

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivana Maloča Vuljanko**

**Spiroergometrijsko testiranje djece s  
gastroezofagusnom refluksnom bolesti**

**DISERTACIJA**



**Zagreb, 2017.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivana Maloča Vuljanko**

**Spiroergometrijsko testiranje djece s  
gastroezofagusnom refluksnom bolesti**

**DISERTACIJA**

**Zagreb, 2017.**

Disertacija je izrađena u Dječjoj bolnici Srebrnjak u Zagrebu

Voditelj rada: izv.prof.dr.sc. Davor Plavec, dr.med.

# SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Gastroezofagusna refluksna bolest.....	2
1.1.1. Epidemiologija.....	2
1.1.2. Etiologija.....	3
1.1.3. Klinička slika.....	5
1.1.4. Dijagnostika.....	6
1.1.5. Diferencijalna dijagnoza.....	9
1.1.6. Liječenje.....	9
1.2. Astma.....	10
1.3. Plućni funkcijski testovi.....	12
1.3.1. Spirometrija.....	12
1.3.2. Difuzijski kapacitet za ugljikov monoksid.....	13
1.4. Utjecaj gastroezofagusnog refluksa na dišni sustav.....	14
1.4.1. Povezanost GERB-a i astme.....	16
1.4.2. Povezanost GERB-a i drugih plućnih bolesti.....	18
1.5. Tjelesna aktivnost.....	18
1.5.1. Fiziološki odgovor na tjelesno opterećenje.....	19
1.5.2. Nepodnošenje napora.....	19
1.5.3. Nepodnošenje napora kod GERB-a.....	22
1.5.4. Nepodnošenje napora kod astme.....	23
1.6. Kardiopulmonalni test opterećenja.....	25
1.6.1. Indikacija za izvođenje.....	25
1.6.2. Metodologija.....	26
1.6.3. Protokoli CPET-a.....	27
1.6.4. Poremećaji izmjene plinova.....	28
2. HIPOTEZA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	31
2.1. Hipoteza.....	32
2.2. Ciljevi istraživanja.....	32
3. ISPITANICI I METODE.....	33
3.1. Plan istraživanja.....	33
3.2. Ispitanici.....	34
3.3. Metode.....	35

3.4.	Statistička analiza podataka .....	38
3.4.1.	Određivanje veličine uzorka .....	39
4.	REZULTATI .....	40
4.1.	Opis i analiza kvantitativnih obilježja ispitanika .....	41
4.2.	Karakteristike ispitanika podijeljenih u skupine prema 24-satnoj pH-metriji .....	41
4.3.	Rezultati plućne funkcijske dijagnostike .....	42
4.3.1.	Difuzijski kapacitet .....	42
4.3.2.	Početna spirometrija .....	43
4.3.3.	Pojavnost naporom inducirane bronhokonstrikcije .....	43
4.3.4.	Plućna funkcija nakon tjelesnog opterećenja .....	44
4.4.	Pojavnost prijevremenog prekida spiroergometrijskog testiranja zbog subjektivnih tegoba između ispitivanih skupina .....	48
4.4.1.	Vrsta i učestalost javljanja subjektivnih tegoba koje dovode do prijevremenog prekida spiroergometrijskog testiranja u ispitivanim skupinama .....	49
4.4.2.	Povezanost pojedinih subjektivnih tegoba koje dovode do prijevremenog prekida spiroergometrijskog testiranja s antropološkim varijablama, parametrima plućne funkcije i spiroergometrijskim parametrima .....	49
4.5.	Ispitivanje tolerancije napora pomoću spiroergometrijskih parametara u ispitivanim skupinama .....	52
5.	RASPRAVA .....	54
6.	ZAKLJUČCI .....	67
7.	SAŽETAK .....	68
8.	SUMMARY .....	69
9.	LITERATURA .....	70
10.	ŽIVOTOPIS .....	90

## POPIS OZNAKA I KRATICA

- AHR - hiperaktivnost dišnih putova (engl. *Airway Hyperresponsiveness*)
- ATP - adenzin trifosfat
- ATS - Američko torakalno društvo (engl. *American Thoracic Society*)
- BMI - indeks tjelesne mase (engl. *Body Mass Index*)
- BRI - indeks dišne rezerve (engl. *Breathing Reserve Index*)
- CO - ugljični monoksid
- CPET - kardiopulmonalni test opterećenja (engl. *Cardiopulmonary Exercise Testing*)
- DL<sub>CO</sub> - difuzijski kapacitet pluća za ugljikov monoksid (engl. *Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide*)
- EIB - naporom potaknuta bronhooopstrukcija (engl. *Exercise Induced Bronchoconstriction*)
- EILO - naporom potaknuta laringealna opstrukcija (engl. *Exercise Induced Laryngeal Obstruction*)
- EKG - elektrokardiogram
- EqCO<sub>2</sub> - disajni ekvivalent za ugljični-dioksid
- EqO<sub>2</sub> - disajni ekvivalent za kisik
- ERS - Europsko respiratorno društvo (engl. *European Respiratory Society*)
- FEV<sub>1</sub> - forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi (engl. *Forced Expiratory Volume in 1 second*)
- FVC - forsirani vitalni kapacitet (engl. *Forced Vital Capacity*);
- GER - gastroezofagusni refluks
- GERB - gastroezofagusna refluksna bolest
- HR - srčana frekvencija (engl. *Heart Rate*)
- IPP - inhibitor protonske pumpe
- LES - donji ezofagealni sfinkter (engl. *Lower Esophageal Sphincter*)
- MEF<sub>25</sub> - maksimalni ekspiratorni protok pri 75% izdahnutog FVC (engl. *Maximal Expiratory Flow at 25% of Forced Vital Capacity*)
- MEF<sub>25-75</sub> - srednji ekspiratorni protok između 25% i 75% izdahnutog FVC (engl. *Mean forced expiratory flow between 25% and 75% of Forced Vital Capacity*)
- MEF<sub>50</sub> - maksimalni ekspiratorni protok pri 50% izdahnutog FVC (engl. *Maximal Expiratory Flow at 50% of Forced Vital Capacity*)

MEF<sub>75</sub> - maksimalni ekspiratorni protok pri 25% izdahnutog FVC (engl. *Maximal Expiratory Flow at 75% of Forced Vital Capacity*)

MET - metabolički ekvivalent

MVV - maksimalna voljna ventilacija (engl. *Maximum Voluntary Ventilation*)

PaCO<sub>2</sub> - koncentracija CO<sub>2</sub> u arterijskoj krvi (engl. *Partial pressure of carbon dioxide in arterial blood*)

PaO<sub>2</sub> - koncentracija O<sub>2</sub> u arterijskoj krvi (engl. *Partial pressure of oxygen in arterial blood*)

PEF - vršni ekspiratorni protok (engl. *Peak Expiratory Flow*)

RER - omjer respiracijske izmjene (engl. *Respiratory Exchange Ratio*)

RV - rezidualni volumen

SaO<sub>2</sub> - sadržaj kisika u arterijskoj krvi

SŽS - središnji živčani sustav

TLC - ukupni plućni kapacitet (engl. *Total Lung Capacity*)

TLESR - prolazna relaksacija donjeg ezofagusnog sfinktera (engl. *Transient Relaxation of Lower Esophageal Sphincter*)

TM - tjelesna masa

TV - tjelesna visina

VA - alveolarni volumen

VCD - laringizam(engl. *vocal cord dysfunction*),

VCO<sub>2</sub> - izlučivanje ugljičnog dioksida

VD - volumen mrtvog prostora

VE - minutna ventilacija

VE<sub>peak</sub> - minutna ventilacija postignuta tijekom maksimalnog radnog opterećenja

VO<sub>2</sub> - ukupna potrošnja kisika

VO<sub>2</sub>max - maksimalni primitak kisika

VT - volumen disanja (engl. *tidal volume*)

## **Popis tablica**

Tablica 1. Simptomi i znakovi GERB-a po organskim sustavima

Tablica 2. Uzroci nepodnošenja napora kod djece i adolescenata

Tablica 3. Indikacije za izvođenje CPET-a

Tablica 4. Karakteristike demografskih obilježja ispitanika (N=98) prema skupinama

Tablica 5. Rezultati 24-satne pH-metrije jednjaka prema skupinama (N=98)

Tablica 6. Rezultati mjerenja difuzijskog kapaciteta pluća za CO prema skupinama (N=98)

Tablica 7. Rezultati početne spirometrija prema skupinama (N=98)

Tablica 8. Pojavnost naporom inducirane bronhokonstrikcije (pad FEV1 $\geq$ 10%) nakon učinjene spiroergometrije prema skupinama (N=98)

Tablica 9. Pojavnost prijevremenog prekida spiroergometrijskog testiranja zbog subjektivnih tegoba

Tablica 10. Pojavnost pojedinih subjektivnih tegoba koji su doveli do prijevremenog prekida spiroergometrijskog testiranja među ispitanicima koji su prekinuli test zbog subjektivnih tegoba (N=42)

Tablica 11. Rezultat multivarijatne logističke regresijske analize povezanosti kašlja kao tegobe koja je dovela do prijevremenog prekida spiroergometrijskog testiranja sa statistički značajnim prediktivnim varijablama (broja refluksa, stupnja opterećenja i PEF)

Tablica 12. Rezultat multivarijatne logističke regresijske analize povezanosti zaduhe kao tegobe koja je dovela do prijevremenog prekida spiroergometrijskog testiranja sa statistički značajnim prediktivnim varijablama (MEF<sub>75</sub>, centila BMI, maksimalnog VCO<sub>2</sub> i krvnog tlaka prije testa opterećenja)

Tablica 13. Rezultat multivarijatne logističke regresijske analize povezanosti stridora kao tegobe koja je dovela do prijevremenog prekida spiroergometrijskog testiranja sa statistički značajnim prediktivnim varijablama (MET i dišne rezerve)

Tablica 14. Spiroergometrijski parametri u ispitivanim skupinama



## Popis slika

Slika 1. Prikaz sustava za izvođenje spiroergometrije

Slika 2. Wassermanovi zupčanici (preuzeto iz Wasserman K, Hansen J, Sue D, Casaburi R, Whipp B. Principles of Exercise Testing and Interpretation. Philadelphia, Pa: Lea & Febiger; 1999.)

Slika 3. Vrijednosti forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC) prije izvođenja tjelesnog opterećenja te nakon završetka opterećenja u 1', 3', 5', 10', 15', 20' i 30'

Slika 4. Vrijednosti forsiranog ekspiracijskog volumena u 1. sekundi ( $FEV_1$ ) prije izvođenja tjelesnog opterećenja te nakon završetka opterećenja u 1', 3', 5', 10', 15', 20' i 30'

Slika 5. Vrijednosti Tiffeneauovog indeksa ( $FEV_1/FVC$ ) prije izvođenja tjelesnog opterećenja te nakon završetka opterećenja u 1', 3', 5', 10', 15', 20' i 30'

Slika 6. Vrijednosti  $MEF_{25}$  prije izvođenja tjelesnog opterećenja te nakon završetka opterećenja u 1', 3', 5', 10', 15', 20' i 30'

Slika 7. Vrijednosti  $MEF_{50}$  prije izvođenja tjelesnog opterećenja te nakon završetka opterećenja u 1', 3', 5', 10', 15', 20' i 30'

Slika 8. Vrijednosti  $MEF_{75}$  prije izvođenja tjelesnog opterećenja te nakon završetka opterećenja u 1', 3', 5', 10', 15', 20' i 30'

Slika 9. Vrijednosti vršnog ekspiracijskog protoka (PEF) prije izvođenja tjelesnog opterećenja te nakon završetka opterećenja u 1', 3', 5', 10', 15', 20' i 30'

## 1. UVOD

## **1.1. Gastroezofagusna refluksna bolest**

Gastroezofagusni refluks (GER) je nevoljno vraćanje želučanog sadržaja u jednjak i fiziološka je pojava u svim dobnim skupinama, koja se u vidu kratkotrajnih epizoda pojavljuje tijekom cijelog dana, osobito nakon obroka (1). Većina epizoda GER-a kod zdravih ispitanika javljaju se postprandijalno, traju manje od 3 minute te prolaze asimptomatski ili uzrokuju blage simptome (2). Iako su povremene epizode refluksa fiziološke, fenomen postaje patološki, ako kao posljedica tog refluksa nastane oštećenje sluznice jednjaka odnosno pojava komplikacija ili simptomi bolesti koji utječu na kvalitetu života (3). Tada govorimo o gastroezofagusnoj refluksnoj bolesti (GERB), entitetu na koji nas upućuje anamneza i klinički pregled, a sumnju potvrđujemo dijagnostičkim pretragama ovisno o dobi i vodećem simptomu.

### **1.1.1. Epidemiologija**

Epidemiološki podaci o GERB-u su ograničeni zbog neujednačenog pristupa osnovnoj definiciji bolesti. Dent i suradnici su revidirali studije o GERB-u na temelju kojih su procijenili njegovu učestalost (prema simptomima - najmanje jednom tjedno žgaravica i/ili regurgitacija želučanog sadržaja): u zapadnoj Europi i Sjevernoj Americi oko 10 do 20% te manje od 5% u azijskim zemljama (4). Što se tiče naše države, Pulanić je objavio podatke kod 2300 odraslih osoba koji su pokazali da je 6% imalo minimalno jednom tjedno žgaravicu ili regurgitaciju, a njih 25% barem jednom mjesečno iste simptome (5). Drugi problem u određivanju učestalosti GERB-a jest u tome što se ne javljaju svi bolesnici liječniku zbog tegoba, a dio njih pokušava riješiti tegobe uzimanjem bezreceptnih lijekova (4). Što se tiče pedijatrijske populacije, Nelson i suradnici su u studiji presjeka (6) kroz populaciju provedenoj u Sjedinjenim Američkim Državama kod djece od 3-17 godina prikazali učestalost simptoma koji upućuju na GER (žgaravica, bol u epigastriju, regurgitacija) od 1.4 do 8.2%. U toj studiji najčešće su zabilježeni simptomi bolova u trbuhu, 23.9% roditelja djece u dobi od 3-9 godina te 14.7% roditelja djece u dobi od 10-17 godina te 27.9% djece u dobi od 10-17 godina (6). Doima se da je pojavnost GERB-a u porastu diljem svijeta, iako je nejasno da li taj porast odražava sve veću dostupnost dijagnostike ili drugih uvjeta koji potiču GERB (7).

Što se tiče genetskih čimbenika, otkriven je genetski lokus koji pridonosi riziku za teški oblik GERB-a, poznat kao GERD1 smješten na 13q14 kromosomu (8). Velika studija

koja je uključivala blizance (*Swedish Twin Registry*) u dobi od 55 godina i starije je prikazala veću podudarnost javljanja simptoma GERB-a kod jednojajčanih u odnosu na dvojajčane blizance, upućujući na genetski utjecaj u etiologiji bolesti (9). Druga epidemiološka i genetska istraživanja sugeriraju na moguću nasljednost GERB-a i njegovih komplikacija, uključujući erozivni ezofagitis, Barrettov jednjak i adenokarcinom jednjaka (9-11).

Pedijatrijska populacija s povećanim rizikom od GERB-a uključuje bolesnike s neurološkim poremećajima, kroničnim bolestima pluća (bronhopulmonalna displazija, idiopatska intersticijska fibroza, cistična fibroza), hijatalnom hernijom, ahalazijom, pretilošću, kao i bolesnike kod kojih je izveden kirurški zahvat na jednjaku zbog atrezije jednjaka (12).

### 1.1.2. Etiologija

Mehanizmi uključeni u patogenezu GERB-a su višestruki i uključuju (13):

- a) motorne nepravilnosti, poput oslabljenog tonusa donjeg ezofagealnog sfinktera (LES, od engl. *Lower Esophageal Sphincter*) u mirovanju;
- b) prolazne relaksacije LES-a (TLESR, od engl. *Transient lower esophageal sphincter relaxation*);
- c) oslabljeni klirens kiseline u jednjaku;
- d) odgođeno pražnjenje želučanog sadržaja;
- e) anatomske čimbenike, poput hijatalne hernije;
- f) visceralnu preosjetljivost;
- g) oslabljenu otpornost sluznice.

LES zajedno s intraabdominalnim dijelom jednjaka, dijafragmalnim nitima, frenoezofagealnim ligamentom i Hissovim kutom predstavlja antirefluksnu barijeru. U stanju mirovanja, tonus LES-a je 15 do 30 mmHg viši od tlaka želuca (13). Fiziološki, relaksacija LES-a, prije kontrakcije jednjaka dopušta prolaz jednjačnog sadržaja u želudac. Neki bolesnici s GERB-om imaju stalno slab, nizak tonus LES-a, što dovodi do refluksa svaki put kada želučani tlak postane veći od tonusa LES-a (13). Obično se događa kada tlak LES-a bude manji od 6 mmHg (14). Kronično smanjen tonus LES-a u mirovanju obično je povezan s teškim ezofagitisom, ezofagealnim strikturama i Barrettovim jednjakom (13). Čimbenici koji smanjuju tonus LES-a uključuju hormone (kolecistokinin, progesteron u trudnoći) (15), lijekove (nitrati, blokatori kalcijjskih kanala), konzumiranje masne hrane i čokolade (16) te navike poput pušenja, konzumiranje kave i alkoholnih pića (17).

TLESR nastaje bez prethodne kontrakcije ždrijela i bez propulzivne peristaltike jednjaka i traje između 30 do 60 sekundi (5). Neurofiziološke studije upućuju da je TLESR visceralni refleks s vagalnim aferentnim i eferentnim putovima koji prenose informaciju do i od dorzalne jezgre vagusa (18). Širenje kardije želuca uzrokuje aferentni impuls koji se šalje u mozak, koji nakon obrade informacija šalje eferentni motorički signal koji uzrokuje opuštanje LES, inhibiciju kraka ošita i sekundarnu peristaltiku jednjaka (19). Kod zdravih ispitanika, GER se javlja samo tijekom TLESR i gutanjem-potaknute relaksacije LES-a (20), dok kod bolesnika s GERB-om, TLESR je uključen u 48-73% refluksnih epizoda (21). Također bolesnici s GERB-om imaju jednaku učestalost TLESR u usporedbi sa zdravim ispitanicima, ali imaju veći postotak TLESR povezanih s refluksom (21).

Odstranjivanje kiseline iz jednjaka je važan zaštitni mehanizam koji započinje peristaltikom jednjaka (volumni klirens), a završava titracijom preostale kiseline bikarbonatima iz progutane sline (pH 7.8 - 8.0) (5,13). Disfunkcija peristaltike je obilježena nepravilnom peristaltikom i kontrakcijama niskih amplituda (<30 mmHg) što dovodi do nepotpunog pražnjenja jednjaka (13). Također smanjeno izlučivanje sline tijekom noći ili uzrokovano pušenjem, primjenom antikolinergika dovodi do produljenog kontakta kiseline sa sluznicom jednjaka (22). Kod bolesnika s GERB-om klirens kiseline je dva do tri puta dulji u odnosu na ispitanike bez GERB-a (23).

Odgodeno pražnjenje želuca vjerojatno doprinosi patogenezi GERB-a kod manjeg broja bolesnika, prvenstveno povećanom količinom dostupnog refluksnog sadržaja i uzrokovanjem distenzije želuca (13).

Hijatalna hernija (stalni ili povremeni prolaps dijela želuca u prsni koš kroz ezofagealni hijatus dijafragme) otežava normalno pražnjenje jednjaka zbog čega je produženo vrijeme izloženosti sluznice jednjaka kiselinu pogotovo u ležećem položaju. Ona nije inicijalni uzrok nastanka GERB-a, ali doprinosi kronicitetu bolesti. Prisutna je u više od 90% bolesnika s teškim erozivnim ezofagitisom, osobito ako su prisutne komplikacije poput striktura jednjaka i Barrettovog jednjaka (13).

Neki bolesnici s GERB simptomima imaju preosjetljivost na bol u odsutnosti pretjerane izloženosti jednjaka kiselinu (13). Trimble i suradnici (24) su uspoređivali podnošenje širenja jednjaka balonom kod 20 bolesnika s GERB simptomima koji su imali normalni nalaz 24-satne pH-metrije jednjaka, ali kod kojih je indeks simptoma za refluksne događaje bio 50% ili veći, sa zdravim ispitanicima. Proučavana grupa je pokazala nižu granicu i za početnu percepciju ezofagealne distenzije i za stupanj nelagode u odnosu na

zdrave ispitanike (24). Podležeci mehanizam je još uvijek nejasan, ali vjeruje se da je uključeno promijenjeno procesuiranje senzornih signala u mozgu (25).

Sluznica jednjaka sadrži nekoliko strukturalnih i funkcionalnih dijelova koji služe kao obrana protiv štetnih luminalnih tvari, a dijeli se na preepitelnu, epitelnu i postepitelnu obranu (12). Preepitelna obrada, sluz i bikarbonati te zaštitni čimbenici rasta (epidermalni čimbenik rasta, prostaglandin E<sub>2</sub>) su slabije razvijeni u jednjaku (5). Epitelna barijera sastoji se višeslojnog pločastog epitela čiji integritet je od velikog značaja u obrani od štetnih noksi. Kiselina razara međustanične sveze i tako omogućava prodor vodikovih iona i zakiseljavanje međustaničja. Međustanični prostori se šire, a kad se iscrpi puferska sposobnost međustaničnog prostora dolazi do zakiseljavanja citosola (13). Funkcionalna sastavnica epitelne obrane jednjaka uključuje dva pH aktivna ionska izmjenjivača na staničnoj membrani čime se odstranjen vodikov ion neutralizira bikarbonatima u krvi (5). Glavni čimbenik postepitelne obrane je dobra opskrba jednjaka krvlju čime je osim odstranjivanja metaboličkih proizvoda osigurana i opskrba jednjaka kisikom i hranjivim tvarima potrebnim za metaboličke procese (5).

### **1.1.3. Klinička slika**

Osnovni simptomi i znakovi GERB-a ovise o dobi djeteta, ali i zahvaćenosti organskog sustava (Tablica 1). Simptomi i znakovi GERB-a mogu biti različite jačine i ne koreliraju uvijek sa stupnjem oštećenja sluznice jednjaka.

Tablica 1. Simptomi i znakovi GERB-a po organskim sustavima (26)

Probavni sustav	Dišni sustav	Ostalo
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bljuckanje</li> <li>• Odbijanje hrane</li> <li>• Povraćanje</li> <li>• Zastoj na tjelesnoj masi</li> <li>• Retrosternalna bol ili bol u epigastriju</li> <li>• Žgaravica</li> <li>• Hematemeza, melena</li> <li>• Ezofagitis</li> <li>• Striktura ezofagusa</li> <li>• Baretov ezofagitis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apneje</li> <li>• Kronični kašalj</li> <li>• Promuklost, stridor</li> <li>• Noćni napadaji otežanog disanja</li> <li>• Ponavljajući <i>wheezing</i></li> <li>• Hrkanje</li> <li>• Kronični sinusitis</li> <li>• Laringitis</li> <li>• Ponavljajuće upale pluća</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Epizode cijanoze</li> <li>• Nemir, plač</li> <li>• Apneja ili sindrom izbjegnute dojenačke smrti</li> <li>• Erozija zubne cakline</li> <li>• Sideropenična anemija</li> <li>• Hipoproteinemija</li> <li>• Tortikolis i opistotonička izvijanja (Sandifer-Sutcliffe sindrom)</li> </ul>

U djece do druge godine života češći su simptomi poput regurgitacije, povraćanja, otežanog gutanja, nenapredovanja u tjelesnoj masi, apnejama, ponavljajućih laringitisa. U adolescenata je kao i u odrasloj populaciji, češći „tipični refluksni sindrom“ kojeg odlikuju simptomi od strane probavnog sustava.

Prema Montrealskom konsenzusu o definiciji i klasifikaciji gastroezofagusnog refluksa kliničke manifestacije se dijele na ezofagealne (tipične) i ekstraefagealne (atipične) (27). Ekstraefagusna refluksna bolest, poznata i kao laringofaringealni refluks (LPR), predstavlja povrat želučanog sadržaja iz želuca kroz jednjak u farinks i larinks gdje ostvarujući blizak kontakt s tkivom gornjeg dišnog sustava, može biti uzrokom različitih respiratornih simptoma (28). U tom smislu kod starije djece i adolescenata se češće javljaju kronični kašalj, kronično „čišćenje“ grla, promuklost, postnazalna sekrecija, bol u grlu, pečenje u ustima, osjećaj „knede u grlu“ te laringospazmi. Točna učestalost LPR-a u pedijatrijskoj populaciji nije poznata, ali se pretpostavlja da jedno od petoro djece boluje od LPR-a (29).

#### 1.1.4. Dijagnostika

Za većinu tipičnih GERB simptoma poput žgaravice, substernalne ili retrosternalne boli s ili bez regurgitacije, detaljna anamneza i klinički pregled su dovoljni za postavljanje

radne dijagnoze (30). Postupnik dijagnostike GERB-a ovisi o kliničkoj slici, dobi bolesnika, ali i dostupnosti dijagnostičkih postupaka.

Danas dostupni dijagnostički postupci uključuju:

- 24-satna pH-metrija jednjaka
- više kanalna intraluminalna impedancija jednjaka s 24-satnom pH-metrijom
- manometrija jednjaka
- ezofagoskopija i laringotraheobronhoskopija
- radiološke kontrastne pretrage
- analiza tekućine iz uha, broha i jednjaka
- antisekrecijska terapija „ex iuvantibus“

24-satna pH-metrija jednjaka se još uvijek smatra zlatnim standardom u dijagnostici GERB-a posebice u stanjima kada je ezofagoskopski nalaz neupadan (nema promjena na sluznici jednjaka), a bolesnik ima ekstraefagealne simptome koji upućuju na GERB. Intraluminalna pH-metrija mjeri učestalost i trajanje epizoda GER-a u jednjak. Danas je dostupna u nekoliko oblika:

1. Konvencionalna 24-satna pH-metrija jednjaka kateterom – koristi fleksibilni kateter sa staklenim ili antimonskim senzorom, u kateter ugrađenu ili vanjsku referentnu elektrodu, aparat za snimanje te kompjuterski program za obradu dobivenih podataka. Ova nam metoda omogućava utvrđivanje kiselih refluksa ( $\text{pH} \leq 4$ ) u različitim položajima tijela, povezanost refluksa s obrocima i korelaciju refluksa s kliničkim simptomima. Osjetljivost i specifičnost metode ovisi o proučavanom entitetu. U slučaju bolesnika s endoskopski dokazanim ezofagitisom osjetljivost iznosi 77%-100%, a specifičnost 85%-100%. U slučaju endoskopski negativnog GERB-a osjetljivost metode je 0%-71%, a specifičnost 85%-100% (31).
2. Bežična pH-metrija pomoću ezofagusne kapsule (tzv. BRAVO sustav) koja ima antimonsku elektrodu s unutarnjom referencijom, bateriju, radio frekventni odašiljač i vanjski prijemnik koji bilježi promjene pH jednjaka svakih 6 sekundi (32). Prednost je mogućnost snimanja tijekom duljeg vremenskog perioda, a zbog fiksacije kapsule u sluznicu jednjaka izbjegnuto je sklizanje u želudac. Nedostaci metode su cijena sustava te nužnost endoskopije za postavljanje sustava (30).



Kombiniranom više kanalnom intraluminalnom impedancijom s 24 satnom pH-metrijom omogućeno je da se uz precizno evidentirane refluksne epizode točno određuje njihov sadržaj (zrak, tekućina, mješavina zraka i tekućine), visina dosega refluksiranog sadržaja i čišćenje iz jednjaka te vremenska povezanost između simptoma i refluksnih epizoda (33). Također je moguće odrediti pH vrijednost refluksnih događaja čime se razlikuju kiseli ( $\text{pH} \leq 4$ ), slabo kiseli ( $\text{pH} 4-7$ ), nekiseli tzv. slabo alkalni ( $\text{pH} \geq 7$ ) refluksni događaji. Metoda se temelji na mjerenju promjene otpora pri prolasku tekućine, plina ili oboje kroz ispitivani segment jednjaka. Izvodi se postavljanjem izoliranih elektroda koje u dodiru sa sluznicom jednjaka zatvaraju strujni krug.

Manometrija jednjaka služi za mjerenje tlakova u jednjaku tijekom mirovanja i gutanja. Rezultati nisu osjetljivi niti specifični za GERB, ali su korisni u dijagnosticiranju poremećaja motiliteta jednjaka (ahalazija) u bolesnika koji nemaju terapijski odgovor na antisekretornu terapiju i koji imaju negativan nalaz gastroskopije (1).

Radiološke kontrastne pretrage služe za prikaz ezofagusa i gornjeg probavnog trakta kod djece s povraćanjem i disfagijom kako bi se procijenila ahalazija, strikture jednjaka i stenoza, hijatalna hernija ili intestinalna opstrukcija (1).

Ezofagoskopija s biopsijom jednjaka može biti korisna u procjeni upale sluznice jednjaka koja se može pripisati GERB-u, kao i za isključivanje ostalih stanja sa simptomima koji mogu oponašati GERB, poput eozinofilnog ezofagitisa (13). Endoskopski vidljive lezije sluznice su najpouzdaniji dokaz refluksnog ezofagitisa (1). Međutim, odsutnost histoloških promjena ne isključuje GERB. Biopsija je važna za otkrivanje ili isključivanje ostalih uzroka ezofagitisa i otkrivanja i praćenja Barrettovog jednjaka i njegovih komplikacija (1).

Laringotraheobronhoskopija procjenjuje vidljive znakove koji su povezani s ekstraefagealnim GERB-om poput posteriorne laringealne upale i čvorova na glasnicama. Ona također dopušta dijagnozu tihe aspiracije (tijekom gutanja ili tijekom refluksa) na temelju nalaza bronhoalveolarnog lavata s posljedičnom kvantifikacijom makrofaga ispunjenih lipidima. Nalaz analize tekućine iz jednjaka i bronha koja sadrži laktozu, pepsin i makrofage ispunjene lipidima upućuju na GER, ali nisu dokaz istog (1).

Radiološke kontrastne pretrage sedanas zbog male osjetljivosti i specifičnosti, uz štetni učinak zračenja, koriste samo pri sumnji na anatomske anomalije (hijatalna hernija, strikture jednjaka).

