



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Катерина Дајић

Утицај хиповитаминозе D на обољевање од алергијских
болести код деце

Докторска дисертација

Ментор др сци.мед. Анђелка Стојковић, ванредни професор

Крагујевац, 2019.

ИДЕНТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

<i>I Аутор</i>	
Име и презиме: Катерина Дајић	
Датум и место рођења: 27.05.1985 године, Куманово, Р. Македонија	
Садашње запослење: незапослена	
<i>II Докторска дисертација</i>	
Наслов: Утицај хиповитаминозе D на обољевање од алергијских болести код деце	
Број страница: 150	
Број слика: 28 графикона, 94 табела	
Број библиографских података: 111	
Установа и место где је рад израђен: Клиника за педијатрију, Клинички Центар Крагујевац	
Научна област (УДК): Матичне ћелије у биомедицинским истраживањима	
Ментор: др сци. мед. Анђелка Стојковић, ванредни професор	
<i>III Оцена и одбрана</i>	
Датум пријаве теме: 28.03.2017 године	
Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације: IV-03-584/22 од 7.6.2017.године	
Комисија за оцену подобности теме и кандидата: <ol style="list-style-type: none">1. Проф. др Миодраг Стојковић, председник2. Проф. др Миодраг Лукић, члан3. Проф. др Срђан Пешић, члан4. Проф. др Татјана Кањевац, члан5. Доц. др Марија Миловановић, члан	
Комисија за одбрану докторске/уметничке дисертације: <ol style="list-style-type: none">1. Проф. др Весна Томић Спирић - председник2. Проф. др Биљана Љујић- члан3. Проф. др Срђан Пешић - члан	
Датум одбране дисертације:	

САЖЕТАК

Увод: Повезаност хиповитаминозе D и пораста преваленце алегџских болести заснована је на резултатима студија које указују на некомпетентан имунолошки одговор у току хиповитаминозе D што доприноси порасту оболевања од алергијске болести.

Циљистраживања: је да се докаже да хиповитаминоза D доприноси учесталости оболевања деце од алергијских болести.

Метод: Серумска концентрација витамина D одређује се мерењем концентрације циркулишућег метаболита 25, хидроксивитамина D (калцидиол) у серуму. У првом делу истраживања анализирали смо податке прикупљене из историја болести 558 пацијента хоспитализованих на Клиници за Педијатрију Клиничког центра "Крагујевац" у периоду од јануара 2011 до јуна 2016 године. Други део истраживања обухватио је 94 испитаника са хиповитаминозом D који су били на супституцији витамином D3. Трећи део истраживања је *case-control* студија (случај-контрола). Из кохорте смо одабрали узорак испитаника оболелих од алергијске болести без пратеће хиповитаминозе D и који нису били на супституцији витамином D3 у претходних 6 недеља а које смо поредили са оболелим од алергијске болести са пратећом хиповитаминозом D, као и са оболелим од акутне респираторне болести.

Резултати: Хиповитаминоза D је утврђена у 74.6% деце оболеле од алергијске и/или респираторне болести. Доказали смо повезаност и зависност инциденце оболевања од алергијске од хиповитаминозе D. Супституциона доза од 4000 IU/дневно витамина D3 и 8 недеља примене ове дозе у току јесењих, зимских и пролећних месеци недовољни су да се постигне концентрација витамина D у серуму >30 ng/ml у 49% испитаника.

Закључак: Референтна вредност серумске концентрације витамина D везана за алергијску болест у деце треба да буде 40 ng/mL, уместо усвојене вредности везане за метаболизам костију од 30 ng/mL. Сигурна клиничка потврда атопијског статуса у деце добија се истовременом анализом средње вредност серумске концентрације витамина D, серумске концентрације укупног IgE и резултата алерго Prick кожног теста.

Кључне речи: витамин D дефицијенција, дете, алергија, холекалциферол

ABSTRACT

Introduction: The correlation between hypovitaminosis D and the increased prevalence of allergic disease is based on the results of studies that indicate an incompetent immune response during the D vitamin deficiency, which contributes to increasing incidence of allergic diseases.

Researchgoal: is to prove that hypovitaminosis D contributes to the frequency of allergic diseases in children.

Method: The serum concentration of vitamin D is determined by measuring the concentration of circulating metabolite 25 hydroxyvitamin D (calcidiol) in the serum. In the first part of the study we analyzed data collected from the medical history of 558 patients who were hospitalized at the Clinic of Pediatrics, Clinical Center "Kragujevac", from January 2011 to June 2016. The second part of the study included 94 subjects with hypovitaminosis D who were on the substitution with vitamin D3. The third part of the research was a case-control study. From the cohort, we selected a sample of patients who had allergic diseases without any accompanying hypovitaminosis D and who were not on the substitution with vitamin D3 in the past 6 weeks, and this sample compared with a patient who had an allergic disease with the accompanying hypovitaminosis D, as well as a patient with acute respiratory disease.

Results: Hypovitaminosis D was confirmed in 74.6% of children with allergic and/or respiratory disease. We proved the connectivity and dependence the incidence of allergic disease from hypovitaminosis D. A substitution dose of 4000 IU/day of vitamin D 3 and 8 weeks of these doses during autumn, winter and spring months is still insufficient to achieve a serum concentration >30 ng/ml of the vitamin D in 49% of children.

Conclusion: A reference value for the serum concentrations of vitamin D related to allergic disease in children should be 40 ng/mL, instead of the used values related to the bone metabolism of 30 ng/mL. Certain clinical corroboration of the atopic state in children, we can receive with the simultaneous analysis of a medium value of the serum concentrations of vitamin D, serum concentrations of total IgE and allergy results prick skin test.

Key words: vitamin D Deficiency, child, hypersensitivity, cholecalciferol

Ову докторску дисертацију посвећујем својој породици којој дугујем велику захвалност на показаном стрпљењу и разумевању јер сам велики део слободног времена посветила изради дисертације.

Неизмерну захвалност упућујем свом ментору, проф др Анђелки Стојковић, ванредни професор Факултета Медицинских наука, Универзитета у Крагујевац. Захваљујем се на разумевању и стрпљењу, корисним саветима и инструкцијама које ми је давала при писању и несебичној људској подршци.

Знамо шта јесмо, али не знамо шта можемо бити.....

САДРЖАЈ:

1. Увод.....	8
1.1. Општи део	8
1.1.1. Историјат о витамину D	8
1.1.2. Изолација и идентификација витамина D.....	8
1.1.3. Метаболизам витамина D	9
1.1.4. Имуномодулаторна дејства витамина D.....	12
1.1.5.1. Улога витамина D у урођеном (неспецифичном) имунском систему	12
1.1.5.2. Улога витамина D у стеченом (специфичном) имунском систему	13
1.1.6. Реакција првог типа преосетљивости - алергија	14
1.1.7.1. Астма.....	14
1.1.7.2. Преваленца астме	15
1.1.7.3. Етиопатогенеза астме	15
1.1.7.4. Генетски фактори астме	16
1.1.7.5. Патофизиологија астме	17
1.1.7.6. Астма и витамин D.....	18
1.1.8.1. Алергијски ринитис.....	20
1.1.8.2. Преваленца и етиопатогенеза алергијског ринитиса	20
1.1.8.3. Рана фаза реакције носне слузнице	20
1.1.8.4. Касна фаза реакције носне слузнице	21
1.1.8.5. Алергијски ринитис и витамин D	21

1.1.9.1. Атопијски дерматитис.....	22
1.1.9.2. Патогенеза атопијског дерматитиса	22
1.1.9.3. Атопијски дерматитис и витамин D	23
1.1.10.1. Витамин D и инфекција доњег респираторног тракта (пнеумонија) у деце. .	23
1.10.2. Преваленца и етиопатогенеза пнеумонија у деце.....	23
1.10.3. Витамин D и пнеумоније.....	24
2. Циљеви и хипотезе истраживања	26
3. Материјал и методе	28
4. Резултати	36
4. А - Неинтервентни део истраживања	36
4.3. Резултати испитаника који болују од алергијске/их болести.....	50
4.5. Резултати испитаника који болују од респираторне болести.....	75
4.Б - Интервентни део истраживања – супституција витамином D у деце оболеле од алергијске болести.....	86
4.В - Истраживање случај-контрола (case-control)	104
5. Дискусија.....	110
6. Закључци	127
7. Литература.....	129

1.УВОД

1.1. Општи део

1.1.1. Историјат о витамину D

Средином 17 века *Daniel Whistler* и *Francis Glisson*, независно, објавили су научни опис о рахитису, узрокованим, сада већ знаним, недостатком витамина D. 1840 године пољски лекар *Sniadecki* уочио је да се рахитис јавља код деце која живе у централном индустријском делу Варшаве, али не и код деце које живе на селу, изван Варшаве. Претпоставио је да је недостатак сунчеве светлости, услед уских, тесних улица и знатног загађења ваздуха због сагоревања угља и дрвета, био узрок болести. У то време ово сазнање је било лоше прихваћено јер се чинило готово немогућим да сунчева светлост има корисне ефекте на коштани систем. Преваленца рахитиса расла је како се индустрија ширила и до краја деветнаестог века процењено је да овај коштани поремећај т.ј. рахитис има више од 90% деце која живе у урбаним развијеним земљама Европе (1).

1918 године британски научник *Sir Edward Mellanby*, индуковао је рахитис код паса хранећи их храном која не садржи хлеб, млеко, маст, држећи их у затвореном простору. Уочио је да пси развијају исте симптоме рахитиса као и људи и тиме дефинисао рахитис као болест која се развија услед неостатка неког додатног фактора из хране.

У исто време са овим истраживањем *Huldshinsky* (Беч, Аустрија) и *Chick* и сарадници (Енглеска) учили су да деца која пате од рахитиса могу бити излечени излагањем сунчевој светлости или вештачки произведеном УВ светлости. *Hess* и *Unger* токође су приметили да сунчева светлост може да излечи рахитис (1).

1.1.2. Изолација и идентификација витамина D

Иако је идеја о витамину D постала врло јасна и исти је изолован из његове сапуњујуће фракције, права идентификација хемијске структуре дошла је тек 1932 године када су *Askew* и сарадници изоловали форму витамина D₂ из ергостеролне смеше коју су зрачили. Витамин D₁ се показао као артефакат између витамина D₂ и лумистерола. Тиме је витамин D₂ први изолован и идентификован. 1935 године *Windaus* и сарадници изоловали су 7-дехидрохолестерол, а 1937 године

идентификовали витамин D3. Витамин D3 је природан облик витамина D који настаје у кожи под дејство УВБ зрака сунчеве светлости из 7-дехидрохолестерола. Иако је овим сумирано да витамин D настаје у кожи, ово није доказано све до 1978 године када су *Esvelt* и сарадници изоловали и идентификовали витамин D масеном спектрометријом.

Windaus и сарадници 1920-те и 1930-те године одредили су хемијску структуру различитих облика витамина D. Тако да је *Windaus*, 1928 године, добио Нобелову награду за хемију "за његов допринос у истраживању о стеролима и њиховој вези са витаминима" (*for services rendered through his research into the constitution of the sterols and their connection with the vitamins*). 1936 године окарактерисана је биолошки активна форма витамина D, изолован је из коже и назван D3, чиме је доказано да витамин D настаје под дејство ултравиолетног зрачења од 7-дехидрохолестерола. Овим открићем је витамин D окарактерисан као стероид. Убрзо након овога, састојак рибине јетре, који је превенирао рахитис, идентификован је као витамин D3. 1975 године *Mark Haussler* открио је рецептор за витамин D (2, 3)

1.1.3. Метаболизам витамина D

Витамин D обухвата групу секостероида растворљивих у мастима. Под термином витамина D подразумева се неколико различитих форми једињења који су деривати холестерола. Најзначајнији физиолошки ефекат остварују две форме: витамин D2 тј. ергокалциферол и витамин D3 тј. холекалциферол. Ако се напише витамин D без индекса то значи да су обе породице укључене - холекалциферол/ергокалциферол. Ове две форме витамина D међусобно се разликују по хемијској структури, пореклу и биолошком потенцијалу. Витамин D3 (холекалциферол) синтетише се у кожи из 7 – дехидрохолестерола при излагању ултраљубичастом Б делу спектра сунчеве светлости, таласне дужине од 290 до 315 nm са највећом производњом при таласној дужини од 295 до 297 nm, која је присутна у сунчевој светлости када је УВ индекс већи од 3. Поред фотосинтезе у кожи, витамин D3 можемо унети и храном која је богата витамином D3: масне рибе, уље рибље јетре, жуманце, печурке и у новије време намирницама обogaђене витамином D: млеко и млечни производи, житарице. Витамин D2 (ергокалциферол) настаје радијацијом ергостерола кога продукују кваснице и има само једну трећину активности витамина D3. За разлику од холекалциферола, ергокалциферол има двоструку везу између угљеникових Ц атома на 22 и 23 позицији и метил групу на 24 Ц атому. Ова разлика у хемијској структури чини да је холекалциферол биолошки много активнији од ергокалциферола (4, 5).

Главни извор витамина D је ендогена синтеза у епидермису коже након излагања сунчевој светлости, чиме се обезбеђује 90% од укупне количине, а 10% уносимо исхраном намирница богатих односно обогаћених витамином D. Ово је фотолитичка (а не ензимска) реакција која претвара 7-дехидрохолестерол у пре- витамин D3. Када се пре-витамин D3 синтетише у кожи термалном изомеризацијом, (под утицајем температуре тела) може да пређе у витамин D3 или фотоконверзијом у тахистерол и лумистерол. Синтеза витамина D у кожи је регулисана соларним фотопродуктима (тахистерол и лумистерол) који настају након дужег излагања сунчевој светлости и тако спречавају интоксикацију витамином D узроковану дуготрајним излагањем сунцу. Поред овога, витамин D3 је сензитиван на соларно зрачење и тиме се инактивира у супрастерол 1 и 2 и у 5,6-транс-витамин D3. На кутану синтезу витамина D3, поред наведеног, утиче и пигментација коже (меланин), употреба заштитне креме за сунчање, годишње доба, географска ширина, надморска висина, доба дана, загађење ваздуха и слично. Сматра се да је за адекватну производњу витамина D у кожи довољно излагање сунчевој светлости 2 до 3 пута недељно по 10 до 15 минута (6, 7).

Након синтезе, витамин D3 из кератиноцита улази у дермални капиларни слој и везује се за витамин D везујући протеин (*vitamin D binding protein* - DBP). Егзогени витамин D апсорбује се у танком цреву одакле прелази у циркулацију и везује за витамин DBP и транспортује у јетру. Транспорт витамина D из коже, танког црева и депоа обавља се уз помоћ витамин D везујућег протеина, а мањим делом липопротеинима плазме и албуминима. DBP представља α - глобулин, који се синтетише у јетри.

Да би витамин D испољио своје дејство мора да се активира. Без обзира одакле је витамин D доспео у јетру (ендогено или егзено) даљи метаболизам витамина D је исти. Први корак у метаболизму витамина D је хидоксилација 25-С атома која се одвија у микрозомима јетре (цитохром P450) и настаје 25-хидроксивитамин D (25-(OH)D). 25(OH)D је главни циркулишући дериват витамина D у организму, има полуживот око 2 недеље и биолошки је инактиван све док се не догоди друга хидоксилација. Друга хидоксилација се одвија у митохондијалним ћелијама проксималних тубула бубрега на C-1 атому под дејство митохондријалног ензима 1 α -хидоксилазе и настаје 1,25 дихидроксивитамин D (1,25(OH)2D). Концентрација 1,25(OH)2D је знатно нижа од 25(OH)D, али је његова биолошка активност знатно већа, па зато он представља активан облик витамина D или калцитриол и своје ефекте остварује унутар 4-6 сати. У

бубрезима се синтетише и 24,25-дихидроксвитамин D (24,25(OH)₂D), једињење са мањом биолошком активношћу и нејасним физиолошким значајем.

На активност 1 – α – хидроксилазе (CYP27B1) у бубрезима утиче паратиреоидни хормон, ниво калцијум и фосфора у серуму, фибробласни фактор раста–23, као и концентрација активног облика витамина D (1,25(OH)₂D) (8, 9).

Своје биолошке ефекте витамин D остварује након везивања за сопствени рецептор – витамин D рецептор (*vitamin D receptor* - VDR). VDR је члан нуклеарне суперфамилије рецептора стероидних хормона. Комплекс хормон-рецептор хетеродимеризује са ретиноичним X рецептором, иницира каскаду макромолекулских интеракција и преноси се до једра где се везује за витамин D реагујуће елементе у промоторима таргет гена. Витамин D, на директан или индиректан начин регулише транскрипцију преко 900 различитих гена. Модулацијом генске експресије регулише се синтеза протеина, одговори за класичне (скелетне) и не класичне (не скелетне) ефекте витамина D (10).

Примарна улога витамина D је у одржавању хомеостазе и константне концентрације калцијума и фосфора у плазми у садејству са парат хормоном. Активан облик витамина D у ентероцитима и тубулоцитима повећава синтезу калцијумових канала, калбидина, Ca⁺⁺ АТФ-азе, Na⁺/Ca²⁺ јоноизмењивача и Na⁺/P котранспортера што омогућава адекватану ресорпцију ових јона и њихов прелазак у циркулацију (11, 12).

Новије студије показују да рецептор за витамин D експримирају готово сва ткива и ћелије (Б и Т лимфоцити, макрофаги, бета ћелије панкреаса, хематопоетске ћелије коштане сржи, ћелије масног ткива и мишића, канцерске ћелије). Поред рецептора за витамин D бројна ткива и ћелије синтетишу ензим 1- α хидроксилазу што омогућава екстрареналну синтезу активног облика витамина D, на локалном ниво, независно од парат хормона. Екстра ренална синтеза активног облика витамина D зависи искључиво од концентрације 25(OH)D у серуму (13,14).

1.1.4. Имуномодулаторна дејства витамина D

Подаци из литературе указују да витамин D има важну улогу у имунолошком систему. Експерименталне студије рађене на ћелијским културама и експерименталним животињама, епидемиолошке и клиничке студије подржале су потенцијалну улогу витамина D у одржавању имунолошког баланса. Рецепторе за витамин D као и ензим 1- α хидроксилазу експримирају готово све ћелије имунског система: Т и Б лимфоцити, неутрофили, макрофаги, дендритске ћелије. Недавне студије су показале да витамин D испољава своје ефекте како на урођеном тако и на стеченом имунском систему.

1.1.5.1. Улога витамина D у урођеном (неспецифичном) имунском систему

Урођени (неспецифични) имунски систем представља прву линију одбране организма од инвазије микроорганизама, постоји пре контакта са узрочницима болести и реагује на исти начин према сваком штетном агенсу. Моноцити и макрофаги имају главну улогу у одржавању несспецифичног имунског система против различитих инфективних агенаса (бактерије, вируси, гљивице, паразити). На својој површини експримирају TLRs – који препознаје *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) експримиран на површини патогених микроорганизама. У зависности од тога који TLRs препознају PAMPs, активирани ћелије урођеног имунског система продукују антимикуробне пептиде (кателицидин и β -дефенсин) и цитокине, и обављају апоптозу ћелије домаћина.

Најранији докази о утицају витамина D на урођени имунски систем долазе из извештаја о лечењу туберкулозе уљем бакалара. 1849 године *Williams* је приказао своје резултате о употреби јетриног уља бакалара, које је веома богато витамином D₃, у лечењу 400 пацијента оболеле од туберкулозе (15).

Недавно је идентификован механизам антимикуробног ефекта 1,25(OH)₂D₃. Наиме, 1,25(OH)₂D₃ индукује експресију антимикуробног пептида, кателицидина у различитим типовима ћелија: мијелоидним, кератиноцитима, неутрофилима и бронхијалним епителним ћелијама, чиме на директан начин потенцира антимикуробну активност. Нађено је да је кателицидин, индукован помоћу 1,25(OH)₂D₃, саставна компонента хуманог TLR посредованог имунског одговора: TLR1/2 експримиран на хуманим моноцититима селективно индукује експресију рецептора за витамин D и 1- α хидроксилазу, чинећи ћелије способне да конвертују 25(OH)D₃ у активан облик 1,25(OH)₂D₃ што је процес остваривања индукције антимикуробног пептида

кателицидина посредством 1,25(OH)2D3. Отуда, адекватно функционисање антимикробног механизма директно зависи од присуства 25(OH)D3.

Уочено је да витамин D индукује синтезу анимикобних пептида како би смањио прекомерну инфламацију и инхибисао продукцију про-инфламаторних цитокина, повећава хемотаксу и фагоцитну способност ћелија урођеног имунског система.

Посебне имуномодулаторне ефекте витамин D испољава на антиген презентујуће ћелије (APC) – особено на дендритичне ћелије. Витамин D и његови аналози инхибирају матурацију, диференцијацију и миграцију дендритских ћелија, тако да се оне диференцирају у незреле, толерогене дендритичне ћелије. Незреле дендритичне ћелије карактеришу се смањеном експресијом МНС (главни хистокомпатибилни комплекс) молекула II класе и смањеном експресијом костимулативних молекула (CD 40, CD80, CD86) што доводи до смањене презентације антигена, снижене продукције IL-12 и IL-23, а повећава се продукција интерлеукина IL-10 (16-19).

1.1.5.2. Улога витамина D у стеченом (специфичном) имунском систему

Стечени имунски одговор започињу APC, тако што презентују антигене на B и T лимфоцитима. Имуномодулаторна дејства на стечени имунски систем витамин D остварује директним деловањем на пролиферацију, диференцијацију и апоптозу T и B лимфоцита. У мирном стању рецептор за витамин D на површини T и B лимфоцита експримиран је веома мало, док након активације и пролиферације T и B лимфоцита долази до значајног пораста рецептора за витамин D што омогућава регулацију преко 500 витамин D зависних гена који утичу на диференцијацију и пролиферацију T и B лимфоцита.

Витамин D инхибира функцију T лимфоцита на два начина: директно утиче на пролиферацију, диференцијацију и апоптозу T лимфоцита и на индиректан начин преко антиген презентујуће ћелије. Витамин D испољава значајан антипролиферативан ефекат на CD4+ (*helper*) лимфоците. Калцитриол (1,25(OH)2D) супримира T *helper* ћелијску пролиферацију, диференцијацију и модулира њихов цитокински профил. Третман T ћелија са калцитриолом или његовим аналозима инхибира секрецију проинфламаторних Th1 (IL-2, интерферон гама, тумор некрозис фактор- α), Th 9 (IL-9) и Th 22 (IL-22) цитокина, а стимулише продукцију анти-инфламаторних Th 2 цитокина (IL-3, IL-4, IL-5, IL-10). Инхибира продукцију IL-17 и тиме смањује активност Th17 лимфоцита који имају кључну улогу у патогенезе аутоимуних и алергијских болести, укључујући и астму.

Витамин D на директан и индиректан начин индукује продукцију T регулаторних лимфоцита чиме се супримира проинфламаторни процес покренут од других ћелија имунског система. Скоро све објављене студије како на мишијим, тако и на хуманим моделима показале су инхибицију Th-1 одговора.

Директни ефекти витамина D на Th-2 одговор су још увек недовољно познати. Th-2 одговор има централну улогу у патогенези астме, продукцијом цитокина као што су IL-4, IL-5 и IL-13 и индукцијом синтезе IgE антитела од стране B лимфоцита.

Витамин D делује имуномодулаторно и на ћелије хуморалног имунског одговора. Инхибира пролиферацију и диференцијацију B лимфоцита, чиме на индиректан начин утиче на синтезу имуноглобулина (16, 19-22).

1.1.6. Реакција првог типа преосетљивости – алергија

Алергија је хиперсензитивност имунолошког система појединих особа, покренута контактом са алергеном из животне средине или молекулом (полен трава и дрвећа, кућна прашина, длаке животиња, састојци хране), који је, за већину особа, нешкодљив, безопасан и не стимулише одбрамбене механизме. Алергија је преосетљивост првог типа са последичном повећаном продукцијом имуноглобулина E. Карактерише се реакцијом која настаје веома брзо после контакта са антигеном (алергеном). Основни механизам се заснива на деловању антитела IgE класе која се везују, својим Fc деловима (рецептори високог афинитета) за површину мастоцита и базофила. Поновни контакт са алергеном из спољне средине који је индуковао синтезу IgE доводи до специфичне, антиген – антитело, реакције тј. везивања антигена за Fab фрагмент IgE антитела. То доводи до активације мастоцита и еозинофила, затим њихове дегранулације са ослобађањем преформираних медијатора и синтезе нових (метаболити арахидонске киселине – простагландини и леукотријени, цитокини). Клинички реакција првог типа преосетљивости испољава се као: поленска кијавица – алергијски ринитис, атопијски дерматитис, астма, уртикарија, алергија на нутритивне алергене, алергијски коњуктивитис и анафилактички шок (23, 24).

1.1.7.1. Астма

Астма је хронични инфламаторни процес у дисајним путевима у коме учествују многе ћелије и ћелијски елементи (мастоцити, еозинофили, T лимфоцити, неутрофили, макрофаги и епителне ћелије). Дефинише се анамнезом о респираторним симптомима (2 и више) који могу варирати током времена и у интензитету: визинг, скраћени дах

(диспнеа), стезање у грудима и кашаљ уз истовремено испољавање варијација експираторних протока. Код генетски предиспонираних особа ово запаљење је узрок поновљених епизода свирања у грудима, гушења и кашља, како током дана, тако и у току ноћи и после физичког напора. Сви симптоми су последица појачаног одговора дисајних путева на различите бронхоконстриктивне и проинфламацијске стимулусе што има за последицу променљиву опструкцију доњих дисајних путева која се губи спонтано или под утицајем примене лекова за ширење бронха и/или стероида (25, 26).

1.1.7.2. Преваленца астме

Астма је једна од најчешћих хроничних болести широм света и најчешћа хронична болест код деце. Бројне студије показују сталан пораст преваленце и инциденце астме у последњих неколико деценија, а сличан тренд се очекује и у будућности. Најопсежнија епидемиолошка студија о превалци атопијске болести и астме у деце је студије ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) у којој је било укључено 56 земаља и 156 центара широм света. Резултати ове студије показали су да преваленца звиждања у грудима, у току последњих 12 месеци код деце узраста 6-7 година и 13- 14 година, варира од 1,8 до 36,7% у различитим популацијама. Најнижа преваленца била је у центрима источне Европе, Албаније, Грчке, Кине, Тајвану, Узбекистану, Индији, Индонезији и Етиопији, а највиша у Аустралији, Великој Британији, Републици Ирској и Новом Зеланду, као и неким центрима у Централној и Јужној Америци (27, 28).

Преваленца астме за децу узраста 6-7 година у Србији је различита: 2,5% у Новом Саду, 4,6% у Сомбору, 7,5% у Београду и 9,8% у Нишу. Преваленца астме код деце узраста 13-14 година је: 3,2% Нови Сад, 4,7% Сомбор, 6% Београд и 6% Ниш (29). У Крагујевцу је утврђена преваленца симптоматске бронхијалне хиперреактивности у 18% деце узраста 6-18 година (30).

1.1.7.3. Етиопатогенеза астме

Астма је мултифакторијано оболење која настаје услед интеракције генетских и фактора околине. Неравнотежа између Th1 (ћелијског) и Th2 (хуморалног) имунског одговора подржана је "хигијенском хипотезом." Током трудноће плацента продукује IL-4 (цитокин Th2 имунског одговора), сузбија Th1 одговор у мајке како не би дошло до одбацијање фетуса тако да се одојче рађа са преминацијом Th2 имуног одговора. Ова неравнотежа имуног одговора у највећем броју случајева је пролазна. Инфекција

током одојачког периода подстиче Th1 имуни одговор што штити децу од астме. Међутим, у одређене деце Th2 имуни одговор се одржава. Рано сузбијање инфекције антибиотицима, одсуство нормалне цревне флоре, вакцинација воде ка Th2 фенотипу и развоју астме (30).

1.1.7.4. Генетски фактори астме

Позитивна породична анамнеза представља фактор ризика за појаву астме. Студије су показале да присуство астме и алергијских болести, пре свега код мајке један је од значајних ризик фактора за појаву истог обољења код детета. Међутим, астма не настаје једном мутацијом на једном гену, па самим тим и не прати класични менделски тип наслеђивања. Модел у астми показује да је астма сложен генетски поремећај у који су укључене интеракције више гена и хромозомске регије. Сматра се да је наслеђе полигенско.

Преко 100 различитих гена повезани су са настанком астме и њихов број још увек расте. Гени повезани са настанком астме могу се поделити у три групе: 1) везани за функционисање имунског система, 2) везани за структуру и функцију мукозног слоја, 3) везани за плућну функцију и експресију болести.

Гени унутар појединих локуса за које се зна да су укључени у патогенезу астме су:

- 5q31-32 – гени за IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-12, IL-13, трансформишући фактор раста бета TGF β (енгл. *transforming growth factor*), фактор који стимулише раст макрофага CD14, (GM-CSF, енгл. *granulocyte macrophage colony stimulating factor*), фактор раста фибробласта – 1 (енгл. *fibroblast growth factor-1*), катенин, глукокортикоидни рецептор и β 2-адренергички рецептор
- 6p21-22: гени који улазе у састав главног хистокомпатибилног комплекса (MHC) и лимфотоксим алфа
- 11q13ceR1 и Clara cell secretory протеин CC16 – бета ланац високоафинитетног рецептора за IgE
- 12q: гени за интерферон гама IFN - γ , IGF1, активатор транскриптивног гена β
- 5q и 16q: ген за α -ланац IL-4 рецептора
- 17q: ген за еотаксин

Међутим, поред генетских фактора сматра се да су за пораст преваленце астме одговорни и фактори средине: изложеност дуванском диму, аерозагађење, место становање (алергени затворених простора – гриње из кућне прашине, алергени кућних крзнених животиња, алергени спољног простора – полен дрвећа, корова и траве), начин

исхране (продужено дојење до осмог месеца или дуже, касно увођење мешовите исхране), вируси, имунизација против инфективних болести (31-33).

1.1.7.5. Патофизиологија астме

Астму карактерише опструкција протока ваздуха кроз дисајне путеве (бронхоопструкција) услед едема зида, брохоконстрикције и секреције вискозног мукуса, која пролази спонтано или након терапије. Патофизиолошки се карактерише инфламацијом дисајних путева и бронхијалном хиперреактивношћу (особина бронха асматичара да на различите стимулусе који су хетерогени реагују прекомерним сужавањем - директно колерира са клиничком сликом и тежином болести). Имуни процес у патогенези астме обухвата елементе ћелијског и хуморалног имунитета. Ћелије укључене у патогенезу астме су: дендритичне ћелије, Б и Т лимфоцити, мастоцити, еозинофили. Да би реакција започела организам мора упознати удахнути алерген (процес сензибилизације). Након удисања алергена из спољње средине исти бива прихваћен од стране антиген презентујућих ћелија (АРС) респираторног система тј. дендритских ћелија. Дендритске ћелије фагоцитовани алерген обрађују и приказују у склопу МНС молекуле II класе. У присуству IL-4 наивни Т лимфоцити са својим Т ћелијским рецептором препознају антиген у склопу МНС молекуле II класе на површини дендритских ћелија и диференцирају се у Th2 субпопулацију. Th2 лимфоцити продукују IL-4, IL-5, IL-9 и IL-13, чиме покрећу синтезу антитела IgE класе у Б лимфоцитима. Антитела IgE класе са својим Fc фрагментом везују се за мастоците и базофилне леукоците. Поновни контакт алергена и IgE антитела на површини мастоцита доводи до излучивање проинфламаторних медијатора: хистамина, леукотријена, простагландина и других медијатора (еозинофилни хемотактични фактор - ECF, неутрофилног хемотактичног фактора - NCF, триптаза, хидролаза, хепарин, фактора активације тромбоцита - PAF) што изазива акутну бронхоопструкцију (посебно простагландин F2 α). Ови медијатури су карактеристични за алергијску реакцију I типа преостељивости и исти су одговорни за едем слузнице, хиперсекрецију и акутни спазам глатких мишића бронха. Неколико сати након тога долази до касне алергијске реакције у којој инфламаторне ћелије (еозинофили, лимфоцити, CD4 Т лимфоцити, базофили, неутрофили и макрофаги) мигрирају на месту инфламације и покрећу хроничну упалу (34, 35).

1.1.7.6. Астма и витамин D

Последњих деценија дошло је до значајног пораста преваленце астме и алергијских болести. Део овог пораста може се објаснити повећаном сензибилизацијом на спољње и унутрашње алергене, синергистичког деловања пасивног пушења и аерозагађења. Ипак, све је већи број студија који пораст преваленце астме тражи у интраутерином развоју. Снижен ниво витамина D код мајке током трудноће издвојио се као потенцијални фактор ризика за пораст преваленце астме и алергијских болести.

Витамин D испољава своје ефекте на интауретини и пост-натални развој плућног паренхима и дисајних путева, пролиферацију и диференцијацију мишићних ћелија, развој и функцију локалног имуног система, мада ови механизми још увек нису прецизно дефинисани. *Zosky* и сарадници у експерименталним студијама рађеним на мишевима и трудница показали су да дефицијенција витамина D током интауретиног развоја утиче на развој плућног паренхима и повећава ризик за развој хроничних болести плућа касније у току живота (36, 37). Две одвојене кохортне студије, објављене у исто време, једна спроведена у Бостону (1194 парова мајка - дете), а друга у Албердину, Шкотска (1212 парова мајка - дете) показале су да је већи унос витамина D током трудноће био повезан са смањеним ризиком од развоја визинг ("звиздућег") фенотипа код детета. Трећа кохортна студија, рађена у Финској (1669 парова мајка - дете) показала је да већа серумска концентрација витамина D током трудноће код мајке смањује ризик од развоја астме код петогодишње деце. Међутим, ове студије нису директно мериле серумску концентрацију витамина D код мајке, већ је концентрација одређивана на основу упитника о исхрани богате или обогаћене витамином D (38 - 40).

Главни узрок егзацербације астме у деце су респираторне инфекције, самим тим све што може да смањи њихову инциденцу, може побољшати контролу астме. Кателицидин, пептид који је део урођеног имуног система регулисан је од стране активног облика витамина D. Кателицидин испољава своје антимикробне ефекте наспрам *Mycobacterium tuberculosis*, грам позитивних и негативних бактерија, вируса, гљивица, а њега секретују епителне ћелије респираторног тракта и периферне имуне ћелије под дејством активног облика витамина D (41). Неколико студија су показале да је снижена серумска концентрација витамина D повезана са повећаном инциденцом обољевања од респираторних инфекција горњих и доњих дисајних путева како код деце тако и код одраслих (42, 43). Резултати добијени у *Third National Health and Nutrition Examination Survey* студији (са преко 18 000 учесника) показали су инверзну повезаност између серумске концентрације витамина D и инфекције горњег

респираторног тракта (испитаници који су имали нижу серумску концентрацију витамина D имали су већи ризик за респираторне инфекције) (44).

Још један патогенетски пут којим витамин D утиче на патогенезу астме је модулација T регулаторних лимфоцита (*T regulatory cells* - Tregs). Витамин D (сам или са глукокортикоидима) стимулише диференцијацију наивних T лимфоцита у Tregs који секретују IL-10; повећава серумски ниво имуномодулаторних цитокина TGF- β и IL-10 у хуманим моделима и побољшава ефекат алерген специфичне имунотерапије у мишијим моделима преко IL-10–и TGF- β –зависних механизма. У хуманим T лимфоцитима витамин D смањује диференцијацију Oх40L дендритских ћелија које су неопходне за покретање Th2 одговора, а повећава синтезу TGF- β . Ово доводи до повећања TGF- β – позитивних Tregs и нижи ниво Th-2 цитокина (45, 46).

Резултати кохортне студије рађене на Костарики код 616 деце оболеле од астме показали су да је инсуфицијенција витамина D у екваторијалној популацији деце оболеле од астме релативно велика (28% деце је имало инсуфицијенцију витамина D). Код ове деце снижена серумска концентрација витамина D била је повезана са повећаном концентрацијом укупног IgE у серуму, повећаним бројем еозинофила, учесталим хоспитализацијама и повећаном потребом за инхалацијама (47). Позитивну корелацију између серумске концентрације витамина D, FEV1 и FVC доказали су *Chinellato* и сарадници (48).

Bosse и сарадници у ин витро студији доказали су да витамин D повећава расположивост кортикостероида у бронхијалним глатко мишићним ћелијама што сугерише корисне ефекте витамина D у превенцији и лечењу астме (49). *Wu* и сарадници, у студији која је обухватила децу са перзистентном астмом леченом инхалираним кортикостероидима, доказали су да је дефицијенција витамина D повезана са слабијом плућном функцијом у односу на децу која су била витамин D инсуфицијентна или су имала нормалан ниво витамина D (50).

1.1.8.1. Алергијски ринитис

Алергијски ринитис је скуп клиничких симптома насталих услед антигеном посредоване IgE алергијске реакције слузнице носа тј. то је запаљење слузнице носа које одликује епизодично испољавање једног или више симптома или знакова (51). Алергијски ринитис карактерише макар један од следећих симптома/знакова: слинављење (ринореја и то не - пурулентном секрецијом), назална конгестија/опструкција, кијање, свраб носа и/или очију, сузење очију. Постназално сливање секрета често прати претходно набројане симптоме и знаке. Пратећи симптоми су поспаност, умор, главобоља, несаница. Алергијски ринитис је удружен са коњуктивитисом (у преко 70% пацијената) као и са астмом (у преко 80% пацијената) али, истовремено, представља фактор ризика за појаву астме код деце.

1.1.8.2. Преваленца и етиопатогенеза алергијског ринитиса

Алергијски ринитис је међу најчешћим обољењима у деце. Према различитим епидемиолошким студијама алергијски ринитис се јавља у 15 до 30% популације у земљама Европске уније. Подаци Светске здравствене организације показују да ће до 2020 године једно од двоје деце на територији Европе боловати од алергијског ринитиса (52, 53).

На основу анамнестичких података, клиничке слике и дијагностичких тестова пацијенте са ринитисом можемо класификовати у четири фенотипа:

1. Алергијски ринитис
2. Инфективни ринитис
3. Не - алергијски, не инфективни ринитис
4. Мешани (комбинација) ринитис

Након контакта алергена са специфичним IgE антителима на површини мастоцита у назалној слизници покреће се инфламаторни процес који се код алергијског ринитиса одвија у две фазе.

1.1.8.3. Рана фаза реакције носне слузнице

Рана фаза реакција носне слузнице код IgE сензибилизисаних особа настаје неколико минута након излагања алергену као резултат дегранулације мастоцита и

траје 2-4 сата. Након унакрсног везивања специфичног IgE за површини мастоцита, мастоцити дегранулирају и ослобађају различите медијаторе (пре-формирани и новосинтетисани) у екстрацелуларни простор (реакција I типа преостељивости): хистамин, леукотријени, простагландини, протеазе, протеогликани, цитокини и хемокини. Ови медијатори су одговорни за маст-ћелијску посредовану алергијску реакцију: едем, повећана васкуларна пермеабилност и секреције из носа (ринореје) у алергијском ринитису. Повећана васкуларна пермеабилност праћена је ексудацијом плазме. Промене прати и вазодилатација крвних судова, која доводи до запушења носа и локалног пораста крвног притиска. Због стимулације сензорних нерва долази до кијања и свраба у носу.

1.1.8.4. Касна фаза реакције носне слузнице

Након 4-6 сати од контакта са алергеном, рана фаза реакције се наставља у касну фазу која обично траје 18-24 сати. Касна фаза реакције карактерише се регрутовањем Т лимфоцита, базофила и еозинофила у назалну мукозу. Ове ћелије ослобађају бројне медијаторе, леукотријене, кинине, хемокине и цитокине што доприноси континуираном одржавању симптома: кијање, ринореја (секреција из носа) и запушен нос. У овој фази долази до неспецифичне хипер-реактивности слузнице носа. Алергијски ринитис може покренути системску инфламацију, поред локалне инфламације што заузврат може довести до инфламације горњих или доњих дисајних путева што објашњава везу са астмом (54 - 55).

1.1.8.5. Алергијски ринитис и витамин D

С обзиром на важну улогу витамина D у имунском систему епидемиолошке и клиничке студије уочиле су потенцијалну везу између витамина D и алергијског ринитиса те су повезали дефицијенцију витамина D са повећаном преваленцом алергијског ринитиса. Тачан имунолошки механизам још увек није познат али се сматра да витамин D супримира диференцијацију, одржавање и транскрипцију Th 17 лимфоцита који имају важну улогу у патогенези алергијског ринитиса. Такође витамин D повећава продукцију Treg и тиме супримира инфламаторни процес (56).

Vener и сарадници су утврдили да је већа преваленца дефицијенције витамина D код деце са алергијским ринитисом у односу на здраву популацију (18.5% vs 10.5%), као и да је дефицијенција витамина D била много чешћа код мајки чија деца имају

алергијски ринитис него код здраве деце (57). *Thakkar* је заједно са својим сарадницима испитивао дефицијенцију витамина D као један од могућих фактора алергијског ринитиса код пацијената узраста 15-60 године и уочио да особе са алергијским ринитисом имају нижу серумску концентрацију витамина D у односу на здраве испитанике ($19,52 \pm 7,3$ ng/ml vs $34,94 \pm 15,65$ ng/ml) (58).

Могућу везу између серумске концентрације витамина D и алергијског ринитиса показала је студија Корејске деце узраст до 16 година (59).

Међутим објављене су и студије које нису показале везу између серумске концентрације витамина D и алергијског ринитиса, као и две студије које су показале негативну везу између серумске концентрације витамина D и алергијског ринитиса.

