobi od druge do šeste godine našli najviše vrijednosti periostina u dobi od dvije godine, a vrijednosti se nisu znatno mijenjale od četvrte do 11. godine (263). Song J. S. i Cho J. H. opisali su da vrijednosti periostina nisu bile povezane s dobi. (262, 426).

Također je poznato da postoji više izoformi periostina što komplicira njegovu detekciju komercijalno dostupnim esejima, vjerojatno zbog različitih pragova za detektiranje pojedinih izoformi (427). Različite studije koriste različite imunoeseje i dobivaju kao rezultat međusobno različite vrijednosti periostina (428). Nadalje, postoji velika heterogenost u vrijednostima serumskog periostina u pacijenata s astmom, što je konzistentno s činjenicom da je astma heterogena bolest (257).

Prema našem istraživanju djeca koja su imala recidivirajuće bronhoopstrukcije od druge do 10. godine s izraženim simptomima u posljednjih 12 mjeseci, imaju značajno veću koncentraciju periostina u odnosu na onu djecu koja nisu imala simptoma bronhoopstrukcija u posljednjih 12 mjeseci: 35,53 ng/mL (30,03 - 45,58) nasuprot 29,60 ng/mL (22,06 - 36,25), $p = 0,016$ (Slika 5.1) (Tablica 5.48.). Veća koncentracija periostina u serumu pozitivno je povezana s recidivirajućim bronhoopstrukcijama od druge do 10. godine s izraženim simptomima u posljednjih 12 mjeseci ($\tau_b = 0,236$, $p = 0,016$) (Tablica 5.50.). Nadalje, veća razina periostina pozitivno je povezana s recidivirajućim bronhoopstrukcijama u djece neatopičara u dobi od 10 godina koja nemaju povišen ni ukupni ni specifični IgE ($\tau_b = 0,512$, $p = 0,005$) i recidivirajućim bronhoopstrukcijama sa simptomima u posljednjih 12 mjeseci u djece koja nisu imala povišen ni ukupni ni specifični IgE u dobi od 10 godina ($\tau_b = 0,444$, $p = 0,015$) (Tablica 5.53.).

Kada smo te značajne korelacije kontrolirali na utjecaj spola, one su i dalje ostale značajne kao i pozitivna povezanost veće koncentracije periostina s recidivirajućim bronhoopstrukcijama u posljednjih 12 mjeseci ($\tau_b = 0,302$, $p = 0,011$) (Tablica 5.51.). Isto tako nije bilo povezanosti

između veće koncentracije periostina i alkalne fosfataze u djece u dobi od 10 godina, čime smo isključili utjecaj linearnog zamaha rasta u pubertetu na vrijednosti periostina (Tablica 5.4.7).

Anderson H. M. i *sur.* u prospektivnom praćenju djece iz COAST studije (*Childhood Origins of ASThma Study*) našli su da je povišena koncentracija periostina u djece u dobi od dvije godine bila rizičan čimbenik za razvoj astme u djece rane školske dobi (oko šeste godine života), a taj se utjecaj smanjivao do 11. godine (263).

S obzirom na dob, u skupini djece mlađe od tri godine koja su imala bronhitis uzrokovan RSV-om, nije bilo razlike između vrijednosti periostina u djece koja su imala povišen rizik za razvoj astme prema modificiranom indeksu predviđanja astme (mAPI indeks) i djece koja su imala negativan mAPI indeks (271). U predškolske djece s recidivirajućim piskanjem opisane su koncentracije periostina bile više nego u zdravih kontrola. U istom je istraživanju opaženo da su djeca s recidivirajućim piskanjem koja imaju atopiju (pozitivan kožni ubodni test na testirane alergene), imala više vrijednosti periostina nego ona koja nisu imala atopiju, iako ta razlika nije bila statistički značajna. Zaključili su stoga autori da periostin može biti prediktivan za piskanja u idućoj godini (272). Castro-Rodriguez J. A. i *sur.* opisali su da koncentracija periostina nije bila značajno različita u predškolske djece s recidivirajućim piskanjem koja su imala pozitivan ili negativan indeks predviđanja astme (API) (212). U istraživanju Songa J. S. i *sur.* navode se više koncentracije periostina u školske djece s astmom (n=54) u dobi od oko 10 godina, nego u zdravih (n=29) te njegova značajna korelacija s induciranom bronhalnom hiperreaktivnošću (262). Također je navedena statistički značajna korelacija između periostina i eozinofilije u perifernoj krvi i FeNO-a u djece od šeste do 15. godine. Korelacija nije bila značajna između periostina i ukupnog IgE-a, te između periostina i eozinofilnog kationskog proteina, te periostina i plućne funkcije.

Drugim istraživanjima povezanosti periostina, biomarkera i atopijskih bolesti, Inoue T. i *sur.* također su pokazali da je periostin u serumu značajno viši u djece s astmom u dobi od oko osam godina (n=28), za razliku od zdravih (n=27). Nađena je pozitivna povezanost periostina s apsolutnim brojem eozinofila u perifernoj krvi, ukupnim IgE-om i specifičnim IgE-om na grinje, ali ne i FeNO-om (258). Suprotno tome, Inoue Y. i *sur.* u studiji provedenoj na 304 djece osnovnoškolskog uzrasta navode da periostin nije povišen u djece s atopijskim bolestima (alergija na hranu, atopijski dermatitis, astma, alergijski rinitis) (265). Isto tako nije nađena statistički značajna korelacija periostina ni s perifernom eozinofilijom ni s ukupnim IgE-om. Nadalje, Konradsen J. R. i *sur.* u studiji provedenoj na 96 djece u dobi od sedme do 19. godine opisali su

da su vrijednosti periostina bile slične u djece s teškom i umjerenom astmom i da periostin nije korelirao s perifernom eozinofilijom, IgE-om niti FeNO-om (248). Habernau Mena A. i *sur.* u studiji provedenoj na 50 djece od šeste do 13. godine ne nalaze značajne korelacije između periostina i FEV1, FeNO-a, ukupnog IgE-a niti eozinofila u perifernoj krvi (269).

S obzirom na alergijsku senzibilizaciju, Sung M. i *sur.* su u istraživanju u koje je uključeno 249 djece u dobi od 7 godina našli povezanost između periostina i alergijske senzibilizacije (kožni ubodni test) i eozinofilije u perifernoj krvi, ali nije bilo povezanosti s prisutnošću atopijske bolesti (429). Fujitani H. i *sur.* opisuju također da je periostin viši u djece od rođenja do 15. godine s dokazanom atopijom (astma, alergijski rinitis) nakon pete godine života. (259). Rezultati studije Guvenira H. i *sur.* provedenoj na 197 djece s recidivnim piskanjem navode da se vrijednosti periostina u djece predškolske i školske dobi nisu razlikovale između skupine djece s astmom i prolaznim piskanjem. Također nije nađena značajna korelacija između periostina i senzibilizacije na inhalacijske alergene, te periferne eozinofilije $\geq 4\%$, dok je periostin ipak pozitivno korelirao s apsolutnim brojem eozinofila u krvi (264). Istraživači u korejskoj studiji nisu našli povezanost periostina s alergijskom senzibilizacijom ili alergijskim rinitisom u djece oko 12. godine (261).

Opisana je umjerena povezanost periostina s eozinofilijom u perifernoj krvi te razinom ukupnog IgE-a (258), dok drugi autori nisu potvrdili korelaciju periostina s eozinofilijom u perifernoj krvi niti frakcijom izdahnutog dušikova oksida (FeNO) u djece s astmom (248, 265).

U našem istraživanju nije nađena povezanost između veće koncentracije periostina s recidivirajućim bronhopstrukcijama djece u dobi od dvije do 10 godina koja su imala dokazanu alergijsku senzibilizaciju, tj. pozitivan specifični IgE na inhalacijske alergene, što je u skladu s nekim navedenim istraživanjima (Tablica 5.52., 5.53.) (261, 264).

U smislu fenotipa astme, u školske djece od šeste do 12. godine alergijska astma postaje učestalija nego u predškolske djece, no virusno inducirana astma u ovoj je dobnoj skupini još uvijek uobičajena (66). Atopijsko i neatopijsko piskanje jednako su česti u djece u dobi od 10 godina (430). Pokazano je da 32 % djece s piskanjem u dobi od 11 godina nema atopiju definiranu prema serumskom ukupnom IgE-u i specifičnom IgE-u na grinje (431).

Nezadovoljavajući rezultati u vezi s ulogom periostina kao mogućeg biomarkera u djece s astmom mogu biti u vezi s različitosti endotipova dječje astme (268).

Djeca koja imaju virusni bronhitis, imaju povišen periostin u nazofaringealnom aspiratu (248). Dokazano je da djeca s bronhitisom uzrokovanim RSV-om imaju povišene vrijednosti periostina u serumu (271).

Navedeno bi moglo imati utjecaja na više koncentracije periostina u serumu djece s recidivirajućim bronhoopstrukcijama koja nisu imala dokazanu atopiju u dobi od 10 godina u našem istraživanju, s obzirom da i u toj dobi bronhoopstrukcije u znatnoj mjeri mogu biti uzrokovane virusnim respiracijskim infekcijama.

Prema našem istraživanju veća je koncentracija periostina pozitivno povezana s alergijskim rinitisom u djece dobi od 10 godina. Djeca koja su imala izražene simptome rinitisa u posljednjih 12 mjeseci, imala su veću koncentraciju periostina: 35,53 ng/mL (26,28 - 43,03) u djece s rinitisom, odnosno 29,6 ng/mL (22,01 - 35,00), ($p = 0,025$) u djece koja nisu imala izražene simptome rinitisa u posljednjih 12 mjeseci (Slika 2) (Tablica 5.48.).

Kada značajne korelacije kontroliramo na utjecaj spola, one i dalje ostaju značajne, tj. pozitivna je povezanost koncentracije periostina s alergijskim rinitisom u djece s izraženim simptomima u posljednjih 12 mjeseci nevezano za spol (Tablica 5.51.).

Nadalje, veća koncentracije periostina u serumu u djece u dobi od 10 godina pozitivno je povezana s alergijskim rinitisom ($\tau_b = 0,385$, $p = 0,045$) i alergijskim rinitisom s izraženim simptomima u posljednjih 12 mjeseci ($\tau_b = 0,385$, $p = 0,045$) u djece u dobi od 10 godina koja su bila monosenzibilizirana, tj. imala samo jedan pozitivan specifični IgE u dobi od 10 godina (Tablica 5.55.). Također veća koncentracije periostina bila je pozitivno povezana s alergijskim rinitisom u djece ($\tau_b = 0,347$, $p = 0,047$) i alergijskim rinitisom s izraženim simptomima u posljednjih 12 mjeseci ($\tau_b = 0,410$, $p = 0,024$) u djece u dobi od 10 godina koja nisu imala povišen ni ukupni ni specifični IgE u dobi od 10 godina (Tablica 5.55.). Veća koncentracija periostina u serumu bila je negativno povezana s simptomima alergijskog rinokonjunktivitisa u posljednjih 12 mjeseci ($\tau_b = -0,347$, $p = 0,022$) (Tablica 5.52.).

Naši rezultati sukladni su rezultatima Kimure H. i *sur.* koji navode da je periostin povezan s prisutnošću alergijskog rinitisa, no oni navode i povezanost s eozinofilijom i ukupnim IgE-om (432). Povišene vrijednosti periostina nađene su također u djece s alergijskim rinitisom u studiji Fuitani H. i *sur.* (259). Opisana je lokalna produkcija periostina u nazalnoj sluznici u osoba s alergijskim rinitisom (433). Međutim, objavljene su studije sa suprotnim rezultatima. U dvije studije učinjene u djece navodi se da alergijski rinitis nema utjecaja na koncentraciju periostina u

serumu (261, 265). U korejskoj studiji u kojoj je bilo uključeno 551 djece u dobi oko 12 godina, nije nađena povezanost periostina s alergijskom senzibilizacijom ili alergijskim rinitisom (261). U našem smo istraživanju našli da je koncentracija periostina veća u serumu djece s recidivirajućim bronhoopstrukcijama od druge do 10. godine te u djece sa simptomima bronhoopstrukcija u posljednjih 12 mjeseci, kao korelatom astme, no ta je povezanost zabilježena u djece u kojih nije dokazana atopija. Navedeno bi moglo biti posljedica česte virusne etiologije bronhoopstrukcija u toj životnoj dobi ili bi se moglo raditi o skupini djece u kojih je atopija još neprepoznata. Također, periostin je bio povišen u monosenzibilizirane djece i djece neatopičara s alergijskim rinitisom do 10. godine te u one djece koja su imala simptome rinitisa u posljednjih 12 mjeseci.

6.3.6. Vitamin D

U djece koja su bila uključena u studiju i koja su bila inficirana RSV-om, određivali smo koncentraciju vitamina D, te pratili povezanost istog s ostalim mjerenim parametrima.

Nije nađena statistički značajna povezanost vitamina D s eozinofilijom u perifernoj krvi i većim koncentracijama ukupnog IgE-a u djece dobi od 10 godina (Tablica 5.47.).

Naši rezultati sukladni su objavljenim rezultatima. Naime, rezultati studije Lipinska-Opalka A. i *sur.* nisu potvrdili utjecaj vitamina D na apsolutni broj eozinofila, kao ni koncentraciju ukupnog IgE-a u djece (434).

Vitamin D modulira aktivnost B limfocita utječući na proizvodnju IgE-a (435). U britanskoj kohortnoj studiji pronađene su više koncentracije ukupnog IgE-a u djece koja su imala koncentracije vitamina D u serumu manje od 25 i više od 135 nmol/l (281). U drugim pak studijama nije pronađen utjecaj vitamina D na povišene vrijednosti ukupnog IgE-a u odraslih (436) i u djece (434).

Aryan Z. i *sur.* objavili su da su djeca s koncentracijom vitamina D₃ u serumu višom od 75 nmol/L imala znatno niži rizik za senzibilizaciju za inhalacijske alergene u usporedbi s onima koji su imali koncentraciju vitamina D nižu od 50 nmol/L (437). Nismo našli značajnu korelaciju između koncentracije vitamina D s vrijednostima specifičnih IgE-a na inhalacijske alergene u djece dobi od 10 godina (Tablica 5.47).

Našim istraživanjem ne nalazimo statistički značajne razlike između koncentracije vitamina D u serumu djece s recidivirajućim bronhoopstrukcijama, alergijskim rinitisom/rinokonjunktivitisom i

atopijskim dermatitisom u dobi od 10 godina (Tablica 5.48.), kao niti značajnih povezanosti između koncentracije vitamina D u serumu i pojedinih atopijskih bolesti (Tablica 5.50., 5.52., 5.53., 5.54, 5.55).

Poznato je naime da deficijencija vitamina D može biti rizičan čimbenik za recidivirajuće bronhopneumonije u djece, stoga se preporučuje određivanje razine vitamina D u tim slučajevima, te nadoknada u dozi prikladnoj za dob (288). Istraživanja navode da je razina vitamina D u djece u dobi od šest i 14 godina bila prediktivna za razvoj alergije i astme u toj dobi (289). Snižene vrijednosti vitamina D povezuju se s nižim forsiranim vitalnim kapacitetom (FVC) i forsiranim ekspiracijskim volumenom u prvoj sekundi (FEV1) u djece (291). Ranijim studijama opisana je korelacija između astme, alergijskog rinitisa i manjka vitamina D u djece (438). Također su u djece s atopijskim dermatitisom nađene značajno niže koncentracije vitamina D (439). Zabilježena je i povezanost manjka vitamina D s incidencijom alergijskog rinitisa u djece (440). Iako je u navedenim studijama objavljen protektivni učinak vitamina D na atopijske bolesti, postoje i studije koje navode suprotne rezultate (292).

Nadalje, nismo našli statistički značajnu korelaciju koncentracije vitamina D3 s vrijednostima periostina u krvi u djece dobi od 10 godina (Tablica 5.47). Opisano je da analogi vitamina D suprimiraju ekspresiju periostina u fibroblastima (441). U istraživanju provedenom u djece koja boluju od dijabetesa tipa I, nađena je negativna korelacija između koncentracije vitamina D i periostina u serumu (442).

Slijedom navedenoga, utjecaj vitamina D na atopijske bolesti ostaje proturječan (292).

Iako je većina djece (66 od 72, 91,7%) u našem istraživanju u dobi od 10 godina imala manjak vitamina D u serumu, nismo našli povezanost manje koncentracije vitamina D s pojavnošću alergijske senzibilizacije i atopijskih bolesti.

6.4. RSV infekcija

Rezultatima prospektivnih kohortnih studija (144) podržana je činjenica da je rana postnatalna RSV infekcija neovisan rizični čimbenik za razvoj astme u djece. Međutim, publicirane su i studije koje ne govore u prilog tome (197). Stoga smo proveli istraživanje i pratili razvoj astme i alergijskih bolesti u djece u dobi do 10 godina s dokazanom RSV infekcijom u dojenačkoj i ranoj dobi.

Smatra se da do navršene prve godine života RSV-om bude inficirano više od 70 % djece (166), a gotovo 90 % djece bude inficirano tijekom prvih dviju godina života (167). Reinfekcije su česte, oko 36 % djece ima reinfekciju bar jednom tijekom zimskih mjeseci (175), te one vode do akumulacije RSV specifičnih protutijela (192).

Također se smatra da je nezrelost imunološkog sustava u dojenčadi jedan od činitelja za smanjeno uklanjanje virusa iz respiracijskog trakta (443). Za razliku od osoba s dominacijom imunološkog odgovora tipa Th1 (karakteriziranog produkcijom IL-2 i IFN- γ), osobe s dominacijom Th2 odgovora (karakteriziran produkcijom IL-4 i IL-5), kao što su osobe s atopijom, nisu sposobne jednako učinkovito kontrolirati virusne infekcije (444). U dojenčadi inficirane RSV-om nađena je povećana produkcija IL-4 te smanjena produkcija IFN- γ (445).

6.4.1. Dob prve RSV infekcije

Ispitanici koji su imali recidivirajuće bronhoopstrukcije u dobi od druge do 10. godine, imali su i prve bronhoopstrukcije u značajno mlađoj dobi, (χ^2 8,097, df 1, p = 0,004) (Slika 5.3).

Rana dob prve respiracijske infekcije ima važnu ulogu u određivanju polariteta Th1 nasuprot Th2 u posljedičnoj imunološkoj memoriji, što je potvrđeno u životinjskom modelu (446). Kohortne su studije potvrdile prvih 18 mjeseci života kritičnim periodom za modulaciju imunološkog sustava tijekom respiracijskih infekcija (447). S obzirom na dob akviriranja RSV infekcije, tj. bronhiolitisa, opisano je da postoji veći rizik za razvoj astme u budućnosti što je dijete mlađe (203). Mlađa je dob tijekom prve RSV infekcije povezana s Th2 odgovorom u dojenčadi (146). Dob djece mlađe od šest mjeseci za vrijeme prve RSV infekcije povezana je s višom prevalencijom astme u djece dobi od šest godina (448). RSV infekcija, pojava prvog piskanja prije navršenih 12 mjeseci i pušenje roditelja smatraju se rizičnim čimbenicima za razvoj nealergijske astme (449). Postoje i studije koje navode da dob akviriranja infekcije nema utjecaj na razvoj astme (204), ali ima i istraživanja koja povezuju i stariju dob prilikom infekcije s većim rizikom za razvoj astme u budućnosti (205).

Smatra se da je atopijska konstitucija bitan čimbenik za pojavu astme nakon infekcije RSV-om, osobito prisutnost atopijskog dermatitisa i povišenog serumskog IgE-a (205).

6.4.2. RSV-specifična protutijela

Imunološki odgovor na infekciju RSV-om u djece sazrijeva tijekom prvih mjeseci i godina života. Najviše vrijednosti RSV-specifičnih IgG protutijela u serumu nađena su u djece starije od 19 mjeseci, kao posljedica ponavljajućih infekcija RSV-om tijekom tog životnog razdoblja (192). U ljudskim limfocitima B dolazi do tzv. izotipskog prekapčanja određenim slijedom od IgM do IgG3, potom IgG1, IgG2 i IgG4 protutijela (450). U djece do navršene druge godine života IgG subklase koje se nalaze nakon primarne RSV infekcije su većinom IgG1 i IgG3, što je uzorak tipičan za odgovor na virusne proteine (451). Samo u neke djece RSV infekcija uzrokuje porast RSV-specifičnih IgG4 i IgE protutijela (184). RSV-specifična IgG protutijela transplacentarno prenesena od majke nestaju do šestog mjeseca života djeteta, a potom se ponovno bilježi porast RSV-specifičnog IgG titra kao posljedica visoke stope RSV infekcija u prvoj godini života (444). Poluvrijeme života RSV specifičnih IgG maternalnih protutijela jeste oko 79 dana (452).

RSV-specifična IgG protutijela

Prema našem istraživanju veća razina RSV-specifičnih IgG protutijela u djece u dobi od godinu dana pozitivno je povezana s dijagnozom RSV bronhiolitisa ($\tau_b = 0,369$, $p = 0,002$) i opstruktivnog bronhitisa u dojenčadi ($\tau_b = 0,237$, $p = 0,048$) (Tablica 5.56.). Veća razina RSV-specifičnih IgG protutijela u dobi od jedne godine pozitivno je povezana s recidivirajućim bronhoopstrukcijama u djece u dobi od druge do 10. godine s izraženim simptomima u posljednjih 12 mjeseci ($\tau_b = 0,196$, $p = 0,049$) (Tablica 5.61).

Teža klinička slika RSV bronhiolitisa povezana je s povišenim rizikom za razvoj astme (453). Težina RSV infekcije može biti povezana s virusnim opterećenjem te polimorfizmima jednog nukleotida (engl. *single nucleotide polymorphism* – SNP) koji utječu na prirodni i stečeni imunitet (454). Mlađa dob povezana je sa smanjenom produkcijom RSV-specifičnih imunoglobulina (455). Česte reinfekcije RSV-om uzrokuju akumulacije RSV-specifičnih protutijela (192). Broj infekcija donjih dišnih putova uzrokovanih RSV-om tijekom prvih godina života povisuje rizik za posljedični razvoj astme (155, 159, 202).

U ALSPAC (*Avon Longitudinal Study of parents and Children*) pronađena je povezanost između RSV bronhiolitisa u dojenačkoj dobi i astme u djece u dobi od sedam godina (144). U RBEL studiji

(*RSV Bronchiolitis in Early Life*) praćena su djeca nakon teškog RSV bronhiolitisa do šeste godine života te je opisano da razvoj astme i atopijskog dermatitisa nije bio povezan s pokazateljima Th2 fenotipa u perifernoj krvi (IgE, eozinofili), kao ni sa senzibilizacijom na testirane alergene u kožnom ubodnom testu (448).