Empirijska antirefluksna terapija, korištenjem visokih doza inhibitora protonske pumpe (IPP) u vremenski ograničenom trajanju, pokazala se kao učinkovita strategija za dijagnozu u odraslih, posebice vezano uz trošak (*cost-benefit*) dijagnostičkih postupaka u zdravstvenom

sustavu. Kod starije djece i adolescenata je opravdana u trajanju do četiri tjedna. Međutim, povlačenje simptoma ne potvrđuje dijagnozu jer se simptomi mogu spontano povući ili je pak moguć „placebo učinak“ (1). Neuspjeh primijenjene IPP terapije ili potreba za liječenjem kroz dulji vremenski period zahtijeva formalnu dijagnostičku procjenu.

### **1.1.5. Diferencijalna dijagnoza**

Diferencijalna dijagnoza ovisi o predomirajućim simptomima. Ako je povraćanje vodeći simptom u diferencijalnoj dijagnozi valja misliti na anatomske anomalije, poremećaje motiliteta probavne cijevi (ahalazija, gastropareza, miopatija ili neuropatija tankog crijeva), alergiju na hranu ili metaboličke poremećaje. U bolesnika s predomiranjem boli u trbuhu i iza prsne kosti dolaze u obzir ulkusna bolest, kostohondritis, srčana bol, a pri prevladavanju simptoma dišnog sustava u diferencijalnoj dijagnozi treba razmotriti anatomske promjene i malformacije dišnog sustava, aspiraciju stranog tijela te laringomalaciju (26).

### **1.1.6. Liječenje**

Početno liječenje je promjena životnog stila i navika, koje mogu znatno poboljšati, a dokazano je da mogu i kompletno izliječiti bolesnika (34). Preporuke ovise o dobi bolesnika. U veće djece i odraslih uključuju: smanjiti prekomjernu tjelesnu masu, povećati unos hrane bogate vlaknima, smanjiti unos masne i začinjene hrane, slatke hrane, gaziranih pića, slatkih sokova, izbjegavati namirnice koje izazivaju tegobe, izbjegavanje obroka prije odlaska na spavanje, spavati na povišenom uzglavlju, povećati tjelesnu aktivnost, izbjegavati naporno vježbanje, izbjegavati pušenje, smanjiti unos kofeina (35).

Ako higijensko-dijetetske („antirefluksne“) mjere ne poluče željeni rezultat potrebno je farmakološko liječenje (25). Svrha glavnih farmakoloških mogućnosti za liječenje GERB-aje smanjiti izloženost jednjaka kiseline bilo putem neutralizacije kiseline iz želuca ili smanjenjem njezine sekrecije ili oblaganjem sluznice. U skupinu lijekova prvog izbora pripadaju inhibitori protonske pumpe (IPP), koji su na hrvatskome tržištu dostupni kao omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol i esomeprazol. Ti lijekovi djeluju na vodik/kalij-ATP-azu ( $H^+/K^+-ATP$ -azu) parijetalne stanice želučane sluznice (tzv. protonsku crpku) i gotovo potpuno blokiraju sekreciju želučane kiseline. Antagonisti histaminskih ( $H_2$ )

receptora (ranitidin, famotidin) se vežu za H<sub>2</sub>-receptore parijetalnih stanica želuca što dovodi do smanjenja sekrecije želučane kiseline. Iako djeluju relativno brzo (24 sata), nedostatak je razvoj tahifilaksije (1). Među prokineticima prethodno se propisivao cisaprid čija je primjena zbog svojih nuspojava (produljuje QT interval u EKG-u i povezuje se s nastankom težih srčanih aritmija) danas nije opravdana (1). Danas je u primjeni prokinetik domperidon koji inhibicijom učinka dopaminskih D<sub>2</sub>-receptora dovodi do povećanja peristaltičke amplitude jednjaka, podizanja tlaka LES-a, poboljšava pražnjenje želuca, ali nemaju utjecaj na pokretljivost tankog i debelog crijeva, a zbog blokiranja D<sub>2</sub> – receptora u kemoreceptorskoj okidačkoj zoni (area postrema) ima jaki antiemetogeni učinak. Aktualne smjernice više ne preporučuju kroničnu terapiju antacidima (aluminij hidroksid, magnezij hidroksid) za liječenje GERB-a zbog mogućih nuspojava (konstipacija kod davanja aluminijevog hidroksida, odnosno proljev kod primjene magnezijevog hidroksida). Međutim njihovo propisivanje nije isključeno ako je kontrolirano i u kratkom razdoblju (36,37).

U težim slučajevima dolazi u obzir i kirurško liječenje (otvorena ili laparoskopska fundoplikacija po Nissenu). Indikacija postoji samo u one djece koje imaju životno ugrožavajuće komplikacije GERB-a ili stupanj bolesti koji značajno smanjuje njihovu kvalitetu života unatoč maksimalnoj medikamentoznoj terapiji (38).

## 1.2. Astma

Astma je heterogena bolest obilježena kroničnom upalom dišnih putova promjenjivog intenziteta. Kronična upala izaziva pojačanu reaktivnost dišnih putova koja dovodi do ponavljajućih epizoda piskanja, zaduhe, napetosti u prsnom košu i kašlja, osobito noću i/ili u rano jutro te varijabilnim smetnjama u protoku zraka (39).

Astma je jedna od najčešćih kroničnih bolesti širom svijeta i najčešća kronična bolest u djece, a znači veliki socijalni i ekonomski teret za gospodarstvo svake zemlje. Učestalost simptoma astme u pedijatrijskoj populaciji se kreće od 1-18% (39). Prema najopsežnijoj epidemiološkoj studiji o prevalenciji atopijskih bolesti i astme u djece (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) (40) prevalencija piskanja za posljednjih 12 mjeseci u skupini djece u dobi od 13 do 14 godina varira od 2.1% do 32.2% u različitim populacijama, s najnižom prevalencijom u Indoneziji, Albaniji, Rumunjskoj i Grčkoj, a najvišom u Velikoj Britaniji, Novom Zelandu i Australiji. Rezultati takve studije provedene u našoj državi su pokazali učestalost sipnje u posljednjih 12 mjeseci kod školske djece u Zagrebu u dobi od 10 do 11 godina od 6.02% (41), u Primorsko-goranskoj županiji u djece u dobi od 6 do 7 godina

9.7%, a u djece u dobi od 13 do 14 godina 8.4% (42) dok je za djecu u Međimurskoj županiji, u dobi od 12 do 14 godina učestalost 5.11% (43). Epidemiološka istraživanja astme u odrasloj populaciji također pokazuju porast prevalencije, ali ne tako značajan kao u djece. Studija ECRHS (*European Community Respiratory Health Survey*) je uključivala osobe u dobi od 20 do 44 godina, iz 13 centara u 10, pretežno europskih zemalja, pokazala je najvišu učestalost astme u Australiji, Novom Zelandu i Velikoj Britaniji (8-11.9%), a najniža u Estoniji, Italiji i Grčkoj (2-2,9%) (44).

Dijagnoza astme se postavlja na temelju anamneze koja uključuje prisutnost sljedećih simptoma: kašalj, pritisak i/ili zviždanje u prsima, pozitivnu obiteljsku anamnezu u smjeru atopije. Od dijagnostičkih pretraga izvodi se alergološko testiranje i mjerenje plućne funkcije: spirometrija u djece starije od 4 godine. Spirometrijska procjena trebala bi biti početna funkcionalna procjena pri utvrđivanju dijagnoze ove bolesti i treba se provesti prije uvođenja inicijalne terapije kako bi se utvrdila prisutnost i težina prisutne početne bronhopneumonije (45). U astmi nalaz spirometrije tipično pokazuje opstruktivnu krivulju. Također je potrebno učiniti bronhodilatatorski test, farmakodinamski test kojim se mjeri reverzibilnost forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi (FEV<sub>1</sub>) nakon primjene bronhodilatatora. Pozitivnim testom se smatra porast FEV<sub>1</sub> za 12% i 200 mL. Međutim, spirometrija u granicama normale ne isključuje astmu jer je za većinu bolesnika tipično da su između napadaja klinički i spirometrijski nalazi uredni. Za ispitivanje bronhalne hiperaktivnosti može se učiniti nespecifični bronhoprovokacijski test metakolinom. Negativan nalaz ne isključuje astmu, a pozitivan je samo u skladu s astmom jer bronhalnu hiperaktivnost mogu imati i druge bolesti poput cistične fibroze ili alergijskog rinitisa. U novije vrijeme u kliničkoj praksi dostupna je impulsna oscilometrija (IOS) koja na neinvazivan način s minimalno potrebnom suradnjom mjerenjem plućne impedancije, također objektivno mjeri plućnu funkciju (46). Bronhodilatatorni test moguće je provesti i uz mjerenje plućne funkcije IOS-om (47).

U diferencijalnoj dijagnostici astme u djece valja misliti na bronhopneumonije inducirane virusima, bronhopulmonalnu displaziju, GERB, strano tijelo u donjem dišnom sustavu, cističnu fibrozu, sindrom nepokretnih cilija, laringizam (VCD, *vocal cord dysfunction*), morfološke probleme kompresije ili opturacije lumena (39).

Terapija astme ovisi o jačini izraženih simptoma i poremećaju plućne funkcije (39). Medikamentozna terapija uključuje inhalacijske kortikosteroide, kombinaciju inhalacijskih kortikosteroida i simpatikomimetika dugog djelovanja te oralnu primjenu antagonista leukotriena, a u težim slučajevima oralnu primjenu kortikosteroida ili humaniziranog IgE monoklalnog protutijela. Blaže egzacerbacije (pogoršanja) koja nastupaju unatoč

prikladnom liječenju, liječe se  $\beta_2$ -agonistima kratkog djelovanja, a teža stanja zahtijevaju povećanje osnovne terapije. Osim farmakoterapije važno je izbjegavanje dodira s uzročnim alergenima (ekspozicijska profilaksa), klimatsko liječenje i liječenje pridruženih popratnih bolesti poput alergijskog rinitisa, sinusitisa i GERB-a (39).

### 1.3. Plućni funkcijski testovi

#### 1.3.1. Spirometrija

Osnovna (temeljna) metoda mjerenja plućne funkcije jest spirometrija kojom se mjere plućni volumeni i kapaciteti koje je moguće izmjeriti maksimalnim izdahom do rezidualnog volumena (RV) nakon maksimalnog udaha do totalnog plućnog kapaciteta (TLC, od engl. *Total Lung Capacity*). Tijekom spirometrije bilježi se krivulja vrijeme-volumen i krivulja protok-volumen. Najjednostavniji i najčešće upotrebljavani spirometrijski parametri su vršni ekspiratorni protok (PEF, od engl. *Peak Expiratory Flow*), FEV<sub>1</sub> čija je varijabilnost samo 8%, forsirani vitalni kapacitet (FVC), te ekspiratorni protoci pri različitim plućnim volumenima: MEF<sub>75</sub> (maksimalni ekspiratorni protok pri 25% izdahnutog FVC), MEF<sub>50</sub> (maksimalni ekspiratorni protok pri 50% izdahnutog FVC), MEF<sub>25</sub> (maksimalni ekspiratorni protok pri 75% izdahnutog FVC) te MEF<sub>25-75</sub> (srednji ekspiratorni protok između 25% i 75% izdahnutog FVC).

Spirometrijsko mjerenje ima dobro utemeljeni protokol za kontrolu kvalitete te propisane odgovarajuće standarde, od kojih su posljednji objavljeni i aktualni standard za izvođenje spirometrijskog mjerenja propisala međunarodna stručna društva (*American Thoracic Society* [ATS] i *European Respiratory Society* [ERS]) (48). Prije testiranja treba prikupiti podatke o bolesniku (spol, dob, tjelesna visina i masa) koji su potrebni kako bi se njegovo mjerenje usporedilo s individualnim standardom (očekivanim vrijednostima za spol, dob, tjelesnu visinu i tjelesnu masu ispitanika). Spirometrijsko mjerenje izvodi se maksimalnim udahom do totalnog plućnog kapaciteta nakon kojega se uz kratko zadržavanje zraka (ne duže od 1 sekunde) ispuhne sav zrak iz pluća u usnik spirometra (zrak ne smije izlaziti kroz nos [ispitanik ima štipaljku na nosu] ili pored usnika). Nakon svakog pokušaja treba procijeniti tehniku izvođenja, trud bolesnika te moguće artefakte. Tehnički zadovoljavajuće spirometrijsko mjerenje treba napraviti 3 puta. Ta tri mjerenja trebaju biti konzistentna (reproducibilna) te se dva najbolja ne bi smjela razlikovati za više od 100 mL (za FVC i FEV<sub>1</sub>) odnosno 150 mL međusobno. Odabire se ono mjerenje koje ima najveći zbroj

FVC-a i  $FEV_1$  i koristi za interpretaciju (usporedbu s individualnim standardom), što je važno kako bi se mogao ispravno procijeniti učinak terapije u daljnjoj dijagnostici i u praćenju bolesnika.

Za kliničku procjenu bolesnika (procjenu bronhopneumonije) najvažnija je snižena vrijednost ( $<70\%$ ) omjera  $FEV_1$  i FVC ( $FEV_1/FVC$ ) koja ukazuje na prisutnost bronhopneumonije.  $FEV_1$  manji od  $80\%$  očekivanog također je pokazatelj opstrukcije uz istovremeno prisutan omjer  $FEV_1/FVC <70\%$ . Težina opstrukcije dijeli se na blagu ( $FEV_1$  70-80% očekivane vrijednosti, umjerenu ( $FEV_1$  60-69% očekivane vrijednosti), umjereno tešku ( $FEV_1$  50-59% očekivane vrijednosti) i tešku ( $FEV_1$  35-49% očekivane vrijednosti) te vrlo tešku ( $FEV_1 <35\%$  očekivane vrijednosti) (49).

### **1.3.2. Difuzijski kapacitet za ugljikov monoksid**

Difuzijski kapacitet pluća za ugljikov monoksid ( $DL_{CO}$ ) mjeri sposobnost prijenosa plina iz alveola u eritrocite kroz alveolarni epitel i endotel kapilara. U realnom vremenu,  $DL_{CO}$  je količina plina koja prijeđe opnu u jedinici vremena, pri gradijentu tlaka od 1 kPa, a izražava se u ml/min/mmHg i kao postotak od očekivane vrijednosti.  $DL_{CO}$  ne ovisi samo o površini i debljini alveolarno-kapilarne membrane već i o volumenu krvi u plućnim kapilarama te raspodjeli alveolarnog volumena ( $VA$ ) i ventilacije. Od nekoliko tehnika mjerenja (steady state, rebreathing i metoda jednog udaha), najviše se preporučuje metoda jednog udaha (50). Izvodi se tako da pacijent udiše smjesu plinova (0,3 volumni udio ugljičnog monoksida i oko 10 volumnog udjela helija) i zadrži dah barem 8 - 10 sekundi blizu TLC-a. Tijekom izdisaja uzorak alveolarnog plina se analizira na ugljični monoksid i helij (51). Iz razlike koncentracije ovih plinova prije i nakon izdaha određuje se alveolarni volumen i difuzijski kapacitet za CO (52).

$DL_{CO}$  mjeren metodom jednog udaha s CO ovisi o dostupnom VA (ovisi o razini plućne inflacije), distribuciji ventilacije i perfuzije unutar pluća, kapilarnom krvnom volumenu u plućima, koncentraciji hemoglobina i tlaku CO u krvi. Indikacije za njegovo izvođenje uključuju procjenu dispneje ili hipoksemije, emfizema, prisutnosti i praćenja intersticijske bolesti pluća, spirometrijski prisutnih restriktivnih smetnji ventilacije, plućne vaskularne bolesti kao i procjenu invaliditeta uzrokovanog plućnom bolesti (53). Raspon normalnih vrijednosti za  $DL_{CO}$  je širok; zbog toga njegova vrijednost više dobiva na značaju ako se izvede praćenje tog parametra u pojedinca u odnosu na jednostruko mjerenje (53).

Bolesti s nižim vrijednostima  $DL_{CO}$  uz uredne spirometrijske parametre su anemija, bolesti u kojima su primarno zahvaćene krvne žile pluća (primarna plućna hipertenzija, plućna embolija), intersticijske bolesti pluća u početnoj fazi, ali i Valsalvin manevar. S druge strane niže vrijednosti  $DL_{CO}$  uz opstruktivnu ili opstruktivno restriktivnu spirometrijsku krivulju vide se kod kombinirane plućne fibroze i emfizema, cistične fibroze, intersticijske plućne bolesti, kod bolesnika s kroničnom plućnom opstruktivnom bolesti, sarkoidoze (53). Niže vrijednosti  $DL_{CO}$  s restrikcijom se vide kod intersticijske plućne bolesti i pneumonitisa (53).  $DL_{CO}$  može biti viši od očekivane vrijednosti u bolesnika sa zatajivanjem srca, vjerojatno zbog povećanog plućnog venskog i arterijskog tlaka što dovodi do angažiranja dodatne plućne mikrocirkulacije (54).  $DL_{CO}$  je također povećan u bolesnika s policitemijom, djelomično zbog povećanog hematokrita i uključivanja krvožilne mreže što se događa zbog povećanog plućnog tlaka uslijed povećane viskoznosti krvi.  $DL_{CO}$  je povećan i u pacijenata sa intraalveolarnom hemoragijom jer eritrociti u alveolarnom prostoru mogu također apsorbirati CO.  $DL_{CO}$  je u granicama normale ili lagano snižen kod suženja dišnih putova, a može biti povišen u astmi, osobito udružen s porastom totalnog plućnog kapaciteta (50). RV izražen kao apsolutna vrijednost ili udio u ukupnom plućnom volumenu mjeran difuzijski u liječene djece s astmom može biti povišen, čak i pri urednom spirometrijskom nalazu, što ukazuje na prisutnosti značajnog stupnja hiperinflacije (52).

Nadalje, kod odraslih ispitanika nađene su dvije pozitivne korelacije između difuzijskog kapaciteta pluća i GERB-a (55,56). Slični rezultati objavljeni su i za pedijatrijsku populaciju gdje je utvrđena značajna obrnuta povezanost između  $DL_{CO}$  i refluksnih indeksa kod bolesnika sa kroničnim/rekurentnim laringitisom i GERB-om (57). U istoj studiji našli su da i kod bolesnika s nekontroliranom astmom i GERB-om nema značajne povezanosti između  $DL_{CO}$  i refluksnih indeksa (57).

#### **1.4. Utjecaj gastroezofagusnog refluksa na dišni sustav**

Postoje tri načina na koji GER može utjecati na respiratorni sustav:

1. Mikroaspiracija – pod tim pojmom se podrazumijeva inhalacija malih količina želučanog sadržaja u traheobronhalni sustav što dovodi do oslobađanja raznih medijatora upale i bronhospazam. Aspirirana tekućina može imati niski pH ( $pH \leq 4$ ) iz želuca ili slabo kiseli ( $pH$  4-7) ili alkalni pH ( $pH \geq 7$ ) kada refluksni sadržaj dolazi iz aklorhidričnih uvjeta (npr. atrofični gastritis, upotreba lijekova koji potiskuju izlučivanje kiseline) ili iz tankog crijeva. U eksperimentalnoj studiji, Jack i suradnici su na četiri bolesnika s astmom i GERB-om

istovremeno postavili pH sonde u dušnik i jednjak (58). Trideset i sedam refluksnih epizoda u trajanju duljem od pet minuta su izazvale prosječan pad PEF-a od 8 L/min, a tijekom pet od tih navedenih epizoda, došlo je i do pada trahealnog pH, što je bilo povezano sa smanjenjem vrijednosti PEF-a od 84 L/min (58). Nadalje, pepsin koji je prisutan u želučanom sadržaj je aktivan unatoč kiselom pH okružju te endocitozom ulazi u epitelne stanice gornjih dišnih putova, uzrokujući posljedično oštećenje epitela dišnih puteva (59).

2. Pojačani tonus vagusa - podražaj živca vagusa, koji inervira i probavni i respiracijski sustav, prenosi se u središnji živčani sustav (SŽS), a potom iz SŽS-a preko ogranaka istog živca, signal se prenosi u stijenku dišnih putova. Aferentni vagalni put u dišnom sustavu uzrokuje otpuštanje medijatora upale, a eferentni put uzrokuje povećanje bronhalne reaktivnosti djelovanjem na glatke mišiće bronha i pojačanu propustljivost kapilara čime potiče upalu, edemi i sekreciju bronhalne sluzi (60). Naime, traheobronhalno stablo i jednjak imaju zajedničko embrionalno izvorište pred crijevo i autonomnu vagusnu inervaciju; transkripcijski čimbenik, koji je ograničen na dišni sustav, izražen je u distalnom dijelu jednjaka; vazoaktivni intestinalni peptid i nitrozni oksid neuroni jednjaka projiciraju aksone prema mišiću dušnika što čini lokalni aksonski refleksi mehanizam (61,62). Navedeno se u ljudi može provjeriti Bernsteinovim testom koji se izvodi naizmjenično ulijevanjem fiziološke otopine ili 0.1 molarne otopine hidroklorične kiseline u srednji dio jednjaka putem nazogastrične sonde ili manometrijom. Pozitivnim testom se smatra ako pacijent javlja simptome nakon instilacije kiseline, a ne fiziološke otopine. U studiji Mansfielda i suradnika petnaest astmatičara s GERB-om su podvrgnuti Bernsteinovom testu. Rezultati studije su pokazali povećan otpor protoku zraka u dišnim putovima tijekom prisutnosti simptoma GERB-a, a po prestanku simptoma povratak parametara plućne funkcije na početne vrijednosti, što bi moglo upućivati na značajnu ulogu refleksne putove u patogenezi bronhokonstrikcije (63). Schan i suradnici su Bernsteinovim testom utvrdili smanjenje vrijednosti PEF-a tijekom infuzije kiseline u jednjak kod sve četiri skupine ispitanika (astmatičara s GERB-om, astmatičara, bolesnika s GERB-om i kontrolnoj skupini) (64). Mjere poduzete za poboljšanje klirensa jednjaka rezultirale su poboljšanjem PEF-a u svim skupinama osim kod astmatičara s GERB-om koji su imali daljnje smanjivanje PEF-a. Ovi učinci nisu ovisili o pozitivnosti Bernsteinovog testa ili proksimalnoj izloženosti jednjaka kiselinom (koja je preduvjet za mikroaspiraciju). Herve i suradnici su pokazali da je kod astmatičara koji su tijekom izvođenja Bernsteinovog testa primili infuziju kiseline u jednjak bila potrebna manja doza metakolina za postizanje 20%-tnog pada FEV<sub>1</sub> (povećana bronhalna reaktivnost), u usporedbi s astmatičarima koji su primali infuziju fiziološke otopine (65).



Učinak je bio blokiran primjenom atropina što upućuje da refluks može izazvati pojačanu bronhalnu reaktivnost, vjerojatno putem vagalnih mehanizama (66).

Pojava respiratornih simptoma nakon izlaganja jednjaka kiselini mora biti isključivo posljedica bronhokonstrikcije. Tako izlaganje jednjaka kiselom sadržaju može dovesti do povećane frekvencije disanja i minutne ventilacije, osobito u bolesnika s pozitivnim Bernsteinovim testom (67), što sugerira da povećana minutna ventilacija može biti odgovorna za pogoršanje simptoma bolesti dišnog sustava, bez pogoršanja plućne funkcije. Međutim, navedena studija nije uključivala astmatičare pa je upitna primjenjivost rezultata na toj skupini bolesnika.

3. Pojačana bronhalna reaktivnost- GER može uzrokovati pojačanu bronhalnu reaktivnost što se vidi iz sljedećih studija: kod 105 astmatičara, stupanj bronhalne reaktivnosti korelirala je s brojem refluksnih epizoda tijekom 24-h pH monitoriranja jednjaka (68). Kod neastmatičara s GER simptomima, 40% bolesnika s ezofagitisom je imao hiperaktivnost bronha u odnosu na 7% onih bez ezofagitisa. Nakon šestomjesečne terapije IPP-om učestalost pozitivnih metakolinskih testova se smanjila na 13% kod bolesnika s ezofagitisom (69).

#### **1.4.1. Povezanost GERB-a i astme**

Navedeni entitet pojavljuje se u stručnoj literaturi u posljednjih 30-ak godina, no već u 17. stoljeću, preciznije 1698. godine, John Floyer je u svojoj knjizi „*A Treatise on the Asthma*“ živopisno opisao napadaje astme potaknute konzumiranjem hrane što je nazvao „*flatulent asthma*“ (70). Kasnije, tijekom 18. stoljeća (1776. godine) Nicholas Rosen von Rosenstein je povezo kašalj sa želučanim tegobama u svojoj knjizi „*The Diseases of Children and Their Remedies*“, pa je takav kašalj nazivan želučanim kašljem, dok su prije 200 godina zaduhu i otežano disanje nakon obroka nazivali “želučana astma” (71).

Astma, sindrom postnazalne sekrecije i GERB samostalno ili u kombinaciji su odgovorni za većinu slučajeva kroničnog kašlja, odnosno kašlja u trajanju duljem od 4-8 tjedana. Ta tri entiteta su poznati i kao “patogena trijada kroničnog kašlja” (72).

Smatra se da oko 50% astmatičara s patološkim nalazom 24-satne-pH-metrije jednjaka, neće imati ili će imati minimalne tipične ezofagealne simptome koji upućuju na GERB, poput povraćanja, regurgitacije ili žgaravice (73-75). Havemann i suradnici su sustavnim pregledom 28 studija utvrdili simptome GERB-a u 59%, pozitivne 24-satne pH-metrije jednjaka u 51%, hijatalnu herniju u 51%, a ezofagitis u 37% astmatičara (76). U drugom istraživanju, 104 susljedna bolesnika s astmom i 44 kontrole učinjena je manometrija jednjaka i 24-satna pH-

metrija jednjaka (77). U usporedbi s kontrolama, bolesnici s astmom su imali niže tlakove donjeg ezofagealnog sfinktera, češće epizode refluksa te dulje kontakte jednjaka s kiselinom (77).

Pri razmatranju povezanosti GERB-a i astme još uvijek je nejasno što je uzrok, a što posljedica. Da li astma uzrok GERB-u ili je ona posljedica GERB-a? U prvom slučaju, pretpostavci da je GERB posljedica astme, smatra se da je poremećena fiziologija dišnog sustava prisutna kod astme oštetila antirefluksni mehanizam: (1) opstrukcija dišnog sustava rezultira negativnim pleuralnim tlakom što dovodi do povećanog gradijenta tlaka između prsne i trbušne šupljine, što dovodi do GER-a; (2) hiperinflacija mijenja anatomske odnose između dijafragmalnih niti gastroezofagusnog spoja. U drugom slučaju, pretpostavci da je astma posljedica GERB-a objašnjenje je u prethodno navedenom utjecaju GER-a na dišni sustav.

Nadalje, utvrđeno je da antiastmatski lijekovi mogu djelovati refluksogeno. Beta ( $\beta$ )-agonisti opuštaju glatku muskulaturu i tako mogu djelovati na smanjenje tonusa donjeg ezofagealnog sfinktera i poticanje GERB-a (78). Intravenska primjena neselektivnog  $\beta$ -agonista izoprenalina, uzrokuje značajno smanjenje tlaka LES-a (79), no doze izoprenalina kojima je postignut učinak su bile više u odnosu na uobičajene inhalacijske doze. Drugom studijom u kojoj su se primjenjivale inhalacije salbutamola (200  $\mu$ g) u zdravih dobrovoljaca nisu utvrđene promjene u motilitetu jednjaka, niti je izazvan GER (80). Michond i suradnici su proučavali utjecaj oralnog salbutamola (4 mg) kod zdravih ispitanika i astmatičara, a rezultati su pokazali da salbutamol nije imao učinka na gradijent tlaka LES-a kod obje ispitivane skupine (81). Također je primijećeno da bolesnici koji uzimaju oralni teofilin mogu imati žgaravicu, učinak koji nije povezan s razinom teofilina u krvi, a čini se da je riječ o idiosinkraziji (81). Kod zdravih ispitanika, primjena teofilina čija je koncentracija u krvi unutar terapijskog raspona uzrokovala je smanjenje tlaka LES-a za 25%, dok je u grupi koja je primila placebo došlo tek do blagog porasta tlaka LES-a od 5.6% (82).

Nekoliko je studija ispitivalo učinak liječenja GERB-a na astmu, a rezultati su različiti ovisno o mjerenom ishodu (bez poboljšanja simptoma, odnosno smanjenje učestalosti pogoršanja šest puta) (83,84). Khoshoo i suradnici utvrdili su smanjenje hiperaktivnosti bronha nakon dvije godine liječenja GERB-a u skupini bolesnika s nealergijskom astmom, no nije postojala kontrolna skupina (85). Usporedivo, kod djece s astmom i GERB-om tijekom liječenja ranitidinom uočeno je umjereno smanjenje noćnih simptoma astme (86). Kiljander i suradnici su odredili da je fundoplikacija rezultirala smanjenjem bronhalne hiperaktivnosti kod ispitanih astmatičara (87). Jiang i suradnici su utvrdili da je liječenje sa supresorima

kiseline i prokineticima također rezultiralo smanjenjem bronhalne hiperaktivnosti u astmatičara (88).

#### **1.4.2. Povezanost GERB-a i drugih plućnih bolesti**

Osim kod astme i kroničnog kašlja, utjecaj GERB-a je istraživani i kod cistične fibroze, bronhiektazija koje nisu uzrokovane cističnom fibrozom, plućne fibroze, kronične opstruktivne plućne bolesti. Istraživanja pokazuju da čak i kad GER nije etiološki čimbenik, može biti uzrokom značajnih tegoba. U tom smislu, Morice istražuje povezanost GER-a i karcinoma pluća uz moguće objašnjenje da tumor-povezana neposredna ili posredna vagalna neuropatija smanjuje kontrolu donjeg ezofagealnog sfinktera. Druga mogućnost je da bi GER mogao biti potaknut anksioznošću koja je prisutna kod dijagnoze karcinoma (89).

Nadalje, smatra se da 4-10% bolesnika s otorinolaringološkim simptomima poput promuklosti, disfonije, upale i pečenja grla, otalgija, disfagija imaju GERB (90,91). Valja napomenuti da je GERB prisutan u 50% bolesnika s apnejom u odnosu na 33% onih bez apneje, a težina GERB-a korelira s apneja-hipoventilacija indeksom (91).