1.1.9.1. Атопијски дерматитис

Атопијски дерматитис (*Dermatitis atopica* - AD) је хронична, пруритична инфламаторна болест коже која обично почиње у раном детињству. Део је "алергијског марша"- алергијске манифестације услед различитих одговора на имуноглобулин E (IgE). Атопијски дерматитис клинички карактерише: сува кожа, еритем и свраб. Инциденца атопијског дерматитиса порасла је за два до три пута у току последње три деценије у индустријски развијеним земљама. Најчешћа је дечја кожна болест тако да су 80% до 90% оболелих деца узраста до 5 године живота. Новији подаци наводе да је преваленца атопијског дерматитиса око 20 % у педијатријској популацији (60, 61).

1.1.9.2. Патогенеза атопијског дерматитиса

Патогенеза атопијског дерматитиса није сасвим јасна. AD се јавља као резултат интеракције генетских фактора и фактора средине. Постоје јасни докази да су генетски фактори веома важни у предиспозицији AD. AD карактерише поремећај локалног и системског имунолошког одговора. Однос између урођеног и стеченог имунолошког одговора у AD још увек није јасан. Код особа са AD постоји преминација Th 2 одговора са повећаним бројем циркулишућих T *helper* лимфоцита. Локална инфламација у кожи показује двофазни образац активације T лимфоцита. Карактерише се преминацијом Th 2 лимфоцита у акутној фази развоја лезије (праћена ослобађањем IL-4 и IL-13) који утичу на синтезу IgE и експресију адхезивних молекула. Током хроничне фазе AD долази до промене Th2 и Th1 инфламаторног одговора са последичном продукцијом интерферона гама (62 - 64).

1.1.9.3. Атопијски дерматитис и витамин D

Као и већина других ћелија и кератиноцити на својој површини експримирају рецептор за витамин D као и ензим 1- α хидоксилазу. У физиолошким условима витамин D учествује у формирању физиолошке баријере путем синтезе протеина (као што је филлагрин) у стратус корнеуму, регулише пролиферацију и диференцијацију кератиноцита. Поред тога витамин D стимулише синтезу и регулише продукцију антимикробног пептида, кателицидина, који има веома важну улогу у контроли суперинфекције *Staphylococcus aureus*-ом код особа са AD. Витамин D повећава синтезу PGF и тиме утиче на брже зарастање рана, а повећана синтеза TNF- α утиче на диференцијацију кератиноцита. Под утицајем витамина D смањује се синтеза IL-1 α и IL-6 што је праћено смањењем инфламаторног процеса у епидермалним кератиноцитима. Међу бројним факторима који су укључени у патогенези AD, све већи значај се придаје недостатку витамина D (65, 66).

Peroni и сарадници у студији која је обухватила 37 деце испитивали су везу између серумске концентрације витамина D и тежине клиничке слике AD. Уочили су да деца која имају већу серумску концентрацију витамина D имају блажи облик AD и тиме предложили да дефицијенција витамина D може бити повезана за тежином клиничке слике AD (67).

1.1.10.1. Витамин D и инфекција доњег респираторног тракта (пнеумонија) у деце

Светска здравствена организација дефинише пнеумонију као фебрилну болест са тахипнејом, за коју нема других разлога. Рендгенски потврђена пнеумонија присутна је код 7.5% свих фебрилних стања код деце узраста до 13 месеци, а у 13% фебрилних стања код деце узраста до 2 године живота. Патолофизиолошки, пнеумонија је запаљењски процес плућног паренхима, односно, структура које се налазе дистално од терминалних бронхиола (респираторне бронхиоле, алвеоларни дуктуси, сакулуси и алвеоле). Може захватити и међуалвеоларне преграде (интерстицијска пнеумонија).

1.1.10.2. Преваленца и етиопатогенеза пнеумонија у деце

Светска здравствена организација процењује да сваке године око 156 милиона деце млађе од 5 године оболи од упале плућа, а да чак 20 милиона случајева захтевају болничко лечење. У развијеним земљама годишња инциденца пнеумоније процењује се

на 33 оболеле деце у односу на 10 000 деце млађе од 5 године и на 14,5 у односу на 10 000 код деце узраста од 0 – 16 година (68, 69).

Патогенеза пнеумонија

Пнеумонија језапаљење плућног паренхима које захвата алвеоларне просторе и интерстицијум плућа. До обољење долази када су поремеђени одбрамбени механизми респираторног система или смањене одбрамене снаге организма. Инфекција настаје удисањем инфективног агенса (бактерије, вируси, рикеције, гљивице) из горњих дисајних путева. Инфламаторни процес доводи до ексудације плазме и губитка сурфактанта са последичном консолидацијом плућног паренхима. Као последица настаје опструкција дисајних путева, алвеоле су ателектатичне или хиперекспандиране, а алвеоларна перфузија и размена гасова су поремећене.

Вирусне инфекције се одликују нагомилавањем полиморфонуклеара у субмукози и периваскуларним просторима, што доводи до делимичне опструкције дисајних путева. Овакви пацијенти често имају визинг ("*wheezing*") или инспиријумска пуккетања. Када дође до оштећења пнеумоцита типа 2, смањује се стварање сурфактанта, па може настати едем плућа. Код бактеријских инфекција, алвеоле испуњава течност богата протеинима, са присуством еритроцита и полиморфонуклеара. Ова фаза се зове црвена хепатизација, а када дође до депоновања фибрина прелази у фазу сиве хепатизације (70).

1.1.10.3. Витамин D и пнеумоније

Одбрамбени механизми плућа укључују анатомске и механичке баријере (мукоцилијарни клиренс), хуморални имунитет (неспецифични имунолошки фактори и мукозни имуносистем), ћелијски посредовану имунолошку функцију и активност фагоцита. Као што смо навели у ранијем делу текста, витамин D модулира имуни систем и испољава системски анти-инфламаторни ефекат. Стимулише експресију антимикробних пептида кателицидина и β -дефенсина 2. Кателицидини као породица антимикробних пептида пружају одбрану организма од различитих потенцијално патогених микроорганизама као што су грам позитивне и негативне бактерије, гљивице, микобактерије и вируси. Овај антимикробан пептид, експримиран на површини епителних ћелија и неутрофила у току инфекције, делује као природан антибиотик. Хумани кателицидин (hCAP18), компонента је урођеног имуног система и

испољава широк спектар антимиробних ефеката са својим С-терминалним фрагментом LL-37. Неутрофили, макрофаги, лимфоцити, моноцити и НК (*natural killer*) ћелије повећавају експресију антимиробног пептида након витамин D стимулације. Неколико студија испитивало је ефекте витамина D на инфекције доњих дисајних путева (пнеумонија) код деце и одраслих особа. *Haider* и сарадници су уочили повећану инциденцу тежег облика пнеумоније код деце која имају рахитис (деце узраста 2 - 12 месеци имала су највећу инциденцу рахитиса, чешће код деце која су била на мајчином млеку и нису била изложена сунчевој светлости) (71). *Garg* и сарадници у студији која је испитивала везу између акутних инфекција доњих дисајних путева код Индијске деце узраст до 5 године показала је да је серумска концентрација витамина D нижа код деце оболеле од акутне инфекције доњих дисајних путева у односу на контролну групу здраве деце (47,5% vs 22,5). Сличне резултате добили су *Gharehbaghi* и сарадници – одојчад са акутном респираторном инфекцијом имала су нижу серумску концентрацију витамина D, као и њихове мајке у односу на контролну групу (72, 73).

2.ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ

На основу претходно поменуте доступне литературе и праћења деце у клиничкој пракси поставили смо хипотезу да деца са променом начина живота, већи део дана проводе у кућним условима поред рачунара или телевизора, као и у школи имају снижену серумску концентрацију витамина D.

Циљеви овог истраживања су:

1. Утврдити да ли у испитиваној популацији постоји инсуфицијенција /дефицијенција витамина D
2. Утврдити утицај инсуфицијенције/дефицијенције витамина D на оболевање деце од алергијских болести
3. Утврдити утицај хиповитаминозе D на одређене биохемијске параметре (C-реактивни протеин, крвна слика са леукоцитарном формулом) који могу бити доказ за болест
4. Утврдити утицај хиповитаминозе D на алергијску сензибилизацију код деце извођењем алерго Прик кожных проба и укупне концентрације IgE антитела у серуму
5. Утврдити однос вредности концентрације витамина D и укупне концентрације IgEантитела у серуму
6. Утврдити да ли има разлике у вредностима серумске концентрације витамина D код деце оболеле од алергијске болести, у односу на узраст (одојче, мало дете, предшколско и школско дете).
7. Утврдити оптималну дозу витамина D3 за супституцију до нормалних вредности сходно степену утврђеног дефицита витамина D и утврђеној индикацији
8. Утврдити оптимално време трајања супституције витамином D3 до нормалних вредности у односу на степен хиповитаминозе D и утврђеној индикацији
9. Проверити да ли су референтне вредности концентрације витамина D у серуму везане за метаболизам костију релевантне за децу оболелу од алергијских болести?
10. Утврдити типичне клиничке карактеристике фенотипа астме услед хиповитаминозе D код деце

11. Утврдити могуће индикације за скрининг на хиповитаминозу D (да ли, коме и када радити?)

Хипотезе овог истраживања су:

1. Снижена концентрација витамина D у серуму доводи до учесталог оболевања деце од алергијске болести
2. Постоји корелација између хиповитаминозе D (инсуфицијенција и дефицијенција) и оболевања од алергијских болести код деце
3. Постоји корелација хиповитаминозе D (инсуфицијенција и дефицијенција) са преосетљивошћу на нутритивне и инхалаторне алергене, утврђено алерго *Prick* кожним тестом код деце
4. Постоји корелација хиповитаминозе D (инсуфицијенција и дефицијенција) са укупном концентрацијом IgE антитела у серуму код деце
5. Постоји разлика у концентрацији витамина D у серуму у односу на узраст детета
6. Прихваћене референтне вредности за концентрацију витамина D у серуму (везане за метаболизам костију) нису у корелацији са инсуфицијенцијом витамина D, нити са дефицијенцијом витамина D код деце са алергијским болестима

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

А. Врста студије:

Истраживање садржи три дела.

Први део истраживања представља клиничку, опсервациону, ретроспективну, кохортну студију. У овом делу анализирани су подаци прикупљени из историја болести пацијента који су били хоспитализовани на Клиници за педијатрију Клиничког центра (КЦ) "Крагујевац" у периоду од јануара 2011 до јуна 2016 године. За спровођење ове студије добијено је одобрење Етичког комитета Клиничког центра у Крагујевцу, под евиденционим бројем 01/4965 од 12.04.2016 године.

Други део истраживања је опсервациона, аналитичка, проспективна, интервентна студија која је обухватила групу деце са хиповитаминозом D код којих је спроведена супституција препаратима витамина D3.

Трећи део истраживања је *case-control* студија (случај-контрола). Из кохорте су одабрани испитаници који немају хиповитаминозу D, нису били на супституцији витамином D3 у претходних 6 недеља, а болују од алергијске болести и овај узорак смо упоредили са испитаницима који су испољили хиповитаминозу D и болују од алергијске болести, како би се утврдило да ли су, у литератури признате, референтне вредности серумских концентрација витамина D релевантне за децу оболелу од алергијских болести.

Б. Популација која се истражује

Студија је обухватила пацијенте оба пола (дечади/девојчице), узраста од рођења до 18–те године живота који су били хоспитализовани на Клиници за Педијатрију, КЦ "Крагујевац" у периоду од јануара 2011 до јуна 2016 године. У студију су укључена деца која су била на стационарно-хоспиталном лечењу и/или кроз Дневу болницу (сходно клиничкој слици нису захтевала стационарно лечење или су дошла ради евалуације стања основне болести). Узорак испитаника је груписан, "згодан" и узастопан јер су испитаници посматрани кроз дужи временски период (неколико месеци) кроз једно до два годишња доба и различиту изложеност сунцу.

У студију су укључена сва деца која имају макар једно од следећих оболења: астма, алергијски ринитис, атопијски дерматитис, уртикарија, алергија на храну, *wheezing bronchitis*, упала плућа или брохиолитис;

Испитаници су на основу свог обољења подељени у две групе:

1. Прва група - деца која имају алергијско обољење: астма, атопијски дерматитис, екцем, уртикарија, алергија на храну или алергијски ринитис (појединачно или удружено).
2. Друга група - деца која имају респираторну инфекцију: упалу плућа (бактеријску, вирусну) или бронхиолитис који су у појединим случајевима били праћени визингом.

За груписање деце узели смо завршну дијагнозу са којом су деца била отпуштена кући.

В: Узорковање

Критеријум за укључивање су:

1. пацијенти оба пола (дечасти/девојчице), узраста од рођења до 18–те године живота, укључујући и одојчад која су на мешовитој исхрани и спроводе превенцију рахитиса витамином D3 у дози од 400 IU/дневно до навршених годину дана,
2. пацијенти који имају снижену концентрацију витамина D у серуму и болују од алергијске болести (астма, алергијски ринитис, атопијски дерматитис, алергија на храну, уртикарија)
3. пацијенти који имају снижену концентрацију витамина D у серуму и болују од респираторне инфекције (запаљење плућа, бронхиолитис)
4. пацијенти који имају нормалану концентрацију витамина D у серуму и болују од алергијске болести
5. пацијенти који имају нормалану концентрацију витамина D у серуму и болују од респираторне инфекције
6. деца чији су родитељи дали потписани пристанак за добровољно учешће у студији

Искључујући критеријум су:

1. деца са хиповитаминозом D, а имају друга удружена обољења јетре, бубрега, гастроинтестиналног тракта, хематопоезног и коштаног система
2. деца која су на специјалном дијететском режиму исхране или су последњих 6 недеља користиласупституциону витаминску терапију
3. испитаници који се не могу пратити до краја истраживања

4. испитаници од којих се не могу добити поуздани подаци
5. испитаници са високим ризиком од нежељених дејстава терапије витамином D3

Из историје болести пацијената прикупљени су следећи подаци:

- пол
- узраст
- месец хоспитализације
- антропометријске карактеристике испитаника: телесна маса, телесна висина, *body mass index* (BMI)
- резултати учињених биохемијских анализа: крвна слика са леукоцитарном формулом, C-реактивни протеин (CRP)
- концентрација имуноглобулина у серуму: укупни IgM, укупни IgG, укупни IgA, укупна IgE антитела
- микробиолошки прегледи: аспират на културу, брис ждрела на културу, брис носа на културу
- серолошке анализе: титар IgM антитела на *Mycoplasma pneumoniae*
- алерго кожни тест по *Prick*-у на нутритивне и инхалаторне алергене
- спирометријска процена плућне функције са мерењем укупног респирацијског отпора (Ross), форсираног виталног капацитета (FVC) и форсираног експираторног волумена у првој секунди (FEV1)
- серумска концентрација 25 - хидрокси витамина D
- податак о броју бронхоопструкција детета у току последњих годину дана
- актуелни респираторни симптоми детета (кашаљ, отежано дисање, стезање у грудима, запушен нос, цурење из носа, свраб носа, повишена температура) - у време одређивања серумске концентрације витамина D
- превенција/профилакса алергијске болести последњих годину дана

Пацијенти у односу на серумску концентрацију витамина D груписани су у три групе, сходно до сада признатим граничним вредностима хиповитаминозе D повезаним са метаболизмом костију:

1. суфицијентни - са концентрацијом витамина D у серуму вишом од 30 ng/ml
2. инсуфицијентни - са концентрацијом витамина D у серуму између 20-30 ng/ml

3. дефицијентни - са концентрацијом витамина D у серуму нижом од 20 ng/ml

Код деце код којих је утврђена хиповитаминоза D (инсуфицијенција/дефицијенција) супституцију смо спровели на следећи начин:

- деца која су имала концентрацију витамина D у серуму < 20 ng/ml добијала су 4000 IU витамина D/дневно у току 8 недеља, када је хиповитаминоза утврђена у току зимских месеца
- деца која су имала концентрацију витамина D у серуму између 20 – 30 ng/ml добијала су 4000 IU/дневно у току 6 недеља, када је хиповитаминоза утврђена у току зимских месеца.
- када је хиповитаминоза D регистрована у току летњих месеци супституцију смовршили у току 4 недеље са 4000 IU/дневно.

За супституциону терапију користили смо препарате витамина D3: Вигантол® капи или Витамин D3 перле. Након завршене терапије следила је пауза од две недеље, а затим је одређивана контролна серумска концентрација витамина D.

Након добијање контролне концентрације витамин D у серуму вршили смо поређење концентрације витамина D у серуму (пре и после терапије), да би смо утврдили да ли су ординирани терапијске дозе витамин D, према препоруци Европског Ендокринолошког Друштва, довољне за постизање нормалне (задовољавајуће) концентрације витамина D у серуму код деце оболеле од алергијске болести (74).

У односу на узраст деца су била подељена у 4 групе:

- ❖ I група деца (одојче) узраста од 29 дана живота до краја 1 године живота
- ❖ II група деца (мало дете) узраста од 2 до 3 године живота
- ❖ III група деца (предшколско дете) узраста од 4 до 6 године живота
- ❖ IV група деца (школско дете) узраста од 7 до 18 године живота

Варијабле које се мере у студији:

Независна варијабла:

У нашој студији независна варијабла је концентрација витамина D у серуму. Узимање крви за поменути анализу спроводили смо током хоспитализације заједно са осталим биохемијским анализама из пуне крви узете вене пункцијом. Мерење концентрације витамина D у серуму, односно његовог метаболита

25 – хидрокси витамина D3 (холекалциферола) радила је Централна лабораторија КЦ "Крагујевац". Серумска концентрација витамина D одређивана је *Elecsys Vitamin D* тестом аутоматским анализатором *Roche – Cobase 601* апарату.

Хематолошке и биохемијске анализе крви: крвна слика са леукоцитарном формулом (радила је Хематолошка лабораторија Клинике за педијатрију у пре подневним сатима или Централна лабораторија КЦ "Крагујевац" у току поподнева или ноћу), С-реактивни протеин и концентрација имуноглобулина у серуму (радила је Централна лабораторија КЦ "Крагујевац").

Микробиолошки прегледи: аспират на културу, брис ждрела на културу, брис носа на културу рађени су у Микробиолошкој лабораторији КЦ "Крагујевац".

Серолошке анализе: титар IgM антитела на *Mycoplasma pneumoniae* радила је Вирусолошка лабораторија КЦ "Крагујевац".

Алерго кожни тест по *Prick*-у на нутритивне и инхалаторне алергене изводиле су медицинске сестре (обучене за извођење алерголошких процедура) на Клиници за Педијатрију, КЦ "Крагујевац".

Спирометријска процена плућне функције је одређивана помоћу спирометра *MasterScope PC* произвођача *Jaeger* из Немачке, на Клиници за Педијатрију, КЦ "Крагујевац". Спирометријом смо анализирали следеће параметре:

1. Форсирани витални капацитет (FVC) - највећи волумен ваздуха који се може пуном снагом издахнути
2. Форсирани експиријумски волумен у првој секунди (FEV1) - највећи волумен који се може издахнути пуном снагом у првој секунди
3. Вршни експиријумски проток (PEF) – вршни експиријумски проток оставрен у току извођења FVC
4. Форсирани експиријумски волумен у првој секунди у односу на форсирани витални капацитет (FEV1/ FVC, FEV1%) – однос FEV1 у односу на FVC изражен као %
5. Росс – укупан отпор у дисајне путеве

Резултати спирометрије приказани су у процентима предвиђених вредности.

Збуњујуће варијабле:

Директно збуњујуће варијабле:

1. старост детета, пол, телесна тежина, телесна висина, индекс телесне масе
2. годишње доба када је вршено мерење концентрације витамина D у серуму (пролеће, лето, јесен, зима)
3. суплементација витамином D до 6 недеља пре мерења
4. исхрана (намирнице богате или обогаћене витамином D: риба, рибље уље, млеко и млечни производи, бутер, говеђа цигерица, цус)
5. коморбидитет (алергија на кравље млеко, гојазност)

Индијектно збуњујуће варијабле:

1. изложеност сунцу
2. социо-економски услови

СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА

Комплетна статистичка обрада података вршена је помоћу стандардног статистичког софтвера SPSS *Statistic* верзија 20.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, US). Пре статистичке обраде података прво је била испитана правилност расподеле добијених вредности.

За статистичку обраду података коришћене су мере дескриптиве статистичке методе за континуиране варијабле: мере варијабилитета (стандардна девијација), минимална и максимална вредност. Категоријалне варијабле биће приказане као апсолутни и релативни бројеви.

Анализирање нормалности расподеле за континуиране варијабле је вршено је помоћу *Kolmogorov-Smirnov*-ов теста. Проверу нормалности расподеле континуираних варијабле радили смо применом коефицијента варијације и тестовима: *Kolmogorov-Smirnov* и *Shapiro-Wilk*-ов. За тестирање хипотезе средњих вредности континуалних варијабликоје имају нормалну расподелу коришћени су *Studentov t* – тест за независне узорке и за тестирање разлике између две групе, а за поједине разлике између три или више група коришћена је *ANOVA са Tukey posthoc* тестом (једносмерна анализа варијансе) односно алтернативни непараметријски тестови за резултате који не прате нормалну расподелу, за поређење између две групе *Mann-Whitney-U* тест и за поређење између три или више група *Kruskal-Wallis*-ов тест.

За испитивање статистичке значајности повезаности коришћен је *Pearson-ов* коефицијент линеарне корелације. Када дистрибуција вредности обележја не испуњава захтеве нормалне расподеле коришћен је *Spearman-ов* коефицијент корелације.

Хи квадрат тест коришћен је за тестирање хипотезе о разлици учесталости категоријских варијабла.

Резултати су сматра статистички значајним ако је p био мањи од 0,05%.

Добијени резултати истраживања приказани су табеларно и графички.

Референтне вредности и мерне јединице (74,75)

Витами Д 25(OH)D	>30 ng/ml
С-реактивни протеин (CRP)	5 – 14 год. 0.37 – 0.38 mg/L
	15 – 28 год. 0.47 – 0.62 mg/L
Хемоглобин (Hgb)	2месец 90 – 140 g/L
	6 – 12 год. 115 – 155 g/L
	12 – 18 год. 130 – 175 g/L(дечак)
	120 – 160 g/dL(девојчица)
Еритроцити (Er)	0.5 – 2 год. $3.7 – 5.3 \times 10^{12}$
	2 – 6 год. $3.9 – 5.3 \times 10^{12}$
	6 – 12 год. $4.0 – 5.2 \times 10^{12}$
	12 – 18 год. $4.5 – 5.3 \times 10^{12}$ (дечак)
	$4.1 – 5.1 \times 10^{12}$ (девојчица)
Леукоцити (Le)	1 месец $5 – 19.5 \times 10^9$
	1 - 3 год $6.0 – 17.5 \times 10^9$
	4 - 7 год $5.5 – 15.5 \times 10^9$
	8 - 13 год $4.5 – 13.5 \times 10^9$
	Преко 13 год $4.5 – 11.0 \times 10^9$
Тромбоцити (Plt)	$150 – 400 \times 10^9$
Имуноглобулини:	
IgA	0.7-4,0g/l;
IgM	0,4-2,3g/l
IgG	7-16g/l;
Укупни IgE	Дечак 0 - 230 kIU/L Девојчица 0 – 179 kIU/L
Параметри плућне функције дибијени спирометријом	
FVC	$80-120 \pm 10\%$ ⁽⁷⁶⁾
FEV1	>80 % ± 12 – 15 – 20 – 30% или >200 ml
FEV1/FVC, FEV1%	>85%
PEF	>66% ± 30%
Росс (респирацијски отпор измерен прекидајућом техником)	$r=-0.79$, $RSD=0.093 \text{ kPa}\cdot\text{L}\cdot\text{s}^{-1}$ ($p<0.001$) ⁽⁷⁷⁾

4.РЕЗУЛТАТИ

А - НЕИНТЕРВЕНТНИ ДЕО ИСТРАЖИВАЊА

4.1.ОСНОВНЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ИСПИТИВАНЕ ПОПУЛАЦИЈЕ

Први део истраживања обухватио је 558 испитаника оба пола (дечак/девојчица), просечног узраста $6,13 \pm 4,76$ година, са распоном од 0,1 до 17,9 година, који су били хоспитализовани на Клиници за Педијатрију, КЦ Крагујевац. Дистрибуција пола у испитиваној популацији приказана је у табели 1.

Табела 1. Дистрибуција по полу у испитиваној популацији

Пол	Број испитаника (n=558)	%
Дечак	322	57,7
Девојчица	236	42,3

Од укупног броја испитаника 375 (67.2%) је праћено кроз Дневну болницу (јер њихове тегобе нису захтевале стационарно лечење), док је 183 (32.8%) испитаника било на стационарном лечењу. Ради ревалуације основне болести хоспитализовано је 236 (42.3%) испитаника, док је због погоршања основне болести (егзацербације) хоспитализовано 65 (11.6%). Због тегоба које раније нису клинички испитиване хоспитализовано је 257 (46.1%) испитаника тако да је код њих постављена дијагноза *де ново*.

Као што је већ споменуто у 3 делу студије (материја и методе), испитанике смо сходно узрасту поделили у 4 групе, што је приказано у табели 2.

Табела 2. Дистрибуција испитаника у односу на узраст

Узраст	Број испитаника (n=558)	%
Одојче (од 29 дана живота до 1 године живота)	81	14,5
Мало дете (од 2 до 3 године живота)	154	27,6
Предшколско дете (од 4 до 6 године живота)	84	15,1
Школско дете (од 7 до 18 година)	239	42,8

Основни подаци о испитаницима били су доступни у историјама болести: телесна висина, телесна маса, индекс телесне масе (*Body mass index*), серумска концентрација

витамина D, као и лабораторијски резултати урађени током хоспиталног лечења испитаника (табела 3).

Табела 3. Антропометријски подаци и резултати лабораторијских анализа свих испитаника (n=558)

	Минимум	Максимум	Средња вредност	± СД
Телесна висина (cm)	74	192	140.61	21.37
Телесна маса (kg)	3.8	92.0	27.80	18.74
Индекс телесна масе (kg/m ²)	12.0	32.1	18.6	3.85
Серумска концентрација витамина D (ng/ml)	3.0	63.40	23.55	10.28
Серумска концентрација калцијума (mmol/L)	2.13	2.89	2.47	0.11
Серумска концентрација фосфора (mmol/L)	0.85	2.43	1.54	0.24
С – реактивни протеин (mg/L)	0.1	260.9	8.35	23.46
Хемоглобин (g/L)	25	168	125.8	15.6
Еритроцити (10 ¹²)	2.22	6.16	4.63	0.42
Леукоцити (10 ⁹)	2.8	44.8	9.4	4.9
Тромбоцити (10 ⁹)	104	788	311.3	103.58
IgA (g/L)	0.00	6.60	1.05	0.79
IgM (g/L)	0.29	3.44	1.02	0.46
IgG (g/L)	0.88	18.8	9.07	3.10
IgE (IU/ml)	0.10	3000.0	245.48	468.91

С обзиром да смо анализирали податке из историја болести у току целе календарске године у табели 4 приказана је дистрибуција испитаника по месецу хоспитализације. У првој колони приказана је расподела хоспитализованих испитаника у односу на календарски месец (цела група испитаника), друга колона приказује дистрибуцију по

месецу хоспитализације испитаника оболеих од алергијске болест, док је у трећој колони приказана дистрибуција испитаника по месецу хоспитализације оболелих од респираторне болести.

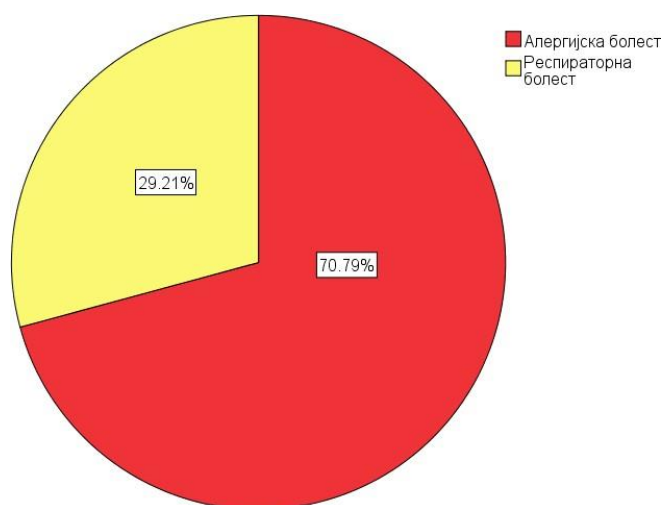
Табела 4. Дистрибуција испитаника по календарском месецу хоспитализације

Месец хоспитализације	Сви испитаници		Испитаници оболели од алергијске болест		Испитаници оболели од респираторне болести	
	Број	%	Број	%	Број	%
Јануар	48	8.6	34	8.6	14	8.6
Фебруар	45	8.1	29	7.3	16	9.8
Март	52	9.3	33	8.4	19	11.7
Април	52	9.3	35	8.9	17	10.4
Мај	74	13.3	58	14.7	16	9.8
Јуни	38	6.8	27	6.8	11	6.7
Јули	47	8.4	36	9.1	11	6.7
Август	12	2.2	10	2.5	2	1.2
Септембар	43	7.7	31	7.8	12	7.4
Октобар	41	7.3	25	6.3	16	9.8
Новембар	45	8.1	28	7.1	17	10.4
Децембар	61	10.9	49	12.4	12	7.4
Укупно	558	100	395	100	163	100

Дистрибуција испитаника према болести:

1. Прву групу чинила су деца која болују од алергијске болести (појединачно или удружено): астма, атопијски дерматитис, екцем, уртикарија, алергија на храну, алергијски ринитис. У овој групи је било 395 (70,8%) испитаника.
2. Другу групу чинила су деца која су боловала од респираторне инфекције: упала плућа (бактеријска, вирусна), са или без пратећег визинга, бронхиолитис. У другој групи је било 163 (29,2%) испитаника

Графикон 1. Дистрибуција испитаника према болести

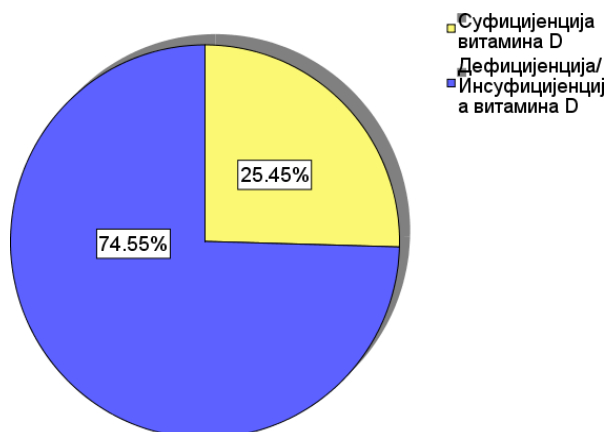


4.2. КОНЦЕНТРАЦИЈА ВИТАМИНА D У ИСПИТИВАНОЈ ПОПУЛАЦИЈИ

4.2.1. СТАТУС ВИТАМИНА D У ИСПИТИВАНОЈ ПОПУЛАЦИЈИ

Просечна серумска концентрација витамина D у свих испитаника ($n=558$) била је 23.55 ± 10.28 ng/ml што значи да су у просеку сва деца у стању инсуфицијенције витамина D. Од укупно 558 испитаника, 142 (25.4%) је имало серумску концентрацију витамина D већу од 30 ng/ml (суфицијенција витамина D) и 416 (74.6%) испитаника је имало серумску концентрацију витамина D мању од 30 ng/ml (инсуфицијенција/дефицијенција), што је приказано у графикону 2.

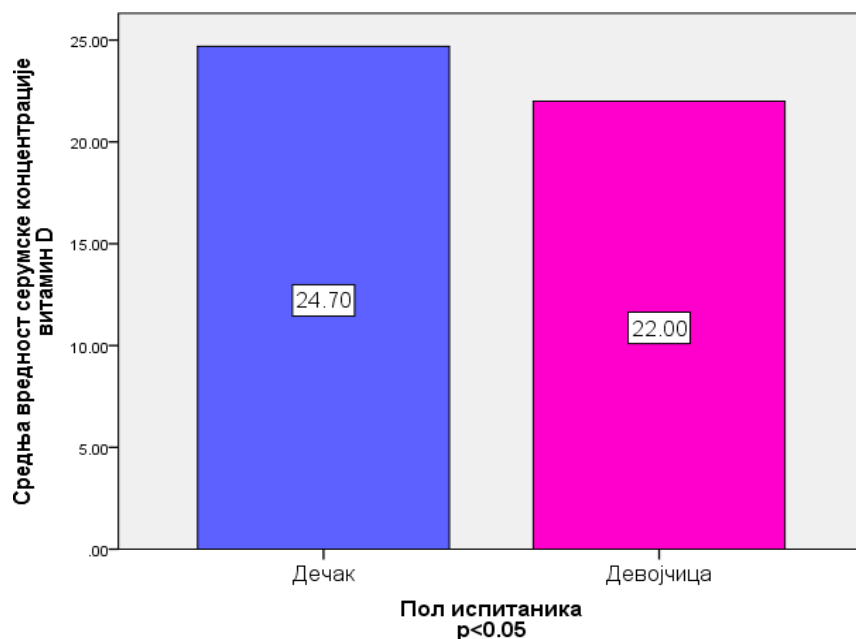
Графикон 2. Дистрибуција испитаника у односу на статус витамин D



Просечна серумска концентрација витамина D код дечака је 24.69 ± 10.63 ng/ml, док је код девојчица 21.99 ± 9 ng/ml, што је приказано у графикону 3. Између дечака и

девојчица утврђена је статистички значајна разлика у серумској концентрацији витамина D ($p=0.003$) без обзира што су сва деца у просеку у стању инсуфицијенције витамина D.

Графикон 3. Средња вредност серумске концентрације витамина D код дечака и девојчице



Прецизно, у односу на измерену серумску концентрацију витамина D испитанике смо поделили у три групе:

1. Прва група – испитаници који имају дефицијентну серумску концентрацију витамина D испод 20 ng/ml
2. Друга група – испитаници који имају инсуфицијентну серумску концентрацију витамина D између 20 – 30 ng/ml
3. Трећа група – испитаници који имају суфицијентну серумску концентрацију витамина D преко 30 ng/ml

Дистрибуција испитаника сходно средњој вредности серумске концентрације витамина D и статусу витамина D приказана је у табели 5.

Табела 5. Дистрибуција испитаника по средњој вредности серумске концентрације витамина D и статусу витамина D

Статус витамина D	Број испитаника (n=558)	%	Средња вредност серумске концентрације витамина D (ng/ml)	±СД
Дефицијентни	258	46.2	14.89	4.15
Инсуфицијентни	158	28.3	24.94	2.64
Суфицијентни	142	25.4	37.74	6.02

Степен хиповитаминозе D: тешка дефицијенција <10 ng/ml; дефицијенција 10.1-20 ng/ml; инсуфицијенција 20.1-30 ng/ml; суфицијенција >30 ng/ml

4.2.2. ЖИВОТНА ДОБ И СРЕДЊА ВРЕДНОСТ СЕРУМСКЕ КОНЦЕНТРАЦИЈЕ ВИТАМИНА D

Највећу средњу вредност серумске концентрацију витамина D имала су одојчад 29.65 ± 12.70 ng/ml, док је у школске деце измерена најнижа средња вредност серумске концентрација витамина D 20.32 ± 8.1 ng/ml. Из анализираних података уочили смо да одојчад, мада су била на профилактичкој терапији витамином D3 (по 400 IU/дневно у току прве године живота) нису постигла задовољавајућу серумску концентрацију витамина D. Утврдили смо статистички значајну разлику у серумској концентрацији витамина D између група у односу на узраст испитаника ($p=0.000$). У табела 6 приказане су средње вредности серумске концентрације витамина D по узрасту испитаника.

Табела 6. Средња вредност серумске концентрације витамина D у односу на узраст испитаника

Узраст	Средња вредност серумске концентрације витамина D (ng/ml)	Распон концентрација витамина D у серуму (ng/ml)	±СД	p value
Одојче (од 29 дана живота до 1 године живота)	29.65	3.0-63.40	12.70	0.000
Мало дете (од 2 до 3 године живота)	26.13	5.26-50.46	10.69	
Предшколско дете (од 4 до 6 године живота)	22.13	6.22-43.98	8.5	
Школско дете (од 7 до 18 година)	20.32	4.60-52.33	8.1	

4.2.3. СЕРУМСКА КОНЦЕНТРАЦИЈА ВИТАМИНА D И ИНДЕКС ТЕЛЕСНЕ МАСЕ

У односу на индекс телесне масе (ИТМ) испитанике смо поделили у четири групе:

1. Прва група – неухраћеност, испитаници који су имали индекс телесне масе једнак или мањи од 5 перцентила (p5)
2. Друга група – нормална тежина, испитаници који су имали индекс телесне масе између 5 и 85 перцентила (p5- p85)
3. Трећа група – прекомерна телесна маса, испитаници који су имали индекс телесна масе између 85 и 95 перцентила (p85- p95)
4. Четврта група – гојазност, испитаници који су имали индекс телесне масе једнак или већи од 95 перцентила (p95)

На основу забележених података у историји болести, од укупног броја испитаника код 295(53%) могли смо да израчунамо индекс телесне масе. У табели 7 приказали смо дистрибуцију испитаника у односу на индекс телесна масе према полу испитаника.

Табела 7. Дистрибуција испитаника према индексу телесне масе (n=295) у односу на пол испитаника

Индекс телесне масе (ИТМ)	Пол Дечак/Девојчица	Укупно (n=295)	%
Неухраћеност	11/11	22	7.5
Нормална тежина	90/86	176	59.7
Прекомерна тежина	18/27	45	15.3
Гојазност	33/19	52	17.6

Неухраћеност - ИТМ једнак или мањи од 5 перцентила (p5); нормална телесна маса - ИТМ између 5 и 85 перцентила (p5- p85); прекомерна телесна маса - ИТМ између 85 и 95 перцентила (p85- p95); гојазност - ИТМ једнак или већи од 95 перцентила (p95)

Нисмо уочили статистички значају разлику између дечака и девојчице (p=0.146) у односу на индекс телесне масе, што је приказано у табели 8. Средња вредност индекса телесне масе код дечака је $18.98 \pm 3.8 \text{ kg/m}^2$, а код девојчица $18.35 \pm 3.8 \text{ kg/m}^2$.

Табела 8. Средња вредност индекса телесне масе у односу на пол испитаника

Пол испитаника	Средња вредност ИТМ (kg/m^2)	p value
Дечак	18.98 ± 3.8	0.146
Девојчица	18.35 ± 3.8	

ИТМ- индекс телесне масе

Нисмо уочили статистички значајну разлику у индексу телесне масе између испитаника оболелих од респираторне или алергијске болести ($p=0.116$). Средња вредност индекса телесне масе код испитаника оболелих од алергијске болести је $18.82\pm 3.8 \text{ kg/m}^2$, а код испитаника који су имали респираторну болест је $16.53\pm 2.7 \text{ kg/m}^2$, што је приказано у табели 9.

Табела 9. Средња вредност индекса телесне масе у односу на болест испитаника

Болест испитаника	Средња вредност ИТМ (kg/m^2)	p value
Алергијска	18.82 ± 3.8	0.116
Респираторна	16.53 ± 2.7	

ИТМ- индекс телесне масе

Средња вредност серумске концентрације витамина D у односу на индекс телесне масе испитаника приказана је у табели 10. Испитаници који имају индекс телесне масе испод петог перцентиала имају најнижу средњу вредност серумске концентрације витамина D ($18.98\pm 7.03 \text{ ng/ml}$). У овом истраживању највећу средњу вредност серумске концентрације витамина D имали су испитаници са нормалном телесном масом ($21.40\pm 8.45 \text{ ng/ml}$). Ипак, разлика средњих вредности серумске концентрације витамина D у односу на индекс телесне масе испитаника није статистички значајна ($p=0.476$).

Табела 10. Средња вредност серумске концентрације витамина D у односу на индекс телесне масе

Индекс телесне масе	Средња вредност серумске концентрације витамина D (ng/ml)	\pm СД	p value
Неухраћеност	18.98	7.03	0.476
Нормална тежина	21.40	8.45	
Прекомерна тежина	20.38	8.58	
Гојазност	19.74	7.31	

Неухраћеност - ИТМ једнак или мањи од 5 перцентиала (p_5); нормална телесна маса - ИТМ између 5 и 85 перцентиала (p_5 - p_{85}); прекомерна телесна маса - ИТМ између 85 и 95 перцентиала (p_{85} - p_{95}); гојазност - ИТМ једнак или већи од 95 перцентиала (p_{95})

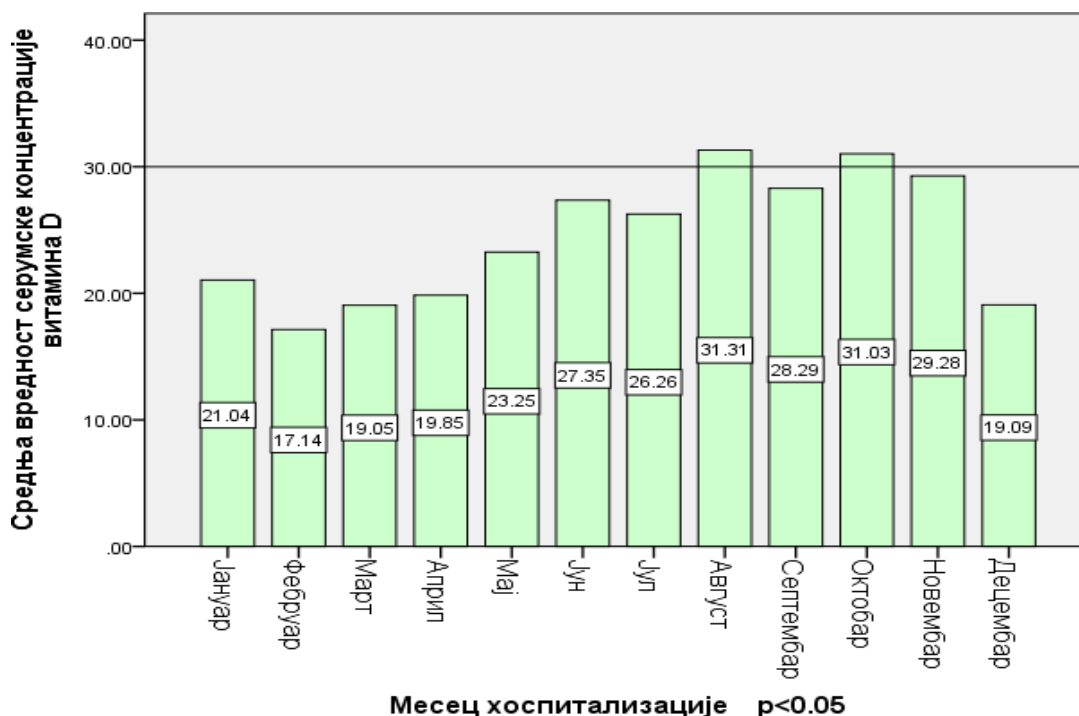
4.2.4. СЕРУМСКА КОНЦЕНТРАЦИЈА ВИТАМИНА D, МЕСЕЦ И СЕЗОНА ХОСПИТАЛИЗАЦИЈЕ

У табели 11 и графикону 4 приказане су средње вредности серумске концентрације витамина D код целе групе испитаника у односу на месец њихове хоспитализације. Најнижа серумска концентрација витамина D забележена је у месецу фебруару 17.13 ± 7.68 ng/ml, док је највиша серумска концентрација витамина D забележена у месецу августу 31.30 ± 9.10 ng/ml. Утврдили смо статистички значајну разлику у концентрацији витамина D у односу на месец хоспитализације испитаника ($p=0.000$). Запажа се да су једино деца испитивана у августу и октобру имала нормалне вредности серумске концентрације витамина D (>30 ng/ml).