RSV-specifićna IgG3 protutijela

U serumu djece nakon RSV infekcije detektirana su i RSV-specifićna IgG3 (186) protutijela. RSV-specifićna IgG1 i IgG3 protutijela dominantna su nakon primoinfekcije (444). Produkcija RSV-specifićnih IgG3 protutijela najviša je oko tri tjedna nakon infekcije (186). Njegovo je poluvrijeme života oko 8 dana, za razliku od drugih IgG izotipova, te se zbog toga njegov titar smanjuje brže nego titar drugih RSV-specifićnih protutijela koja se akumuliraju u serumu (456, 457). Opisano je da RSV-specifićan IgG3 mođe sluđiti kao biomarker za RSV primoinfekciju (458).

U našem smo istrađivanju takoder mjerili razinu RSV-specifićnih IgG3 protutijela te uspoređivali povezanost istih s drugim mjerenim parametrima. S obzirom na alergijsku senzibilizaciju našli smo pozitivnu povezanost veće razine RSV-specifićnih IgG3 protutijela u djece u dobi od godinu dana s većom koncentracijom pozitivnog specifićnog IgE-a na jaje ($\tau_b = 0,215$, $p = 0,008$) te slabu negativnu povezanost s koncentracijom specifićnog IgE-a na korove u djece u dobi od jedne godine ($\tau_b = -0,187$, $p = 0,030$) (Tablica 5.58.).

RSV-specifićna IgG4 protutijela

U našem smo istrađivanju takoder mjerili vrijednosti RSV-specifićnih IgG4 protutijela.

Veća razina RSV-specifićnih IgG4 protutijela u djece u dobi od godinu dana u našem je istrađivanju pozitivno povezana s alergijom na hranu u djece u dobi od dvije godine života ($\tau_b = 0,205$, $p = 0,023$) (Tablica 20).

U CHILD studiji (*Canadian Healthy Infant Longitudinal Development – CHILD – Study*) opisano je da djeca koja su preboljela srednje tešku do tešku respiracijsku infekciju (bez piskanja) do 18 mjeseci, u dobi od pet godina imaju znaćajno veću vjerojatnost za razvoj alergijske senzibilizacije na hranu (158).

U našem istraživanju veća razina RSV-specifičnih IgG4 protutijela mjerena u djece u dobi od godinu dana bila je slabo pozitivno povezana s većim koncentracijama ukupnog IgE-a ($\tau_b = 0,151$, $p = 0,024$), te umjereno pozitivno povezana s većim koncentracijama specifičnog IgE-a na mlijeko ($\tau_b = 0,226$, $p = 0,012$), jaje ($\tau_b = 0,273$, $p = 0,002$), DP ($\tau_b = 0,224$, $p = 0,005$) u djece u dobi od godinu dana (Tablica 5.58.).

Veća koncentracija RSV-specifičnih IgG4 protutijela u djece u dobi od godinu dana prema našim rezultatima pozitivno je povezana s atopijskim dermatitisom u djece u dobi od dvije godine ($\tau_b = 0,201$, $p = 0,025$) (Tablica 5.20.), atopijskim dermatitisom u djece u dobi od 10 godina ($\tau_b = 0,211$, $p = 0,049$), kao i atopijskim dermatitisom u posljednjih 12 mjeseci u djece u dobi od 10 godina ($\tau_b = 0,269$, $p = 0,012$) (Tablica 5.62).

Slične zaključke možemo povući iz objavljenih istraživanja. RSV bronhitis tijekom prve godine života bio je povezan s ranim razvojem atopijskog dermatitisa prema istraživanju Singha A. M. i *sur.* (459). Isto tako djeca koja su u prvih 18 mjeseci života preboljela srednje tešku do tešku respiracijsku infekciju (bez piskanja) imaju veći izgled za razvoj atopijskog dermatitisa i alergijske polisenzibilizacije u predškolskoj dobi do pete godine života (158).

Nadalje, naši su rezultati pokazali da su djeca koja su imala veću razinu pozitivnih RSV-specifičnih IgG4 protutijela u dobi od godinu dana, imala 2,73 puta veću vjerojatnost za razvoj pozitivnog ukupnog i/ili specifičnog IgE-a do dobi od dvije godine ($OR = 2,73$, 95% CI 1.07-7,00, $p = 0,036$) (Tablica 5.60.). Opisana vjerojatnost više nije bila prisutna u dobi od 10 godina (Tablica 5.64.) što je u skladu s rezultatima nekih istraživanja (170).

U određenom postotku djece inficirane RSV-om detektirana su specifična IgE i IgG4 protutijela (184, 185). Jak IgG odgovor prethodi ili prati pojavu IgE-a na istu molekulu na koju je organizam senzibiliziran (191). Simultana indukcija RSV-specifičnih IgG4 uz RSV-specifična IgE protutijela sugerira da bi produkcija blokirajućih IgG4 protutijela mogla kontrolirati neželjene IgE alergijske simptome (moguće mehanizmima kompetitivne inhibicije vezanja na virusne peptide) (185). Nakon akutne RSV infekcije koncentracija RSV-specifičnih IgE i IgG4 protutijela bila je veća u djece koja su imala kliničku sliku piskanja (184).

U istraživanju Sigursa N. i *sur.* pokazano je da djeca nakon preboljenog RSV bronhiolitisa imaju povišen rizik za razvoj alergijske senzibilizacije i astme u ranoj adolescenciji (161). Objavljeni su i suprotni rezultati u Tucson studiji (170). Slaba povezanost s alergijskom senzibilizacijom u dojenčadi nađena je u velikoj skupini djece s pozitivnim RSV-specifičnim IgG protutijelima (200).

U odraslih je nakon inokulacije RSV-a zabilježen porast pozitivnog odgovora u kožnom testu (460).

Pokazali smo da RSV-specifična IgG4 protutijela u djece u dobi od godinu dana pokazuju značajnu predikciju za povišen ukupni IgE i/ili pozitivan specifični IgE tijekom prvih dviju godina života, što može značiti da je infekcija RSV-om u dojenačkoj dobi povezana s razvojem alergijske senzibilizacije u ranoj životnoj dobi, no ta predikcija više nije bila prisutna u djece u dobi od 10 godina.

RSV-specifična IgE protutijela

Našim istraživanjem praćena je i sinteza RSV-specifičnih IgE protutijela u djece koja su bila inficirana RSV-om u prvim dvjema godinama života. Nađeno je da je veća razina RSV-specifičnih IgE protutijela u djece u dobi od godinu dana pozitivno povezana s alergijskim rinitisom u dobi od 10 godina ($\tau_b = 0,290$, $p = 0,012$) i alergijskim rinitisom s izraženim simptomima u zadnjih 12 mjeseci u djece u dobi od 10 godina ($\tau_b = 0,260$, $p = 0,025$) (Tablica 5.63.).

U životinjskom modelu dokazano je da virusne infekcije indukcijom specifičnih IgE protutijela mogu potaknuti atopijski ciklus (izotipsko prekapćanje) te dovesti do razvoja alergijske senzibilizacije (189). RSV može otpočeti neposrednu reakciju preosjetljivosti preko indukcije RSV-specifičnih IgE protutijela što za posljedicu može imati recidivna piskanja u dječjoj dobi, kako je pokazano u studiji u kojoj su praćena djeca nakon RSV bronhiolitisa (190).

Welliver R. C. i *sur.* detektirali su RSV-specifična IgE protutijela u nazofarinksu (181, 182) i dokazali njihovu povezanost s plućnom funkcijom (183). Neki su istraživači uspjeli detektirati RSV-specifični IgE u nazofaringealnom sekretu, ali ne i u serumu (187). RSV-specifična IgE protutijela nađena su u serumu djece s astmom (188). Nakon akutne RSV infekcije RSV-specifična IgE i IgG4 protutijela bila su viša u djece koja su imala kliničku sliku piskanja (184).

U Oslo kohortnoj studiji u kojoj su praćena djeca koja su preboljela ranu respiracijsku infekciju u prvoj godini života uz povišenu stopu alergijske senzibilizacije i astme, nađena je i povećana prevalencija alergijskog rinitisa u dobi od 10 godina (187). Opisano je također da djeca s RSV infekcijom u dojenačkoj dobi, imaju veću prevalenciju astme i alergijskog rinitisa u dobi od šest godina (461).

Naime, alergijske bolesti imaju heterogenu etiologiju. Smatra se da početak astme ovisi o interakciji bar dvaju genetskih, razvojnih ili okolišnih činitelja (136). Dokazi u životinjskim modelima sugeriraju važnost virusne infekcije kao inicijalnog događaja koji bi potaknuo alergijsku upalu dišnih putova te naglašavaju važnost međudjelovanja virusne infekcije i izloženosti inhalacijskim alergenima (152). RSV bronhiolitis u dojenčadi povisuje rizik za astmu, a alergijska konstitucija (prisutnost atopijskog dermatitisa i povišeni serumski IgE) važni su preduvjeti za pojavnost astme (462).

Ostaje nejasno može li infekcija RSV-om u ranom djetinjstvu biti uzrok atopijskih bolesti u budućnosti ili samo identificira djecu s alergijskom predispozicijom. Prisutnost RSV-specifičnih IgG4 i IgE protutijela mogu biti samo markeri za atopijsku konstituciju prisutnu u vrijeme RSV infekcije. Vjerojatno je da te dvije mogućnosti nisu međusobno isključive.

U djece koja su imala više vrijednosti RSV-specifičnog IgG-a u dobi od godinu dana zabilježili smo njihovu pozitivnu povezanost s bronhoopstrukcijama u posljednjih 12 mjeseci u djece koja su imala recidivirajuće bronhoopstrukcije do 10. godine. Nadalje, djeca koja su imala pozitivna RSV-specifična IgG4 protutijela unutar prvih dviju godina života, imala su veću vjerojatnost za nalaz povišenog ukupnog i/ili specifičnog IgE-a tijekom prvih dviju godina života, a zabilježili smo i pozitivnu povezanost razine RSV-specifičnih IgG4 protutijela uzorkovanih u dobi od godinu dana s nastankom nutritivne alergije i atopijskog dermatitisa u djece do 10. godine. Djeca koja su imala više vrijednosti RSV-specifičnog IgE-a u dobi od godinu dana, imala su i češće simptome alergijskog rinitisa u dobi od 10 godina.

Naše istraživanje govori u prilog tome kako RSV infekcija može potaknuti specifičan imunološki odgovor s indukcijom RSV-specifičnih IgG4 i IgE protutijela te prisutnost RSV-specifičnih IgG4 i IgE protutijela može biti marker rizika za razvoj atopijskih bolesti (alergije na hranu, atopijskog dermatitisa, astme, alergijskog rinitisa) u djece s atopijom nakon RSV infekcije u prvim dvjema godinama života.

7. ZAKLJUČCI

Temeljem provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

1. Porodna težina, porodna dužina, prisutnost patoloških stanja u novorođenačkoj dobi, dužina isključivog i ukupnog dojenja te dob početka pohađanja jaslca rizični su čimbenici povezani s razvojem atopijskih bolesti:

- veća porodna težina negativno je povezana s pojavom bronhoopstrukcija tijekom druge godine života ($\tau_b = -0,224$, $p = 0,020$) (Tablica 5.5.)
- veća porodna dužina negativno je povezana s pojavom bronhoopstrukcija tijekom druge godine života ($\tau_b = -0,228$, $p = 0,028$) (Tablica 5.5.)
- prisutnost patoloških stanja u novorođenačkoj dobi pozitivno je povezana s recidivirajućim bronhoopstrukcijama od druge do 10. godine ($\tau_b = 0,254$, $p = 0,032$) te recidivirajućim bronhoopstrukcijama od druge do 10. godine u posljednjih 12 mjeseci ($\tau_b = 0,346$, $p = 0,004$) (Tablica 5.5.)
- isključivo dojenje negativno je povezano s bronhoopstrukcijama u prvoj godini života ($\tau_b = -0,238$, $p = 0,020$) te recidivirajućim bronhoopstrukcijama od druge do 10. godine ($\tau_b = -0,297$, $p = 0,005$) (Tablica 5.6.), te alergijskim rinitisom u djece u dobi od 10 godina ($\tau_b = -0,208$, $p = 0,049$) te simptomima alergijskog rinitisa u posljednjih 12 mjeseci u djece u dobi od 10 godina ($\tau_b = -0,222$, $p = 0,035$) (Tablica 5.10.)
- dulje ukupno trajanje dojenja negativno je povezano s recidivirajućim bronhoopstrukcijama od druge do 10. godine ($\tau_b = -0,238$, $p = 0,016$) (Tablica 5.6.)
- starija dob početka pohađanja jaslca pozitivno je povezana s pojavom alergijskog rinitisa u djece u dobi od 10 godina ($\tau_b = 0,629$, $p = 0,033$) i simptomima alergijskog rinitisa u posljednjih 12 mjeseci ($\tau_b = 0,629$, $p = 0,033$) (Tablica 5.10.)

2. Postoji pozitivna povezanost biomarkera i razvoja atopijskih bolesti:

- veći apsolutan broj eozinofila u krvi pupkovine pozitivno je povezan s alergijskim rinitisom ($\tau_b = 0,218$, $p = 0,033$), alergijskim rinokonjunktivitisom ($\tau_b = 0,270$, $p = 0,008$) u djece u dobi od 10 godina te alergijskim rinokonjunktivitisom sa simptomima u posljednjih 12 mjeseci u djece u dobi od 10 godina ($\tau_b = 0,232$, $p = 0,023$) (Tablica 5.23.)

- veći apsolutan broj eozinofila u krvi u dobi od godinu dana pozitivno je povezan s atopijskim dermatitisom u djece do navršene druge godine ($\tau_b = 0,236$, $p = 0,002$), (Tablica 5.20.) te atopijskim dermatitisom u djece u dobi od 10 godina sa simptomima u posljednjih 12 mjeseci ($\tau_b = 0,221$, $p = 0,028$) (Tablica 5.22.)
- veći apsolutan broj eozinofila u krvi u dobi od dvije godine pozitivno je povezan s atopijskim dermatitisom u djece do navršene druge godine ($\tau_b = 0,233$, $p = 0,009$), (Tablica 5.20.), atopijskim dermatitisom u djece u dobi od 10 godina ($\tau_b = 0,321$, $p = 0,002$) te atopijskim dermatitisom u posljednjih 12 mjeseci u djece u dobi od 10 godina ($\tau_b = 0,332$, $p = 0,001$) (Tablica 5.22.)
- veći apsolutan broj eozinofila u krvi djece u dobi od 10 godina pozitivno je povezan s atopijskim dermatitisom u djece u dobi od 10 godina ($\tau_b = 0,235$, $p = 0,017$) (Tablica 5.22.)
- apsolutan broj eozinofila $\geq 300/\text{mcL}$ u krvi djece u dobi od 10 godina pozitivno je povezan s recidivirajućim bronhoopstrukcijama u djece od druge do 10. godine ($\tau_b = 0,254$, $p = 0,033$) (Tablica 5.21.)
- veća koncentracija ukupnog IgE-a u krvi pupkovine pozitivno je povezana s atopijskim dermatitisom u djece u dobi od 10 godina ($\tau_b = 0,332$, $p = 0,002$) te atopijskim dermatitisom u posljednjih 12 mjeseci u djece u dobi od 10 godina ($\tau_b = 0,288$, $p = 0,008$) (Tablica 5.22.)
- veća koncentracija ukupnog IgE-a u dobi od godinu dana pozitivno je povezana s atopijskim dermatitisom u djece do navršene druge godine ($\tau_b = 0,288$, $p < 0,001$), (Tablica 5.20.), atopijskim dermatitisom u djece u dobi od 10 godina ($\tau_b = 0,355$, $p = 0,001$) te atopijskim dermatitisom u posljednjih 12 mjeseci u djece u dobi od 10 godina ($\tau_b = 0,256$, $p = 0,012$) (Tablica 5.22.)
- veća koncentracija ukupnog IgE-a u dobi od dvije godine pozitivno je povezana s atopijskim dermatitisom u djece do navršene druge godine ($\tau_b = 0,301$, $p = 0,001$), (Tablica 5.20.), atopijskim dermatitisom u djece u dobi od 10 godina ($\tau_b = 0,355$, $p < 0,001$), te atopijskim dermatitisom u posljednjih 12 mjeseci u djece u dobi od 10 godina ($\tau_b = 0,224$, $p = 0,027$), (Tablica 5.22.)
- veća koncentracija ukupnog IgE-a u djece u dobi od 10 godina pozitivno je povezana s recidivirajućim bronhoopstrukcijama od druge do 10. godine života ($\tau_b = 0,195$, $p =$

0,045) (Tablica 5.21.), atopijskim dermatitisom u djece u dobi od 10 godina ($\tau_b = 0,428$, $p < 0,001$) te atopijskim dermatitisom u posljednjih 12 mjeseci u djece u dobi od 10 godina ($\tau_b = 0,207$, $p = 0,034$) (Tablica 5.22.)

- veća koncentracija (povišen nalaz) specifičnog IgE-a na mlijeko u dobi od godinu dana pozitivno je povezana s recidivirajućim bronhoopstrukcijama od druge do 10. godine sa simptomima u posljednjih 12 mjeseci ($\tau_b = 0,284$, $p = 0,037$) (Tablica 5.24.), atopijskim dermatitisom u djece u dobi od 10 godina ($\tau_b = 0,476$, $p < 0,001$) te simptomima atopijskog dermatitisa u posljednjih 12 mjeseci u djece u dobi od 10 godina ($\tau_b = 0,488$, $p < 0,001$) (Tablica 5.30.)
- veća koncentracija (povišen nalaz) specifičnog IgE-a na jaje u dobi od godinu dana pozitivno je povezana s recidivirajućim bronhoopstrukcijama od druge do 10. godine sa simptomima u posljednjih 12 mjeseci ($\tau_b = 0,293$, $p = 0,026$) (Tablica 5.24.), atopijskim dermatitisom u djece u dobi od 10 godina ($\tau_b = 0,403$, $p = 0,002$) te simptomima atopijskog dermatitisa u posljednjih 12 mjeseci u djece u dobi od 10 godina ($\tau_b = 0,420$, $p = 0,001$) (Tablica 5.30.)
- veća koncentracija (povišen nalaz) specifičnog IgE-a na pšenicu u dobi od godinu dana pozitivno je povezana s atopijskim dermatitisom u djece u dobi od 10 godina ($\tau_b = 0,372$, $p = 0,002$) te simptomima atopijskog dermatitisa u posljednjih 12 mjeseci u djece u dobi od 10 godina ($\tau_b = 0,399$, $p = 0,001$) (Tablica 5.30.)
- veća koncentracija (povišen nalaz) specifičnog IgE-a na korove u dobi od godinu dana pozitivno je povezana s recidivirajućim bronhoopstrukcijama do navršene druge godine života ($\tau_b = 0,353$, $p = 0,011$) (Tablica 5.24.)
- veća koncentracija (povišen nalaz) specifičnog IgE-a na mlijeko u dobi od dvije godine pozitivno je povezana s atopijskim dermatitisom u djece u dobi od 10 godina ($\tau_b = 0,380$, $p = 0,002$) te simptomima atopijskog dermatitisa u posljednjih 12 mjeseci u djece u dobi od 10 godina ($\tau_b = 0,403$, $p = 0,001$) (Tablica 5.31.)
- veća koncentracija (povišen nalaz) specifičnog IgE-a na jaje u dobi od dvije godine pozitivno je povezana s atopijskim dermatitisom do navršene druge godine ($\tau_b = 0,274$, $p = 0,023$), atopijskim dermatitisom u djece u dobi od 10 godina ($\tau_b = 0,371$, $p = 0,002$), simptomima atopijskog dermatitisa u posljednjih 12 mjeseci ($\tau_b = 0,294$, $p = 0,015$)

(Tablica 5.31.), te negativno povezana s alergijskim rinokonjunktivitisom u djece u dobi od 10 godina ($\tau_b = -0,246$, $p = 0,041$) (Tablica 5.36.)

- veća koncentracija (povišen nalaz) specifičnog IgE-a na pšenicu u dobi od dvije godine pozitivno je povezana s atopijskim dermatitisom do navršene druge godine ($\tau_b = 0,264$, $p = 0,031$), atopijskim dermatitisom u djece u dobi od 10 godina ($\tau_b = 0,303$, $p = 0,013$) te simptomima atopijskog dermatitisa u posljednjih 12 mjeseci u djece u dobi od 10 godina ($\tau_b = 0,407$, $p = 0,001$) (Tablica 5.31.)
- veća koncentracija (povišen nalaz) specifičnog IgE-a na kikiriki u dobi od dvije godine pozitivno je povezana s atopijskim dermatitisom u djece u dobi od 10 godina ($\tau_b = 0,358$, $p = 0,010$) te simptomima atopijskog dermatitisa u posljednjih 12 mjeseci u djece u dobi od 10 godina ($\tau_b = 0,368$, $p = 0,008$) (Tablica 5.31.)
- veća koncentracija (povišen nalaz) specifičnog IgE-a na DP u dobi od dvije godine pozitivno je povezana s atopijskim dermatitisom do navršene druge godine ($\tau_b = 0,389$, $p = 0,002$), atopijskim dermatitisom u djece u dobi od 10 godina ($\tau_b = 0,375$, $p = 0,003$) te simptomima atopijskog dermatitisa u posljednjih 12 mjeseci u djece u dobi od 10 godina ($\tau_b = 0,258$, $p = 0,041$) (Tablica 5.31.)
- veća koncentracija (povišen nalaz) specifičnog IgE-a na epitel psa u dobi od dvije godine pozitivno je povezana s atopijskim dermatitisom do navršene druge godine ($\tau_b = 0,393$, $p = 0,002$) te atopijskim dermatitisom u djece u dobi od 10 godina ($\tau_b = 0,323$, $p = 0,010$) (Tablica 5.31.)
- značajno povećanje u koncentracijama specifičnih IgE u djece između prve i druge godine života zabilježeno je u pozitivnom specifičnom IgE-u na jaja – s 9,8 % (1 godina) na 20,0 % (2 godine), $p = 0,016$ (Tablica 5.26.)
- veća koncentracija (povišen nalaz) specifičnog IgE-a na DP u dobi od 10 godine pozitivno je povezana s atopijskim dermatitisom do navršene druge godine ($\tau_b = 0,339$, $p = 0,002$), atopijskim dermatitisom u djece u dobi od 10 godina ($\tau_b = 0,378$, $p = 0,001$) te simptomima atopijskog dermatitisa u posljednjih 12 mjeseci u djece u dobi od 10 godina ($\tau_b = 0,298$, $p = 0,007$) (Tablica 5.32.)
- veća koncentracija (povišen nalaz) specifičnog IgE-a na epitel mačke u dobi od 10 godina pozitivno je povezana s recidivirajućim bronhoopstrukcijama od druge do 10. godine ($\tau_b = 0,295$, $p = 0,012$), recidivirajućim bronhoopstrukcijama u dobi od druge do 10. godine

sa simptomima u posljednjih 12 mjeseci ($\tau_b = 0,264$, $p = 0,024$) (Tablica 5.27.), alergijskim rinokonjunktivitisom u djece u dobi od 10 godina ($\tau_b = 0,273$, $p = 0,020$) te alergijskim rinokonjunktivitisom u posljednjih 12 mjeseci ($\tau_b = 0,290$, $p = 0,013$) (Tablica 5.37.)