#### **1.5. Tjelesna aktivnost**

Tjelesna aktivnost podrazumijeva bilo koji pokret tijela koji rezultira znatnim povećanjem utroška energije iznad razine potrošnje u mirovanju (92). Tjelesna aktivnost je određena različitim fiziološkim, psihološkim, socio-kulturalnim te okolišnim čimbenicima (93). Fiziološki čimbenici uključuju biološke i razvojne čimbenike kao što su rast, sazrijevanje ili funkcionalna sposobnost kardiorespiratornog sustava. Od psiholoških čimbenika najvažniji su motivacija, samo procjena efikasnosti i samokontrola. Socio-kulturalni čimbenici uključuju obilježja roditelja, obitelji i prijatelja, uzore te demografske karakteristike kao što su dob, spol i rasa. Naposljetku, okolišne odrednice tjelesne aktivnosti su dostupnost rekreacijskih sadržaja, prometna infrastruktura, sigurnost te klimatski uvjeti. Pravilna i redovita zdravstveno usmjerena tjelesna aktivnost, zajedno sa ostalim čimbenicima zdravog načina života, nedvojbeno utječe na pravilan rast i razvoj te zdravstveno stanje djece. Usvajanje i provođenje zdravih životnih navika pa tako i pravilne i redovite tjelesne aktivnosti u djetinjstvu i adolescentnoj dobi, temelj je ne samo prevencije pretilosti nego i prevencije nastanka ostalih kroničnih nezaraznih bolesti u odrasloj dobi (endokrine bolesti, kardiovaskularne bolesti, bolesti mišićno-koštanog sustava itd).

Rezultati longitudinalnih studija ukazuju da smanjenje tjelesne aktivnosti počinje već oko 9. godine života (94,95). Kako se početak spolnog sazrijevanja javlja nešto ranije u djevojčica no u dječaka tako se kod djevojaka ranije bilježi i smanjenje razine tjelesne aktivnosti. Također, pad razine tjelesne aktivnosti u adolescenciji je nešto strmiji kod djevojaka nego kod dječaka (94). To smanjivanje razine tjelesne aktivnosti, što se onda obično proteže u odraslu dob, doprinosi razvoju kroničnih bolesti.

### **1.5.1. Fiziološki odgovor na tjelesno opterećenje**

Potrošnja energije, stvorene u procesima staničnog metabolizma i sačuvane u vidu depoa glikogena i masti, odlika je svakog živog organizma. Kod zdrave djece, količina utrošene energije uglavnom je određena stupnjem tjelesne aktivnosti. Sposobnost podnošenja napora je u direktnoj vezi s kapacitetom dišnog i srčano žilnog sustava da isporuče kisik mišićima, kao i sposobnošću mišića da preuzmu kisik iz krvi i upotrijebe ga u procesima oksidativne fosforilacije (96). Prilikom mišićnog rada dolazi do potrošnje energije, koja je u stanicama pohranjena u obliku energijom-bogatih molekula adenzin trifosfata (ATP). Hidrolizom molekula ATP oslobađa se molekula fosfata i energija neophodna za mišićnu aktivnost. Rezerve ATP dovoljne su za svega nekoliko mišićnih kontrakcija, pa je najvažniji izvor novih molekula ATP proces oksidativne fosforilacije u mitohondrijima. Kisik neophodan za ovaj proces, najprije se u većoj mjeri izdvaja iz arterijske krvi, zbog čega njegov sadržaj u venskoj krvi biva snižen, a ukupna potrošnja kisika ( $VO_2$ ) povećana. Uz to, dolazi do povećanja minutne ventilacije (VE) i protoka krvi kroz pluća što kao rezultat ima povećani sadržaj kisika u plućnim venama. Prilagodba srčano žilnog sustava na napor zasniva se na povećanju minutnog volumena srca, redistribuciji cirkulacije uz vazodilataciju arteriola u aktiviranim mišićima i povišenju krvnog tlaka (97). U toku progresivnog povećanja mišićnog opterećenja dolazi do iscrpljivanja sposobnosti stanica za aerobni metabolizam, pa se dodatna energija stvara iz procesa anaerobne glikolize, u toku koje se uz molekulu nastalog ATP, stvori i molekula laktata. Laktacidoza razlog je kompenzatorne hiperventilacije i povećanog izlučivanja ugljičnog dioksida ( $VCO_2$ ). Kod oboljelih, mehanizmi kompenzacije se ranije iscrpljuju, što dovodi do smanjenja sadržaja kisika u arterijskoj krvi ( $SaO_2$ ) i konačno – do ispoljene metaboličke acidoze (98).

### **1.5.2. Nepodnošenje napora**

Nepodnošenje napora definira se kao nesposobnost da se uspješno završi tjelesna aktivnost koju zdrava osoba može učiniti bez teškoća. Pri tome se javljaju simptomi u vidu zaduhe i mišićnog zamora uslijed nakupljanja laktata, poslije iscrpljivanja aerobnog metabolizma. U slučaju bolesti koja zahvaća plućni ili krvožilni sustav, čak i mali napor može uzrokovati značajno povećanje frekvencije disanja i subjektivno nepodnošenje napora.

U pedijatrijskoj populaciji, nepodnošenje napora često se povezuje s poremećajem plućnog, srčano žilnog i neuromišićnog sustava, a bolesnici najčešće opisuju tegobe kao nelagodu pri disanju, pritisak ili bol u prsima, nedostatak zraka te bolove u nogama. Navedeni simptomi su vrlo stresni kako za bolesnika tako i za njegovu okolinu, a njihova učestalost zahvaća i zdravstveni sustav koji je time opterećen. Bol u prsima je vrlo čest simptom u hitnim ambulantom pedijatrijskih klinika (99,100). Kada se javlja bol u prsima, članovi obitelji su vrlo zabrinuti zbog straha od srčane bolesti. Međutim, ozbiljni klinički entiteti poput teške koronarne ishemije su vrlo rijetki u djece i adolescenata (101-103). Najčešći uzrok boli u prsima su idiopatske ili muskuloskeletne bolesti te time većina bolesnika s bolovima u prsima ne zahtijeva nikakvo posebno liječenje (104-107). To je dokazano i u studijama koje su zaključile kako bolovi u prsima predstavljaju simptom koji značajno utječe na zdravstveni sustav zbog svoje učestalosti, recidiviranja, korištenja zdravstvenih usluga koje predstavljaju značajne troškove i dijagnostičke dileme (108,109). Najčešći uzroci nepodnošenja napora kod djece i adolescenata su navedeni u Tablici 1.2.

Tablica 1.2 Uzroci nepodnošenja napora kod djece i adolescenata (110)

Uzrok intolerancije napora	Klinička obilježja	Dijagnostički pristup
Naporom potaknuta astma	Ekspiratorna dispneja koja se javlja ubrzo nakon završetka tjelesnog napora. Klinički se očituje ekspiratornom dispnejom. Postupni oporavak nastupa spontano ili nakon primjene bronhodilatatora	Test opterećenja za naporom potaknutu bronhoopstrukciju. Spirometrija prije i u određenim intervalima nakon testa opterećenja
Naporom potaknuta disfunkcija glasiljka	Inspiratorni stridor tijekom maksimalnog opterećenja. Po prestanku napora simptomi se povlače osim kada bolesnika i dalje hiperventilira. Klinički se očituje inspiratornom dispnejom, čujni je inspiratorni stridor bez znakova bronhoopstrukcije. Primjena bronhodilatatora je neučinkovita	Test opterećenja do maksimalnog napora. Kontinuirana laringoskopija tijekom napora
Naporom potaknuta anafilaksija	Anafilaksija tijekom ili ubrzo nakon prestanka opterećenja, obično povezana s konzumacijom obroka unutar 2 sata od opterećenja	Testiranje za alergiju na hranu Istovremena provokacija hranom i test opterećenja uz mjere opreza
Ostala kronične plućne bolesti sa smanjenom osnovnom plućnom funkcijom	Kronični plućni poremećaj (cistična fibroza, primarna cilijarna diskinezija i bronhiektazije) Smanjena početna plućna funkcija smanjuje tjelesni kapacitet zbog ograničenja protoka zraka u dišnim putovima i smanjenog volumena pluća	Test opterećenja s određivanjem potrošnje kisika, maksimalnog primitka kisika (VO <sub>2</sub> max) i praćenjem krivulja disanja tijekom opterećenja
Disfunkcionalno disanje	Kronične ili rekurentne promjene u obrascu disanja koje uzrokuju respiratorne (i nerespiratorne) simptome Simptomi uključuju zaduhu s normalnom plućnom funkcijom, boli u prsima, pritisak u prsima, često zijevanje, hiperventilaciju i nedostatak zraka u naporu	Nijmegen upitnik
Slaba tjelesna spremnost, pretilost	Nedostatak zraka tijekom napora prije nego što se inače predviđa Viša srčana frekvencija već na opterećenju niskog stupnja	Test opterećenja: procjena tjelesne spremnosti određivanjem maksimalnog radnog kapaciteta i (VO <sub>2</sub> max)

### 1.5.3. Nepodnošenje napora kod GERB-a

Pojavnost gastrointestinalnih problema među sportašima iznosi 20 do 96 posto (111-117), čime je zorno prikazana važnost prepoznavanja i primjerenog rješavanja tih tegoba. Studije prikazuju učestalost simptoma povezanih s gornjim dijelom probavnog sustava (žgaravica, regurgitacija, bolovi) u čak i do 58% ispitanika (118,119). Način na koji tjelesna aktivnost utječe na njihovu pojavnost još uvijek je nejasan. Smatra se da barem tri čimbenika doprinosi patofiziologiji gastrointestinalnih simptoma kod sportaša: mehaničke sile, neuroendokrine promjene i izmijenjen protok krvi kroz probavni sustav. Pod pojmom mehaničke sile se podrazumijevaju povećan intra-abdominalni tlak, mehanički utjecaj ponavljajućih pokreta na trbušne organe i položaj tijela tijekom vježbe poput nagnute pozicije kod biciklista (120). Također su tijekom vježbanja registrirane promjene u aktivnosti vegetativnog živčanog sustava, kao što su povećani tonus simpatikusa i smanjen parasimpatički tonus zajedno s izlučivanjem vazoaktivnih tvari (121). Preusmjeravanje krvnog protoka iz splahničke cirkulacije tijekom vježbanja može dovesti do ishemije sluznice probavnog trakta, što može uzrokovati povećanu propusnost membrane sluznice i posljedično endotoksemiju. Tegobe mogu biti i posljedica ishemije koja se javlja kao posljedica preusmjeravanja krvi ili kasnije reperfuzije koja nastupa nakon prestanka vježbanja (122).

Žgaravica i regurgitacija opisani su kod 10 do 17% maratonaca i sportaša koji sudjeluju u višeboju, no ta učestalost je slična onoj u općoj populaciji (111,112,123-125). Neke studije su utvrdile pojavnost žgaravice i/ili povećani refluks tijekom vježbe (112,113,126). Također se čini da se refluks češće javlja ako se obrok konzumira neposredno prije vježbanja (119). Mučnina se javlja u 6 do 26 posto trkača (111-113,123-125), dok je povraćanje manje često (2-6%). Međutim, u ekstremnim uvjetima, učestalost mučnine i povraćanja je veća (127). Etiologija naporom potaknute mučnine i povraćanje može biti slična onoj refluksa kod atletičara, s odgođenim pražnjenjem te promijenjenog crijevnog motiliteta koji doprinosi simptomima (128). Iako želučana kiselost nije značajno promijenjena s naporom (129), povećanje razine žučne kiseline u želucu može izazvati mučnine (130).

Motil i suradnici su opisali slučaj kod 11-godišnje djevojčice koja je imala povremene bolove oštrog probadajućeg karaktera u desnom gornjem kvadrantu abdomena praćene povraćanjem tijekom tjelesnog napora u periodu od 3 godine. Učinjenom 24-h pH-metrijom jednjaka nije dokazan patološki GER, međutim kada je 24-h pH-metrija učinjena tijekom testa

opterećenja (modificirani Bruce protokol) prikazan je prolongirani GER tijekom opterećenja stupnja II do stupnja V (131).

Clark i suradnici su ispitivali učinke različitih tipova vježbi (bicikliranje, trčanje i dizanje utega) na GERB u periodu natašte i postprandijalno kod 12 asimptomatskih dobrovoljaca korištenjem ambulantnog intraezofagealnog pH monitora. Rezultati su pokazali da naporno vježbanje može proizvesti GER u zdravih ispitanika. Trčanje izaziva najviše refluksa, a aerobne vježbe s manje tjelesnog kretanja (bicikl) izazivaju manje refluksa i mogu biti izbor kod bolesnika s refluksom. Dizanje utega je kod nekih ispitanika izazvao refluks, iako niti jedna posebna vrsta vježbanja s utezima nije bila povezana s većim brojem refluksa. Postprandijalno vježbanje je pokazalo sličan uzorak induciranog GER, ali u većem opsegu (118).

#### **1.5.4. Nepodnošenje napora kod astme**

Odgovor astmatičara na tjelesno opterećenje ovisi o težini opstrukcije dišnih putova prije tjelesnog opterećenja. Naime, ako prije tjelesnog opterećenja postoji određeni stupanj bronhoopstrukcije, radni kapacitet može biti snižen, a minutna ventilacija veća nego kod zdravih osoba za usporedni intenzitet tjelesnog rada. Naporom potaknuta bronhokonstrikcija (EIB, od engl. *exercise induced bronchoconstriction*) koja se određuje kao pad vrijednosti FEV<sub>1</sub> za više od 10% od početne vrijednosti po standardiziranom testu opterećenja (132), zahvaća oko 70-95% astmatičara i 3-11% ne astmatičara (133). Dijagnoza EIB-a često se postavlja klinički kada bolesnici prijavljuju simptome (otežano disanje, stezanje u prsima, kašalj) koji se javlja ubrzo nakon početka ili završetka aktivnosti. Ti simptomi su slični simptomima netolerancije napora zbog slabije kondicije što dovodi do podcjenjivanja tog entiteta, a s druge strane mnoga djeca ne sudjeluju u fizičkoj aktivnosti zbog straha od pojave navedenih simptoma.

Postoje tri hipoteze o mehanizmu nastanka EIB-a:

1. Hiperosmolalna hipoteza: zbog gubitka vode tijekom hiperpneje u tjelesnom opterećenju povećava se osmolalnost bronhalne sluznice što dovodi do oslobađanja upalnih medijatora (histamina, leukotrijena, prostanglandina) i njihovih bronhokonstriktorskih učinaka (134). Pretpostavlja se da je djelovanje medijatora kod EIB drugačije nego nakon drugih bronhokonstriktornih stimulusa (alergena). Naime, nakon tjelesnog opterećenja nespecifična bronhalna reaktivnost se prema navodima većine autora ne mijenja (135,136), za razliku od akutnog izlaganja alergenu kod kojeg se nespecifična bronhalna reaktivnost pojačava (137).



2. Toplinska hipoteza: zbog povećane minutne ventilacije pri tjelesnom naporu nastaje hlađenje dišnih putova što uzrokuje vazokonstrukciju krvnih žila u dišnim putovima, a nakon prestanka tjelesnog napora nastaje naglo zagrijavanje respiratorne sluznice. Zagrijavanje nastaje zbog vazodilatacije i pojačanog protoka krvi kroz sluznicu, a povećana propusnost malih krvnih žila uzrokuje razvoj edema. Vazodilatacija i edem sluznice uzrokuju opstrukciju dišnih putova (teorija reaktivne hiperemije) (138-140). U prilog ovim teorijama govore i rezultati studija koji pokazuju da na jačinu EIB-a utječe razina ventilacije i atmosferski uvjeti udisanog zraka (što je veća ventilacija, niža temperatura i relativna vlažnost inspiriranog zraka, to je veći gubitak vode i/ili topline, te jača bronhoopstrukcija) (141).

3. Hipoteza refleksnog bronhospazma: dolazi do stimulacije bronhalnih C-vlakana i brzo adaptirajućih receptora čime se aktiviraju aksonski (lokalni) i vagalni refleksi s posljedičnim otpuštanjem neuropeptida (supstancija P, neurokinin A) i acetilkolina. Te tvari uzrokuju kontrakciju bronhalnih glatkih mišića, edem bronhalne sluznice, ekstravazaciju plazme i hipersekreciju sluzi (142,143).

EIB se tipično javlja nakon prestanka, a ne tijekom tjelesne aktivnosti, obično nakon 3-8 minuta intenzivnog tjelesnog rada. Javljaju se tipični simptomi bronhospazma: zaduha, stezanje u prsima, kašalj, sviranje u prsima (138). Simptomi su najizraženiji 8-15 minuta nakon rada i nestaju spontano unutar 60 minuta. Kod nekih astmatičara simptomi zaduhe prisutni su i tijekom tjelesnog napora, a smatra se da je to posljedica bazalno prisutne jače bronhoopstrukcije i hiperaktivnosti, loše opće tjelesne kondicije, te dugog trajanja i varijabilnosti intenziteta opterećenja (144). Nakon što se simptomi EIB-a povuku (40 minuta do 3 sata iza inicijalnog tjelesnog opterećenja), nastupa „refrakterni period“ tijekom kojeg ponovljeno tjelesno opterećenje neće dovesti do razvoja istih simptoma. Mehanizam ovog fenomena nije jasan. Postoje teorije o depleciji medijatora, protektivnom djelovanju kateholamina (1), te protektivnom djelovanju prostaglandina. Schofield i suradnici su dokazali porast metabolita prostaglandina D u urinu 30 i 90 minuta nakon tjelesnog opterećenja u osoba sa simptomima EIB (145). Ublažavanje simptoma EIB vježbama zagrijavanja prije glavne tjelesne aktivnosti povezuje se s učinkom refrakternog perioda, tako da pravilno korišteno znanje o refrakternom periodu može pomoći u izvršenju aktivnosti u normalnom životu i kod sportaša (142).

Dijagnoza EIB temelji se na anamnezi i ispitivanju ventilacijske funkcije pluća nakon standardnih protokola tjelesnog opterećenja. EIB možemo klasificirati prema padu vrijednosti FEV<sub>1</sub> ili PEF-a u blagi (10-15%), umjereni (25-35%), srednje teški (35-50%) i teški (više od 50%) stupanj (146). Na EIB treba posumnjati u slučaju pojave tipičnih simptoma

bronhospazma nakon tjelesnog opterećenja, kao i pojave nespecifičnih tegoba vezanih uz tjelesno opterećenje u općim i profesionalnim uvjetima (izolirani kašalj, nelagoda u prsima, nepodnošenje tjelesnog opterećenja adekvatnog tjelesnoj kondiciji) (139).

Diferencijalna dijagnoza obuhvaća fiziološko ograničenje i slabiju tjelesnu spremnost, pretilost, disfunkciju glasnica, anksioznost i hiperventilacijski sindrom, srčanu ili plućnu bolest, plućne arteriovenske malformacije, miopatije (147).

## 1.6. Kardiopulmonalni test opterećenja

Kardiopulmonalni test opterećenja (CPET, od engl. *cardiopulmonary exercise testing*) je složena metoda ispitivanja tolerancije tjelesnog napora kod zdravih osoba i bolesnika oboljelih od respiratornih, kardiovaskularnih, skeletno-mišićnih i metaboličkih poremećaja. CPET-om se dobiva na uvid odgovor organizma na tjelesno opterećenje koji uključuje plućni, srčano-žilni, krvotvorni, neuropsihološki i koštano-mišićni sustav. Takva procjena se ne može dovoljno dobro napraviti ako se mjeri odvojeno funkcija tih organskih sustava, nego je potrebno istovremeno sagledavanje međusobnih utjecaja različitih organskih sustava tijekom tjelesnog opterećenja.

### 1.6.1. Indikacija za izvođenje

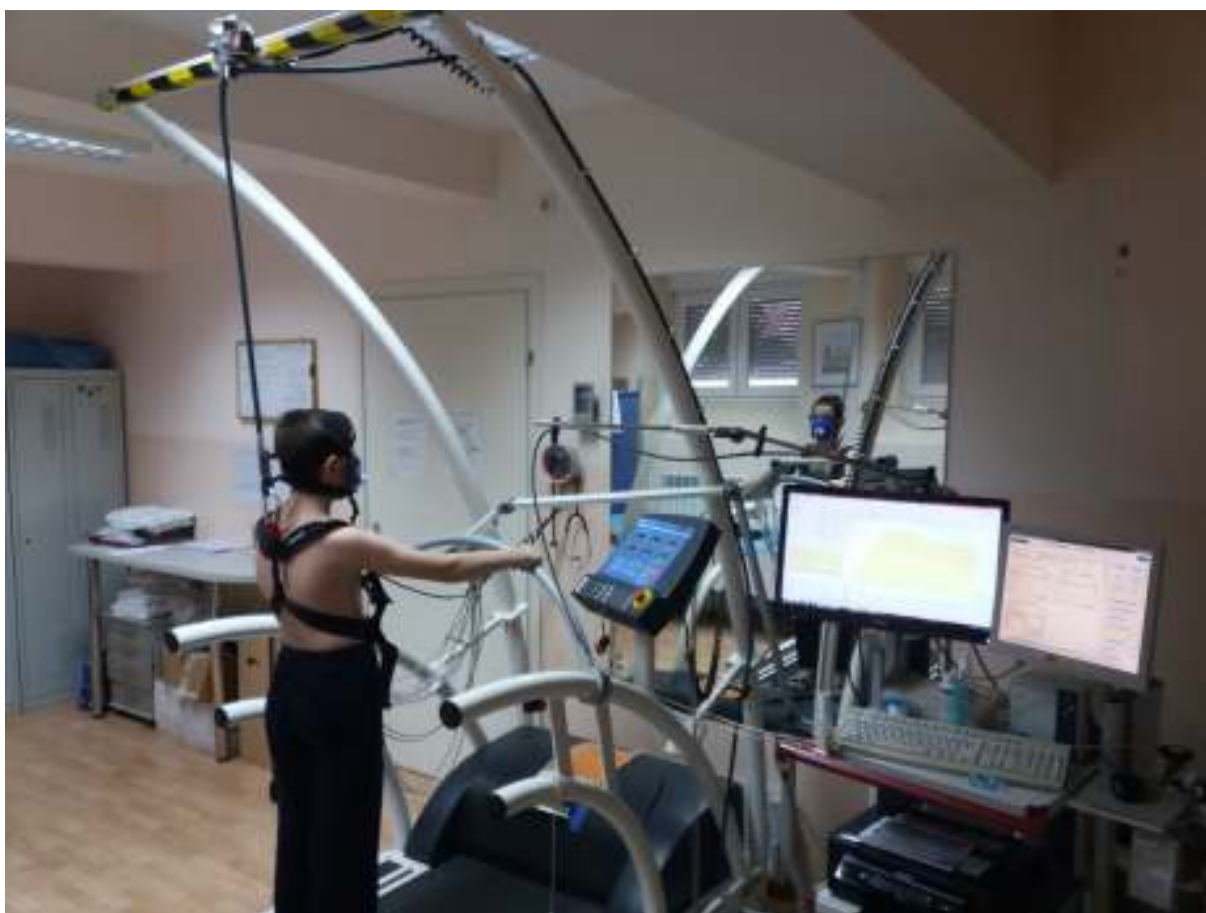
Indikacija za njegovo izvođenje je prisutna kod bolesnika u kojih inicijalni testovi u mirovanju ne mogu utvrditi etiologiju zaduhe. Tada je CPET koristan test u dokazivanju je li zaduha srčane i/ili plućne etiologije (148), posljedica mitohondrijske miopatije (149), psihološki uzrokovana ili posljedica slabog kondicijskog stanja organizma (150). Najčešće kliničke indikacije za izvođenje CPET-a u pedijatrijskoj populaciji navedene su u Tablici 1.3.

Tablica 1.3 Indikacije za izvođenje CPET-a (151)

1. Procjena specifičnih znakova i simptoma koji su potaknuti ili pojačani naporom
2. Ocjenjivanje ili otkrivanje abnormalnog odgovora na napor u djece sa srčanim, plućnim ili drugim organskim poremećajem, uključujući prisutnost ishemije miokarda i aritmija
3. Procjena učinkovitost specifičnih medicinskih ili kirurških modaliteta liječenja
4. Procjena funkcionalnog kapaciteta za rekreativce ili profesionalne sportaše
5. Određivanje prognoze, uključujući i osnovno i serijsko testiranje

### 1.6.2. Metodologija

Test tjelesnim opterećenjem provodi se u specijaliziranim laboratorijima za ispitivanje kardiorespiratorne funkcije na različite načine: na pokretnoj traci (Slika 1.), bicikl ergometru, veslačkom ergometru ili testom sa stepenicama. Test se može izvoditi i slobodnim trčanjem na otvorenom ili tijekom redovitog treninga sportaša. Hodanje i trčanje na traci aktivira veću mišićnu masu i više se rada utroši u savladavanje gravitacije što posljedično dovodi do većeg stresa na organske sustave koji sudjeluju u odgovoru na opterećenje. Posljedično, u prosjeku maksimalni primitak kisika je 5-10% veći u testu opterećenja izvedenom na pokretnoj traci nego na bicikl ergometru (152). To je važno u sportaša u kojih je određivanje VO<sub>2</sub>max bitna komponenta ili u bolesnika u kojih se poremećaj može manifestirati samo pri najvećim metaboličkim zahtjevima (npr. srčana ishemija).



Slika 1. Oprema za izvođenje spiroergometrije.

Spiroergometrija se temelji na principu tzv. spirometrije otvorenog kruga – količina udahnutog kisika se mjeri uporabom turbine, a na izdisajnoj strani određuju udjeli plinova i

utvrđuje koncentracija kisika i ugljičnog dioksida. Osim analize sastava udahnutog i izdahnutog zraka, vrši se mjerenje minutnog volumena disanja i njegovih komponenti (dišnog volumena i frekvencije disanja). Srčana funkcija tijekom testa opterećenja mjeri se 12-kanalnim elektrokardiogramom (EKG). Test započinje mjerenjem plućne funkcije (spirometrijskim mjerenjem) čime se određuje inicijalni forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi (FEV<sub>1</sub>) i/ili inicijalni vršni ekspiratorni protok (PEF). Spirometrijsko ili PEF mjerenje obavlja se 1, 3, 5, 7, 10, 15, 20 i 30 minuta poslije tjelesnog opterećenja. Najveći pad ventilacijske funkcije pluća očekuje se 5-15 minuta iza opterećenja (153). Prema ERS i ATS smjernicama indeksni pad FEV<sub>1</sub> ≥10% nakon testa tjelesnim opterećenjem smatra se pozitivnim bronhokonstriktornim odgovorom (152).

### 1.6.3. Protokoli CPET-a

U primjeni je nekoliko standardiziranih protokola i odabir ovisi o cilju testiranja i o sposobnosti testirane osobe (153). Protokoli za spiroergometriju uključuju početno zagrijavanje (nisko opterećenje), progresivno kontinuirani napor s porastom opterećenje u pravilnom vremenskom razmaku te period oporavka.

Jedan od češće korištenih protokola je Bruce protokol dizajniran izvorno za dijagnosticiranje koronarne bolesti arterija u odraslih, ali ima veliku popularnost među pedijatrijskim kardiolozima (154). Jedan od glavnih prednosti korištenja ovog protokola je da se može primjenjivati u ispitanika svih dobnih skupina i kao takav osigurati usporedne podatke kako dijete raste. Međutim, Bruce protokol ima neke praktične nedostatke. Za mlađu populaciju ili djecu s većim ograničenjima, koraci rada između uzastopnih faza mogu biti preveliki, što rezultira u sklonosti za prekid tijekom prve minute novog 3-minutnog stupnja (155). Za ispitanike koji su dobre fizičke spreme, prva 4 stupnja Bruce protokola su prespori, što dovodi do dosade. Općenito, bez obzira na stupanj spremnosti pojedinca, većina vježbe se izvodi u relativno strmim stupnjevima, kada se koristi Bruce protokol, što potiče ispitanike da se drže na rukohvatima, a time značajno utječu na utrošak kisika tijekom vježbe (156).

Najbolji protokol za otkrivanje EIB-a (tzv. *sprint* protokol) uključuje brzo povećanje intenziteta napora tijekom 2 minute u svrhu postizanja i održavanja visoke razine minutne ventilacije u cilju brzog uključenja donjih dišnih putova do 10-te generacije grananja bronha (157). U tom početnom periodu cilj je postizanje i održavanje frekvencije srca od 80 do 90% predviđene maksimalne vrijednosti ili minutne ventilacije od 17.5 do 21 puta veće od

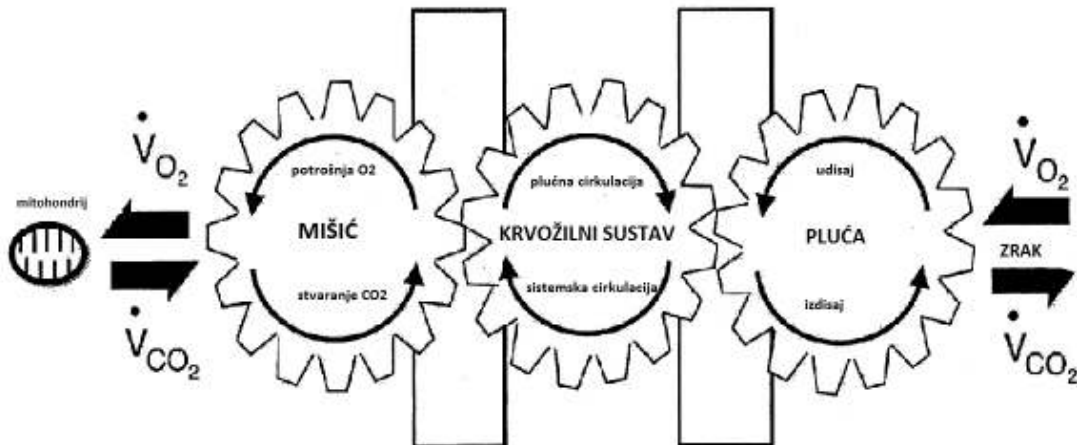
FEV<sub>1</sub>(146). Jednom kada je ta razina napora postignuta, ispitanik treba nastaviti na toj razini još 4-6 minuta (146). Prema osmotskoj hipotezi, stupanj gubitka vode je važniji od apsolutnog gubitka vode za povećanje osmolarnosti pericilijarne tekućine i posljedičnog otpuštanja medijatora koji dovode do EIB-a (157) U specijaliziranim laboratorijima moguće je učiniti ispitivanje i s medicinskim suhim zrakom (<5 mgH<sub>2</sub>O/L) koji se primjenjuje pomoću balona s dvosmjernom valvulom koja ne dopušta pacijentu udisanje već izdahnutog zraka (157).