Табела 11. Средња вредност сеумске концентрације витамина D у односу на месец хоспитализације

Месец хоспитализације	Средња вредност серумске концентрације витамина D (ng/ml)	\pm СД	p value
Јануар	21.01	8.49	0.000
Фебруар	17.13	7.68	
Март	19.05	8.45	
Април	19.85	10.29	
Мај	23.24	9.16	
Јун	27.34	10.30	
Јул	26.25	8.39	
Август	31.30	9.10	
Септембар	28.28	12.18	
Октобар	31.02	10.49	
Новембар	29.27	9.3	
Децембар	19.08	7.8	

Графикон 4. Средња вредност серумске концентрације витамина D у односу на месец хоспитализације



У односу на годишње доба хоспитализације, испитанике смо поделили у четири групе:

1. Прва група – зима, испитаници хоспитализовани између 22 Децембра и 21 Марта
2. Друга група – пролеће, испитаници хоспитализовани између 22 Марта и 21 Јуна
3. Трећа група – лето, испитаници хоспитализовани између 22 Јуна и 21 Септембра
4. Четврта група – јесен, испитаници хоспитализовани између 22 Септембра и 21 Децембра

Табела 12. Дистрибуција испитаника према годишњем добу хоспитализације и средњој вредности серумске концентрације витамина D

Годишње доба	Број испитаника (n=558)	%	Средња вредност серумске концентрације витамина D (ng/ml)	±СД	p value
Зима	146	26.2	19.06	7.93	0.000
Пролеће	167	29.9	22.35	10.08	
Лето	99	17.7	27.18	9.67	
Јесен	146	26.2	26.95	10.98	

Најнижу средњу вредност серумске концентрације витамина D имали су испитаници који су били хоспитализовани током зимских месеци (19.06 ± 7.93 ng/ml). Највишу средњу вредност серумске концентрације витамина D имали су испитаници хоспитализовани током летњих месеци (27.18 ± 9.67 ng/ml). Добили смо статистички значајну разлику у концентрацији витамин D у односу на сезону хоспитализације испитаника ($p=0.000$). У односу на годишње доба, деца обухваћена овим истраживањем ($n=558$) нису достигла нормалну концентрацију витамина D у серуму (референтну за рахитис) >30 ng/ml.

4.2.5. СЕРУМСКА КОНЦЕНТРАЦИЈ ВИТАМИНА D,С-РЕАКТИВНИ ПРОТЕИН, ЛЕУКОЦИТИ И ЛЕУКОЦИТАРНА ФОРМУЛА

Везу између серумске концентрације витамина D и С-реактивног протеина (CRP) анализирали смо помоћу Спирмановог коефицијента корелације и добили смо позитивну статистички значајну корелацију између те две променљиве ($\rho=0.132$, $p=0.002$) што је приказано у табели 13. Такође, позитивну и статистички значајну колерацију ($\rho=0.185$, $p=0.000$) добили смо између концентрације витамина D и укупног броја леукоцита. У односу на леукоцитарну формулу добили смо слабу негативну корелацију између серумске концентрације витамина D и броја неутрофила ($\rho=-0.086$, $p=0.047$) и позитивну статистички значајну колерацију ($\rho=0.101$, $p=0.020$) између витамина D и броја лимфоцита.

Табела 13. Корелација између средње вредности серумске концентрације витамина D, CRP –а и леукоцита са леукоцитарном формулом у свих испитаника

Средња вредност серумске концентрације витамина D (n=558)	Корелација	CRP	Укупна број леукоцита	Неутрофили	Лимфоцити
	ρ	0.132**	0.185**	-0.086*	0.101*
	p	0.002	0.000	0.047	0.020
	n	528	539	539	539

* $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$

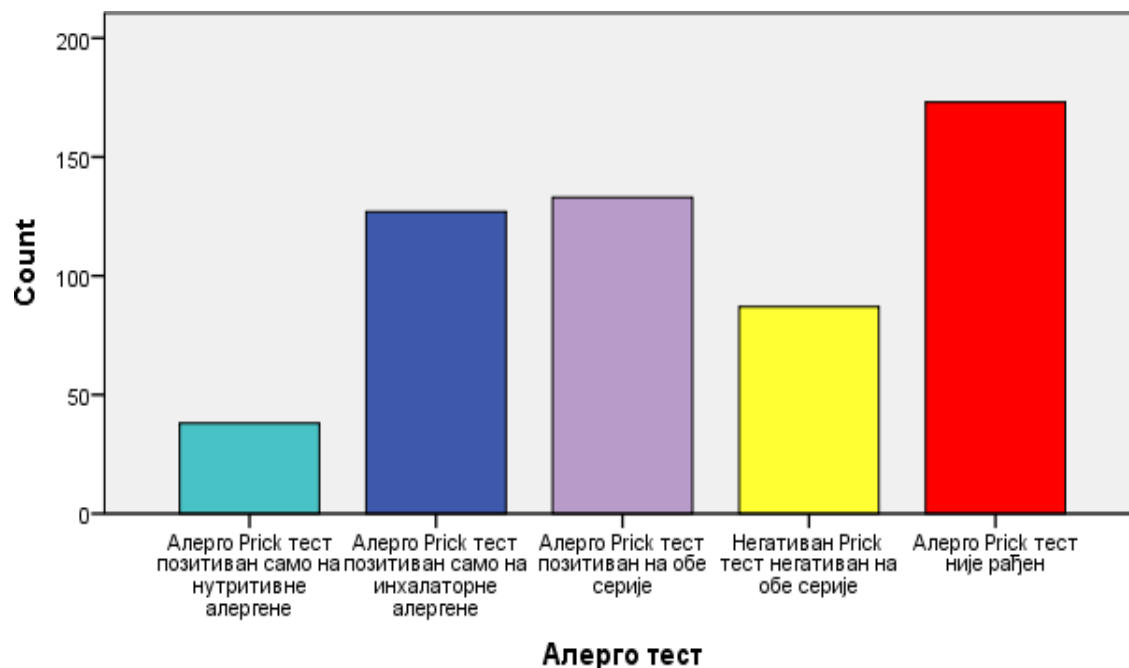
4.2.6. СЕРУМСКА КОНЦЕНТРАЦИЈА ВИТАМИНА D И АЛЕРГО PRICK ТЕСТ НА НУТРИТИВНЕ И ИНХАЛАТОРНЕ АЛЕРГЕНЕ ИСПИТАНИКА

Анализом података забележених у историјама болести везано за алерголошко испитивање кожным Prick тестом добили смо следеће резултате:

1. 133 (23.8%) испитаника имали су позитиван алерго тест на обе серије алергена (инхалаторне и нутритивне),
2. 38 (6.8%) испитаника имали су позитиван алерго тест само на нутритивне алергене,
3. 127 (22.8%) испитаника имали су позитиван само алерго тест на инхалаторне алергене
4. 87 (15.6%) испитаника имало је негативан алерго тест на обе серије алергена (инхалаторне и нутритивне)

Код 173 (31.0%) испитаника није рађен алерго тест. Дистрибуција 385 (69%) испитаника у односу на алерго Prick тест приказана је на графикону 5.

Графикон 5. Дистрибуција испитаника у односу на алерго Prick тест



Утврдили смо статистички значајну разлику у средњим вредностима серумске концентрацији витамина D и позитивног односно негативног алерго Prick кожног теста ($p=0.018$). Испитаници који су имали негативан алерго Prick кожни тест на обе серије имали су највишу средњу вредност серумске концентрације витамина D (24.57 ± 10.16

ng/ml), док испитаници који имају позитиван алерго тест искључиво на нутритивне алергене имају и најнижу средњу вредност серумске концентрације витамина D (19.96 ± 9.88 ng/ml), што је приказано у табели 14. Такође, утврдили смо и статистичку значајну разлику у средњој вредности укупног IgE у серуму и позитивног односно негативног алерго Prick кожног теста ($p=0.000$). Највишу средњу вредност серумске концентрације укупног IgE (438.07 ± 633.45 IU/ml) имали су испитаници са позитивним алерго тестом на обе серије алергена (инхалаторни и нутритивни), док су најнижу средњу вредност серумске концентрације укупног IgE имали испитаници са негативним алерго Prick кожним тестом на обе серије (101.77 ± 166.54 IU/ml).

Табела 14. Средња вредност серумске концентрације витамина D и укупног IgE у серуму у односу на алерго Prick тест

Алерго Prick кожни тест	Средња вредност серумске концентрације витамина D (ng/ml)	\pm СД	Средња вредност укупног IgE (IU/ml)	\pm СД
позитиван само на нутритивне алергене	19.96	9.88	200.15	338.47
позитиван само на инхалаторне алергене	23.24	8.79	291.99	482.31
позитиван на обе серије алергена	22.24	9.07	438.07	633.45
негативан	24.57	10.16	101.77	166.54

4.2.7. СЕРУМСКА КОНЦЕНТРАЦИЈА ВИТАМИНА D И ПОРОДИЧНА АНАМНЕЗА О АЛЕРГИЈСКОЈ БОЛЕСТИ ИСПИТАНИКА

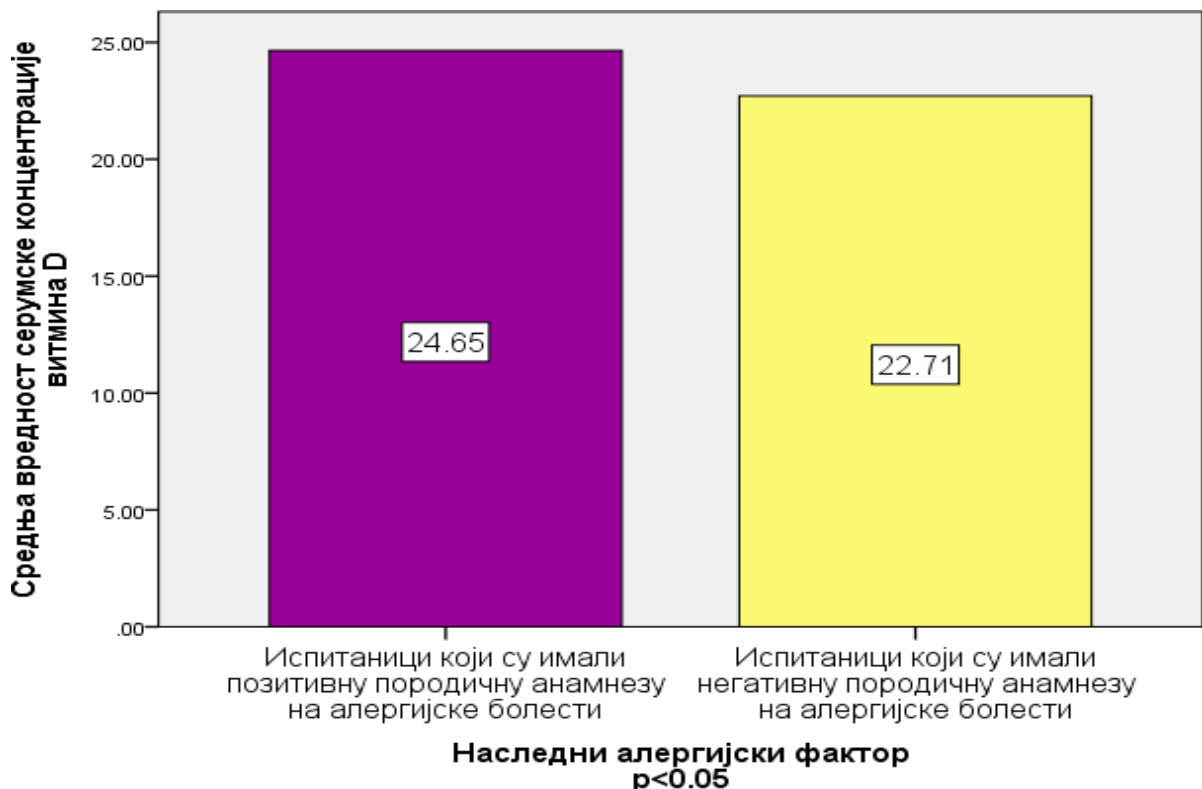
Позитивну породичну анамнезу о алергијским болестима имало је 242 (43.4%) испитаника и негативну породичну анамнезу о алергијским болестима имало је 316 (56.6%) испитаника. Од испитаника који су имали позитивну породичну анамнезу о алергијским болестима:

- 58 (10.4%) има оца који испољава или је у детињству испољавао једну или више алергијских болести
- 71 (12.7%) има мајку која испољава или је у детињству испољавала једну или више алергијских болести

- 33 (5.9%) има оба родитеља који испољавају или су у детињству испољавали једну или више алергијских болести
- 80 (14.3%) има сродника из друге генерације наслеђивања (баба, деда, ујак, тетка) који испољава или је у детињству испољавао једну или више алергијских болести

Средња вредност серумске концентрације витамина D код испитаника који су имали позитивну породичну анамнезу о алергијским болестима је 24.65 ± 10.59 ng/ml, док је код испитаника који су имали негативну породичну анамнезу о алергијским болестима средња вредност серумске концентрације витамина D 22.71 ± 9.97 ng/ml, што је приказано на графикону 6. Доказали смо статистички значајну разлику у средњим вредностима серумске концентрације витамина D код испитаника који јесу и оних који нису имали позитивну породичну анамнезу о алергијским болестима ($p=0.026$).

Графикон 6. Средња вредност серумске концентрације витамина D у односу на наследни алергијски фактор



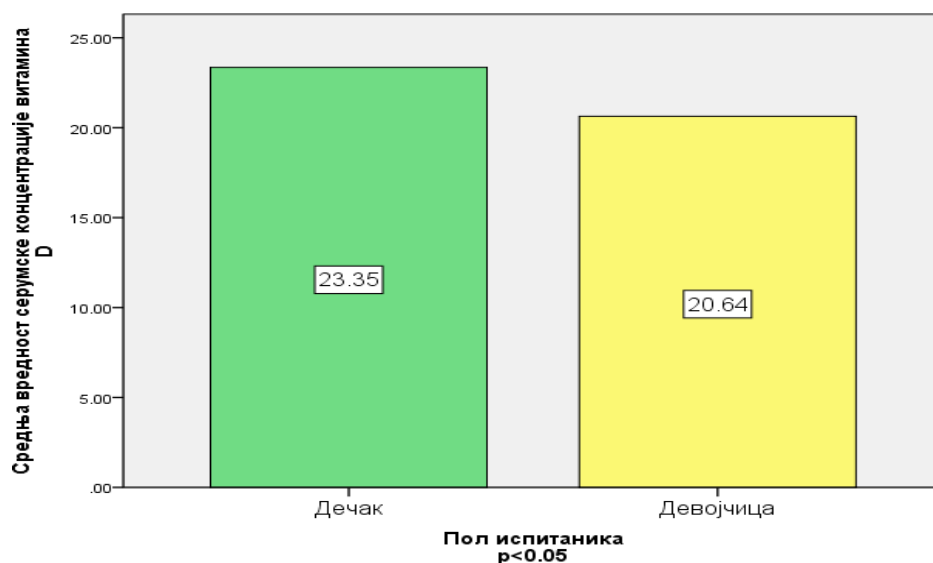
4.3. РЕЗУЛТАТИ ИСПИТАНИКА КОЈИ БОЛУЈУ ОД АЛЕРГИЈСКЕ/ИХ БОЛЕСТИ

Од алергијске болести боловало је 395 испитаника од чега је 231 (58.5%) дечака и 164 (41.5%) девојчица. Средња вредност серумске концентрације витамина D код испитаника оболелих од једне или више алергијских болести је 22.22 ± 9.11 ng/ml. Средња вредност серумске концентрације витамина D код дечака оболелих од једне или више алергијских болести је 23.34 ± 9.48 ng/ml и код девојчица је 20.63 ± 8.34 ng/ml, што је приказано у табели 15 и графикону 7. Постоји статистички значајна разлика у средњим вредностима серумске концентрације витамина D између дечака и девојчица оболелих од алергијске болести ($p=0.006$). Снижене вредности серумске концентрације витамина D значајно су учесталије код девојчице оболели од алергијске болести у односу на дечака (Chi квадрат=4.629, $p=0.031$).

Табела 15. Средња вредност серумске концентрације витамина D у односу на пол испитаника оболелих од алергијске болести

Оболели од алергијске болести	Средња вредност серумске концентрације витамина D (ng/ml)	\pm СД	p value
Сва деца (n=395)	22.22	9.11	
Дечаки (n=231)	23.34	9.48	0.006
Девојчице (n=164)	20.63	8.34	

Графикон 7. Средња вредност серумске концентрације витамина D код дечака и девојчице оболелих од алергијске болести



Антропометријске карактеристике испитаника оболелих од једне или више алергијских болести са процентуалном заступљеношћу нормално ухрањених, неухрањених, са прекомерном тежином и гојазних испитаника дати су у табелама 16 и 17.

Табела 16. Антропометријске карактеристике испитаника оболелих од алергијске болести

	Број испитаника	Минимум	Максимум	Просечна вредност	±СД
Телесна маса (kg)	277	74	192	141.7	20.35
Телесна висина (cm)	370	6.1	92.0	33.6	18.06
Индекс телесне масе (kg/m ²)	276	12.6	32.1	18.8	3.87

Табела 17. Дистрибуција испитаника у односу на индекс телесне масе оболелих од алергијске болести

Индекс телесне масе (ИТМ)	Број испитаника (n=276)	%
Неухрањеност	18	6.5
Нормална тежина	165	59.8
Прекомерна тежина	43	15.6
Гојазност	50	18.1

Неухрањеност - ИТМ једнак или мањи од 5 перцентила (p5); нормална телесна маса - ИТМ између 5 и 85 перцентила (p5- p85); прекомерна телесна маса - ИТМ између 85 и 95 перцентила (p85- p95); гојазност - ИТМ једнак или већи од 95 перцентила (p95)

Старосна доб и серумска концентрација витамина D код испитаника оболели од алергијску/е болест/и

Просечна старосна доб испитаника који су имали алергијску/е болест/и је 7.6±4.4 год и кретала се у распону од 0.10 месеци до 17.9 година. Постоји статистички значајна негативна повезаност између средње вредности серумске концентрације витамина D и узрасне групе испитаника ($\rho=-0.256^{**}$, $p=0.000$). Са растом деце опада средња вредност серумске концентрације витамина D у испитиваној популацији.

Постоји статистички значајна разлика у средњим вредностима серумске концентрације витамин D у односу на узрасне групе испитаника оболелих од једне или више алергијских болести ($p=0.000$), што је приказано у табели 18.

Табела 18. Дистрибуција испитаника по узрасним групама и средњим вредностима серумске концентрације витамина D

Узрасне групе	Број испитаника	%	Просечна серумска концентрација витамина D (ng/ml)	±СД	p value
Одојче	16	4.1	32.35	10.55	0.000
Мало дете	81	20.5	26.02	9.93	
Предшколско дете	72	18.2	21.70	8.30	
Школско дете	226	57.2	20.30	8.06	

Дистрибуција алергијских болести и коморбидитета испитаника приказана је у табели број 19.

Табела 19. Дистрибуција алергијских болести испитиване деце

Алергијско обољење	Број испитаника (n=395)	%
Астма	43	10.9
Алергијски ринитис	16	4.1
Атопијски дерматитис	12	3.0
Генерализована уртикарија	11	2.8
Астма + Алергијски ринитис	188	47.6
Астма + Аторијски дерматитис	13	3.3
Астма + Алергијски ринитис + Атопијски дерматитис	29	7.3
Астма + Алергијски ринитис + Мултипла алергија на храну	53	13.4
Астма + Мултипла алергија на храну	11	2.8
Астма + Аторијски дерматитис + Мултипла алергија на храну	7	1.8
Алергијски ринитис + Атопијски дерматитис + Алергија на храну	5	1.3
Алергијски ринитис + Мултипла алергија на храну	7	1.8

Месец, сезона хоспитализације и витамин витамина D код испитаника обоели од алергијску/е болест/и

Постоји статистички значајна разлика у средњим вредностима серумске концентрације витамина D деце која болују од алергијске болести у односу на месец њихове хоспитализације ($p=0.000$), што је приказано у табели 20. Најнижу средњу вредност серумске концентрације витамина D имала су деца хоспитализована у

фeбруару (16.89 ± 6.46 ng/ml), док су највишу средњу вредност серумске концентрације витамина D имала деца хоспитализована у току августа (30.92 ± 9.81 ng/ml).

Табела 20. Средња вредност серумске концентрације витамин D по месецухоспитализације код испитаника који имају алергијске болести

Календарски месец хоспитализације	Испитаници који имају алергијску болест		Средња вредност серумске концентрације витамин D (ng/ml)	±СД	p value
	n=395	%			
Јануар	34	8.6	20.28	7.54	0.000
Фeбруар	29	7.3	16.89	6.46	
Март	33	8.4	17.44	7.71	
Април	35	8.9	17.51	8.49	
Мај	58	14.7	22.34	7.27	
Јун	27	6.8	25.94	9.18	
Јул	36	9.1	25.52	7.70	
Август	10	2.5	30.92	9.81	
Септембар	31	7.8	25.20	10.23	
Октобар	25	6.3	30.14	8.66	
Новембар	28	7.1	27.41	8.35	
Децембар	49	12.4	18.00	7.75	

Постоји статистички значајна разлика у средњим вредностима серумске концентрације витамина D деце која болују од алергијске болести у односу на годишње доба хоспитализације ($p=0.000$), што је приказано у табели 21. Најнижу серумску концентрацију витамина D имају деца хоспитализована у току зимских месеци (18.35 ± 6.84 ng/ml) и највишу серумску концентрацију витамина D имају деца хоспитализована током летњих месеци (26.01 ± 9.21 ng/ml).

Табела 21. Средња вредност серумске концентрације витамина D у односу на сезону хоспитализације код испитаника који имају алергијске болести

Годишње доба	Број испитаника (n=395)	%	Средња вредност серумске концентрације витамина D (ng/ml)	±СД	p value
Зима	100	25.3	18.35	6.84	0.000
Пролеће	117	29.6	20.65	8.51	
Лето	81	20.5	26.01	9.21	
Јесен	97	24.6	24.94	9.81	

Статус витамина D код испитаника оболели од алергијску/е болест/и

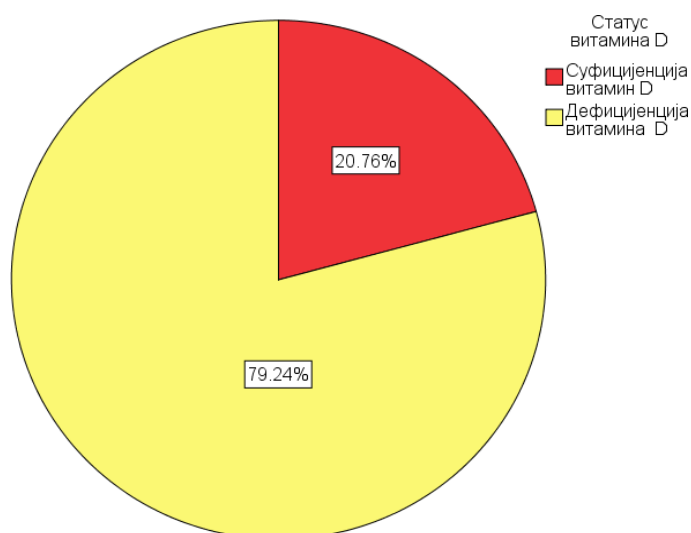
Утврдили смо да само петина тј. 83 (21.0%) испитаника од укупног броја деце оболеле од алергијске болести има нормалну серумску концентрацију (суфицијенцију) витамина D (>30 ng/ml), док дефицијенцију витамина D има 179 (45.3%) деце оболеле од алергијске болести и инсуфицијенцију витамина D има 110 (27.8%) деце оболелих од алергијске болести, што је приказано у табели 22 и графикону 8.

Табела 22. Дистрибуција испитаника у односу на статус витамина D

Статус витамина D	Број испитаника (n=395)	%	Средња вредност серумске концентрације витамина D (ng/ml)	±СД
Тешка дефицијенција	23	5.8	7.91	1.92
Дефицијентни	179	45.3	15.98	2.89
Инсуфицијентни	110	27.8	24.81	2.66
Суфицијентни	83	21.0	36.20	4.67

Степен хиповитаминозе D (статус витамина D): тешка дефицијенција <10 ng/ml; дефицијенција 10.1- 20 ng/ml; инсуфицијенција 20.1- 30 ng/ml; суфицијенција > 30 ng/ml

Графикон 8. Дистрибуција испитаника у односу на стратификацијом утврђен статус витамина D



4.3.1. КОНЦЕНТРАЦИЈА ВИТАМИНА D И УКУПНИ IgE У СЕРУМУ ИСПИТАНИКА ОБОЛЕЛИХ ОД АЛЕРГИЈСКЕ/ИХ БОЛЕСТИ

Једнофакторском анализом варијансе доказали смо статистички значајну разлику у средњим вредностима серумске концентрације витамина D у зависности од алергијске болести или коморбидитета алергијских болести. Утврђена је статистички значајна разлика у средњим вредностима серумске концентрације витамина D између две групе испитаника: оболелих једино од астме и оних који болују од астме удружене са алергијским ринитисом ($p=0.031$), као и између група испитаника који болују једино од астме и оних који болују од астме удружене са алергијским ринитисом и мултиплом алергијом на храну ($p=0.019$).

Просечна вредност укупног IgE код испитаника оболелих од алергијске болести је 316.34 ± 526.47 IU/ml, са распоном од 0.10 до 3000.00 IU/ml, што је приказано у табели 23.

Табела 23. Средња вредност серумске концентрације укупног IgE код испитаника оболелих од алергијске болести

	Минимум	Максимум	Средња вредност серумске концентрације (IU/ml)	\pm СД
Укупни IgE	0.10	3000.00	316.34	526.47

Арбитарно смо поставили граничну вредност укупног IgE 17 IU/ml за потврду алергијске болести. Од укупног броја испитаника 81 (21.3%) имали су серумску концентрацију укупног IgE ≤ 17 IU/ml, а 299 (78.7%) IgE ≥ 17 IU/ml. Средња вредност серумске концентрације витамина D код испитаника који су имали укупан IgE ≤ 17 IU/ml је 22.62 ± 9.2 ng/ml, а код испитаника који су имали укупан IgE ≥ 17 IU/ml 22.21 ± 9.1 ng/ml. Нисмо доказали статистички значајну разлику у средњим вредностима серумске концентрације витамина D између испитаника оболели од алергијске болести са нормалним и повишеним укупним IgE-ом у серуму ($p=0.789$).

Утврдили смо да постоји статистички значајна разлика у серумској концентрацији укупног IgE у односу на тип алергијске болести ($p=0.000$). Најнижу средњу вредност серумске концентрације укупног IgE имали су испитаници са генерализованом уртикаријом (68.86 ± 94.64 IU/ml), док највишу средњу вредност серумске концентрације укупног IgE имају испитаници са удруженим алергијским болестима - истовремено алергијски ринитис, атопијски дерматитис и мултипла алергија на храну (460.36 ± 602.60 IU/ml). Уочили смо да постоји мала, позитивна

статистички значајна корелација између средње вредности серумске концентрације укупног IgE и клиничке карактеристике алергијске болести испитаника ($\rho=0.108$, $p=0.033$). Анализом података нисмо утврдили статистички значајну везу између укупног IgE и средње вредности серумске концентрације витамина D у оболелих од алергијских болести што је приказано у табели 24 ($\rho=-0.077$, $p=0.132$). У табели 24. приказали смо и средњу вредност серумске концентрације витамина D иукупног IgE у односу на алергијску болест испитаника

Табела 24. Средња вредност серумске концентрације витамина D и укупног IgE у односу на алергијску болест испитаника

Алергијско обољење	Средња вредност серумске концентрације витамина D (ng/ml)	±СД	Средња вредност укупног IgE у серуму (IU/ml)	±СД	Корелација између витамина D и укупног IgE	
					rho	p value
Астма	26.78	10.87	97.81	146.13	-0.077	0.132
Алергијски ринитис	21.29	8.21	118.46	237.23		
Атопијски дерматитис	25.87	11.69	390.88	599.09		
Генерализована уртикарија	21.85	11.15	68.86	94.64		
Астма + Алергијски ринитис	21.54	8.30	121.42	178.14		
Астма + Атопијски дерматитис	25.99	10.25	363.67	482.43		
Астма + Алергијски ринитис + Атопијски дерматитис	22.60	8.23	385.06	569.44		
Астма + Алергијски ринитис + Мултипла алергија на храну	20.14	8.58	102.13	145.89		
Астма + Мултипла алергија на храну	22.31	9.09	85.87	103.06		
Астма + Атопијски дерматитис + Мултипла алергија на храну	20.52	10.97	369.62	733.24		
Алергијски ринитис + Атопијски дерматитис + Алергија на храну	22.73	11.24	460.36	602.60		
Алергијски ринитис + Мултипла алергија на храну	17.33	4.45	351.81	566.54		

Нисмо доказали статистички значајну разлику у концентрацији укупног IgE у односу на статус витамина D у серуму оболелих од алергијске болести ($p=0.171$), што је приказано у табели 25.

Табела 25. Средња вредност серумске концентрације укупног IgE у односу на статус витамина D у оболелих од алергијске болести

Статус витамина D	Средња вредност серумске концентрације укупног IgE(IU/ml)	\pm СД	p value
Дефицијенција	353.61	589.88	0.171
Инсуфицијенција	301.14	448.71	
Суфицијенција	246.81	448.78	

Степен хиповитаминозе D (статус витамина D): тешка дефицијенција <10 ng/ml; дефицијенција 10.1-20 ng/ml; инсуфицијенција 20.1-30 ng/ml; суфицијенција >30 ng/ml

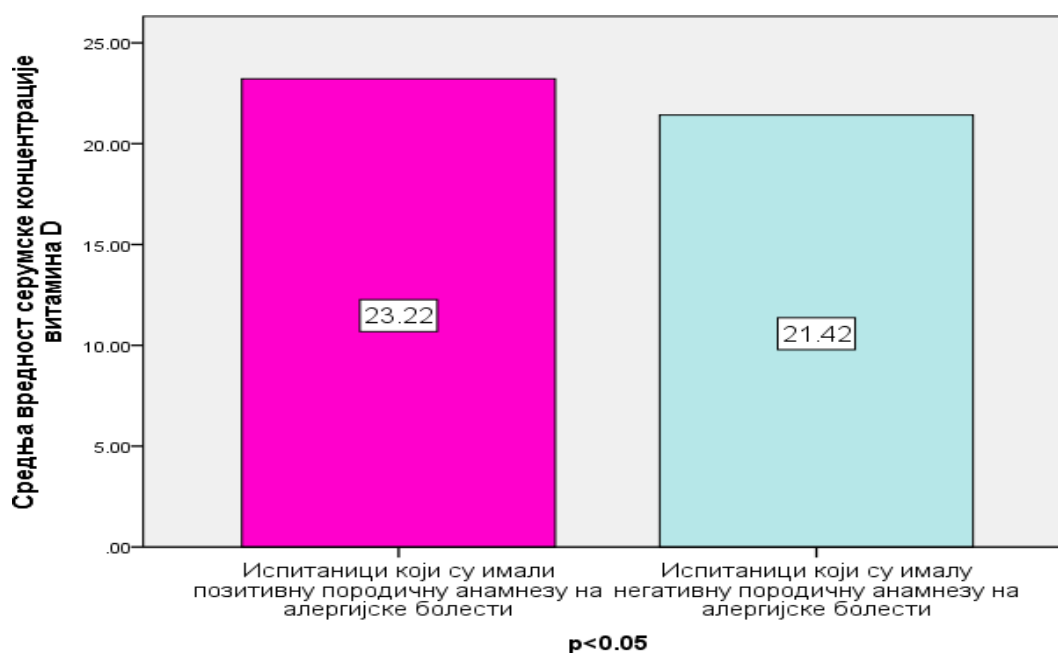
4.3.2. КОНЦЕНТРАЦИЈА ВИТАМИНА D У СЕРУМУ И ПОРОДИЧНА АНАМНЕЗА О АЛЕРГИЈСКОЈ БОЛЕСТИ У ИСПИТАНИКА ОБОЛЕЛИХ ОД АЛЕРГИЈСКЕ БОЛЕСТИ

Негативну породичну анамнезу о алергијској болести имало је 219 (55.4%) испитаника, док је код 176 (44.6%) испитаника утврђена позитивна породична анамнеза о алергијској болести с тим да:

- 40 (10.1%) испитаника има оца који испољава или је у детињству испољавао алергијску болест
- 54 (13.7%) испитаника има мајку која испољава или је у детињству испољавала алергијску болест
- 25 (6.3%) има оба родитеља који испољавају или су у детињству испољавали алергијску болест
- 57 (14.4%) има сродника из друге генерације наслеђивања (бабе, деде, ујак, тетка) који испољава или је у детињству испољавао алергијску болест

Средња вредност серумске концентрације витамина D у испитаника који имају позитивну породичну анамнезу о алергијској болести је 23.21 ± 9.34 ng/ml и јесте статистички значајно различита ($p=0.050$) у односу на средњу вредност серумске концентрације витамина D у испитаника који имају негативну породичну анамнезу о алергијској болести, 21.42 ± 8.87 ng/ml, што је приказано на графикону 9.

Графикон 9. Средња вредност серумске концентрације витамина D у односу на породичну анамнезу о алергијској болести



4.4. ИСПИТИВАЊЕ КОРЕЛАЦИЈЕ ИЗМЕЂУ ВАРИЈАБЛИ У ДЕЦЕ ОБОЛЕЛЕ ОД АЛЕРГИЈСКЕ/ИХ БОЛЕСТИ

Да би смо разрешили наше хипотезе и донели коректне закључке, у даљем тексту овог рада разматрали смо ниво корелације између варијабли постављених у поглављу материјал и методе.

4.4.1. КОРЕЛАЦИЈА ИЗМЕЂУ СЕРУМСКЕ КОНЦЕНТРАЦИЈЕ ВИТАМИНА D И АНТРОПОМЕТРИЈСКИХ МЕРА ИСПИТАНИКА ОБОЛЕЛИХ ОД АЛЕРГИЈСКЕ БОЛЕСТИ

Нисмо утврдили статистички значајну повезаност између средње вредности серумске концентрације витамина D и телесне висине ($\rho = -0.67$, $p = 0.267$) у деце оболеле од алергијске/их болести, што је приказано у табели 26. У табели 26 се уочава да код деце оболеле од алергијске/их болести постоји статистички значајна негативна повезаност, осредње јачине између средње вредности серумске концентрације витамина D и телесне масе ($\rho = -0.249$, $p = 0.000$) али не постоји у односу на индекс телесне масе ($\rho = -0.078$, $p = 0.199$).

Табела 26. Корелација између витамина D и антропометријских карактеристика деце оболеле од алергијске болести

	Корелација	Телесна висина	Телесна маса	Индекс телесне масе
Серумска концентрација витамина D	rho	-0.67	-0.249**	- 0.078
	p	0.267	0.000	0.199
	n	277	370	276

**p<0.01

4.4.2. КОРЕЛАЦИЈА ИЗМЕЂУ СЕРУМСКЕ КОНЦЕНТРАЦИЈЕ ВИТАМИНА D, CRP-A, ЛЕУКОЦИТА СА ЛЕУКОЦИТАРНОМ ФОРМУЛОМ У ИСПИТАНИКА ОБОЛЕЛИХ ОД АЛЕРГИЈСКЕ БОЛЕСТИ

Нисмо утврдили статистички значајну повезаност између средње вредности серумске концентрације витамина D и CRP-a ($\rho=0.083$, $p=0.114$), броја неутрофила ($\rho=-0.069$, $p=0.180$) и броја лимфоцита ($\rho=0.069$, $p=0.182$) код деце оболеле од алергијске/их болести. Између средње вредности серумске концентрације витамина D и укупног броја леукоцита у деце оболеле од алергијске болести постоји мала, статистички значајна, позитивна корелација ($\rho=0.114$, $p=0.027$). Средње вредности CRP-a, укупног броја леукоцита, број елемената леукоцитарне формуле (неутрофили, лимфоцити), еритроцита, хемоглобина и тромбоцита, као и повезаност између наведених параметара и витамина D у деце оболеле од алергијске/их болести приказани су у табели 27 и 28.

Табела 27. Средња вредност CRP-a, укупан број леукоцита, број елемената леукоцитарне формуле (неутрофили, лимфоцити), еритроцита, хемоглобина и тромбоцитау деце оболеле од алергијске/их болести

Параметри	Број испитаника	Минимум	Максимум	Просечна вредност	\pm СД
CRP (mg/l)	367	0.1	63.9	2.77	5.46
Број леукоцита ($\cdot 10^9$)	377	2.8	20.2	7.83	2.98
Број неутрофила ($\cdot 10^9$)	375	16.5	92.5	52.14	12.55
Број лимфоцита ($\cdot 10^9$)	375	5.3	77.0	40.14	13.24
Еритроцити ($\cdot 10^{12}$)	377	3.61	5.97	4.66	0.37
Хемоглобин (g/l)	377	25	168	129.29	14.0
Тромбоцити ($\cdot 10^9$)	377	104	566	287.28	78.3

Табела 28. Корелација између средње вредности серумске концентрације витамина D, CRP-а, укупног броја леукоцита и елемената леукоцитарне формуле

	Корелација	CRP	Број леукоцита	Број неутрофила	Број лимфоцита
Серумска концентрација витамина D (ng/ml)	rho	0.083	0.114*	- 0.069	0.069
	p	0.114	0.027	0.180	0.182

*p<0.05;

Разлике средњих вредности укупног броја леукоцита у односу на статус витамина D су статистички значајне ($p < 0.009$), што је приказано у табелама 29. Разлике средњих вредности броја неутрофила у односу на различите степене хиповитаминозе D нису значајне ($p > 0.110$). Разлике средњих вредности броја лимфоцита у односу на различите степене хиповитаминозе D нису значајне ($p > 0.151$). Разлике средњих вредности CRP–а у односу на различите степене хиповитаминозе D нису значајне ($p > 0.187$). Утврђена је статистички значајна разлика средњих вредности хемоглобина у односу на различите степене хиповитаминозе D ($p < 0.035$). Разлике средњих вредности еритроцита нити тромбоцита у односу на статус витамина D нису значајне ($p > 0.976$; $p > 0.113$).

Табела 29. Средње вредности биохемијски параметара у односу на статус витамина D испитаника оболелих од алергијских болести

Биохемијски параметри	Тешка дефицијенција	Дефицијенција	Инсуфицијенција	Суфицијенција	P value
Број леукоцита ($\cdot 10^9$)	7.07± 2.29	7.52± 2.47	7.60± 3.00	9.01± 3.74	0.009*
Број неутрофила ($\cdot 10^9$)	51.23± 10.10	52.88± 11.03	53.61± 11.41	48.89± 16.57	0.110
Број лимфоцита ($\cdot 10^9$)	38.81± 11.51	39.45± 11.89	38.71± 12.27	43.82± 16.72	0.151
CRP (mg/l)	1.78± 3.35	2.44± 3.63	2.98± 7.04	3.5± 6.72	0.187
Хемоглобин	125.95± 14.17	130.37± 13.76	130.13± 15.44	126.79± 12.38	0.035*
Еритроцити ($\cdot 10^{12}$)	4.61± 0.47	4.65± 0.35	4.65± 0.32	4.67± 0.43	0.976
Тромбоцити	289.3±77.1	281.6±73.7	277.3±71.1	311.8±92.4	0.113

4.4.3. КОРЕЛАЦИЈА ИЗМЕЂУ УЗРАСТА ИСПИТАНИКА, СРЕДЊЕ ВРЕДНОСТИ СЕРУМСКЕ КОНЦЕНТРАЦИЈЕ ВИТАМИНА D И УКУПНОГ IgE-A

Код испитаника који болују од алергијске болести утврдили смо статистички значајну, негативну, осредње јачине повезаност, између узраста испитаника и средње вредности серумске концентрације витамина D ($\rho = -0.256$, $p = 0.000$) тако да са годинама опада ниво витамина D, што је приказано у табели 30. Истовремено, између узраста испитаника и средње вредности укупног IgE утврдили смо статистички значајну, позитивну повезаност ($\rho = 0.339$, $p = 0.000$).