- veća koncentracija (povišen nalaz) specifičnog IgE-a na epitel psa u dobi od 10 godina pozitivno je povezana s recidivirajućim bronhoopstrukcijama od druge do 10. godine ($\tau_b = 0,235$, $p = 0,047$), recidivirajućim bronhoopstrukcijama u dobi od druge do 10. godine sa simptomima u posljednjih 12 mjeseci ($\tau_b = 0,324$, $p = 0,006$) (Tablica 5.27.), atopijskim dermatitisom do navršene druge godine ($\tau_b = 0,351$, $p = 0,003$), atopijskim dermatitisom u djece u dobi od 10 godina ($\tau_b = 0,273$, $p = 0,021$) te simptomima atopijskog dermatitisa u posljednjih 12 mjeseci ($\tau_b = 0,322$, $p = 0,006$) (Tablica 5.32.)
- veća koncentracija (povišen nalaz) specifičnog IgE-a na pelud breze u dobi od 10 godina pozitivno je povezana s recidivirajućim bronhoopstrukcijama od druge do 10. godine ($\tau_b = 0,346$, $p = 0,003$) te recidivirajućim bronhoopstrukcijama u dobi od druge do 10. godine sa simptomima u posljednjih 12 mjeseci ($\tau_b = 0,463$, $p < 0,001$) (Tablica 5.27.), s atopijskim dermatitisom do navršene druge godine života ($\tau_b = 0,245$, $p = 0,036$) (Tablica 5.32.), s alergijskim rinitisom u djece u dobi od 10 godina ($\tau_b = 0,238$, $p = 0,042$) te alergijskim rinitisom u posljednjih 12 mjeseci ($\tau_b = 0,266$, $p = 0,023$) (Tablica 5.37.)
- veća koncentracija (povišen nalaz) specifičnog IgE-a na lijesku u dobi od 10 godina pozitivno je povezana s recidivirajućim bronhoopstrukcijama od druge do 10. godine ($\tau_b = 0,391$, $p = 0,001$), recidivirajućim bronhoopstrukcijama od druge do 10. godine sa simptomima u posljednjih 12 mjeseci ($\tau_b = 0,412$, $p < 0,001$) (Tablica 5.27.), atopijskim dermatitisom u djece u dobi od 10 godina ($\tau_b = 0,241$, $p = 0,039$) (Tablica 5.32.), s alergijskim rinitisom u djece u dobi od 10 godina ($\tau_b = 0,272$, $p = 0,020$) te alergijskim rinitisom u posljednjih 12 mjeseci ($\tau_b = 0,303$, $p = 0,010$) (Tablica 5.37.)
- veća koncentracija (povišen nalaz) specifičnog IgE-a na oštricu u dobi od 10 godina pozitivno je povezana s atopijskim dermatitisom u djece u dobi do dvije godine ($\tau_b = 0,230$, $p = 0,044$) i atopijskim dermatitisom u djece u dobi od 10 godina sa simptomima u posljednjih 12 mjeseci ($\tau_b = 0,305$, $p = 0,008$) (Tablica 5.32.)

- veća koncentracija (povišen nalaz) specifičnog IgE-a na ambroziju u dobi od 10 godina pozitivno je povezana s recidivirajućim bronhoopstrukcijama od druge do 10. godine sa simptomima u posljednjih 12 mjeseci ($\tau_b = 0,263$, $p = 0,022$) (Tablica 5.27.), atopijskim dermatitisom u djece do navršene druge godine ($\tau_b = 0,405$, $p < 0,001$), atopijskim dermatitisom u djece u dobi od 10 godina ($\tau_b = 0,293$, $p = 0,011$) te atopijskim dermatitisom u posljednjih 12 mjeseci ($\tau_b = 0,382$, $p = 0,001$) (Tablica 5.32.)
- veća koncentracija (povišen nalaz) specifičnog IgE-a na pelin u dobi od 10 godina pozitivno je povezana s recidivirajućim bronhoopstrukcijama od druge do 10. godine ($\tau_b = 0,287$, $p = 0,014$) te recidivirajućim bronhoopstrukcijama od druge do 10. godine sa simptomima u posljednjih 12 mjeseci ($\tau_b = 0,322$, $p = 0,006$) (Tablica 5.27.), s alergijskim rinitisom ($\tau_b = 0,323$, $p = 0,006$) te alergijskim rinitisom u posljednjih 12 mjeseci ($\tau_b = 0,273$, $p = 0,019$) (Tablica 5.37.)
- veća koncentracija (povišen nalaz) specifičnog IgE-a na alternariju u dobi od 10 godina pozitivno je povezana s alergijskim rinokonjunktivitisom u djece u dobi od 10 godina ($\tau_b = 0,242$, $p = 0,042$) (Tablica 5.37.)
- veća koncentracija (povišen nalaz) specifičnog IgE-a na kladosporijum u dobi od 10 godina pozitivno je povezana s recidivirajućim bronhoopstrukcijama do navršene druge godine ($\tau_b = 0,265$, $p = 0,025$) (Tablica 5.27.), alergijskim rinokonjunktivitisom u djece u dobi od 10 godina ($\tau_b = 0,242$, $p = 0,042$) te alergijskim rinokonjunktivitisom u posljednjih 12 mjeseci ($\tau_b = 0,253$, $p = 0,033$) (Tablica 5.37.)
- veća urtika u pozitivnom nalazu prick testa na mačku negativno je povezana s atopijskim dermatitisom u djece u dobi od 10 godina ($\tau_b = -0,324$, $p = 0,028$) (Tablica 5.33.), a pozitivno s alergijskim rinitisom u djece u dobi od 10 godina ($\tau_b = 0,313$, $p = 0,034$) te alergijskim rinitisom u posljednjih 12 mjeseci ($\tau_b = 0,300$, $p = 0,042$) (Tablica 5.38.)
- veća vrijednost kožnog indeksa u pozitivnom nalazu prick testu na lijesku u djece u dobi od 10 godina pozitivno je povezana s recidivirajućim bronhoopstrukcijama u djece u dobi od 10 godina u posljednjih 12 mjeseci ($\tau_b = 0,306$, $p = 0,032$) (Tablica 5.29.)
- veća urtika u pozitivnom nalazu prick testa na ambroziju pozitivno je povezana s atopijskim dermatitisom u djece u dobi od 10 godina ($\tau_b = 0,321$, $p = 0,023$) (Tablica 5.33.)
- djeca koja su imala atopijski dermatitis do 10. godine su u značajno većem postotku imala barem jedan pozitivan specifični IgE na alergene u dobi od 10 godina (38,7 %) u odnosu

na djecu s atopijskim dermatitisom koja nisu imala niti jedan pozitivan specifični IgE na alergene (14,6 %) do 10. godine života ($p = 0,019$) (Tablica 5.42.)

- veće vrijednosti FeNO-a mjerene u djece u dobi od 10 godina pozitivno su povezane s većom razinom ukupnog IgE-a u serumu ($\tau_b = 0,251$, $p = 0,003$), apsolutnim brojem eozinofila ($\tau_b = 0,337$, $p = 0,000$), apsolutnim brojem eozinofila $> 300/\text{mm}^3$ u krvi ($\tau_b = 0,308$, $p = 0,003$) u djece u dobi od 10 godina (Tablica 5.43.) te atopijskim dermatitisom u djece u dobi od 10 godina ($\tau_b = 0,270$, $p = 0,008$) (Tablica 5.45.)

Postoji pozitivna povezanost između koncentracije periostina i razvoja atopijskih bolesti:

- djeca koja su imala recidivirajuće bronhoopstrukcije od druge do 10. godine sa simptomima u posljednjih 12 mjeseci, imaju značajno veću koncentraciju periostina u odnosu na djecu koja nisu imala bronhoopstrukcije u posljednjih 12 mjeseci: 35,53 ng/mL (30,03 – 45,58) nasuprot 29,60 ng/mL (22,06 – 36,25), $p = 0,016$ (Tablica 5.48.) (Slika 5.1.)
- djeca koja su imala alergijski rinitis u posljednjih 12 mjeseci u dobi od 10 godina, imala su značajno veću koncentraciju periostina u serumu u odnosu na djecu koja nisu imala simptoma rinitisa u posljednjih 12 mjeseci: 35,53 ng/mL (26,28 – 43,03) nasuprot 29,60 ng/mL (22,01 – 35,00), $p = 0,025$ (Tablica 5.48.), (Slika 5.2.)
- veća koncentracija periostina pozitivno je povezana s recidivirajućim bronhoopstrukcijama u djece od druge do 10. godine u posljednjih 12 mjeseci ($\tau_b = 0,236$, $p = 0,016$) i alergijskim rinitisom u dobi od 10 godina u posljednjih 12 mjeseci ($\tau_b = 0,219$, $p = 0,025$) (Tablica 5.50.)
- pozitivna povezanost periostina s recidivirajućim bronhoopstrukcijama u djece u dobi od 10 godina u posljednjih 12 mjeseci ($\tau_b = 0,302$, $p = 0,011$) i alergijskim rinitisom u djece u dobi od 10 godina u posljednjih 12 mjeseci ($\tau_b = 0,237$, $p = 0,046$) kontrolirane na utjecaj spola i dalje ostaju značajne (Tablica 5.51.)
- postoji značajna pozitivna korelacija koncentracije periostina s recidivirajućim bronhoopstrukcijama u djece od druge do 10. godine ($\tau_b = 0,512$, $p = 0,005$) te u djece s izraženim simptomima bronhoopstrukcija u posljednjih 12 mjeseci ($\tau_b = 0,444$, $p = 0,015$) koja nemaju povišen ni ukupni IgE ni specifični IgE s 10 godina (Tablica 5.53.)
- veće koncentracije periostina u serumu u djece u dobi od 10 godina pozitivno su povezane s alergijskim rinitisom u djece u dobi od 10 godina ($\tau_b = 0,385$, $p = 0,045$) i alergijskim rinitisom s izraženim simptomima u posljednjih 12 mjeseci ($\tau_b = 0,385$, $p = 0,045$) u

djece koja su bila monosenzibilizirana (samo jedan pozitivan specifični IgE) u dobi od 10 godina te alergijskim rinitisom u djece u dobi od 10 godina ($\tau_b = 0,347$, $p = 0,047$) i alergijskim rinitisom s izraženim simptomima u posljednjih 12 mjeseci ($\tau_b = 0,410$, $p = 0,024$) u djece koja nisu imala povišen ni ukupni ni specifični IgE u dobi od 10 godina (Tablica 5.55.)

- postoji značajna negativna povezanost periostina s alergijskim rinokonjunktivitisom u zadnjih 12 mjeseci u djece atopičara (koja su imala barem 1 povišen specifični IgE na alergene) ($\tau_b = -0,347$, $p = 0,022$) u dobi od 10 godina (Tablica 5.52.)

Nije nađena negativna povezanost između koncentracije vitamina D i pojavnosti atopijskih bolesti.

3. Postoji pozitivna povezanost između RSV-specifičnih protutijela u serumu djece do dvije godine života i razvoja atopijskih bolesti:

- veća razina RSV-specifičnih IgG protutijela u dobi od godinu dana pozitivno je povezana s pojavom opstruktivnog bronhitisa u dojenčadi ($\tau_b = 0,237$, $p = 0,048$) te dijagnozom RSV bronhiolitisa ($\tau_b = 0,369$, $p = 0,002$) (Tablica 5.56.), te recidivirajućim bronhoopstrukcijama u posljednjih 12 mjeseci u djece od druge do 10. godine života ($\tau_b = 0,196$, $p = 0,049$) (Tablica 5.61.)
- veća razina RSV-specifičnih IgG3 protutijela s navršenom godinom dana pozitivno je povezana sa specifičnim IgE-om na jaje u dobi od godinu dana ($\tau_b = -0,187$, $p = 0,030$) (Tablica 5.58.)
- veća razina RSV-specifičnih IgG4 protutijela u dobi od godinu dana slabo je pozitivno povezana s koncentracijom ukupnog IgE-a u serumu djece u dobi od godinu dana ($\tau_b = 0,151$, $p = 0,024$), specifičnim IgE-om na mlijeko u dobi od godinu dana ($\tau_b = 0,226$, $p = 0,012$), specifičnim IgE-om na jaje u dobi od jedne godine ($\tau_b = 0,273$, $p = 0,002$), specifičnim IgE-om na DP u dobi od jedne godine ($\tau_b = 0,224$, $p = 0,005$) (Tablica 5.58), atopijskim dermatitisom u djece do navršene druge godine ($\tau_b = 0,201$, $p = 0,025$) i alergijama na hranu u djece do navršene druge godine života ($\tau_b = 0,205$, $p = 0,023$), (Tablica 5.20.), atopijskim dermatitisom u djece u dobi od 10 godina ($\tau_b = 0,211$, $p = 0,049$) te atopijskim dermatitisom u posljednjih 12 mjeseci u djece u dobi od 10 godina ($\tau_b = 0,269$, $p = 0,012$) (Tablica 5.62.)

- veća razina RSV-specifičnih IgE protutijela pozitivno je povezana s alergijskim rinitisom ($\tau_b = 0,290$, $p = 0,012$) te alergijskim rinitisom u posljednjih 12 mjeseci ($\tau_b = 0,260$, $p = 0,025$) (Tablica 5.63.)
- RSV-specifična IgG4 protutijela uzorkovana u dobi od godinu dana pokazala su značajno predviđanje pozitivnih ukupnih i/ili specifičnih IgE nalaza u djece tijekom prvih dviju godina (OR = 2,73, 95% CI 1,07 – 7,00, $p = 0,036$), kontroliranim za utjecaj svih ostalih varijabli u regresijskom modelu (Tablica 5.60.)
- djeca koja su imala recidivirajuće bronhoopstrukcije od druge do 10. godine, značajno su ranije imala dijagnozu prvog bronhitisa ($\chi^2 8,097$, df 1, $p = 0,004$) (Slika 5.3.)

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: utvrditi utjecaj čimbenika rizika te infekcije respiracijskim sincicijskim virusom (RSV-om) u ranoj životnoj dobi te istražiti mogućnost uporabe periostina i vitamina D kao biomarkera za razvoj atopijskih bolesti u djece u dobi do 10 godina.

Nacrt studije: Istraživanje je opažajno, kohortno i prospektivno. Od rođenja je praćeno 127 djece s područja Požeško-slavonske županije: u dobi od godinu dana evaluirano je 127 djece, do dvije godine 92 djece, a 72 djece praćeno je do 10. godine života.

Ispitanici i metode: u djece koja su u prve dvije godina imala pozitivna RSV-specifična IgG protutijela, praćen je razvoj RSV-specifičnih IgE, IgG3 i IgG4 protutijela u serumu, alergijske senzibilizacije (specifični IgE, prick test), atopijskih bolesti (alergija na hranu, recidivirajuće bronhoopstrukcije, atopijski dermatitis, alergijski rinitis i rinokonjunktivitis). Analizirani su periostin i vitamin D kao mogući biomarkeri za razvoj atopijskih bolesti u djece.

Rezultati: Razina RSV-specifičnih IgG protutijela u dobi od godinu dana pozitivno je povezana s recidivirajućim bronhoopstrukcijama u posljednjih 12 mjeseci u djece u dobi od 10 godina ($\tau_b=0,196$, $p=0,049$). RSV-specifična IgG4 protutijela uzorkovana s godinu dana pokazala su značajno predviđanje razvoja alergijske senzibilizacije (OR 2,73, 95% CI 1,07-7,00, $p=0,036$), pozitivnu povezanost s alergijom na hranu ($\tau_b = 0,205$, $p = 0,023$) i atopijskim dermatitisom ($\tau_b= 0,201$, $p=0,025$) do druge godine života, te atopijskim dermatitisom do 10. godine ($\tau_b=0,211$, $p =0,049$) sa simptomima u posljednjih 12 mjeseci ($\tau_b=0,269$, $p=0,012$). Razina RSV-specifičnih IgE protutijela pozitivno je povezana s alergijskim rinitisom ($\tau_b=0,290$, $p=0,012$) te njegovim recentnim simptomima ($\tau_b=0,260$, $p=0,025$) u djece u dobi od 10 godina. Značajno veće koncentracije periostina imala su djeca s recidivirajućim bronhoopstrukcijama sa simptomima u posljednjih 12 mjeseci (35,53 nasuprot 29,60 ng/mL, $p=0,016$), kao i djeca koja su imala recentne simptome alergijskog rinitisa (35,53 nasuprot 29,60 ng/mL, $p=0,025$) u odnosu na djecu bez simptoma. Povezanost periostina s recidivirajućim bronhoopstrukcijama prisutna je u djece neatopičara ($\tau_b=0,512$, $p= 0,005$).

Zaključak: RSV može biti povezan s razvojem atopijskih bolesti u djece. Veća koncentracija periostina nađena je u djece s recidivirajućim bronhoopstrukcijama koja nemaju atopiju te u djece s alergijskim rinitisom.

Ključne riječi: astma, atopijski dermatitis, alergijski rinitis, djeca, periostin, vitamin D, RSV

9. SUMMARY

Objectives: to determine the influence of risk factors and respiratory syncytial virus (RSV) infection in early life and explore the possibility of using periostin and vitamin D as biomarkers for the development of allergic sensitization and atopic diseases in 10-year-old children.

Study Design: the research is observational, cohort and prospective follow-up of 127 children born in Požeško-slavonska County: 127 children were evaluated at the age of one, 92 at the age of two and 72 were followed-up until the age of 10.

Participants and methods: in children who had positive RSV-specific IgG antibodies in the first two years of life, we have monitored development of RSV-specific IgE, IgG3 and IgG4 antibodies, allergic sensitization (specific IgE, skin prick test) and atopic diseases (nutritive allergy, recurrent bronchoobstructions, atopic dermatitis, allergic rhinitis and rhinoconjunctivitis). We have analysed periostin and vitamin D as possible biomarkers for atopic diseases development in children.

Results: RSV-specific IgG antibodies determined at the age of one showed significant correlation with recurrent bronchoobstructions in 10-year-old children with symptoms in the last 12 months ($\tau_b=0,196$, $p=0,049$). RSV-specific IgG4 antibodies at year one showed significant prediction of increased total and/or allergen-specific IgE (OR= 2.73, 59% CI 1,07-7,00, $p=0,036$), significant correlation with development of nutritive allergy ($\tau_b=0,205$, $p=0,023$), atopic dermatitis (τ_b 0,201, $p=0,025$) in the first two years of age, and significant positive correlation with atopic dermatitis (τ_b 0,211, $p=0,049$) in 10-year-old children with symptoms in the last 12 months (τ_b 0,269, $p=0,012$). RSV-specific IgE antibodies showed positive correlation with allergic rhinitis in 10-year-old children ($\tau_b=0,290$, $p=0,012$) and recent atopic rhinitis symptoms ($\tau_b=$ 0,260, $p=0,025$). Ten-year-old children with recurrent bronchoobstructions in the last 12 months showed significantly higher periostin serum concentrations (35.53 vs. 29.60 ng/mL, $p=0,016$) as well as children with recent allergic rhinitis symptoms (35,53 vs. 29,60 ng/mL, $p=0,025$), compared to children who were symptom-free in the previous year. Correlation of periostin serum concentration with recurrent bronchoobstructions is present in the non-atopic children ($\tau_b=0,512$, $p=0,005$).

Conclusion: RSV can be connected with development of atopic diseases in children. Periostin serum concentrations are higher in non-atopic children with recent recurrent bronchoobstructions and children with allergic rhinitis.

Key words: asthma, atopic dermatitis, allergic rhinitis, children, periostin, RSV

10. LITERATURA

1. Dougherty JM, Alsayouri K, Sadowski A. Allergy. U: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Dostupno na adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545237/>. Datum pristupa 5.10.2022.
2. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, i sur. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(5):832-6.
3. Oksel C, Custovic A. Development of allergic sensitization and its relevance to paediatric asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018;18(2):109-16.
4. Richter D. Alergija i alergijske bolesti. U: Mardešić D, Barić I, urednici. *Pedijatrija*. Zagreb: Školska knjiga;2016. str 431-33.
5. Kabesch M. Early origins of asthma (and allergy). *Mol Cell Pediatr*. 2016;3(1):31.
6. Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, i sur. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006;368(9637):733-43.
7. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Cardona V i sur. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014;69(1):62-75.
8. Banac S. Epidemiološki aspekti alergijskih bolesti u djece. *Paediatr Croat*. 2012;56(1):71-6.
9. Spegel JM. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105(2):99-106.
10. Bantz SK, Zhu Z, Zheng T. The atopic march: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma. *J Clin Cell Immunol*. 2014;5(2):202.
11. Levin M, Warner J. The atopic dance. *Current Allergy & Clinical Immunology* 2017(30):150-4.
12. Belgrave DC, Simpson A, Buchan IE, Custovic A. Atopic Dermatitis and Respiratory Allergy: What is the Link. *Curr Dermatol Rep*. 2015;4(4):221-7.

13. Custovic A, Custovic D, Kljaić Bukvić B, Fontanella S, Haider S. Atopic phenotypes and their implication in the atopic march. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020;16(9):873-81.
14. Galli E, Gianni S, Auricchio G, Brunetti E, Mancino G, Rossi P. Atopic dermatitis and asthma. *Allergy Asthma Proc*. 2007;28(5):540-3.
15. Munidasa D, Lloyd-Lavery A, Burge S, McPherson T. What Should General Practice Trainees Learn about Atopic Eczema? *J Clin Med*. 2015;4(2):360-8
16. Wahn U,; ETAC Study Group. Allergic factors associated with the development of asthma and the influence of cetirizine in a double-blind, randomised, placebo-controlled trial: first results of ETAC. *Early Treatment of the Atopic Child. Pediatr Allergy Immunol*. 1998;9(3):116-24.
17. Schneider L, Hanifin J, Boguniewicz M, Eichenfield LF, Spergel JM, Dakovic R, i sur. Study of the Atopic March: Development of Atopic Comorbidities. *Pediatr Dermatol*. 2016;33(4):388-98.
18. Gore C, Custovic A, Tannock GW, Munro K, Kerry G, Johnson K, i sur. Treatment and secondary prevention effects of the probiotics *Lactobacillus paracasei* or *Bifidobacterium lactis* on early infant eczema: randomized controlled trial with follow-up until age 3 years. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(1):112-22.
19. Kljajić Bukvić B. Alergija na hranu. *Paediatr Croat*. 2019;63(1):185-93.
20. Gupta R, Springston EE, Warrier MR, Smith B, Kumar R, Pongracic J, i sur. The Prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics*. 2011;128:e9-17.
21. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, i sur. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report. *Nutr Res*. 2011;31(1):61-75.
22. Illi S, von Mutius E, Lau S, Nickel R, Grüber C, Niggemann B, i sur; Multicenter Allergy Study Group. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(5):925-31.
23. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Bacharier LB, Boehmer SJ, Krawiec M, i sur. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(6):1282-7.