Kod *Ramp* protokola ispitanik započne hodati na relativno maloj brzini trake, koja se postepeno ubrzava sve do iscrpljenja (maksimalnog opterećenja koje ispitanik tolerira) (158). Brzina trake se progresivno povećava na unaprijed određenim intervalima (npr. 10-60 sekundi), počevši od 3 km/h. U tom tipu protokola, mišićni rad se povećava kontinuirano, dok nema platoa potrošnje kisika koji je vidljiv u Bruce protokolu. Ograničenje ovog protokola je zahtjev za procjenom funkcionalne sposobnosti iz skale aktivnosti. Tako podcjenjivanje ili precjenjivanje funkcionalnog kapaciteta će rezultirati testom izdržljivosti ili prijevremenim prekidom testa (159).

#### **1.6.4. Poremećaji izmjene plinova**

Prijenos kisika iz zraka putem dišnog sustava u krvožilni sustav, a potom u mišić gdje se iskorištava, te obrnutim slijedom izlučivanje stvorenog CO<sub>2</sub> slikovito je prikazan Wassermanovim zupčanicima (Slika 2). Time je zorno prikazana funkcionalna međuovisnost različitih organskih sustava.

Slika 2. Wassermanovi zupčanici (preuzeto iz Wasserman K, Hansen J, Sue D, Casaburi R, Whipp B. Principles of Exercise Testing and Interpretation. Philadelphia, Pa: Lea & Febiger; 1999.)



Poremećaj transporta kisika: Ako iz nekog razloga dođe do smanjenja srčanog izbačaja (količine krvi koju srce pumpa u minuti) ili sadržaja kisika u arterijskoj krvi, doći će do smanjenja koncentracije kisika u mišićnom tkivu. Ovo se često viđa kod bolesnika s teškim opstruktivskim ili mješovitim poremećajem ventilacije, bolesnika sa srčanom dekompenzacijom ili teškom anemijom. Rezultate spiroergometrijskih mjerenja kod ovih bolesnika, odlikuje niska vrijednost maksimalnog primitka kisika ( $\dot{V}O_2\max$ ) i vrlo brz porast omjera respiracijske izmjene (RER, od engl. *respiratory exchange ratio*), tj. omjera stvorenog ugljičnog dioksida ( $\dot{V}CO_2$ ) i utrošenog kisika ( $\dot{V}O_2$ ) (160).

Poremećaji ventilacije i kontrole disanja: Maksimalna voljna ventilacija (MVV) predstavlja najveću količinu zraka koja se prilikom forsiranog disanja u toku izdisaja može izmijeniti u jednoj minuti. Osim neposrednog mjerenja, moguće je i posredno izračunavanje ovog važnog pokazatelja ventilacije iz vrijednosti  $FEV_1$  izmjenjenog spirometrijski (96). Odnos minutnog volumena i MVV ( $VE/MVV$ ) naziva se indeksom dišne rezerve (BRI, od engl. *breathing reserve index*). Kada je pri maksimalnom opterećenju vrijednost BRI povišena, tada to ukazuje na nedovoljnu ventilacijsku sposobnost respiratornog sustava (152,161). Najjači stimulus ventilacije pri naporu su porast koncentracije  $CO_2$  u arterijskoj krvi ( $PaCO_2$ ) i smanjenje vrijednosti pH, a nešto slabiji smanjenje koncentracije  $O_2$  u arterijskoj krvi ( $PaO_2$ ). Odnos minutne ventilacije pluća i utrošenog kisika ( $VE/\dot{V}O_2$ ) naziva se disajnim ekvivalentom za kisik ( $EqO_2$ ), a disajni ekvivalent za ugljični-dioksid ( $EqCO_2$ ) predstavlja odnos  $VE/\dot{V}CO_2$ . U slučaju bolesti pluća s opstruktivskim poremećajem ventilacije dolazi do poremećaja odnosa ventilacije i perfuzije i povećanja volumena mrtvog prostora (VD) u odnosu na dišni volumen (VT). To dovodi do razvoja dinamičke hiperinflacije, odnosno progresivnog smanjenja vrijednosti vitalnog kapaciteta tijekom opterećenja (96). Tada je očekivana pojava primarne hiperventilacije – izraženijeg porasta minutne ventilacije za dati

porast  $VCO_2$ , odnosno povišena vrijednost  $EqCO_2$ . Povećanje vrijednosti  $VCO_2$  prati i povećanje  $VO_2$  (porast  $EqO_2$ ). Ako to nije slučaj, najvjerojatnije se radi o poremećaju osjetljivosti kemoreceptora za kisik, značajnom povećanju otpora protoka zraka kroz dišne putove ili zamoru dišne muskulature (162). Sekundarna hiperventilacija nastaje uslijed kronične hipoksemije nastale zbog bolesti plućnog intersticija, dok se hipoventilacija uglavnom razvija kod oboljelih od neuromišićnih bolesti. U diferencijalnoj dijagnozi ovih poremećaja pomažu testovi procjene snage dišnih mišića i testovi za mjerenje otpora protoku zraka i plućnih volumena (tjelesna pletizmografija i impulsna oscilometrija).

Poremećaj izmjene plinova u plućima: Osnovna uloga dišnog sustava je održavanje homeostaze plinova u krvi. Uz to, druga važna uloga je u održavanju acido-bazne homeostaze krvi, u kojoj osim pluća ulogu imaju brojni regulacijski sustavi u izvan staničnoj tekućini, naročito u tkivu bubrega. Učinkovitost razmjene plinova u mirovanju i tijekom opterećenja određena je brojnim čimbenicima. Bolesnici s nižim vrijednostima plućne funkcije mogu tijekom napora imati snižen  $PaO_2$  ili  $SaO_2$ . Zadebljanje plućnog intersticija (kod edema ili kroničnih upalnih plućnih bolesti), smanjenje ukupne površine alveo-kapilarne membrane (emfizem) ili poremećaj plućne cirkulacije, dovodi do poremećaja difuzije kisika iz alveolarnog zraka prema krvi u plućnim kapilarama. To se najbolje izražava arterijsko-alveolarnim gradijentom na osnovu čije vrijednosti se indirektno dobiva uvid u postotak volumena krvi koja neoksigenirana napušta plućnu cirkulaciju.

## **2. HIPOTEZA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA**



## **2.1. Hipoteza**

1. Tjelesno opterećenje u djece s gastroezofagusnom refluksnom bolesti i astmom značajno češće dovodi do naporom inducirane bronhokonstrikcije u odnosu na tjelesno opterećenje kod djece s astmom bez gastroezofagusne refluksne bolesti i djece s gastroezofagusnom refluksnom bolesti bez astme.
2. Tjelesno opterećenje u djece s gastroezofagusnom refluksnom bolesti značajno češće dovodi do prijevremenog prekida spiroergometrijskog testiranja zbog subjektivnih tegoba, a bez kasnijeg razvoja naporom inducirane bronhokonstrikcije u odnosu na tjelesno opterećenje kod djece s astmom bez gastroezofagusne refluksne bolesti.

## **2.2. Ciljevi istraživanja**

S obzirom na postavljene hipoteze ciljevi ovog istraživanja su:

### **OPĆI CILJEVI:**

1. Utvrditi razliku u pojavnosti naporom inducirane bronhokonstrikcije između skupina bolesnika: skupine s gastroezofagusnom refluksnom bolesti, skupine s gastroezofagusnom refluksnom bolesti i astmom i skupine s astmom.
2. Utvrditi razliku u pojavnosti prijevremenog prekida spiroergometrijskog testiranja zbog subjektivnih tegoba između skupina bolesnika: skupine s gastroezofagusnom refluksnom bolesti, skupine s gastroezofagusnom refluksnom bolesti i astmom i skupine s astmom.

### **SPECIFIČNI CILJEVI:**

1. Odrediti učestalost naporom inducirane bronhokonstrikcije u ispitivanim skupinama.
2. Odrediti učestalost pojave subjektivnih tegoba koje dovode do prijevremenog prekida spiroergometrijskog testiranja u ispitivanim skupinama.
3. Odrediti tip subjektivnih tegoba koje dovode do prijevremenog prekida spiroergometrijskog testiranja u ispitivanim skupinama.
4. Ispitati odnos subjektivnih tegoba koje dovode do prijevremenog prekida spiroergometrijskog testiranja s antropološkim varijablama, parametrima plućne funkcije i spiroergometrijskim parametrima.
5. Ocijeniti toleranciju napora temeljem spiroergometrijskih parametara u ispitivanim skupinama.

### 3. ISPITANICI I METODE

#### 3.1. Plan istraživanja

Istraživanje je retrospektivna studija nalaza spiroergometrijskog testiranja s posebnim naglaskom na tumačenje ekstraefagealnih simptoma gastroezofagusne refluksne bolesti u naporu. Studija je uključivala medicinsku dokumentaciju bolesnika, koji su praćeni u Dječjoj bolnici Srebrnjak. Pri sakupljanju podataka za istraživanje koristili smo bolničku dokumentaciju Odjela za pulmologiju i alergologiju predškolske i školske dobi te Odjela za plućnu funkciju Dječje bolnice Srebrnjak za razdoblje od listopada 2008. godine do prosinca 2014. godine kao i arhivirane ambulantne nalaze kontrolnih pregleda. Analizirani su podaci ukupno 98 bolesnika.

Iz navedene dokumentacije u istraživanju smo koristili sljedeće podatke:

1. dob, spol, antropometrijska mjerenja (tjelesna visina, tjelesna masa, indeks tjelesne mase [BMI, od engl. *body mass index*], izračun centila BMI, izračun z-vrijednosti BMI ispitanika);
2. parametre analize 24-h pH metrije jednjaka (broj zabilježenih refluksa, broj zabilježenih refluksa duljih od 5 minuta, refluksni indeks, Johnson-DeMeester bodovanje, Boix-Ochoa bodovanje);
3. vrijednosti izmjerenog difuzijskog kapaciteta pluća za CO;
4. parametre inicijalne ventilacije prije spiroergometrije te parametre ventilacije u 1', 3', 5', 10', 15', 20, 30' po prestanku tjelesnog opterećenja;
5. spiroergometrijski parametri.

Uvidom u spomenutu dokumentaciju provjereno je postojanje svih prethodno utvrđenih kliničkih podataka. Također valja naglasiti da zbog tehničkih poteškoća kod 8 ispitanika nije određen difuzijski kapacitet pluća.

Svi postupci su provedeni u skladu s etičkim i zakonskim normama, te uz odobrenja Etičkog povjerenstva Dječje bolnice Srebrnjak i Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta u Zagrebu, kao i uz suglasnost mentora i ravnatelja Dječje bolnice Srebrnjak. Prilikom prikupljanja i upisivanja podataka poštivana je tajnost i povjerljivost podataka o bolesnicima i njihovoj bolesti.

### 3.2. Ispitanici

Prije uključivanja u studiju svi ispitanici su morali zadovoljiti sljedeće kriterije uključivanja:

1. dob ispitanika oba spola između 10 i 17 godina;
2. subjektivne tegobe u tjelesnom naporu (bolovi u području iza prsne kosti, nedostatak zraka, stridor, kašalj, mučnina, vrtoglavica);
3. potvrđena ili isključena dijagnoza astme od strane pulmologa tijekom prethodnih pulmoloških ambulantno provedenih pregleda i testiranja;
4. pozitivan barem jedan od sljedećih kriterija:
  - a) anamnestički podaci o ezofagealnim i ekstraesofagealnim simptomima koji upućuju na GERB,
  - b) dugotrajni kašalj (prisutan više od mjesec dana bez simptoma infektivne bolesti);
5. dostupnost svih potrebnih dijagnostičkih nalaza neophodnih za adekvatno provođenje retrospektivne analize.

U studiju nisu bili uključeni bolesnici koji su imali bilo koji od navedenih kriterija isključivanja:

1. izmjereni parametri vitalnih funkcija izvan fizioloških granica;
2. osnovni laboratorijski nalazi koji su ukazivali na postojanje akutne infektivne bolesti;
3. patološki kardiološki nalaz procijenjen od strane kardiologa na temelju EKG-a i ultrazvučnog nalaza srca;
4. neadekvatna suradnja ocijenjena od strane liječnika koji je provodio spiroergometriju;
5. postojanje popratne bolesti (kronična bolest bilo kojeg organskog sustava koja zahtijeva medikamentozno liječenje);
6. odustajanje od dijagnostičkih postupaka na vlastiti zahtjev djeteta/roditelja.

Ovisno o pripadajućoj dijagnozi, razvrstani su u tri skupine:

1. skupina: astma, N=34.
2. skupina: GERB, N=32
3. skupina: GERB+astma, N=32

### 3.3. Metode

Po primitku u bolnicu, liječnik je svakom djetetu uzeo anamnezu i učinio kompletan klinički pregled- vitalni znakovi, pregled glave, vrata, toraksa, a po potrebi i ostalih dijelova tijela u skladu s pravilima kliničke propedeutike.

Potom su uslijedili kliničko-laboratorijski dijagnostički postupci. Kod djece koja su imala astmu, dijagnoza je već prethodno utvrđena tijekom ambulantnih posjeta Poliklinici Dječje bolnice Srebrnjak, prema GINA smjernicama (39). Uz anamnestičke podatke, bolesnici su imali pozitivan bronhodilatacijski ili je bronhoprovokativnim (metakolinskim) testom utvrđena hiperaktivnost bronha.

Osnovnom laboratorijskom obradom (kompletna krvna slika, diferencijalna krvna slika, C-reaktivni protein) isključeno je postojanje akutne infektivne bolesti. Također je učinjen EKG, a prema indikaciji kardiologa ultrazvučni pregled srca.

Kod djece sa simptomima GERB-a i/ili nekontroliranom astmom je dodatno učinjena 24-satna pH-metrija jednjaka čime je postavljena i/ili isključena dijagnoza GERB-a. Ispitivanje je provedeno prema aktualnim smjernicama (36). Mjerenje gastroezofagusne vrijednosti pH (24-satna pH-metrija jednjaka) učinjeno je pomoću aparata Medtronic (Medtronic Functional Diagnostics, Skovlunde, Danska). Prije ove pretrage ispitanici od ponoći nisu smjeli ništa jesti ni piti. Tijekom snimanja djeca nisu bila izložena tjelesnom naporu, a iz prehrane su im bili isključeni kiseli prehrambeni artikli zbog mogućeg lažno pozitivnog nalaza. Jednokanalni je kateter prije postavljanja kalibriran na sobnoj temperaturi korištenjem dviju standardiziranih otopina (pH 7 i pH 1). Nakon podešavanja kateter je kroz nosnicu proveden do donjeg dijela jednjaka. Pozicija sonde određena je radiološki. Vanjska sonda prilijepljena je pomoću flastera na stijenku prsnog koša u projekciji unutrašnje sonde (3 cm proksimalno od donjeg ruba sternuma). Kateter je priključen na snimač Medtronic (Medtronic Functional Diagnostics, Skovlunde, Danska). Snimanje se provodilo neprekidno tijekom 24 sata. Tijekom izvođenja pretrage bilježene su sve aktivnosti djeteta (položaj, hranjenje, dnevna aktivnost, spavanje) kao i simptomatologija GERB-a (kašalj, žgaravica, povraćanje). Nakon završenoga snimanja vadio se kateter, a snimač se priključio na računalo gdje je odgovarajući računalni program (POLYGRAM NET™ pH Testing Application program tvrtke Medtronic A/S) analizirao 24-satnu snimku. Nakon očitavanja nalaza,

uspoređivano je pet varijabli: broj refleksnih epizoda, refleksne epizode u trajanju duljem od 5 minuta, refleksni indeks, Boix-Ochoa indeks i Johnson-DeMeester indeks (163,164).

Spirometrija je izvedena na kompjutoriziranom spirometru (Spiroscout, Ganshorn Njemačka) prema standardima ATS/ERS (48,165), a određeni su sljedeći parametri: FVC, FEV<sub>1</sub>,MEF<sub>25</sub>,MEF<sub>50</sub>, MEF<sub>75</sub>, PEF. Rezultati spirometrije su prikazani kao postotci predviđenih vrijednosti prema Austrijskim normama koje su najprimjerenije za našu populaciju djece (166), a koje se koriste u Dječjoj bolnici Srebrnjak u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Pretraga se izvodila na sljedeći način: ispitanik je u sjedećem položaju, na nosu ima štipaljku čime je spriječen prolaz zraka kroz nosnice tijekom disanja. Usnicama obujmi usni nastavak spirometra i mirno diše. Potom maksimalno duboko udahne i brzo, svom snagom, izdahne dokle god može. Navedeni postupak se ponavlja u tri do osam navrata ovisno o suradnji ispitanika, uz provjeru izgleda krivulje na ekranu (pravilna krivulja, bez izbočenja uzrokovanih kašljem i sl.). Po učinjenom manevru odabire se najbolja krivulja i njoj pripadajuće vrijednosti.

DL<sub>CO</sub> je mjereno tehnikom jednog udaha prema ATS/ERS standardima, na aparatu PowerCube Diffusion Ganzhorn, Njemačka (167). Ispitanik je u sjedećem položaju, nos mu je začepljen štipaljkom, a preko usnika priključen je na aparat te mirno diše smjesu plinova (0.5%CO, 15%He i 20%O<sub>2</sub>). Slijedi maksimalno duboki izdah, potom maksimalni udah, uz zadržavanje daha kroz 10 sekundi, a zatim maksimalno i do kraja izdahne. Automatski se nadzire vrijeme zadržavanja daha i izdah dok se prati izgled platoa krivulje na ekranu. Dobivene vrijednosti parametara iskazane su kao postotak očekivane vrijednosti (168).

Spiroergometrija: Prije spiroergometrijskog testiranja svakom ispitaniku su se izmjerili vitalni parametri (tjelesna temperatura, puls, saturacija krvi kisikom, arterijski tlak) i uradio klinički pregled. Ispitivanje se provodilo u približno isto doba dana (09-12 sati), uz prethodno suzdržavanje ispitanika od većeg fizičkog naprezanja u trajanju od najmanje 72 sata. Bolesnici su prije izvođenja testa bili upućeni da ne jedu, piju najmanje 3 sata prije testiranja. Spiroergometrijsko testiranje je provedeno samo u ispitanika čija je pred testna spirometrija bila unutar referentnih vrijednosti prema dobi i visini. Testiranje je izvedeno prema ATS/ERS smjernicama (153), na pokretnoj traci (Schiller, Švicarska), Aparat se sastoji od maske sa senzorom protoka zraka te senzorima koncentracije O<sub>2</sub> i CO<sub>2</sub>. Aparat je smješten u stabilnim klimatiziranim uvjetima laboratorijskog prostora uz kontrolu konstantnosti atmosferskih parametara (temperatura zraka u prostoriji 20-22°, vlažnost zraka od 30-50%).

Opterećenje se provodilo prema modificiranom Bruce-ovom protokolu (dvominutni stupnjevi na kojima se diskontinuirano povećava brzina i nagib pokretne trake - brzina i nagib trake povećava se svake 2 min na: 2.7, 4, 5.4, 6.7, 8 km/h odnosno na 10°, 12°, 14°, 16°, 18°). Test je proveden do maksimalnog iscrpljenja koje su sami ispitanici signalizirati, nakon čega se testiranje prekida i bilježi postignuto vrijeme. Kontinuirano je praćen 12-kanalni EKG.

Završetak testiranja: odluka da se testiranje prekine je određena od strane ispitanika (dispneja, bol u prsištu, vrtoglavica, sinkopa, umor), protokola (dosegnuta završna točka ispitivanja - promjena platoa primitka kisika manja od 5% kroz 2 minute, frekvencija srca unutar 5% u odnosu na predviđeni maksimum za dob) ili liječnika (krvni tlak veći od 250 mm Hg, progresivni pad krvnog tlaka, patološki nalaz EKG-a, pad saturacije kisikom). Prijevremeni završetak testa se smatra završetak testa prije predviđenog protokola tj. prije dosegnute završne točke ispitivanja na zahtjev ispitanika.

Nakon testa opterećenja provedeno je spirometrijsko mjerenje u pravilnim intervalima od 1, 3, 5, 10, 15, 20 i 30 min, te će se svaka spirometrija uspoređivati s pred testnom spirometrijom u cilju utvrđivanja bronhokonstrikcije (pad FEV<sub>1</sub> 10% ili više). Mjerenja su provedena prije opterećenja, tijekom opterećenja te u oporavku kako slijedi:

Parametri određeni prije testa opterećenja te u oporavku - parametri spirometrije – FVC, FEV<sub>1</sub>, PEF, FEV<sub>1</sub>/FVC, MEF<sub>25</sub>, MEF<sub>50</sub>, MEF<sub>75</sub> te arterijski tlak (mmHg).

Parametri mjereni kontinuirano tijekom testa fizičkog opterećenja uz definiranje početnog i završnog stanja su:

- Trajanje testa opterećenja – vrijeme koje je ispitanik proveo u kretanju na pokretnoj traci;
- Opterećenje (W) - aparat je izračuna prema tjelesnoj masi ispitanika te trenutnom nagibu i brzini pokretne trake;
- Metabolički ekvivalent (MET) - jedinica koja se koristi za procjenu metaboličke aktivnosti (potrošnje kisika) tijekom tjelesne aktivnosti. Jedan MET se definira kao potrošnja energije (tj. kalorijsko potraživanje) organizma tijekom mirovanja (npr. sjedenja u tišini). Jedan MET  $\approx$  potrošnji kisika od 3,5 ml/kg/min;
- Srčana frekvencija (HR);
- Potrošnja kisika (VO<sub>2</sub>) (l/min i ml/min/kg) - trenutni utrošak kisika aerobnim metabolizmom tijekom izvođenja testa;

- Razina stvaranja ugljičnog dioksida ( $VCO_2$ ) (L/min) - trenutna proizvodnja ugljičnog dioksida tijekom aerobnog i anaerobnog metabolizma;
- Omjer respiracijske izmjene (RER) - omjer kisika i ugljičnog dioksida u izdahnutom zraku u jedinici vremena;
- Kisikov puls -  $VO_2/HR$  (ml) - utrošak kisika u metabolizmu po jednoj srčanoj kontrakciji;
- Dišna rezerva- razlika između maksimalne voljne ventilacije u mirovanju i minutne ventilacije postignute tijekom maksimalnog radnog opterećenja ( $VE_{peak}$ );
- Tlak ekspiracijskog endtidalnog  $O_2$  -  $PET_{O_2}$  (mmHg) - tlak  $O_2$  pri kraju izdisaja;
- Tlak ekspiracijskog endtidalnog  $CO_2$  -  $PET_{CO_2}$  (mmHg) - tlak  $CO_2$  pri kraju izdisaja;
- $VE/VCO_2$  nagib – prikazuje ventilacijsku učinkovitost za vrijeme napora, kao količinu ventilacije koja je potrebna za odstranjivanje jedne litre ugljičnog dioksida;
- $VD/VT$  – omjer ventilacije mrtvog prostora prema ventilacijskom volumenu;
- Minutna ventilacija pluća –  $VE$  (L/min) - brzina izmjene zraka pluća i atmosfere. Ovisi o frekvenciji i veličini volumena disanja.

### 3.4. Statistička analiza podataka

Pohrana podataka i priprema za statističku analizu učinjena je u programu Microsoft Excel 2013 (Microsoft, SAD), a statistička obrada podataka u programu za statističku obradu STATISTICA verzija 12 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, SAD). Korištena je deskriptivna statistika za opis karakteristika i mjerenih varijabli pojedinih ispitivanih skupina te za prikaz istih u obliku tablica. Primjenom Kolmogorov-Smirnovljevog testa testirana je normalnost distribucije podataka. Za opis kontinuiranih varijabli koristila se aritmetička sredina ( $\bar{x}$ ) te standardna devijacija (SD). Kategorijske varijable prikazane su kao učestalost i udjel (%).

Za usporedbu kontinuiranih varijabli među skupinama koristila se analiza varijance ili Kruskal-Wallis ANOVA. Razlike u distribuciji kvalitativnih varijabli utvrđene su  $\chi^2$  testom. Kako bi se utvrdila povezanost subjektivnih tegoba koje dovode do prijevremenog prekida testa u naporu s antropološkim varijablama, parametrima plućne funkcije i spiroergometrijskih parametrima, provela se multivarijantna logistička regresijska analiza uz stupnjeviti pristup, čiji su rezultati predstavljeni kao omjer šansi (OR, eng. *Odds Ratio*) uz

95%-tni raspon pouzdanosti (CI). Svi rezultati su analizirani na razini pouzdanosti od 95% ( $\alpha=0.05$ ) s tim da se u slučaju višestrukih usporedni koristila Bonferroni korekcija.

### **3.4.1. Određivanje veličine uzorka**

Prema podacima iz literature, učestalost naporom potaknute bronhoopstrukcije je u astmi približno 75% uz korištenje protokola najviše osjetljivosti (133). Kako Bruce protokol ima slabiju osjetljivost za dokazivanje EIB-a te uz ponovljivost testa od 65-75% (169), očekivana učestalost pozitivnog testa u astmatičara je 50%, a u astmatičara s GERB-om do 60%. Usporedna skupina bolesnika s GERB-om hipotetski može imati učestalost do 30% (10% u općoj populaciji) te je uz iste uvjete testiranja očekivana učestalost u toj skupini 18%. Temeljem navedenih podataka, omjera skupina 1:1:1, snage testa od 80%, uz  $\alpha=0.05$ , minimalni potrebni uzorak je 31 ispitanik po skupini.

Prema literaturi (180), učestalost pojave simptoma u tjelesnom naporu kod astmatičara iznosi oko 20%, dok u grupi s GERB-om hipotetski (slično tegobama uz VCD) iznosi oko 60%. Niža učestalost tumači se time što se tegobe u astmatičara obično javljaju po završetku opterećenja. Uz omjer skupina 1:1, snagu testa od 80%te  $\alpha=0.05$ , potreban minimalni uzorak je 24 ispitanika po skupini.



## 4. REZULTATI

#### 4.1. Opis i analiza kvantitativnih obilježja ispitanika

Karakteristike i deskriptivna statistika iz dokumentacije prikupljenih demografskih obilježja svih ispitanika prikazane su u Tablici 4.1.

Tablica 4. Karakteristike demografskih obilježja ispitanika (N=98) prema skupinama

	GERB N=32	GERB+astma N=32	Astma N=34	Statistika	p-vrijednost
Djevojke (%)	15 (48.4)	8 (25.0)	19 (55.9)	$\chi^2=6.884$	0.032
Dob (god)AS±SD	12.5±2.0	13.8±2.4	12.6±1.9	F=4.055	0.020
TV (cm)AS±SD	163.3±15.6	164.9±14.1	158.4±11.9	F=1.942	0.149
TM (kg) AS±SD	54.8±13.5	60.6±16.9	55.1±16.2	F=1.365	0.261
BMI(kg/m <sup>2</sup> ) AS±SD	20.34±3.04	21.88±3.46	21.77±4.96	F=1.502	0.228
BMI centileAS±SD	63±30	72±22	68±31	F=0.637	0.531
BMIz-vrijednostAS±SD	0.47±1.04	0.71±0.78	0.70±1.07	F=0.649	0.525

Legenda: TV-tjelesna visina, TM-tjelesna masa, BMI - indeks tjelesne mase, AS-aritmetička sredina, SD-standardna devijacija

Ispitanici su statistički značajno razlikovali među skupinama po dobi ( $p=0.020$ ) i po spolu ( $p=0.032$ ). Skupina GERB+astma je bila najstarija (AS±SD; 13.8±2.4 godina) uz najmanji udio djevojičica (25%) dok su ostale dvije skupine bile međusobno usporedive glede dobne i spolne raspodjele.

Nije utvrđena statistički značajna razlika među skupinama što se tiče tjelesne visine, tjelesne mase, indeksa tjelesne mase (uključujući apsolutnu vrijednost, centila indeksa tjelesne mase i z-vrijednosti) ( $p>0.10$  za sve).

#### 4.2. Karakteristike ispitanika podijeljenih u skupine prema 24-satnoj pH-metriji

U Tablici 5. prikazani su rezultati mjerenja 24-satne pH-metrije jednjaka.

Tablica 5. Rezultati 24-satne pH-metrije jednaka prema skupinama (N=98)

	GERB N=32 AS±SD	GERB+astma N=32 AS±SD	Astma N=34 AS±SD
broj refluksa	267±137	216±111	52±45
broj refluksa duljih od 5 min	5.9±3.3	7.0±4.3	1.5±1.4
Refluksni indeks (%)	14.26±6.93	14.03±6.26	2.81±1.81
Johnson-DeMeester bodovi	84.45±43.78	76.57±34.63	15.79±10.91
Boix-Ochoa indeks	72.64±33.16	61.94±28.14	15.24±11.02

Legenda: AS-aritmetička sredina, SD-standardna devijacija

Usporedbom rezultata 24-satne pH-metrije između skupine GERB i GERB+astma nije utvrđena statistički značajna razlika.

### 4.3. Rezultati plućne funkcijske dijagnostike

#### 4.3.1. Difuzijski kapacitet

U tablici 6. prikazani su rezultati mjerenja difuzijskog kapaciteta pluća za CO. Kao što je iz tablice vidljivo, zbog tehničkih poteškoća vezanih za uređaj nije bilo moguće provesti u 13-oro djece. Apsolutne vrijednosti  $DL_{CO}$  su se značajno razlikovale među ispitivanim grupama ( $p=0.002$ ) uz niže vrijednosti  $DL_{CO}$  zabilježene u astma skupini u odnosu na GERB i GERB+astma skupinu. No kada su vrijednosti izražene kao % očekivane vrijednosti nije utvrđena statistički značajna razlika među skupinama ( $p=0.488$ ).

Tablica 6. Rezultati mjerenja difuzijskog kapaciteta pluća za CO prema skupinama (N=98)

	GERB (N=28) AS±SD	GERB+astma (N=29) AS±SD	Astma (N=28) AS±SD	Statistika	p- vrijednost
$DL_{CO}$ (mL/min/mmHg)	7.27±2.42	8.22±2.47	6.10±1.57	F=6.586	0.002
$DL_{CO}$ (% očekivane vrijednosti)	77.30±21.61	83.33±22.05	77.30±21.61	F=0.724	0.488

Legenda: N-broj ispitanika, AS-aritmetička sredina, SD-standardna devijacija,  $DL_{CO}$ -difuzijski kapacitet za ugljični monoksid.