Табела 30. Корелација између узраста испитаника, средње вредности серумске концентрације витамина D и укупног IgE у деце оболеле од алергијске болести

	Корелација	Средња вредност витамина D у серуму (ng/ml)	Укупни IgE (IU/ml)
Узраст испитаника	ρ	-0.256**	0.339**
	p	0.000	0.000
	n	395	380

У деце која болују од алергијске болести утврдили смо статистички значајну позитивну повезаност ($\rho = 0.371$, $p = 0.000$) између узраста испитаника подељених по групама (одојче, мало дете, предшколско и школско дете) и средње вредности укупног IgE. Са годинама расте серумска концентрација укупног IgE, што је приказано у табели 31.

Табела 31. Средња вредност серумске концентрације укупног IgE-а у односу на узраст испитаника

Узраст испитаника	Број испитаника	Минимум	Максимум	Средња вредност укупног IgE (IU/ml)	\pm СД	ρ	p value
Одојче	15	2.37	272.02	53.33	83.89	0.371*	0.000
Мало дете	80	1.45	1306.37	104.05	193.12		
Предшколско дете	69	1.95	2330.80	268.16	455.63		
Школско дете	216	0.10	3000.00	428.62	611.36		

** $p < 0.01$

4.4.4. КОРЕЛАЦИЈА СЕРУМСКЕ КОНЦЕНТРАЦИЈЕ ВИТАМИНА D И ИМУНОГЛОБУЛИНА У СЕРУМУ

Просечна серумска концентрација имуноглобулина код испитаника који имају алергијску/е болести приказане су у табели 32.

Табела 32. Просечна серумска концентрација имуноглобулина код испитаника оболелих од алергијске болести

Класа имуноглобулина	Број испитаника	Минимум (g/l)	Максимум (g/l)	Средња вредност имуноглобулина (g/l)	±СД
IgA	191	0.00	6.60	1.17	0.85
IgM	191	0.29	3.44	0.97	0.45
IgG	191	0.88	18.72	9.72	3.04

Између средње вредности серумске концентрације витамин D и имуноглобулина А постоји статистички значајна повезаност, слабе јачине и негативна ($\rho=-0.162$, $p=0.025$), што је приказано у табели 33. Слична статистички значајна повезаност, слабе јачине и негативна, постоји између витамина D и имуноглобулина G ($\rho=-0.179$, $p=0.013$) у деце оболеле од алергијске болести. Не постоји повезаност између средње вредности серумске концентрације витамина D и имуноглобулина M ($\rho=-0.134$, $p=0.064$) у деце оболеле од алергијске болести.

Табела 33. Корелација између средње вредности серумске концентрације витамина D и класе имуноглобулина у деце оболеле од алергијске болести

	Корелација	IgA	IgG	IgM
Средња вредност серумске концентрације витамина D (ng/ml)	ρ	-0.162*	- 0.179*	-0.134
	p	0.025	0.013	0.064
	n	191	191	191

* $p<0.05$

Постоји статистички значајна разлика у средњим вредностима серумских концентрација имуноглобулина IgA ($p=0.038$) и IgG ($p=0.038$) у односу на степен хиповитаминозе D у деце оболеле од алергијске болести, што је приказано у табели 34. Не постоји статистички значајна разлика у средњим вредностима серумских концентрација имуноглобулина IgM у односу на степен хиповитаминозе D у деце оболеле од алергијске болести ($p=0.213$).

Табела 34. Средња вредност серумске концентрације имуноглобулина IgA, IgG, IgM у односу на степен хиповитаминозе D у деце оболеле од алергијске болести

Класе имуноглобулина	Тешка дефицијенција витамина D	Дефицијенција витамина D	Инсуфицијенција витамина D	Суфицијенција витамина D	p value
IgA	1.01 ± 0.74	1.30 ± 0.93	1.28 ± 0.88	0.94 ± 0.67	0.038*
IgG	9.94 ± 4.08	10.20 ± 2.70	9.89 ± 2.92	8.92 ± 3.33	0.028*
IgM	0.88 ± 0.38	1.06 ± 0.46	0.90 ± 0.36	0.92 ± 0.50	0.213

*p<0.05;

Степен хиповитаминозе D (статус витамина D): тешка дефицијенција <10 ng/ml; дефицијенција 10.1- 20 ng/ml; инсуфицијенција 20.1- 30 ng/ml; суфицијенција > 30 ng/ml

4.4.5 КОРЕЛАЦИЈА СЕРУМСКЕ КОНЦЕНТРАЦИЈЕ ВИТАМИНА D И ПЛУЋНЕ ФУНКЦИЈЕ У ДЕЦЕ ОБОЛЕЛЕ ОД АЛЕРГИЈСКЕ БОЛЕСТИ

Просечне вредности параметара плућне функције у испитаника оболелих од алергијске болести приказане су у табели 35.

Табела 35. Просечне вредности плућних функција у испитаника оболелих од алергијске болести

Параметри плућне функције (софтверски добијене процентуалне вредности плућних функција у однос на телесну масу и телесну висину (%))	Број испитаника	Минимум (%)	Максимум (%)	Средња вредност (%)	±СД
FEV1 (%)	253	44.0	140.4	95.34	15.79
FVC (%)	253	48.2	119.2	87.15	13.10
FEV1/FVC (%)	253	70.1	140.9	109.98	9.99
PEF (%)	253	28.8	149.6	82.78	19.83
Ross (%)	253	43	495	172.70	59.88

FEV1(%)-форсирани експиријумски волумен у првој секунди; FVC(%)-форсирани витални капацитет; FEV1/FVC(%)-форсирани експиријумски волумен у првој секунди у односу на форсирани витални капацитет; PEF(%)-вршни експиријумски проток; Росс(%)-респирацијски отпор измерен прекидајућом техником

Није уочена статистички значајна разлика између измерених средњих вредности плућних функција и степена хиповитаминозе D (витамин D и Росс – p= 0.117; витамин D и FEV1 – p=0.489; витамин D и FVC – p=0.418; витамин D и FEV1/FVC – p=0.431;

витамин D и PEF $p=0.644$) у испитаника који болују од алергијску болест/и, што је приказано у табели 36.

Табела 36. Просечне вредности плућних функција у односу на степен хиповитаминозе D у деце оболеле од алергијске болести

Параметри плућне функције (софтверски добијене процентуалне вредности плућних функција у однос на телесну масу и телесну висину (%))	Минимум (%)	Максимум (%)	Средња вредност (%)	±СД
Тешка дефицијенција n=17				
Rocc	122	298	177.91	47.54
FEV1	76.0	128.1	95.45	14.92
FVC	65.4	108.3	86.80	12.34
FEV1/FVC	88.7	119.7	112.65	8.65
PEF	55.4	149.6	88.52	22.80
Дефицијенција n=130				
Rocc	43	495	172.84	61.81
FEV1	44.0	140.4	96.95	16.67
FVC	55.0	119.2	88.57	13.36
FEV1/FVC	78.5	140.9	110.07	9.40
PEF	28.8	140.4	82.91	20.42
Инсуфицијенција n=78				
Rocc	44	375	164.20	60.09
FEV1	60.0	122.5	93.81	13.25
FVC	50.0	116.9	85.89	12.46
FEV1/FVC	70.1	119.1	109.86	10.38
PEF	41.9	128.7	82.87	18.26
Суфицијенција n=28				
Rocc	96	292	193.20	54.00
FEV1	51.9	116.1	92.08	18.35
FVC	48.2	105.2	84.31	13.92
FEV1/FVC	72.4	119.1	108.27	12.25
PEF	36.5	113.0	78.48	19.47

Степен хиповитаминозе D (статус витамина D): тешка дефицијенција <10 ng/ml; дефицијенција 10.1- 20 ng/ml; инсуфицијенција 20.1- 30 ng/ml; суфицијенција > 30 ng/ml; FEV1(%) -форсирани експиријумски волумен у првој секунди; FVC(%) -форсирани витални капацитет; FEV1/FVC(%) -форсирани експиријумски волумен у првој секунди у односу на форсирани витални капацитет; PEF(%) -вршни експиријумски проток; Rocc(%) -респирацијски отпор измерен прекидајућом техником

Нисмо доказали корелацију између средње вредности серумске концентрације витамина D и средњих вредности параметара плућне функције: укупни отпор у дисајним путевима (Rocc) ($\rho=0.21$, $p=0.733$), FEV1 ($\rho=-0.82$, $p=0.193$), FVC ($\rho=-$

0.75, $p=0.233$), FEV1/FVC ($\rho=-0.38$, $p=0.550$), PEF ($\rho=-0.72$, $p=0.252$), што је приказано у табели 37.

Табела 37. Корелација између концентрације витамина D у серуму и параметара плућне функције у деце оболеле од алергијске болести

	Корелација	FEV1	FVC	FEV1/FVC	PEF	Rocc
Средња вредност витамина D у серуму	ρ	-0.82	-0.75	-0.38	-0.72	0.21
	p	0.193	0.233	0.550	0.252	0.733
	n	253	253	253	253	253

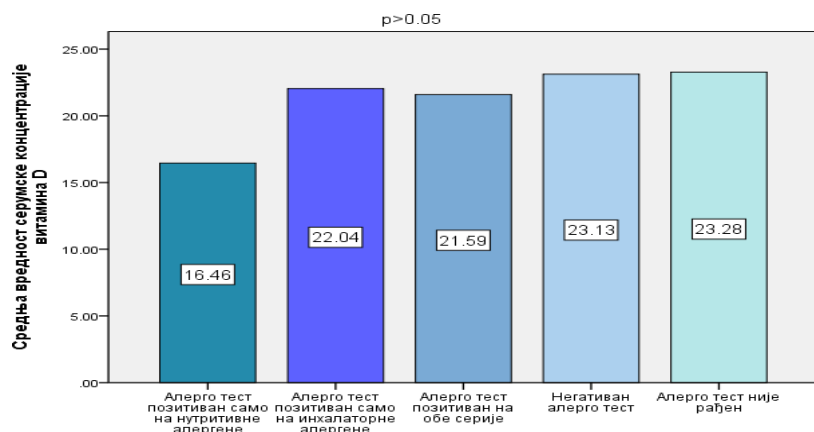
4.4.6. КОРЕЛАЦИЈА СЕРУМСКЕ КОНЦЕНТРАЦИЈЕ ВИТАМИНА D И АЛЕРГО PRICK КОЖНОГ ТЕСТА У ДЕЦЕ ОБОЛЕЛЕ ОД АЛЕРГИЈСКЕ БОЛЕСТИ

Од 395 испитаника који су боловали од алергијске болести у 335 (84.8%) је урађен алерго кожни Prick тест на инхалационе и нутритивне алергене. Позитиван алерго Prick кожни тест је утврђен код 273 (81.5%) испитаника и негативан алерго Prick тест је утврђен код 62 (18.5%), што је приказано у табели 38 и графикону 10.

Табела 38. Дистрибуцију испитаника оболелих од алергијске болести у односу на резултат алерго кожног Prick теста

Резултат алерго кожног Prick теста	Број испитаника (n=395)	%
позитиван само на нутритивне алергене	4	1.0
позитиван само на инхалаторне алергене	153	38.7
позитиван на инхалаторне и нутритивне алергене	113	28.6
негативан	65	16.5
није рађен	60	15.2

Графикон 10. Средња вредност серумске концентрације витамина D у односу на алерго Prick теста



Нисмо доказали статистички значајну разлику у средњим вредностима серумске концентрације витамина D у односу на резултат алерго Prick кожног теста (позитиван/негативан алерго Prick кожни тест) ($p=0.115$) за узорак испитаника $n=335$.

Табела 39. Средња вредност серумске концентрације витамина D у односу на алерго Prick кожног теста

Алерго Prick кожни тест	Средња вредност серумске концентрације витамина D	p value
позитиван Prick кожни тест	21.68 ± 8.7	0.115
негативан Prick кожни тест	23.58 ± 9.2	

Снижене вредности серумске концентрације витамина D су статистички значајно учесталије у групи испитаника који имају позитиван алерго Prick кожни тест у односу на групу испитанике са негативним Prick кожним тестом (Chi квадрат тест=8.247, $p=0.004$).

Како би смо утврдили везу између хиповитаминозе D са преосетљивошћу на нутритивне и инхалаторне алергене доказану алерго Prick кожним тестом појединачно смо испитивале утицај хиповитаминозе D на нутритивне, а посебно на инхалаторне алергене. Доказали смо да постоји статистички значајна разлика у средњим вредностима серумске концентрације витамина D између испитаника са позитивним односно негативним алерго Prick кожним тестом на нутритивне алергене оболеле од алергијске болести ($p=0.019$). Такође, доказали смо да постоји статистички значајна, негативна корелација између средње вредности серумске концентрације витамина D и

позитивног, односно негативног алерго Prick теста на нутритивне алергене код испитанике оболели од алергијске болести, што је приказано у табели 40.

Табела 40. Статистички значајна разлика и корелација између средње вредност серумске концентрације витамина D код испитаника који су имали позитиван, односно негативан алерго Prick кожни тест на нутритивне алергене

Алерго Prick кожни тест на нутритивне алергене	Средња вредност серумске концентрације витамина D	p value	Корелација између средње вредности серумске концентрације витамина D и алерго Prick теста на нутритивне алергене	
			rho	p value
Позитиван	21.00±8.8	0.019	-0.129	0.019
Негативан	22.97±8.7			

Доказали смо да не постоји статистички значајна разлика у средњим вредностима серумске концентрације витамина D између испитаника са позитивним односно негативним алерго Prick кожним тестом на инхалаторне алергене оболели од алергијске болести ($p=0.706$). Такође, доказали смо да не постоји статистички значајна корелација између средње вредности серумске концентрације витамина D и позитивног, односно негативног алерго Prick теста на инхалаторне алергене код испитанике оболели од алергијске болести, што је приказано у табели 41.

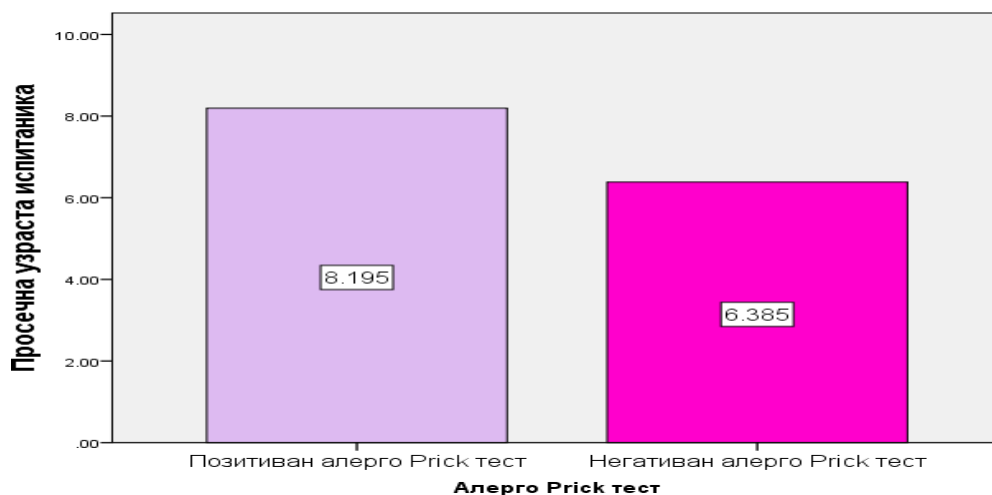
Табела 41. Статистички значајна разлика и корелација између средње вредност серумске концентрације витамина D код испитаника који су имали позитиван, односно негативан алерго Prick кожни тест на инхалаторне алергене

Алерго Prick кожни тест на инхалаторне алергене	Средња вредност серумске концентрације витамина D	p value	Корелација између средње вредности серумске концентрације витамина D и алерго Prick теста на инхалаторне алергене	
			rho	p value
Позитиван	22.17±8.5	0.706	0.021	0.707
Негативан	22.01±8.7			

Просечана узраст испитаника код којих је алерго Prick кожни тест позитиван је 8.1 ± 4.33 година и кретао се у распону од 0.10 до 17.9 година. Испитаници који су имали негативан алерго Prick кожни тест узраста су 6.3 ± 3.80 , односно у распону од 0.10 до

15.4 године. Постоји статистички значајна разлика по узрасту између испитаника са позитивним и негативним алерго Prick кожным тестом ($p=0.003$), што је приказано у графикаону 11.

Графикон 11. Просечан узраст испитаника са позитивним односно негативним алерго Prick тестом



Постоји статистички значајна разлика у средњим вредностима концентрације укупног IgE у серуму између испитаника са позитивним и негативним алерго Prick кожным тестом ($p=0.000$), што је приказано у табели 42. Доказали смо да постоји статистички значајна, негативна корелација између средњих вредности серумске концентрације укупног IgE и резултата алерго Prick теста (позитиван/негативан) код деце оболеле од алергијске болести ($\rho=-0.219$, $p=0.000$).

Табела 42. Средња вредност серумске концентрације укупног IgE у односу на резултат алерго Prick теста у деце оболеле од алергијске болести

Резултат алерго Prick кожног теста	Број испитаника	Минимум серумске концентрације укупног IgE (IU/ml)	Максимум серумске концентрације укупног IgE (IU/ml)	Просечна серумска концентрација укупног IgE (IU/ml)	\pm СД	p value
Позитиван	266	0.10	3000.00	373.88	562.11	0.000
Негативан	61	1.45	118.01	118.01	178.28	

Не постоји статистички значајна повезаност између средњих вредности серумске концентрације витамина D и средњих вредности укупног IgE у серуму деце оболеле од алергијске болесте, било са позитивним алерго Prick тестом ($\rho=-0.033$, $p=0.596$) било са негативним алерго Prickтестом ($\rho=-0.018$, $p=0.891$), што је приказано у табели 43.

Табела 43. Корелација између средње вредности серумске концентрације витамина D и укупног IgE а сходно резултату алерго Prick теста

Резултат алерго Prick кожног теста	Број испитаника	Средња вредност серумске концентрације укупног IgE (IU/ml)	Средња вредност серумске концентрације витамина D (ng/ml)	Корелација између витамина D и укупног IgE	
				*rho	p value
Позитиван	266	373.88±562.11	21.68±8.7	-0.033	0.596
Негативан	61	118.01±178.28	23.58±9.2	-0.018	0.891

Коришћењем Спирманове регресије учинили смо анализу резултата средње вредности серумске концентрације витамина D и параметара плућне функције у односу на резултат алерго Prick кожног теста испитаника и утврдили да не постоји статистички значајна повезаност између средње вредности серумске концентрације витамина D и параметара плућне функције (Rocс, FEV1, FVC, FEV1/FVC, PEF) у деце облене од алергијске болести са позитивним алерго Prick кожним тест, што је приказано у табели 44. За децу оболелу од алергијске болести са негативним алерго Prick кожним тестом утврђена је статистички значајна негативна повезаност, између средње вредности серумске концентрације витамина D и FVC ($\rho = -0.435$, $p = 0.016$), док за стале параметаре плућне функције (Rocс, FEV1, FEV1/FVC, PEF) није доказана статистичка значајна повезаност.

Табела 44. Корелација између средње вредности серумске концентрације витамина D и плућне функције у односу на аторијског статуса испитаника

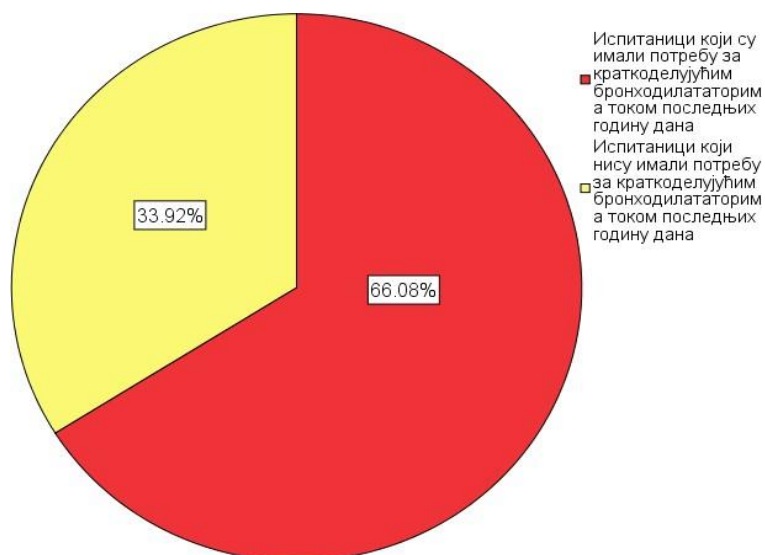
Алерго Prick тест	Средња вредност серумске концентрације витамина D (ng/ml)	Корелација	Rocс	FEV1	FVC	FEV1/FVC	PEF
Позитиван	21.68±8.7	rho	-0.24	-0.42	-0.006	-0.113	-0.075
		p	0.741	0.558	0.932	0.117	0.298
		n	196	196	196	196	196
Негативан	23.58±9.2	rho	0.64	-0.287	-0.435	0.272	0.076
		p	0.738	0.124	0.016*	0.145	0.690
		n	30	30	30	30	30

* $p < 0.05$

4.4.7. КОРЕЛАЦИЈА КОНЦЕНТРАЦИЈЕ ВИТАМИНА D И УЧЕСТАЛОСТИ ИНХАЛАЦИЈА КРАТКО-ДЕЛУЈУЋИМ БРОНХОДИЛАТАТОРИМА У ТОКУ ПОСЛЕДЊИХ ГОДИНУ ДАНА, У ДЕЦЕ ОБОЛЕЛЕ ОД АЛЕРГИЈСКЕ БОЛЕСТИ

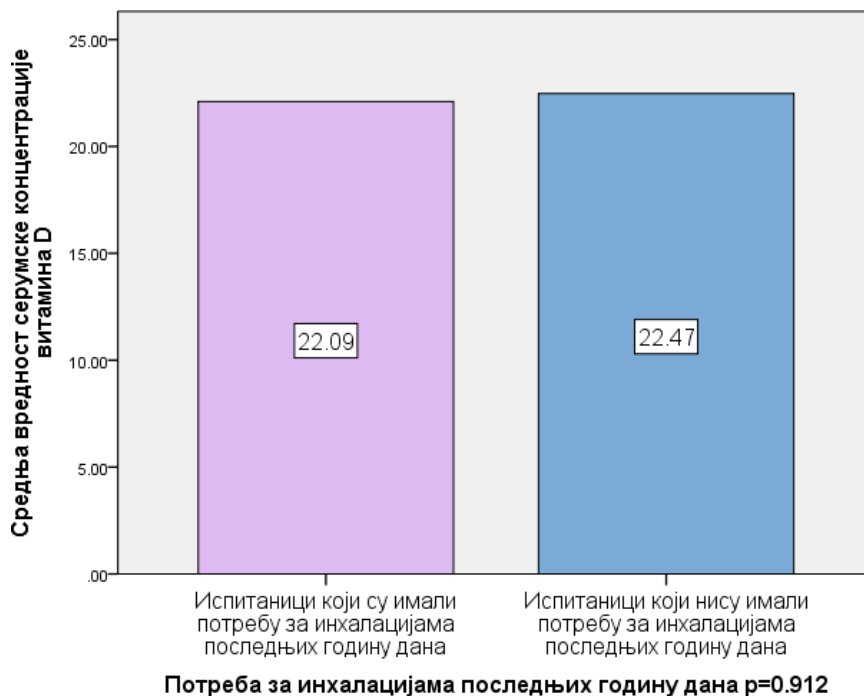
Од укупног броја испитаника оболелих од алергијске болести, 261 (66.1%) је имао потребу за инхалацијама краткоделујућим бета-2-агонистима, једном и више пута у току последњих годину дана, док 134 (33.9%) испитаника није имало ту потребу, што је приказано на графикону 12.

Графикон 12. Дистрибуција испитаника у односу на потребу за инхалацијама краткоделујућим бета 2 агонистима последњих годину дана, оболелих од алергијске болести



Средња вредност серумске концентрације витамина D код испитаника који су имали потребу за инхалацијама краткоделујућим бета 2-агонистима последњих годину дана је 22.09 ± 8.87 ng/ml, док код испитаника који нису имали потребу за инхалацијама краткоделујућим бета 2-агонистима средња вредност серумске концентрације витамина D је 22.47 ± 9.59 ng/ml. Није утврђена статистички значајна разлика у средњим вредностима серумских концентрација витамина D без обзира да ли су испитаници имали потребу или нису за краткоделујућим бета 2 агонистима током последњих годину дана ($p=0.912$), што је приказано на графикону 13.

Графикон 13. Средња вредност серумске концентрације витамина D у односу на потребу за инхалацијама краткоделујућом бронходилататорима, последњих годину дана, у деце оболеле од алергијске болести



У односу на потребу за инхалацијама бронходилататорима последњих годину дана тј. у односу на број бронхоопструкција које су испитаници имали исте смо поделили у 4 групе:

1. Прва група - испитаници који су имали само једну бронхоопструкцију последњих годину дана
2. Друга група – испитаници који су имали 2-3 бронхоопструкције последњих годину дана
3. Трећа група - испитаници који су имали 4-5 бронхоопструкција последњих годину дана
4. Четврта група - испитаници који су имали 6 и више бронхоопструкција последњих годину дана

Нисмо уочили статистичку значајну разлику у средњим вредностима серумске концентрације витамина D између испитаника оболелих од алергијске болести у односу на фреквенцу бронхоопструкција последњих годину дана ($p=0.283$), што је приказано у табели 45. Такође, нисмо уочили статистички значајну повезаност између средње вредности серумске концентрације витамина D и фреквенце бронхоопструкција

последњих годину дана код испитаника оболелих од алергијске болести ($\rho=0.042$, $p=0.408$).

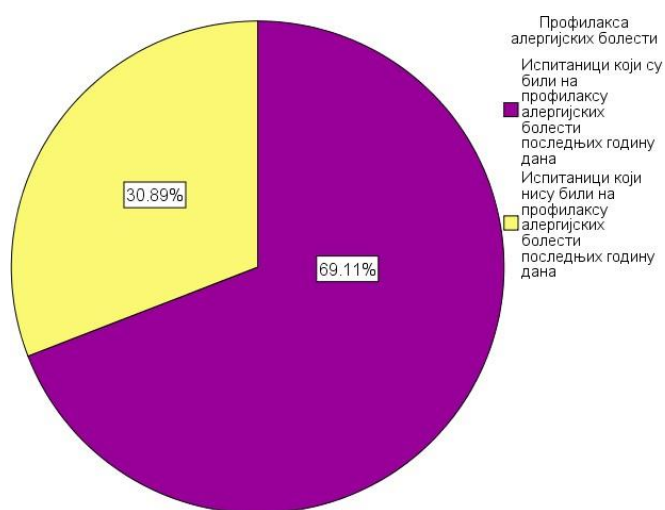
Табела 45. Дистрибуција испитаника у односу на учесталост бронхоопструкција последњих годину дана везано за средњу вредност серумске концентрације витамина D и корелација ових варијабли

Бронхоопструкције последњих годину дана	Број испитаника	Средња вредност серумске концентрације витамина D (ng/ml)	p value	Корелација између витамина D и учесталост бронхоопструкција	
				rho	p value
Једна	59	20.89±8.66	0.283	0.042	0.408
2-3	122	21.84±8.98			
4-5	55	22.74±8.90			
6 и више	25	24.74±8.64			

4.4.8. КОРЕЛАЦИЈА ПРОФИЛАКСЕ АЛЕРГИЈСКЕ/ИХ БОЛЕСТИ И СЕРУМСКЕ КОНЦЕНТРАЦИЈЕ ВИТАМИНА D У ДЕЦЕ ОБОЛЕЛЕ ОД АЛЕРГИЈСКЕ БОЛЕСТИ

Профилактичка терапија алергијске болести у току последњих годину дана спроведена је код 273 (69.1%) испитаника и није спроведена код 122 (30.9%) испитаника, што је приказано у графикону 14.

Графикон 14. Дистрибуција испитаника у односу на профилактичку терапију алергијске болести последњих годину дана



Средња вредност серумске концентрације витамина D код испитаника који су били на профилакси алергијске болести последњих годину дана је нижа (21.32 ± 8.83 ng/ml) у односу на средњу вредност серумске концентрације витамина D испитаника који нису били на профилакси током последњих годину дана (24.24 ± 9.45 ng/ml) и разлика наведених варијабли је статистички значајна ($p=0.002$) као и њихова међусобна корелација ($\rho=0.154$, $p=0.002$), што је приказано у табели 46.

Пропорције испитаника који имају снижену серумску концентрацију витамина D статистички је значајно већа у оних који су користили профилактичку терапију алергијске болести него оних који нису користили профилактичку терапију алергијске болести (Chi квадрат=6.009, $p=0.014$).

Табела 46. Средња вредност серумске концентрације витамина D у односу на профилактичку терапију алергијске болести током последњих годину дана

Профилакса алергијске болести током последњих годину дана	Број испитаника	Средња вредност серумске концентрације витамина D (ng/ml)	\pm СД	p value	Корелација између витамина D и профилаксе	
					ρ	p value
ДА	273	21.32	8.83	0.002*	0.154	0.002
НЕ	122	24.24	9.45			

* $p < 0.05$

Постоји статистички значајна разлика у средњим вредностима серумске концентрације витамина D између испитаника који су користили и оних који нису користили анитилеукотријенску терапију у профилакси алергијских болести ($p=0.001$), као и код испитаника који су користили профилаксу локалним кортикостероидом ($p=0.019$), што је приказано у табели 47. Не постоји статистички значајна разлика у средњим вредностима серумске концентрације витамина D између испитаника који су користили и оних који нису користили инхалирани кортикостероид у профилакси алергијских болести ($p=0.052$) нити везано за профилаксу антихистаминском ($p=0.981$).

Табела 47. Дистрибуција испитаника у односу на профилактичку супституцију алергијских болести и средња вредност серумске концентрације витамина D

Профилактичка супституција алергијске болести	Број испитаника	%	Средња вредност серумске концентрације витамина D (ng/ml)	±СД	p value
Инхалирани кортикостероид	135	34.2	21.10	8.96	0.052
Антилеукотријен	186	47.1	20.47	8.26	0.001*
Антихистаминик	142	35.9	22.28	9.35	0.981
Локални кортикостероид	126	31.9	20.79	8.83	0.019*

*p<0.05

4.5. РЕЗУЛТАТИ ИСПИТАНИКА КОЈИ БОЛУЈУ ОД РЕСПИРАТОРНЕ БОЛЕСТИ

Од укупног броја испитаника (n=558), од респираторне болести болује 163 (29.2%), при чему је заступљеност дечака 91 (55.8%) и девојчица 72 (44.2%). Просечан узраст испитанка је 2.3 ± 3.2 године и кретала се у распону од 0.10 до 16.3 године. Дистрибуција испитаника оболелих од респираторне болести у односу на узраст дата је у табели број 48.

Табела 48. Дистрибуција испитаника оболелих од респираторне болести у односу на узраст

Узраст	Број испитаника (n=163)	%
Одојче (од 29 дана живота до 1 године живота)	65	39.9
Мало дете (од 2 до 3 године живота)	73	44.8
Предшколско дете (од 4 до 6 године живота)	12	7.4
Школско дете (од 7 до 18 година)	13	8.0

Дистрибуција респираторних болести односно запаљења плућа испитаника приказана је у табели 49. Од укупно 163 деце оболеле од запаљења плућа најчешћа је утврђена бронхопнеумонија праћена *wheezing bronhitis* у 79 (48.5%) испитаника, затим пнеумонија (без пратеће бронхоопструкције) у 76 (46.6%) испитаника и затим бронхопнеумонија удружена са бронхиолитисом у 8 (4.9%) испитаника.

Табела 49. Дистрибуција респираторних болести испитиване деце

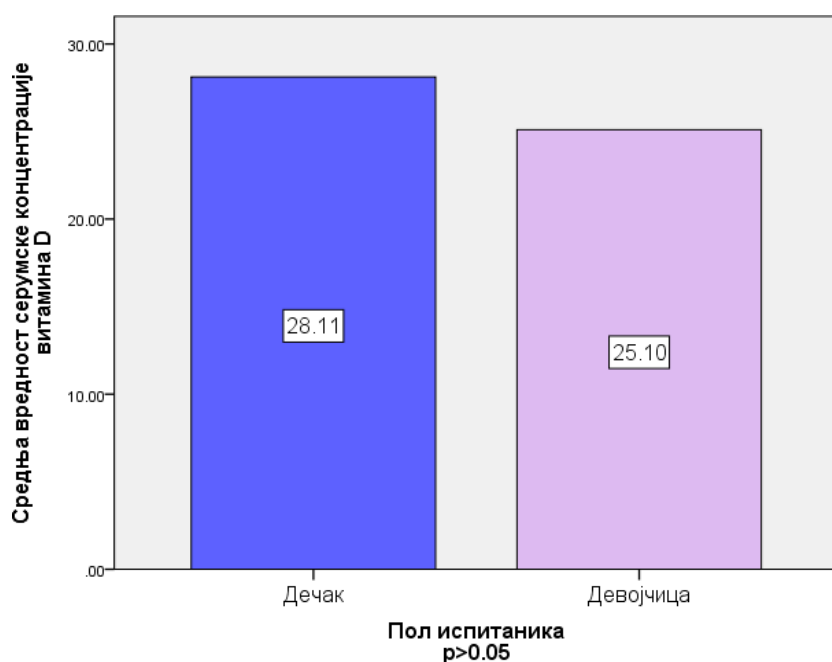
Респираторна болест - запаљење плућа	Број испитаника (n=163)	%
Пнеумонија	76	46.6
Бронхопнеумонија + <i>wheezing bronhitis</i>	79	48.5
Бронхопнеумонија + бронхиолитис	8	4.9

4.5.1. СРЕДЊА ВРЕДНОСТ СЕРУМСКЕ КОНЦЕНТРАЦИЈЕ ВИТАМИНА D КОД ДЕЦЕ ОБОЛЕЛЕ ОД РЕСПИРАТОРНЕ БОЛЕСТИ

Средња вредност серумске концентрације витамина D испитаника оболелих од респираторне болести је 26.7 ± 12.10 ng/ml односно у распону од 3.00 до 63.40ng/ml, што је приказано у графикону 15. Средња вредност серумске концентрације витамина D код дечака је 28.1 ± 12.53 ng/ml, док код девојчица 25.1 ± 11.39 ng/ml, али разлика није статистички значајна ($p=0.107$), што је приказано на графикону 15. Пропорција

дечака оболели од респираторне болести који имају снижену серумску концентрацију витамина D не разликује се значајно од пропорције девојчица са сниженом серумском концентрацијом витамина D и респираторно обољење ($\chi^2=1.366$, $p=0.242$).

Графикон 15. Средња вредност серумске концентрације витамина D код дечака и девојчице који имају респираторно обољење



Нисмо утврдили статистички значајну разлику у средњим вредностима серумске концентрације витамина D у односу на узраст испитаника оболелих од респираторне болести ($p=0.088$), што је приказано у табели 50.

Табела 50. Средња вредност серумске концентрације витамина D у односу на узраст испитаника који су имали респираторно обољење

	Узраст испитаника				p value
	Одојче (n=65)	Мало дете (n=73)	Предшколско дете (n=12)	Школско дете (n=13)	
Средња вредност серумске концентрације витамина D (ng/ml)	28.99±13.1	26.24±11.55	24.72±9.6	20.65±9.7	0.088

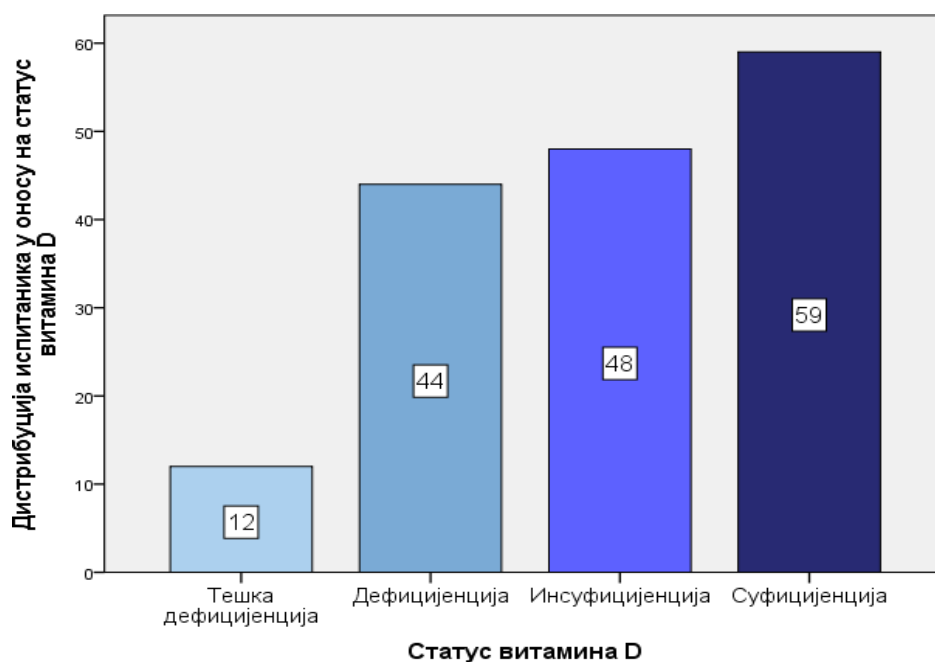
Од укупног броја испитаника који болују од респираторне болести трећина тј. 59 (36.2%) испитаника има серумску концентрацију витамина D изнад 30 ng/ml, односно достиже суфуцијенцију витамина D у серуму. Остали испитаници, 104 (63.8%), имали

су концентрацију витамина D у серуму испод 30 ng/ml односно хиповитаминозу D. Дистрибуција испитаника у односу на степен хиповитаминозе D и припадајуће средње вредности серумске концентрације витамина D приказани су у табели 51 и графикону 16.

Табела 51. Дистрибуција испитаника у односу на статус витамина D и средње вредности серумске концентрација витамина D

Статус витамина D	Број испитаника	%	Средња вредност серумске концентрације витамина D (ng/ml)	±СД
Тешка дефицијенција	12	7.4	6.86	1.84
Дефицијентни	44	27.0	16.28	3.82
Инсуфицијентни	48	29.4	25.24	2.60
Суфицијентни	59	36.2	39.91	7.00

Графикон 16. Дистрибуција испитаника у односу на степен хиповитаминозе D



Степен хиповитаминозе D (статус витамина D): тешка дефицијенција <10 ng/ml; дефицијенција 10.1- 20 ng/ml; инсуфицијенција 20.1- 30 ng/ml; суфицијенција > 30 ng/ml

4.5.2. КОНЦЕНТРАЦИЈА ВИТАМИНА D У СЕРУМУ, МЕСЕЦ И СЕЗОНА ХОСПИТАЛИЗАЦИЈЕ ДЕЦЕ ОБОЛЕЛЕ ОД РЕСПИРАТОРНОГ ОБОЉЕЊА

У деце оболеле од респираторне болести, најнижа серумска концентрација витамина D забележена је у месецу фебруару 17.5 ± 9.75 ng/ml, док је највиша серумска концентрација витамина D забележена у месецу септембру 36.2 ± 13.58 ng/ml, што је приказано у табели 52. Утврдили смо статистички значајну разлику у концентрацији витамина D у односу на месец хоспитализације испитаника оболелих од респираторне болести ($p=0.002$). Из табеле 52 уочавамо да су деца хоспитализована ради респираторне болести у јуну, августу, септембру, октобру и новембру имала нормалне вредности серумске концентрације витамина D (>30 ng/ml).

Табела 52. Средња вредност серумске концентрације витамин D у односу на месец хоспитализације испитаника оболелих од респираторне болести

Месец хоспитализације	Испитаници оболели од респираторне болести		Средња вредност серумске концентрације витамин D (ng/ml)	±СД	p value
	Број испитаника	%			
Јануар	14	8.6	22.8	10.54	0.002
Фебруар	16	9.8	17.5	9.75	
Март	19	11.7	21.8	9.14	
Април	17	10.4	24.6	12.15	
Мај	16	9.8	26.5	13.88	
Јуни	11	6.7	30.7	12.46	
Јули	11	6.7	28.6	10.40	
Август	2	1.2	33.2	5.97	
Септембар	12	7.4	36.2	13.58	
Октобар	16	9.8	32.3	13.05	
Новембар	17	10.4	32.3	10.32	
Децембар	12	7.4	23.4	6.71	
Укупно	163	100			

$p < 0.05$

Најнижу средњу вредност серумске концентрације витамина D имала су деца хоспитализована због респираторне болести у току зимских месеци, 20.6 ± 9.81 ng/ml, док су највишу средњу вредност серумске концентрације витамина D имала деца хоспитализована због респираторне болести током летњих месеци, 30.9 ± 12.15 ng/ml, што је приказано у табели 53. Утврдили смо да постоји статистички значајна разлика у средњим вредностима серумске концентрације витамина D у односу на сезону хоспитализације због респираторне болести испитаника ($p=0.000$). Из табеле 53.

уочавамо да испитаници који болују од респираторне болести и хоспитализовани су у току лета и јесени имају нормалну (>30 ng/ml) средњу вредност серумске концентрације витамина D.

Табела 53. Средња вредност серумске концентрације витамина D у односу на годишње доба хоспитализације због респираторне болести испитаника

Годишње доба	Број испитаника	%	Средња вредност серумске концентрације витамина D (ng/ml)	p value
Зима	46	28.2	20.6±9.81	0.000
Пролет	50	30.7	26.3±12.24	
Лето	18	11.0	32.4±10.21	
Јесен	49	30.1	30.9±12.15	
Укупно	163	100		

p<0.05

Посматрано у односу на клиничку презентацију респираторне болести није утврђена статистички значајна разлика у средњим вредностима серумске концентрације витамина D испитаника (p=0.943), што је приказано у табели 54.