24. Lack G, Fox D, Northstone K, Golding J; Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N Engl J Med*. 2003;348(11):977-85.
25. Martin PE, Eckert JK, Koplin JJ, Lowe AJ, Gurrin LC, Dharmage SC, i sur; HealthNuts Study Investigators. Which infants with eczema are at risk of food allergy? Results from a population-based cohort. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(1):255-64.
26. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):291-307.
27. Trogen B, Jacobs S, Nowak-Wegrzyn A. Early Introduction of Allergenic Foods and the Prevention of Food Allergy. *Nutrients*. 2022;14(13):2565.
28. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, Bahnson HT, Radulovic S, Santos AF, i sur.; LEAP Study Team. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med*. 2015;372(9):803-13.
29. Perkin MR, Logan K, Bahnson HT, Marris T, Radulovic S, Craven J, i sur.; Enquiring About Tolerance (EAT) study team. Efficacy of the Enquiring About Tolerance (EAT) study among infants at high risk of developing food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(6):1606-14.
30. Natsume O, Kabashima S, Nakazato J, Yamamoto-Hanada K, Narita M, KOndo M i sur.; PETIT Study Team. Two-step egg introduction for prevention of egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10066):276-86.
31. Koplin JJ, Osborne NJ, Wake M, Martin PE, Gurrin LC, Robinson MN, i sur. Can early introduction of egg prevent egg allergy in infants? A population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(4):807-13.
32. Steele L, Mayer L, Berin MC. Mucosal immunology of tolerance and allergy in the gastrointestinal tract. *Immunol Res*. 2012;54(1-3):75-82.
33. Togias A, Cooper SF, Acebal ML, Assa'ad A, Baker JR Jr, Beck LA, i sur. Addendum guidelines for the prevention of peanut allergy in the United States: Report of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(1):29-44.

34. Fleischer DM, Spergel JM, Assa'ad AH, Pongracic JA. Primary prevention of allergic disease through nutritional interventions. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1(1):29-36.
35. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, i sur; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy.* 2014;69(8):1008-25.
36. Szajewska H, Horvath A. A partially hydrolyzed 100% whey formula and the risk of eczema and any allergy: an updated meta-analysis. *World Allergy Organ J.* 2017;10(1):27.
37. von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Schulz H, Hoffmann U, Link E, Sußmann M, i sur.; GINIplus study group. Allergic manifestation 15 years after early intervention with hydrolyzed formulas--the GINI Study. *Allergy.* 2016;71(2):210-9.
38. Osborn DA, Sinn JK, Jones LJ. Infant formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergic disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;10(10):CD003664.
39. Boyle RJ, Ierodiakonou D, Khan T, Chivinge J, Robinson Z, Geoghegan N, i sur. Hydrolysed formula and risk of allergic or autoimmune disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2016;352:i974.
40. ASCIA, Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy. ASCIA Guidelines - Infant Feeding and Allergy Prevention 2020. Dostupno na adresi: <https://www.allergy.org.au/hp/papers/infant-feeding-and-allergy-prevention>. Datum pristupa: 8.10.2022.
41. Richter D. Alergija i alergijske bolesti. U: Mardešić D, Barić I, urednici. *Pedijatrija.* Zagreb: Školska knjiga;2016. str 458-60.
42. Hill DA, Spergel JM. The atopic march: Critical evidence and clinical relevance. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;120(2):131-7.
43. Sidbury R, Khorsand K. Evolving Concepts in Atopic Dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17(7):42.
44. Kim BE, Leung DYM. Significance of Skin Barrier Dysfunction in Atopic Dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2018;10(3):207-15.

45. Tauber M, Balica S, Hsu CY, Jean-Decoster C, Lauze C, Redoules D, i sur. *Staphylococcus aureus* density on lesional and nonlesional skin is strongly associated with disease severity in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(4):1272-4.
46. Pustišek N; Ljubojević Hadžavdić S. Atopijski dermatitis. *Paediatr Croat* 2019; 63(1):178-84.
47. Hanifin JM, Rajka, G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1980;92:44-7.
48. Eichenfield LF, Hanifin JM, Luger TA, Stevens SR, Pride HB. Consensus conference on pediatric atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(6):1088-95.
49. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, Ahn K, Al-Hammadi S, Agarwal A, i sur. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J*. 2015;8(1):4.
50. Pierau M, Arra A, Brunner-Weinzierl MC. Preventing Atopic Diseases During Childhood - Early Exposure Matters. *Front Immunol*. 2021;12:617731.
51. Pavord ID, Beasley R, Agusti A, Anderson GP, Bel E, Brusselle G, i sur. After asthma: redefining airways diseases. *Lancet*. 2018;391(10118):350-400.
52. Drkulec V, Navratil M, Maloča I, Plavec D, Nogalo B, Turkalj M. The prevalence of allergy disorders among croatian school children according to the socioeconomic status. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;(20):34.
53. Licari A, Manti S, Castagnoli R, Leonardi S, Marseglia GL. Measuring inflammation in paediatric severe asthma: biomarkers in clinical practice. *Breathe (Sheff)*. 2020;16(1):190301.
54. Licari A, Castagnoli R, Brambilla I, Marseglia A, Tosca MA, Marseglia GL, i sur. Asthma Endotyping and Biomarkers in Childhood Asthma. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2018;31(2):44-55.
55. Cosmi L, Liotta F, Maggi L, Annunziato F. Role of type 2 innate lymphoid cells in allergic diseases. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017;17(10):66.
56. Samitas K, Zervas E, Gaga M. T2-low asthma: current approach to diagnosis and Therapy. *Curr Opin Pulm Med* 2017;23(1):48-55.

57. Gibson PG, Henry RL, Thomas P. Noninvasive assessment of airway inflammation in children: induced sputum, exhaled nitric oxide, and breath condensate. *Eur Respir J* 2000;16:1008-15.
58. Jochmann A, Artusio L, Robson K, Nagakumar P, Collins N, Fleming L, i sur. Infection and inflammation in induced sputum from preschool children with chronic airways diseases. *Pediatr Pulmonol* 2016;51(8):778-86.
59. Illi S, von Mutius E, Lau S, Niggemann B, Grüber C, Wahn U; Multicentre Allergy Study (MAS) group. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet*. 2006;368(9537):763-70.
60. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med*. 1995;332(3):133-8.
61. Bisgaard H, Szeffler S. Prevalence of asthma-like symptoms in young children. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42(8):723-8.
62. Just J, Bourgoin-Heck M, Amat F. Clinical phenotypes in asthma during childhood. *Clin Exp Allergy* 2017;47(7):848-55.
63. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA, Custovic A, i sur. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J*. 2008;32(4):1096-110.
64. Stein RT, Martinez FD. Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach. *Pediatr Respir Rev* 2004;5(2):155-61.
65. Brand PL, Caudri D, Eber E, Gaillard EA, Garcia-Marcos L, Hedlin G, i sur. Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008. *Eur Respir J*. 2014;43(4):1172-7.
66. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Götz M, i sur; European Pediatric Asthma Group. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy*. 2008;63(1):5-34.
67. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(4):661-75.

68. Bacharier LB, Phillips BR, Bloomberg GR, Zeiger RS, Paul IM, Krawiec M, i sur; Childhood Asthma Research and Education Network, National Heart, Lung, and Blood Institute. Severe intermittent wheezing in preschool children: a distinct phenotype. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(3):604-10.
69. Kurukulaaratchy RJ, Fenn MH, Waterhouse LM, Matthews SM, Holgate ST, Arshad SH. Characterization of wheezing phenotypes in the first 10 years of life. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(5):573-8.
70. Doull IJ, Lampe FC, Smith S, Schreiber J, Freezer NJ, Holgate ST. Effect of inhaled corticosteroids on episodes of wheezing associated with viral infection in school age children: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ*. 1997;315(7112):858-62.
71. Papadopoulos NG, Kalobatsou A. Respiratory viruses in childhood asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007;7(1):91-5.
72. Martinez FD, Godfrey S. *Wheezing Disorders in the Preschool Child: Epidemiology, Diagnosis and Treatment*. London: Martin Dunitz; 2003.
73. Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax*. 1999;54(3):268-72.
74. Arbes SJ, Jr, Gergen PJ, Vaughn B, Zeldin DC. Asthma cases attributable to atopy: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Allergy Clin Immunol*. 200;120(5):1139-45.
75. Cuello-Garcia C, Fiocchi A, Pawankar R, Yepes-Nuñez JJ, Morgano GP, Zhang Y, i sur. Prebiotics for the prevention of allergies: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(11):1468-77.
76. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N; Aria Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(5):147-334.
77. Scadding GK, Smith P, Blaiss MS, Roberts GC, Hellings P, Gevaert P, i sur. Allergic Rhinitis in Childhood and the New EUFOREA Algorithm. *Front Allergy*. 2021;2:706589.
78. Williams DC, Edney G, Maiden B, Smith PK. Recognition of allergic conjunctivitis in patients with allergic rhinitis. *World Allergy Organ J*. 2013;6(1):4.

79. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008;63(86):8-160.
80. Thomas M, Kocevar VS, Zhang Q, Yin DD, Price D. Asthma-related health care resource use among asthmatic children with and without concomitant allergic rhinitis. *Pediatrics*. 2005;115(1):129-34.
81. Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, Lockey RF. Allergic diseases and asthma: a major global health concern. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12(1):39-41.
82. Gallant MJ, Ellis AK. What can we learn about predictors of atopy from birth cohorts and cord blood biomarkers? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120(2):138-44.
83. Litonjua AA, Carey VJ, Burge HA, Weiss ST, Gold DR. Parental history and the risk for childhood asthma. Does mother confer more risk than father? *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(1):176-81.
84. Ober C. Asthma Genetics in the Post-GWAS Era. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(1):85-90.
85. Granell R, Henderson AJ, Timpson N, St Pourcain B, Kemp JP, Ring SM, et al. Examination of the relationship between variation at 17q21 and childhood wheeze phenotypes. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(3):685-94.
86. Yang IV, Pedersen BS, Liu A, O'Connor GT, Teach SJ, Kattan M, et al. DNA methylation and childhood asthma in the inner city. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(1):69-80.
87. Wooldridge AL, McMillan M, Kaur M, Giles LC, Marshall HS, Gatford KL. Relationship between birth weight or fetal growth rate and postnatal allergy: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(6):1703-13.
88. Tedner SG, Örtqvist AK, Almqvist C. Fetal growth and risk of childhood asthma and allergic disease. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(10):1430-47.
89. Wjst M, Popescu M, Trepka MJ, Heinrich J, Wichmann HE. Pulmonary function in children with initial low birth weight. *Pediatr Allergy Immunol*. 1998;9(2):80-90.
90. Lau S, Matricardi PM, Wahn U, Lee YA, Keil T. Allergy and atopy from infancy to adulthood: Messages from the German birth cohort MAS. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;122(1):25-32.

91. Tsai HJ, Wang G, Hong X, Yao TC, Ji Y, Radovick S, i sur. Early Life Weight Gain and Development of Childhood Asthma in a Prospective Birth Cohort. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(10):1197-204.
92. Castro-Rodriguez JA, Forno E, Rodriguez-Martinez CE, Celedón JC. Risk and Protective Factors for Childhood Asthma: What Is the Evidence? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(6):1111-22.
93. Mitchell EA, Clayton T, García-Marcos L, Pearce N, Foliaki S, Wong G; ISAAC Phase Three Study Group. Birthweight and the risk of atopic diseases: the ISAAC Phase III study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25(3):264-70.
94. Pekkanen J, Xu B, Järvelin MR. Gestational age and occurrence of atopy at age 31--a prospective birth cohort study in Finland. *Clin Exp Allergy*. 2001;31(1):95-102.
95. Moshhammer H, Hoek G, Luttmann-Gibson H, Neuberger MA, Antova T, Gehring U, i sur. Parental smoking and lung function in children: an international study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(11):1255-63.
96. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, Pine-Abata H, Chen Y, Cook DG, i sur. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. 2012;129(4):735-44.
97. Svanes C, Koplín J, Skulstad SM, Johannessen A, Bertelsen RJ, Benediktsdóttir B, i sur. Father's environment before conception and asthma risk in his children: a multi-generation analysis of the Respiratory Health In Northern Europe study. *Int J Epidemiol*. 2017;46(1):235-45.
98. Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, Thomson LJ, McSharry CP, Thomson NC. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax*. 2002;57(3):226-30.
99. Voraphani N, Stern DA, Wright AL, Guerra S, Morgan WJ, Martinez FD. Risk of current asthma among adult smokers with respiratory syncytial virus illnesses in early life. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(4):392-8.
100. Halken S. Prevention of allergic disease in childhood: clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004;15(16):4-5, 9-32.

101. Lodge CJ, Tan DJ, Lau MX, Dai X, Tham R, Lowe AJ, i sur. Breastfeeding and asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr.* 2015;104(467):38-53.
102. Mueller NT, Bakacs E, Combellick J, Grigoryan Z, Dominguez-Bello MG. The infant microbiome development: mom matters. *Trends Mol Med.* 2015;21(2):109-17.
103. Laursen, MF, Sakanaka M, von Burg N, Morbe U, Andersen D, Moll JM, i sur. Bifidobacterium species associated with breastfeeding produce aromatic lactic acids in the infant gut. *Nat Microbiol.* 2021;6:1367–82.
104. Sudo N, Sawamura S, Tanaka K, Aiba Y, Kubo C, Koga Y. The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction. *J Immunol.* 1997;159(4):1739-45.
105. Goksör E, Alm B, Pettersson R, Möllborg P, Erdes L, Aberg N, i sur. Early fish introduction and neonatal antibiotics affect the risk of asthma into school age. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013;24(4):339-44.
106. Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, Martinez FD. Factors influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in childhood. *Thorax.* 2001;56(3):192-7.
107. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics.* 2008;121(1):183-91.
108. Sausenthaler S, Heinrich J, Koletzko S; GINIplus and LISApplus Study Groups. Early diet and the risk of allergy: what can we learn from the prospective birth cohort studies GINIplus and LISApplus? *Am J Clin Nutr.* 2011;94(6):2012-7.
109. Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(6):1331-6.
110. Hamelmann E, Beyer K, Gruber C, Lau S, Matricardi PM, Nickel R, i sur. Primary prevention of allergy: avoiding risk or providing protection? *Clin Exp Allergy.* 2008;38(2):233-45.
111. Lai CL, Campbell DE, Palmer DJ, Makrides M, Santner-Nanan B, Gold M, i sur. Longitudinal egg-specific regulatory T- and B-cell development: Insights from primary

- prevention clinical trials examining the timing of egg introduction. *Allergy*. 2021;76(5):1385-97.
112. Stiemsma LT, Reynolds LA, Turvey SE, Finlay BB. The hygiene hypothesis: current perspectives and future therapies. *Immunotargets Ther*. 2015;4:143-57.
 113. Arrieta MC, Stiemsma LT, Dimitriu PA, Thorson L, Russell S, Yurist-Doutsch S, i sur. CHILD Study Investigators, Mohn WW, Turvey SE, Finlay BB. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Sci Transl Med*. 2015;7(307):307ra152.
 114. Ege MJ, Bieli C, Frei R, van Strien RT, Riedler J, Ublagger E, i sur. Parsifal Study team. Prenatal farm exposure is related to the expression of receptors of the innate immunity and to atopic sensitization in school-age children. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(4):817-23.
 115. Hebel K, Weinert S, Kuropka B, Knolle J, Kosak B, Jorch G, i sur. CD4+ T cells from human neonates and infants are poised spontaneously to run a nonclassical IL-4 program. *J Immunol*. 2014;192(11):5160-70.
 116. Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, Björkstén B, Engstrand L, Jenmalm MC. Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2):434-40, 440.e1-2.
 117. Schaub B, Lauener R, von Mutius E. The many faces of the hygiene hypothesis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(5):969-77.
 118. Benn CS, Melbye M, Wohlfahrt J, Björkstén B, Aaby P. Cohort study of sibling effect, infectious diseases, and risk of atopic dermatitis during first 18 months of life. *BMJ*. 2004;328(7450):1223.
 119. Hagerhed-Engman L, Bornehag CG, Sundell J, Aberg N. Day-care attendance and increased risk for respiratory and allergic symptoms in preschool age. *Allergy*. 2006;61(4):447-53.
 120. Russel SL, Gold MJ, Reynolds LA, Willing BP, Dimitriu P, Thorson L, i sur. Perinatal antibiotic-induced shifts in gut microbiota have differential effects on inflammatory lung diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(1):100-9.

121. Risnes KR, Belanger K, Murk W, Bracken MB. Antibiotic exposure by 6 months and asthma and allergy at 6 years: Findings in a cohort of 1,401 US children. *Am J Epidemiol.* 2011;173(3):310-8.
122. Adeyeye TE, Yeung EH, McLain AC, Lin S, Lawrence DA, Bell EM. Wheeze and Food Allergies in Children Born via Cesarean Delivery: The Upstate KIDS Study. *Am J Epidemiol.* 2019;188(2):355-62.
123. Negele K, Heinrich J, Borte M, von Berg A, Schaaf B, Lehmann I, i sur. Mode of delivery and development of atopic disease during the first 2 years of life. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004;15(1):48-54.
124. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, i sur. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107(26):11971-5.
125. Juhn Y, Weaver A, Katusic S, Yunginger J. Mode of delivery at birth and development of asthma: a population-based cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116(3):510-6.
126. Mandhane PJ, Sears MR, Poulton R, Greene JM, Lou WY, Taylor DR, i sur. Cats and dogs and the risk of atopy in childhood and adulthood. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(4):745-50.
127. Lødrup Carlsen KC, Roll S, Carlsen KH, Mowinckel P, Wijga AH, Brunekreef B, i sur; GALEN WP 1.5 'Birth Cohorts' working group. Does pet ownership in infancy lead to asthma or allergy at school age? Pooled analysis of individual participant data from 11 European birth cohorts. *PLoS One.* 2012;7(8):e43214.
128. Pelucchi C, Galeone C, Bach JF, La Vecchia C, Chatenoud L. Pet exposure and risk of atopic dermatitis at the pediatric age: a meta-analysis of birth cohort studies. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(3):616-22.e7.
129. Nermes M, Endo A, Aarnio J, Salminen S, Isolauri E. Furry pets modulate gut microbiota composition in infants at risk for allergic disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(6):1688-90.
130. Bisgaard H, Simpson A, Palmer CN, Bønnelykke K, McLean I, Mukhopadhyay S, i sur. Gene-environment interaction in the onset of eczema in infancy: filaggrin loss-of-function mutations enhanced by neonatal cat exposure. *PLoS Med.* 2008;5(6):e131.

131. Takkouche B, González-Barcala FJ, Etminan M, Fitzgerald M. Exposure to furry pets and the risk of asthma and allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy*. 2008;63(7):857-64.
132. Turkalj M, Drkulec V, Haider S, Plavec D, Banić I, Malev O, i sur. Association of bacterial load in drinking water and allergic diseases in childhood. *Clin Exp Allergy*. 2020;50(6):733-40.
133. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(5):1501-7.
134. Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, Robinson PD, Sigurbergsson F, Bjarnason R, i sur. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax*. 2010;65(12):1045-52.
135. Gern JE, Rosenthal LA, Sorkness RL, Lemanske RF Jr. Effects of viral respiratory infections on lung development and childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(4):668-74.
136. Lemanske RF Jr. The childhood origins of asthma (COAST) study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2002;13(15):38-43.
137. Coverstone AM, Wang L, Sumino K. Beyond Respiratory Syncytial Virus and Rhinovirus in the Pathogenesis and Exacerbation of Asthma: The Role of Metapneumovirus, Bocavirus and Influenza Virus. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2019;39(3):391-401.
138. Jartti T, Lehtinen P, Vuorinen T, Ruuskanen O. Bronchiolitis: age and previous wheezing episodes are linked to viral etiology and atopic characteristics. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(4):311-7.
139. Mansbach JM, Piedra PA, Teach SJ, Sullivan AF, Forgey T, Clark S, i sur.; MARC-30 Investigators. Prospective multicenter study of viral etiology and hospital length of stay in children with severe bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166(8):700-6.
140. Jartti T, Gern JE. Role of viral infections in the development and exacerbation of asthma in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):895-906.
141. Stein RT. Long-term airway morbidity following viral LRTI in early infancy: recurrent wheezing or asthma? *Paediatr Respir Rev*. 2009;10(1):29-31.

142. Jartti T, Smits HH, Bønnelykke K, Bircan O, Elenius V, Konradsen JR, i sur.; EAACI Task Force on Clinical Practice Recommendations on Preschool Wheeze. Bronchiolitis needs a revisit: Distinguishing between virus entities and their treatments. *Allergy*. 2019;74(1):40-52.
143. Rowe J, Heatin T, Kusel M, Shriyaarachchi D, Serralha M, Holt BJ, i sur. High IFN- γ production by CD8⁺ T cells and early sensitization among infants at high risk of atopy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(4):710-6.
144. Henderson J, Hilliard TN, Sherriff A, Stalker D, Al Shammari N, Thomas HM. Hospitalization for RSV bronchiolitis before 12 months of age and subsequent asthma, atopy and wheeze: a longitudinal birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005;16(5):386-92.
145. Mosmann TR, Coffman RL. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol*. 1989;7:145-73.
146. Kristjansson S, Bjarnarson SP, Wennergren G, Palsdottir AH, Arnadottir T, Haraldsson A, i sur. Respiratory syncytial virus and other respiratory viruses during the first 3 months of age promote a local TH2-like response. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(4):805-11.
147. Holt PG, Strickland DH, Sly PD. Virus infection and allergy in the development of asthma: what is the connection? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12(2):151-7.
148. Holtzman MJ. Asthma as a chronic disease of the innate and adaptive immune systems responding to viruses and allergens. *J Clin Invest*. 2012 Aug;122(8):2741-8.
149. Aberle JH, Aberle SW, Dworzak MN, Mandl CW, Rebhandl W, Vollnhofer G, i sur. Reduced interferon-gamma expression in peripheral blood mononuclear cells of infants with severe respiratory syncytial virus disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(4):1263-8.
150. Sykes A, Edwards MR, Macintyre J, del Rosario A, Bakhsoliani E, Trujillo-Torralbo MB, i sur. Rhinovirus 16-induced IFN- α and IFN- β are deficient in bronchoalveolar lavage cells in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(6):1506-1514.e6.
151. Everard ML, Swarbrick A, Wright M, McIntyre J, Dunkley C, James PD, i sur. Analysis of cells obtained by bronchial lavage of infants with respiratory syncytial virus infection. *Arch Dis Child*. 1994;71(5):428-32.