### 4.3.2. Početna spirometrija

U Tablici 7. prikazani su rezultati početne spirometrije prije izvođenja spiroergometrijskog testiranja prezentirani kao apsolutna vrijednost i % od očekivane vrijednosti. Svi ispitanici su izveli tehnički prihvatljivo spirometrijsko mjerenje što je bio i preduvjet za nastavak testiranja. Svi ispitanici su imali vrijednosti spirometrije iznad donje granice normale za ispitivane parametre.

Tablica 7. Rezultati početne spirometrija prema skupinama (N=98)

	GERB (N=32) AS±SD	GERB+astma (N=32) AS±SD	Astma (N=34) AS±SD	Statistika	p-vrijednost
FVC_B	3.48±1.06	3.64±1.00	3.09±0.68	F=3.035	0.053
FVC %	94.76±12.52	96.37±14.25	92.60±12.77	F=0.679	0.509
FEV1_B	3.06±0.84	3.07±0.84	2.67±0.55	<b>F=3.101</b>	<b>0.050</b>
FEV1%	101.24±14.39	97.98±15.55	96.53±14.68	F=0.845	0.433
TIFF_B	88.52±8.35	83.75±7.24	87.59±7.47	<b>F=3.442</b>	<b>0.036</b>
MEF25_B	2.16±0.79	1.79±0.66	1.70±0.64	<b>F=3.885</b>	<b>0.024</b>
MEF25%	104.34±30.58	84.35±24.09	87.52±29.77	<b>F=4.539</b>	<b>0.013</b>
MEF50_B	3.93±1.14	3.52±0.97	3.22±0.77	<b>F=4.388</b>	<b>0.015</b>
MEF50%	98.92±24.48	86.81±20.66	85.68±17.97	<b>F=3.836</b>	<b>0.025</b>
MEF75_B	5.58±1.68	5.38±1.49	4.78±1.10	F=2.807	0.065
MEF75%	99.34±24.33	94.24±21.99	90.09±17.34	F=1.528	0.222
PEF_B	6.55±1.94	6.71±1.71	5.83±1.37	F=2.606	0.079
PEF%	100.52±20.05	101.16±17.40	94.94±14.55	F=1.282	0.282

Legenda: N-broj ispitanika, AS-aritmetička sredina, SD-standardna devijacija

Grupa s GERB+astma je imala značajno niže vrijednosti parametara Tiffeneauovog indeksa, MEF<sub>25</sub> i MEF<sub>50</sub> u odnosu na GERB i astma grupu.

### 4.3.3. Pojavnost naporom inducirane bronhokonstrikcije

U Tablici 8. prikazana je pojavnost naporom inducirane bronhokonstrikcije nakon učinjene spiroergometrije. Pozitivan test (pad FEV1  $\geq$ 10%) utvrđen je u 30 (30.6%) ispitanika. Učestalost pozitivnog testa opterećenja bila je slična u skupini s astmom (35%) i GERB+astma (34%), dok je u skupini s GERB-om bila manja (19%), no razlika nije dosegla statističku značajnost.

Tablica 8. Pojavnost naporom inducirane bronhokonstrikcije (pad FEV1 $\geq$ 10%) nakon učinjene spiroergometrije prema skupinama (N=98)

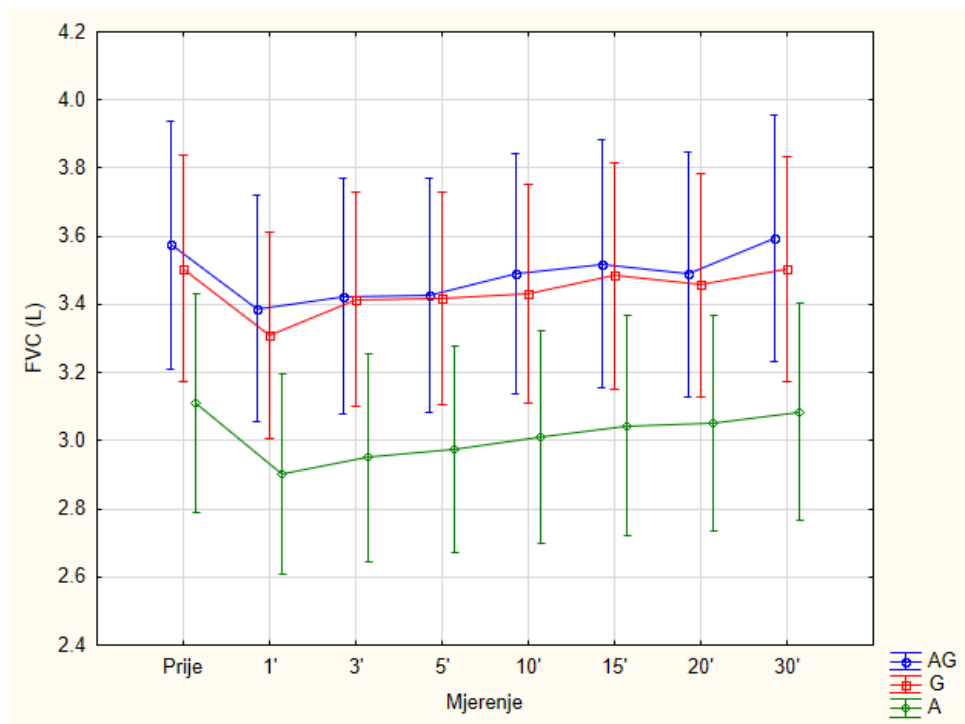
	GERB (N=32)	GERB+astma (N=32)	Astma (N=34)	Statistika	p-vrijednost
Test pozitivan (%)	6 (19.4)	12 (34.4)	12 (35.3)	$\chi^2=2.423$	0.298

Legenda: N-broj ispitanika

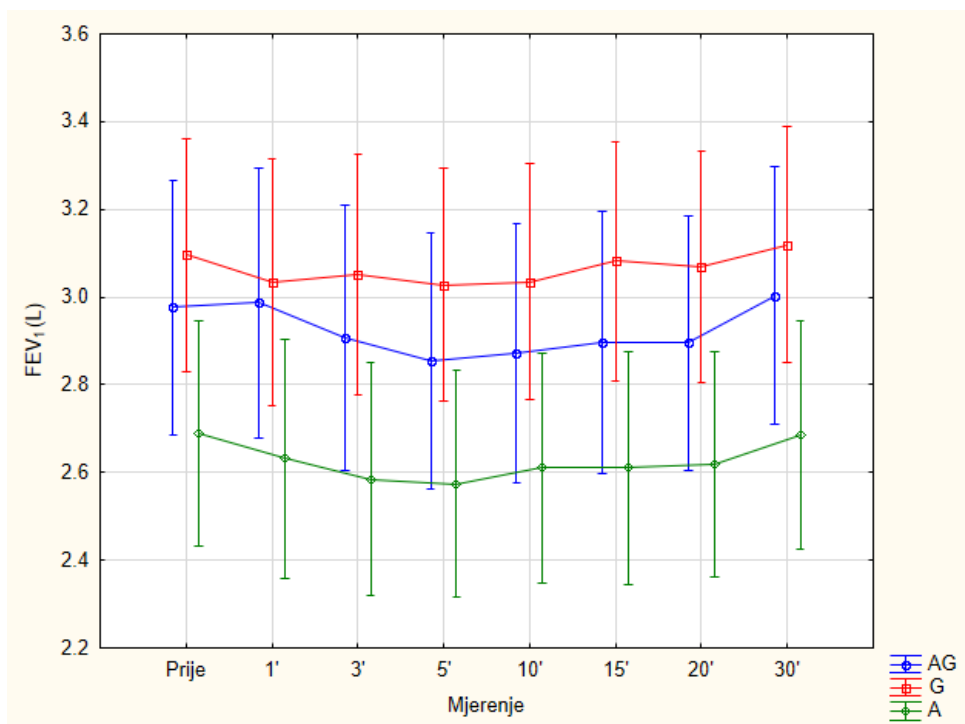
#### 4.3.4. Plućna funkcija nakon tjelesnog opterećenja

Izmjerene spirometrijske vrijednosti nakon testa opterećenja pokazuju statistički značajnu promjenu ( $p < 0.001$ ) za sve analizirane parametre (FVC, FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC, MEF<sub>25</sub>, MEF<sub>50</sub>, MEF<sub>75</sub> i PEF), ali nije utvrđena statistički značajna razlika među skupinama za navedeni obrazac promjene ( $p > 0.300$  za sve parametre). Navedeno je vidljivo na Slikama 4.1 do 4.7.

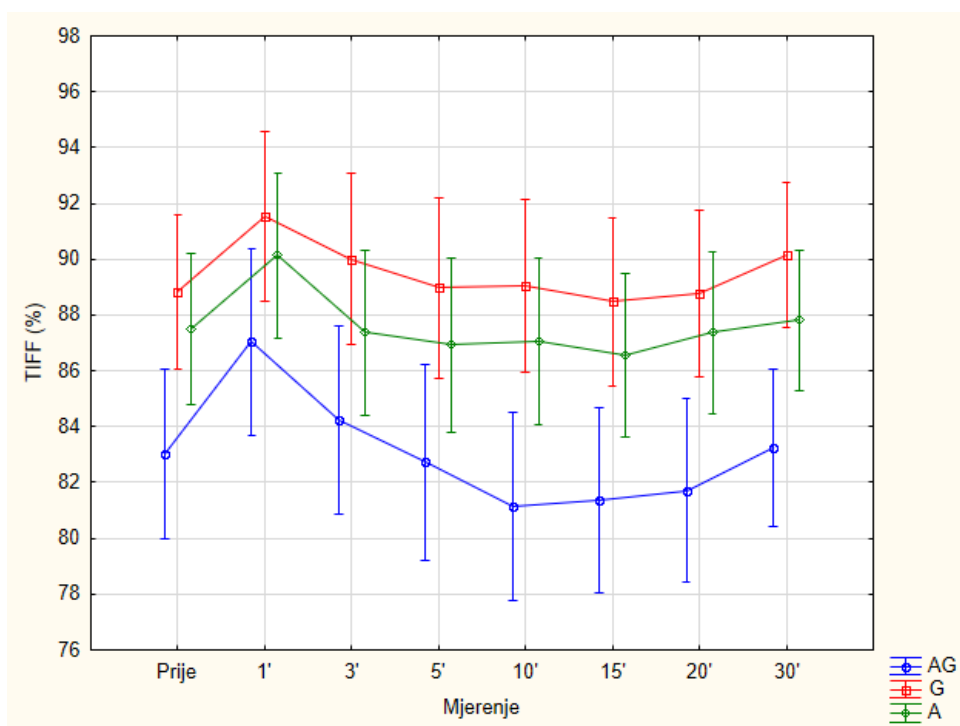
Iz navedenih slika je vidljivo da su apsolutne vrijednosti FVC-a, FEV<sub>1</sub>, MEF<sub>75</sub> i PEF-a bile najniže u skupini astma u odnosu na preostale dvije skupine, ali razlika nije bila statistički značajna ( $p > 0.100$  za sve) osim za MEF<sub>75</sub> ( $p = 0.032$ ). Apsolutne vrijednosti FEV<sub>1</sub>/FVC-a bile su statistički značajno najniže u skupini GERB+astma u odnosu na ostale dvije skupine ( $p = 0.009$ ), dok su apsolutne vrijednosti MEF<sub>25</sub> bile statistički značajno najniže u skupini GERB+astma, usporedive sa skupinom astma, u odnosu na skupinu GERB ( $p = 0.011$ ). Apsolutne vrijednosti MEF<sub>75</sub> bile statistički značajno najniže u skupini astma, zatim u skupini GERB+astma, dok su najviše bile u skupini astma ( $p = 0.032$ ).



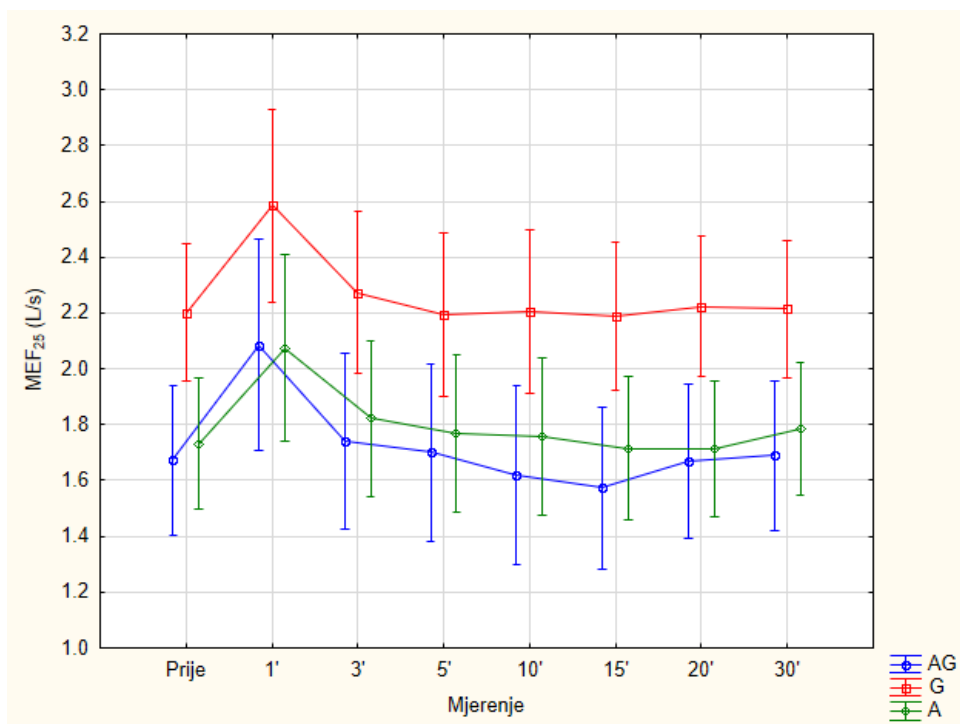
Slika 3. Vrijednosti forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC) prije izvođenja tjelesnog opterećenja te nakon završetka opterećenja u 1', 3', 5', 10', 15', 20' i 30'



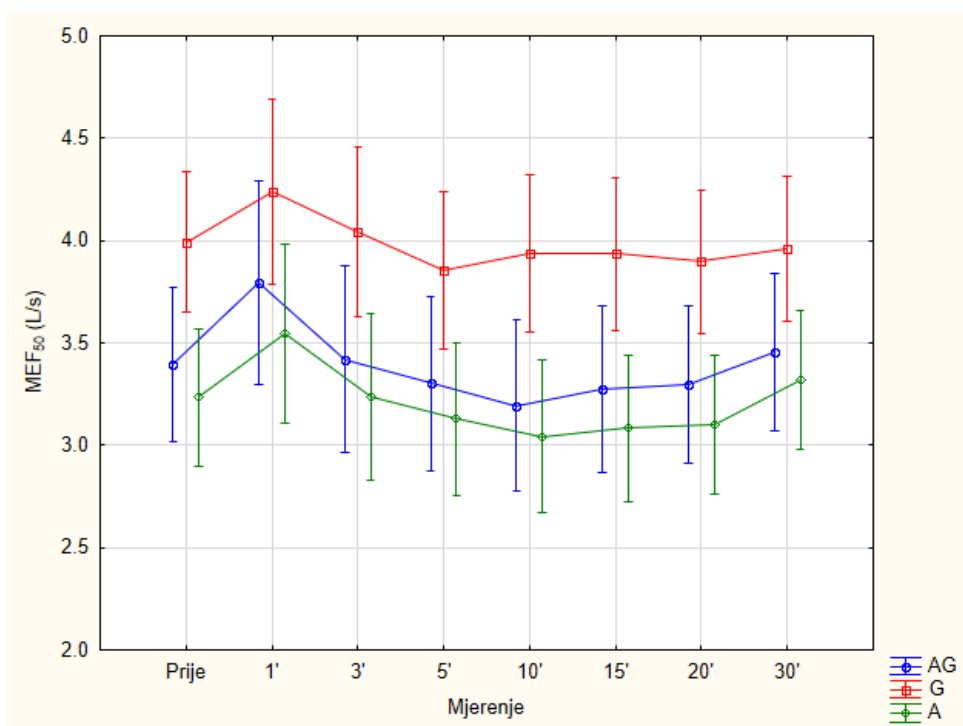
Slika 4. Vrijednosti forsiranog ekspiracijskog volumena u 1. sekundi (FEV<sub>1</sub>) prije izvođenja tjelesnog opterećenja te nakon završetka opterećenja u 1', 3', 5', 10', 15', 20' i 30'



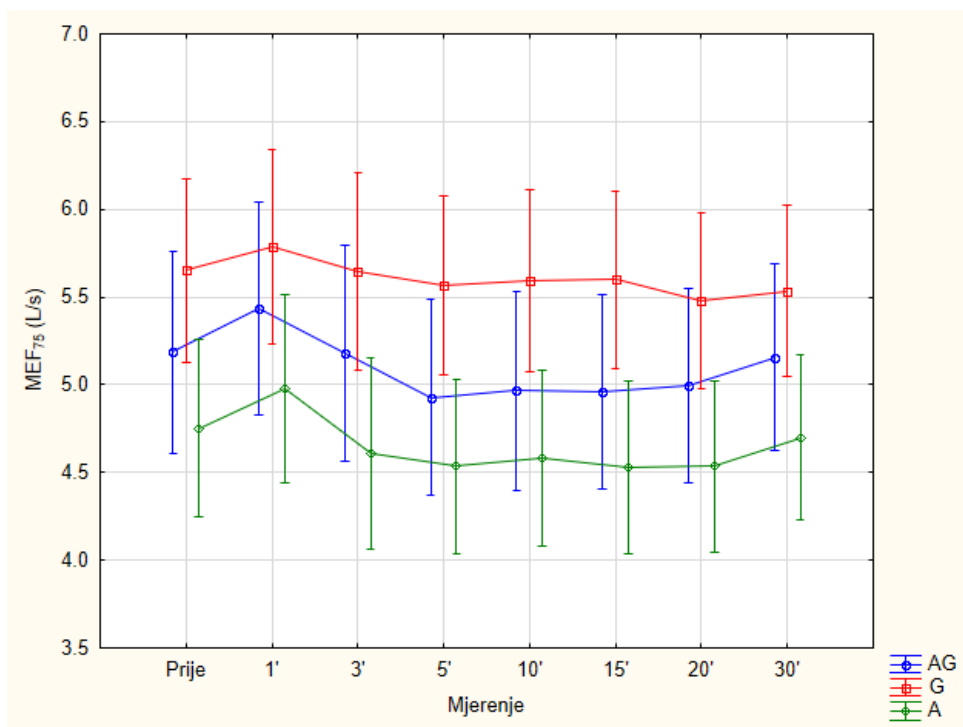
Slika 5. Vrijednosti Tiffeneauovog indeksa ( $FEV_1/FVC$ ) prije izvođenja tjelesnog opterećenja te nakon završetka opterećenja u 1', 3', 5', 10', 15', 20' i 30'



Slika 6. Vrijednosti  $MEF_{25}$  prije izvođenja tjelesnog opterećenja te nakon završetka opterećenja u 1', 3', 5', 10', 15', 20' i 30'

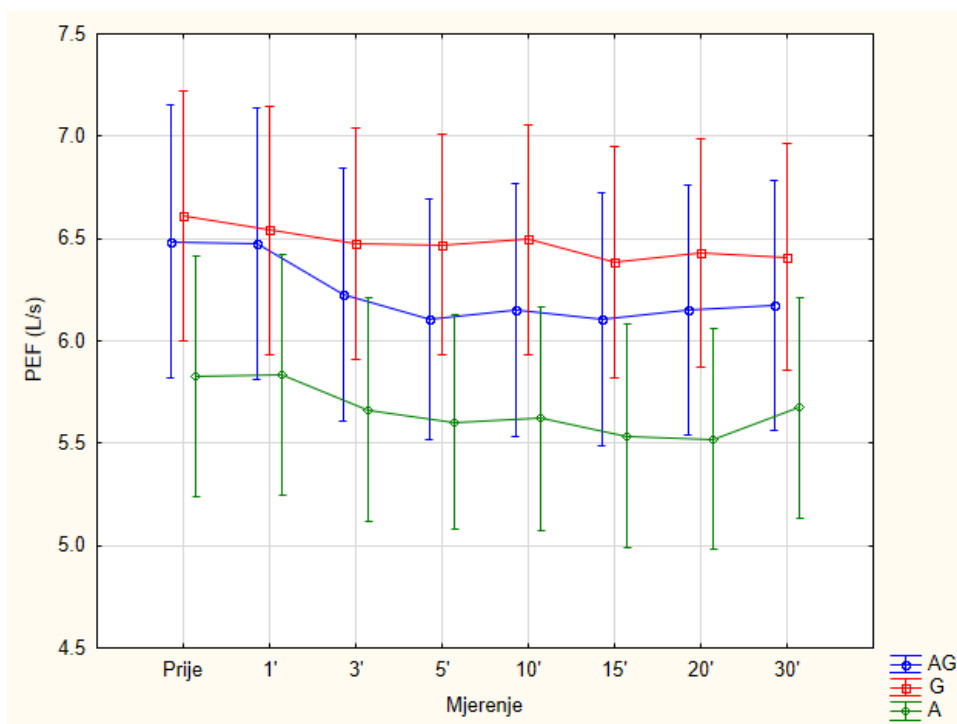


Slika 7. Vrijednosti  $MEF_{50}$  prije izvođenja tjelesnog opterećenja te nakon završetka opterećenja u 1', 3', 5', 10', 15', 20' i 30'



Slika 8. Vrijednosti  $MEF_{75}$  prije izvođenja tjelesnog opterećenja te nakon završetka opterećenja u 1', 3', 5', 10', 15', 20' i 30'





Slika 9. Vrijednosti vršnog ekspiracijskog protoka (PEF) prije izvođenja tjelesnog opterećenja te nakon završetka opterećenja u 1', 3', 5', 10', 15', 20' i 30'

#### 4.4. Pojavnost prijevremenog prekida spiroergometrijskog testiranja zbog subjektivnih tegoba između ispitivanih skupina

U Tablici 9. prikazana je pojava prijevremenog prekida spiroergometrijskog testiranja zbog subjektivnih tegoba. Test je prijevremeno prekinulo 42 (43%) ispitanika. U skupini s GERB-om 10 djece, u skupini GERB+astma 18, a u skupini s astmom 14 djece. Nije utvrđena statistički značajna razlika između ispitivanih skupina ( $p=0.150$ ).

Tablica 9. Pojavnost prijevremenog prekida spiroergometrijskog testiranja zbog subjektivnih tegoba

	GERB (N=32)	GERB+astma (N=32)	Astma (N=34)	Statistika	p-vrijednost
Prijevremeni prekid testa (%)	10 (31.3)	18 (56.3)	14 (41.2)	$\chi^2=3.788$	0.150

Legenda: N-broj ispitanika

#### 4.4.1. Vrsta i učestalost javljanja subjektivnih tegoba koje dovode do prijevremenog prekida spiroergometrijskog testiranja u ispitivanim skupinama

Iz Tablice 10. vidljivo je da je najučestaliji simptom zbog kojega su ispitanici tražili prijevremeni prekid spiroergometrijskog testiranja (N=42) bila zaduha (73.8%), zatim slijedi kašalj (54.7%) te stridor, mučnina/povraćanje i vrtoglavica. Statistički značajna razlika među skupinama utvrđena je bila samo za pojavnost stridora koji je bio najučestaliji u GERB skupini (p=0.034).

Tablica 10. Pojavnost pojedinih subjektivnih tegoba koji su doveli do prijevremenog prekida spiroergometrijskog testiranja među ispitanicima koji su prekinuli test zbog subjektivnih tegoba (N=42)

	GERB (N=10)	GERB+astma (N=18)	Astma (N=14)	Statistika	p-vrijednost
Kašalj (%)	0 (0)	5 (27.8)	4 (28.6)	$\chi^2=3.582$	0.167
Zaduha (%)	7 (70.0)	13 (72.2)	11 (78.6)	$\chi^2=0.263$	0.877
Mučnina/povraćanje (%)	1 (10.0)	2 (11.1)	2 (14.3)	$\chi^2=0.121$	0.941
Vrtoglavica (%)	2 (20.0)	2 (11.1)	0 (0)	$\chi^2=2.800$	0.247
Stridor (%)	5 (50.0)	3 (16.7)	1 (7.1)	$\chi^2=6.788$	0.034

Legenda: N-broj ispitanika,

#### 4.4.2. Povezanost pojedinih subjektivnih tegoba koje dovode do prijevremenog prekida spiroergometrijskog testiranja s antropološkim varijablama, parametrima plućne funkcije i spiroergometrijskim parametrima

U Tablici 11. prikazan je rezultat multivarijantne logističke regresijske analize povezanosti kašlja kao tegobe koja je dovela do prijevremenog prekida spiroergometrijskog testiranja sa statistički značajnim prediktivnim varijablama. Multivarijantnom analizom nađena je povezanost između simptoma kašlja te broja refluksa, stupnja opterećenja i spirometrijskog parametra PEF. Manji broj refluksa smanjuje šansu za pojavu kašlja za 1.2% za svaki broj refluksa, niži stupanj opterećenja smanjuje šansu za pojavu kašlja za 4.7% za svaki %, a

manjenje vrijednosti PEF-a povećava šansu za pojavu kašlja za 8% za svaki% smanjenja istog.

Tablica 11. Rezultat multivarijatne logističke regresijske analize povezanosti kašlja kao tegobe koja je dovela do prijevremenog prekida spiroergometrijskog testiranja sa statistički značajnim prediktivnim varijablama (broja refluksa, stupnja opterećenja i PEF)

KAŠALJ	B	SE	Wald	OR (95% CI)	p-vrijednost
Intercept	-0.765	2.682	0.081		0.775
Broj refluksa	-0.012	0.005	4.559	0.988 (0.978-0.999)	0.033
Opterećenje (%)	-0.048	0.022	4.994	0.953 (0.911-0.995)	0.025
PEF (% očekivane vrijednosti)	0.077	0.036	4.574	1.080 (1.009-1.151)	0.032

B – nestandardizirani koeficijent, SE – standardna pogreška; Wald – waldov test (mjera utjecaja pojedine varijable); OR- omjer šansi; CI – interval pouzdanosti

U Tablici 12. prikazan je rezultat multivarijatne logističke regresijske analize povezanosti zaduhe kao tegobe koja je dovela do prijevremenog prekida spiroergometrijskog testiranja sa statistički značajnim prediktivnim varijablama. Zaduha je bila značajno povezana s parametrom MEF<sub>75</sub>, centilom BMI, vrijednosti maksimalne VCO<sub>2</sub> i sistoličkog krvnog tlaka prije testa opterećenja. Niže vrijednosti početnog MEF<sub>75</sub> povećavaju šansu za pojavu zaduhe za 10x za svaki L niže vrijednosti MEF<sub>75</sub>. Niža vrijednost BMI (centile) smanjuje šansu za pojavu zaduhe za 7.1% za svaku centilu smanjenja BMI. Također smanjenje maksimalnog VCO<sub>2</sub> smanjuje šansu za pojavu zaduhe za 13.1% za svaku % smanjenja maksimalnog VCO<sub>2</sub>. Usporediva je povezanost utvrđena i za početni sistolički krvni tlak čija niža vrijednost smanjuje šansu za pojavu zaduhe za 14.3% za svakim Hg.

Tablica 12. Rezultat multivarijatne logističke regresijske analize povezanosti zaduhe kao tegobe koja je dovela do prijevremenog prekida spiroergometrijskog testiranja sa statistički značajnim prediktivnim varijablama (MEF<sub>75</sub>, centila BMI, maksimalnog VCO<sub>2</sub> i krvnog tlaka prije testa opterećenja)

ZADUHA	B	SE	Wald stat.	OR (95%CI)	p-vrijednost
Intercept	26.567	11.692	5.163		0.023
MEF75_B	2.361	0.927	6.492	10.604 (8.787-12.420)	0.011
BMI(centila)	-0.074	0.036	4.135	0.929 (0.8574-1.000)	0.042
VCO2 max%	-0.141	0.061	5.280	0.869 (0.7487-0.989)	0.022
BP sist poč	-0.154	0.077	3.956	0.857 (0.7054-1.009)	0.047

B – nestandardizirani koeficijent, SE – standardna pogreška; Wald – waldov test (mjera utjecaja pojedine varijable); OR- omjer šansi; CI – interval pouzdanosti

Nije utvrđena statistički značajna povezanost simptoma mučnine/povraćanja i vrtoglavice s ispitivanim prediktivnim parametrima.

U Tablici 13. prikazan je rezultat multivarijatne logističke regresijske analize povezanosti stridora kao tegobe koja je dovela do prijevremenog prekida spiroergometrijskog testiranja sa statistički značajnim prediktivnim varijablama. Stridor je bio značajno povezan s vrijednostima MET-a, te dišnom rezervom. Niža razina potrošnje energije (MET%) povezana je s većom šansom za pojavu stridora za 9.4% za svaki % MET-a. Veća vrijednost maksimalne dišne rezerve povezana je većom šansom za pojavu stridora za 11.4% za svaki % povećanja iste.

Tablica 13. Rezultat multivarijatne logističke regresijske analize povezanosti stridora kao tegobe koja je dovela do prijevremenog prekida spiroergometrijskog testiranja sa statistički značajnim prediktivnim varijablama (MET i dišne rezerve)

STRIDOR	B	SE	Wald	OR (95% CI)	p-vrijednost
Intercept	-13.737	5.030	7.458		0.006
MET %	0.090	0.037	5.893	1.094 (1.022-1.167)	0.015
dišna rezerva max	0.108	0.044	5.960	1.114 (1.027-1.201)	0.015

B – nestandardizirani koeficijent, SE – standardna pogreška; Wald – waldov test (mjera utjecaja pojedine varijable); OR- omjer šansi; CI – interval pouzdanosti

#### **4.5. Ispitivanje tolerancije napora pomoću spiroergometrijskih parametara u ispitivanim skupinama**

U Tablici 14. prikazani su parametri mjereni tijekom spiroergometrijskog testiranja. Iz Tablice je vidljivo da je od praćenih parametara statistički značajna razlika među skupinama utvrđena u trajanju testa koji je bio najkraći u astma skupini ( $507 \pm 106$  s), a najduži u skupini GERB+astma ( $594 \pm 194$  s,  $p=0.044$ ). Sukladno tome i postignuto opterećenje je bilo najmanje u astma skupini ( $233 \pm 59$  W), a najveće u skupini GERB+astma ( $288 \pm 95$  W,  $p=0.017$ ), no kada je opterećenje u testu iskazano kao % od norme nije utvrđena statistički značajna razlika među skupinama ( $p=0.790$ ). Sukladno prethodno iznesenom, maksimalni primitak kisika te kisikov puls bili su statistički značajno najmanji u astma skupini, a najviši u skupini GERB+astma ( $p=0.047$ ,  $p=0.042$ ; susljedno), no kad je maksimalni primitak kisika prikazan kao % od norme iako je obrazac ostao istovjetan razlika nije dosegla statističku značajnost ( $p=0.170$ ).