Табела 54. Дистрибуција испитаника у односу на респираторну болест и средњу вредност серумске концентрације витамина D

Респираторна болест - запаљење плућа	Број испитаника	%	Средња вредност серумске концентрације витамина D (ng/ml)	±СД	p value
Пнеумонија	76	46.6	26.7	12.48	0.943
Бронхорнеумонија + <i>wheezing bronhitis</i>	79	48.5	26.9	12.15	
Бронхорнеумонија + Бронхиолитис	8	4.9	25.8	8.58	

4.6. КОРЕЛАЦИЈА ИЗМЕЂУ ВАРИЈАБЛИ ИСПИТАНИКА ОБОЛЕЛИХ ОД РЕСПИРАТОРНЕ БОЛЕСТИ

Да би смо разрешили наше хипотезе и донели коректне закључке, у даљем тексту овог рада разматрали смо ниво корелације између варијабли постављених у поглављу материјал и методе.

4.6.1 КОРЕЛАЦИЈА ИЗМЕЂУ СЕРУМСКЕ КОНЦЕНТРАЦИЈЕ ВИТАМИНА D И CRP, ЛЕУКОЦИТА, ЛЕУКОЦИТАРНЕ ФОРМУЛЕ КОД ИСПИТАНИКА ОБОЛЕЛИХ ОД РЕСПИРАТОРНЕ БОЛЕСТИ

Средње вредности CRP-а, укупног броја леукоцита, број елемената леукоцитарне формуле (неутрофили, лимфоцити), еритроцита, хемоглобина и тромбоцита у деце оболеле од респираторне болести у просеку су у границама референтних нормалних вредности што је приказано у табели 55.

Табела 55. Средње вредности CRP-а, број леукоцита и елемената леукоцитарне формуле, (неутрофили, лимфоцити), еритроцита, хемоглобина и тромбоцита у деце оболеле од респираторног обољења

	Број испитаника	Минимум	Максимум	Просечна вредност	±СД
CRP (mg/l)	163	0.1	260.9	21.0	38.87
Број леукоцита ($\cdot 10^9$)	163	3.7	44.8	13.3	9.19
Број неутрофила ($\cdot 10^9$)	163	15.6	91.7	51.13	18.14
Број лимфоцита ($\cdot 10^9$)	163	5.7	78.1	39.9	18.46
Еритроцити ($\cdot 10^{12}$)	163	2,22	6.16	4.58	0.52
Хемоглобин (g/l)	163	34	161	118.00	16.3
Тромбоцити ($\cdot 10^9$)	163	122	788	36.23	130.4

Нисмо уочили статистички значајну повезаност између средње вредности серумске концентрације витамина D и CRP-а ($\rho = -0.067$, $p = 0.400$), нити укупног броја леукоцита ($\rho = 0.097$, $p = 0.218$) нити броја неутрофила ($\rho = -0.107$, $p = 0.180$), хемоглобина ($\rho = 0.060$, $p = 0.446$), еритроцита ($\rho = -0.051$, $p = 0.516$) и тромбоцита ($\rho = 0.036$, $p = 0.648$) код деце оболеле од респираторне болести. Између средње вредности серумске концентрације витамина D и броја лимфоцита деце оболеле од респираторне болести постоји статистички значајна слаба позитивна, повезаност, ($\rho = 0.163$, $p = 0.039$), што је приказано у табели 56.

Табела 56. Корелација између средње вредности серумске концентрације витамина D, CRP-а и укупног броја леукоцита са леукоцитарном формулом

	Корелација	CRP (mg/l)	Број леукоцита ($\cdot 10^9$)	Број неутрофила ($\cdot 10^9$)	Број лимфоцита ($\cdot 10^9$)	Хемоглобин (g/l)	Број еритроцита ($\cdot 10^{12}$)	Број тромбоцита ($\cdot 10^9$)
Средња вредност серумске концентрације витамина D (ng/ml)	ρ	-0.067	0.097	-0.107	0.163*	0.060	-0.051	0.036
	p	0.400	0.218	0.180	0.039	0.446	0.516	0.648
	n	163	163	163	163	163	163	163

4.6.2.КОРЕЛАЦИЈА ИЗМЕЂУ СЕРУМСКЕ КОНЦЕНТРАЦИЈЕ ВИТАМИНА D И УЗРАСТА ИСПИТАНИКА ОБОЛЕЛИХ ОД РЕСПИРАТОРНЕ БОЛЕСТИ

Постоји статистички значајна, негативна повезаност између средње вредности серумске концентрације витамина D и узраста испитаника оболелих од респираторне болести тако да са узрастом детета опада серумска концентрација витамина D ($\rho = -0.236$, $p = 0.002$), што је приказано у табели 57.

Табела 57. Корелација између узраста испитаника оболелих од респираторне болести и средње вредности серумске концентрације витамина D

Узраст испитаника оболелих од респираторне болести	Корелација	Средња вредност серумске концентрације витамина D (ng/ml)
	ρ	-0.236**
	p	0.002
	n	163

** $p < 0.01$

4.6.3.КОРЕЛАЦИЈА ИЗМЕЂУ СЕРУМСКЕ КОНЦЕНТРАЦИЈЕ ВИТАМИНА D И ИМУНОГЛОБУЛИНА ДЕЦЕ ОБОЛЕЛЕ ОД РЕСПИРАТОРНЕ БОЛЕСТИ

Просечне вредности серумске концентрације главних класа имуноглобулина у деце која су хоспитализована због респираторне болести и ради допунског испитивања биле су у границама референтних вредности, што је приказано у табели 58.

Табела 58. Просечна концентрација имуноглобулина у серуму испитаника оболелих од респираторне болести

Класа имуноглобулима	Број испитаника	Минимум	Максимум	Средња вредност (g/l)	\pm СД
IgA	95	0.4	3.09	0.81	0.59
IgM	95	0.32	3.21	1.11	0.48
IgG	95	1.64	18.8	7.75	2.78

Референтне вредности имуноглобулина: IgG 7-16g/l; IgA 0.7-4,0g/l; IgM 0,4-2,3g/l

У деце која болују од респираторне болести није утврђена статистички значајна повезаност ($\rho = -0.170$, $p = 0.100$) између средње вредности серумске концентрације витамин D и имуноглобулина IgA нити IgM ($\rho = -0.056$, $p = 0.591$), али је утврђена статистички значајна повезаност, негативна ($\rho = -0.236$, $p = 0.022$) између средње

вредности серумске концентрације витамина D и имуноглобулина IgG - што је приказано у табели 59.

Табела 59. Корелација између средње вредности серумске концентрације витамина D и класе имуноглобулина у испитаника оболелих од респираторне болести

Средња вредност серумске концентрације витамина D (ng/ml)	Корелација	IgA (g/l)	IgG (g/l)	IgM (g/l)
	rho	-0.170	- 0.236*	-0.056
	p	0.100	0.022	0.591
	n	95	95	95

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

У деце која болују од респираторне болести нисмо утврдили статистички значајну разлику у концентрацији имуноглобулина IgA и IgM у серуму у односу на статус витамина D (p=0.426 и p=0.709), што је приказано у табели 60. Међутим, у деце која болују од респираторне болести постоји статистички значајна разлика у концентрацији имуноглобулина IgG у серуму у односу на статус витамина D (p=0.022).

Табела 60. Средње вредности серумске концентрације имуноглобулина IgA, IgG, IgM у односу на статус витамина D код деце која имају респираторно обољење

Класе имуноглобулина (g/l)	Статус витамина D				P value
	Тешка дефицијенција	Дефицијенција	Инсуфицијенција	Суфицијенција	
IgA	0.90 ± 0.73	0.92 ± 0.69	0.82 ± 0.59	0.67 ± 0.45	0.426
IgG	6.61 ± 3.19	8.49 ± 3.00	8.30 ± 2.79	6.79 ± 2.21	0.022*
IgM	0.92 ± 0.52	1.10 ± 0.36	1.15 ± 0.56	1.12 ± 0.52	0.709

*p<0.05 ; Степен хиповитаминозе D (статус витамина D): тешка дефицијенција <10 ng/ml; дефицијенција 10.1- 20 ng/ml; инсуфицијенција 20.1- 30 ng/ml; суфицијенција > 30 ng/ml

4.6.4.КОРЕЛАЦИЈА ИЗМЕЂУ СЕРУМСКЕ КОНЦЕНТРАЦИЈЕ ВИТАМИНА D И СИМПТОМА РЕСПИРАТОРНЕ БОЛЕСТИ У ТОКУ ХОСПИТАЛИЗАЦИЈЕ

У деце оболеле од респираторне болести постоји статистички значајна разлика у средњим вредностима серумске концентрације витамина D сходно клинички испољеном отежаном дисању (p=0.042), евидентираном у току хоспитализације - што је приказано у табели 61. Међутим, у деце оболеле од респираторне болести не постоји статистички значајна разлика у средњим вредностима серумских концентрација витамина D везано за испољавање осталих симптома (кашаљ, секреција из носа и повишена температура) у току хоспитализације.

Табела 61. Дистрибуција симптома испитаника оболелих од респираторне болести и средњих серумских концентрација витамина D

Испољени симптоми током хоспитализације	број испитаника (n)	%	Средња вредност серумске концентрације витамина D (ng/ml)	p values	
Кашаљ	да	157	96.3	26.86 ± 12.27	0.672
	не	6	3.7	24.53 ± 6.19	
Отежано дисање	да	98	90.1	28.22 ± 11.84	0.042*
	не	65	39.9	24.60 ± 12.25	
Секреција из носа	да	74	45.4	26.66 ± 11.75	0.911
	не	89	54.6	26.88 ± 12.45	
Повишена температура	да	91	55.8	26.65 ± 13.46	0.614
	не	72	44.2	26.95 ± 10.21	

*p < 0.05

У испитаника лечених од пнеумоније без пратеће бронхоопструкције у току хоспитализације, није утврђена статистички значајна разлика у средњим серумским концентрацијама витамина D везано за клиничке симптоме пнеумоније - што је приказано у табели 62.

Табела 62. Дистрибуција симптома испитаника оболелих од пнеумоније и средњих серумских концентрација витамина D

Симптоми испитаника оболелих од пнеумоније (n=76)	Број испитаника (n)	%	Средња вредност серумске концентрације витамина D (ng/ml)	p values	
Кашаљ	да	71	93.4	26.82 ± 12.83	0.935
	не	5	6.6	25.50 ± 6.39	
Отежано дисање	да	35	46.1	28.23 ± 12.98	0.290
	не	41	53.9	25.46 ± 12.05	
Секреција из носа	да	32	42.1	25.21 ± 12.69	0.391
	не	44	57.9	27.84 ± 12.36	
Повишена температура	да	48	63.2	27.27 ± 13.67	0.846
	не	28	36.8	25.81 ± 10.30	

*p < 0.05

У испитаника лечених од бронхопнеумоније са пратећим *wheezing bronhitis*-ом у току хоспитализације, није утврђена статистички значајна разлика у средњим серумским концентрацијама витамина D везано за клиничке симптоме бронхопнеумоније са пратећим *wheezing bronhitis*-ом - што је приказано у табели 63.

Табела 63. Дистрибуција симптома испитаника оболелих од бронхопнеумоније са пратећим *wheezing bronhitis*-ом и средњих серумских концентрација витамина D

Симптоми испитаника оболелих од бронхопнеумоније са пратећим <i>wheezing bronhitis</i> (n=79)	број испитаника (n)	%	Средња вредност серумске концентрације витамина D (ng/ml)	p values
Кашаљ да не	78 1	98.7 1.3	27.01 ± 12.20 19.68	0.557
Отежано дисање да не	56 23	70.9 29.1	28.52 ± 11.53 23.02 ± 12.97	0.063
Секреција из носа да не	40 39	50.6 49.4	28.15 ± 11.14 25.65 ± 13.12	0.364
Повишена температура да не	41 38	51.9 48.1	26.30 ± 13.48 27.58 ± 10.65	0.677

4.6.5. КОРЕЛАЦИЈА ИЗМЕЂУ СЕРУМСКЕ КОНЦЕНТРАЦИЈЕ ВИТАМИНА D И МИКРОБИОЛОШКОГ НАЛАЗА ИСПИТАНИКА ОБОЛЕЛИХ ОД ЗАПАЉЕЊА ПЛУЋА

Микробиолошки преглед спутума / аспирата урађен је код 104 (64%) испитаника оболелих од респираторне болести. Није утврђена статистички значајна разлика у средњим серумским концентрацијама витамина D између испитаника који су имали спутум/аспират са нормалном флором респираторног система и оних код којих је изолован узрочник инфекције у спутуму / аспирату (p=0.464) - што је приказано у табели 64.

Табела 64. Средња серумска концентрација витамина D везана за микробиолошки налаз спутума / аспирата испитаника оболелих од респираторне болести

Микробиолошки налаз спутума / аспирата	Број испитаника (n=104)	%	Средња вредност серумске концентрације витамина D (ng/ml)	p value
Нормална флора	51	49.0	28.29 ± 13.17	0.464
Изолован узрочник	53	51.0	26.42 ± 12.03	

У испитаника оболелих од запаљења плућа није утврђена статистички значајна разлика у средњим серумским концентрацијама витамина D сходно повишеном титру антитела IgM на *Mycoplasma pneumoniae* (p=0.742), што је приказано у табели 65.

Табела 65. Средња вредност серумске концентрације витамина D везана за титар антитела IgM на *Mycoplasma pneumoniae* испитаника оболелих од респираторне болести

Серолошка детекција титра антитела IgM <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Број испитаника (n=74)	%	Средња вредност серумске концентрације витамина D (ng/ml)	p value
повишен	24	32.4	26.14±12.99	0.742
нормалан	50	67.6	26.65±12.99	

У испитаника оболелих од запаљења плућа није утврђена статистички значајну разлику у средњим вредностима серумске концентрације витамина D сходно изолованом микробиолошком узрочнику у брису носа (p=0.286), што је приказано у табели 66.

Табела 66. Средња вредност серумске концентрације витамина D у односу на микробиолошких резултата бриси носа испитаника оболелих од респираторне болести

Микробиолошки налаз бриси носа	Број испитаника (n=64)	%	Средња вредност серумске концентрације витамина D (ng/ml)	p value
Нормална флора	40	62.5	25.08±12.17	0.286
Изолован узрочник	24	37.5	28.76±12.15	

У испитаника оболелих од респираторне болести (запаљења плућа) није утврђена статистички значајна разлика у средњим вредностима серумске концентрације витамина D у односу на изолован микробиолошки узрочник у брису ждрела (p=0.705), што је приказано у табели 67.

Табела 67. Средња вредност серумске концентрације витамина D у односу на микробиолошких резултата бриси ждрела

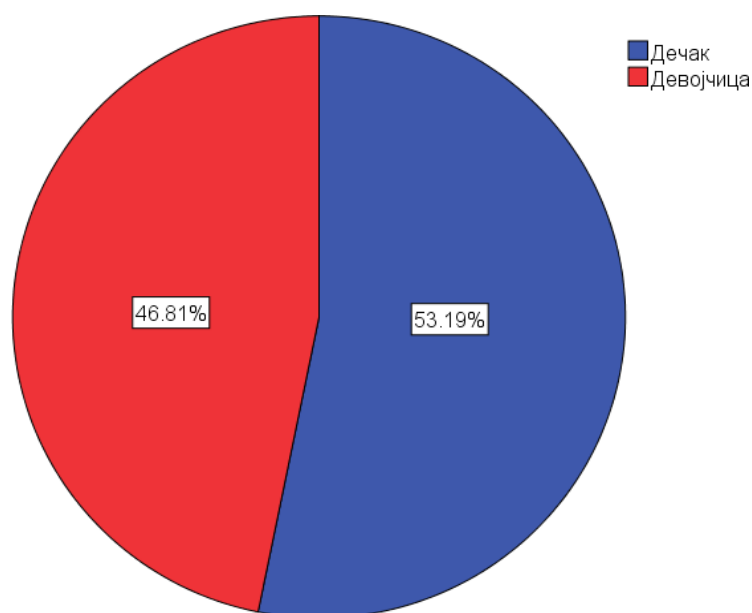
Микробиолошки налаз бриси ждрела	Број испитаника (n=46)	%	Средња вредност серумске концентрације витамина D	p value
Нормална флора	43	93.5	26.63±12.91	0.705
Изолован узрочник	3	6.5	30.72±13.99	

Б - ИНТЕРВЕНТНИ ДЕО ИСТРАЖИВАЊА – СУПСТИТУЦИЈА ВИТАМИНОМ D У ДЕЦЕ ОБОЛЕЛЕ ОД АЛЕРГИЈСКЕ БОЛЕСТИ

4.7. КАРАКТЕРИСТИКЕ ИСПИТАНИКА ОБУХВАЋЕНИХ ИНТЕРВЕНТНИМ ИСТРАЖИВАЊЕМ

У другом делу истраживања, спроводили смо супституцију витамином D код 94 испитаника оболелих од алергијске болести и у исто време, имају хиповитаминозу D (дефицијенцију или инсуфицијенцију витамина D), с тим да је било укључено 50 (53.2%) дечака и 44 (46.8%) девојчица. На графикону 17. приказали смо дистрибуцију испитаника по полу.

Графикон 17. Дистрибуција испитаника по полу



Просечна узраст испитаника укључених у интервентно истраживање је 8 година и 3 месеца ($СД \pm 3.913$) односно у распону од 1 до 17 године живота.

У односу на узраст испитанике смо поделиле у три групе:

1. Прва група: деца од 1 – 3 године живота, $n = 9$ (9.6%)
2. Друга група: деца од 4 - 6 године живота, $n = 28$ (29.8%)
3. Трећа група: деца од 7 – 18 године живота, $n = 57$ (60.6%)

Није утврђена статистички значајна разлика између дечака и девојчица укључени у интервентном делу студије у односу на антропометријским карактеристикама - телесна маса ($p=0.256$), телесна висина ($p=0.226$) и индекс телесне масе ($p=0.112$), што је приказано у табели 68.

Табела 68. Антропометријске карактеристике испитаника

	Дечак		Девојчица		p value
	Просечна вредност	±СД	Просечна вредност	±СД	
Телесна маса (kg)	39.6	21.02	34.0	16.09	0.256
Телесна висина (cm)	145.9	18.77	139.6	18.48	0.226
Индекс телесне масе (kg/m^2)	19.21	4.66	17.47	3.05	0.112

4.7.1 КОНЦЕНТРАЦИЈА ВИТАМИНА D У СЕРУМУ ПРЕ ПОЧЕТКА СУПСТИТУЦИЈЕ ВИТАМИНОМ D

Дистрибуцију испитаника у односу на степен хиповитаминозе D везан за средње вредности серумских концентрација витамина D пре почетка супституције препаратом витамина D приказали смо у табели 69.

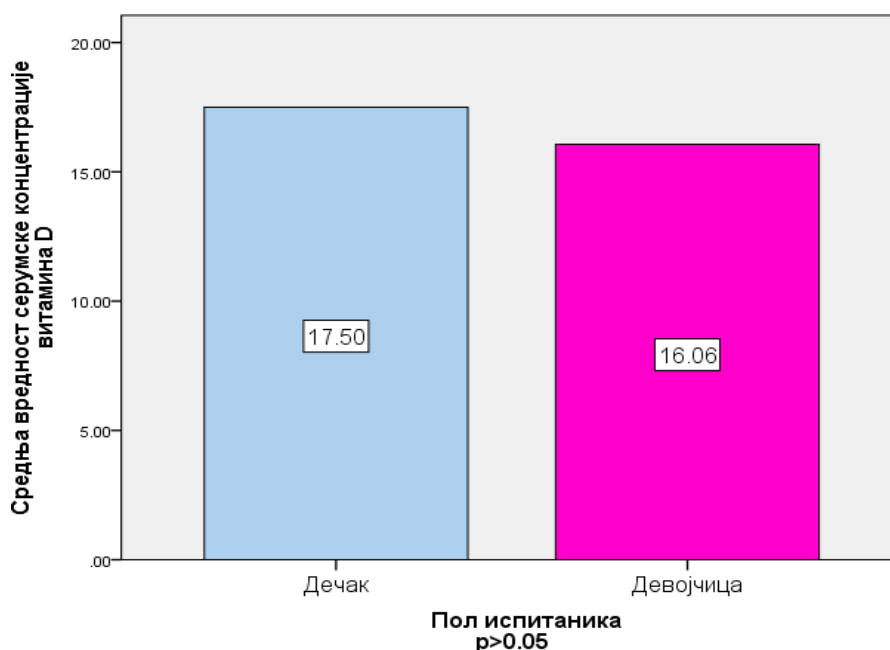
Табела 69. Дистрибуција испитаника у односу на степен хиповитаминозе D везан за средњу вредност серумске концентрације витамин D пре почетка супституције

Степен хиповитаминозе D пре супституције	Број испитаника	%	Средња вредност концентрације витамина D у серуму (ng/ml)	± СД
Тешка дефицијениција	11	11.7	7.5	2.20
Дефицијениција	57	60.6	15.3	2.69
Инсуфицијениција	26	27.7	23.95	1.99

Степен хиповитаминозе D: тешка дефицијениција <10 ng/ml; дефицијениција 10.1-20 ng/ml; инсуфицијениција 20.1-30 ng/ml; суфицијениција >30 ng/ml

Средња вредност серумске концентрације витамина D у испитаника пре почетка супституције препаратом витамина D била је 16.82 ± 5.6 ng/ml односно утврђена је дефицијениција витамина D. Средња вредност серумске концентрације витамина D у испитаника пре почетка супституције препаратом витамина D је виша код дечака (17.49 ± 5.45 ng/ml) него код девојчица (16.06 ± 5.79 ng/ml) али разлика није статистички значајна ($p=0.221$), што је приказано у графикону 18.

Графикон 18 .Средња вредност серумске концентрације витамина D код дечака и девојчице пре почетка супституције



Пре почетка супституције витамином D, постојала је статистички значајна разлика у средњим вредностима серумске концентрације витамина D ($p=0.000$) у односу на узрасних група испитаника, тако да су предшколска деца имала најнижу средњу вредност серумске концентрације витамина D (16.30 ± 6.60 ng/ml), што је приказано у табели 70.

Табела 70. Средња вредност серумске концентрације витамина D у односу на узраст испитаника

Узраст испитаника	Број испитаника	%	Средња вредност серумске концентрације витамина D (ng/ml)	\pm СД	p value
Мало дете	9	9.6	17.10	7.28	0.000
Предшколско дете	28	29.8	16.30	6.60	
Школско дете	57	60.6	17.03	4.89	

Пре почетка супституције витамином D није утврђена статистички значајна разлику у серумској концентрацији витамина D везано за индекс телесне масе (ИТМ) испитаника ($p=0.643$), што је приказано у табели 71.

Табела 71. Дистрибуција испитаника у односу на индекс телесне масе и средњу вредност серумске концентрације витамина D

Индекс телесне масе (ИТМ)	Број испитаника	%	Средња вредност серумске концентрације витамина D (ng/ml)	p value
Неухраћеност	13	13.8	18.20±6.10	0.643
Нормална телесна маса	38	40.4	16.88±4.82	
Прекомерна телесна маса	8	8.5	17.50±6.02	
Гојазност	9	9.6	15.35±4.81	

4.7.2 КОНЦЕНТРАЦИЈА ВИТАМИНА D У СЕРУМУ ПРЕ ПОЧЕТКА СУПСТИТУЦИЈЕ ВИТАМИНОМ D И МЕСЕЦ ХОСПИТАЛИЗАЦИЈЕ ИСПИТАНИКА

Доказали смо статистичку значајну разлику у средњим вредностима серумске концентрације витамина D пре почетка супституције у односу на месец хоспитализације испитаника оболелих од алергијске болести ($p=0.000$). Најнижу серумску концентрацију витамина D имали су испитаници хоспитализовани у марту месецу (10.47 ± 0.62), што је приказано у табели 72. Поред тога из табеле 72 уочавамо да испитаници оболели од алергијске болести са пратећом хиповитаминозом D нису хоспитализовани у току јуна, јула, августа и октобра месеца.

Табела 72. Дистрибуција испитаника у односу на месец хоспитализације и средња вредност серумске концентрације витамина D по месецу хоспитализације

Месец хоспитализације	Број испитаника (n)	%	Средња вредност серумске концентрације витамина D (ng/ml)	±СД	p value
Јануар	9	9.6	15.51	3.62	0.000
Фебруар	14	14.9	14.83	4.31	
Март	6	6.4	10.47	5.44	
Април	7	7.4	11.85	1.98	
Мај	2	2.1	14.43	0.62	
Јун	0	/	/	/	
Јул	0	/	/	/	
Август	0	/	/	/	
Септембар	1	1.1	11.55	/	
Октобар	0	/	/	/	
Новембар	25	26.6	20.56	4.71	
Децембар	30	31.9	17.79	5.85	

4.7.3 КОНЦЕНТРАЦИЈА ВИТАМИНА D И УКУПНИ IgE У СЕРУМУ ПРЕ ПОЧЕТКА СУПСТИТУЦИЈЕ ВИТАМИНОМ D У ИСПИТАНИКА ОБОЛЕЛИХ ОД АЛЕРГИЈСКЕ БОЛЕСТИ

Просечна серумска концентрација укупног IgEу испитаника оболелих од алергијске болести са пратећом хиповитаминозом D (дефицијенција или инсуфицијенција) била је 395.56 ± 539.41 IU/ml, што је приказано у табели 73.

Табела 73. Просечна серумска концентрација укупног IgEу испитаника оболелих од алергијске болести и обухваћених интервентним истраживањем

	Минимум	Максимум	Просечна серумска концентрација укупног IgE (IU/ml)	±СД
Укупни IgE испитаника оболелих од алергијске болести и обухваћених интервентним истраживањем	0.10	2767.00	395.56	539.41

У испитаника оболелих од алергијске болести и пратеће хиповитаминозе D постоји статистички значајна разлика средње вредности серумске концентрације витамина D у

односу на алергијску болест без и са коморбидитетом ($p=0.005$), што је приказано у табели 74. Истовременом анализом података за ову кохорту није утврђена статистички значајна разлика концентрације укупног IgE у серуму у односу на алергијску болест без и са коморбидитетом ($p=0.530$) испитаника, што је дато у табели 74. Најнижу средњу вредност серумске концентрације витамина D имају испитаници оболели од астме удружене са алергијским ринитисом и мултиплом алергијом на храну, 12.06 ng/ml што одговара стању дефицијенције витамина D и што је праћено високом концентрацијом укупног IgE у серуму (559.69 IU/ml). Највишу средњу вредност серумске концентрације витамина D (18.21 ng/ml) која је, такође доказ дефицијенције витамина D, имају испитаници оболели од астме удружене са алергијским ринитисом што је праћено умерено повишеном концентрацијом укупног IgE у серуму (370.65 IU/ml).

Табела 74. Средње вредности концентрације витамина D и укупног IgE у серуму у односу на алергијску болест испитаника

Алергијска болест и коморбидитет	Број испитаника (n=94)	%	Средња вредност серумске концентрације витамина D (ng/ml)	p value	Просечна серумска концентрација укупног IgE (IU/ml)	p value
Астма	5	5.3	17.82±3.18	0.005*	115.70±/	0.530
Алергијски ринитис	4	4.3	15.38±2.81		92.25±74.98	
Атопијски дерматитис	4	4.3	12.99±7.72		133.72± 147.72	
Астма + Алергијски ринитис	65	69.1	18.21±5.48		370.65± 578.92	
Астма + Алергијски ринитис + Мултипла алергија на храну	15	16.0	12.06±4.15		559.69± 777.86	
Астма + Алергијски ринитис + Атопијски дерматитис	1	1.1	14.20±/		31.08±/	

4.7.4 КОРЕЛАЦИЈА КОНЦЕНТРАЦИЈА ВИТАМИНА D У СЕРУМУ И ПАРАМЕТАРА ПЛУЋНЕ ФУНКЦИЈЕ ИСПИТАНИКА ОБОЛЕЛИХ ОД АЛЕРГИЈСКЕ БОЛЕСТИ ПРЕ ПОЧЕТКА СУПСТИТУЦИЈЕ ВИТАМИНОМ D

У табели 75. приказане су просечне вредности параметара плућне функције испитаника оболелих од алергијске болести са пратећом хиповитаминозом D (дефицијенција/инсуфицијенција).

Табела 75. Просечне вредности параметара плућне функције испитаника оболелих од алергијске болести са пратећом хиповитаминозом D

Параметри плућне функције (софтверски добијене процентуалне вредности плућних функција у однос на телесну масу и телесну висину (%))	Минимум	Максимум	Средња вредност (%)	±СД
R _{occ}	44	308	159.91	47.55
FEV ₁	77.0	124.0	98.45	11.45
FVC	68.8	123.0	89.32	10.96
FEV ₁ /FVC	70.0	119.0	111.22	8.9
PEF	53.9	136.1	87.31	14.08

FEV₁(%)-форсирани експиријумски волумен у првој секунди; FVC(%)-форсирани витални капацитет; FEV₁/FVC(%)-форсирани експиријумски волумен у првој секунди у односу на форсирани витални капацитет; PEF(%)-вршни експиријумски проток; R_{occ}(%)-респирацијски отпор измерен прекидајућом техником

Нисмо уочили статистички значајну повезаност између средње вредности серумске концентрације витамина D и параметара плућне функције код деце која су била у хиповитаминози D: R_{occ} (r=0.142, p=0.244), FEV₁ (r=-0.085, p=0.506), FVC (r=-0.027, p=0.834), FEV₁/FVC (rho=-0.040, p=0.760), PEF (r=-0.054, p=0.679), што је приказано у табели 76.

Табела 76. Корелација између средње вредности серумске концентрације витамина D и параметара плућне функције испитаника оболелих од алергијске болести

	Корелација	R _{occ}	FEV ₁	FVC	FEV ₁ /FVC	PEF
Средња вредност серумске концентрације витамина D	rho	0.142	-0.085	-0.027	-0.040	-0.054
	p	0.244	0.506	0.834	0.760	0.679

Није уочена статистички значајна разлика између степена хиповитаминозе D и средњих вредности параметара плућне функције: укупни респирацијски отпор у дисајним путевима (витамин D и Росс - $p=0.706$), форсирани експираторни волумен у првој секунди (витамин D и FEV1 – $p=0.964$), форсирани витални капацитет (витамин D и FVC – $p=0.829$), *Tiffneou* индекс (витамин D и FEV1/FVC – $p=0.939$), вршни експиријумски проток (витамин D и PEF - $p=0.823$) у испитаника оболелих од алергијске болести са пратећом хиповитаминозом D - што је приказано у табелама 77 и 78.

Табела 77. Просечне вредности плућних функција у односу на степен хиповитаминозе D испитаника оболелих од алергијске болести

Параметри плућне функције (софтверски добијене процентуалне вредности плућних функција у однос на телесну масу и телесну висину (%))	Минимум	Максимум	Средња вредност (%)	±СД
Тешка дефицијенција витамина D (n=6)				
Росс	122	181	152.67	24.45
FEV1	84.9	108.8	98.65	9.20
FVC	79.4	93.6	87.65	6.20
FEV1/FVC	106.5	117.3	113.13	5.03
PEF	63.3	136.1	88.76	26.04
Дефицијенција витамина D (n=40)				
Росс	44	308	159.49	52.40
FEV1	77.0	124.0	98.85	12.97
FVC	68.8	123.0	90.22	12.10
FEV1/FVC	70.0	119.0	110.60	10.05
PEF	53.9	123.0	87.44	13.06
Инсуфицијенција витамина D (n=18)				
Росс	85	229	163.39	41.61
FEV1	82.0	115.9	97.49	8.58
FVC	68.9	105.2	87.87	9.63
FEV1/FVC	87.9	118.2	111.90	7.64
PEF	72.0	113.0	86.53	11.80

FEV1(%)-форсирани експиријумски волумен у првој секунди; FVC(%)-форсирани витални капацитет; FEV1/FVC(%)-форсирани експиријумски волумен у првој секунди у односу на форсирани витални капацитет; PEF(%)-вршни експиријумски проток; Росс(%)-респирацијски отпор измерен прекидајућом техником

Степен хиповитаминозе D: тешка дефицијенција <10 ng/ml; дефицијенција 10.1-20 ng/ml; инсуфицијенција 20.1-30 ng/ml; суфицијенција >30 ng/ml

Табела 78. Статистички значајна разлика средњих вредности параметара плућне функције у односу на степен хиповитаминозе D испитаника оболелих од алергијске болести пре супституције витамином D

Параметри плућне функције	Степен хиповитаминозе D (*p value)
Rосс	0.706
FEV1	0.964
FVC	0.829
FEV1/FVC	0.939
PEF	0.823

*p<0.05

4.7.5 КОНЦЕНТРАЦИЈА ВИТАМИНА D ПРЕ ПОЧЕТКА СУПСТИТУЦИЈЕ ВИТАМИНОМ D У ИСПИТАНИКА КОЈИ СУ НА ПРОФИЛАКСИ АЛЕРГИЈСКЕ БОЛЕСТИ

Профилактика алергијске болести током последњих годину дана спроведена је у 69 (73.4%) испитаника тако да је:

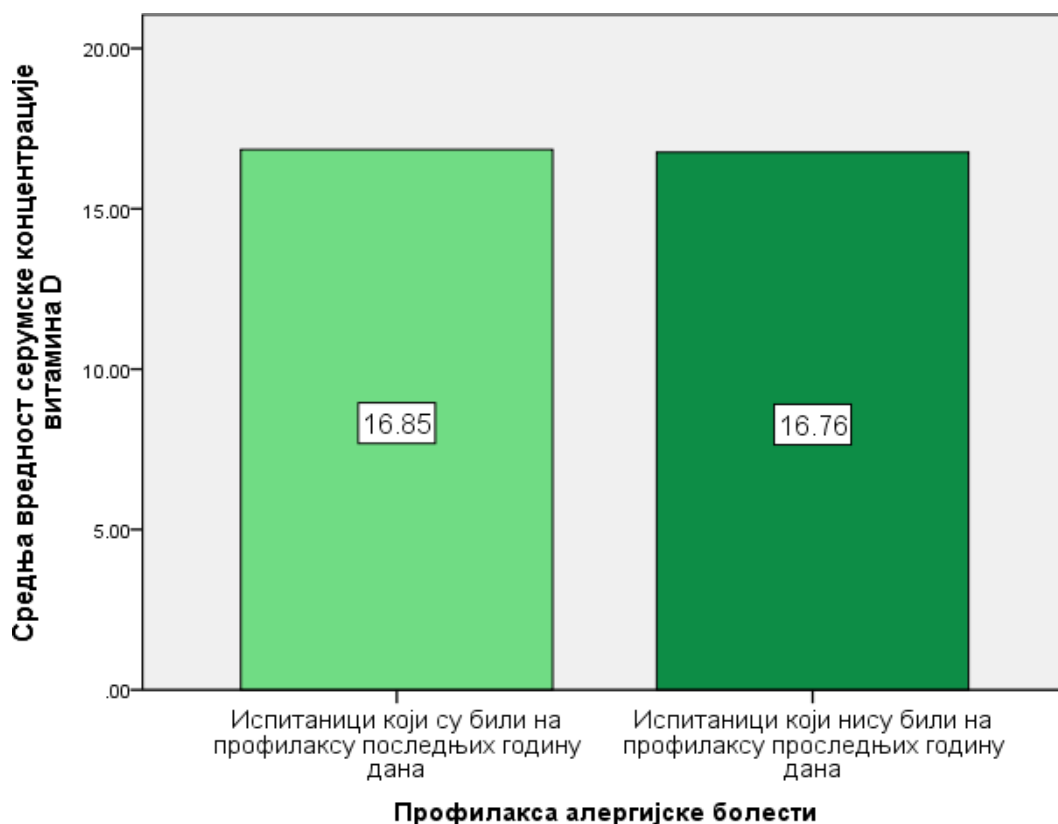
1. 36 (38.3%) испитаника користило инхалирани кортикостероид
2. 50 (46.8%) испитаника користило антилеукотријен
3. 27 (28.7%) испитаника користило антихистаминик
4. 37 (39.4%) испитаника користило локални кортикостероид

Осталих 25 (26.6%) испитаника није користило профилаксу последњих годину дана. Средња вредност серумске концентрације витамина D код испитаника који су били на профилакси алергијске болести током последњих годину дана је 16.85 ± 5.52 ng/ml док је код испитаника који нису били на профилакси алергијске болести током последњих годину дана 16.76 ± 6.04 ng/ml али ова разлика није статистички значајна ($p=0.925$), што је приказано у табели 79 и на графикону 19.

Табела 79. Средња вредност серумске концентрације витамина D у односу на профилаксу алергијске болести током последњих годину дана

Профилактика алергијске болести	Број испитаника	Средња вредност серумске концентрације витамина D	p value
ДА	69	16.85 ± 5.52	0.925
НЕ	25	16.76 ± 6.04	

Графикон 19. Средња вредност серумске концентрације витамина D у односу на профилаксу алергијске болести током последњих годину дана



Није утврђена статистички значајна разлика у средњим вредностима серумске концентрације витамина D између испитаника који су користили и оних који нису користили профилаксу алергијске болести инхалираним кортикостероидом ($p=0.526$), нити антихистаминском ($p=0.625$), нити антилеукотријеном (0.431) нити локалним кортикостероидом (0.908), што је приказано у табели 80.

Табела 80. Дистрибуција испитаника у односу на профилактичку терапију алергијске болести и средња вредност серумске концентрације витамина D

Профилактичка терапија алергијске болести	Број испитаника	%	Средња вредност серумске концентрације витамина D (ng/ml)	\pm СД	p value
Инхалирани кортикостероид	36	38.3	16.57	5.5	0.526
Антилеукотријен	50	46.8	16.45	5.3	0.431
Антихистаминик	27	28.7	17.07	5.0	0.625
Локални кортикостероид	37	39.4	16.95	5.2	0.908

* $p<0.05$

4.7.6 КОНЦЕНТРАЦИЈА ВИТАМИНА D У СЕРУМУ ПРЕ ПОЧЕТКА СУПСТИТУЦИЈЕ ВИТАМИНОМ D У ИСПИТАНИКА КОЈИ СУ ДОЖИВЉАВАЛИ БРОНХООПСТРУКЦИЈЕ ТОКОМ ПОСЛЕДЊИХ ГОДИНУ ДАНА

Средња вредност серумске концентрације витамина D испитаника без бронхоопструкција током последњих година дана је 16.54 ± 5.56 ng/ml за разлику од оних који су доживљавали бронхоопструкције током последњих година дана 16.96 ± 5.70 ng/ml али наведена разлика није статистички значајна ($p=0.717$), што је приказано у табели 81. Није утврђена ни разлика средње вредности серумске концентрације витамина D у односу на учесталост бронхоопструкција ($p=0.292$), што је приказано у табели 81.

Табела 81. Средња вредност серумске концентрације витамина D испитаника без и са бронхоопструкцијом током последњих година дана

Бронхоопструкције током последњих година дана	Број испитаника	Средња вредност серумске концентрације витамина D (ng/ml)	*p value
без бронхоопструкција	31	16.54 ± 5.56	0.717
једна или више	63	16.96 ± 5.70	

* $p < 0.05$

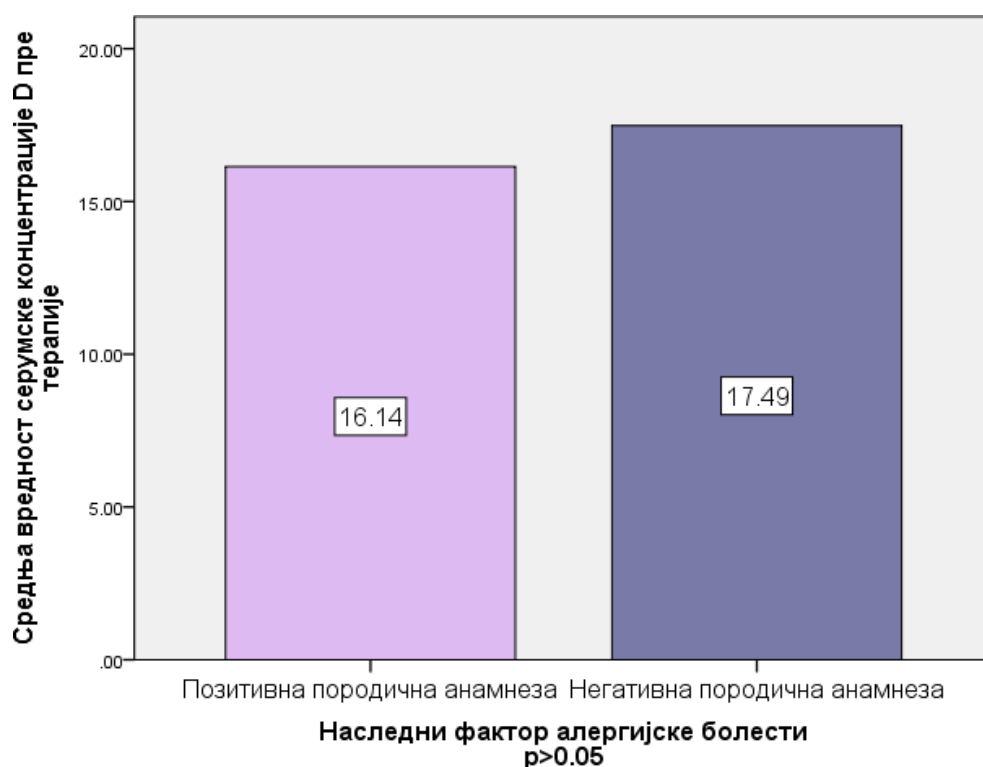
Табела 82. Дистрибуција испитаника у односу на бронхоопструкције последњих година дана и средња вредност серумске концентрације витамина D

Број бронхоопструкција током последњих година дана	Број испитаника (n=63)	Средња вредност серумске концентрације витамина D (ng/ml)	p value
једна	14	16.84 ± 6.31	0.292
2-3	36	16.14 ± 5.85	
4-5	2	23.79 ± 2.70	
6 и више	11	18.55 ± 3.84	

4.7.7 КОНЦЕНТРАЦИЈА ВИТАМИНА D У СЕРУМУ ПРЕ ПОЧЕТКА СУПСТИТУЦИЈЕ ВИТАМИНОМ D И ПОРОДИЧНА АНАМНЕЗА ИСПИТАНИКА

Позитивну породичну анамнезу о алергијској болести имали су 46 (48.9%) испитаника са пратећом хиповитаминозом D док је негативна породична анамнеза код 48 (51.1%) испитаника из овог истраживања. Средња вредност серумске концентрације витамина D у испитаника са позитивном породичном анамнезом о алергијској болести је 16.13 ± 5.4 ng/ml, код испитаника са негативном породичном анамнезом је 17.48 ± 5.8 ng/ml, и није утврђена статистички значајна разлика између наведених група испитаника ($p=0.255$), што је приказано на графикону 20.