152. Holtzman MJ, Byers DE, Benoit LA, Battaile JT, You Y, Agapov E, i sur. Immune pathways for translating viral infection into chronic airway disease. *Adv Immunol.* 2009;102:245-76.
153. Beigelman A, Bacharier LB. Early-life respiratory infections and asthma development: role in disease pathogenesis and potential targets for disease prevention. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2016;16(2):172-8.
154. Holtzman MJ, Kim EY, Lo MS, Tyner JW, Shornick LP, Sumino KC, i sur. Defining and adjusting divergent host responses to viral infection. *Immunol Res.* 2005;32(1-3):123-41.
155. Kusel MM, de Klerk NH, Keadze T, Vohma V, Holt PG, Johnston SL, i sur.. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(5):1105-10.
156. Kusel MM, de Klerk NH, Holt PG, Keadze T, Johnston SL, Sly PD. Role of respiratory viruses in acute upper and lower respiratory tract illness in the first year of life: a birth cohort study. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25(8):680-6.
157. Nafstad P, Brunekreef B, Skrandal A, Nystad W. Early respiratory infections, asthma, and allergy: 10-year follow-up of the Oslo Birth Cohort. *Pediatrics.* 2005;116(2):e255-62.
158. Medeleanu M, Upton JEM, Reyna Vargas ME, Dai R, Mandhane PJ, Simons E, i sur. Moderate-to-severe lower respiratory tract infection in early life is associated with increased risk of polysensitization and atopic dermatitis: Findings from the CHILD Study. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;1(2):73-9.
159. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE, i sur. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(7):667-72.
160. Jackson DJ, Lemanske RF Jr. The role of respiratory virus infections in childhood asthma inception. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2010;30(4):513-22.
161. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurbergsson F, i sur. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(2):137-41.

162. Openshaw PJ. Immunopathological mechanisms in respiratory syncytial virus disease. *Springer Semin Immunopathol.* 1995;17(2-3):187-201.
163. Çalışkan M, Bochkov YA, Kreiner-Møller E, Bønnelykke K, Stein MM, Du G, i sur. Rhinovirus wheezing illness and genetic risk of childhood-onset asthma. *N Engl J Med.* 2013;368(15):1398-407.
164. Wu P, Hartert TV. Evidence for a causal relationship between respiratory syncytial virus infection and asthma. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2011;9(9):731-45.
165. Amarasinghe GK, Ayllón MA, Bào Y, Basler CF, Bavari S, Blasdel KR, i sur. Taxonomy of the order Mononegavirales: update 2019. *Arch Virol.* 2019;164(7):1967-80.
166. Hall CB, Geiman JM, Douglas RG Jr, Meagher MP. Control of nosocomial respiratory syncytial viral infections. *Pediatrics.* 1978;62(5):728-32.
167. Jain H, Schweitzer JW, Justice NA. Respiratory Syncytial Virus Infection. U: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Dostupno na adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459215/>. Datum pristupa 3.10.2022.
168. Liesman RM, Buchholz UJ, Luongo CL, Yang L, Proia AD, DeVincenzo JP, i sur. RSV-encoded NS2 promotes epithelial cell shedding and distal airway obstruction. *J Clin Invest.* 2014;124(5):2219-33.
169. Piedimonte G, Perez MK. Respiratory syncytial virus infection and bronchiolitis. *Pediatr Rev.* 2014;35(12):519-30.
170. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, i sur. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet.* 1999;354(9178):541-5.
171. Turi KN, Shankar J, Anderson LJ, Rajan D, Gaston K, Gebretsadik T, i sur. Infant Viral Respiratory Infection Nasal Immune-Response Patterns and Their Association with Subsequent Childhood Recurrent Wheeze. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(8):1064-73.
172. Krishnamoorthy N, Khare A, Oriss TB, Raundhal M, Morse C, Yarlagadda M, i sur. Early infection with respiratory syncytial virus impairs regulatory T cell function and increases susceptibility to allergic asthma. *Nat Med.* 2012;18(10):1525-30.

173. Bacharier LB, Cohen R, Schweiger T, Yin-Declue H, Christie C, Zheng J, i sur. Determinants of asthma after severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(1):91-100.
174. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, i sur. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2010;375(9725):1545-55.
175. Hall CB, Walsh EE, Long CE, Schnabel KC. Immunity to and frequency of reinfection with respiratory syncytial virus. *J Infect Dis.* 1991;163(4):693-8.
176. Collins PL, Melero JA. Progress in understanding and controlling respiratory syncytial virus: still crazy after all these years. *Virus Res.* 2011;162(1-2):80-99.
177. Iwane MK, Edwards KM, Szilagyi PG, Walker FJ, Griffin MR, Weinberg GA, i sur.; New Vaccine Surveillance Network. Population-based surveillance for hospitalizations associated with respiratory syncytial virus, influenza virus, and parainfluenza viruses among young children. *Pediatrics.* 2004;113(6):1758-64.
178. Luna MS, Manzoni P, Paes B, Baraldi E, Cossey V, Kugelman A, i sur. Expert consensus on palivizumab use for respiratory syncytial virus in developed countries. *Paediatr Respir Rev.* 2020;33:35-44.
179. Esteban I, Stein RT, Polack FP. A Durable Relationship: Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis and Asthma past Their Golden Anniversary. *Vaccines (Basel).* 2020;8(2):201.
180. Vince A. Respiratorni sincicijski virus. U: Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schonwald S, urednici. *Infektologija.* 1. izd. Zagreb: Profil; 2006. 471-6.
181. Welliver RC, Kaul A, Ogra PL. Cell-mediated immune response to respiratory syncytial virus infection: relationship to the development of reactive airway disease. *J Pediatr.* 1979;94(3):370-5.
182. Welliver RC, Sun M, Rinaldo D, Ogra PL. Predictive value of respiratory syncytial virus-specific IgE responses for recurrent wheezing following bronchiolitis. *J Pediatr.* 1986;109(5):776-80.
183. Welliver RC, Duffy L. The relationship of RSV-specific immunoglobulin E antibody responses in infancy, recurrent wheezing, and pulmonary function at age 7-8 years. *Pediatr Pulmonol.* 1993;15(1):19-27.

184. Bui RH, Molinaro GA, Kettering JD, Heiner DC, Imagawa DT, St Geme JW Jr. Virus-specific IgE and IgG4 antibodies in serum of children infected with respiratory syncytial virus. *J Pediatr.* 1987;110(1):87-90.
185. Rabatic S, Gagro A, Lokar-Kolbas R, Krsulović-Hresić V, Vrtar Z, Popow-Kraupp T, i sur. Increase in CD23+ B cells in infants with bronchiolitis is accompanied by appearance of IgE and IgG4 antibodies specific for respiratory syncytial virus. *J Infect Dis.* 1997;175(1):32-7.
186. Hornsleth A, Bech-Thomsen N, Friis B. Detection of RS-virus IgG-subclass-specific antibodies: variation according to age in infants and small children and diagnostic value in RS-virus-infected small infants. *J Med Virol.* 1985;16(4):329-35.
187. De Alarcon A, Walsh EE, Carper HT, La Russa JB, Evans BA, Rakes GP, i sur. Detection of IgA and IgG but not IgE antibody to respiratory syncytial virus in nasal washes and sera from infants with wheezing. *J Pediatr.* 2001;138(3):311-7.
188. Smith-Norowitz TA, Mandal M, Joks R, Norowitz LT, Weaver D, Durkin HG, i sur. IgE anti-respiratory syncytial virus antibodies detected in serum of pediatric patients with asthma. *Hum Immunol.* 2015;76(7):519-24.
189. Grayson MH, Cheung D, Rohlfing MM, Kitchens R, Spiegel DE, Tucker J, i sur. Induction of high-affinity IgE receptor on lung dendritic cells during viral infection leads to mucous cell metaplasia. *J Exp Med.* 2007;204(11):2759-69.
190. Strannegard O, Cello J, Bjarnaston R, Sigurbergson F, Sigurs N. Association between pronounced IgA response in RSV bronchiolitis and development of allergic sensitization. *Pediatric Allergy Immunol.* 1997;8(1):1-6.
191. Huang X, Tsilochristou O, Perna S, Hofmaier S, Cappella A, Bauer C-P, i sur. Evolution of the IgE and IgG repertoire to a comprehensive array of allergen molecules in the first decade of life. *Allergy.* 2018;73(2):421-30.
192. Jounai N, Yoshioka M, Tozuka M, Inoue K, Oka T, Miyaji K, i sur. Age-specific profiles of antibody responses against respiratory syncytial virus infection. *EBioMedicine.* 2017;16:124-35.
193. Wittig HJ, Glaser J. The relationship between bronchiolitis and childhood asthma; a follow-up study of 100 cases of bronchiolitis. *J Allergy.* 1959;30(1):19-23.

194. Eisen AH, Bacal HL. The Relationship of Acute Bronchiolitis to Bronchial Asthma—A 4-to-14-year Follow-up. *Pediatrics*. 1963;31(5):859–61.
195. Rooney JC, Williams HE. The relationship between proved viral bronchiolitis and subsequent wheezing. *J Pediatr*. 1971;79(5):744-7.
196. Henry RL, Hodges IG, Milner AD, Stokes GM. Respiratory problems 2 years after acute bronchiolitis in infancy. *Arch Dis Child*.;58(9):713-6.
197. Thomsen SF, van der Sluis S, Stensballe LG, Posthuma D, Skytthe A, Kyvik KO, i sur. Exploring the association between severe respiratory syncytial virus infection and asthma: a registry-based twin study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(12):1091-7.
198. Sims DG, Downham MA, Gardner PS, Webb JK, Weightman D. Study of 8-year-old children with a history of respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy. *Br Med J*. 1978;1(6104):11-4.
199. Stokes GM, Milner AD, Hodges IG, Groggins RC. Lung function abnormalities after acute bronchiolitis. *J Pediatr*. 1981;98(6):871-4.
200. Forster J, Tacke U, Krebs H, Streckert HJ, Werchau H, Bergmann RL, i sur. Respiratory syncytial virus infection: its role in aeroallergen sensitization during the first two years of life. *Pediatr Allergy Immunol*. 1996;7(2):55-60.
201. Ahanchian H, Jones CM, Chen YS, Sly PD. Respiratory viral infections in children with asthma: do they matter and can we prevent them? *BMC Pediatr*. 2012;12:147.
202. von Mutius E, Illi S, Hirsch T, Leupold W, Keil U, Weiland SK. Frequency of infections and risk of asthma, atopy and airway hyperresponsiveness in children. *Eur Respir J*. 1999;14(1):4-11.
203. Li YF, Langholz B, Salam MT, Gilliland FD. Maternal and grandmaternal smoking patterns are associated with early childhood asthma. *Chest*. 2005;127(4):1232-41.
204. Törmänen S, Lauhkonen E, Riikonen R, Koponen P, Huhtala H, Helminen M, i sur. Risk factors for asthma after infant bronchiolitis. *Allergy*. 2018;73(4):916-22.
205. Zhou Y, Tong L, Li M, Wang Y, Li L, Yang D, i sur. Recurrent Wheezing and Asthma After Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis. *Front Pediatr*. 2021;9:649003.
206. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69(3):89-95.

207. Adkis CA, Agache I. Global Atlas of Asthma. Zurich, Switzerland: European Academy of Allergy and Clinical Immunology 2013;34-5.
208. Moschino L, Zanconato S, Bozzetto S, Baraldi E, Carraro S. Childhood asthma biomarkers: present knowledge and future steps. *Pediatr Respir Rev* 2015;16(4):205-12.
209. Kim CK, Koh YY, Callaway Z. The validity of induced sputum and bronchoalveolar lavage in childhood asthma. *J Asthma* 2009;46(2):105-112.
210. Saglani S, Lloyd CM. Eosinophils in the pathogenesis of pediatric severe asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2014;14(2):143-8.
211. Nair P. What is an „eosinophilic phenotype“ of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:81-3.
212. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(4):1403-6.
213. Price D, Wilson AM, Chisholm A, Rigazio A, Burden A, Thomas M, i sur. Predicting frequent asthma exacerbations using blood eosinophil count and other patient data routinely available in clinical practice. *J Asthma Allergy.* 2016;9:1-12.
214. Wagener AH, de Nijs SB, Lutter R, Sousa AR, Weersink EJ, Bel EH, i sur. External validation of blood eosinophils, Fe (NO) and serum periostin as surrogates for sputum eosinophils in asthma. *Thorax.* 2015;70(2):115-20.
215. Ullmann N, Bossley CJ, Fleming L, Silvestry M, Bush A, Saglani S. Blood eosinophyl counts rarely reflect airway eosinophilia in children with severe asthma. *Allergy* 2013;68(3):402-6.
216. Borres MP, Björkstén B. Peripheral blood eosinophils and IL-4 in infancy in relation to the appearance of allergic disease during the first 6 years of life. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004;15(3):216-20.
217. Rodríguez-Martínez CE, Sossa-Briceño MP, Castro-Rodríguez JA. Factors predicting persistence of early wheezing through childhood and adolescence: a systematic review of the literature. *J Asthma Allergy.* 2017;10:83-98.
218. Piippo-Savolainen E, Remes S, Korppi M. Does blood eosinophilia in wheezing infants predict later asthma? A prospective 18-20-year follow-up. *Allergy Asthma Proc.* 2007;28(2):163-9.

219. Karakoc F, Remes ST, Martinez FD, Wright AL. The association between persistent eosinophilia and asthma in childhood is independent of atopic status. *Clin Exp Allergy*. 2002;32(1):51-6.
220. Akar HH, Tahan F, Gungor HE. The association of forced expiratory volume in one second and forced expiratory flow at 50% of the vital capacity, peak expiratory flow parameters, and blood eosinophil count in exercise induced bronchospasm in children with mild asthma. *Asia Pac Allergy* 2015;5(2):98-102.
221. Cowan DC, Taylor DR, Peterson LE, Cowan JO, Palmay R, Williamson A, i sur. Biomarker-based asthma phenotypes of corticosteroid response. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(4):877-83.
222. 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(15):1067-71.
223. Karagiannis SN, Karagiannis P, Josephs DH, Saul L, Gilbert AE, Upton N, i sur. Immunoglobulin E and allergy: Antibodies in immune inflammation and treatment. *Microbiol Spectr*. 2013;1(1).
224. Batišta I, Stipić Marković A, Čvorišćec B. Dijagnostika alergijskih bolesti in vitro. *Biochemia medica*,1996;2-3:213-21.
225. Lazic N, Roberts G, Custovic A, Belgrave D, Bishop CM, Winn J, i sur. Multiple atopy phenotypes and their associations with asthma: similar findings from two birth cohorts. *Allergy*. 2013;68(6):764-70.
226. Rø AD, Simpson MR, Storrø O, Johnsen R, Videm V, Øien T. The predictive value of allergen skin prick tests and IgE tests at pre-school age: the PACT study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25(7):691-8.
227. Marković AS, Ivković-Jureković I, Dodig S, Batišta I, Zrinski-Topić R, Barberić M, i sur. Croatian guidelines for in vitro diagnosis of IgE mediated hypersensitivity. *Acta Med Croatica*. 2015;69(2):75-96.
228. Høst A, Andrae S, Charkin S, Diaz-Vázquez C, Dreborg S, Eigenmann PA, i sur. Allergy testing in children: why, who, when and how? *Allergy*. 2003;58(7):559-69.
229. Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2):73-80.

230. Dodig S, Richter D, Benko B, Zivčić J, Raos M, Nogalo B, i sur. Cut-off values for total serum immunoglobulin E between non-atopic and atopic children in north-west Croatia. *Clin Chem Lab Med*. 2006;44(5):639-4.
231. Nissen SP, Kjar HF, Host A, Nielsen J, Halken S. Can family history and cord blood IgE predict sensitization and allergic diseases up to adulthood? *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26(1):42-8.
232. Szeffler SJ, Wenzel S, Brown R, Erzurum SC, Fahy JV, Hamilton RG, i sur. Asthma outcomes: biomarkers. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(3):S9-23.
233. O'Brien CE, Tsirilakis K, Santiago MT, Goldman DL, Vicencio AG. Heterogeneity of lower airway inflammation in children with severe-persistent asthma. *Pediatr Pulmonol*. 2015;50(12):1200-4.
234. Borish L, Chipps B, Deniz Y, Gujrathi S, Zheng B, Dolan CM; TENOR Study Group. Total serum IgE levels in a large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;95(3):247-53.
235. Sánchez-García S, Habernau Mena A, Quirce S. Biomarkers in inflammometry pediatric asthma: utility in daily clinical practice. *Eur Clin Respir J*. 2017;4(1):1356160.
236. Kotaniemi-Syrjänen A, Reijonen TM, Romppanen J, Korhonen K, Savolainen K, Korppi M. Allergen-specific immunoglobulin E antibodies in wheezing infants: the risk for asthma in later childhood. *Pediatrics*. 2003;111(3):e255-61.
237. Simpson A, Soderstrom L, Ahlstedt S, Murray CS, Woodcock A, Custovic A. IgE antibody quantification and the probability of wheeze in preschool children. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(4):744-9.
238. Chico ME, Barreto ML, Rodrigues LC, Cooper PJ. Effect of urban vs. rural residence on the association between atopy and wheeze in Latin America: findings from a case-control analysis. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(2):438-47.
239. Li J, Huang Y, Lin X, Zhao D, Tan G, Wu J, i sur.; China Alliance of Research on Respiratory Allergic Disease (CARRAD). Influence of degree of specific allergic sensitivity on severity of rhinitis and asthma in Chinese allergic patients. *Respir Res*. 2011 5;12(1):95.

240. Baraldi E, de Jongste JC; European Respiratory Society/American Thoracic Society (ERS/ATS) Task Force. Measurement of exhaled nitric oxide in children, 2001. *Eur Respir J.* 2002;20(1):223-37.
241. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, i sur. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FeNO) for clinical applications. *AM Respir Crit Care Med.* 2011;184(5):602-15.
242. Buchvald F, Baraldi E, Carraro S, Gaston B, De Jongste J, Pijnenburg MW, i sur. Measurements of exhaled nitric oxide in healthy subjects age 4 to 17 years. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(6):1130-6.
243. Pijnenburg MW, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide in childhood asthma: a review. *Clin Exp Allergy.* 2008;38(2):246-59.
244. Fang LC, Shyur SD, Wang JY, Kao YH, Yang CH, Yu YT. Exhaled nitric oxide helps discriminating asthmatic children with and without positive specific IgE to aeroallergens. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2018;36(3):145-51.
245. Gupta N, Goel N, Kumar R. Correlation of exhaled nitric oxide, nasal nitric oxide and atopic status: A cross-sectional study in bronchial asthma and allergic rhinitis. *Lung India.* 2014;31(4):342-7.
246. del Giudice MM, Brunese FP, Piacentini GL, Pedullà M, Capristo C, Decimo F, i sur. Fractional exhaled nitric oxide (FENO), lung function and airway hyperresponsiveness in naïve atopic asthmatic children. *J Asthma.* 2004;41(7):759-65.
247. van der Valk RJ, Baraldi E, Stern G, Frey U, de Jongste JC. Daily exhaled nitric oxide measurements and asthma exacerbations in children. *Allergy.* 2012;67(2):265-71.
248. Konradsen JR, Skantz E, Nordlund B, Lidegran M, James A, Ono J, i sur. Predicting asthma morbidity in children using proposed markers of Th2-type inflammation. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26(8):772-9.
249. Roberts G. Exhaled nitric oxide monitoring does not reduce exacerbation frequency or inhaled corticosteroid dose in paediatric asthma: a randomised controlled trial. *Clin Respir J.* 2013;7(2):204-13.
250. Turner S. Exhaled nitric oxide and the management of childhood asthma--yet another promising biomarker "has been" or a misunderstood gem. *Paediatr Respir Rev.* 2015;16(2):88-96.

251. Stern G, de Jongste J, van der Valk R, Baraldi E, Carraro S, Thamrin C, i sur. Fluctuation phenotyping based on daily fraction of exhaled nitric oxide values in asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(2):293-300.
252. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, i sur. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(2):343-73. Erratum in: *Eur Respir J*. 2014;43(4):1216. Dosage error in article text. Erratum in: *Eur Respir J*. 2018;52(1).Erratum in: *Eur Respir J*. 2022;59(6).
253. James A, Hedlin G. Biomarkers for the phenotyping and monitoring of asthma in children. *Curr Treat Options Allergy*. 2016;3(4):349-452.
254. Jia G, Erickson RW, Choy DF, Mosesova S, Wu LC, Solberg OD, i sur. Periostin is a systemic biomarker of eosinophilic airway inflammation in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(3):647-54.
255. Takayama G, Arima K, Kanaji T, Toda S, Tanaka H, Shoji S, i sur. Periostin: a novel component of subepithelial fibrosis of bronchial asthma downstream of IL-4 and IL-13 signals. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(1):98-104.
256. O'Dwyer DN, Moore BB. The role of periostin in lung fibrosis and airway remodeling. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74(23):4305-14.
257. Izuhara K, Nunomura S, Nanri Y, Ono J, Takai M, Kawaguchi A. Periostin: An emerging biomarker for allergic diseases. *Allergy*. 2019;74(11):2116-28.
258. Inoue T, Akashi K, Watanebe M, Ikeda Y, Ashizuka S, Motoki T, i sur. Periostin as a biomarker for diagnosis of pediatric asthma. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(5):521–6.
259. Fujitani H, Kasuga S, Isihara T, Higa Y, Fujikawa S, Ohta N, i sur. Age related changes in serum periostin level in allergic and non-allergic children. *Allergol Int* 2019.68(2): 285-6.
260. Sung M, Lee KS, Ha EG, Lee SJ, Kim MA, Lee SW, i sur. An association of periostin levels with the severity and chronicity of atopic dermatitis in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(6):543-50.
261. Kim DY, Kim JH, Lee KH, Hong SC, Lee HS, Kang JW. Serum periostin level is not associated with allergic rhinitis or allergic sensitization in Korean children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2017;93:24-9.

262. Song JS, You JS, Jeong SI, Yang S, Hwang IT, Im YG, i sur. Serum periostin levels correlate with airway hyper-responsiveness to methacholine and mannitol in children with asthma. *Allergy*. 2015;70(6):674–81.
263. Anderson HM, Lemanske RF Jr, Arron JR, Holweg CTJ, Rajamanickam V, Gangnon RE, i sur. Relationships among aeroallergen sensitization, peripheral blood eosinophils, and periostin in pediatric asthma development. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(3):790-6.
264. Guvenir H, Buyuktiryaki B, Kulhas Celik I, Civelek E, Kilic Suloglu A, Karaaslan C, i sur. Can serum periostin, YKL-40, and osteopontin levels in pre-school children with recurrent wheezing predict later development of asthma? *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32(1):77-85.
265. Inoue Y, Izuhara K, Ohta S, Ono J, Shimojo N. No increase in the serum periostin level is detected in elementary school-age children with allergic diseases. *Allergol Int*. 2015;64(3):289-90.
266. El Basha NR, Osman HM, Abdelaal AA, Saed SM, Shaaban HH. Increased expression of serum periostin and YKL40 in children with severe asthma and asthma exacerbation. *J Investig Med*. 2018;66(8):1102-8.
267. Licari A, Brambilla I, Sacchi L, Marseglia G, Ciprandi G. Periostin, type 2 biomarker is not associated with asthma control grade in asthmatic allergic children, *Respir Med* 2019;151:118-20.
268. Yavuz ST, Bagci S, Bolat A, Akin O, Ganschow R. Association of serum periostin levels with clinical features in children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32(5):937-44.
269. Habernau Mena A, Del Pozo Abejón V, Rodríguez Vidigal FF, Bobadilla González P. Role of Periostin in Uncontrolled Asthma in Children (DADO study). *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017;27(5):291-98.
270. García-García ML, Calvo C, Moreira A, Cañas JA, Pozo F, Sastre B, i sur. Thymic stromal lymphopoietin, IL-33, and periostin in hospitalized infants with viral bronchiolitis. *Medicine*. 2017;96(18):e6787.