Za ostale analizirane parametre nije utvrđena statistički značajna razlika između ispitivanih skupina ( $p>0.05$  za sve usporedbe).

Tablica 14. Spiroergometrijski parametri u ispitivanim skupinama

	GERB (N=32)	GERB+astma (N=32)	Astma (N=34)	Statistika	p-vrijednost
Trajanje testa opterećenja (s)	540±96	594±194	507±106	F=3.237	0.044
Opterećenje (W)	246±78	288±95	233±59	F=4.244	0.017
Opterećenje (%)	144.52±29.85	150.19±39.39	148.44±30.49	F=0.236	0.790
MET	11.92±2.55	12.77±2.55	11.31±2.68	F=2.866	0.062
MET (%)	98.84±18.66	102.38±22.71	95.20±16.70	F=1.123	0.330
Srčana frekvencija u mirovanju (1/min)	98±13	94±14	95±13	F=0.691	0.504
Maksimalna frekvencija srca u naporu	198±8	195±7	195±9	F=1.394	0.253
Sistolički tlak prije napora (mmHg)	110±11	110±12	110±10	F=0.011	0.989
Dijastolički tlak prije napora (mmHg)	69±12	69±10	71±11	F=0.379	0.685
Maksimalni sistolički tlak u naporu	127±15	130±17	126±21	F=0.475	0.623
Maksimalni dijastolički tlak u naporu	74±12	75±11	75±12	F=0.088	0.916
Maksimalni VO <sub>2</sub> (L/min)	2.39±0.89	2.61±0.90	2.12±0.59	F=3.163	0.047
Maksimalni VO <sub>2</sub> (%)	101.84±15.91	103.13±18.92	95.32±18.69	F=1.806	0.170
VO <sub>2</sub> (mL/kg/min)	43.33±8.64	44.13±8.90	39.68±9.44	F=2.297	0.106
VCO <sub>2</sub> max (L/min)	2.80±1.06	3.06±1.15	2.70±0.90	F=1.021	0.364
VCO <sub>2</sub> max (%)	109.23±22.52	109.72±30.31	110.12±28.93	F=0.009	0.992
RER	1.18±0.14	1.16±0.24	1.26±0.19	F=2.545	0.084
Kisikov puls max	12.07±4.74	13.53±4.68	10.79±3.58	F=3.286	0.042
dišna rezerva max (%)	27±17	24±21	22±16	H=2.629	0.269
PETO <sub>2</sub> min (mmHg)	104.60±6.62	103.32±6.32	104.42±6.53	F=0.367	0.694
PETO <sub>2</sub> max (mmHg)	110.15±4.33	110.49±4.52	110.91±5.34	F=0.208	0.813
PETCO <sub>2</sub> min (mmHg)	31.77±4.23	32.25±7.26	34.07±4.10	F=1.670	0.194
PETCO <sub>2</sub> max (mmHg)	38.09±3.87	37.16±8.52	39.45±5.21	F=1.144	0.323
VE/VCO <sub>2</sub> nagib	21.79±10.73	26.21±21.07	21.77±7.94	H=2.077	0.354
VD/VT	15.26±5.63	16.35±15.45	16.21±4.68	H=2.342	0.310
VE (L/min)	78.35±29.37	85.01±26.11	73.32±19.93	F=1.707	0.187
VE (%)	104.32±22.03	105.84±24.01	102.76±25.28	F=0.134	0.875

## **5. RASPRAVA**

Simptomi dišnog sustava poput dispneje, kašlja, stridora, koji se javljaju pri tjelesnom naporu, često su povezani s ograničavanjem tjelesne aktivnosti djece i mladih osoba (170). Zbog svoje nespecifičnosti teško je na temelju njihove prisutnosti otkriti etiologiju poremećaja, a ne otkrivanjem uzroka simptomi negativno utječu na daljnju kvalitetu života. Osim toga, zdravstveni sustav je pogođen i od strane pružatelja usluga (potencijalno „krivo liječenje“) i od strane korisnika (uskraćivanje tjelesne aktivnosti može imati negativne zdravstvene posljedice imajući na umu povezanost tjelesne aktivnosti i brojnih zdravstvenih koristi) (171).

GERB, retrogradno vraćanje želučanog sadržaja u jednjak s posljedičnim simptomima i komplikacijama, jedan je od vodećih zdravstvenih problema s kojim se suočava pedijatrijska populacija (36). Sve šira dostupnost i neinvazivnost dijagnostičkih testova te veća svjesnost o postojanju ekstrezofoagealnih simptoma GERB-a doveli su do promjene fokusa kliničara na moguće podrijetlo respiratornih tegoba u probavnom sustavu (89).

Do sada je objavljen čitav niz studija koje su povezale pojavu refluksnih simptoma i tjelesne aktivnosti (118) i kod profesionalnih sportaša (172) i u općoj populaciji (173). Izgleda da rizik za pojavu simptoma GERB-a raste s porastom intenziteta (119), duljinom trajanja tjelesnog napora (172, 173) i konzumiranjem hrane i pića prije napora (174). S druge strane, objavljene su studije kod kojih nije nađena povezanost između vježbanja i GERB-a. Razlike u rezultatima studija mogu biti posljedica razlika u proučavanoj populaciji (dob, rasa), procjeni tjelesne aktivnosti (kratkoročno, dugoročno), procjeni tjelesne aktivnosti (različiti upitnici) ili dijagnostici GERB-a (prema simptomima ili pH-metrijom) (175).

Studije o GER-u potaknutom naporom, učestalost EIB-a kod astmatičara od 70-90% (133) i učestalost GER-a u astmatičara od 34-89% (63,77) dovode do pitanja da li je EIB kod astmatičara povezan s GERB-om. Dosadašnje spoznaje o navedenom entitetu, mogućnost objektiviziranja tegoba u naporu dostupnom laboratorijskom opremom i standardiziranim postupcima testiranja i nepostojanje sličnih studija u adolescentnoj populaciji doveli su do ideje za ovo istraživanje, čiji je cilj bio istražiti utjecaj tjelesnog opterećenja na pojavnost EIB-a i subjektivnih tegoba u skupini bolesnika s GERB-om, skupini bolesnika s GERB-om i astmom i u skupini s astmom bez GERB-a. Također je cilj bio utvrditi parametre ventilacije i spiroergometrijske ishode koji su karakteristični za GERB kao uzročnika tegoba u naporu u pedijatrijskoj populaciji.



Rezultati našeg istraživanja nisu potvrdili statistički značajno češću pojavnost EIB-a u skupini GERB+astma u odnosu na skupinu s GERB-om i skupinu s astmom, čime nismo potvrdili prvu hipotezu istraživanja. Razlog tome je značajno niža učestalost EIB-a u skupinama GERB+astma i astma (34 odnosno 35%) u odnosu na očekivanu (60 odnosno 50%) izračunatu temeljem do sada objavljenih podataka o učestalosti EIB-a kod astmatičara (70-90%) iako je u skupini s GERB-om zabilježena očekivana učestalost (19%) (176-178). Niska pojavnost EIB-a u bolesnika s astmom mogla bi biti i posljedica protuupalne terapije kod određenih bolesnika, koju dobivaju na temelju već otprije poznate dijagnoze, a koja bi mogla utjecati na ublažavanje hiperreaktivnosti dišnih putova (179, 180). Drugi mogući razlog manje učestalosti EIB-a može biti posljedica uključivanja većeg broja bolesnika s blagom astmom. Studijama je utvrđena pozitivna povezanost učestalosti i jačine EIB-a te podležeće hiperaktivnosti dišnih putova i prisutnosti alergijske upale u dišnim putevima (181, 182), što sugerira da bolesnici s blagom, povremenom astmom obilježenom minimalnom hiperaktivnosti bronha i blagom upalom u dišnim putovima nemaju klinički značajnu bronhokonstrikciju u naporu. U ovoj studiji nismo učinili dodatnu obradu u smislu procjene stupnja hiperreaktivnosti bronha ispitanika, no analizom plućne funkcije prije tjelesnog opterećenja u skupini s astmom utvrđeno je da su iako u granicama referentnih raspona, parametri plućne funkcije bili niži u odnosu na preostale dvije skupine. Lošija je plućna funkcija prema istraživanjima značajno povezana s hiperreaktivnošću bronha (183). Treći mogući razlog za nižu razinu pojavnosti EIB-a je korištenje Bruce protokola u testiranju naših ispitanika. Naime, glavni kriterij za poticanje EIB-a je tjelesno opterećenje u kojem se postiže i održava visok stupanj ventilacije (najmanje  $17.5 \times FEV_1$ ) kroz najmanje 4 minute (184). Upravo zbog nemogućnosti postizanja faze održavanja visokog stupnja ventilacije Bruce protokol nema dovoljnu osjetljivost za postizanje EIB-a. Nadalje, Bruce protokol u djece može imati produženo vrijeme za postizanje submaksimalnog opterećenja čime se produžuje period zagrijavanja te se u nekih bolesnika može potaknuti refrakternost na EIB. No valja napomenuti da je Bruce protokol odabran kao standardizirani test opterećenja koji pruža uvid u procjenu srčanožilnog i plućnog sustava, detaljnije informacije o razlozima prekida testa, precizniju procjenu maksimalne potrošnje kisika te da je odnosu na ostale protokole podvrgnut brojnim meta-analizama i sustavnim raščlambama u procjenjivanju validiteta i pouzdanosti. Osim navedenog, pri izračunu potrebne veličine uzorka manja osjetljivost Bruce protokola te ponovljivost testa u izazivanju EIB uzeti su u obzir. Temeljem rezultata ovog istraživanja potrebna veličina uzorka da se utvrdi statistički značajna razlika u učestalosti između skupine s GERB-om i skupine GERB+astma i skupine s astmom bila bi 120 ispitanika

po skupini, a između skupine s GERB+astma i skupine s astmom 45000 ispitanika što znači da je vrlo mala vjerojatnost da postoji stvarna razlika u učestalosti između te dvije skupine.

Iako naše istraživanje nije potvrdilo povećanu učestalost EIB-a u skupini bolesnika s GERB-om i astmom, istraživanja o povezanosti ta dva klinička entiteta intrigiraju već duže vrijeme, osobito proturječnosti svojih rezultata. Glavne poteškoće istraživanja odnosa između astme i GERB-a uključuju: nedostatnu karakterizaciju astme; neprecizne definicije GERB-a; nedostatak „zlatnog standarda“ za dijagnosticiranje GERB; nedostatak kriterija za utvrđivanje vrijednosti postavljene dijagnoze asimptomatskog GER-a. S jedne strane, smatra se da GERB utječe na dišni sustav kod astmatičara vagusnim refleksnim putem (60), mikroaspiracijom (58,59) i posljedičnom povećanom bronhalnom reaktivnosti (68). Osim dokazane povećane učestalosti GERB-a kod astmatičara, eksperimentalne studije pokazuju da acidifikacija jednjaka povećava otpor u dišnim putovima, a kliničke studije prikazuju rezultate u kojima antirefluksna terapija poboljšava kontrolu astme (76-78,83,84). Kiljander i suradnici su utvrdili da je fundoplikacija rezultirala smanjenjem bronhalne hiperaktivnosti kod astmatičara (87). Jiang i suradnici su utvrdili da je liječenje supresorima kiseline i prokineticima rezultiralo poboljšanjem plućne funkcije i smanjenjem bronhalne reaktivnosti u astmatičara s GERB-om (88). No s druge strane, postoje studije i sustavni pregledi koji nisu potvrdili navedenu povezanost (185-187). Ferrari i suradnici su kod 45 odraslih astmatičara proveli tjelesno opterećenje prema protokolu za EIB na biciklergometru istovremeno s 24-satnom pH-metrijom jednjaka. Na inicijalnom mjerenju nije bilo razlika u FEV<sub>1</sub>, refluksnom indeksu i broju refluksa izmjerenih tijekom 24 sata između bolesnika s i bez EIB-a. Također nije bila značajna razlika učestalosti refluksnih epizoda tijekom tjelesnog opterećenja između dviju skupina. Nakon dvotjedne inhibicije želučane kiseline omeprazolom kod ispitanika s EIB-om, nije bilo značajne razlike u promjeni FEV<sub>1</sub> izazvanoj tjelesnim naporom (188). Weiner i suradnici su također isključili povezanost GER-a i EIB-a kod 15 astmatičara i 15 zdravih ispitanika (189). Ispitanici su istovremeno učinili 24-h pH-metriju jednjaka i test opterećenja na pokretnoj traci po protokolu za EIB. Kod 80% astmatičara je dokazan EIB, a samo tri astmatičara je imalo samo po jednu GER epizodu, od kojih je dvoje razvilo EIB. Šest od 15 zdravih ispitanika je imalo jednu ili više epizoda GER-a tijekom napora, dok ih niti jedan nije razvio EIB (189).

Učestalost EIB-a u skupini s GERB-om u skladu je s već objavljenim rezultatima učestalosti naporom potaknute bronhoopstrukcije u općoj populaciji koja iznosi od 5 do 20% iako je sukladno prethodno navedenim vezano uz testiranje uz protokol po Bruceu te s

obzirom na ponovljivost samog EIB u istim uvjetima testiranja utvrđena učestalost u skladu s planiranom za ovo istraživanje (111-114). Pregledom literature nisu nađeni radovi o učestalosti EIB-a u bolesnika s GERB-om, a tek su malobrojna istraživanja učinjena samo u odrasloj populaciji o povezanosti GERB-a i AHR-a. Tako su Bagnato i suradnici na 30 bolesnika s GERB-om utvrdili kod njih 11 (36%) AHR, što je značajno više u odnosu na kontrolnu skupinu gdje je samo 2 od 30 zdravih ispitanika imalo hiperreaktivnost bronha (190). Slični rezultati potvrđeni su od strane druge grupe autora (191) koji prikazuju učestalost AHR od 50% kod odraslih osoba s GERB-om, u usporedbi s 27% u kontrolnoj skupini, no razlika nije dosegla statističku značajnost.

U ovom istraživanju djeca s GERB-om nisu imala statistički značajno češći prijevremeni prekid testa zbog subjektivnih tegoba u odnosu na skupinu s astmom, čime nije potvrđena niti druga hipoteza istraživanja. Ideja postavljanja ove hipoteze temeljila se na pretpostavci da će GERB češće izazvati dišne simptome (pojava ekstraeforagialnih simptoma) za vrijeme tjelesnog napora, u odnosu na astmatičare kod kojih se očekuje pojava tegoba po završetku napora. Treba naglasiti da je riječ o pedijatrijskoj populaciji koja se rijetko aktivno bavi sportom te zbog nedovoljnog iskustva sa situacijama u kojima se javljaju simptomi uzrokovani tjelesnim opterećenjem (zaduha i pritisak u prsima pri prelasku u anaerobni metabolizam), navedene situacije doživljavaju stresno te je češće onemogućena daljnja suradnja pri testiranju.

Razlozi prekida testa od strane bolesnika u našem istraživanju bili su sljedeći simptomi nabrojani prema učestalosti pojave: zaduha, kašalj, stridor, mučnina/povraćanje i vrtoglavica. To su očekivani simptomi jer se i jedni i drugi povezuju s GERB-om i astmom. Povezanost GERB-a i respiratornih tegoba već je poznata zadnjih 30-tak godina kao entitet LPR, odnosno vraćanje želučanog sadržaja do laringofaringealnog dijela gdje uzrokuje simptome poput promuklosti, kašlja, globus faringus, „pročišćavanja grla“, laringospazma. Također je utvrđena povezanost GERB-a i bolesti gornjeg dijela dišnog sustava poput kroničnog kašlja (engl. *reflux cough syndrom*), subglotične stenoze, laringomalacije, VCD-a (29). Podaci o povezanosti dišnih simptoma tipičnih za astmu poput nedostatka zraka ili zaduhe koji se javljaju tijekom CPET-a i EIB-a su kontroverzni. Neki autori su pokazali da simptomi u naporu imaju dobru prediktivnu vrijednost za EIB (192, 193), dok kod drugih te korelacije nema ili je vrlo slaba (194-198). Jedno od mogućih objašnjenja je da su simptomi EIB-a slični simptomima intolerancije napora zbog slabije tjelesne spremnosti, pretilosti, VCD-a koji se učestalo javljaju u bolesnika s astmom (170). Inci i suradnici su pokazali da

simptomi u naporu ne mogu pouzdano predvidjeti EIB. Trećina astmatičara bez tegoba u naporu je razvila značajan EIB dok skoro dvije trećine onih koji su imali simptome nisu imali EIB što pokazuje da simptomi tijekom CPET-a u astmatičara nisu prediktivni za posljedični razvoj EIB (199).

U našoj studiji prijevremeni prekid testa zbog subjektivnih razloga zatražilo je ukupno 43% bolesnika (42/98), bez statistički značajne razlike između ispitivanih skupina. Podaci nisu usporedivi s do sada objavljenim studijama jer su u našoj studiji uzeti u obzir samo simptomi koji su doveli do prekida testa, a ne njihova ukupna pojavnost. Također sustavnim pregledom nisu nađene studije u kojima su simptomi u naporu povezani s GERB-om. U studijama koje su proučavale tegobe u naporu očekivano je udio ispitanika s tegobama značajno veći. Tako je u studiji Abu-Hasan sa suradnicima pokazao da su se kod 142 ispitanika s pozitivnom anamnezom naporom potaknute zaduhe simptomi pojavili kod 82% bolesnika tijekom testa opterećenja (170). Hseu i suradnici su retrospektivno proučavali 290 djece prosječne dobi 14 godina sa simptomima zaduhe u naporu (200). Primijećeno je da sportovi koji najčešće potiču simptome su trčanje i nogomet, a bolesnici su se najčešće uz zaduhu žalili na stridor ili sipnju (*wheezing*)te stezanje u grlu. Nakon detaljne analize podataka navedene studije kod 30% (86/290) bolesnika je postavljena dijagnoza naporom potaknutog paradoksalnog gibanja glasnica (engl. *paradoxical vocal fold motion disorder*), 19% (54/290) bolesnika je imalo zaduhu uzrokovanu postignutim maksimalnim opterećenjem, a 10% (30/290) naporom potaknutu astmu. Cichalewski i suradnici su utvrdili učestalost naporom potaknutih simptoma (kašalj, otežano disanje, stezanje u prsima, zaduha) i bronhospazma kod 557 školske djece za vrijeme tjelesnog odgoja (201). Testovi plućne funkcije su izvedeni prije i nakon sata tjelesnog odgoja. Nakon sata tjelesnog odgoja kod 15.3% djece se javio kašalj, 0.9% ispitanika je imalo zaduhu, a 10.1% imalo pad  $FEV_1 > 10\%$  od početne vrijednosti. Među djecom s kašljem, 21.5% ih je imalo astmu, a kod 17.6% je zabilježena EIB. Među astmatičarima je nakon sata tjelesnog odgoja njih 48.6% imalo kašalj, a 18.2% je imalo pad  $FEV_1 > 10\%$  od početne vrijednosti (201).

U našoj studiji testiranje je prijevremeno prekinuto zbog zaduhe kod 31 bolesnika bez značajne razlike među ispitivanim grupama. Taj simptom je ujedno bio i najčešći uzrok prijevremenom prekidu testa iniciranom od strane bolesnika. Mogući razlog tome je nemogućnost preciznijeg opisivanja „nelagode disanja“. Naime, pod tim pojmom susreću se različiti opisi, što je vidljivo i iz definicije ATS-a koja pod pojmom zaduha smatra "izraz koji se koristi za obilježavanje subjektivnog doživljaja otežanog disanja koji se sastoji od

kvalitativno različitih osjećaja koji se razlikuju po intenzitetu“ (202). Kod zaduhe u naporu povećana frekvencija disanja nastala kako bi se zadovoljile povećane metaboličke potrebe je popraćena osjećajem nedostatka zraka i nemogućnosti disanja dovoljno brzo ili dovoljno duboko. Jedno od slikovitih objašnjenja je i neugodan osjećaj da je udah neophodan još prije nego je završilo izdisanje, te različiti osjećaji koji se najčešće opisuju kao stezanje ili pritisak u prsima (203). Fiziološki gledano, povećanjem ventilacije povećava se i apsolutna i relativna ventilacija mrtvog prostora jer povećanjem frekvencije disanja te smanjenjem VT-a usprkos porastu minutne ventilacije pada alveolarna ventilacija te se dodatno skraćuje vrijeme za difuziju plinova na razini alveokapilarne membrane. Dodatno, ispitanici s lošijom tjelesnom spremom imaju niži laktat/ventilatorni prag te počinju akumulirati laktate i povećavati minutnu ventilaciju pri nižoj razini tjelesnog opterećenja. Sportaš koji je izgubio kondiciju u periodu „izvan sezone“ može protumačiti povećanje napora pri disanju pri manjim intenzitetima vježbanja kao patološko stanje. Nadalje, ako prije tjelesnog opterećenja već postoji bronhoopstrukcija (povećani otpor protoku zraka), radni kapacitet bolesnika je snižen jer se povećava rad dišne muskulature, a minutna ventilacija veća u odnosu na zdrave osobe. Rezultati početne spirometrije u našoj studiji su također pokazali niže vrijednosti u skupinama s astmom te GERB+astma u odnosu na skupinu s GERB-om. Upravo su prve dvije skupine imale najviše prekida testa zbog zaduhe što bi mogao biti pokazatelj slabije kontrolirane osnovne bolesti, astme. Zaduha može biti posljedica i anemije, ali navedeno isključuju nalazi krvne slike koji su bili u referentnim rasponima u naših bolesnika.

U našoj studiji, statistički značajna razlika u vrsti simptoma koji su doveli do prijevremenog prekida testa utvrđena je samo za pojavnost stridora kao jedinog simptoma koji se češće javljao u GERB skupini. Uzimajući u obzir da stridor najčešće nastaje kao poremećaj glasnice, kao i njegovu pojavnost za vrijeme tjelesnog napora u našoj studiji, može se zaključiti da tegobe nisu uvjetovane astmom, jer se astmatski simptomi javljaju po prestanku napora te se tada javlja sipnja (*wheezing*) te dominira simptom stezanja u prsima (39). Drugo, vjerojatna povezanost stridora u naporu i GERB-a može se promatrati iz aspekta pojavnosti dišnih simptoma povezanih s GERB-omu mirovanju, kao što su promuklost, kronični kašalj, osjećaj „knedle u grlu“ (*globus hystericus*). Drugo najčešće stanje koje se očituje stridorom, a imitira simptome astme u naporu je naporom potaknuta laringealna opstrukcija (EILO, od engl. *exercise-induced laryngeal obstruction*). Navedeno stanje također može biti uzrok pojave stridora u naših bolesnika iako nije jasna povezanost s GERB-om. EILO se ponavlja češće u mladih djevojaka, vrlo često u vrhunskih atletičarki u maksimalnom tjelesnom

opterećenju (204). Smatra se da je uzrok EILO ponajprije supraglotično približavanje struktura, negativni inspiratorni tlak pri brzom i dubokom disanju koji privlači tkiva u šupljinu grla (Venturijev učinak Bernoullijeva principa). Često se kod EILO nađe i LPR zbog napinjanja trbušnih mišića pri tjelesnom naporu, a ne isključuje se ni poremećaj u inervaciji grla (205).

Kašalj kod sportaša je čest simptom, osobito nakon tjelesnog napora. Uzrok u tom slučaju može biti podležeća astma, naporom potaknuta bronhoopstrukcija, infekcija dišnog sustava, sindrom kašlja gornjih dišnih putova te izloženost okolišnim čimbenicima zbog disanja na usta pri submaksimalnom/maksimalnom tjelesnom opterećenju. U ovoj studiji niti jedan od ispitanika s GERB-om nije prekinuo test zbog kašlja, dok su u skupinama ispitanika s astmom i GERB+astma test prekinuli u manje od trećine slučajeva bez značajne razlike između zadnje dvije skupine. U studiji koja je istraživala učestalost naporom potaknutih simptoma (kašalj, teško disanje, stezanje u prsima, dispneja) i bronhospazma kod školske djece za vrijeme tjelesnog odgoja, kod 15.3% djece se javio kašalj (201), što je značajno manja učestalost u odnosu na našu studiju. No u našoj je studiji proveden test maksimalnog opterećenja što se za vrijeme nastave tjelesnog odgoja rijetko događa.

Pojavnost simptoma mučnine/povraćanja u našem ispitivanju je bila rijetka u sve tri skupine ispitanika, bez značajne razlike među njima. Ti simptomi se inače javljaju kod profesionalnih sportaša nakon izrazito tjelesno zahtjevnih ili prolongiranih napora (206,207). Smatra se da prisutnost refluksa želučanog sadržaja zajedno s promjenama u motilitetu jednjaka, LES tonusa te ishemije probavnog sustava uzrokuje povećanu permeabilnost sluznice što vjerojatno doprinosi povećanoj učestalosti mučnine i povraćanja pri tjelesnom naporu. Postprandijalni tjelesni napor pokazuje slični porast pojavnosti mučnine i povraćanja opažen kod GERB-a (208,209). U našoj studiji jedan od uvjeta za izvođenje spiroergometrije je bio izbjegavanje obroka minimalno tri sata prije testiranja što je vjerojatno smanjilo mogućnost pojave navedenih simptoma.

Vrtoglavica kao razlog prekida testa se u našoj studiji javila u skupinama GERB+astma i GERB-om, dok u skupini s astmom nije zabilježena. Zabilježene razlike nisu dosegle statističku značajnost među ispitivanim skupinama. Pojava vrtoglavice može se tumačiti kao moguća presinkopa uzrokovana vazovagusnim podražajem, a koja se javlja kada organizam pretjerano reagira na određene okidače, kao što su dugotrajno stajanje, naprezanje ili pojačani emocionalni stres. Tada dolazi do naglog pada srčane frekvencije i krvnog tlaka, što smanjuje perfuziju mozga te dovodi do sinkope. Klinički je važno da joj često prethode

vagalni simptomi upozorenja (npr. mučnina, slabost, zijevanje, strah, zamagljenje vida, dijaforeza). S druge strane vrtoglavica se može javiti i kao simptom anksioznosti uzrokovan pojačanim radom simpatičkog dijela živčanog sustava.

Rezultati naše studije pokazali su značajnu povezanost kašlja u naporu koji je doveo do prekida testa s brojem refluksa, vrijednostima PEF-a i postignutim opterećenjem. Procjena povezanosti GER-a i kašlja u djece i dalje predstavlja izazov. Dok pH-metrija služi za raspoznavanje refluksa, kašalj je obilježen kao događaj, i kao takav podložan manjoj točnosti. Nadalje postavlja se pitanje da li GER uzrokuje kašalj ili kašalj prethodi GER-u. U tom smislu Blondeau i suradnici su pokazali kod djece s kašljem da kiseli i slabo alkalni GER prethode kašlju, dok kašalj ne uzrokuje GER (210). GER-om potaknuti kašalj je već poznat klinički sindrom s procijenjenom učestalošću od 10-40% kod bolesnika s kroničnim kašljem u zapadnim zemljama (211,212). Nadalje, studije su pokazale da bolesnici s GERB-om i kroničnim kašljem često imaju tegobe poput sindroma kašlja gornjih dišnih putova, kašalj-varijatnu astme i neastmatski eozinofilni bronhitis (72,213). Francis i suradnici su utvrdili da su troškovi dijagnosticiranja i liječenja ekstrapozofagealnih simptoma GERB-a od kojih se 50% odnosilo na kašalj, petostruko veći od onih za tipični GERB (214). Uzimajući u obzir da je kašalj refleksni odgovor donjeg dišnog sustava na podražaj receptora koji su većinom smješteni u sluznici grkljana, dušnika, velikih bronha, a nešto manje u sluznici nosa, ždrijela i manjih bronha, njegova pojava će biti spirometrijski prikazana na razini “velikih dišnih putova”, odnosno sniženjem vrijednosti PEF-a. Takve promjene su opisane i kod sindroma kašlja gornjih dišnih putova, prethodno poznatog kao sindrom postnazalnog dripa (215). Tijekom tjelesne aktivnosti, poput trčanja dolazi do povećanja frekvencije disanja, strujanje zraka postaje višestruko brže, a time i čišćenje dišnih putova. Tipično je da se kašalj pojačava u tjelesnom naporu kad struja zraka može izazvati podražaj receptora za kašalj direktno ili pokretanjem sekreta sa sluznice bronha i dušnika. Time bi se mogla i objasniti povezanost pojave kašlja i postignutog opterećenja.