Графикон 20. Средња вредност серумске концентрације витамина D у односу на позитивну породичну анамнезу о алергијској болести



4.7.8 КОНЦЕНТРАЦИЈА ВИТАМИНА D У СЕРУМУ ПРЕ ПОЧЕТКА СУПСТИТУЦИЈЕ ВИТАМИНОМ D И РЕЗУЛТАТ АЛЕРГО PRICK КОЖНОГ ТЕСТА

Негативан алерго Prick тест на инхалационе и нутритивне алергене утврђен је у 32 (34.0%) испитаника са хиповитаминозом D и алергијском болешћу док је позитиван алерго Prick тест на инхалационе и нутритивне алергене утврђен код 62 (66.0%) испитаника тако да:

- 10 (10.6%) испитаника има позитиван алерго Prick тест на нутритивне алергене
- 30 (31.9%) испитаника има позитиван алерго Prick тест на инхалационе алергене
- 22 (23.4%) испитаника има позитиван алерго Prick тест на инхалационе и нутритивне алергене

Нисмо утврдили статистички значајну разлику у средњим вредностима серумске концентрације витамина D у односу на резултат алерго Prick теста ($p=0.239$) у испитаника пре почетка супституције витамином D, што је приказано у табели 83.

Табела 83. Средња вредност серумске концентрације витамина D у односу на алерго Prick кожни тест

Резултат алерго Prick кожног теста	Средња вредност серумске концентрације витамина D (ng/ml)	\pm СД	*p value
позитиван на нутритивне алергене	17.64	5.76	0.239
позитиван на инхалационе алергене	15.59	4.60	
позитиван на инхалационе и нутритивне алергене	18.47	4.44	
негативан на инхалационе и нутритивне алергене	16.59	6.97	

* $p<0.05$

4.8.1 КОНЦЕНТРАЦИЈА ВИТАМИНА D У СЕРУМУ ПОСЛЕ СУПСТИТУЦИЈЕ ВИТАМИНОМ D

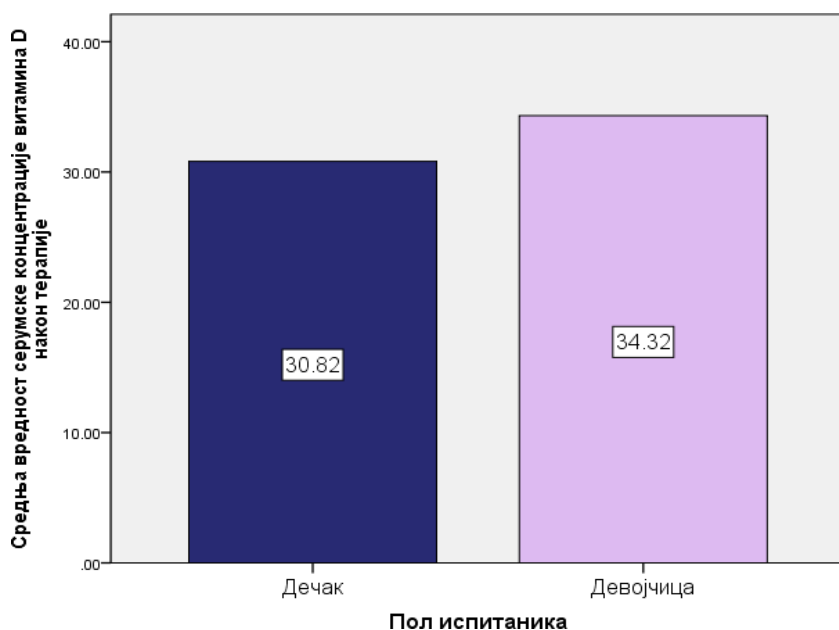
Средња вредност серумске концентрације витамина D након завршене супституционе терапије витамином D у свих испитаника је 32.45 ± 12.75 ng/ml, с тим да је код дечака 30.81 ± 11.44 ng/ml, а код девојчица 34.31 ± 13.99 ng/ml, што је приказано у табели 84 и графикону 21. Није утврђена статистички значајна разлика у средњим

вредностима серумске концентрације витамина D након супституције витамином D по полу деце ($p=0.185$).

Табела 84. Средња вредност серумске концентрације витамина D након супституционе терапије витамином D у дечака и девојчица

Број испитаника	Средња вредност серумске концентрације витамина D (ng/ml)	p value
сви испитаници (n=94)	32.45 ± 12.75	
дечаци (n=50)	30.81 ± 11.44	0.185
девојчице (n=44)	34.31 ± 13.99	

Графикон 21. Средња вредност серумске концентрације витамина D након супституционе терапије витамином D у дечака и девојчица



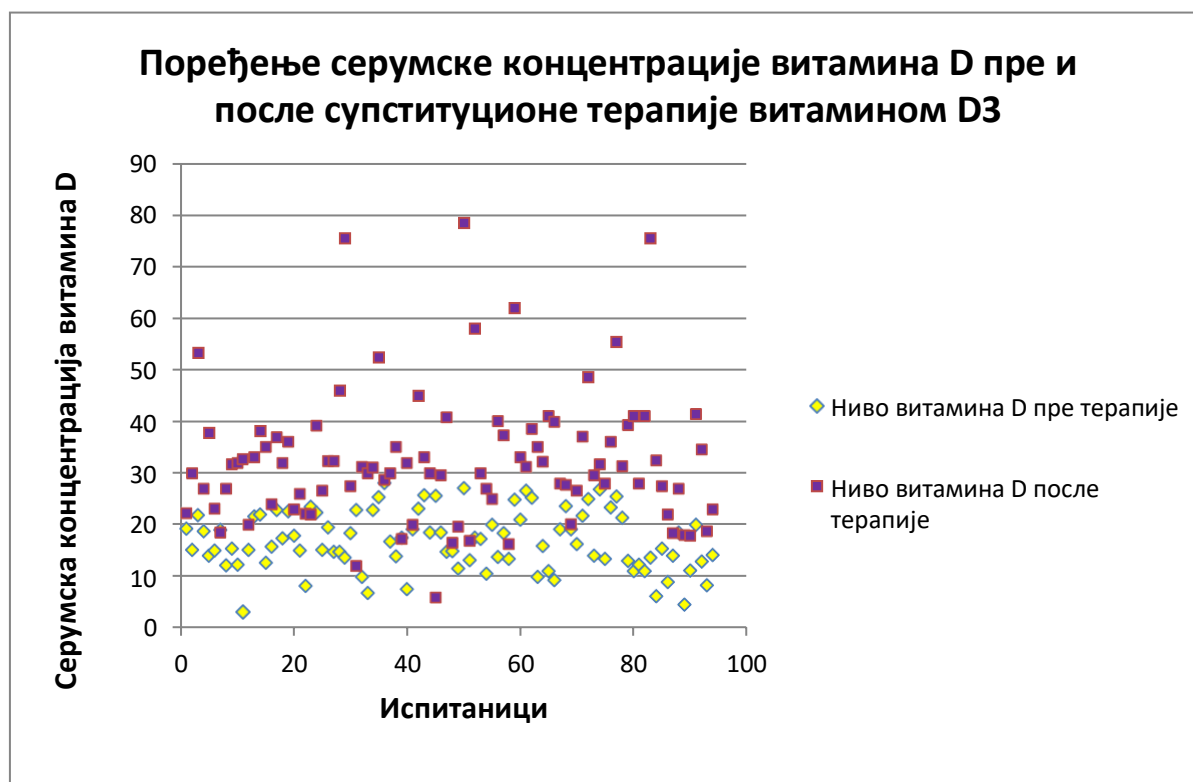
Доказали смо статистички значајну разлику у средњим вредностима серумске концентрације витамина D пре и после супституционе терапије витамином D ($p=0.000$). Средња вредност серумске концентрације витамина D пре супституционе терапије витамином D је 16.83 ± 5.6 ng/ml док је после завршене супституционе терапије витамином D 32.45 ± 12.7 ng/ml, што је приказано у табели 85 и графикон 22.

Табела 85. Средња вредност серумске концентрације витамина D пре и после супституционе терапије витамином D

Време супституционе терапије витамином D	Средња вредност серумске концентрације витамина D (ng/ml)	p value
пре	16.83±5.6	0.000*
после	32.45± 12.7	

*p<0.05

Графикон 22. Дистрибуција серумских концентрација витамина D пре и после супституције витамином D3



Сви испитаници су добијали препарат витамина D3 по 4000I.J./дневно у трајању од 6 односно 8 недеља сходно утврђеној инсуфицијенцији односно дефицијенцији витамина D у серуму. Није било испитаника са хиповитаминозом D хоспитализованих током летњих месеци којима је била планирана супституција витамином D у трајању од 4 недеље. У табели 86. дата је дистрибуција испитаника према дужини ординиране супституције витамином D.

Табела 86. Дистрибуција испитаника према дужини трајања супституције витамином D

Супституциона доза витамина D	Дужина трајање супституције витамином D	Број испитаника (n=94)	%
4000I.U./дневно	8 недеља	68	72.3
	6 недеља	26	27.7

Након завршене супституционе терапије витамином D, суфицијентну средњу вредност серумске концентрације витамина D >30 ng/ml имало је 48 (51%), док је осталих 46 (49%) испитаника из овог истраживања имало и даље инсуфицијентне или дефицијентне вредности витамина D у серуму, што је приказано у табели 87. Суфицијентна средња вредност концентрације витамина D у серуму за 48 (51%) испитаника износила је 44.06±8,1 ng/ml.

Табела 87. Дистрибуција испитаника пре и након супституционе терапије витамином D у односу на почетни степен хиповитаминозе D

Степен хиповитаминозе D	Број испитаника пре терапије, n (%)	Средња вредност серумске концентрације витамина D пре супституције витамином D (ng/ml)	Број испитаника после терапије, n (%)	Средња вредност серумске концентрације витамина D након супституције витамином D (ng/ml)
Тешка дефицијенција	11 (11.7)	7.50±2.2	1 (1.1)	5.90±/
Дефицијенција	57 (60.6)	15.37±2.6	13 (13.8)	17.70±2.08
Инсуфицијенција	26 (27.7)	23.95±1.9	32 (34)	26.57±3.07
Суфицијенција	/	/	48 (51.1)	44.06±8,1

Степен хиповитаминозе D: тешка дефицијенција <10 ng/ml; дефицијенција 10.1-20 ng/ml; инсуфицијенција 20.1-30 ng/ml; суфицијенција >30 ng/ml

Супституциону терапију витамином D у трајању од 8 недеља добијало је 68 испитаника и они су достигли средњу вредност серумске концентрације витамина D 30.48 ng/ml, што је приказано у табели 88. Супституциону терапију витамином D у трајању од 6 недеља добијало је 26 испитаника и они су достигли средњу вредност серумске концентрације витамина D 37.61 ng/ml, што смо приказали у табели 88. Поређењем средњих вредности серумских концентрација витамина D у односу на дужину трајање супституционе терапије витамином D (6 односно 8 недеља) и у зависности од почетног

степенa хиповитаминозе D, утврдили смо статистички значајну разлику у серумској концентрацији витамина D након завршене супституционе терапије витамином D ($p=0.015$).

Табела 88. Средња вредност серумске концентрације витамина D пре и након супституције витамином D у односу на дужину трајање супституције витамином D

Дужина трајање супституције витамином D	Број испитаника, n (%)	Средња вредност серумске концентрације витамина D пре супституције витамином D (ng/ml)	Средња вредност серумске концентрације витамина D после супституције витамином D (ng/ml)	p value
8 недеља	68 (72.3%)	14.10±3.9	30.48±11.34	0.015*
6 недеља	26 (27.7%)	23.95±.19	37.61±14.89	

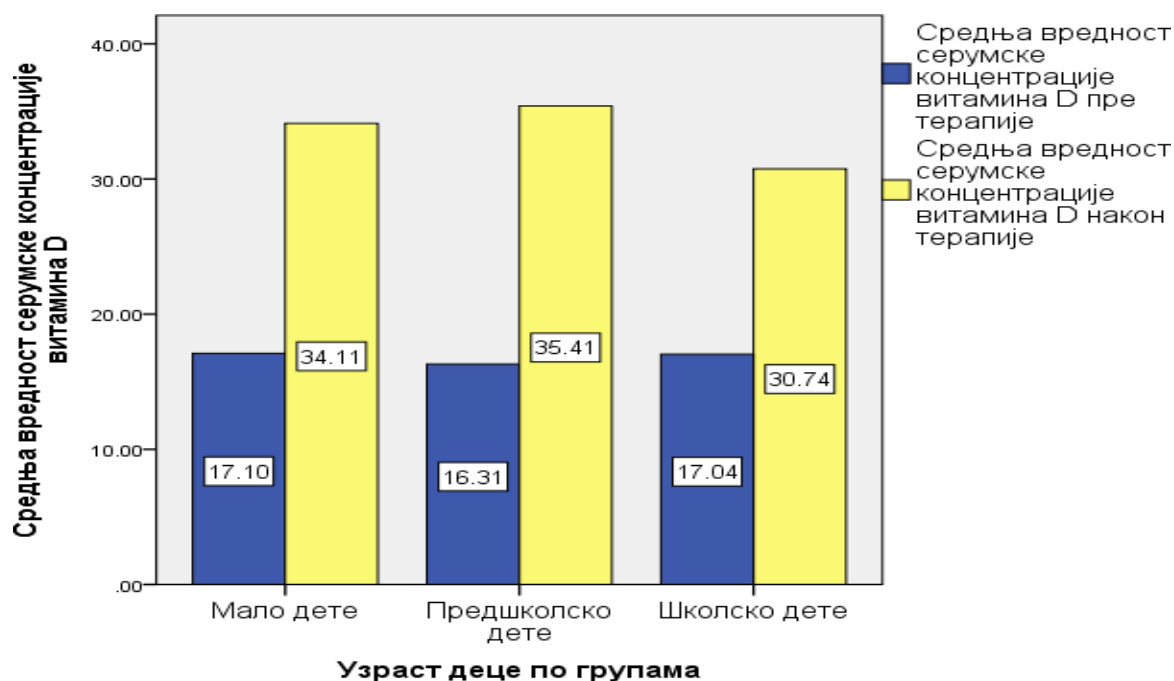
* $p<0.05$

Није утврђена статистички значајна разлика између средњих вредности серумске концентрације витамина D након завршене супституције витамином D у односу на узраст испитаника ($p=0.265$), што је приказано у табели 89 и графикону 23.

Табела 89. Средња вредност серумске концентрације витамина D пре и након завршене супституције витамином D у односу на узраст испитаника

Узраст испитаника	Број испитаника (n)	Средња вредност серумске концентрације витамина D пре супституције витамином D (ng/ml)	Средња вредност серумске концентрације витамина D након супституције витамином D (ng/ml)	p value
Мало дете	9	17.10 ± 7.2	34.11±11.63	0.265
Предшколско дете	28	16.30 ± 6.6	35.40±16.06	
Школско дете	57	17.03 ± 4.8	30.72±10.88	

Графикон 23. Средње вредности серумске концентрације витамина D пре и после супституције витамином D у односу на узраст испитаника



Нисмо уочили статистички значајну разлику у средњим вредностима серумске концентрације витамина D након супституционе терапије витамином D у односу на алергијску болест без и са коморбидитетом ($p=0.643$), што је приказано у табели 90.

Табела 90. Средње вредности серумске концентрације витамина D после супституције витамином D у односу на алергијско обољење испитаника

Алергијско обољење	Број испитаника	%	Средња вредност серумске концентрације витамина D (ng/ml)		p value
			Пре терапије	После терапије	
Астма	5	5.3	17.82±3.18	34.07±12.1	0.643
Алергијски ринитис	4	4.3	15.38±2.81	25.07±5.6	
Атопијски дерматитис	4	4.3	12.99±7.72	29.42±6.2	
Астма + Алергијски ринитис	65	69.1	18.21±5.48	33.18±12.0	
Астма + Алергијски ринитис + Мултипла алергија на храну	15	16.0	12.06±4.15	32.18±14.9	
Астма + Алергијски ринитис + Атопијски дерматитис	1	1.1	14.20±/	23.00±/	

В - ИСТРАЖИВАЊЕ СЛУЧАЈ-КОНТРОЛА (CASE-CONTROL)

Истраживање случај-контрола рађено је за испитанике који нису били укључени у интервентни део истраживања са супституцијом витамина D.

Између испитаника оболелих од алергијске болести и са суфицијентном концентрацијом витамина D у серуму и оних са хиповитаминозом D (инсуфицијенција/дефицијенција) утврђена је статистички значајна разлика у средњим вредностима серумске концентрације витамина D ($p=0.000$), што је приказано у табели 91.

Суфицијентну серумску концентрацију витамина D односно концентрацију у референтним вредностима за рахитис имала је петина тј. 82 (20.8%) испитаника оболелих од алергијске болести. Хиповитаминоза D (односно дефицијенција витамина D) је утврђена у 313 (79.2%) испитаника оболелих од алергијске болести, што је приказано у табели 91 и графиконима 24 и 25. Средња вредност серумске концентрације витамина D код оболелих од алергијске болести са суфицијентном концентрацијом витамина D је 36.22 ± 4.7 ng/ml, док код испитаника са дефицијенцијом витамина D средња вредност концентрације витамина D у серуму 15.55 ± 5.8 ng/ml.

Анализом података из нашег истраживања доказали смо да постоји корелација између хиповитаминозе D (инсуфицијенција/дефицијенција) и обољевање деце од алергијске болести ($\rho=-0.106$, $p=0.031$)

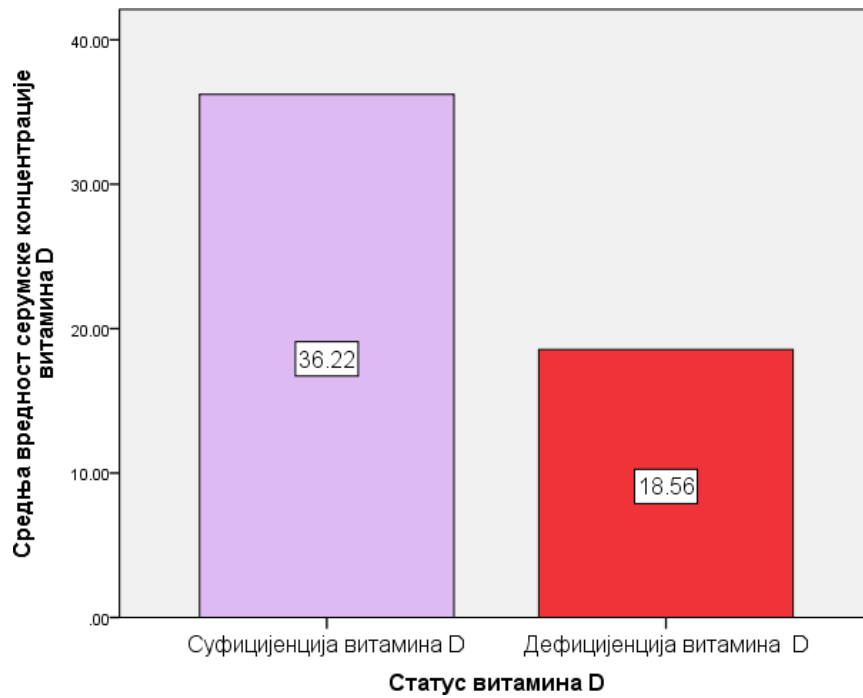
Табела 91. Дистрибуција оболелих од алергијске болести у односу на статус витамина D и средњу вредност серумске концентрације витамина D

Статус витамина D	Број испитаника	%	Средња вредност серумске концентрације витамина D (ng/ml)	p value
Хиповитаминоза (дефицијенција/инсуфицијенција витамина D)	313	79.2	15.55 ± 5.8	0.000*
Суфицијенција	82	20.8	36.22 ± 4.7	

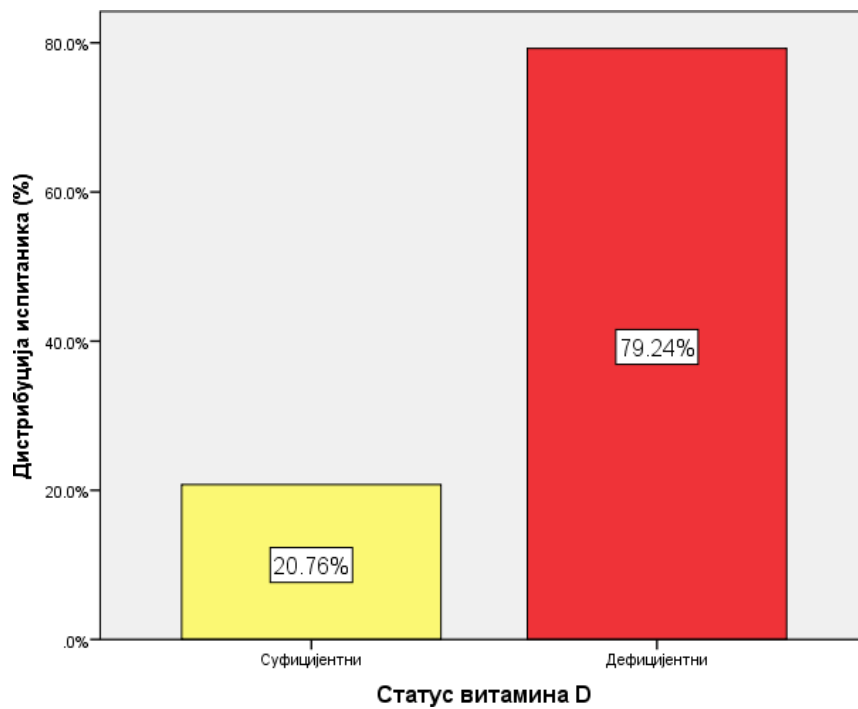
Степен хиповитаминозе D: тешка дефицијенција <10 ng/ml; дефицијенција 10.1-20 ng/ml; инсуфицијенција 20.1-30 ng/ml; суфицијенција >30 ng/ml

* $p<0.05$

Графикон 24. Средња вредност серумске концентрације витамина D у односу на статус витамина D у оболелих од алергијске болести



Графикон 25. Дистрибуција оболелих од алергијске болести у односу статус витамина D



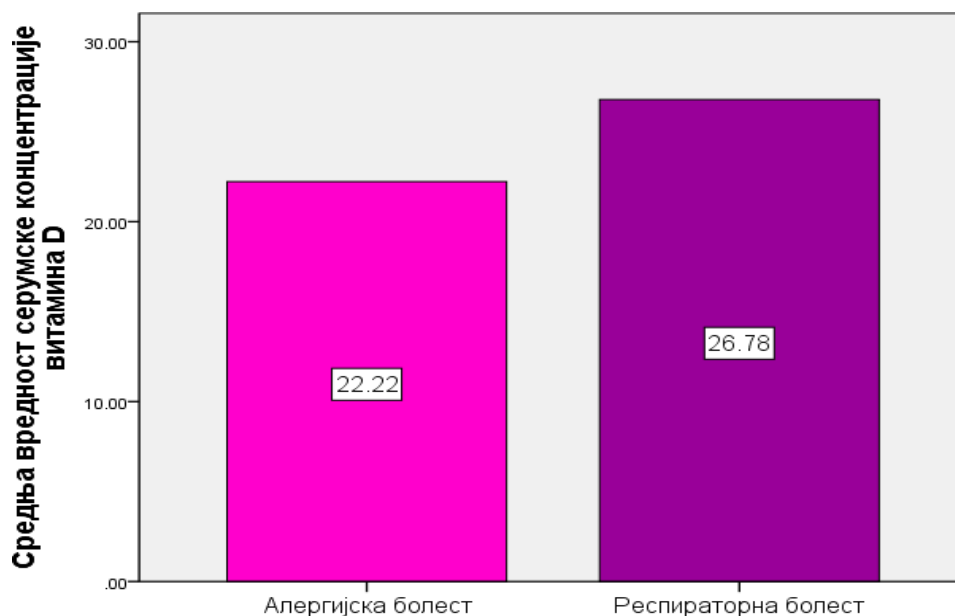
Средња вредност серумске концентрације витамина D код оболелих од алергијске болести је 22.22 ± 9.11 ng/ml за разлику од оболелих од респираторне болести 26.78 ± 12.1 ng/ml, што је статистички значајна разлика ($p=0.000$) и резултати су приказани у табели 92 и графикону 26. Средња вредност серумске концентрације витамина D утврђена код оболелих од алергијске или респираторне болести је доказ инсуфицијенције витамина D. Сnižене вредности серумске концентрације витамина D статистички значајно чећше налазимо у испитаника који имају алергијску болест у односу на испитанике који имају респираторну болест (Chi квадрат=13.232, $p=0.000$).

Табела 92. Средња вредност серумске концентрације витамина D у односу на болест испитаника

Болест испитаника	Распон серумскох концентрације витамина D (ng/ml)	Средња вредност серумске концентрације витамина D (ng/ml)	p value
алергијска	3.00-52.33	22.22 ± 9.11	0.000*
респираторна	3.0-63.49	26.78 ± 12.1	

* $p < 0.05$

Графикон 26. Средња вредност серумске концентрације витамина D код испитаника који су имали респираторну или алергијску болест



Заступљеност хиповитаминозе D у оболелих од алергијске или респираторне болести приказана је у табели 93 и графиконима 27 и 28. У оболелих од алергијске болести 202 (51.1%) испитаника има дефицијенцију витамина D, 110 (27.8%) испитаника има

инсуфицијенцију витамина D и 83 (21.0%) испитаника има суфицијентну концентрацију витамина D у серуму, за разлику од оболелих од респираторне болести где 56 (34.4%) испитаника има дефицијенцију витамина D, 48 (29.4%) испитаника има инсуфицијенцију витамина D и 59 (36.2%) испитаника има суфицијентну концентрацију витамина D тако да је разлика у заступљености дефицијенције витамина D статистички значајна ($p=0.000$).

Табела 93. Дистрибуција испитаника у односу на степен хиповитаминозе D и респираторну и алергијску болест

Статус витамина D	Болест испитаника	
	Алергијска (n=395)	Респираторна (n=163)
Дефицијенција	202 (51.1%)	56 (34.4%)
Инсуфицијенција	110 (27.8%)	48 (29.4%)
Суфицијенција	83 (21.0%)	59 (36.2%)

Степен хиповитаминозе D: тешка дефицијенција <10 ng/ml; дефицијенција 10.1-20 ng/ml; инсуфицијенција 20.1-30 ng/ml; суфицијенција >30 ng/ml

Учесталост оболевања од алергијске односно респираторне болести посматрано у односу на узраст деце је у корелацији, слабој, са средњом вредношћу серумске концентрације витамина D ($\rho=0.179^{**}$, $p=0.000$), што смо приказали у табели 94. Дистрибуција алергијске болести расте са растом детета док дистрибуција респираторне болести опада са растом детета, што је приказано у графиконима 27 и 28. Оваква расподела алергијских и респираторних болести у испитаника праћена је хиповитаминозом D односно инсуфицијенцијом витамина D за узраст од 13 месеца живота до 18 године живота. У периоду одојчета учесталост оболевања од респираторне болести праћена је хиповитаминозом D односно инсуфицијенцијом витамина D док учесталост оболевања од алергијске болести није праћена хиповитаминозом D.

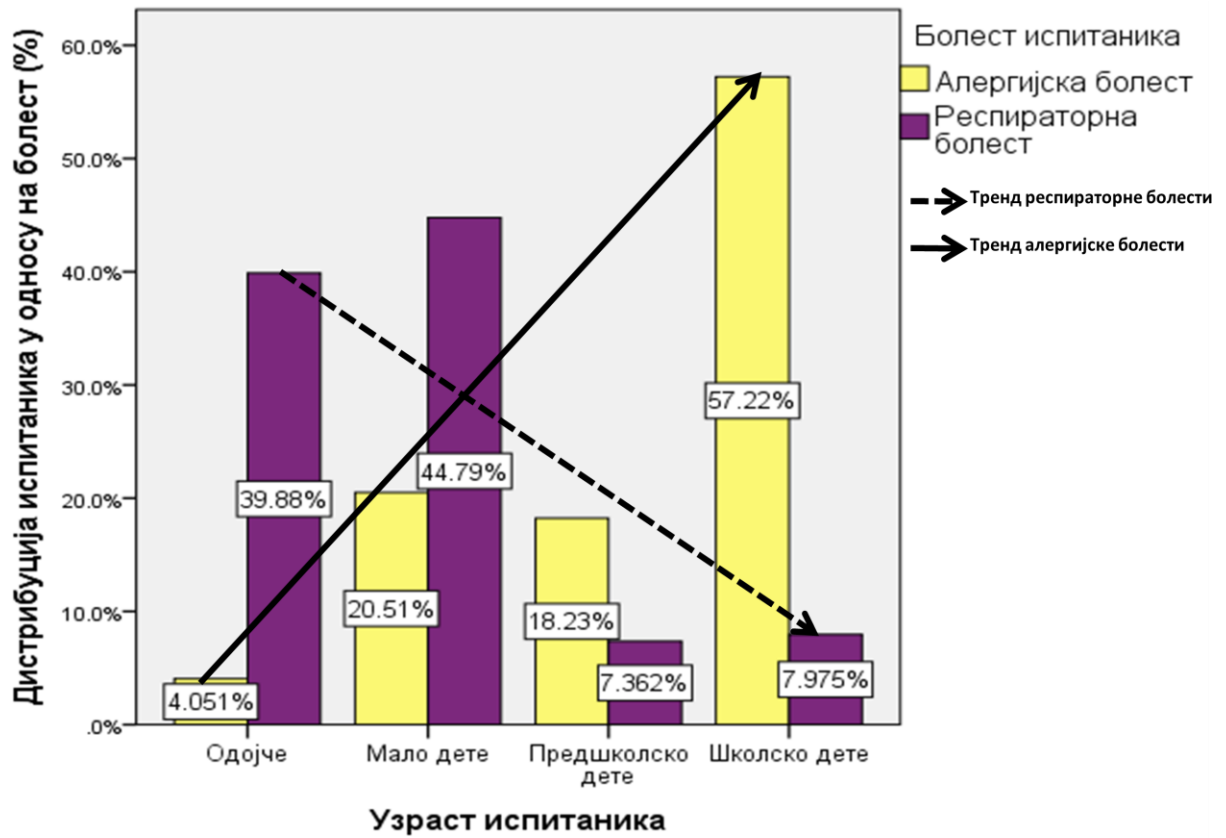
Табела 94. Дистрибуција испитаника по узрасту, болест испитаника и средњој вредности концентрације витамина D у серуму

Узраст испитаника	Болест испитаника	Број испитаника n (%)	Распон серумских концентрација витамина D (ng/ml)	Средња вредност серумске концентрације витамина D (ng/ml)	Корелација између узраст и болест (респираторна/алергијска) испитаника	
					rho	p value
Одојче	Алергијска	16 (20%)	3.0-45.89	32.35±19.55	0.179**	0.000
	Респиратона	65 (80%)	3.0-63.40	28.99±13.16		
Мало дете	Алергијска	81 (53%)	6.03-45.12	26.01±9.93		
	Респиратона	73 (47%)	5.26-50.26	26.24±11.55		
Предшколско дете	Алергијска	72 (86%)	6.22-43.98	21.70±8.30		
	Респиратона	12 (14%)	9.01-40.00	24.72±9.63		
Школско дете	Алергијска	226 (95%)	4.60-52.33	20.38±8.06		
	Респиратона	13 (15%)	10.31-43.02	20.65±9.70		

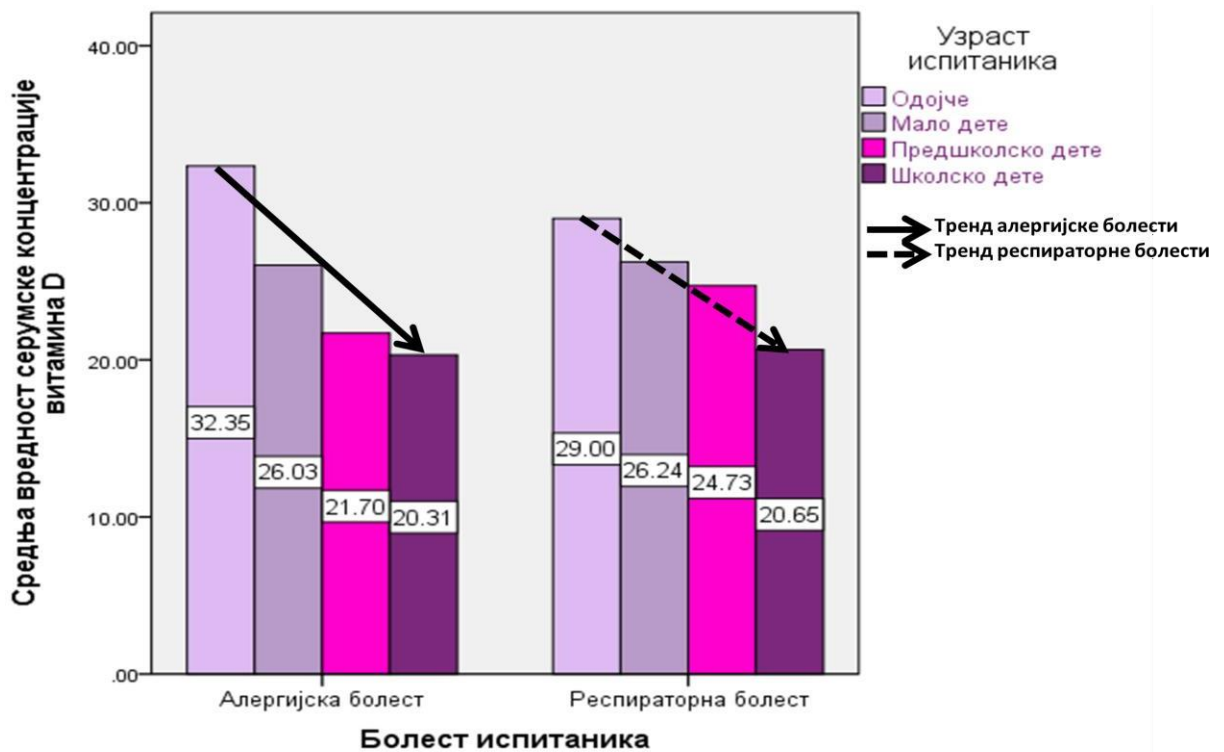
Степен хиповитаминозе D: тешка дефицијенција <10 ng/ml; дефицијенција 10.1-20 ng/ml; инсуфицијенција 20.1-30 ng/ml; суфицијенција >30 ng/ml

**p<0.01

Графикон 27. Дистрибуција испитаника у односу на узраст и болест



Графикон 28. Средња вредност серумске концентрације витамина D у односу на узраст и болест испитаника



5.ДИСКУСИЈА

Примарна улога витамина D је у одржавању хомеостазе и константне концентрације калцијума и фосфора у плазми тако што повећава њихову ресорпцију на нивоу дигестивног тракта и смањује њихов губитак на нивоу бубрега. Открићем рецептора за витамин D, као члана породице нуклеарних рецептора као и способност бројнић ћелија и ткива да синтетишу ензим *1 α -hydroxylase* започиње интересовање за витамин D и његову улогу у другим ћелијама и ткивима (78). Витамин D се сврстава у витамине иако се по бројним карактеристикама ради о хормону и дефинисан је као имунолошки модулатор. Има улогу у регулацији ћелијског раста, пролиферације и апоптозе. Бројне студије указују на велику повезаност између, с једне стране, снижене серумске концентрације витамина D и с друге стране, патогенезе и повећаног ризика од настанка акутних инфламацијских и хроничних алергијских болести, као и аутоимуних обољења. Директна веза између хиповитаминозе D и пораста преваленце алергијских болести произлази из студија које указују на неадекватан имунолошки одговор који доприноси порасту инциденце и преваленце алергијских болести.

Основни циљ ове студије био је да покаже да деца оболела од алергијских болести и акутних респираторних болести имају снижену концентрацију витамина D у серуму. Подаци добијени из ове студије показали су нам да је, независно од карактеристика болести испитаника само 25.4% испитаника имало задовољавајућу серумску концентрацију витамина D односно да је једна четвртина испитаника имала статус суфицијентни витамином D (>30 ng/ml, сходно препорукама за рахитис Ендокринолошког удружења (74) и Друштва за здравље адолесцената и медицине (106)). Серумску концентрацију витамина D мању од 30 ng/ml имало је 74.6% испитаника, тако да је 46.2% испитаника имало дефицијенцију витамина D док је 28.3% испитаника имало инсуфицијенцију витамина D (табела 5). До сличних резултата су дошли и други аутори у другим географским подручјима. Истраживање које је спровео Институт за Национално Здравље и Исхрану у периоду од 2001 до 2004 године код 9757 деце и адолесцената узраста од 1 – 21 године показало је да 9% педијатријске популације има дефицијенцију витамина D и 61% има инсуфицијенцију витамина D (79). У истраживању које су спровели *Gordon* и сарадници у 380 здраве деце, узраста 8-24 месеци афроамеричког и латинског порекла, 12.1% је имало дефицијенцију витамина D и 40% је имало инсуфицијенцију витамина D (80). У

Анкари, Турска студија спроведена на 54 новорођенчади и њихових мајки, показала је да 46% мајки и 80% новорођенчади има снижену серумску концентрацију витамина D ($<10\text{ng/ml}$) (81).

Анализом резултата које смо добили у нашем истраживању, утврдили смо да 70.7% испитаника болује од алергијске болести и 29.2% болује од акутне респираторне болест (графикон 1).

У испитаника оболелих од алергијске болести само петина (21%) има нормалну серумску концентрацију витамина D $>30\text{ ng/ml}$ (суфицијенција витамина D) док 79% испитаника има снижену серумску концентрацију витамина D $<30\text{ ng/ml}$ (табела 91). Дистрибуција испитаника оболелих од алергијске болести праћене хиповитаминозом D је следећа: 5.8% испитаника има тешку дефицијенцију витамина D, 45.3% испитаника има дефицијенцију витамина D и 27.8% испитаника има инсуфицијенцију витамина D (табела 22). Сличне резултате добили су *Bener* и сарадници у свом истраживању где 61.8% испитаника оболелих од астме има дефицијенцију витамином D (82). *Uysalol* и сарадници испитивали су утицај инсуфицијенције витамина D код 85 здраве и 85 деце оболеле од астме у Турској, узраста од 2 – 14 године и утврдили да 90.6% деце оболеле од астме има снижену серумску концентрацију витамина D $<30\text{ng/ml}$ тако да 67% има инсуфицијенцију витамина D и 29.4% има дефицијенцију витамина D (83). *Chinellato* и сарадници, истраживали су везу између серумске концентрације витамина D и плућне функције код 75 деце са астмом, узраста од 5-11 година, на северу Италије. Резултати њихове студије су показали да 53.3% испитаника има дефицијенцију витамина D и 37.3% испитаника има инсуфицијенцију витамина D (84).

У нашој студији, у групи деце оболеле од акутне респираторне болести 36.2% испитаника има нормалну серумску концентрацију витамина D $>30\text{ ng/ml}$ (суфицијенција витамина D), док 63.8% испитаника има снижену серумску концентрацију витамина D $<30\text{ ng/ml}$ тако да 7.4% испитаника има тешку дефицијенцију витамина D, 27.0% испитаника има дефицијенцију витамина D и 29.4% испитаника има инсуфицијенцију витамина D (табела 51). Сличне резултате о сниженој серумској концентрацији витамин D у деце оболеле од акутне респираторне болести, тј. бронхопнеумоније добили су *Garg* и сарадници (85). Они су испитивали везу између серумске концентрације витамина D и акутне респираторне болести у 40 деце узраста до 5 година и утврдили да 47.5% испитаника има снижену серумску концентрацију витамина D (85). Слично, у студији у северној Индији (86) од 100 испитаника (*case-*

control 50 испитаника са пнеумонијум и 50 без пнеумоније, узраста од 1 месеца до 12 година) 86.4% испитаника има дефицијенцију витамина D.

Резултати нашег истраживања показали су да постоји статистички значајна разлика у средњим вредностима серумске концентрације витамина D између испитаника оболелих од алергијске болести и оболелих од акутне респираторне болести ($p=0.000$, табела 92). Средња вредност серумске концентрације витамина D у испитаника оболелих од алергијске болести је 22.22 ng/ml, док је средња вредност серумске концентрације витамина D у испитаника оболелих од респираторне болести 27.78 ng/ml. Снижене вредности серумске концентрације витамина D статистички значајно чеће налазимо у испитаника који имају алергијску болест у односу на испитанике који имају респираторну болест (Хи квадрат=13.232, $p=0.000$). Анализом података из нашег истраживања доказали смо да постоји корелација између хиповитаминозе D (инсуфицијенција/дефицијенција) и обољевања деце од алергијске болести ($r=-0.106$, $p=0.031$). Свеукупно, добијени резултати указују да постоји повезаност и зависност повишене инциденце оболевања од алергијске болести од снижене серумске концентрација витамина D (инсуфицијенција/дефицијенција).