271. Nakamura H, Akashi K, Watanabe M, Ohta S, Ono J, Azuma Y, i sur. Up-regulation of serum periostin and squamous cell carcinoma antigen levels in infants with acute bronchitis due to respiratory syncytial virus. *Allergol Int.* 2018;67(2):259-65.
272. Yooma P, Manuyakorn W, Sawatchai A, Jotikasthira W, Kiewngam P, Kanchongkittiphon W. Serum Periostin Predicts Wheezing Exacerbation: A Prospective Study in Preschool Children with Recurrent Wheezing. *Int Arch Allergy Immunol.* 2022;183(3):271-78.
273. Castro-Rodriguez JA, Atton I, Villarroel G, Serrano CA. Serum periostin is not related to asthma predictive index. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2018;46(3):235-240.
274. Wawro N, Heinrich J, Thiering E, Kratzsch J, Schaaf B, Hoffmann B, i sur. Serum 25(OH)D concentrations and atopic diseases at age 10: results from the GINIplus and LISAPLUS birth cohort studies. *BMC Pediatr.* 2014;14:286.
275. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266-81.
276. Zdrengeha MT, Makrinioti H, Bagacean C, Bush A, Johnston SL, Stanciu LA. Vitamin D modulation of innate immune responses to respiratory viral infections. *Rev Med Virol.* 2017;27(1).
277. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol.* 2010;10(4):482-96.
278. Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(7):720-55.
279. Adams JS, Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: New perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008;4(2):80-90.
280. Hartman B, Heine G, Babina M, Steinmeyer A, Zugel U, Radbruch A, i sur. Targeting the vitamin D receptor inhibits the B cell-dependent allergic immune response. *Allergy.* 2010;6(4): 540-8.
281. Hyppönen E, Berry DJ, Wjst M, Power C. Serum 25-hydroxyvitamin D and IgE - a significant but nonlinear relationship. *Allergy.* 2009;64(4):613-20.
282. Damera G, Fogle HW, Lim P, Goncharova EA, Zhao H, Banerjee A, i sur. Vitamin D inhibits growth of human airway smooth muscle cells through growth Factor-induced

- phosphorylation of retinoblastoma protein and checkpoint kinase 1. *Br. J Pharmacol.* 2009;158(6):1429-41.
283. Bener A, Ehlayel MS, Tulic MK, Hamid Q. Vitamin D deficiency as a strong predictor of asthma in children. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;157(2):168-75.
284. Matheu V, Back O, Mondoc E, Issazadeh-Navikas S. Dual effects of vitamin D-induced alteration of TH1/TH2 cytokine expression: Enhancing IgE production and decreasing 2009 eosinophilia in murine allergic airway disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 112(3):585-92.
285. Wjst M, Hyppönen E. Vitamin D serum levels and allergic rhinitis. *Allergy.* 2007 ;62(9):1085-6.
286. El Taieb MA, Fayed HM, Aly SS, Ibrahim AK. Assessment of serum 25-hydroxyvitamin d levels in children with atopic dermatitis: correlation with SCORAD index. *Dermatitis.* 2013;24(6):296-301.
287. Douros K, Boutopoulou B, Fouzas S, Loukou I. Asthma and Allergy "Epidemic" and the Role of Vitamin D Deficiency. *Adv Exp Med Biol.* 2017;996:169-83.
288. Feketea G, Bocsan CI, Stanciu LA, Buzoinau AD, Zdrenghea MT. The role of vitamin D deficiency in children with recurrent wheezing- clinical significance. *Front Pediatr.* 2020;8:344.
289. Holams EM, Hart PH, Holt BJ, Serralha M, Parsons F, de Klerk NH, i sur. Vitamin D and atopy and asthma phenotypes in children. A longitudinal cohort study. *Eur Respir J.* 2011;38(6):1320-7.
290. Gupta A, Sjoukes A, Richards D, Banya W, Hawrylowicz C, Bush A, i sur. Relationship between serum vitamin D disease severity and airway remodeling in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(12):1342-9.
291. Searing DA, Zhang Y, Murphy JR, Hauk PJ, Goleva E, Leung DYM. Decreased serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use. *J Allergy Clin immunol Pract* 2010;125(5):995-1000.
292. Amirian Z, Behmanesh F, Heidari, E. A Review on Serum Level of Vitamin D in Atopic March. *Reviews in Clinical Medicine,* 2018;5(3):111-4.

293. Telcian AG, Zdrengeha MT, Edwards MR, Laza-Stanca V, Mallia P, Johnston SL, i sur. Vitamin D increases the antiviral activity of bronchial epithelial cells in vitro. *Antiviral Res.* 2017;137:93-101.
294. Grossman Z, Hadjipanayis A, Stiris T, Del Torso S, Mercier JC, Valiulis A, i sur. Vitamin D in European children-statement from the European Academy of Paediatrics (EAP). *Eur J Pediatr.* 2017;176(6):829-31.
295. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, i sur. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-30.
296. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017;18(2):153-65.
297. Litonjua AA, Carey VJ, Laranjo N, Harshfield BJ, McElrath TF, O'Connor GT, i sur. Effect of Prenatal Supplementation With Vitamin D on Asthma or Recurrent Wheezing in Offspring by Age 3 Years: The VDAART Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;315(4):362-70.
298. Gupta A, Bush A, Hawrylowicz C, Saglani S. Vitamin D and asthma in children. *Paediatr Respir Rev.* 2012;13(4):236-43.
299. Sikorska-Szaflik H, Sozańska B. The Role of Vitamin D in Respiratory Allergies Prevention. Why the Effect Is so Difficult to Disentangle? *Nutrients.* 2020;12(6):1801.
300. Canova C, Cantarutti A. Population-Based Birth Cohort Studies in Epidemiology. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(15):5276.
301. Lehto T, Hedberg P. Performance evaluation of Abbott CELL-DYN Ruby for routine use. *Int J Lab Hematol.* 2008;30(5):400-7.
302. Khasawneh R, Al-Hiary M, Al-Abadi B, Bani-Salameh A, Al-Momani S. Total and Specific Immunoglobulin E for Detection of Most Prevalent Aeroallergens in a Jordanian Cohort. *Med Arch.* 2019;73(4):272-5.
303. Nolte H, DuBuske LM. Performance characteristics of a new automated enzyme immunoassay for the measurement of allergen-specific IgE. Summary of the probability outcomes comparing results of allergen skin testing to results obtained with the HYTEC system and CAP system. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1997;79(1):27-34.

304. Kontis KJ, Nayak N. Hycor manufactures truly quantitative allergen-specific IgE assays. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(3):639; author reply 639-40.
305. Tesari Crnković H, Bendelja K, Gjergja Juraški R, Turkalj M. Respiratory syncytial virus specific immunoglobulin G4 antibodies and atopic diseases in children. *Minerva Pediatr* (Torino). 2022. doi: 10.23736/S2724-5276.22.06712-X. Epub ahead of print. PMID: 35166484.
306. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). ISAAC tools. Dostupno na <https://isaac.auckland.ac.nz/resources/tools.php>. Datum pristupa 11.10.2022.
307. Ellwood P, Williams H, Ait-Khaled N, Björkstén B, Robertson C, & ISAAC Phase III Study Group. Translation of questions: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) experience. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009;13(9):1174-82.
308. Becker PH, Fenneteau O, Da Costa L. Performance evaluation of the Sysmex XN-1000 hematology analyzer in assessment of the white blood cell count differential in pediatric specimens. *Int J Lab Hematol.* 2016;38(1):54-63.
309. Borta SM, Dumitra S, Miklos I, Popetiu R, Pilat L, Pușchiță M, Marian C. Clinical Relevance of Plasma Concentrations of MBL in Accordance with IgE Levels in Children Diagnosed with Bronchial Asthma. *Medicina (Kaunas).* 2020;56(11):594.
310. Bulat Lokas S, Plavec D, Rikić Pišković J, Živković J, Nogalo B, Turkalj M. Allergen-Specific IgE Measurement: Intermethod Comparison of Two Assay Systems in Diagnosing Clinical Allergy. *J Clin Lab Anal.* 2017;31(3):e22047.
311. Temova Ž, Roškar R. Stability-Indicating HPLC-UV Method for Vitamin D3 Determination in Solutions, Nutritional Supplements and Pharmaceuticals. *J Chromatogr Sci.* 2016;54(7):1180-6.
312. Boster antibody and ELISA experts. PicoKine™ ELISA. Dostupno na adresi: <https://www.bosterbio.com/datasheet?sku=EK0985>. Datum pristupa: 11.10.2022.
313. Kanta P, Ghosh T, Kaur A, Muthukumarappa T. An innovative and cost-effective way to estimate alkaline phosphatase activity in in vitro cellular model systems. *Int J Biochem Mol Biol.* 2021;12(1):1-7.
314. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG, i sur.; Global Allergy and Asthma European Network; Allergic Rhinitis and its Impact on

- Asthma. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy*. 2012;67(1):18-24.
315. ASCIA guidelines 2020. Skin Prick Testing Guide for Diagnosis of Allergic Disease. Dostupno na adresi:
https://www.allergy.org.au/images/ASCIA_HP_SPT_Guide_2020.pdf. Datum pristupa: 11.10.2022.
316. Dreborg S: Allergen skin prick test should be adjusted by the histamine reactivity. *Int Arch Allergy Immunol* 2015;166(1): 77–80.
317. Antunes J, Borrego L, Romeira A, Pinto P. Skin prick tests and allergy diagnosis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2009;37(3):155-64.
318. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, i sur. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(8):e70-e88.
319. Stipic-Markovic A, Pevec B, Pevec MR, Custovic A. Prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinitis, conjunctivitis and atopic eczema: ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) in a population of schoolchildren in Zagreb. *Acta Med Croatica* 2003; 57(4):281-5.
320. Banac S, Tomulić KL, Ahel V, Rozmanić V, Simundić N, Zubović S, i sur. Prevalence of asthma and allergic diseases in Croatian children is increasing: survey study. *Croat Med J*. 2004;45(6):721-6.
321. Munivrana H, Vorko-Jovic A, Munivrana S, Kursar M, Medlobi-Gluhak M, Vlahek P. The prevalence of allergic diseases among Croatian school children according to the ISAAC Phase One questionnaire. *Med Sci Monit*. 2007;13(11):CR505-9.
322. Aberle N, Kljaić-Bukvić B, Blekić M i sur. Bardak D, Gudelj A, Čančarević G, i sur. ISAAC II: Prevalencija alergijskih bolesti u dječjoj dobi i rizični čimbenici za astmu na području Brodsko-posavske županije. Prvi kongres hrvatskih alergologa s međunarodnim sudjelovanjem. Zagreb. 2009:21-2.
323. Kuruvilla ME, Vanijcharoenkarn K, Shih JA, Lee FE. Epidemiology and risk factors for asthma. *Respir Med*. 2019;149:16-22.

324. Grieger JA, Clifton VL, Tuck AR, Wooldridge AL, Robertson SA, Gatford KL. In utero Programming of Allergic Susceptibility. *Int Arch Allergy Immunol.* 2016;169(2):80-92.
325. Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ.* 1995;311(6998):171-4.
326. Dražančić A. Nutritivna i respiracijska funkcija posteljice i rast fetusa. U: Dražančić A, urednik. *Porodništvo.* Zagreb: Školska knjiga, 1994:125.
327. Caudri D, Wijga A, Gehring U, Smit HA, Brunekreef B, Kerkhof M, i sur. Respiratory symptoms in the first 7 years of life and birth weight at term: the PIAMA Birth Cohort. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(10):1078-85.
328. Wasserman GA, Liu X, Pine DS, Graziano JH. Contribution of maternal smoking during pregnancy and lead exposure to early child behaviour problems. *Neurotoxicol Teratol.* 2001;23(1):13-21.
329. Prescott SL. Effects of early cigarette smoke exposure on early immune development and respiratory disease. *Paediatr Respir Rev.* 2008;9(1):3-9.
330. Phaybouth V, Wang SZ, Hutt JA, McDonald JD, Harrod KS, Barrett EG. Cigarette smoke suppresses Th1 cytokine production and increases RSV expression in a neonatal model. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2006;290(2):L222-31.
331. Yang HJ. Impact of perinatal environmental tobacco smoke on the development of childhood allergic diseases. *Korean J Pediatr.* 2016;59(8):319-27.
332. Gangl K, Reininger R, Bernhard D, Campana R, Pree I, Reisinger J, i sur. Cigarette smoke facilitates allergen penetration across respiratory epithelium. *Allergy.* 2009;64(3):398-405.
333. He Z, Wu H, Zhang S, Lin Y, Li R, Xie L, i sur. The association between secondhand smoke and childhood asthma: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(10):2518-31.
334. Li X, Jing R, Feng S, Zhang H, Zhang J, Li J, I sur. Association between prenatal or postpartum exposure to tobacco smoking and allergic rhinitis in the offspring: An updated meta-analysis of nine cohort studies. *Tob Induc Dis.* 2022;20:37.
335. Tanaka K, Miyake Y, Furukawa S, Arakawa M. Pre- and Postnatal Smoking Exposure and Risk of Atopic Eczema in Young Japanese Children: A Prospective Prebirth Cohort Study. *Nicotine Tob Res.* 2017;19(7):804-9.

336. Oddy WH. The long-term effects of breastfeeding on asthma and atopic disease. *Adv Exp Med Biol.* 2009;639:237-51.
337. von Berg A. Dietary interventions for primary allergy prevention--what is the evidence? *World Rev Nutr Diet.* 2013;108:71-8.
338. Kim YJ. Immunomodulatory Effects of Human Colostrum and Milk. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2021;24(4):337-45.
339. Thongaram T, Hoeflinger JL, Chow J, Miller MJ. Human milk oligosaccharide consumption by probiotic and human-associated bifidobacteria and lactobacilli. *J Dairy Sci.* 2017;100:7825–33.
340. Woodcock A, Moradi M, Smillie FI, Murray CS, Burnie JP, Custovic A. *Clostridium difficile*, atopy and wheeze during the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol.* 2002;13(5):357-60.
341. van Odijk J, Kull I, Borres MP, Brandtzaeg P, Edberg U, Hanson LA, i sur. Breastfeeding and allergic disease: a multidisciplinary review of the literature (1966-2001) on the mode of early feeding in infancy and its impact on later atopic manifestations. *Allergy.* 2003;58(9):833-43.
342. Linneberg A, Simonsen JB, Petersen J, Stensballe LG, Benn CS. Differential effects of risk factors on infant wheeze and atopic dermatitis emphasize a different etiology. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(1):184-9.
343. Elliott L, Henderson J, Northstone K, Chiu GY, Dunson D, London SJ. Prospective study of breast-feeding in relation to wheeze, atopy, and bronchial hyperresponsiveness in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(1):49-54, 54.e1-3.
344. Haga Y, Tempero MA, Kay D, Zetterman RK. Intracellular accumulation of unconjugated bilirubin inhibits phytohemagglutinin-induced proliferation and interleukin-2 production of human lymphocytes. *Dig Dis Sci.* 1996;41(7):1468-74.
345. Kurt A, Aygun AD, Kurt AN, Godekmerdan A, Akarsu S, Yilmaz E. Use of phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia affects cytokine production and lymphocyte subsets. *Neonatology.* 2009;95(3):262-6.
346. Tatli MM, Minnet C, Kocyigit A, Karadag A. Phototherapy increases DNA damage in lymphocytes of hyperbilirubinemic neonates. *Mutat Res.* 2008;654(1):93-5.

347. Safronova OG, Vavilin VA, Lyapunova AA, Makarova SI, Lyakhovich VV, Kaznacheeva LF, i sur. Relationship between glutathione S-transferase P1 polymorphism and bronchial asthma and atopic dermatitis. *Bull Exp Biol Med.* 2003;136(1):73-5.
348. Kuzniewicz MW, Niki H, Walsh EM, McCulloch CE, Newman TB. Hyperbilirubinemia, Phototherapy, and Childhood Asthma. *Pediatrics.* 2018;142(4):e20180662.
349. Wei CC, Lin CL, Shen TC, Kao CH. Neonatal jaundice and risks of childhood allergic diseases: a population-based cohort study. *Pediatr Res.* 2015;78(2):223-30.
350. Huang L, Bao Y, Xu Z, Lei X, Chen Y, Zhang Y, i sur. Neonatal bilirubin levels and childhood asthma in the US Collaborative Perinatal Project, 1959-1965. *Am J Epidemiol.* 2013;178(12):1691-7.
351. Ku MS, Sun HL, Sheu JN, Lee HS, Yang SF, Lue KH. Neonatal jaundice is a risk factor for childhood asthma: a retrospective cohort study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012;23(7):623-8.
352. Tham EH, Loo EXL, Goh A, Teoh OH, Yap F, Tan KH, i sur. Phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia and childhood eczema, rhinitis and wheeze. *Pediatr Neonatol.* 2019;60(1):28-34.
353. McDonnell L, Gilkes A, Ashworth M, Rowland V, Harries TH, Armstrong D, i sur. Association between antibiotics and gut microbiome dysbiosis in children: systematic review and meta-analysis. *Gut Microbes.* 2021;13(1):1-18.
354. Vangay P, Ward T, Gerber JS, Knights D. Antibiotics, pediatric dysbiosis, and disease. *Cell Host Microbe.* 2015;17(5):553-64.
355. Biedermann L, Rogler G. The intestinal microbiota: its role in health and disease. *Eur J Pediatr.* 2015;174(2):151-67.
356. Zhang Z, Wang J, Wang H, Li Y, Jia Y, Yi M, i sur. Association of infant antibiotic exposure and risk of childhood asthma: A meta-analysis. *World Allergy Organ J.* 2021;14(11):100607.
357. Duong QA, Pittet LF, Curtis N, Zimmermann P. Antibiotic exposure and adverse long-term health outcomes in children: A systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2022;85(3):213-300.

358. Ballet C, Correia MSP, Conway LP, Locher TL, Lehmann LC, Garg N, i sur. New enzymatic and mass spectrometric methodology for the selective investigation of gut microbiota-derived metabolites. *Chem Sci*. 2018;9(29):6233-9.
359. Cani PD. Human gut microbiome: hopes, threats and promises. *Gut*. 2018;67(9):1716-25.
360. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J*. 2017;474(11):1823-36.
361. O'Connor GT, Lynch SV, Bloomberg GR, Kattan M, Wood RA, Gergen PJ, i sur. Early-life home environment and risk of asthma among inner-city children. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(4):1468-75.
362. Ochoa Sangrador C, Vázquez Blanco A. Day-care center attendance and risk of Asthma- A systematic review. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2018;46(6):578-84.
363. Matheson MC, Dharmage SC, Abramson MJ, Walters EH, Sunyer J, de Marco R, i sur. Early-life risk factors and incidence of rhinitis: results from the European Community Respiratory Health Study--an international population-based cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(4):816-23.e5.
364. FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration (US); 2016-. Contents of a Biomarker Description. 2020. Dostupno na adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK566059/> Co-published by National Institutes of Health (US), Bethesda (MD). Datum pristupa: 3.10.2022.
365. Klion AD, Ackerman SJ, Bochner BS. Contributions of Eosinophils to Human Health and Disease. *Annu Rev Pathol*. 2020;15:179-209.
366. Minai-Fleminger Y, Levi-Schaffer F. Mast cells and eosinophils: the two key effector cells in allergic inflammation. *Inflamm Res*. 2009;58(10):631-8.
367. McBrien CN, Menzies-Gow A. The Biology of Eosinophils and Their Role in Asthma. *Front Med (Lausanne)*. 2017;30;4:93.
368. Robinson D, Humbert M, Buhl R, Cruz AA, Inoue H, Korom S, i sur. Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(2):161-75.
369. Acharya KR, Ackerman SJ. Eosinophil granule proteins: form and function. *J Biol Chem*. 2014;289(25):17406-15.

370. Matsumoto K, Shimanouchi Y, Kawakubo K, Oishi N, Wakiguchi H, Futamura K, i sur. Infantile eczema at one month of age is associated with cord blood eosinophilia and subsequent development of atopic dermatitis and wheezing illness until two years of age. *Int Arch Allergy Immunol.* 2005;137(1):69-76.
371. Haus M, Hall JM, Heese HdV, Weinberg EG, Berman D. Cord blood and maternal total eosinophil counts in relation to infant allergy. *Pediatr Allergy Clin Immunol.* 1992;(3):23-7.
372. Crnković HT, Bendelja K, Šimić Klarić A, Tomić Rajić M, Drkulec V, Aberle N. Family history and cord blood eosinophil count as predictors for atopic manifestations. *Cent Eur J Public Health.* 2019;27(4):267-71.
373. Straumann A, Simon HU. The physiological and pathophysiological roles of eosinophils in the gastrointestinal tract. *Allergy.* 2004;59(1):15-25.
374. Mihm MC Jr, Soter NA, Dvorak HF, Austen KF. The structure of normal skin and the morphology of atopic eczema. *J Invest Dermatol.* 1976;67(3):305-12.
375. Mansouri Y, Guttman-Yassky E. Immune Pathways in Atopic Dermatitis, and Definition of Biomarkers through Broad and Targeted Therapeutics. *J Clin Med.* 2015;4(5):858-73.
376. Howell MD, Parker ML, Mustelin T, Ranade K. Past, present, and future for biologic intervention in atopic dermatitis. *Allergy.* 2015;70(8):887-96.
377. Simon D, Braathen LR, Simon HU. Eosinophils and atopic dermatitis. *Allergy.* 2004;59(6):561-70.
378. Akdis CA, Akdis M, Simon D, Dibbert B, Weber M, Gratzl S, i sur. T cells and T cell-derived cytokines as pathogenic factors in the nonallergic form of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 1999;113(4):628-34.
379. Czech W, Krutmann J, Schöpf E, Kapp A. Serum eosinophil cationic protein (ECP) is a sensitive measure for disease activity in atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 1992;126(4):351-5.
380. Kim TY, Park HJ, Kim CW. Eosinophil cationic protein (ECP) level and its correlation with eosinophil number or IgE level of peripheral blood in patients with various skin diseases. *J Dermatol Sci.* 1997;15(2):89-94.