Zaduha zbog koje su ispitanici tražili prijevremeni prekid testa bila je u našoj studiji značajno povezana s parametrom  $MEF_{75}$ , centilnom vrijednošću BMI, maksimalnom produkcijom  $CO_2$  ( $VCO_{2max}$ ) i početnim sistoličkim tlakom.  $MEF_{75}$  spirometrijski parametar odražava stanje prohodnosti primarno na razini velikih ekstratorakalnih (glotis) i intratorakalnih dišnih putova (traheja, glavni bronhi). Izmjerena vrijednost  $MEF_{75}$  ovisi o ispravno izmjerenom FVC, čime je podložna varijabilnosti uvjetovanoj suradljivošću ispitanika. Navedena povezanost bi ukazivala na to da je upravo osjećaj zaduhe koji se javlja

u naših ispitanika povezan s opstrukcijom gornjih dišnih putova, a ne s astmom (gdje se opstrukcija uobičajeno razvija na malim dišnim putovima). Nažalost navedenu tvrdnju ne možemo potvrditi iz postojeće literature, vjerojatno stoga što se  $MEF_{75}$  najčešće ne analizira kao parametar plućne funkcije zbog svoje značajne varijabilnosti u odnosu na standardno korištene parametre (FVC,  $FEV_1$ ,  $FEV_1/FVC$ , PEF). Za razliku od povezanosti zaduhe i  $MEF_{75}$ , povezanost zaduhe i povećane tjelesne mase je od ranije poznata činjenica. Kod suviška tjelesne mase prvi simptomi su povezani uz nedostatak zraka pri manjem tjelesnom naporu, prisutno u svakodnevnom životu kao što je hodanje uzbrdo ili penjanje stubama. Patofiziološki gledano, respiratorne komplikacije pretilosti uključuju pojačani zahtjev za ventilaciju, povećanu frekvenciju disanja, neučinkovitost dišne muskulature i smanjen dišni *compliance*. Povezanost zaduhe i  $VCO_{2max}$  može se objasniti povećanom frekvencijom disanja u tjelesnom naporu kada se u tijelu stvara više  $CO_2$  i troši više kisika. S obzirom na to da maksimalni  $VCO_2$  izražava ukupnu količinu  $CO_2$  izdahnutog u minuti, njegova će vrijednost kod tahipneje izazvane tjelesnim naporom biti povećana. Upravo tu tahipneju bolesnici mogu opisivati kao zaduhu, tj. osjećaj nedostatka zraka. Takvim epizodama, poznatim kao hiperventilacijski sindrom etiologija nije poznata, a često ih se povezuje sa strahom ili paničnim poremećajem uz odsustvo dokazivih fizioloških poremećaja. Javlja se kada minutna ventilacija nadilazi metaboličke potrebe organizma, zbog čega se snižava parcijalni tlak ugljičnog dioksida u krvi ( $pCO_2$ ) ispod normale od 35 mmHg. Osim tahipneje, bolesnik može osjećati vrtoglavicu, parestezije, bolove u prsima, glavobolju, tahikardiju, umor. U tim slučajevima aktiviran je simpatički živčani sustav koji povećava sposobnost organizma za napore, priprema organizam na pojačani rad i za opasnost. Njegov učinak klinički se očituje povećanim sustavnim krvnim tlakom, povećanom snagom i brzinom srčanih otkucaja, ubrzanim disanjem, pojačanim izlučivanjem hormona adrenalina iz nadbubrežne žlijezde, usporenim radom crijeva i pražnjenjem mokraćnog mjehura, povećanom perfuzijom skeletnih mišića. Time se može objasniti i povezanost zaduhe u opterećenju i povišenog sistoličkog krvnog tlaka prije opterećenja koja je utvrđena u našoj studiji. Naime, pojačanim djelovanjem simpatičkog živčanog sustava dolazi do porasta krvnog tlaka ako organizmu „prijeti neka opasnost“ (poput izlaganja tjelesnom naporu koji uzrokuje simptome), što je obrambena reakcija organizma.

U našoj je studiji pojava stridora u naporu bila značajno povezana s postignutim metaboličkim ekvivalentom (MET) i dišnom rezervom na kraju testa. Povezanost MET-a i stridora može se objasniti činjenicom da je za osiguranje većeg MET-a pri opterećenju



potrebno osigurati i veću ukupnu ventilaciju (volumen i frekvenciju disanja). Upravo pri visokim frekvencijama disanja dolazi do približavanja glasnica u inspiriju tijekom napora te se čuje naglašen i često vrlo glasan stridor. Za adekvatno podnošenje napora od velike je važnosti maksimalna minutna ventilacija, odnosno najveća količina zraka koju čovjek može udahnuti u jednoj minuti kod određene frekvencije disanja. Kod zdravih ljudi ona može biti i 30 puta veća od minutne ventilacije u mirovanju. Dišna rezerva, tj. razlika između teoretske maksimalne minutne ventilacije i trenutne minutne ventilacije, kod smetnji ventilacije (restriktivnog ili opstruktivnog tipa) može biti značajno smanjena (216). Pojava stridora javlja se zbog ograničenja ventilacije na velikim dišnim putovima (VCD, EILO, laringizam) time ograničavajući ventilaciju bez obzira na povećanje opterećenja. To dovodi do prividno veće rezerve ventilacije u odnosu na opterećenje te time objašnjava utvrđenu povezanost.

Do sada je vrlo malo objavljenih studija o povezanosti  $DL_{CO}$  i GERB-a. Potencijalni mehanizam za smanjenje difuzije plinova uključuje mikroaspiraciju želučane kiseline u traheobronhalno stablo i pluća, uzrokujući upalu u dišnom sustavu s posljedičnom nejednakom distribucijom ventilacije/perfuzije ili oštećenjem alveokapilarne membrane (intersticijska upala) i smanjenjem difuzijskog kapaciteta. Schachter i suradnici su pokazali da je težak oblik GERB-a povezan sa smanjenom plućnom difuzijom za ugljični monoksid. Međutim ograničenje studije je da su uključeni samo izrazito pretili bolesnici (BMI 31.7-70  $kg/m^2$ ) kod kojih je planiran operativni zahvat zbog pretilosti (55). Anvari i suradnici su proučavali 69 bolesnika koji su podvrgnuti operativnom zahvatu zbog GERB-a. Rezultati su pokazali da je 6 mjeseci nakon zahvata 16 bolesnika s predoperativno smanjenim vrijednostima difuzijskog kapaciteta bilo značajno bolje ( $DL_{CO}$  s  $17.8 \pm 3.7$  poboljšan na  $19.8 \pm 4.6$  ml/min/mmHg,  $p=0.025$ ) (217). Što se tiče ispitivanja dječje populacije, do sada je objavljena jedna studija kod ukupno 71 djeteta u dobi od 6-17 godina koji su imali nekontroliranu astmu ili kronični laringitis s neliječenim GERB-om. Rezultati su pokazali snižene vrijednosti ventilacijskih parametara (PEF,  $MEF_{75}$ ,  $MEF_{50}$  i  $MEF_{25}$ ) kod astmatičara, dok su FeNO i  $DL_{CO}$  bili značajno niži kod skupine s laringitisom uz značajnu povezanost  $DL_{CO}$  s brojem refluksnih epizoda (57). Ostali čimbenici koji mogu uzrokovati smanjenje difuzijskog kapaciteta mogu biti značajna srčana, plućno-žilna bolest te bolesti vezivnog tkiva, anemija, bubrežne bolesti, što je u ovoj studiji isključeno prethodno učinjenom rutinskom obradom. Što se tiče astme, u patogenezi te bolesti je kronična upala dišnih putova s većim kapacitetom izmjene plinova, vjerojatno zbog povećane prokrvljenosti pluća (218), a time i povećanog difuzijskog kapaciteta. U našoj studiji nađena je statistički značajna razlika

u difuzijskom kapacitetu između ispitivanih skupina, s time da su ispitanici s astmom imali statistički značajno niže vrijednosti u odnosu na ispitanike s GERB+astma ili GERB-om. Utvrđene razlike mogle bi biti posljedica prethodne terapije inhalacijskim kortikosteroidima u astmatičara, a koji smanjuju upalu te izazivaju vazokonstrikciju te tako mogu smanjiti difuzijski kapacitet pluća (57).

Iz dobivenih podataka vidljivo je da su ispitanici u skupini s astmom imali najkraće trajanje testa u odnosu na preostale skupine. Također postignuto opterećenje je bilo najniže u istoj skupini. Uzimajući u obzir da je njihova početna spirometrija imala niže vrijednosti u usporedbi s ostale dvije skupine može se pretpostaviti da su tegobe u naporu bile izazvane slabije kontroliranom astmom, sniženim  $DL_{CO}$  i/ili slabijom tjelesnom kondicijom zbog čega slabije podnose tjelesno opterećenje. Apsolutna vrijednost  $VO_{2max}$  i kisikovog pulsa je bila značajno niža u skupini s astmom u odnosu na preostale dvije ispitivane skupine. Vrijednost  $VO_{2max}$  ovisi o sposobnosti srčano žilnog i dišnog sustava u dopremanju atmosferskog kisika do mišićnih stanica i o sposobnosti radne muskulature u iskorištavanju kisika u procesu oksidativne razgradnje hranjivih tvari. Skupina s astmom je imala sniženi  $DL_{CO}$  što je mogući uzrok utvrđena razlike. Usporedivi podaci objavljeni su od strane Alioglu i suradnika, koji su usporedili 20 astmatičara u dobi od 7-16 godina sa zdravim ispitanicima. Rezultati su pokazali da su astmatičari imali značajno niži  $VO_{2max}$  i prosječno trajanje testa u odnosu na kontrolnu skupinu (219). Ghanei i suradnici koji su proučavali bolesnike sa zaduhom u naporu također su zaključili da je prosječna vrijednost  $VO_{2max}$  kod bolesnika s pozitivnim metakolinskim testom značajno niža u odnosu na bolesnike s negativnim metakolinskim testom (20.45 mL/kg/min u odnosu na 28.69 mL/kg/min,  $p < 0.001$ ), što se tumači neadekvatnim plućnim odgovorom na tjelesni napor (220). Zaključak je izveden iz povećane ventilacije mrtvog prostora te dinamičke hiperinflacije koja uzrokuje smanjeni udarni volumen i kisikov puls (220). Martinez i suradnici su opazili da ljudi s normalnim CPET imaju više vrijednosti  $VO_{2max}$  i kisikovog pulsa u odnosu na one s dijagnozom srčane bolesti, slabije tjelesne kondicije ili hiperaktivne bolesti dišnog sustava. Također su zaključili da je CPET koristan u dijagnostici srčanih i plućnih bolesti, ali nema dovoljnu osjetljivost za razlikovanje srčanih bolesti od slučajeva slabije tjelesne kondicije (221).

Zaključno, u našem istraživanju postavljene hipoteze nismo potvrdili te smo ostvarili postavljene ciljeve. Tjelesno opterećenje u djece s GERB-om i astmom ne dovodi do češće pojave EIB-a, niti djeca s GERB-om češće traže prekid CPET-a zbog nepodnošenja simptoma. Cilj istraživanja je bio odrediti podudarnost obrasca nepodnošenja napora kod

GERB-a i astmatičara te otkriti spiroergometrijske parametre s dobrim potencijalom predviđanja potencijalnog GERB-a. Nepodnošenje tjelesnog napora kod GERB-a nema specifični obrazac spiroergometrijskih pokazatelja. Naši rezultati ukazuju na vrijednost izvođenja spiroergometrije u procjeni nepodnošenja napora. Pokazana je povezanost simptoma u naporu koji dovode do prekida testa s određenim spiroergometrijskim parametrima.

Provedeno istraživanje ima nekoliko metodoloških nedostataka koje nije bilo moguće izbjeći zbog retrospektivnog oblika studije: učinjen CPET nije proveden paralelno s 24-satnom pH-metrijom jednjaka čime bi se dobila povezanost GER-a sa spiroergometrijskim pokazateljima u realnom vremenu; nedostatni su podaci o prethodnoj tjelesnoj spremnosti ispitanika; u skupini ispitanika s astmom nedostaju svi podaci o pridržavanju preporučene antiastmatske terapije čime bi se produbila spoznaja o kontroli astme; nedostatni su podaci o učestalosti simptoma u naporu koji nisu doveli do prekida CPET-a. Da bi se preciznije ispitala vrijednost određivanja pojedinih parametara, potrebno je provesti prospektivna istraživanja, s većim brojem ispitanika različitog stupnja i težine bolesti, te istovremenim (tijekom spiroergometrije) mjerenjem pH-metrije jednjaka, kako bi se razjasnio temporalni slijed navedenih povezanosti.

Daljnja prospektivna istraživanja kod bolesnika s GERB-om koji slabije podnose tjelesni napor od posebnog su interesa zbog veličine problema u pedijatrijskog populaciji. Stoga je za očekivati je da će rezultati našeg istraživanja i istraživanja drugih znanstvenika na području spiroergometrije naći svoje mjesto u budućim smjernicama dijagnostike i liječenja GERB-a.

## 6. ZAKLJUČCI

1. Ispitanici s astmom imali su statistički značajno niže vrijednosti parametara početne spirometrije (prije tjelesnog opterećenja): FEV<sub>1</sub>, MEF<sub>25</sub> te MEF<sub>50</sub> u odnosu na skupinu s GERB-om i skupinu s GERB+astma.
2. U djece s GERB+astmom nije utvrđena statistički učestalija pojavnost naporom inducirane bronhoopstrukcije u odnosu na djecu s GERB-om bez astme i djece s astmom bez GERB-a
3. Nije utvrđena statistički značajna razlika u učestalosti prijevremenog prekida testa opterećenja traženog od strane ispitanika među ispitivanim grupama.
4. Najčešći razlog prijevremenog prekida testa bio simptom zaduhe, a slijede kašalj, stridor, mučnina/povraćanje i vrtoglavica.
5. Utvrđena je statistički značajna razlika među skupinama samo za pojavnost stridora, među razlozima za prijevremeni prekid testa, koji je bio najučestaliji u GERB skupini.
6. Multivarijantnom analizom je utvrđena statistički značajna povezanost simptoma kašlja i broja refleksnih epizoda, stupnja opterećenja i PEF-a.
7. Utvrđena je statistički značajna povezanost zaduhe s MEF<sub>75</sub>, centilom BMI, vrijednosti maksimalne VCO<sub>2</sub> i krvnog tlaka prije testa opterećenja.
8. Utvrđena je statistički značajna povezanost stridora s vrijednosti MET-a, te dišnom rezervom.
9. Od spiroergometrijskih parametara utvrđena je statistički značajna razlika među skupinama u trajanju testa koji je bio najkraći u astma skupini, a najduži u skupini GERB+astma. Sukladno tome utvrđena je statistički značajna razlika i za postignuto opterećenje koje je bilo najniže u astma skupini u odnosu na GERB+astma, te za maksimalni primitak kisika i kisikov puls koji su bili značajno niži u astma skupini u odnosu na preostale dvije skupine.

## 7. SAŽETAK

**Uvod:** Cilj našeg je istraživanja bio odrediti razliku u pojavnosti naporom inducirane bronhokonstrikcije i prijevremenog prekida spiroergometrijskog testiranja zbog subjektivnih tegoba u djece s GERB-om, GERB+astmom i astmom.

**Ispitanici i metode:** Proveli smo retrospektivnu studiju na 98 ispitanika koji su svrstani su u tri skupine: GERB (N = 32), GERB+astma (N = 32), astma (N = 34). Pregledani su sljedeći podaci: parametri vitalnih funkcija, antropološka mjerenja, klinički pregled, osnovni laboratorijski parametri, ispitivanje plućnih parametara (spirometrija, difuzijski kapacitet), 24-satna pH-metrija jednjaka, spiroergometrijsko testiranje prema modificiranom Bruce protokolu.

**Rezultati:** U djece u skupini s GERB+astmom nije utvrđena statistički učestalija pojavnost naporom inducirane bronhoopstrukcije u odnosu ostale dvije skupine. Također nije utvrđena statistički značajna razlika u učestalosti prijevremenog prekida testa opterećenja traženog od strane ispitanika među ispitivanim grupama. Najčešći razlog prijevremenog prekida testa bio simptom zaduhe, a slijede kašalj, stridor, mučnina/povraćanje i vrtoglavica. Statistički značajna razlika uočena je samo za simptom stridora koji je bio najučestaliji u GERB skupini. Multivarijantnom analizom je utvrđena statistički značajna povezanost simptoma kašlja i broja refluksnih epizoda, stupnja opterećenja i PEF-a; zaduhe s MEF<sub>75</sub>, centilom BMI, vrijednosti maksimalne VCO<sub>2</sub> i krvnog tlaka prije testa opterećenja; stridora s vrijednosti MET-a, te dišnom rezervom. Od spiroergometrijskih parametara utvrđena je statistički značajna razlika za postignuto opterećenje koje je bilo najniže u astma skupini u odnosu na GERB+astma te za maksimalni primitak kisika i kisikov puls koji su bili značajno niži u astma skupini u odnosu na preostale dvije skupine.

**Zaključak:** Nije nađena razlika u pojavnosti naporom inducirane bronhoopstrukcije u djece s GERB-om i astmom u odnosu na one s GERB-om bez astme. Također nema razlike u pojavnosti simptoma koji dovode do prekida testiranja među ispitivanim grupama. Nepodnošenje tjelesnog napora kod GERB-a nema specifični obrazac spiroergometrijskih pokazatelja. Pokazana je povezanost simptoma u naporu koji dovode do prekida testa s određenim spiroergometrijskim parametrima. Daljnje prospektivno istraživanje na bolesnicima s GERB-om koji slabije podnose tjelesni napor od posebnog je interesa zbog veličine u problema u pedijatrijskog populaciji.

## 8. SUMMARY

**OBJECTIVE:** To determine the prevalence of exercise - induced bronchoconstriction (EIB) and symptoms-induced cessation of cardiopulmonary exercise testing (CPET) among children with gastroesophageal reflux disease (GERD), GERD + asthma and asthma.

**METHODS:** This was a retrospective study involving 98 children previously divided into a three groups: GERD (N=32), GERD+asthma (N=32), asthma (N=34). Following parameters were analysed: parameters of vital functions, anthropological measurements, clinical examination, basic laboratory parameters, lung function testing (spirometry, diffusing capacity), 24-hour esophageal pH-metry, CPET according to the modified Bruce protocol.

**RESULTS:** Among children with GERD + asthma there was not statistically frequent prevalence of EIB in relation to the other two groups. There was also no statistically significant difference in the incidence of symptom-induced cessation of CPET among the examined groups.

The most common symptom-induced cessation of CPET was a dyspnea, followed by coughing, wheezing, nausea / vomiting and dizziness. A statistically significant difference was observed only for stridor that was most frequent in the GERD group. Multivariate analysis revealed a statistically significant correlation between symptoms of coughing and the number of reflux episodes, degree of load and PEF; dyspnea with MEF75, BMI percentile, VCO<sub>2</sub>max and pretest blood pressure; stridor with MET, and breathing reserve. CPET parameters showed statistically significant differences in the achieved load, which was the lowest in the asthma group in relation to asthma+GERD and for maximum oxygen uptake and oxygen pulse, which were significantly lower in the asthma group compared to the other two groups.

**CONCLUSION:** There was no difference in the prevalence of EIB in asthma+GERD group compared to group with GERD without asthma. Also there is no difference in the incidence of symptom-induced cessation of CPET among the studied groups. Exercise intolerance in patients with GERD has no specific pattern of CPET parameters. There was correlation between the symptom-induced cessation of CPET and specific CPET parameters. Further prospective study in patients with GERD who do not handle physical effort is of particular interest because of the size of the problem in the pediatric population.

## 9. LITERATURA

1. Vandeplass Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, Hassall E, Liptak G, Mazur L, i sur. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;49(4):498-547.
2. Shay S, Tutuian R, Sifrim D, Vela M, Wise J, Balaji N, i sur. Twenty-four hour ambulatory simultaneous impedance and pH monitoring: a multicenter report of normal values from 60 healthy volunteers. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(6):1037-43.
3. Sherman P, Hassall E, Fagundes-Neto U, Gold BD, Kato S, Koletzko S, i sur. A global evidence based consensus on the definition of gastroesophageal reflux disease in children. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1278–95.
4. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut.* 2005;54(5):710-7.
5. Pulanić R. Gastroezofagealna refluksna bolest. *Medicus* 2006; 15: 25-37.
6. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK; Pediatric Practice Research Group. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during childhood: a pediatric practice-based survey. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000;154(2):150–154.
7. Quitadamo P, Buonavolontà R, Miele E, Masi P, Coccorullo P, Staiano A. Total and abdominal obesity are risk factors for gastroesophageal reflux symptoms in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55(1):72-5.
8. Post JC, Ze F, Ehrlich GD. Genetics of pediatric gastroesophageal reflux. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2005;5(1):5-9.
9. Cameron AJ, Lagergren J, Henriksson C, Nyren O, Locke GR 3rd, Pedersen NL. Gastroesophageal reflux disease in monozygotic and dizygotic twins. *Gastroenterology.* 2002;122(1):55-9.
10. Mohammed I, Cherkas LF, Riley SA, Spector TD, Trudgill NJ. Genetic influences in gastro-oesophageal reflux disease: a twin study. *Gut.* 2003;52(8):1085–1089.

11. Chak A, Faulx A, Eng C, Grady W, Kinnard M, Ochs-Balcom H, et al. Gastroesophageal reflux symptoms in patients with adenocarcinoma of the esophagus or cardia. *Cancer*. 2006;107(9):2160–2166.
12. Lightdale JR, Gremse DA; Section on Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Gastroesophageal reflux: management guidance for the pediatrician. *Pediatrics*. 2013;131(5):e1684-95.
13. De Giorgi F, Palmiero M, Esposito I, Mosca F, Cuomo R. Pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2006;26(5):241-6.
14. Richter J. Do we know the cause of reflux disease? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11 Suppl 1:S3-9.
15. Castell DO, Harris LD. Hormonal control of gastroesophageal-sphincter strength. *N Engl J Med*. 1970;282(16):886-9
16. Nebel OT, Castell DO. Inhibition of the lower oesophageal sphincter by fat--a mechanism for fatty food intolerance. *Gut*. 1973;14(4):270-4.
17. Nocon M, Labenz J, Willich SN. Lifestyle factors and symptoms of gastro-oesophageal reflux -- a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23(1):169-74.
18. Mittal RK, Balaban DH. The esophagogastric junction. *N Engl J Med*. 1997;336(13):924-32.
19. Holloway RH, Hongo M, Berger K, McCallum RW. Gastric distention: a mechanism for postprandial gastroesophageal reflux. *Gastroenterology*. 1985 Oct;89(4):779-84.
20. Schoeman MN, Tippet MD, Akkermans LM, Dent J, Holloway RH. Mechanisms of gastroesophageal reflux in ambulant healthy human subjects. *Gastroenterology* 1995;108:83-91.
21. Mittal RK, McCallum RW. Characteristics and frequency of transient relaxations of the lower esophageal sphincter in patients with reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1988;95:593-9.
22. Kahrilas PJ. Esophageal motor activity and acid clearance. *Gastroenterol Clin North Am*. 1990 Sep;19(3):537-50.



23. Kahrilas PJ. Gastroesophageal reflux disease and its complications. In: Feldman M, editor. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 6th edn. Philadelphia: WB Saunders Company; 1998. p. 498-516.
24. Trimble KC, Pryde A, Heading RC. Lowered esophageal sensory thresholds in patients with symptomatic but not excess gastroesophageal reflux: evidence for a spectrum of visceral sensitivity in GORD. *Gut* 1995;37:7-12.
25. Kern MK, Birn RM, Jaradeh S, Jesmanowicz A, Cox RW, Hyde JS, i sur. Identification and characterization of cerebral cortical response to esophageal mucosal acid exposure and distension. *Gastroenterology* 1998;115:1353-62.
26. Peršić M, Tješić-Drinković D, Čohar B, Dujšin M, Hegeduš-Jungvirth M, Jelić N, i sur. Preporuke Hrvatskog društva za dječju gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu. Postupnik (algoritam) za dijagnozu i liječenje patološkog gastroezofagealnog refluksa u djece. *Paed Croat*, 2004; 48(4).
27. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(8):1900-20;
28. Stavroulaki P. Diagnostic and management problems of laryngopharyngeal reflux disease in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2006;70(4):579-90.
29. Venkatesan NN, Pine HS, Underbrink M. Laryngopharyngeal reflux disease in children. *Pediatr Clin North Am.* 2013;60(4):865-78
30. Despot R, Žitko V. Dijagnostika gastroezofagusne refluksne bolesti u djece. Dijagnostičke metode u pulmologiji, KBC Split, 2015: 194-202.
31. Kahrilas PJ, Quigley EM. Clinical esophageal pH recording: a technical review for practice guideline development. *Gastroenterology.* 1996 Jun;110(6):1982-96.
32. Boström M, Thorsson O, Toth E, Agardh D. Clinical value of wireless pH-monitoring of gastro-esophageal reflux in children before and after proton pump inhibitors. *BMC Gastroenterol.* 2014;14:3.
33. van Wijk MP, Benninga MA, Omari TI. Role of the multichannel intraluminal impedance technique in infants and children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;48(1):2-12.
34. Rožmanić V, Ahel V, Banac S. Gastroezofagealni refluks u djece s kroničnim bolestima dišnih putova *Paediatr Croat* 2001; 45 (Supl 1): 99-105.

35. Martinucci I, de Bortoli N, Savarino E, Nacci A, Romeo SO, Bellini M, i sur. Optimal treatment of laryngopharyngeal reflux disease. *Ther Adv Chronic Dis.* 2013;4(6):287-301.
36. Rudolph CD, Mazur LJ, Liptak GS, Baker RD, Boyle JT, Colletti RB, Gerson WT, Werlin SL; North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;32 Suppl 2:S1-31.
37. Gremse DA. GERD in the pediatric patient: management considerations. *Med Gen Med.* 2004; 5;6(2):13
38. Zerbib F, Sifrim D, Tutuian R, Attwood S, Lundell L. Modern medical and surgical management of difficult-to-treat GORD. *United European Gastroenterol J.* 2013;1(1):21-31.
39. Global Initiative for Asthma (GINA), National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI). Global strategy for asthma management and prevention. Global Initiative for Asthma (GINA), National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI): Bethesda. Revised 2016. available 2016, December 29: <http://www.ginasthma.org/Guidelineitem.asp>
40. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J* 1998;12:315-35.
41. Pevec B, Stipić-Marković A, Radulović-Pevec M, Čvorišćec B, Čustović A. Prevalence of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema symptoms in school population of Zagreb, Croatia. XXIII Congress of European Academy of Allergology and Clinical Immunology 2004; Abstract book, str. 264.
42. Banac S, Lah Tomulić K, Ahel V, Rožmanić V, Šimundić N, Zubović S, i sur. Prevalence of asthma and allergic disease in Croatian children is increasing: survey study. *CMJ* 2004;45:721-6.
43. Munivrana H, Vorko-Jovic A, Munivrana S, Kursar M, Medlobi-Gluhak M, Vlahek P. The prevalence of allergic diseases among Croatian school children according to the ISAAC Phase One questionnaire. *Med Sci Monit* 2007;13:505-9.
44. Variations in the prevalence of respiratory, self-reported asthma attacks and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 1996;9:687-95.

45. Enright PL, Lebowitz MD, Cockcroft DW. Physiologic measures: pulmonary function tests. *Asthma outcome. Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149:S9-18.
46. McNulty W, Usmani OS. Techniques of assessing small airways dysfunction. *Eur Clin Respir J.* 2014;17;1.
47. Batmaz SB, Kuyucu S, Arikoglu T, Tezol O, Aydogdu A. Impulse oscillometry in acute and stable asthmatic children: a comparison with spirometry. *J Asthma.* 2016;53(2):179-86.
48. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al.; ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005 Aug;26(2):319-38.
49. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26: 948–968
50. Official Statement of the European Respiratory Society. Standardization of the measurement of transfer (diffusing capacity). *Eur Respir J* 1993; 6 (16): 41-52
51. Quanjer PhH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault J-C. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report working paron tests, European community for steel and coal. Official statement of the European Resspiratory society. *Eur Respir J* 1993; 6, Suppl. 16: 5-40.
52. Weitzman RG, Wilson AF. Diffusing capacity and overal ventilation: perfusion in asthma. *Amer J Med* 1974; 57: 767-74.
53. McCormack, MC. Diffusing capacity for carbon monoxide. U: UpToDate, Stoller JK ur. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2016 [pristupljeno 09.07.2016.] Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
54. Ivančević Ž. Testovi plućne funkcije. U: MSD priručnik dijagnostike i terapije. Split: Placebo d.o.o; 2010. Str. 369
55. Schachter LM, Dixon J, Pierce RJ, O'Brien P. Severe gastroesophageal reflux is associated with reduced carbon monoxide diffusing capacity. *Chest.* 2003;123(6):1932-8.
56. Mise K, Capkun V, Jurcev-Savicevic A, Sundov Z, Bradaric A, Mladinov S. The influence of gastroesophageal reflux in the lung: a case-control study. *Respirology.* 2010;15(5):837-42.

57. Mirić M, Turkalj M, Nogalo B, Erceg D, Perica M, Plavec D. Lung diffusion capacity in children with respiratory symptoms and untreated GERD. *Med Sci Monit.* 2014;20:774-81.
58. Jack CI, Calverley PM, Donnelly RJ, Tran J, Russell G, Hind CR, i sur. Simultaneous tracheal and oesophageal pH measurements in asthmatic patients with gastro-oesophageal reflux. *Thorax.* 1995;50(2):201
59. Pearson JP, Parikh S, Orlando RC, Johnston N, Allen J, Tinling SP, i sur. Review article: reflux and its consequences--the laryngeal, pulmonary and oesophageal manifestations. Conference held in conjunction with the 9th International Symposium on Human Pepsin (ISHP) Kingston-upon-Hull, UK, 21-23 April 2010. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33 Suppl 1:1.
60. Miše K, Kokeza J, Lozo-Vukovac E, Ilak D. Respiracijske manifestacije gastroezofagealnog refluksa. *Dijagnostičke metode u pulmologiji, KBC Split,* 2015: 215-28.
61. Jiang SP, Huang LW. Role of gastroesophageal reflux disease in asthmatic patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2005;9:151-60.
62. Ruigomez A, Rodriguez LAG, Wallander MA, Johansson S, Thomas M, Price D. Gastroesophageal reflux disease and asthma. A longitudinal study in UK general practice. *Chest* 2005;127(7):85-93.
63. Mansfield LE, Stein MR Gastroesophageal reflux and asthma: a possible reflex mechanism. *Ann Allergy.* 1978;41(4):224.
64. Schan CA, Harding SM, Haile JM, Bradley LA, Richter JE. Gastroesophageal reflux-induced bronchoconstriction. An intraesophageal acid infusion study using state-of-the-art technology. *Chest.* 1994;106(3):731.
65. Herve P, Denjean A, Jian R, Simonneau G, Duroux P. Intraesophageal perfusion of acid increases the bronchomotor response to methacholine and to isocapnic hyperventilation in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis.* 1986;134(5):986.
66. Harding SM, Sontag SJ. Asthma and gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(8 Suppl):S23.
67. Field SK, Evans JA, Price LM. The effects of acid perfusion of the esophagus on ventilation and respiratory sensation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1058.