Дефицијенција витамина D уочена и у земљама које су близу екватора и које су богато осунчане (87). Република Србија се налази између $41^{\circ}53'$ и $46^{\circ}11'$ северне географске ширине и $18^{\circ}49'$ и $23^{\circ}00'$ источне географске дужине. Познато је да се од 35° северне географске ширине смањује број сунчаних сати од октобра до маја. Због ове чињенице наше истраживање смо спровели током сва 4 годишња доба. Независно од болести коју испољавају испитаници (респираторна/алергијска) постоји статистички значајна разлика у средњој вредности серумске концентрације витамина D у односу на месец хоспитализације ($p=0.000$, табела 20 за алергијске болести; $p=0.002$, табела 52 за респираторне болести) као и у односу на сезону хоспитализације ($p=0.000$, табела 21 за алергијске болести; $p=0.000$, табела 53 за респираторне болести). У обе групе испитаника (оболелих од алергијске / респираторне болести) најнижа средња вредност серумске концентрације витамина D забележена је код испитаника којима је била индикована хоспитализација у фебруару месецу и у току годишњег доба зима. Средња вредност серумске концентрације витамина D у фебруару месецу код испитаника оболелих од алергијске болести је 16.89 ng/ml (табела 20) док је код испитаника који су имали акутну респираторну болест 17.50 ng/ml (табела 52). Средња вредност серумске концентрације витамина D у току годишњег доба зима у деце оболеле од алергијске

болести је 18.35 ng/ml (табела 21) док је у оболелих од акутне респираторне болести 20.6 ng/ml (табела 53).

Претходна истраживања су нас подстакла да и ми испитамо разлику у средњим вредностима серумске концентрације витамина D у односу на узраст испитаника засновано на чињеници да дневне потребе за витамином D зависе од узраста, начина живота, навика у исхрани, а да са годинама опада способност организма да га синтетише. Утврдили смо да постоји статистички значајна разлика у средњим вредностима серумске концентрације витамина D сходно узрасту испитаника оболелих од алергијске болести ($p=0.000$, табела 18). Највишу средњу вредностима серумске концентрације витамина D имала су одојчад оболела од алергијске болести (32.35 ng/ml), што показује да је супституциона терапија витамином D3 од 400IU/дневно у току првих годину дана живота довољна да се постигне задовољавајућа серумска концентрација витамина D (суфицијентни статус витамина D). Најнижу средњу вредност серумске концентрације витамина D имала су школска деца (20.30 ng/ml, табела 18).

Истовремено резултати наше студије показали су да постоји статистички значајна негативна повезаност између средње вредности серумске концентрације витамина D и узрасних група испитаника оболелих од алергијске болести, односно да са узрастом деце опада средња вредност серумске концентрације витамина D ($\rho=-0.256$, $p=0.000$). До сличних резултата дошли су и *Mansbach* и сарадници (88) у истраживању које је спровео Институт за Национално Здравље и Исхрану у периоду од 2001 до 2004 године којим је показано да деце ураста од 1-5 године имају већу средњу вредност серумске концентрације витамина D у односу на децу узраста од 6-11 година. Сличне резултате су објавили и *Wang* и сарадници (89).

Утврдили смо да је учесталост обољевања од алергијске односно респираторне болести посматрано у односу на узраст деце у вези са средњом вредношћу серумске концентрације витамина D ($\rho=0.179$, $p=0.000$, табела 94). Учесталост алергијске болести расте са растом детета, док фреквенца респираторне болести опада са растом детета. Највећу фреквенцу оболевања од алергијске болести имају деца школског узраста, за разлику од одојчади која имају најнижу фреквенцу алергијске болести. Међутим, у нашем истраживању нисмо утврдили статистички значајну разлику у средњим вредностима серумске концентрације витамина D у односу на узраст испитаника оболелих од респираторне болести ($p=0.088$, табела 50), али смо утврдили

да постоји статистички значајна негативна повезаност између средње вредности серумске концентрације витамина D и узраста испитаника ($\rho=-0.226$, $p=0.002$, табела 57) што значи да са узрастом испитаника оболелих од респираторне болести опада средња вредност серумске концентрације витамина D.

У модерној цивилизацији, промена начина живота, смањен утицај инфективних узрочника на имунолошки систем, продужен боравак у затвореном простору, довео је до значајног пораста инциденце алергијских болести. Имајући у виду претходно наведене чињенице један део нашег истраживања посветили смо утицају (корелација, веза, зависност) витамина D на укупну серумску концентрацију IgE антитела и резултат алерго *Prick* кожног теста у деце са клиничком сликом алергијске болести.

Имуноглобулин E је кључан у алергијским реакцијама, но не треба заборавити да и нормална вредност укупног IgE-а не искључује постојање алергијске болести односно концентрација укупног IgE је схваћена од већине аутора као сугестивни индикатор алергијске болести. Арбитарно смо поставили граничну вредност укупног IgE 17 IU/ml као сугестивни индикатор алергијске болести. На значај укупне серумске концентрације IgE антитела као маркера алергијске сензибилизације тј. предиктора алергијске сензибилизације у деце указали су *Satwani* и сарадници у свом раду (90). На повећан ниво укупног IgE у серуму код испитаника са атопијском конституцијом (алергија на храну, атопијски дерматитис, астма, алергијски ринитис, уртикарија) указали су и *Deo* и сарадници у свом раду (91). У нашем истраживању средња вредност серумске концентрације укупног IgE у деце оболеле од алергијске болести је 316.34 IU/ml са распоном од 0.10 до 3000.00 IU/ml (табела 23). Уочили смо да постоји мала, позитивна, статистички значајна корелација између средње вредности серумске концентрације укупног IgE и клиничке карактеристике алергијске болести испитаника ($\rho=0.108$, $p=0.033$). Даљом анализом података утврдили смо да постоји и статистички значајна разлика у серумској концентрацији укупног IgE у односу на клиничке карактеристике алергијске болести ($p=0.000$). Повећане вредности укупног IgE статистички су значајно учесталије код испитаника који су имали удружене алергијске болести (коморбидитет - алергијски ринитис, атопијски дерматитис, мултипла алергија на храну) у поређењу са испитаницима оболелим од једне алергијске болести (табела 24). У исто време, овај тренд пораста укупног IgE у коморбидитету алергијских болести прати пад средње вредности серумске концентрације витамина D.

Једнофакторском анализом варијансе доказали смо статистички значајну разлику у средњим вредностима серумске концентрације витамина D у зависности од клиничке карактеристике алергијске болести и коморбидитета алергијске болести. Статистички значајна разлика у средњим вредностима серумске концентрације витамина D постоји код две групе испитаника: 1 – између испитаника који имају само астму и оних који болују од астме удружене са алергијским ринитисом ($p=0.031$) и 2 – између испитаника који болују једино од астме и оних који болују од астме удружене са алергијским ринитисом и мултиплом алергијом на храну ($p=0.019$).

Анализом података свих испитаника оболелих од алергијске болести нисмо добили статистички значајну корелацију између средњих вредности серумске концентрације витамина D и укупног IgE независно да ли су они имали једну алергијску болест или коморбидитет алергисјких болести ($\rho=-0.077$, $p=0.132$). У раду који је обухватио Италијанску децу са контролисаним астмом *Chinellato* и сарадници такође нису нашли статистички значајну повезаност између серумске концентрације витамина D и укупног IgE (92). Сличне резултате објавили су *Brehm* и сарадници у раду који је имао за циљ да утврди ефекте инсуфицијенције витамина D у Порториканске деце са астмом независно од расног порекла, атопијског статуса и дужине времена које су испитаници проводили на отвореном (93). За разлику од претходно наведених и резултата добијених у нашем раду, *Brehm* и сарадници су утврдили инверзну везу између витамина D и укупног IgE код деце са астмом на Костарики (94).

Између узраста испитаника и серумске концентрације укупног IgE у деце оболелих од алергијске болести добили смо статистички значајну позитивну повезаност ($\rho=0.339$, $p=0.000$, табела 30) тако да са узрастом испитаника оболелих од алергијске болести серумска концентрација укупног IgE расте али, истовремено, опада средња вредност серумске концентрације витамина D. Сходно овоме и претходно наведеним резултатима, утврдили смо да учесталост обољевања од алергијске болести расте са узрастом детета док дистрибуција респираторне болести опада са узрастом детета. Оваква расподела алергијских и респираторних болести у испитаника праћена је хиповитаминозом D и порастом концентрације укупног IgE у серуму.

Поред концентрације укупног IgE у серуму за потврду атопијске конституције у деце користимо и алерго *Prick* кожни тест на нутритивне и инхалаторне алергене. Алерго *Prick* кожни тест је златни стандард за потврду IgE посредоване алергијске болести, те је један од циљева у нашем раду био да се утврди да ли постоји корелација између

хиповитаминозе D и алергијске преосетљивости на нутритивне и инхалаторне алергене (циљ 4 - утицај хиповитаминозе D на алергијску сензибилизацију код деце утврђене алерго *Prick* кожным тестом). Иако су испитаници клинички испољавали алергијску болест, заступљеност позитивног односно негативног алерго *Prick* кожног теста на нутритивне и инхалаторне алергене није била иста у свим групама испитаника. Снижене вредности серумске концентрације витамина D су значајне у испитаника оболелих од алергијске болести са позитивним алерго *Prick* кожным тестом у поређењу са оболелима од алергијске болести са негативним алерго *Prick* кожным тестом (*hi* квадрат тест=8.247, $p=0.002$;

Како би смо утврдили везу између хиповитаминозе D са преосетљивошћу на нутритивне и инхалаторне алергене доказану алерго *Prick* кожным тестом појединачно смо испитивале утицај хиповитаминозе D на нутритивне и на инхалаторне алергене. Доказали смо да постоји статистички значајна, инверзна веза ($\rho = -0.129$ $p=0.019$, табела 40) и разлика у средњим вредностима серумске концентрације витамина D ($p=0.019$, табела 40) између испитаника оболелих од алергијске болести са позитивним и оних са негативним алерго *Prick* кожным тестом на нутритивне алергене, док анализирано у односу на инхалаторне алергене нема значајне везе ($\rho = 0.021$ $p=0.707$, табела 41) нити разлика у средњим вредностима серумске концентрације витамина D ($p=0.706$, табела 41). Ово нас наводи на размишљање да је позитиван алерго *Prick* кожни тест на нутритивне алергене зависан од серумске концентрације витамина D односно да серумска концентрација витамина D опредељује позитивност алерго *Prick* кожни тест на нутритивне алергене у деце са клиничком сликом алергијске болести. Да не постоји повезаност између средње вредности серумске концентрације витамина D и позитивног алерго *Prick* кожног теста у свом раду потврдили су *Beyhan-Sagmen* и сарадници (95).

Нисмо утврдили статистички значајну везу између средњих вредности серумске концентрације витамина D и средњих вредности укупног IgE у деце оболеле од алергијске болести, било да су исти имали позитиван ($\rho = -0.033$ $p=0.596$, табела 43) или негативан алерго *Prick* кожни тест ($\rho = -0.018$ $p=0.891$, табела 43) на нутритивне и инхалаторне алергене. Претраживањем доступне литературе нисмо пронашли радове који су истраживали везу између средњих вредности серумске концентрације витамина D и укупног IgE у односу на резултат алерго *Prick* кожног теста у деце са клиничком сликом алергијске болести, због чега нашу анализу сматрамо скромним доприносом науци и струци.

Да постоји јасна веза између позитивног алерго *Prick* кожног теста и повишене вредности серумске концентрације укупног IgE у испитаника са клиничком презентацијом алергијске болести потврдили су *Rasheed* и сарадници у свом истраживању (96). Резултати нашег истраживања су потврдили исто, да постоји статистички значајна везе ($\rho=-0.219$ $p=0.000$) и статистички значајна разлика ($p=0.000$, табела 42) у средњим вредностима серумске концентрације IgE између испитаника са позитивним и негативним алерго *Prick* кожним тестом на нутритивне и инхалаторне алергене у деце са клиничком презентацијом алергијске болести. На основу ових и претходно дискутованих резултата може се сугерисати да се потврда атопијског статуса у клиничкој педијатријској пракси може добити ако се у исто време анализирају следећа три резултата: средња вредност серумске концентрације витамина D, серумска концентрација укупног IgE и резултат алерго *Prick* кожног теста у деце.

Витамин D, пол и антропометријске карактеристике испитаника

У групи испитаника оболелих од алергијске болести заступљеност дечака је 58.5% и девојчица 41.5%. Утврдили смо да постоји статистички значајна разлика у средњим вредностима серумске концентрације витамина D у односу на пол испитаника ($p=0.006$, графикон 7), односно да девојчице оболеле од алергијске болести имају нижу средњу вредност серумске концентрације витамина D (20.63 ng/ml) у односу на дечаке (23.34 ng/ml, табела 15). Значајно већи број девојчица оболелих од алергијске болести има снижену вредност серумске концентрације витамина D у поређењу са дечацима (Хи квадрат=4.629, $p=0.031$)

У групи испитаника оболелих од акутне респираторне болести заступљеност дечака је 55.8% и девојчица 44.2%. Средња вредност серумске концентрације витамина D код дечака оболелих од акутне респираторне болести је 28.11 ng/ml, док је код девојчица оболелих од респираторне болести 25.10 ng/ml али разлика није значајна ($p=0.107$; графикон 15). Пропорција дечака оболелих од акутне респираторне болести са пратећом сниженом серумском концентрацијом витамина D не разликује се значајно од пропорције девојчица оболелих од акутне респираторне болести са пратећом сниженом серумском концентрацијом витамина D (Хи квадрат=1.366, $p=0.242$).

Последњих пар година како код нас, тако и широм света бележимо значајан пораст преваленце повећане телесне масе (предгојазности, гојазности) у педијатријској популацији што доводи до повећаног ризика од дијабетеса, хипертензије, кардиоваскуларних и алергијске болести. Инверзна повезаност између повећане

телесне масе и смањене серумске концентрације витамина D може се преписати депоновању витамина D у масном ткиву као липосолубилом витамину. Такође, повећан ниво лептина који настаје као резултат повећаних наслага масног ткива може да инхибира реналну синтезу активног облика витамина D. Резултати нашег истраживања су показали да у деце оболелих од алергијске болести постоји статистички значајна, инверзна, веза између средње вредности серумске концентрације витамина D и телесне масе испитаника (kg) ($\rho=-0.249$, $p=0.000$; табела 26). Снижену серумску концентрацију витамина D у испитаника са повећаном телесном масом у својим радовима наводе и *Wortsman* (97) и *Al-Agha* (98). Нисмо уочили статистички значајну везу између средње вредности серумске концентрације витамина D и телесне висине (cm) ($\rho=-0.067$, $p=0.267$) нити индекса телесне масе (kg/m^2) ($\rho=-0.078$, $p=0.199$, табела 26), у оболелих од алергијске болести.

Витамин D, биохемијске и имунолошке анализе испитаника

Снижена серумска концентрација витамина D повезује се са повећаном инциденцом како бактеријских тако и вирусних инфекција. С обзиром да су респираторне инфекције (вирусне/бактеријске) веома честе у педијатријској популацију и да су вируси често одговорни за погоршање астме у деце један део нашег истраживања посветили смо утицају хиповитаминозе D на концентрацију CRP-а и крвну слику са леукоцитарном формулом. У групи испитаника оболелих од алергијске болести нисмо уочили статистички значајну везу између средњих вредности серумске концентрације витамина D, CRP-а ($\rho=0.083$, $p=0.114$; табела 28), броја неутрофила ($\rho=-0.069$, $p=0.180$; табела 28) и броја лимфоцита ($\rho=0.069$, $p=0.183$; табела 28). Међутим, утврдили смо статистички значајну везу између средње вредности серумске концентрације витамина D и укупног броја леукоцита у деце оболеле од алергијске болести ($\rho=0.114$, $p=0.027$; табела 28). Пошто смо учинили стратификацију витамина D (тешка дефицијенција, дефицијенција, инсуфицијенција, суфицијенција) добили смо статистички значајну разлику у средњим вредностима броја леукоцита ($p<0.009$; табела 29) и средњим вредностима хемоглобина ($p<0.035$; табела 29) у односу на стратификацијом предвиђен статус витамина D у оболелих од алергијске болести. Из табеле 29 може се уочити да испитаници који си имали снижену серумску концентрацију витамина D (тешка дефицијенција, дефицијенција, инсуфицијенција) имали су ниже средње вредности укупног броја леукоцита, у односу на испитанике који су били суфицијентни витамином D, што нам може указати на околност да се са

нормалном серумском концентрацијом витамина D расте одбрана организма од патогених агенаса, захваљујући утицају витамина D на енергетски метаболизам ћелија односно на ензиме и витамин D рецепторе (VDR) лоциране у ћелијској митохондрији (99). Овај наш налаз потврђује закључак *Bradera* да серумска концентрација витамина D доприноси потенцијалу VDR да шаљу сигнале имунолошком систему (100).

У групи испитаника оболелих од акутне респираторне болести не постоји статистички значајна веза између средње вредности серумске концентрације витамина D, CRP-a, укупног броја леукоцита и елемената леукоцитарне формуле (табела 56) што је у сагласности са резултатима истраживања *Filho-a* и сарадника (101).

У испитаника оболелих од алергијске болести добили смо статистички значајну, инверзну, везу између средњих вредности серумске концентрације витамина D и имуноглобулина А ($\rho=-0.162$, $p=0.025$; табела 33) и имуноглобулина G ($\rho=-0.179$, $p=0.013$; табела 33) док веза не постоји између витамина D и имуноглобулина M ($\rho=-0.134$, $p=0.064$; табела 33). Након стратификације витамина D утврдили смо статистички значајну разлику у средњим вредностима имуноглобулина А ($p=0.038$; табела 34) и G ($p=0.028$; табела 34) у односу на статус витамина D. Између средњих вредности имуноглобулина M и статуса витамина D не постоји статистички значајна разлика у испитаника оболелих од алергијске болести ($p=0.213$; табела 34).

У групи испитаника оболелих од акутне респираторне болести анализом резултата утврдили смо статистички значајну, инверзну, корелацију између средњих вредности серумске концентрације витамина D и имуноглобулина G ($\rho=-0.236$, $p=0.022$, табела 59), али не и корелацију са имуноглобулином А и M. Након статификације витамина D, такође смо потврдили да постоји статистички значајна разлика у средњим вредностима имуноглобулина G и односу на статус витамина D ($p=0.022$, табела 60).

Претходни резултати везани за активност хуморалног имунолошког одговора показују његову зависност од серумске концентрације витамина D. У оболелих од алергијске болести хиповитаминоза D значајно доприноси порасту имуноглобулина А и G. У оболелих од акутне респираторне болести хиповитаминоза D значајно доприноси порасту имуноглобулина G.

Витамин D, плућна функција и терапија алергијске болести испитаника

У испитаника оболелих од алергијске болести анализом података из наше студије нисмо уочили статистички значајну везу између средњих вредности серумске

концентрације витамина D и параметара плућне функције (FEV1, FVC, FEV1/FVC, PEF и Росс; табела 37). Резултати добијени у нашој студији у складу су са резултатима из других студија са Коста Рике (47), Перуа (102) и Тајланда (103) где није пронађена веза између серумске концентрације витамина D и параметара плућне функције (FEV1, FVC, FEV1/FVC и %FEV1) у деце оболеле од астме. За разлику од претходно наведеног, резултати студије деце са астмом из Порторика показали су значајну везу између инсуфицијенције витамина D и сниженог *Tiffeneau*-овог индекса (FEV1/FVC) (93).

Од укупног броја испитаника оболелих од алергијске болести 66.1% је имало потребу за додатним инхалацијама краткodelујућим бета-2-агонистима, једном или више пута у току последњих годину дана (GINA критеријум неконтролисане астме (26)). Средња вредност серумске концентрације витамина D код испитаника који су имали потребу за инхалацијама краткodelујућим бета 2 агонистима последњих годину дана је 22.09 ng/ml. Сходно овоме, 33.9% испитаника није имало потребу за додатним инхалацијама и њихова средња вредност серумске концентрације витамина D 22.47 ng/ml што није статистички значајно више у поређењу са вредностима у претходно анализираној групи испитаника ($p=0.912$; графикон 13). Наши налази се подударају са налазима Jolliffe-а, да хиповитаминоза D доприноси егзацербацији астме са тешком клиничком сликом јер нема инхибиције продукције IL17A у моноцитима у периферној крви оболелих од тешке астме(104). Jolliffe и сарадници су утврдили да адекватна концентрација витамина D у серуму смањује ризик од тешке егзацербације астме у којој је неопходно лечење системским кортикостероидом.

У групи испитаника оболелих од алергијске болести у 69.1% испитаника спроведена је профилактичка терапија алергијских болести у току последњих годину дана. Средња вредност серумске концентрације витамина D у испитаника који су били на профилакси алергијске болести последњих годину дана је 21.32 ng/ml што је статистички значајно нижа вредност ($p=0.002$; табела 46) у односу на серумску концентрацију витамина D, 24.24 ng/ml, у 30.9% испитаника који нису користили профилактичку терапију. Поред статистички значајне разлике у средњим вредностима серумске концентрације витамина D ($p=0.002$; табела 46) утврдили смо и статистички значајну корелацију ($\rho=0.154$, $p=0.002$; табела 46) између испитаника који јесу и оних који нису били на профилактичкој терапији за алергијску болест током последњих годину дана. Број испитаника који имају снижену серумску концентрацију витамина D статистички је значајно већи у оних који су користили профилактичку терапију

алергијске болести него оних који нису користили профилактичку терапију алергијске болести ($\chi^2=6.009$, $p=0.014$);).

Витамин D, симптоми и микробиолошки налаз у оболелих од акутне респираторне болести

У оболелих од акутне респираторне болести (пнеумонија без пратеће бронхоопструкције и бронхопнеумонија са пратећим *wheezing bronchitis*-ом) нисмо нашли статистички значајну разлику између средњих вредностима серумске концентрације витамина D и клиничке презентације симптома (кашаљ, отежано дисање, секреција из носа, повишена температура) током хоспитализације (табела 62, 63).

Резултати ове студије нису показали статистички значајну разлику између средњих вредности серумских концентрација витамина D и микробиолошких налаза (аспираат/спутум ($p=0.464$), брис носа ($p=0.286$) и брис ждрела ($p=0.705$; табела 64, 66, 67) испитаника оболелих од запаљење плућа.

Интервентни део студије

Интервентно део студије обухватио је 94 испитаника оболелих од алергијске болести са дефицијенцијом/инсуфицијенцијом витамина D. Средња вредност серумске концентрације витамина D у свих испитаника пре почетка терапије била је 16.82 ng/mL, тако да је 11.7% испитаника имало тешку дефицијенцију, 60.0% испитаника дефицијенцију и 27.7% испитаника инсуфицијенцију витамина D (табела 69). Пре почетка супституционе терапије витамином D утврдили смо статистички значајну разлику у средњим вредностима серумске концентрације витамина D у односу на узраст испитаника ($p=0.000$; табела 70). Најнижу серумску концентрацију витамина D, пре почетка супституције, имала су предшколска деца (16.30 ng/mL; табела 70).

Не постоји статистички значајна разлика у средњим вредностима серумске концентрације витамина D у односу на индекс телесне масе испитаника оболелих од алергијске болести ($p=0.643$; табела 71) и укључених у интервентни део студије. Мада се у табели 71 уочава да гојазни испитаници имају најнижу средњу вредност серумске концентрације витамина D (15.35 ng/mL).

Такође, и овде као и резултатима из првог дела студије, доказали смо статистички значајну разлику у средњим вредностима серумске концентрације витамина D у односу

на месец хоспитализације ($p=0.000$; табела 72). Најнижу средњу вредност серумске концентрације витамина D имали су испитаници хоспитализовани у току марта месеца (10.47 ng/mL) и нисмо имали испитанике са пратећом дефицијенцијом/инсуфицијенцијом витамина D у току јуна, јула, августа и октобра месеца.

У 2013-ој години Пољски истраживачи објавили су водич за суплементацију и третман хиповитаминозе D у Централној Европи. Њихове препоруке за третман хиповитаминозе D су следеће:

- За одојчади (1-12 месеци живота) са серумском концентрацијом витамина D <20 ng/mL предложена је супституција витамином D у дози 1,000–3,000 IU/дневно и у зависности од телесне масе предложено је трајање супституције од 1 – 3 месеца
- За децу и адолесценте (2–18 година живота) са серумском концентрацијом витамина D < 20 ng/mL предложена је супституција витамином D у дози 3,000-5,000 IU/дневно и у зависности од телесне масе предложено је трајање супституције од 1 – 3 месеца (108)

Друштво за здравље и медицину адолесцената (*The Society for Adolescent Health and Medicine*) дало је препоруку да се дефицијенција код адолесцената третира са 50,000 IU/једном недељно у току 8 недеља, а инсуфицијенција третира са 1,000 IU/дневно у току 3 месеца (107). Сличне смернице 2011 године дало је и Ендокринолошко друштво (109) уз препоруку да се суплементација користи витамином D3 и исти да се узима у вечерњим сатима (110). На основу претходног наведених препорука, праћењем наше деце у клиничкој пракси и уважавајући географски положај Републике Србије, супституцију дефицијенције/инсуфицијенције витамина D спроводили смо са 4000 IU/дневно, у трајању од 4, 6 или 8 недеља сходно стратификацијом предвиђеним статусом витамина D пре почетка терапије као и сходно годишњем добу у ком је утврђен дефицит витамина D.

Пре почетка супституције 72.3% испитаника имало је дефицијенцију витамина D забележену у току зимских месеци и исти су добијали по 4000 IU/дневно витамина D3 у току 8 недеља. Пре почетка супституције 27.7% испитаника имало је инсуфицијенцију витамина D забележену у току зимских месеци и исти су добијали по 4000 IU/дневно витамина D3 у току 6 недеља (табела 88). У нашем раду није било испитаника који су имали дефицијенцију/инсуфицијенцију витамина D у току летњих

месеци па није спроведена планирана супституција витамином D3 у току 4 недеља. Резултати наше студије показале су да након супституције витамина D постоји статистички значајна разлика у средњим вредностима серумске концентрације витамина D пре и после супституционе терапије ($p=0.000$; табела 85). Средња вредност серумске концентрације витамина D након завршене супституционе терапије у свих испитаника је 32.34 ng/ml. У табели 84 можемо уочити да су девојчице имале бољи одговор на ординирану супституциону терапију, њихова средња вредност је 34.31 ng/ml док је код дечака 30.81 ng/ml, али не постоји статистички значајна разлика по полу деце ($p=0.185$; табела 84).

Након завршетка супституционе терапије витамином D3 средња вредност серумске концентрације витамина D после 8 недеља супституције је 30.48 ng/ml и после 6 недеља супституције је 37.61 ng/ml (табела 85). Поређењем средњих вредности серумске концентрације витамина D у односу на дужину трајања супституционе терапије (6 или 8 недеља везано за почетни статус дефицијенција/инсуфицијенција витамина D) добили смо статистички значајну разлику ($p=0.015$; табела 88). У исто време у табели 88 уочава се да су испитаници са дефицијенцијом витамина D (<20 ng/ml) пре супституције, постигли после супституције, граничну референтну вредност за витамин D (30 ng/ml) што сугерише да су доза од 4000 IU/дневно витамина D3 и дужина примене ове дозе (8 недеља) недовољни да се постигне суфицијентна концентрација витамина D у серуму (>30 ng/ml).

Није утврђена статистички значајна разлика у средњим вредностима серумске концентрације витамина D у односу на узраст испитаника ($p=0.265$, табела 89). У табели 89 запажамо да су испитаници у групи мало и предшколско дете постигли суфицијентну серумску концентрацију витамина D (>30 ng/ml) односно удвостручили су почетну серумску концентрацију витамина D, док су испитаници у групи школско дете постигли граничну серумску концентрацију витамина D (30.72 ng/ml).

Анализом података запажамо да нису сви испитаници оболели од алергијске болести након супституционе терапије витамином D3 постигли суфицијентну серумску концентрацију витамина D (>30 ng/ml). У табели 90 се запажа да су након супституционе терапије, инсуфицијентну серумску концентрацију витамина D достигли испитаници оболели од алергијског ринитиса (25.07 ng/ml), атопијског дерматитиса (29.42 ng/ml) и коморбидитета астме, алергијског ринитиса, атопијског дерматитиса (23 ng/ml). У групи испитаника који су били укључени у интервентни део

студије након завршене супституционе терапије витамином D само 16 (17%) испитаника је достигло серумску концентрацију витамина D $> 40\text{ng/mL}$ што указују на недовољно високу дозу витамина D3 и/или недовољну дужину супституционе терапије. Након супституционе терапије коју смо спровели према описаном режиму само половина испитаника (51.1%) је достигла суфицијентну серумску концентрацију витамина D ($>30\text{ ng/mL}$) док 48.9% испитаника одржава дефицијенцију или инсуфицијенцију витамина D (тешку дефицијенцију витамина D има 1.1% испитаника, дефицијенцију витамина D има 13.8% и инсуфицијенцију витамина D има 34.0%, што је дато у табели 87). Ово значи да је 8 недеља супституције витамином D3 недовољно да 49% испитаника са почетним дефицијентно/инсуфицијентним серумским вредностима витамина D постигне 30ng/ml витамина D у серуму.

У студији коју су спровели *Gordon* и сарадници (111), а која је обухватила 380 одојчади и мале деце узраста од 8-24 месеца и оболелих од хроничног обољења (астма, криза свести, болест српастих ћелија) праћеног дефицијенцијом витамина D ($<20\text{ ng/ml}$), лечење хиповитаминозе D спроводили су једним од следећа 3 режима: 2,000 IU/дневно витамина D2 (ергокалциферол); 50,000 IU/недељно витамина D2 (ергокалциферол); 2,000 IU/дневно витамина D3 (холекалциферол) са додатком 50mg/kg калцијума. Дужина примене једног од режима супституције витамином D је за одојчад била 6 недеља и за мало дете 3 недеље. Након завршене супституционе терапије витамином D, без обзира на избор режима супституције и избор препарата витамина D (витамин D2 или D3), утростручене су почетне серумске концентрације витамина D у испитаника који су пре супституције имали дефицијенцију витамина D (111).

Talib и сарадници (112) су поредили ефекте 3 различита режима супституције витамина D (2 високо дозна режима 50,000 IU/недељно и 5,000 IU/дневно и један ниско дозни режим 1,000 IU/дневно у току 8 недеље) као и факторе који утичу на дефицијенцију витамина D у адолесцената узраста 13–20 година са хроничним обољењем (астма, дијабетес, хипертензија, полицистични оваријални синдром). Утврђена је значајна разлика између терапијских ефеката наведена 3 режима супституције витамина D у смислу достигнуте концентрације витамина D у серуму. Оба високо дозна режима ефикасно су повећала серумску концентрацију витамина D у више од 80% испитаника, док је у ниско дозном режиму супституције витамина D 60% испитаника одржавало дефицијенцију витамина D. Суфицијентни ниво витамина D ($>30\text{ ng/mL}$) постигло је 72% односно 56% односно 2% испитаника који су третирани дозом од 50,000 IU/дневно односно 5,000 IU/дневно односно 1,000 IU/дневно (111). Резултати из

интервентног дела наше студије указују да се постиже повољнији ефекат високо дозним режимом супституције витамином D3 у оболелих од алергијске болести, што је у складу са резултатима *Taliba* (112). Спорна је дужина супституције витамином D3 у трајању од 8 недеља код испитаника који су имали дефицијентне серумске концентрације витамина D зато што они, после наведеног времена супституције, достижу серумске концентрације витамина D ниже од 40 ng/ml (просечно 30.48 ± 11.34 ng/ml).

Референтне вредности витамина D

На основу бројних доступних научних информација о значају витамина D у одвијању многобројних физиолошких процеса, као и учешћу у патогенези различитих болести и обољења постоји потреба да се утврде референтни нивои витамина D у серуму, посебно за алергијску болест и посебно за акутну респираторну болест у педијатријској популацији. Како у доступној литератури још увек нису прецизно дефинисане референтне вредности серумске концентрације витамина D за његове не-скелетне функције, као ни оптимална супституциона дозе нити дужина супституције за постизање задовољавајуће серумске концентрације витамина D један део нашег истраживања посветили смо овим питањима.

Досадашње прихваћене референтне вредности витамина D (< 20ng/ml дефицијенција, а > 20ng/ml суфицијенција витамина D) односиле су се на метаболизам костију и превенцију рахитиса код деце. Како су утврђене бројне не-скелетне активности витамина D које захтевају већу серумску концентрацију витамина D у литератури су се појавиле одступања од до сада прихваћене референтне вредности серумске концентрације витамина D сходно болести/обољењу. Аустралијски аутори (105) су објавили да минимална серумска концентрација витамина D, с циљем да оствари своје не-скелетне активности, зависи од врсте обољење (органског система). Тако да се за превенцију кардиоваскуларних болести и дијабатеса препоручује минимална серумска концентрација витамина D од 32 ng/mL, за адекватно функционисање респираторног тракта и превенцију респираторних инфекција 38 ng/mL, за малигна обољења и имуномодулаторне ефекте 40 ng/mL (105). Сличне препоруке о дефинисању статуса витамина D (дефицијенција/суфицијенција) дао је *Holick* (106), као и Друштво за здравље адолесцената и медицине (*The Society for Adolescent Health and Medicine*) (107). У 2013-ој години Европски водичи препоручили су употребу суплемената витамина D за постизање и одржавање оптималане серумске концентрације витамина D од 30-50

ng/mL (108). Америчко ендокринолошко удружене (Endocrine Society in the USA) 2011 године дало је предлог о лечењу и спречавању дефицијенције витамина D и одржавању серумске концентрације витамина D >30 ng/mL, уз пожељан опсег од 40-60 ng/mL (109). На основу ових података стратификацијски статус витамина D у нашем раду смо дефинисали као: <20 ng/mL дефицијенција, 20-30 ng/mL инсуфицијенција, >30 ng/mL суфицијенција витамина D.

Како је у нашој студији највећи број испитаника оболео од алергијске болести са пратећом дефицијенцијом/инсуфицијенцијом витамина D сматрамо да су до сада усвојене референтне вредности витамина D (везане за метаболизам костију) неадекватне као индикатор остваривања не-скелетних функција витамина D у деце, у овом случају имуномодулаторне и антиинфламаторне на респираторни систем. Резултати наше студије су показали да од укупног броја испитаника оболелих од алергијске болести само 14 (3.5%) испитаника је имало серумску концентрацију витамина D >40ng/mL што нас наводи на размишљање да се алергијска болест, између осталих ризик фактора, испољава због ниске концентрације витамина D односно неоствареног имуномодулаторног ефекта витамина D. Сходно овом размишљању даље сматрамо да је неопходно да поставимо другачије референтне вредности за серумску концентрацију витамина D везано за алергијску и/или респираторну болест у деце односно уместо 30 ng/mL да буде 40 ng/mL витамина D у серуму, чиме се придружујемо ставу Аустралијских аутора (105). Истовремено, неопходно је да дозу супституционе терапије витамином D3 одређујемо сходно узрасту, календарском месецу или годишњем добу утврђене хиповитаминозе D и клиничке слике алергијске болести без или са коморбидитетом друге алергијске болести.

6.ЗАКЉУЧЦИ

1. Хиповитаминоза D (тешка дефицијенција / дефицијенција / инсуфицијенција витамина D) утврђена је код већине испитаника (74.6%) оболелих од алергијске и /или респираторне болести док је тек сваки четврти испитаник (25.4%) имао задовољавајућу серумску концентрацију витамина D >30ng/ml, у студији на територији Централне Србије.
2. Потврђена је хипотеза 1 и 2 да постоји повезаност и зависност повишене инциденце оболевања од алергијске и/или респираторне болести од хиповитаминозе D. С тим да хиповитаминозу D значајно чећше налазимо у испитаника који имају алергијску болест него у оболелих од респираторне болести.
3. Хиповитаминоза D, независно од болести испитаника (респираторна/алергијска) постоји значајно чећше у току јесењих, зимских и пролећних месеци хоспитализације.
4. Заступљеност хиповитаминозе D расте са узрастом испитаника.
5. Потврђена је хипотеза 5 да учесталост оболевања од алергијске болести расте са растом детета док учесталост оболевања од респираторне болести опада са растом детета и ови трендови су праћени хиповитаминозом D и порастом концентрације укупног IgE у серуму испитаника.
6. У деце оболеле од алергијске болести постоји статистички значајна, инверзна, веза између хиповитаминозе D и предгојазности/гојазности.
7. Одбачена је хипотеза 4 о повезаности између хиповитаминозе D и пораста укупног IgE у серуму у деце оболелих од алергијске болести.
8. Потврђена је хипотеза 3 да је хиповитаминоза D чећше заступљена у деце оболеле од алергијске болести потврђене позитивним алерго Prick кожным тестом у односу на децу оболелу од алергијске болести са негативним алерго Prick кожным тестом.

9. Хиповитаминоза D доприноси значајној заступљености позитивног алерго *Prick* кожног теста на нутритивне алергене у деце оболеле од алергијске болести.
10. Одбачена је хипотеза 4 о значајној повезаности између средњих вредности серумске концентрације витамина D и средњих вредности укупног IgE у деце оболеле од алергијске болести, без обзира да ли је потврђена или не алерго *Prick* кожним тестом на нутритивне и инхалаторне алергене.
11. Супституциона доза од 4000 IU/дневно витамина D3 и дужина примене ове дозе (8 недеља) у току јесењих, зимских и пролећних месеци недовољни су да се постигне суфицијентна концентрација витамина D у серуму (>30 ng/ml) код 49% испитаника.
12. Неопходно је да дозу супституционе терапије витамином D3 одређујемо сходно узрасту, календарском месецу и годишњем добу у ком је утврђена хиповитаминоза D као и сходно клиничкој слици коморбидитетне алергијске болести.
13. Потврђена је хипотеза 6 да усвојене референтне вредности витамина D у серуму, везане за метаболизам костију, нису адекватан индикатор не-скелетних функција витамина D (имуномодулаторне, антиинфламаторне на респираторни систем) у деце.
14. Референтна вредност серумске концентрације витамина D везана за алергијску и/или респираторну болест у деце треба да буде 40 ng/mL, уместо 30 ng/mL.
15. Сигурна клиничка потврда атопијског статуса у деце добија се истовременом анализом следећа три резултата: средња вредност серумске концентрације витамина D, серумска концентрација укупног IgE и резултат алерго *Prick* кожног теста.

7. ЛИТЕРАТУРА

1. Norval M. A Short Circular History of Vitamin D from its Discovery to its Effects. *Res Medica*, Volume 268, Issue 2, 2005. doi:10.2218/resmedica.v268i2.1031
2. Wolf G. The Discovery of Vitamin D: The Contribution of Adolf Windaus. *American Society for Nutritional Sciences. J. Nutr.* 134: 1299–1302, 2004. PMID: 15173387.
3. DeLuca FH. History of the discovery of vitamin D and its active metabolites. *BoneKEY Reports* 3, Article number: 479 (2014) | doi:10.1038/bonekey.2013.213
4. Jankovic SM (2011). *Farmakologija i toksikologija*. 3 izdanje. Medicinski fakultet u Kragujvcu.
5. Jovičić S, Ignjatović S, Majkić-Singh N. Biochemistry and metabolism of vitamin D. *J Med Biochem* 31: 309 –315, 2012. DOI: 10.2478/v10011-012-0028-8
6. Wolpowitz D, Gilchrest BA. The vitamin D questions: How much do you need and how should you get it? *J Am Acad Dermatol* 2006;54:301-17 doi:10.1016/j.jaad.2005.11.1057
7. Hossein-Nezhad A, Holick MF. Vitamin D for Health: A Global Perspective *Mayo Clin Proc.* 2013 July ; 88(7): 720–755. doi:10.1016/j.mayocp.2013.05.011.
8. *Pedijatrija, udžbenik za poslediplomsko usavršavanje lekara*, Bogdanović R, Radlović N i saradnici. - poglavlje VIII, Ishrana i poremećaji ishrane. Beograd. 2016.
9. *Klinička pedijatrijska endokrinologija*, Zdravković DS. – poglavlje XV, Bolesti paratireoidnih žlezda. Beograd. 2001:515-545.
10. Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D. *Dermato-Endocrinology* 5:1, 51–108; January/February/March 2013; doi.org/10.4161/derm.24476

11. Naumović N. Vitamine D – physiological importance. *Med Pregl* 2010; LXIII (5-6): 301-304. Novi Sad: maj-juni.
12. Laktašić-Žerjavić N, Koršić M, Crnčevuč-Orlić Ž, Anić B. Vitamin D: vitamin prošlosti, hormon budućnosti. *Liječ Vjesn* 2011;133:194-204.
13. Roger Bouillon et al. Vitamin D and Human Health: Lessons from Vitamin D Receptor Null Mice. *Endocrine Reviews*, October 2008, 29(6):726–776
14. Hewison M, Zehnder D, Bland R, Stewart PM. 1α -Hydroxylase and the action of vitamin D. *Journal of Molecular Endocrinology* (2000) 25, 141–148
15. Williams CJB. On the use and administration of cod-liver oil in pulmonary consumption. *London Journal of Medicine*. 1849;1:1–18
16. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients*. 2013 Jul 5;5(7):2502-21. doi: 10.3390/nu5072502.
17. Baeke F, Gysemans C, Korf H, Mathieu C. Vitamin D insufficiency: implications for the immune system. *Pediatr Nephrol* (2010) 25:1597–1606. doi: 10.1007/s00467-010-1452-y
18. Kamen D L, Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. *J Mol Med (Berl)*. 2010 May ; 88(5): 441–450. doi:10.1007/s00109-010-0590-9.
19. Radović J, Marković D, Veličkov A, Đorđević B, Stojnev S. Imunomodulatorno dejstvo vitamina D. *Acta Medica Medianae* 2012, Vol.51(4) doi:10.5633/amm.2012.0409s
20. Lange NE, Litonjua A, Hawrylowicz CM, Weiss S. Vitamin D, the immune system and asthma. *Expert Rev Clin Immunol*. 2009 November ; 5(6): 693–702. doi:10.1586/eci.09.53.