381. Kägi MK, Joller-Jemelka H, Wüthrich B. Correlation of eosinophils, eosinophil cationic protein and soluble interleukin-2 receptor with the clinical activity of atopic dermatitis. *Dermatology*. 1992;185(2):88-92.
382. Brown HM. Treatment of chronic asthma with prednisolone; significance of eosinophils in the sputum. *Lancet*. 1958;2(7059):1245-7.
383. Fitzpatrick AM, Jackson DJ, Mauger DT, Boehmer SJ, Phipatanakul W, Sheehan WJ; NIH/NHLBI AsthmaNet. Individualized therapy for persistent asthma in young children. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(6):1608-18.e12.
384. Holt PG, Jones CA. The development of the immune system during pregnancy and early life. *Allergy*. 2000;55(8):688-97.
385. Avrech OM, Samra Z, Lazarovich Z, Caspi E, Jacobovich A, Sompolinsky D. Efficacy of the placental barrier for immunoglobulins: correlations between maternal, paternal and fetal immunoglobulin levels. *Int Arch Allergy Immunol*. 1994;103(2):160-5.
386. Bønnelykke K, Pipper CB, Bisgaard H. Sensitization does not develop in utero. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(3):646-51.
387. Honda Keith Y, Kabashima K. Maternal IgE is transferred to fetuses with IgG and minimally sensitizes fetal/neonatal skin mast cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(3):903-4.
388. Chen M, Gu Y, Liu Q, Ji R, Zhang J, Hua L. Relationship of cord blood IgE with maternal, fetal, and environmental factors in the Chinese population. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2021;49(3):50-5.
389. Jøhnke H, Norberg LA, Vach W, Høst A, Andersen KE. Patterns of sensitization in infants and its relation to atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006;17(8):591-600.
390. Pesonen M, Kallio MJ, Siimes MA, Elg P, Björkstén F, Ranki A. Cord serum immunoglobulin E as a risk factor for allergic symptoms and sensitization in children and young adults. *Pediatr Allergy Immunol*. 2009;20(1):12-8.
391. Shah PS, Wegienka G, Havstad S, Johnson CC, Ownby DR, Zoratti EM. The relationship between cord blood immunoglobulin E levels and allergy-related outcomes in young adults. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;106(3):245-51.

392. Tokura Y. Atopic dermatitis: Common Extrinsic and Enigmatic Intrinsic Types. U: Kabashima K, urednik. *Immunology of the Skin: Basic and Clinical Sciences in Skin Immune Responses*. Tokyo: Springer Japan; 2016:339358.
393. Holm JG, Agner T, Clausen ML, Thomsen SF. Determinants of disease severity among patients with atopic dermatitis: association with components of the atopic march. *Arch Dermatol Res*. 2019;311(3):173-82.
394. Ott H, Stanzel S, Ocklenburg C, Merk HF, Baron JM, Lehmann S. Total serum IgE as a parameter to differentiate between intrinsic and extrinsic atopic dermatitis in children. *Acta Derm Venereol*. 2009;89(3):257-61.
395. Sunyer J, Antó JM, Castellsagué J, Soriano JB, Roca J. Total serum IgE is associated with asthma independently of specific IgE levels. The Spanish Group of the European Study of Asthma. *Eur Respir J*. 1996;9(9):1880-4.
396. Carroll WD, Lenney W, Child F, Strange RC, Jones PW, Whyte MK, i sur. Asthma severity and atopy: how clear is the relationship? *Arch Dis Child*. 2006 May;91(5):405-9.
397. Hattevig G, Kjellman B, Björkstén B. Appearance of IgE antibodies to ingested and inhaled allergens during the first 12 years of life in atopic and non-atopic children. *Pediatr Allergy Immunol*. 1993;4(4):182-6.
398. Chiu CY, Huang YL, Tsai MH, Tu YL, Hua MC, Yao TC, i sur. Sensitization to food and inhalant allergens in relation to atopic diseases in early childhood: a birth cohort study. *PLoS One*. 2014;9(7):e102809.
399. Kulig M, Bergmann R, Klettke U, Wahn V, Tacke U, Wahn U. Natural course of sensitization to food and inhalant allergens during the first 6 years of life. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(6):1173-9.
400. Vance GH, Lewis SA, Grimshaw KE, Wood PJ, Briggs RA, Thornton CA, i sur. Exposure of the fetus and infant to hens' egg ovalbumin via the placenta and breast milk in relation to maternal intake of dietary egg. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(10):1318-26.
401. Chang D, Yao W, Tiller CJ, Kisling J, Slaven JE, Yu Z, i sur. Exhaled nitric oxide during infancy as a risk factor for asthma and airway hyperreactivity. *Eur Respir J*. 2015;45(1):98-106.
402. Haktanir Abul M, Phipatanakul W. Severe asthma in children: Evaluation and management. *Allergol Int*. 2019;68(2):150-7.

403. Custovic A, Lazic N, Simpson A. Pediatric asthma and development of atopy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013;13(2):173-80.
404. Platts Mills TAE, Deweck AL. Dust mite allergens and asthma--a worldwide problem. *J Allergy Clin Immunol*. 1989;83(2 Pt 1):416-27.
405. Lowe LA, Woodcock A, Murray CS, Morris J, Simpson A, Custovic A. Lung function at age 3 years: effect of pet ownership and exposure to indoor allergens. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158(10):996-1001.
406. Ardura-Garcia C, Vaca M, Oviedo G, Sandoval C, Workman L, Schuyler AJ, i sur. Risk factors for acute asthma in tropical America: a case-control study in the City of Esmeraldas, Ecuador. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26(5):423-30.
407. Konradsen JR, Nordlund B, Onell A, Borres MP, Grönlund H, Hedlin G. Severe childhood asthma and allergy to furry animals: refined assessment using molecular-based allergy diagnostics. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25(2):187-92.
408. Sunyer J, Antó JM, Kogevinas M, Barceló MA, Soriano JB, Tobías A, i sur. Risk factors for asthma in young adults. Spanish Group of the European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J*. 1997;10(11):2490-4.
409. Wong V, Wilson NW, Peele K, Hogan MB. Early Pollen Sensitization in Children Is Dependent upon Regional Aeroallergen Exposure. *J Allergy (Cairo)*. 2012;2012:583765.
410. Turkalj M, Banic I, Anzic SA. A review of clinical efficacy, safety, new developments and adherence to allergen-specific immunotherapy in patients with allergic rhinitis caused by allergy to ragweed pollen (*Ambrosia artemisiifolia*). *Patient Prefer Adherence*. 2017;11:247-57.
411. Taramarcz P, Moetteli L, Eigenmann P. Prevalence of ragweed allergy in rural Geneva – a pilot study. *Swiss Med Wkly*. 2015;145:w14198.
412. Ogershok PR, Warner DJ, Hogan MB, Wilson NW. Prevalence of pollen sensitization in younger children who have asthma. *Allergy Asthma Proc*. 2007;28(6):654-8.
413. Shrestha SK, Katelaris C, Dharmage SC, Burton P, Vicendese D, Tham R, i sur. High ambient levels of grass, weed and other pollen are associated with asthma admissions in children and adolescents: A large 5-year case-crossover study. *Clin Exp Allergy*. 2018;48(11):1421-8.

414. Gilles S, Blume C, Wimmer M, Damialis A, Meulenbroek L, Gökkaya M, i sur. Pollen exposure weakens innate defense against respiratory viruses. *Allergy*. 2020;75(3):576-87.
415. Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2008;358(14):1483-94.
416. Thyssen JP, Kezic S. Causes of epidermal filaggrin reduction and their role in the pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(4):792-9.
417. Loo EX, Shek LP, Goh A, Teoh OH, Chan YH, Soh SE, i sur. Atopic Dermatitis in Early Life: Evidence for at Least Three Phenotypes? Results from the GUSTO Study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2015;166(4):273-9.
418. van der Hulst AE, Klip H, Brand PL. Risk of developing asthma in young children with atopic eczema: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(3):565-9.
419. von Kobyletzki LB, Bornehag CG, Hasselgren M, Larsson M, Lindström CB, Svensson Å. Eczema in early childhood is strongly associated with the development of asthma and rhinitis in a prospective cohort. *BMC Dermatol*. 2012;12:11.
420. Weidinger S, Willis-Owen SA, Kamatani Y, Baurecht H, Morar N, Liang L, i sur. A genome-wide association study of atopic dermatitis identifies loci with overlapping effects on asthma and psoriasis. *Hum Mol Genet*. 2013;22(23):4841-56.
421. Mathew P, Pflughaar JL. Egg Allergy. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Dostupno na adresi <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538192/>. Datum pristupa: 3.10.2022.
422. van Asch CJ, Balemans WA, Rovers MM, Schilder AG, van der Ent CK. Atopic disease and exhaled nitric oxide in an unselected population of young adults. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100(1):59-65.
423. Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjermer L, Casale TB, Custovic A, i sur. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(2):355-60.
424. Kudo A. Periostin in fibrillogenesis for tissue regeneration: periostin actions inside and outside the cell. *Cell Mol Life Sci*. 2011;68(19):3201-7.
425. Seibel MJ. Biochemical markers of bone turnover: part I: biochemistry and variability. *Clin Biochem Rev*. 2005;26(4):97-122.

426. Cho JH, Kim K, Yoon JW, Choi SH, Sheen YH, Han M, i sur. Serum levels of periostin and exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic children. *World Allergy Organ J.* 2019;12(1):100004.
427. Diamant Z, Vijverberg S, Alving K, Bakirtas A, Bjermer L, Custovic A, i sur. Toward clinically applicable biomarkers for asthma: An EAACI position paper. *Allergy.* 2019;74(10):1835-51.
428. James A, Janson C, Malinovschi A, Holweg C, Alving K, Ono J, i sur. Serum periostin relates to type-2 inflammation and lung function in asthma: Data from the large population-based cohort Swedish GA(2)LEN. *Allergy.* 2017;72(11):1753-60.
429. Sung M, Baek HS, Yon DK, Lee SW, Ha EK, Lee KS, i sur. Serum Periostin Level Has Limited Usefulness as a Biomarker for Allergic Disease in 7-Year-Old Children. *Int Arch Allergy Immunol.* 2019;180(3):195-201.
430. Kurukulaaratchy RJ, Fenn M, Matthews S, Arshad SH. Characterisation of atopic and non-atopic wheeze in 10 year old children. *Thorax.* 2004;59(7):563-8.
431. Court CS, Cook DG, Strachan DP. Comparative epidemiology of atopic and non-atopic wheeze and diagnosed asthma in a national sample of English adults. *Thorax.* 2002;57(11):951-7.
432. Kimura H, Konno S, Makita H, Taniguchi N, Kimura H, Goudarzi H, i sur. Serum periostin is associated with body mass index and allergic rhinitis in healthy and asthmatic subjects. *Allergol Int.* 2018;67(3):357-63.
433. Ishida A, Ohta N, Suzuki Y, Kakehata S, Okubo K, Ikeda H, i sur. Expression of pendrin and periostin in allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis. *Allergol Int.* 2012;61(4):589-95.
434. Lipińska-Opałka A, Tomaszewska A, Kubiak JZ, Kalicki B. Vitamin D and Immunological Patterns of Allergic Diseases in Children. *Nutrients.* 2021;13(1):177.
435. Greiller CL, Martineau AR. Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. *Nutrients.* 2015;7(6):4240-70.
436. Manousaki D, Paternoster L, Standl M, Moffatt MF, Farrall M, Bouzigon E, i sur. Vitamin D levels and susceptibility to asthma, elevated immunoglobulin E levels, and atopic dermatitis: A Mendelian randomization study. *PLoS Med.* 2017;14(5):e1002294.

437. Aryan Z, Rezaei N, Camargo CA Jr. Vitamin D status, aeroallergen sensitization, and allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis. *Int Rev Immunol.* 2017;36(1):41-53.
438. Bener A, Ehlayel MS, Bener HZ, Hamid Q. The impact of Vitamin D deficiency on asthma, allergic rhinitis and wheezing in children: An emerging public health problem. *J Family Community Med.* 2014;21(3):154-61.
439. Kim MJ, Kim SN, Lee YW, Choe YB, Ahn KJ. Vitamin D Status and Efficacy of Vitamin D Supplementation in Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2016;8(12):789.
440. Kim YH, Kim KW, Kim MJ, Sol IS, Yoon SH, Ahn HS, i sur. Vitamin D levels in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27(6):580-90.
441. Terao M, Yang L, Matsumura S, Yutani M, Murota H, Katayama I. A vitamin D analog inhibits Th2 cytokine- and TGF β -induced periostin production in fibroblasts: a potential role for vitamin D in skin sclerosis. *Dermatoendocrinol.* 2015;7(1):e1010983.
442. Pashkova O Ye, Lysenko KP. Spinal mobility in children with diabetes and factors, which influence it. *Pathologia.* 2020;(1):86-92.
443. Everard ML, Milner AD. The respiratory syncytial virus and its role in acute bronchiolitis. *Eur J Pediatr.* 1992;151(9):638-51.
444. Queiróz DA, Durigon EL, Botosso VF, Ejzemberg B, Vieira SE, Mineo JR, i sur. Immune response to respiratory syncytial virus in young Brazilian children. *Braz J Med Biol Res.* 2002;35(10):1183-93.
445. Bendelja K, Gagro A, Bace A, Lokar-Kolbas R, Krsulovic-Hresic V, Drazenovic V, i sur. Predominant type-2 response in infants with respiratory syncytial virus (RSV) infection demonstrated by cytokine flow cytometry. *Clin Exp Immunol.* 2000;121(2):332-8.
446. Culley FJ, Pollott J, Openshaw PJ. Age at first viral infection determines the pattern of T cell-mediated disease during reinfection in adulthood. *J Exp Med.* 2002;196(10):1381-6.
447. Holt PG, Sly PD. Interactions between RSV infection, asthma, and atopy: unraveling the complexities. *J Exp Med.* 2002;196(10):1271-5.

448. Castro M, Schweiger T, Yin-DeClue H, Ramkumar TP, Christie C, Zheng J, i sur. Cytokine response after severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in early life. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(4):726-33.e3.
449. Lukkarinen M, Koistinen A, Turunen R, Lehtinen P, Vuorinen T, Jartti T. Rhinovirus-induced first wheezing episode predicts atopic but not nonatopic asthma at school age. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):988-95.
450. Jackson KJ, Wang Y, Collins AM. Human immunoglobulin classes and subclasses show variability in VDJ gene mutation levels. *Immunol Cell Biol*. 2014;92(8):729-33.
451. Wagner DK, Nelson DL, Walsh EE, Reimer CB, Henderson FW, Murphy BR. Differential immunoglobulin G subclass antibody titers to respiratory syncytial virus F and G glycoproteins in adults. *J Clin Microbiol*. 1987;25(4):748-50.
452. Ochola R, Sande C, Fegan G, Scott PD, Medley GF, Cane PA, i sur. The level and duration of RSV-specific maternal IgG in infants in Kilifi Kenya. *PLoS One*. 2009;4(12):e8088.
453. Régnier SA, Huels J. Association between respiratory syncytial virus hospitalizations in infants and respiratory sequelae: systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(8):820-6.
454. Choi EH, Lee HJ, Chanock SJ. Human genetics and respiratory syncytial virus disease: current findings and future approaches. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013;372:121-37.
455. Murphy BR, Graham BS, Prince GA, Walsh EE, Chanock RM, Karzon DT, i sur. Serum and nasal-wash immunoglobulin G and A antibody response of infants and children to respiratory syncytial virus F and G glycoproteins following primary infection. *J Clin Microbiol*. 1986;23(6):1009-14.
456. Hamilton RG. Human IgG subclass measurements in the clinical laboratory. *Clin Chem*. 1987;33(10):1707-25.
457. Schepens B, Saelens X. IgG3 snitcher of RSV infections in the very young. *EBioMedicine*. 2017;16:10-1.
458. Murphy BR, Alling DW, Snyder MH, Walsh EE, Prince GA, Chanock RM, i sur. Effect of age and preexisting antibody on serum antibody response of infants and children to the F and G glycoproteins during respiratory syncytial virus infection. *J Clin Microbiol*. 1986;24(5):894-8.

459. Singh AM, Evans MD, Gangnon R, Roberg KA, Tisler C, DaSilva D, i sur. Expression Patterns of Atopic Eczema and Respiratory Illnesses in a High-Risk Birth Cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2): 491-3.
460. Skoner DP, Gentile DA, Angelini B, Doyle WJ. Allergy skin test responses during experimental infection with respiratory syncytial virus. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;96:834-9.
461. Kitsantas P, Nirmalraj L. Effects of Respiratory Syncytial Virus Infection in Infancy on Asthma and Respiratory Allergy in 6-Year-Old Children. *South Med J.* 2018;111(11):698-702.
462. Grabenhenrich LB, Gough H, Reich A, Eckers N, Zepp F, Nitsche O, i sur. Early life determinants of asthma form birth to age 20 years: a German birth cohort strudy. *J Allergy Clin Immunol.* April 2014;133(4):979-88.

11. ŽIVOTOPIS

HELENA TESARI CRNKOVIĆ

Opći podaci

Datum i mjesto rođenja: 21. lipnja 1977., Nova Gradiška

Adresa: Pavla Radića 16, 34000 Požega

tel. 098/814-910

e-mail: tesari_helena@yahoo.com

Zaposlenje

- 2002. – 2003. Opća županijska bolnica Požega
- 2003. – danas Služba za pedijatriju, Opća županijska bolnica Požega

Školovanje

- 1983. – 1991. Osnovna škola Požega
- 1991. – 1995. Prirodoslovno-matematička gimnazija Požega
- 1995. – 2001. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
- 2003. položen državni ispit
- 2004. Poslijediplomski studij Kliničke pedijatrije, Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb
- 2007. položen specijalistički ispit iz pedijatrije u Klinici za dječje bolesti, KBC Zagreb
- Od 2007. rad u Ambulanti za alergologiju i kliničku imunologiju Službe za pedijatriju OŽB Požega
- 2007. Tečaj naprednih tehnika održavanja života djece (EPLS, European Paediatric Life Support)
- 2017. priznat naziv primarijus
- 2019. položen ispit iz pedijatrijske alergologije i kliničke imunologije, Dječja bolnica Srebrnjak

Članstva

Hrvatska liječnička komora

Hrvatski liječnički zbor

Hrvatsko pedijatrijsko društvo, Sekcija za alergologiju i kliničku imunologiju

Hrvatsko društvo za alergologiju i kliničku imunologiju

European Academy for Allergology and Clinical Immunology

Prikaz znanstvenog i stručnog rada

CC

1. Tesari Crnković H, Bendelja K, Gjergja Juraški R, Turkalj M. Respiratory syncytial virus specific immunoglobulin G4 antibodies and atopic diseases in children. *Minerva Pediatr* (Torino). 2022 Feb 15. doi: 10.23736/S2724-5276.22.06712-X. Epub ahead of print. PMID:35166484.
2. Crnković Tesari H, Bendelja K, Šimić Klarić A, Tomić Rajić M, Drkulec V, Aberle N. Family history and cord blood eosinophil count as predictors for atopic manifestations. *Cent Eur J Public Health*. 2019;27(4):267-71.
3. Šimić Klarić A, Tomić Rajić M, Tesari Crnković H. Timing of Head Circumference Measurement in Newborns. *Clin pediatr*. 2014;53(5):456-9.

Web of Science

4. Matoković D, Šimić Klarić A, Tomić Rajić M, Tesari Crnković H, Jurinić M, Jovanović S. Tibial Tubercle Avulsion Fracture in a Male Adolescent. *Acta Clin Croat*. 2015;54(2):216-9.
5. Šimić Klarić A, Tesari H, Tomić Rajić M, Gotovac N, Kolundžić Z, Drkulec V. Izolirani sfenoidni sinusitis kao uzrok neuroloških simptoma u dječjoj dobi. *Paediatrica Croatica*. 2012;56:63-6.
6. Kolundžić Z, Šimić Klarić A, Drkulec V, Tomić Rajić M, Tesari H. Hranjenje sondom prijevremeno rođene novorođenčadi. *Paediatrica Croatica*. 2011;55(1):43-8.
7. Kolundžić Z, Lenček M, Šimić Klarić A, Tesari H. Utjecaj prematuriteta na razvoj izgovornog sustava u djece. *Paediatrica Croatica*. 2008;52(3):177-81.

Scopus:

8. Tesari Crnković H, Šimić Klarić A, Tomić Rajić M, Kolundžić Z, Drkulec V, Aberle, Neda. Cow's milk induced proctocolitis in full term dizygotic twin neonates. *Medica Jadertina*. 2017;47(1-2):67-70.
9. Šimić Klarić A, Tesari Crnković H, Šimić Ž, Banožić Lj, Gašparić I, Vuković B. Vrtoglavica kao ekvivalent konvulzija u djece. *Medicina Fluminensis*. 2014;50(1):116-20.
10. Tomić Rajić M, Drkulec V, Šimić Klarić A, Tesari H, Banožić Lj, Andrić Z, Tešović, G. Poremećaj agregacije trombocita nakon cijepljenja DTP-Polio-HIBERIX cjepivom. *Infektološki glasnik: znanstveno-stručni časopis za infektologiju*. 2009;29(2):71-3.

Ostale baze:

11. Popović-Grle, S, Tesari, H, Drkulec, V, Pelicarić, D, Plavec, D. Validation of the Croatian version of the Asthma Control Test. *Rad Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti: Medicinske znanosti*, 2016;526(43):39-49.
12. Šimić Klarić A, Gotovac N, Tesari Crnković H, Tomić Rajić M, Gotovac M, Kolundžić Z. Electroencephalogram and neuroimaging in diagnosis of mild traumatic brain injury. *Proceedings from 3rd International Conference "Valis aurea" focus on: regional development, Pozega-Vienna, 2012*;949-55.
13. Šimić Klarić A, Tomić Rajić M, Kolundžić Z, Tesari H, Drkulec V. Somatski rast djece rođene nakon intrauterinog zastoja rasta u požeškoj regiji. *HAZU, Radovi Zavoda za znanstveni i umjetnički rad u Požegi, Sv.1, Požega, 2012*;175-83.
14. Šimić Klarić A, Tesari H, Kolundžić Z, Vezmar V, Šimleša N. Diagnostic value of transcranial Doppler sonography in children with syncope. *Proceedings of the 2nd International Conference „Vallis Aurea“ Focus on: Regional Development. 2010*;1311-5.
15. Banožić LJ, Šimić Klarić A, Ćosić N, Tesari H. The Increasing Incidence Rate of Malignant Neoplasmas in Children of Požeško- Slavonska County, *Proceedings of the 1st International Conference „Vallis Aurea“ Focus on: Regional Development. 2008*;29-33.