68. Vincent D, Cohen-Jonathan AM, Leport J, Merrouche M, Geronimi A, Pradalier A, i sur. Gastro-oesophageal reflux prevalence and relationship with bronchial reactivity in asthma. *Eur Respir J*. 1997;10(10):2255.
69. Karbasi A, Ardestani ME, Ghanei M, Harandi AA. The association between reflux esophagitis and airway hyper-reactivity in patients with gastro-esophageal reflux. *J Res Med Sci* 2013; 18:473.
70. Floyer J. *A Treatise on the Asthma*. Richard Wilkin, London, 1698.
71. von Rosenstein NR. On the cough of children. U: *The Diseases of Children and Their Remedies*. The Classics of Medicine Library. Birmingham, AL: LB Adams, 1776.
72. Palombini BC, Villanova CA, Araújo E, Gastal OL, Alt DC, Stolz DP, i sur. A pathogenic triad in chronic cough: asthma, postnasal drip syndrome, and gastroesophageal reflux disease. *Chest*. 1999;116(2):279-84.
73. Buts JP, Barudi C, Moulin D, Claus D, Cornu G, Otte JB. Prevalence and treatment of silent gastro-oesophageal reflux in children with recurrent respiratory disorders. *Eur J Pediatr*. 1986;145(5):396-400
74. Tucci F, Resti M, Fontana R, Novembre E, Lami CA, Vierucci A. Gastroesophageal reflux and bronchial asthma: prevalence and effect of cisapride therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1993;17(3):265-70.
75. Andze GO, Brandt ML, St Vil D, Bensoussan AL, Blanchard H. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux in 500 children with respiratory symptoms: the value of pH monitoring. *J Pediatr Surg*. 1991;26(3):295-9; discussion 299-300.
76. Havemann BD, Henderson CA, El-Serag HB. The association between gastro-oesophageal reflux disease and asthma: a systematic review. *Gut* 2007; 56:1654.
77. Sontag SJ, O'Connell S, Khandelwal S, Miller T, Nemchausky B, Schnell TG, i sur. Most asthmatics have gastroesophageal reflux with or without bronchodilator therapy. *Gastroenterology* 1990; 99:613-620.
78. Ayres JG, Miles JF. Oesophageal reflux and asthma. *Eur Respir J*, 1996, 9, 1073–1078.
79. Zfass AM, Prince R, Allen FN, Farrar JT. Inhibitory beta-adrenergic receptors in the human distal esophagus. *Am J Dig Dis* 1970; 15: 303–310.

80. Schindlbeck NE, Heinrich C, Huber RM, Muller-Lissner SA. Effects of salbuterol (salbutamol) on esophageal motility and gastroesophageal reflux in healthy volunteers. *JAMA* 1988; 260: 3156–3158.
81. Michond MC, Leduc T, Proulx F, Perreault S, Du Souich P, Duranceau A, i sur. Effect of salbutamol on gastroesophageal reflux in healthy volunteers and patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 762–767.
82. Stein MR, Towner TG, Weber RW, Mansfield LE, Jacobson KW, McDonnell JT, i sur. The effect of theophylline on the lower oesophageal sphincter pressure. *Ann Allergy* 1980; 45: 238–241.
83. Størdal K, Johannesdottir GB, Bentsen BS, Carlsen KC, Sandvik L. Acid suppression does not change respiratory symptoms in children with asthma and gastro-oesophageal reflux disease. *Arch Dis Child*. 2005;90:956–60.
84. Khoshoo V, Haydel R Jr. Effect of antireflux treatment on asthma exacerbations in nonatopic children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;44:331–5.
85. Khoshoo V, Mohnot S, Haydel R Jr, Saturno E, Edell D, Kobernick A. Bronchial hyperreactivity in non-atopic children with asthma and reflux: effect of anti-reflux treatment. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44:1070–4.
86. Gustafsson PM, Kjellman NI, Tibbling L. A trial of ranitidine in asthmatic children and adolescents with or without pathological gastro-oesophageal reflux. *Eur Respir J*. 1992;5:201–6.
87. Kiljander TO, Salomaa ER, Hietanen EK, Ovaska J, Helenius H, Liippo K. Gastroesophageal reflux and bronchial hyperresponsiveness: correlation and the effect of fundoplication. *Respiration* 2002;69(5):434–439.
88. Jiang SP, Liang RY, Zeng ZY, Liu QL, Liang YK, Li JG. Effects of antireflux treatment on bronchial hyperresponsiveness and lung function in asthmatic subjects with gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol*. 2003;9(5):1123-5.
89. Morice AH. Airway reflux as a cause of respiratory disease. *Breathe* 2013 9: 256-266;
90. Halstead LA. Extraesophageal manifestations of GERD: Diagnosis and therapy. *Drugs of Today* 2005;41 (Suppl A):19-26.

91. Vaezi MF. Ear, nose and throat manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Clin Perspect Gastroenterol* 2002;5:324-8.
92. Fletcher GF, Balady G, Blair SN, Blumenthal J, Caspersen C, Chaitman B, et al. Statement on exercise: benefits and recommendations for physical activity programs for all Americans: a statement for health professionals by the Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation* 1996;94:857-62.
93. Goran MI, Kaskoun M, Schuman V. Intrabdominal adipose tissue in young children. *Int J Obes Rel Metab Dis.* 1995;19:279-283.
94. Armstrong N, Welsman JR, Kirby BJ. Longitudinal changes in 11-13-year-olds' physical activity. *Acta Paediatr* 2000; 89:775-780.
95. Wickel EE, Eisenmann JC, Welk GJ. Maturity-related variation in moderate-to-vigorous physical activity among 9-14 year olds. *Phys Act Health.* 2009; 6(5):597-605.
96. Wasserman K, Hansen J, Sue D, Stringer W, Whipp B. Principles of exercise testing and interpretation. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
97. Karila C, de Blic J, Waernessyckle S, Benoist M, Scheinmann P. Cardiopulmonary exercise testing in children: An individualized protocol for workload increase. *Chest* 2001; 120:81-7.
98. Hughson R, Weisiger K, Swanson G. Blood lactate concentration increases as a continuous function in progressive exercise. *J Appl Physiol* 1987; 62:1975-81.
99. Friedman KG, Kane DA, Rathod RH, Renaud A, Farias M, Geggel R, et al. Management of pediatric chest pain using a standardized assessment and management plan. *Pediatrics* 2011;128:239-45.
100. Evangelista JA, Parsons M, Renneburg AK. Chest pain in children: diagnosis through history and physical examination. *J Pediatr Health Care* 2000;14:3-8.
101. Shin SA, Kim YJ, Lee JW, Kim NS, Moon SJ. Clinical evaluation and diagnosis of children with chest pain. *J Korean Pediatr Soc* 2003;46:1248-52.
102. Fyfe DA, Moodie DS. Chest pain in pediatric patients presenting to a cardiac clinic. *Clin Pediatr (Phila)* 1984;23:321-4.

103. Pantell RH, Goodman BW Jr. Adolescent chest pain: a prospective study. *Pediatrics* 1983;71:881-7.
104. Cava JR, Sayger PL. Chest pain in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 2004;51:1553-68.
105. Danduran MJ, Earing MG, Sheridan DC, Ewalt LA, Frommelt PC. Chest pain: characteristics of children/adolescents. *Pediatr Cardiol* 2008;29:775-81.
106. Talner NS, Carboni MP. Chest pain in the adolescent and young adult. *Cardiol Rev* 2000;8:49-56.
107. Thull-Freedman J. Evaluation of chest pain in the pediatric patient. *Med Clin North Am* 2010;94:327-47.
108. Wieser S, Rütthemann I, De Boni S, Eichler K, Pletscher M, Radovanovic D, i sur. Cost of acute coronary syndrome in Switzerland in 2008. *Swiss Med Wkly* 2012 Aug 22;142:w13655.
109. Cohn HE, Arnold LW. Chest pain in young patients in an office setting: cardiac diagnoses, outcomes, and test burden. *Clin Pediatr (Phila)*. 2012 Sep;51(9):877-83.
110. Carlsen KH. Exercise intolerance. U: Eber E, Midulla F, ur. *ERS handbook. Paediatric Respiratory Medicine*. Sheffield, Velika Britanija: European Respiratory society; 2013. Str. 65-70.
111. Riddoch C, Trinick T. Gastrointestinal disturbances in marathon runners. *Br J Sports Med* 1988; 22:71.
112. Worobetz LJ, Gerrard DF. Gastrointestinal symptoms during exercise in Enduro athletes: prevalence and speculations on the aetiology. *N Z Med J* 1985; 98:644.
113. Sullivan SN. Exercise-associated symptoms in triathletes. *Phys Sportsmed* 1987; 15:105.
114. Peters HP, De Vries WR, Vanberge-Henegouwen GP, Akkermans LM. Potential benefits and hazards of physical activity and exercise on the gastrointestinal tract. *Gut* 2001; 48:435.
115. Bi L, Triadafilopoulos G. Exercise and gastrointestinal function and disease: an evidence-based review of risks and benefits. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1:345.



116. van Nieuwenhoven MA, Brouns F, Brummer RJ. Gastrointestinal profile of symptomatic athletes at rest and during physical exercise. *Eur J Appl Physiol* 2004; 91:429.
117. Stuempfle KJ, Hoffman MD. Gastrointestinal distress is common during a 161-km ultramarathon. *J Sports Sci* 2015; 33:1814.
118. Clark CS, Kraus BB, Sinclair J, Castell DO. Gastroesophageal reflux induced by exercise in healthy volunteers. *JAMA* 1989; 261 (24): 3599-3561.
119. Collings KL, Pratt FP, Bemben M, Miner PB. Esophageal reflux in conditioned runners, cyclists, and weightlifters. *Med. Sci. Sports Exerc* 2003; 35 (5): 730- 35.
120. Simons SM, Kennedy RG. Gastrointestinal problems in runners. *Curr Sports Med Rep*. 2004;3(2):112-6.
121. Brouns F, Beckers E. Is the gut an athletic organ? Digestion, absorption and exercise. *Sports Med*. 1993;15(4):242-57
122. Moses FM. Exercise-associated intestinal ischemia. *Curr Sports Med Rep*. 2005;4(2):91-5.
123. Keefe EB, Lowe DK, Goss JR, Wayne R. Gastrointestinal symptoms of marathon runners. *West J Med* 1984; 141:481.
124. Sullivan SN, Wong C, Heidenheim P. Does running cause gastrointestinal symptoms? A survey of 93 randomly selected runners compared with controls. *N Z Med J* 1994; 107:328.
125. Sullivan SN. The gastrointestinal symptoms of running. *N Engl J Med* 1981; 304:915.
126. Ravi N, Stuart RC, Byrne PJ, Reynolds JV. Effect of physical exercise on esophageal motility in patients with esophageal disease. *Dis Esophagus* 2005; 18:374.
127. Bounous G, McArdle AH. Marathon runners: the intestinal handicap. *Med Hypotheses* 1990; 33:261.
128. Murray R. The effects of consuming carbohydrate-electrolyte beverages on gastric emptying and fluid absorption during and following exercise. *Sports Med* 1987; 4:322.
129. Moses FM. The effect of exercise on the gastrointestinal tract. *Sports Med* 1990; 9:159.
130. Oktedalen O, Nesland A, Opstad PK, Berstad A. The influence of prolonged physical stress on gastric juice components in healthy man. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23:1132.

131. Motil KJ, Ostendorf J, Bricker JT, Klish WJ. Exercise-induced gastroesophageal reflux in an athletic child. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1987;6(6):989-91.
132. Carlsen KH, Anderson SD, Bjermer L, Bonini S, Brusasco V, Canonica W, i sur; European Respiratory Society.; European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in elite athletes: epidemiology, mechanisms and diagnosis: part I of the report from the Joint Task Force of the European Respiratory Society (ERS) and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) in cooperation with GA2LEN. *Allergy.* 2008 Apr;63(4):387-403
133. Parsons JP, Mastronarde JG. Exercise-induced bronchoconstriction in athletes. *Chest.* 2005;128(6):3966-74.
134. Smith CM, Anderson SD, Walsh S, McElrea MS. An investigation of the effects of heat and water exchange in the recovery period after exercise in children with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:598-605.
135. Zawadski DK, Lenner KA, McFadden ER. Effect of exercise on nonspecific airway reactivity in asthmatics. *J Appl Physiol* 1988; 64(2): 812-6.
136. Godfrey S. Exercise-Induced Asthma. U: Gershwin ME, ur. *Bronchial Asthma. Principles of Diagnosis and Treatment.* Orlando: Grune&Stratton, Inc; 1986, str. 255-71.
137. Gilbert IA, McFadden ER Jr. Airway cooling and rewarming. *J Clin Invest* 1992;90: 699-704.
138. McFadden ER Jr, Gilbert IA. Current concepts: exercise-induced asthma. *New Engl J Med* 1994; 330(19):1362-7.
139. Sandsund M, Sue-Chu M, Helgerud J, Reinertsen o RE, Bjermer L. Effect of cold exposure (-15 C) and Salbutamol treatment on physical performance in elite nonasthmatic cross-country skiers. *Eur J Appl Physiol* 1998; 77: 297-304.
140. Strauss RH, McFadden ER Jr, Ingram RH, Chandler Deal E, Jaeger JJ. Influence of Heat and Humidity on the airway obstruction induced by exercise in asthma. *J Clin Invest* 1978; 61:433-40.
141. Pissari TE, Jonzon A, Coleridge HM, Coleridge JC. Vagal afferent and reflex responses to changes in surface osmolarity in lower airways of dogs. *J Appl Psysiol* 1992; 73(6):2305-13.

142. Chhabra SK, Ojha UC. Late asthmatic response in exercise-induced asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80: 323-7.
143. Sandsund M, Sue-Chu M, Helgerud J, Reinertsen o RE, Bjermer L. Effect of cold exposure (-15 C) and Salbutamol treatment on physical performance in elite nonasthmatic cross-country skiers. *Eur J Appl Physiol* 1998; 77: 297-304.
144. McFadden ER, Jr. Hypothesis: exercise-induced asthma as a vascular phenomenon. *Lancet* 1990; 335: 880-2.
145. Schofield NM, Green M, Davies RJ. Response of the lung airway to exercise testing in asthma and rhinitis. *Br J Dis Chest* 1980; 74(2):155-63.
146. Parsons JP, Hallstrand TS, Mastrorade JG, Kaminsky DA, Rundell KW, Hull JH, i sur.; American Thoracic Society Subcommittee on Exercise-induced Bronchoconstriction. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 May 1;187(9):1016-27.
147. Weiss P, Rundell KW. Imitators of exercise-induced bronchoconstriction. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2009 Nov 17;5(1):7.
148. Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW i sur ACC/AHA Guidelines for Exercise Testing. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:260-311.
149. Flaherty KR, Wald J, Weisman IM, Zeballos RJ, Schork MA, Blaiwas M, i sur. Unexplained exertional limitation: characterization of patients with a mitochondrial myopathy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:425-32.
150. Weisman IM, Zeballos RJ. Clinical evaluation of unexplained dyspnea. *Cardiologia*. 1996;41:621-34.
151. Paridon SM, Alpert BS, Boas SR, Cabrera ME, Caldarera LL, Daniels SR i sur. Clinical Stress Testing in the Pediatric Age Group. *Circulation*. 2006;113:1905-1920.
152. ATS/ACCP. Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:218.
153. Clinical exercise testing with reference to lung disease: indications, standardization and interpretation strategies. ERS Task Force on Standardization of Clinical Exercise Testing. European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1997; 10: 2662-2689.

154. Bruce RA, McDonough JR. Stress testing in screening for cardiovascular disease. *Bull N Y Acad Med.* 1969 Dec;45(12):1288-305.
155. van der Cammen-van Zijp MH, Ijsselstijn H, Takken T, Willemsen SP, Tibboel D, Stam HJ, i sur. Exercise testing of pre-school children using the Bruce treadmill protocol: new reference values. *Eur J Appl Physiol.* 2010 Jan;108(2):393-9.
156. Berling J, Foster C, Gibson M, Doberstein S, Porcari J. The effect of handrail support on oxygen uptake during steady-state treadmill exercise. *J Cardiopulm Rehabil.* 2006;26(6):391-4.
157. Rundell KW, Sue-Chu M. Field and laboratory exercise challenges for identifying exercise-induced bronchoconstriction. *Breathe.* 2010; 7(1):35-42
158. Myers J, Bellin D. Ramp exercise protocols for clinical and cardiopulmonary exercise testing. *Sports Med.* 2000;30(1):23-9.
159. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, i sur. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 2001;104(14):1694-740.
160. Gibson G. Cardiac disease. In: *Clinical Tests of Pulmonary Function.* 2nd Edn. London: Chapman & Hall; 1996.p. 298–311.
161. Palange P, Ward S, Carlsen K-H, Casaburi R, Gallagher C, Gosselink R. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J* 2007; 29:185-209.
162. Ward S. Discriminating features of responses in cardiopulmonary exercise testing. *Eur Respir Mon* 2007; 40:36-69.
163. Johnson LF, DeMeester TR. Twenty-four hour pH monitoring of the distal esophagus. A quantitative measure of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroentrol.* 1974;62:325-32.
164. Boix-Ochoa J. Pediatric Aspects of 24-hour pH Monitoring. U: De-Meester TR, Skinner DB ur. *Esophageal Disorders: Pathophysiology and Therapy.* New York, Raven Press, 1985.
165. American Thoracic Society. Standardization of spirometry, 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1107-1136.
166. Forche G, Harnoncourt K, Stadlober E. Neue spirometrische Bezugswerte für Kinder, Jugendliche und Erwachsene. *Öst Ärztezg* 1998;43:15-6.

167. Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CP, Brusasco V, *i sur*. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2005;26(4):720-35.
168. Roca J, Rodriguez-Roisin R, Cobo E, Burgos F, Perez J, Clausen JL. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity prediction equations from a Mediterranean population. *Am Rev Respir Dis*. 1990;141:1026–32.
169. Haby MM, Peat JK, Mellis CM, Anderson SD, Woolcock AJ. An exercise challenge for epidemiological studies of childhood asthma: validity and repeatability. *Eur Respir J* 1995;8:729–736
170. Abu-Hasan M, Tannous B, Weinberger M. Exercise-induced dyspnea in children and adolescents: if not asthma then what? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;94(3):366-71.
171. Janssen I, Leblanc AG. Systematic review of the health benefits of physical activity and fitness in school-aged children and youth. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2010;7:40
172. Soffer EE, Merchant RK, Duethman G, Launspach J, Gisolfi C, Adrian TE. Effect of graded exercise on esophageal motility and gastroesophageal reflux in trained athletes. *Dig Dis Sci*. 1993; 38:220-224.
173. Soffer EE, Wilson J, Launspach J, Adrian TE. Effect of graded exercise on esophageal motility and gastroesophageal reflux in nontrained subjects. *Dig Dis Sci* 1994; 39 (1): 193-8.
174. Rehrer NJ, van Kemenade M, Meester W, Brouns F, Saris WH. Gastrointestinal complaints in relation to dietary intake in triathletes. *Int J Sport Nutr*. 1992;2(1):48-59.
175. Festi D, Scaiola E, Baldi F, Vestito A, Pasqui F, Di Biase AR, *i sur*. Body weight, lifestyle, dietary habits and gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol*. 2009;15(14):1690-701.
176. McFadden ER Jr, Gilbert IA. Exercise-induced asthma. *N Engl J Med*. 1994;330:1362–7.
177. Sidiropoulou M, Tsimaras V, Fotiadou E, Aggelopoulou-Sakadami N. Exercised-induced asthma in soccer players ages from 8 to 13 years. *Pneumologie*. 2005;59:238–43.

178. Cabral AL, Conceicao GM, Fonseca-Guedes CH, Martins MA. Exercise-induced bronchospasm in children: effects of asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:1819–23.
179. Park GM, Han HW, Kim JY, Lee E, Cho HJ, Yoon J, Hong SJ, Yang SI, Yang HJ, Yu J. Association of symptom control with changes in lung function, bronchial hyperresponsiveness, and exhaled nitric oxide after inhaled corticosteroid treatment in children with asthma. *Allergol Int.* 2016;65(4):439-443
180. Jónasson G, Carlsen KH, Hultquist C. Low-dose budesonide improves exercise-induced bronchospasm in schoolchildren. *Pediatr Allergy Immunol.* 2000;11(2):120-5.
181. Park HK, Jung JW, Cho SH, Min KU, Kang HR. What Makes a Difference in Exercise-Induced Bronchoconstriction: An 8 Year Retrospective Analysis. *PLoS One.* 2014; 9(1): e87155.
182. Freezer NJ, Croasdell H, Doull IJ, Holgate ST. Effect of regular inhaled beclomethasone on exercise and methacholine airway responses in school children with recurrent wheeze. *Eur Respir J.* 1995;8(9):1488-93.
- 183.
184. Anderson SD, Lambert S, Brannan JD, Wood RJ, Koskela H, Morton AR, i sur. Laboratory protocol for exercise asthma to evaluate salbutamol given by two devices. *Med Sci Sports Exerc.* 2001;33(6):893-900.
185. Kiljander TO, Salomaa ER, Hietanen EK, Terho EO. Gastroesophageal reflux in asthmatics: A double-blind, placebo-controlled crossover study with omeprazole. *Chest.* 1999;116(5):1257-64.
186. Boeree MJ, Peters FT, Postma DS, Kleibeuker JH. No effects of high-dose omeprazole in patients with severe airway hyperresponsiveness and (a)symptomatic gastro-oesophageal reflux. *Eur Respir J.* 1998;11(5):1070-4.
187. Harding SM, Richter JE. The role of gastroesophageal reflux in chronic cough and asthma. *Chest* 1997; 111:1389–1402.

188. Ferrari M, Bonella F, Benini L, Ferrari P, De Iorio F, Testi R, i sur. Acid reflux into the oesophagus does not influence exercise-induced airway narrowing in bronchial asthma *Br J Sports Med.* 2008;42(10):845-9.
189. Weiner P, Konson N, Sternberg A, Zamir D, Fireman Z. Is gastro-oesophageal reflux a factor in exercise-induced asthma? *Respir Med.* 1998;92(8):1071-5
190. Bagnato GF, Gulli S, Giacobbe O, De Pasquale R, Purrello D'Ambrosio F. Bronchial hyperresponsiveness in subjects with gastroesophageal reflux. *Respiration.* 2000;67(5):507-9.
191. Lapa MS, Rodrigues Jr RR, Fiss E. Bronchial hyperreactivity in patients with gastroesophageal reflux disease. *J Bras Pneumol.* 2005;31(4):286-91.
192. Melani AS, Ciarleglio G, Pirrelli M, Sestini P. Perception of dyspnea during exercise-induced bronchoconstriction. *Respir Med.* 2003;97(3):221-227.
193. Turcotte H, Corbeil F, Boulet LP. Perception of breathlessness during bronchoconstriction induced by antigen, exercise, and histamine challenges. *Thorax.* 1990;45(12):914-918.
194. Killian KJ, Summers E, Watson RM, O'Byrne PM, Jones NL, Campbell EJ. Factors contributing to dyspnoea during bronchoconstriction and exercise in asthmatic subjects. *Eur Respir J.* 1993;6(7):1004-1010.
195. Rundell KW, Im J, Mayers LB, Wilber RL, Szmedra L, Schmitz HR. Self-reported symptoms and exercise-induced asthma in the elite athlete. *Med Sci Sports Exerc.* 2001;33(2):208-213.
196. Panditi S, Silverman M. Perception of exercise induced asthma by children and their parents. *Arch Dis Child.* 2003;88(9):807-811.
197. Hallstrand TS, Curtis JR, Koepsell TD, Martin DP, Schoene RB, Sullivan SD, i sur. Effectiveness of screening examinations to detect unrecognized exercise induced bronchoconstriction. *J Pediatr.* 2002;141(3):343- 348.
198. De Baets F, Bodart E, Dramaix-Wilmet M, Van Daele S, de Bilderling G, Masset S, i sur. Exercise-induced respiratory symptoms are poor predictors of bronchoconstriction. *Pediatr Pulmonol.* 2005;39(4):301-305.
199. Inci D, Guggenheim R, Altintas DU, Wildhaber JH, Moeller A. Reported Exercise-Related Respiratory Symptoms and Exercise-Induced Bronchoconstriction in Asthmatic Children. *J Clin Med Res.* 2017;9(5):410-415.

200. Hseu A, Sandler M, Ericson D, Ayele N, Kawai K, Nuss R. Paradoxical vocal fold motion in children presenting with exercise induced dyspnea. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2016;90:165-169.
201. Cichalewski Ł, Majak P, Jerzyńska J, Stelmach W, Kaczmarek A, Malewska K, i sur. Prevalence of exercise-induced cough in schoolchildren: a pilot study. *Allergy Asthma Proc.* 2015;36(1):65-9
202. American Thoracic Society. Dyspnea: mechanisms, assessment, and management. A consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:321–340
203. Biologija pluća i dišnih putova. U MSD Medicinski priručnik za pacijente. [Internet]. Placebo d.o.o. 2014. Split. Dostupno na:<http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-za-pacijente/bolesti-pluca-i-disnih-putova/biologija-pluca-i-disnih-putova/zaduha>.
204. Smith RJ, Bauman NM, Bent JP, Kramer M, Smits WL, Ahrens RC. Exercise-induced laryngomalacia. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1995 Jul;104(7):537-41.
205. Lepej D, Krivec U. Testovi tjelesnog opterećenja u djece s vježbom induciranom dispnejom. *Dijagnostičke metode u pulmologiji, KBC Split*, 2015: 142-7.
206. de Oliveira EP, Burini RC. The impact of physical exercise on the gastrointestinal tract. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2009;12(5):533-8
207. Keefe EB, Lowe DK, Goss JR, Wayne R. Gastrointestinal symptoms of marathon runners. *West J Med.* 1984;141(4):481-4.
208. Glace B, Murphy C, McHugh M. Food and fluid intake and disturbances in gastrointestinal and mental function during an ultramarathon. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2002;12(4):414-27.
209. Kondo T, Nakae Y, Mitsui T, Kagaya M, Matsutani Y, Horibe H, i sur. Exercise-induced nausea is exaggerated by eating. *Appetite.* 2001;36(2):119-25.
210. Blondeau K, Mertens V, Dupont L, Pauwels A, Farré R, Malfroot A, De Wachter E, De Schutter I, Hauser B, Vandenplas Y, Sifrim D. The relationship between gastroesophageal reflux and cough in children with chronic unexplained cough using combined impedance-pH-manometry recordings. *Pediatr Pulmonol.* 2011;46(3):286-94.



211. Irwin RS, Madison JM. Diagnosis and treatment of chronic cough due to gastroesophageal reflux disease and postnasal drip syndrome. *Pulm Pharmacol Ther.* 2002;15(3):261-6.
212. Sifrim D, Mittal R, Fass R, Smout A, Castell D, Tack J, i sur. Review article: acidity and volume of the refluxate in the genesis of gastro-oesophageal reflux disease symptoms. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25(9):1003-17
213. Yu L, Qiu ZH, Wei WL, Liu B, Xu XH, Lü HJ, i sur. Discrepancy between presumptive and definite causes of chronic cough. *Chin Med J (Engl).* 2011 ;124(24):4138-43.
214. Francis DO, Rymer JA, Slaughter JC, Choksi Y, Jiramongkolchai P, Ogbeide E, Tran C, Goutte M, Garrett CG, Hagaman D, Vaezi MF. High economic burden of caring for patients with suspected extraesophageal reflux. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(6):905-11.
215. Mrkić I, Plavec D, Nogalo B, Turkalj M. Lung function measurement and exhaled nitric oxide in children with allergic rhinitis. Abstract XXVIII Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Varšava, Poljska, 6-10.6.2009.
216. Toma N, Bicescu G, Enache R, Dragoi R, Cinteza M. Cardiopulmonary exercise testing in differential diagnosis of dyspnea. *Mædica.* 2010;5(3):214-218.
217. Anvari M, Allen C, Moran LA. Immediate and delayed effects of laparoscopic Nissen fundoplication on pulmonary function. *Surg Endosc.* 1996;10(12):1171-5.
218. Ruppel G. Manual of pulmonary function testing. 9th ed. St. Louis, Mo.;London: Mosby, 2009
219. Alioglu B, Ertugrul T, Unal M. Cardiopulmonary responses of asthmatic children to exercise: analysis of systolic and diastolic cardiac function. *Pediatr Pulmonol.* 2007;42(3):283-9.
220. Ghanei M, Aliannejad R, Mazloumi M, Saburi A. Exertional-induced bronchoconstriction: comparison between cardiopulmonary exercise test and methacholine challenging test. *Ann Card Anaesth.* 2015;18(4):479-85
221. Martinez FJ, Stanopoulos I, Acero R, Becker FS, Pickering R, Beamis JF. Graded comprehensive cardiopulmonary exercise testing in the evaluation of dyspnea unexplained by routine evaluation. *Chest.* 1994;105(1):168-74.



## 10. ŽIVOTOPIS

Ivana Maloča Vuljanko rođena je u Zagrebu 24. listopada 1979. godine gdje je završila osnovnu školu i XV. gimnaziju. Godine 1997. upisala je Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu na kojem je diplomirala 2003. godine. Obavezni staž obavila je u Kliničkoj bolnici „Sestre Milosrdnice“, a stručni ispit za liječnike položila je 2004. godine. Nakon toga radila je kao asistent na Institutu za medicinska istraživanja i medicinu rada u sklopu Jedinice za medicinu rada i okoliša. Specijalizaciju iz pedijatrije započela je 1. travnja 2007. godine u Dječjoj bolnici Srebrnjak te uspješno položila specijalistički ispit 17. listopada 2012. Zaposlena je kao odjelni liječnik pedijatar u Dječjoj bolnici Srebrnjak (Odjel za alergologiju i pulmologiju dojenčadi i male djece), a od 1. siječnja 2016. godine kao voditelj Odjela za plućnu funkciju.

U svrhu znanstvene i stručne edukacije pristupnica je sudjelovala na domaćim i međunarodnim skupovima, a uspješno je završila Poslijediplomski studij „Klinička pedijatrija“ (2008 – 2009. godine). Članica je Hrvatskog liječničkog zbora, Hrvatskog društva pedijatrijsku pulmologiju, Europskog društva za alergologiju i kliničku imunologiju i Europskog respiratornog društva. Sudjelovala je u pisanju 3 poglavlja u knjigama, objavila je 8 radova u indeksiranim časopisima, a od toga 5 radova citiranih u Current Contents-u te 6 kongresnih sažetaka.