Sudjelovanje na kongresima

Međunarodni:

1. Tesari Crnković H, Gjergja Juraški R, Turkalj M. Serum Periostin as a Potential Biomarker for Asthma Symptoms in Children with History of Respiratory Syncytial Virus Infection. *Archives of Disease in Childhood* 106(Suppl 2):A69.3-A70. DOI: 10.1136/archdischild-2021-europaediatrics.164. Conference: 10th Europaediatrics Congress, Zagreb, Croatia, 7–9 October 2021
2. Tesari Crnković H, Šimić Klarić A, Tomić Rajić M, Drkulec V, Gjergja Juraški R., Turkalj M. Follow-up of Two Children with Very Low IgE from Birth. *Archives of Disease in Childhood* 106(Suppl 2):A68.1-A68. DOI: 10.1136/archdischild-2021-europaediatrics.160. Conference: 10th Europaediatrics Congress, Zagreb, Croatia, 7–9 October 2021
3. Pavić V, Tesari Crnković H, Šimić Klarić A. Association between thrombocytosis and disease severity in children with bronchiolitis. *Archives of Disease in Childhood* 106(Suppl 2):A176.1-A176. DOI: 10.1136/archdischild-2021-europaediatrics.421. Conference: 10th Europaediatrics Congress, Zagreb, Croatia, 7–9 October 2021
4. Tesari Crnković H, Drkulec V, Šimić Klarić A, Tomić Rajić M, Kolundžić Z. Family history, cord blood Immunoglobulin E and allergy symptoms in the first 4 years of life. *Pediatric Pulmonology*. 2017;52(46):140. (16th International Congress of Pediatric Pulmonology, Lisabon) (poster i sažetak na međunarodnom kongresu, znanstveni)
5. Tesari Crnković H, Šimić Klarić A, Tomić Rajić M, Drkulec V, Kolundžić Z. The relationship of cord blood Immunoglobulin E and eosinophil count with fetal growth. 1st World Congress on Maternal Fetal Neonatal Medicine April 2017, London (poster, sažetak na međunarodnom kongresu, znanstveni)
6. Šimić Klarić A, Tesari Crnković H, Kolundžić Z, Matoković D. Electroencephalographic abnormalities in children with mild traumatic brain injury. *European Journal of Pediatric Neurology*. 2015;19(1):128. (11th EPNS Congress, Beč) (sažetak na međunarodnom kongresu, znanstveni)
7. Drkulec V, Raštegorac I, Tesari Crnković H, Andrić Z. Izdahnuti dušikov oksid u kontroli astme kod djece // *Proceedings of 4th International Conference Vallis Aurea focus*

on: Regional and innovation development / Branko Katalinić (ur.). Požega, 2014;131-5
(poster, međunarodna recenzija, znanstveni)

8. Šimić Klarić A, Šimić, Ž, Crnković Tesari H, Matoković D.

Outcome of children with epileptic vertigo // *Epilepsia*. 2014;55(2):167. European Congress on Epileptology, Stockholm 2014.

9. Matoković D, Šimić Klarić A, Tomić Rajić M, Tesari Crnković H, Jurinić M, Smilović J.

Ultrasonographic measurement of shoulder tendon thickness in patients with chronic renal failure. 10th Central European Orthopaedic Congress, Split 2014.

10. Šimić Klarić A, Petković D, Tomić Rajić M, Tesari H, Andrić Z, Kolundžić Z.

Localisation of the electroencephalographic changes in children with viral meningitis.

European Journal of Pediatric Neurology 2001;15(1):136 (poster, međunarodna recenzija, sažetak, znanstveni)

Domaći

1. Šimić Klarić A, Tesari Crnković H. Neurološka odstupanja u djece sa sindromom asimetričnog plača. 50. Simpozij hrvatskog društva za dječju neurologiju, Rijeka, studeni 2021.

2. Šimić Klarić A, Tesari Crnković H, Tomić Rajić M, Kolundžić Z, Banožić Lj, Grbac Musić Lj, Drkulec V. Dugoročno praćenje motoričkih odstupanja u djece s asimetričnim intrauterinim zastojem rasta. *Paed Croat*. 2018;62 (2):233, Šibenik, 2018 (poster, recenziran, sažetak, znanstveni)

3. Glavaš I, Šimleša N, Pintarić Mlinar Lj, Drkulec V, Šimić Klarić A, Banožić Lj, Tomić Rajić M, Grbac Musić Lj, Tesari Crnković H. Odstupanje u razvojnoj dobi kao indikacija za edukacijsko-rehabilitacijski rad. 47. Simpozij Hrvatskog društva za dječju neurologiju, Požega 2018.

4. Tesari Crnković H, Šimić Klarić A, Tomić Rajić M, Drkulec V, Kolundžić Z, Aberle N. Atopijske bolesti, pušenje majki i dužina dojenja djece rođene u Požeško-slavonskoj županiji. *Pediatrics Croatica* 2017;61(2):83. (izlaganje uz poster, sažetak) Kongres dječjeg zdravlja, Osijek 2017.

5. Tesari Crnković H, Šimić Klarić A, Tomić Rajić M, Kolundžić Z, Drkulec V. Alergijske bolesti u djece rođene nakon intrauterinog zastoja rasta u požeškoj regiji. *Gynaecologia et*

- perinatologia. 2016;25(1): 151-2. XXX Perinatalni dani "Ante Dražančić" 2016. (usmeno izlaganje, sažetak)
6. Tesari Crnković H, Drkulec V, Šimić Klarić A, Tomić Rajić M, Kolundžić Z. Kvaliteta života djece koja boluju od astme u Požeško-slavonskoj županiji. 1. Hrvatski kongres o mentalnom zdravlju djece i mladih listopad 2016. (poster i sažetak)
 7. Šimić Klarić A, Tomić Rajić M, Tesari Crnković H. Kada mjeriti opseg glave novorođenčetu nakon poroda. Paediatrica Croatica 2014;58(2):160. (XI. Kongres hrvatskog pedijatrijskog društva)
 8. Šimić Klarić, Andrea; Gotovac, Nikola; Tesari, Helena; Tomić Rajić, Marijana; Gotovac, Marta; Kolundžić, Zdravko. Elektroencefalogram i slikovni prikaz u dijagnostici blage traumatske ozljede mozga // 3rd International Conference "Vallis Aurea": proceedings. Požega, Hrvatska, 2012. (poster, međunarodna recenzija, znanstveni)
 9. Šimić Klarić, Andrea; Kolundžić, Zdravko; Galić, Slavka; Tesari, Helena; Tomić Rajić, Marijana; Mejaški Bošnjak, Vlatka. Motorička odstupanja u predškolske djece rođene nakon asimetričnog intrauterinog zastoja u rastu // X. Kongres hrvatskog pedijatrijskog društva: sažeci; u Paediatrica Croatica. 2012;56:2.
 10. Kolundžić Z, Šimić Klarić A, Tesari Crnković H, Drkulec V, Banožić Lj, Tomić Rajić M, Mejaški Bošnjak V. Veza intrauterinog zastoja rasta i porasta opsega glave s jezičnim razumijevanjem u djece predškolske dobi. Paediatrica Croatica. 2012;56(2):121. (X. Kongres hrvatskog pedijatrijskog društva)
 11. Kolundžić Z, Capanec M, Šimić Klarić A, Drkulec V, Tesari Crnković H, Tomić Rajić M. Logopedska i neuropedijatrijska dijagnostika kontrole sline u dječjoj dobi Drugi hrvatski simpozij o ranoj intervenciji u djetinjstvu Djelovati rano: zašto i kako? /Capanec M, Bučar M (ur), Zagreb: HURD, 2011
 12. Šimić Klarić A, Tomić Rajić M, Tesari H, Kolundžić Z. Somatski rast djece predškolske dobi, rođene nakon intrauterinog zastoja rasta. Paediatrica Croatica. 2010;54(2):92. (sažetak s Pedijatrijskog kongresa)
 13. Šimić Klarić A, Ćosić N, Drkulec V, Vezmar V, Navratil J, Banožić Lj, Tomić Rajić M, Tesari H. Benigne konvulzije uz akutni gastroenteritis. Infektološki glasnik 2009;29(2):71-73. III Požeški simpozij o infektivnim bolestima (s međunarodnim sudjelovanjem) lipanj 2009. (izlaganje uz poster, sažetak)

14. Drkulec V, Tesari H, Tomić Rajić M, Navratil J, Plavec D, Nogalo B, Turkalj M, Prevalencija astme, alergijskog rinitisa/ rinokonjunktivitisa i atopijskog dermatitisa u školske djece Požeško-slavonske županije (ISAAC faza I). Zbornik sažetaka – Prvi kongres hrvatskih alergologa i kliničkih imunologa s međunarodnim sudjelovanjem. Stipić Marković A, Čvorišćec B (ur.). Zagreb 2009;19-19. (sažetak, znanstveni).
15. Tomić Rajić M, Tesari H, Drkulec V, Šimić Klarić A, Tešović G. Poremećaj agregacije trombocita nakon cijepljenja DTP-HIBERIX_POLIO cjepivom // 3. požeški simpozij Novosti u prevenciji, etiološkoj dijagnostici i liječenju infektivnih bolesti: program i sažeci. Požega, 2009. (poster, domaća recenzija, stručni)
16. Banožić LJ, Šimić Klarić A, Čosić N, Tesari H. The Increasing Incidence Rate of Malignant Neoplasmas in Children of Požeško-slavonska County, Proceedings of the 1st International Conference „Vallis Aurea“ Focus on: Regional Development. 2008;29-33. (isti rad prikazan je u obliku postera na Pedijatrijskom kongresu u Zadru 2008.)
17. Tomić Rajić M, Šimić Klarić A, Tesari H, Navratil J, Vezmar V, Banožić LJ, Čosić N, Drkulec V. Transport novorođenčadi iz OŽB Požega od 2000. do 2008. godine. Paediatrica Croatica. 2008. (kongres Hrvatskog pedijatrijskog društva, Zadar 2008.)
18. Tomić Rajić M, Navratil J, Tesari H. Prirođene malformacije u OŽB Požega u razdoblju od 1999. do 2003. Zbornik radova- XVIII. Znanstveno-stručni sastanak hrvatskih neonatologa, Zagreb 2004;152-152. (sažetak, stručni)

12. PRILOZI

1. ISAAC upitnik

UPITNIK

Na ovom listu su pitanja o imenu i datumu rođenja Vašeg djeteta. Molimo Vas da na ova pitanja upišete odgovore u predviđeni prostor.

Sva ostala pitanja zahtijevaju da Vaš odgovor označite upisivanjem kvačice (✓) u odgovarajući kvadratić. Ukoliko učinite pogrešku, prekržite kvadratić i označite točan odgovor. Označite samo jedan ponuđeni odgovor, osim u slučaju drugačije datih uputa.

Datum popunjavanja upitnika: _____

Ime i prezime djeteta: _____

Adresa: _____

Telefon: _____

Koliko dijete ima godina: _____

Datum rođenja djeteta: _____

Potpis roditelja ili staratelja _____

Sadašnji liječnik vašeg djeteta _____

6. Koliko se je često Vaše dijete budilo zbog otežanog disanja sa zviždanjem u zadnjih 12 mjeseci?

- nije se zbog toga budilo
manje od jedne noći na tjedan
jednu ili više noći na tjedan

7. Da li je otežano disanje sa zviždanjem, u zadnjih 12 mjeseci, ponekad bilo tako jako da je dijete moralo "uzeti zrak" nakon 1 ili 2 riječi?

- DA
NE
-

8.a) U kojoj dobi Vašeg djeteta ste primijetili prvi puta zviždajuće zvukove kod disanja?

U dobi od _____ godina, odnosno, ako se je javilo unutar prve godine života, _____ mjeseci.

8.b) U kojoj dobi Vašeg djeteta ste primijetili zadnji puta zviždajuće zvukove kod disanja?

U dobi od _____ godina.

9. Da li je Vaše dijete u zadnjih 12 mjeseci, tijekom, ili nakon veće fizičke aktivnosti, imalo zviždajuće disanje?

- DA
NE

10. Da li je vaše dijete, bilo kada do sada, imalo napadaje kratkoće daha ili teškog disanja?

- DA
NE

AKO JE ODGOVOR "NE", PRIJEDITE NA 12. PITANJE, A AKO JE "DA" NASTAVITE

11. Da li je vaše dijete u zadnjih 12 mjeseci imalo napadaje kratkoće daha ili teškog disanja?

- DA
NE

12. Da li je Vaše dijete u zadnjih 12 mjeseci imalo astmu?

DA

NE

Molimo odgovorite na sljedeća pitanja, samo ako je kod Vašeg djeteta, bilo kada do sada, ustanovljena jedna ili više poteškoća ili bolesti ovdje navedenih:

Napadaj kratkoće daha ili teškog disanja

ili zviždanje u prsnom košu kod disanja

ili astma

ili astmatski, spastični ili opstruktivni bronhitis

Ako ni jedno od gore navedenih činjenica ne odgovara poteškoćama primijećenih u Vašeg djeteta, molimo Vas da prijedete na pitanje 13.

A) Koliko često su se ustanovile te poteškoće sa disanjem u zadnjih 12 mjeseci?

nijednom

1-3 puta

4-12 puta

> 12 puta

B) U kojoj dobi djeteta je ova bolest ustanovljena prvi puta?

Astma sa _____ godina, a ako je bilo unutar 1. god života, u _____ mjesecu

Astmatski, spastični ili opstruktivni bronhitis sa _____ godina, ako je bilo unutar 1. god.

života, u _____ mjesecu

Sljedeća pitanja odnose se na poteškoće na očima i nosu

13. Da li je vaše dijete, bilo kada do sada, imalo napadaje kihanja, curenje iz nosa, začepljen nos ili svrbež nosa, a da nije bilo prehladeno?

DA

NE

AKO JE ODGOVOR "NE", PRJEDITE NA 19. PITANJE, A AKO JE "DA" NASTAVITE

14. Da li je Vaše dijete u zadnjih 12 mjeseci imalo napadaje kihanja, curenje iz nosa, začepljen nos ili svrbež nosa, a da nije bilo prehladeno?

DA

NE

Ako DA, da li su te smetnje trajale

manje od 4 dana u tjednu

više 4 dana u tjednu

manje od 4 tjedna

više od 4 tjedna

15. Da li je Vaše dijete u zadnjih 12 mjeseci, istovremeno sa poteškoćama na nosu, imalo svrbež i suzenje očiju ?

DA

NE

AKO JE ODGOVOR "NE", PRIJEDITE NA 23. PITANJE, A AKO JE "DA" NASTAVITE

16. U kojem mjesecu su u zadnjih 12 mjeseci ustanovljene poteškoće s nosom?

Siječanj Svibanj Rujan

Veljača Lipanj Listopad

Ožujak Srpanj Studeni

Travanj Kolovoz Prosinac

17. Da li je Vaše dijete u zadnjih 12 mjeseci, zbog poteškoća s nosom, imalo smetnje sna?

DA

NE

18. Da li je Vaše dijete, zbog poteškoća s nosom, u zadnjih 12 mjeseci imalo smetnje u normalnom radu i učenju ?

DA

NE

19. Koliko je jako Vaše dijete u zadnjih 12 mjeseci, kada je imalo poteškoća s nosom, bilo ograničeno u dnevnim aktivnostima?

- nije bilo ograničeno
malo
srednje jako

20. Da li su te smetnje nosa kod Vašeg djeteta izazivale neugodu?

- DA
NE

21. U kojoj dobi Vašeg djeteta ste primijetili prvi puta napadaje kihanja, curenje iz nosa, začepljen nos ili svrbež nosa, a da nije bilo prehladeno?

U dobi od _____ godina.

22. U kojoj dobi Vašeg djeteta ste primijetili zadnji puta napadaje kihanja, curenje iz nosa, začepljen nos ili svrbež nosa, a da nije bilo prehladeno?

U dobi od _____ godina.

Sljedeća pitanja odnose se na poteškoće s kožom

23. Da li je Vaše dijete, bilo kada do sada, dobilo osip po koži koji je svrbio i koji se pojačavao ili smanjivao kroz najmanje 6 mjeseci ?

- DA
NE

AKO JE ODGOVOR "NE", PRIJEDITE NA 29. PITANJE, A AKO JE "DA" NASTAVITE

24. Da li se taj osip pojavio kod Vašeg djeteta u zadnjih 12 mjeseci?

DA

NE

25. Da li se taj osip javio, bilo kada do sada, na jednom od sljedećih mjesta na tijelu:
pregibu laktova, koljenskoj jami, nožnim zglobovima, ručnim zglobovima, licu, vratu?

DA

NE

26. U kojoj dobi života se taj osip, koji svrbi, javio prvi puta?

prije 2. godine života

između 2. i 4. god. života

nakon 4. god. života

27. Da li se taj osip, koji svrbi, ikada u zadnjih 12 mjeseci u potpunosti povukao?

DA

NE

28. Koliko se često Vaše dijete u zadnjih 12 mjeseci noću budilo zbog tog osipa?

nijednom u 12 mjeseci

manje od jedne noći na tjedan

jednu ili više noći tjedno

29. Da li je vaše dijete, ikada do sada, imalo ekcem (atopični ekcem, endogeni ekcem, neurodermitis)?

DA

NE

30. Da li je liječnik ustanovio taj neurodermitis?

DA

NE

31. Koliko često je Vaše dijete do sada imalo kašalj?

nije nikada imalo

1 do 2 puta godišnje

više od 2 puta godišnje

Ako DA, koliko dugo je taj kašalj trajao?

do dva tjedna

više od dva tjedna

32. Koliko često je Vaše dijete u prvoj godini života imalo infekcije dišnih putova?

nijednom

1 do 2 puta

3 do 5 puta

6 do 9 puta

više od 10 puta

33. Koliko često je Vaše dijete u drugo i trećoj godini života imalo infekcije dišnih putova?

nijednom

1 do 2 puta

3 do 5 puta

6 do 9 puta

više od 10 puta

34. Koliko često je vaše dijete u prvoj godini života imalo povišenu temperaturu (više od 38,5 stup. C)?

nijednom

1 do 2 puta

3 do 4 puta

više od 4 puta

35. Pri kojoj temperaturi dajete djetetu lijekove za snižavanje temperature?

kod 38 stup. C

kod 38,5 stup. C

kod 39, 5 stup. C

36. Koliko često je Vaše dijete u prvoj godini života primalo antibiotike više od 3 dana za redom?

nijednom

1 do 2 puta

3 do 5 puta

6 do 9 puta

10 ili više puta

37. Koliko često je Vaše dijete u drugo i trećoj godini života primalo antibiotike više od 3 dana za redom?

nijednom

1 do 2 puta

3 do 5 puta

6 do 9 puta

10 ili više puta

38. Da li je Vaše dijete bilo ikada kod liječnika zbog bolova u trbuhu koji su bili uzrokovani glistama?

nikada

jednom

2 do 3 puta

više od 3 puta

39. Da li je Vaše dijete bilo u jaslicama (u dnevnom boravištu ili samo privremeno)?

Da

Ako da, od _____ do _____ mjeseca.

Ne

40. Da li je Vaše dijete bilo u vrtiću?

Da Ako da, od _____ do _____ godine.

Ne

41. Da li Vaše dijete ima brata ili sestru blizanca, ili drugu braću ili sestre ako su rođeni kao npr. trojke, četvorke?

Da Ako da: blizanci

Ne trojke

Četvorke

42. Koliko braće i sestara ima Vaše dijete (uključujući polubraću/polusestre)?

Nema braću/sestre

Ima _____ brata/sestre

43. Koje po redu je rođeno Vaše dijete?

Prvo

Drugo

Treće

Četvrto ili kasnije

44. Da li su članovi uže obitelji imali ili imaju alergijske bolesti, kao što su astma, alergijski rinitis, atopijski dermatitis ?

DA

NE

Ako DA, koji članovi obitelji?

majka majčina braća/sestre

otac očeva braća/sestre

majka i otac djed i/ili baka po ocu

brat i/ili sestra djed i/ili baka po majci

45. Koliko rođene braće i sestara Vašeg djeteta pati ili je patilo od jedne od sljedećih bolesti (tu se ne računaju polu-braća/sestre)?

broj braće / sestara

astma _____ / _____

alergijska upala nosa _____ / _____

atopijski dermatitis (neurodermitis, ekcem...) _____ / _____

46. Da li je rođena majka ikada imala jednu od sljedećih bolesti?

astmu DA NE

alergijsku upalu nosa DA NE

atopijski dermatitis (neurodermitis, ekcem) DA NE

47. Da li je rođeni otac ikada imao jednu od sljedećih bolesti?

astmu DA NE

alergijsku upalu nosa DA NE

atopijski dermatitis (neurodermitis, ekcem) DA NE

48. Koje ste od sljedećih kućnih ljubimaca imali u kući?

	psa	mačku	hrčka	ptice
povremeno	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
stalno	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
u 1. god života	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
od 2.-7. god. života	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
nakon 7. god. života	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

49. Da li je Vaše dijete imalo redovito kontakt sa sljedećim životinjama (npr. kod Vaših prijatelja)?

	pas	mačka	hrčak	ptice
povremeno	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
stalno	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
u 1. god života	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
od 2-7. god. života	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
nakon 7. god. života	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

50. Da li je Vaše dijete imalo redovito kontakt sa sljedećim životinjama?

	perad	svinje	krave	konji	kunići	ostalo
povremeno	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
stalno	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
u 1. god života	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
od 2-7. god. života	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
nakon 7. god. života	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

51. Da li je majka djeteta pušila cigarete za vrijeme trudnoće?

DA NE Povremeno

Ako DA, koliko prosječno cigareta na dan

1-5 11-15 više od 20
 6-10 16-20

52. Da li se u vašem domaćinstvu puši u prostoru gdje dijete boravi?

DA

NE

Ako DA,

povremeno ukupno koliko godina _____
 stalno
 u 1. godini života
 od 2. do 7. godine života
 iznad 7. godine života

53. Koliko se cigareta prosječno dnevno popuši u tom prostoru?

	do 10	10-20	više od 20
povremeno	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
stalno	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
u 1. god. života	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
od 2.-7. god.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
iznad 7. god.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

54. Da li je Vaše dijete dojeno?

DA
NE

Ako DA, koliko dugo?

do 3 mj
4 - 6 mj
7-12 mj
više od 12 mj

55. Da li je Vaše dijete spavalo na jastuku od perja?

DA
NE

Ako DA,

povremeno
stalno
u 1. godini života
od 2. do 7. godine života
iznad 7. godine života

56. Koliko je bio star madrac na kojem je spavalo Vaše dijete?

	manje od 3 godine	više od 3 godine
u 1. god. života	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
od 2.-7. god.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
iznad 7. god.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

57. Da li se u prostoriji gdje spava Vaše dijete nalazio tepison?

DA	<input type="checkbox"/>
NE	<input type="checkbox"/>

Ako **DA**,

povremeno	<input type="checkbox"/>
stalno	<input type="checkbox"/>
u 1. godini života	<input type="checkbox"/>
od 2. do 7. godine života	<input type="checkbox"/>
iznad 7. godine života	<input type="checkbox"/>

58. Kakav tip grijanja imate u prostorijama gdje dijete boravi?

	plin	ulje	struja	drva	ugljen	centralno
povremeno	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
stalno	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
u 1. god života	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
od 2-7. god. života	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
nakon 7. god. života	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

59. Koliko često je majka za vrijeme trudnoće uzimala antibiotike više od tri dana za redom?

nijednom	<input type="checkbox"/>
1 do 2 puta	<input type="checkbox"/>
3 do 4 puta	<input type="checkbox"/>
više od 4 puta	<input type="checkbox"/>