21. Griffin MD, Xing N, Kumar R. Vitamin D and its analogs as regulators of immune activation and antigen presentation. *Annu. Rev. Nutr* 2003;23:117–145. doi: 10.1146/annurev.nutr.23.011702.073114
22. Mahon BD, Wittke A, Weaver V, Cantorna MT. The targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status of CD4 positive T cells. *J. Cell Biochem* 2003;89(5):922–932. doi 10.1002/jcb.10580
23. Fulhgeri G, Malinowski B, Bergmann K. Association between vitamin D deficiency and allergic diseases. *The journal of the international federation of clinical chemistry and laboratory medicine*. 2011 Jul 20;22(2):39-44. PubMed PMID: 27683389; PubMed Central PMCID: PMC4975286.
24. Osnovna imunologija. Funkcionisanje i poremećaji imunološkog sistema. Abbas AK, Lichtman AH. Poglavlje 12. Bolesti usled preosetljivosti. Drugo obnovljeno izdanje 2006-2007:193-208.
25. Nestorović B. i saradnici. Vodič kliničke prakse za dijagnostikovanje, lečenje i praćenje astme u dečjem uzrastu. Nacionalni vodič kliničke prakse. 2002, Septembar
26. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2016. Available from: www.ginasthma.org
27. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E, Robertson C; ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2007;62:758–766. doi: 10.1136/thx.2006.070169
28. Asher MI, Weiland SK. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Clinical and Experimental Allergy*, 1998, Volume 28, Supplement 5, pages 52-66
29. Živković Z, Vukašinović Z, Cerović S, Radulović S, Živanović S, Panić E at al. Prevalence of childhood asthma and allergies in Serbia and Montenegro. *World J Pediatr* 2010; 6(4): 331-336 doi:10.1007/s12519-010-0207-y

30. Stojković-Andelković A, Obradović S, Vuletić B, Radlović N: Change of bronchial hyperresponsiveness with asthmatic children. *Srp Arh Celok Lek* 2011 May-June;139(5-6):316-21.
31. Los H, Koppelman GH, Postma DS. The importance of genetic influences in asthma. *Eur Respir J*. 1999 Nov;14(5):1210-27. PMID: 10596715.
32. Thomsen SF. Genetics of asthma: an introduction for the clinician. *European Clinical Respiratory Journal* 2015, 2: 24643 doi.org/10.3402/ecrj.v2.24643
33. Ober C, Yao TC. The genetics of asthma and allergic disease: a 21st century perspective. *Immunol Rev*. 2011 Jul;242(1):10-30. doi:10.1111/j.1600-065X.2011.01029.x.
34. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 161(5), pp. 1720–1745, 2000 doi.org/10.1164/ajrccm.161.5.9903102
35. Aberle N. Pathophysiology of asthma. *Pedijatrija danas* 2005;1(2):49-61
36. Zosky GR, Berry LJ, Elliot JG, James AL, Gorman S, Hart PH. Vitamin D deficiency causes deficits in lung function and alters lung structure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 May 15;183(10):1336-43. doi: 10.1164/rccm.201010-1596OC.
37. Zosky GR, Hart PH, Whitehouse AJ, Kusel MM, Ang W, Foong RE, Chen L, Holt PG, Sly PD, Hall GL. Vitamin D deficiency at 16 to 20 weeks' gestation is associated with impaired lung function and asthma at 6 years of age. *Annals of the American Thoracic Society*. 2014;11:571–7 doi: 10.1513/AnnalsATS.201312-423OC
38. Camargo JCA, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, Rich-Edwards JW, Weiss ST, Gold DR, Kleinman K, Gillman MW. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at age 3 years. *Am J Clin Nutr* 2007;85:788–795. PubMed PMID: 17344501;

39. Devereux G, Litonjua AA, Turner SW, Craig LC, McNeill G, Martindale S et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. *Am J Clin Nutr* 2007;85:853–859. doi.org/10.1093/ajcn/85.3.853
40. Erkkola M, Kaila M, Nwaru BI, Kronberg-Kippila C, Ahonen S, Nevalainen J. et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy is inversely associated with asthma and allergic rhinitis in 5-year old children. *Clin & Exp Allergy. Clinical & Experimental Allergy*, 2009 (39) 875–882. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03234.x
41. Bantz SK, Zhu Z, Zheng T. The Role of Vitamin D in Pediatric Asthma. *Ann Pediatr Child Health*. 2015 ; 3(1). PMID: 25938135;
42. Karatekin G, Kaya A, Salihoğlu O, Balci H, Nuhoğlu A. Association of subclinical vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and their mothers. *European Journal of Clinical Nutrition* (2009) 63, 473–477; doi:10.1038/sj.ejcn.1602960;
43. Laaksi I, Ruohola JP, Tuohimaa P, Auvinen A, Haataja R, Pihlajamäki H, Ylikomi T. An association of serum vitamin D concentrations < 40 nmol/L with acute respiratory tract infection in young Finnish men. *Am J Clin Nutr*. 2007 Sep;86(3):714-7. PMID: 17823437.
44. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*. 2009 Feb 23;169(4):384-90. doi: 10.1001/archinternmed.2008.560.
45. Lange NE. Vitamin D, the immune system and asthma. *Expert Rev Clin Immunol*. 2009 November ; 5(6): 693–702. doi:10.1586/eci.09.53.
46. Mann EH, Chambers ES, Pfeffer PE, Hawrylowicz CM. Immunoregulatory mechanisms of vitamin D relevant to respiratory health and asthma. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1317 (2014) 57–69 doi: 10.1111/nyas.12410
47. Brehm JM. Serum Vitamin D Levels and Markers of Severity of Childhood Asthma in Costa Rica. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 179. pp 765–771, 2009. doi: 10.1164/rccm.200808-1361OC

48. Chinellato I. et al. Serum vitamin D levels and exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma. *European Respiratory Journal*. 2011; 37: 1366–1370 doi: 10.1183/09031936.00044710
49. Bosse Y, Maghni K, Hudson TJ. $1\alpha,25$ -dihydroxy-vitamin D₃ stimulation of bronchial smooth muscle cells induces autocrine, contractility, and remodeling processes. *Physiological genomics* 2007. 29: 161–168. doi:10.1152/physiolgenomics.00134.2006.
50. Wu AC. Effect of Vitamin D and Inhaled Corticosteroid Treatment on Lung Function in Children. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 186, Iss. 6, pp 508–513, Sep 15, 2012. doi: 10.1164/rccm.201202-0351OC
51. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N; Aria Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:S147-334. PMID: 11707753.
52. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA i sur. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008. update (in collaboration with the World Health Organization, GA (2) LEN and Aller-Gen). *Allergy* 2008; 63 (86): 8-160. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x
53. Akdis CA et al. Global atlas of allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*. 2015. Section A and B.
54. Včeva A, Zubčić Ž, Mihalj H, Mendeš T. Alergijski rinitis u djece. *Paediatr Croat*. 2017; 61 (Supl 1): 152-157
55. Min Y-G. The Pathophysiology, Diagnosis and Treatment of Allergic Rhinitis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2010 April;2(2):65-76. doi: 10.4168/aair.2010.2.2.65
56. Tian HQ, Cheng L. The role of vitamin D in allergic rhinitis. *Asia Pac Allergy* 2017;7:65-73 doi.org/10.5415/apallergy.2017.7.2.65

57. Bener A, Ehlayel MS, Bener HZ, Hamid Q. The impact of Vitamin D deficiency on asthma, allergic rhinitis and wheezing in children: An emerging public health problem. *J Fam. Community Med* 2014;21:154-61.
58. Thakkar B, Katarkar A, Modh D, Jain A, Shah P, Joshi K. Deficiency of Vitamin D in Allergic Rhinitis A Possible Factor in Multifactorial Disease. *Clin Rhinol An Int J* 2014;7(3):112-116
59. Lee SJ, Kang BH, Choi BS. Vitamin D serum levels in children with allergic and vasomotor rhinitis. *Korean J Pediatr* 2015;58(9):325-329 doi.org/10.3345/kjp.2015.58.9.325
60. JF. Salazar-Espinosa. The Atopic March. A Literature Review. *The International Journal of Medical Students*. 2014 Jul-Oct;2(3):119-24.
61. Akdis CA. Global atlas of allergy. European Academy of Allergy and Clinical Immunology. 2014. Section D. Major allergic disease.
62. Davidović M. Atopijski dermatitis kao klinički izazov. *Acta Medica Medianae* 2005, Vol. 44
63. Bieber T. Atopic Dermatitis. *Ann Dermatol*. 2010. Vol. 22, No. 2. DOI: 10.5021/ad.2010.22.2.125
64. Mesquita KC, Igreja ACSM, Costa IMC. Atopic dermatitis and vitamin D: facts and controversies. *An Bras Dermatol*. 2013;88(6):945-53.
65. Vestita M, Filoni A, Congedo M, Foti C, Bonamonte D. Vitamin D and Atopic Dermatitis in Childhood. *Journal of Immunology Research*. 2015. doi.org/10.1155/2015/257879
66. Searing DA, Leung DY. Vitamin D in atopic dermatitis, asthma and allergic diseases. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2010 Aug;30(3):397-409. doi: 10.1016/j.iac.2010.05.005.

67. Peroni DG, Piacentini GL, Cametti E, Chinellato I, Boner AL. Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D levels and severity of atopic dermatitis in children. *British Journal of Dermatology*. 2011 164,1078–1082 ;164:1078-82. doi 10.1111/j.1365-2133.2010.10147.x
68. Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, et al. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull World Health Organ* 2008; 86:408.
69. Harris M, Clark J, Coote N, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax* 2011; 66 Suppl 2:ii1.
70. Pedijatrija, udžbenik za poslediplomsko usavršavanje lekara, Bogdanović R, Radlović N i saradnici. - poglavlje XX Respiratorni sistem, Infekcije donjih delova respiratornog trakta. Beograd. 2016.
71. Haider N, Nagi AG, Khan KM. Frequency of nutritional rickets in children admitted with severe pneumonia. *J Pak Med Assoc*. 2010 Sep;60(9):729-32. PMID: 21381578.
72. Garg D, Sharma VK, Karnawat BS. Association of serum vitamin D with acute lower respiratory infection in Indian children under 5 years: a case control study. *Int J Contemp Pediatr*. 2016 Nov;3(4):1164-1169 doi.org/10.18203/2349-3291.ijcp20163141
73. Gharehbaghi MM, Ghergherechi R, Karimi B. Vitamin D Deficiency and Lower Respiratory Tract Infections in Newborn Infants. *HK J Paediatr* 2018;23:20-24
74. Michael F. et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Clin Endocrinol Metab*, July 2011, 96(7):0000–0000. doi:10.1210/jc.2011-0385
75. Kliegman R; Nelson, Waldo E. 1898-1997 Textbook of pediatrics. 19th ed. Philadelphia, PA : Elsevier/Saunders, c2011. NLM ID: 101555489
76. Hammer J, Eber E. Paediatric Pulmonary Function Testing. *Prog Respir Res*. Basel, Karger, 2005;33:94-102

77. Merkus PJ1, Arets HG, Joosten T, Siero A, Brouha M, Mijnsbergen JY, de Jongste JC, van der Ent CK. Measurements of interrupter resistance: reference values for children 3-13 yrs of age. *Eur Respir J*. 2002 Oct;20(4):907-11.
78. Baker AR, McDonnell DP, Hughes M, et al. Cloning and expression of full-length cDNA encoding human vitamin D receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85(10):3294-8.
79. Kumar J, Muntner P, Kaskel FJ, Hailpern SM, Melamed ML. Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001-2004. *Pediatrics*. 2009 Sep;124(3):e362-70. doi: 10.1542/peds.2009-0051. Epub 2009 Aug 3. PubMed PMID: 19661054; PubMed Central PMCID: PMC3749840.
80. Gordon CM, Feldman HA, Sinclair L, Williams AL, Kleinman PK, Perez-Rossello J, Cox JE. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy infants and toddlers. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008 Jun;162(6):505-12. doi: 10.1001/archpedi.162.6.505.
81. Andiran N, Yordam N, Ozön A. Risk factors for vitamin D deficiency in breast-fed newborns and their mothers. *Nutrition*. 2002 Jan;18(1):47-50. PubMed PMID: 11827764.
82. Bener A, Ehlayel MS, Tulic MK, Hamid Q. Vitamin D deficiency as a strong predictor of asthma in children. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;157(2):168-75. doi: 10.1159/000323941
83. Uysalol M, Mutlu LC, Saracoglu GV, Karasu E, Guzel S, Kayaoglu S, Uzel N. Childhood asthma and vitamin D deficiency in Turkey: is there cause and effect relationship between them? *Ital J Pediatr*. 2013 Dec 13;39:78. doi: 10.1186/1824-7288-39-78.
84. Chinellato I, Piazza M, Sandri M, Peroni D, Piacentini G, Boner AL. Vitamin D serum levels and markers of asthma control in Italian children. *J Pediatr*. 2011 Mar;158(3):437-41. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.08.043.
85. Garg D, Sharma VK, Karnawat BS. Association of serum vitamin D with acute lower respiratory infection in Indian children under 5 years: a case control study. *Int J Contemp Pediatr*. 2016 Nov;3(4):1164-1169 doi: <http://dx.doi.org/10.18203/2349-3291.ijcp20163141>
86. Jat KR, Kaur J, Guglani V. Vitamin D and Pneumonia in Children: A Case Control Study. *J Pulm Med Respir Res* 2016, 2: 004. doi: 10.24966/PMRR-0177/100004

87. Maldonado G, Paredes C, Guerrero R, Ríos C. Determination of Vitamin D Status in a Population of Ecuadorian Subjects. *ScientificWorldJournal*. 2017;2017:3831275. doi: 10.1155/2017/3831275.
88. Mansbach JM, Ginde AA, Camargo CA. Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels Among US Children Aged 1 to 11 Years: Do Children Need More Vitamin D? *Pediatrics*. 2009 November ; 124(5): 1404–1410. doi:10.1542/peds.2008-2041.
89. Wang LL, Wang HY, Wen HK, Tao HQ, Zhao XW. Vitamin D status among infants, children, and adolescents in southeastern China. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2016 Jul;17(7):545-52. doi: 10.1631/jzus.B1500285.
90. Satwani H, Rehman A, Ashraf S, Hassan A. Is serum total IgE levels a good predictor of allergies in children? *J Pak Med Assoc*. 2009 Oct;59(10):698-702. PubMed PMID: 19813686.
91. Deo SS, Mistry KJ, Kakade AM, Niphadkar PV. Relationship of Total IgE, Specific IgE, Skin Test Reactivity and Eosinophils in Indian Patients with Allergy. *JACM* 2010; 11(4): 265-71
92. Chinellato I, Piazza M, Sandri M, Peroni D, Piacentini G, Boner AL. Vitamin D serum levels and markers of asthma control in Italian children. *J Pediatr*. 2011 Mar;158(3):437-41. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.08.043.
93. Brehm JM, Acosta-Pérez E, Klei L, Roeder K, Barmada M, Boutaoui N, Forno E. et al. Vitamin D insufficiency and severe asthma exacerbations in Puerto Rican children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Jul 15;186(2):140-6. doi: 10.1164/rccm.201203-0431OC
94. Brehm JM, Celedón JC, Soto-Quiros ME, Avila L, Hunninghake GM, Forno E, Laskey D, et al. Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 May 1;179(9):765-71. doi: 10.1164/rccm.200808-1361OC.

95. Beyhan-Sagmen S, Baykan O, Balcan B, Ceyhan B. Association Between Severe Vitamin D Deficiency, Lung Function and Asthma Control. *Arch Bronconeumol*. 2017 Apr;53(4):186-191. doi: 10.1016/j.arbres.2016.09.010.
96. Rasheed SMH, Khudhair SA, AL-Fatlawi SN, Tarish HR, Hameed HG. Relationship between Total Serum IgE Level and Skin Prick Test in Patients with Symptoms of Respiratory Allergy. *Kufa journal for nursing sciences* Vol. 6 No. 3 Sep. through Dec. 2016
97. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr*. 2000 Sep;72(3):690-3. Erratum in: *Am J Clin Nutr*. 2003 May;77(5):1342. PubMed PMID: 10966885.
98. Al-Agha AE, Shaikhoon SM, Sultan MA, Alsheikh HS. Weight and Body Mass Index in Relation to Vitamin D Status in Healthy 4–13 Years Old Children in Saudi Arabia. *Research & Reviews: Journal of Medical and Health Sciences*. Volume 5. Issue 5. December, 2016
99. Campbell JM. VitaminD and the RNA transcriptome: more than mRNA regulation. *Front Physiol*. 2014 May 14;5:181. doi: 10.3389/fphys.2014.00181
100. Brader L, Rejnmark L, Carlberg C, Schwab U, Kolehmainen M, Rosqvist F, Cloetens L. et al. Effects of a healthy Nordic diet on plasma 25-hydroxyvitamin D concentration in subjects with metabolic syndrome: a randomized, [corrected] controlled trial (SYSDIET). *Eur J Nutr*. 2014 Jun;53(4):1123-34. doi: 10.1007/s00394-014-0674-3
101. Souto Filho JTD, de Andrade AS, Ribeiro FM, Alves PAS, Simonini VRF. Impact of vitamin D deficiency on increased blood eosinophil counts. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2018 Mar;11(1):25-29. doi: 10.1016/j.hemonc.2017.06.003.
102. Checkley W, Robinson CL, Baumann LM, Hansel NN, Romero KM, Pollard SL, Wise RA, et al. 25-hydroxy vitamin D levels are associated with childhood asthma in a population-based study in Peru. *Clin Exp Allergy*. 2015 Jan;45(1):273-82. doi: 10.1111/cea.12311

103. Krotrakulchai W, Praikanahok J, Visitsunthorn N, Vichyanond P, Manonukul K, Pratumvinit B, Jirapongsananuruk O. The effect of vitamin d status on pediatric asthma at a university hospital, Thailand. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2013 Sep;5(5):289-94. doi: 10.4168/aaair.2013.5.5.289.
104. Jolliffe AD, Greenberg L, Hooper LR, Griffiths JC, Camargo AC, Kerley PC, et al. Vitamin D supplementation to prevent asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *The Lancet Respiratory Medicine* 2017; 5(11):881-890. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30306-5
105. Spedding S, Vanlint S, Morris H, Scragg R. Does vitamin D sufficiency equate to a single serum 25-hydroxyvitamin D level or are different levels required for non-skeletal diseases? *Nutrients.* 2013 Dec 16;5(12):5127-39. doi: 10.3390/nu5125127.
106. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc.* 2006 Mar;81(3):353-73. PMID: 16529140
107. Society for Adolescent Health and Medicine. Recommended vitamin D intake and management of low vitamin D status in adolescents: a position statement of the society for adolescent health and medicine. *J Adolesc Health.* 2013 Jun;52(6):801-3. doi: 10.1016/j.jadohealth.2013.03.022.
108. Pludowski P, Karczarewicz E, Bayer M, Carter G, Chlebna-Sokol D, Czech-Kowalska J, et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe - recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynologia Polska.* 2013;64(4):319-27.
109. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385.
110. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, Smith CP, Bucca G, Penson S, et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a

systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2012;95:1357-64. doi:10.3945/ajcn.111.031070.

111. Gordon CM, Williams AL, Feldman HA, May J, Sinclair L, Vasquez A, Cox JE. Treatment of hypovitaminosis D in infants and toddlers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Jul;93(7):2716-21. doi: 10.1210/jc.2007-2790.

112. Talib HJ, Ponnappakkam T, Gensure R, Cohen HW, Coupey SM. Treatment of Vitamin D Deficiency in Predominantly Hispanic and Black Adolescents: A Randomized Clinical Trial. *J Pediatr*. 2016 Mar;170:266-72.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.11.025.

БИОГРАФИЈА

Рођена 27.05.1985. године у Куманову, Р. Македонија. Основну школу завршила у Куманову. Средњу медицинску школу завршила у Штипу. Носилац Вукове дипломе у средњој школи.

Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу уписала сам 2004. године, а завршила 2011. године. Докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу уписала сам 2013 године, изборно подручје - матичне ћелије у биомедицинским истраживањима. Школске 2015/2016 године уписала сам трећу годину докторских академских студија на Факултету Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, а дана 17.10.2016 године положила усмени докторански испит. Од 18.12.2012. године до 17.06.2013. године обавља сам волонтерски рад у Дому здравља Крагујевац, Станово. У оквиру израде резултата своје докторске дисертације од 17.07.2013. године волонтер у Клиничком центру Крагујевац, Клиника за Педијатрију.

БИБЛИОГРАФИЈА

1. **Dajic K**, Stojkovic N, Novkovic Lj, Vujic A, Stojkovic A. Dependence the markers of allergic status from the level of vitamin D in the serum. *Srp Arh Celok Lek.* 2019; doi:10.2298/SARH180822025D.
2. Stojkovic A, Milovanovic D, Stojanovic S, **Dajic K**, Elek Z, Vulovic M, Simovic A. The treatment of hemangioma of the larynx in children is still a dilemma. *Srp Arh Celok Lek.* 2018. doi:10.2298/SARH180209059S
3. Stojkovic A, Simovic A, Velickovic V, and **Dajic K**. The "obese asthma" in children as a distinct clinical phenotype: review. In: Prostran M. *Clinical Trials in Vulnerable Populations.* InTech Open Access Books, Health Sciences, Medicine 2018. ISBN 978-953-51-5437-2. dx.doi.org/10.5772/intechopen.70184
4. Matovic S, Milovanovic RJ, **Dajic K**, Stojkovic A and Jankovic MS. Population pharmacokinetics of 25-hydroxy vitamin D in children with asthma. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2018 Apr;56(4):169-176. DOI 10.5414/CP203091
5. Matovic S, **Dajic K**, Stojkovic A, Tomic Lucic A, Djokovic J, Jankovic S, Milovanovic J. Coherence of 25-hydroxy vitamin D serum concentration and anxiety in children with asthma. VII Serbian Congress of Pharmacy with international participation. October 10-14, 2018, Belgrade, Pharmaceutical Association of Serbia. *Arh Farm Abstract book 2018:* 68(3); 554-555.
6. Milovanovic J, **Dajic K**, Stojkovic A, Tomic Lucic A, Jankovic S, Matovic S. Screening anxiety disorders among school children with asthma. *Serbian Journal of experimental and clinical research* 2018. DOI 10.2478/sjecr-2018-00
7. Vuletić B, Stojković A, Igrutinović Z, Stanković L, Medović R, **Dajić K**, Stojković T, Janković M, Janković S, Vujić A. Pneumococcal meningitis associated with glomerulonephritis: a case report. *Vojnosanit Pregl* 2017; 74(7): 693–698. doi:10.2298/VSP150819252V
8. **Dajic K**, Velickovic V, Djurdjevic P, Simovic MA, Stojkovic KA. Allogeneic Fetal Stem Cells Transplantation to Child with Psychomotor Retardation: Case Report. *Srp Arh Celok Lek.* 2016 Jul-Aug;144(7-8):446-449 doi: 10.2298/SARH1608446D
9. R. Medovic, Z. Igrutinovic, B. Vuletic, Z. Raskovic, L. Stankovic, S. Jankovic, **K. Dajic**, M. Nikolic. Diagnosis of anemia caused by infections in children of school and preschool age. II Annual Congress of the Association for Preventive Paediatrics Serbia - UPPS with international participation. Kragujevac 2015; page 92-93.

10. R. Medovic, Z. Igrutinovic, B. Vuletic, S. Markovic, G. Kostic, L. Stankovic, S. Jankovic, T. Stojkovic, **K. Dajic**, M. Jankovic. The diagnostic dilemma: from febriles neutropenia to secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis – case report. Zbornik radova, 46 Pediatric days of Serbia with international participation. Nis 2015; page 83.

ПРИЛОГ

КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАТИКА

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА У КРАГУЈЕВЦУ

Редни број - РБ:

Идентификациони број - ИБР:

Тип документације - ТД: Монографска публикација

Тип записа - ТЗ: Текстуралништампаниматеријал

Врста рада - ВР: Докторска дисертација

Аутор - АУ: Катерина Дајић

Ментор/коментор - МН: др сци. мед. Анђелска Стојковић, ванредни професор

Наслов рада - НР: Утицај хиповитаминозе D на обољевање од алергијских болести код деце

Језик публикације - ЈП: Српски/ ћирилица

Језик извода - ЈИ: Српски/Енглески

Земља публикавања - ЗП: Србија

Уже географско подручје - УГП: Централна Србија

Година - ГО: 2019

Издавач - ИЗ: Ауторскирепринт

Место и адреса - МС: 34 000 Крагујевац, Светозара Марковића 69

Физичи опис рада - ФО: Страница 150, поглавља 7, графикана 28, табела 94

Научна област - УДК: Медицина

Научна дисциплина - ДИ: Матичне ћелије у биомедицинским истраживањима

Предметна одредница/ кључне речи - ПО: витамин D дефицијенција, дете, алергија, холекалциферол

Чува се - ЧУ: У библиотеци Факултета медицинских наука у Крагујевцу

Важна напомена- МН:

Извод - ИД:

Датум прихватања теме од стране ННВ - ДП: 31.05.2017

Датум одбране - ДО:

Чланови комисије - КО:

1. Проф. др Весна Томић Спирић – председник, ванредни професор Медицинског факултета, Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина – алергологија
2. Проф. др Биљана Љујић – члан, ванредни професор Медицинског факултета, Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Генетика

3. Проф. др Срђан Пешић—члан, редовни професор Медицинског факултета, Универзитета у Нишу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија

KEY WORDS DOCUMENTATION

UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC FACULTY OF MEDICAL SCIENCES KRAGUJEVAC

Accession number - ANO:

Identification number - INO:

Documentation type - DT: Monographic publication

Type of record - TR: Textual printed material

Contents code - CC: Ph. D. Thesis

Author - AU: KaterinaDajić, M.D.

Menthor/co-mentor - MN: Professor Anđelka Stojković, M.D. Ph. D.

Title - TI: The impact of hypovitaminosis D on the suffering of allergic diseases in children
Language of text - LT: Serbian / Cyrillic

Language of abstract: Serbian / English

Country of publication - CP: Serbia

Locality of publication - LP: Central Serbia

Publication year - PY: 2019

Publisher - PU: Author reprint

Publication place - PP: 34 000 Kragujevac, SvetozaraMarkovića69

Physical description - PD: 150 Pages, 7 Chapters, 28 Figures, 94 tables

Scientific field - SF: Medicine

Scientific discipline - SD: The stem cells in biomedical research

Subject/key words - SKW: vitamin D Deficiency, child, hypersensitivity, cholecalciferol
UDC

Holding data: Library of Faculty of medical sciences, University of Kragujevac, Serbia

Note - N:

Accepted by the Scientific Board on - ASB: 31.05.2017

Defended on - DE:

Thesis defended board (Degree/name/surname/title/faculty) - DB:

1. Prof. Dr. Vesna Tomić Spirić - President, Associate Professor of Medicine, University of Belgrade for the scientific field of internal medicine – Allergology
2. Prof. Dr. Biljana Ljujić - member, Associate Professor of Medicine, University of Kragujevac for the scientific field of Genetics
3. Prof. Dr. Srdjan Pesic - member, Professor of Medicine, University of Nis for the scientific field of Pharmacology and Toxicology

**ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ
ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Ја, Катерина Дајић, изјављујем да докторска дисертација под насловом:

УТИЦАЈ ХИПОВИТАМИНОЗЕ D НА ОБОЉЕВАЊЕ ОД АЛЕРГИЈСКИХ БОЛЕСТИ КОД
ДЕЦЕ

која је одбрањена на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу
представља оригинално ауторско дело настало као
резултат сопственог истраживачког рада.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам једини аутор наведен докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији сам извршио/ла повреду ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,
- да умножени примерак докторске дисертације у штампаној и електронској форми у чијем се прилогу налази ова Изјава садржи докторску дисертацију и истоветну одбрањеној докторској дисертацији.

У Крагујевцу, 14.10.2019 године

Катерина Дајић

потписа аутора

**ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ
ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Ја, Катерина Дајић,

дозвољавам

недозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу даначини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

**УТИЦАЈ ХИПОВИТАМИНОЗЕ D НА ОБОЉЕВАЊЕ ОД АЛЕРГИЈСКИХ БОЛЕСТИ КОД
ДЕЦЕ**

која је одбрањена на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учинити трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајно умножене примерке у електронској форми наведено докторске дисертације путем преузимања.

Овом Изјавом такође

дозвољавам

недозвољавам¹

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално- делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално- без прерада

У Крагујевцу, 14.10.2019 године

потпис аутора

¹Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

Радови који су били услов за пријаву завршене докторске дисертације

1. **Dajic K**, Stojkovic N, Novkovic Lj, Vujic A, Stojkovic A. Dependence the markers of allergic status from the level of vitamin D in the serum. *Srp Arh Celok Lek.* 2019; doi: 10.2298/SARH180822025D.
2. Stojkovic A, Milovanovic D, Stojanovic S, **Dajic K**, Elek Z, Vulovic M, Simovic A. The treatment of hemangioma of the larynx in children is still a dilemma. *Srp Arh Celok Lek.* 2018; doi: 10.2298/SARH180209059S.
3. Matovic S, Milovanovic RJ, **Dajic K**, Stojkovic A, Jankovic MS. Population pharmacokinetics of 25-hydroxy vitamin D in children with asthma. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2018;56(4):169-176.
4. Vuletić B, Stojković A, Igrutinović Z, Stanković L, Medović R, **Dajić K**, Stojković T, Janković M, Janković S, Vujić A. Pneumococcal meningitis associated with glomerulonephritis: a case report. *Vojnosanit Pregl* 2017; 74(7): 693–698.
5. **Dajic K**, Velickovic V, Djurdjevic P, Simovic MA, Stojkovic KA. Allogeneic Fetal Stem Cells Transplantation to Child with Psychomotor Retardation: Case Report. *Srp Arh Celok Lek.* 2016;144(7-8):446-449.



Original Article / Оригинални рад

Katerina Dajić¹, Nebojša Stojković², Ljiljana Novković³, Ana Vujić^{1,4}, Anđelka Stojković^{1,4,†}

Dependence the markers of allergic status from the level of vitamin D in the serum

Зависност маркера алергијског статуса од концентрације витамина Д у серуму

¹University in Kragujevac, Faculty of Medical Sciences, Department of Paediatrics, Kragujevac, Serbia;

²Paraćin General Hospital, Children's Department, Paraćin, Serbia;

³Clinical Centre of Kragujevac, Clinic for Pulmonology, Kragujevac, Serbia;

⁴Clinical Centre of Kragujevac, Pediatric Clinic, Kragujevac, Serbia

Received: August 22, 2018

Revised: January 9, 2019

Accepted: March 14, 2019

Online First: March 20, 2019

DOI: <https://doi.org/10.2298/SARH180822025D>

* **Accepted papers** are articles in press that have gone through due peer review process and have been accepted for publication by the Editorial Board of the *Serbian Archives of Medicine*. They have not yet been copy edited and/or formatted in the publication house style, and the text may be changed before the final publication.

Although accepted papers do not yet have all the accompanying bibliographic details available, they can already be cited using the year of online publication and the DOI, as follows: the author's last name and initial of the first name, article title, journal title, online first publication month and year, and the DOI; e.g.: Petrović P, Jovanović J. The title of the article. *Srp Arh Celok Lek*. Online First, February 2017.

When the final article is assigned to volumes/issues of the journal, the Article in Press version will be removed and the final version will appear in the associated published volumes/issues of the journal. The date the article was made available online first will be carried over.

† **Correspondence to:**

Anđelka STOJKOVIĆ Paediatric Clinic, Kragujevac Clinical Centre, Zmaj Jovina 30,
34000 Kragujevac, Serbia E-mail: andja410@mts.rs

Dependence the markers of allergic status from the level of vitamin D in the serum

Зависност маркера алергијског статуса од концентрације витамина Д у серуму

SUMMARY

Introduction/Objective Recent researches show a link between low vitamin D serum levels and increased prevalence of allergic disease.

The aim of this study was to show is there any dependence the markers of allergic status: skin prick test(SPT), total IgE(tIgE) and allergen specific IgE(sIgE \geq 3 class) in serum from the serum 25(OH)D (vitDs) level in children with allergic disease/s.

Methods A 150 children with allergic disease/s were enrolled in this study. The vitDs, tIgE, SPT and sIgE \geq 3 class for aeroallergens and food common allergens were assessed, simultaneously.

Results We found negative correlation between vitDs level and age groups and statistically significant positive correlation between, vitDs level and on the other side, tIgE, sIgE \geq 3 class for Hen's egg yolk and Hen's egg white. Statistically significant positive correlation was determined between vitDs level and SPT on *Dermatophagoides pteronyssinus* and negative correlation between tIgE and SPT on *Dermatophagoides pteronyssinus* as between vitDs level and sIgE \geq 3 class on mold *Cladosporium Alternaria*. We confirmed the dependence of nettle rash and comorbidity asthma from the vitamin D insufficiency and vitamin D deficiency. We did not find dependence of serum tIgE from vitDs level for whole sample.

Conclusion In order to get an adequate insight into the allergic status in children, we must take into account the pleotropic effects of vitamin D, according to which, we suggest that, in the future, the vitDs level would be determined synchronously with known markers of allergic status.

Keywords: immunoglobulin E; vitamin D; child; allergen

САЖЕТАК

Увод/Циљ Недавне студије су доказале везу између ниске серумске концентрације витамина Д и пораста преваленце алергијских болести.

Циљ овог рада је да покаже да ли постоји зависност маркера алергијског статуса: алерго Прик кожног теста (СПТ), концентрације укупног ИгЕ (уИгЕ) и концентрације алерген специфичног ИгЕ-а (сИгЕ \geq 3 класе) у серуму од серумске концентрације 25(OH)D (витДс) у деце оболеле од алергијске болести.

Метод 150 деце са алергијским болестима били су укључени у ову студију. Процењени су, истовремено, ВитДс, уИгЕ, СПТ и сИгЕ \geq 3 класе на инхалаторне и нутритивне алергене.

Резултати Утврдили смо негативну корелацију између нивоа витД и старосних група и статистички значајну позитивну корелацију између, витДс и с друге стране, уИгЕ, сИгЕ \geq 3 класе на кокошје жуманце и беланце. Статистички значајна позитивна корелација утврђена је између витДс и СПТ на кућну грињу и негативна корелација између уИгЕ и СПТ на кућну грињу као између витДс и сИгЕ \geq 3 класе на гљивицу *Cladosporium alternaria*. Потврдили смо зависност копривњаке и коморбидитетне астме од инсуфицијенције витамина Д и дефицијенције витамина Д. Нисмо нашли зависност уИгЕ од витДс за цео узорак.

Закључак Да би смо добили адекватан увид у алергијски статус деце морамо уважити плеотропне ефекте витамина Д, сходно чему предлагемо да се, у будуће, одређује витДс синхроно са познатим маркерима алергијског статуса.

Кључне речи: имуноглобулин Е; витамин Д; деца; алерген

INTRODUCTION

An allergy is a disorder caused by an abnormal reaction to a harmless substance called an allergen. The allergy may manifest as food allergy, atopic dermatitis, allergic asthma, allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, and urticaria. The prevalence of allergic disease has increased considerably during the last decades. About 30% of the population in Europe are

“attacked by allergies,” a situation with children is alarming - every third child suffers from at least one allergic disease.

Considering the pleiotropic effects of vitamin D (especially on the development of immune system tolerance and of the integrity of the epithelial barrier), recent studies have hypothesized a relationship between vitamin D and the rising incidence of allergic disease.

Markers of allergic status - skin Prick test, total and specific immunoglobulin E

Allergy skin Prick test (SPT) is the gold standard for confirmation of immunoglobulin E (IgE)-mediated allergic diseases. SPT is well reproducible, easy to perform, reliable, highly secure and more sensitive than allergen specific IgE (sIgE) [1]. SPT imperfections are many: difficult to compare results from different countries because they use different extracts, required training of staff and parents, performing a long time and in some countries SPT is considered less safe than sIgE for certain allergen. Serum sIgE emerges as an alternative test in the field of allergy diagnosis. In some countries, from the conformist reasons, it is resorting to an estimate of the atopic state in young child solely by measuring the level of sIgE (circulating IgE) for certain allergen in serum [2].

A link between vitamin D serum levels and increased prevalence of allergic disease has been proposed. Results of the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005–2006 determined consistent associations between 25(OH)D deficiency and a higher levels of IgE sensitization in children and adolescents [3].

However, there are not many studies who evaluated the relationship between serum 25(OH)D level (vitDs) and the markers of allergic status (SPT, tIgE, sIgE) in children with allergic disease/s. Since tIgE is considered as a good predictor of allergy in children, and SPT and allergen sIgE are most widely used diagnostic test in allergy, we observe the association, correlation and dependence between them (SPT, tIgE, sIgE) and vitDs level.

Vitamin D and immunomodulation related to allergy

The potential role of vitamin D on the immune system is described after the discovery of VDR on macrophages, dendritic cells, activated B and T lymphocytes, as well as the ability of these cells to express 1- α -hydroxylase [4]. Upregulation of 1- α -hydroxylase in DC is associated with the maturation process of these cells, suggesting that local production of 1,25(OH)D might serve as a negative feedback to prevent inflammation. Vitamin D inhibits the expression of inflammatory cytokines and interferons in monocytes (IL -1, IL -6, IL-8, IL -12, TNF- α). Also, vitamin D affects the cells of the humoral immune response. Inhibits the proliferation and differentiation of B cells, and thereby, indirectly affects the synthesis of immunoglobulins [5,6,7].

The aim of this study was to show is there any dependence of the markers of allergic status (SPT, tIgE, sIgE) on serum vitDs level in children with allergic disease.

METHODS

A150 children with allergic disease were included in the study to investigated the association and dependence between, on the one side, vitDs level, and on the other side, the markers of allergic status (SPT, tIgE, sIgE). The study was conducted, with permission of the Ethics Committee (01-6917/23.05.2016), at the Clinic of Pediatrics (PC), Kragujevac Clinical Center (CC), Serbia, in the period from January 2014 to June 2016.

The main criteria for patients included in the study were: 1/age 0-18 years; 2/suffering from at least one of the following diseases: asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis, urticaria, food allergies. The diagnosis was made according to the criteria defined by the protocols of GINA [8], and ARIA [9], and the World organization allergy [10]. For the classification of children, we took the diagnosis with which the children were discharged to home; 3/tIgE; 4/vitDs; 5/SPT; 6/sIgE with cut-off class three (sIgE \geq 3 class).

Allergy skin prick test (SPT)

We used allergen extract solutions manufactured by Torlak (Belgrade, Serbia) for 7 aeroallergens (animal hair—cats and dog, molds, mix tree pollens, mix ragweed pollens, house dust mites, cockroach) and 6 food allergens (hen's egg yolk, hen's egg white, cow's milk, wheat flour, soybean, peanut). The test was performed according to the European standard for SPT to inhaled and nutritive allergens and positive /negative control (histamine dihydrochloride (10 mg/ml) /physiological sodium chloride (9 mg/ml) [11]. Positive SPT was defined as a wheal diameter ≥ 2 mm above the negative control for children aged 0-3 year, and for the children aged 4 years or older wheal diameter ≥ 3 mm.

Specific immunoglobulin E in serum (sIgE)

The sIgE level was determined by using a screening method Alleisa screen (Mediwiss Analytic GmbH, Germany) that is immunoblot quantitative assessment of circulating allergen-specific IgE in serum. Tests were performed for matched panel of 17 aeroallergens (hair cat and dog E1_E5, Cladosporium Alternaria M2_M6, Penicillium Aspergillus M1_M3, maple pollen T1_T11, poplar T14, alder T2, birch T3, beech T5, ash T15, ragweed pollen W1_W2, Dermat. pteronyssinus D1 and cockroach I6) and 8 food allergens (hen's egg yolk F75, hen's egg white F1, wheat flour F4, soybean F14, peanuts F13, lactalbumin alpha F76, lactalbumin beta F77, casein F78). The sIgE level ≥ 3.5 IU/ml or ≥ 3 class for certain allergen was adopted as an indicator of convincing allergic sensitization.

Serum measurements of total IgE and vitamin D

Total serum IgE was determined by using the electrochemiluminescence immunoassay (Cobas E 411) and was constituted in IU/ml. Measurements of vitamin D level was performed using electro-chemiluminescence binding assay (ECLIA) for the in-vitro determination of total 25(OH)D on Cobas®e 601 analyser (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). VitDs were categorized into three vitamin D status: sufficient (≥ 30 ng/ml), insufficient (20-30 ng/m), and deficient (< 20 ng/ml) [12].

Statistical analysis

Statistical data processing was performed using standard statistical software IBM SPSS statistic version 20. We used descriptive statistical methods for continuous variables: mean, standard deviation. The correlation were assessed by Spearman rank correlation. In order to test the hypothesis of the mean values, we used nonparametric tests, for comparison between two groups of Mann-Whitney-U tests and for comparing between three or more groups Kruskal-Wallis test followed by Bonferroni post hoc test for multiple comparison between subgroups. P-values <0.05 were considered statistically significant.

RESULTS

From 150 patients enrolled in this study 86 patients were boys (56.0%) and 66 (44.0%) were girls. The age groups range from 1 months to 17 years old, with the mean age of 7.11 ± 3.8 years. A 47 (31.7%) patients had a positive history of allergic disease in the mother and 33 (22.0%) in the father. A 122 patients (81.3%) had positive SPT. A 86 (57.3%) patients had increased serum sIgE ≥ 3 class at least one of the tested allergens. The mean value of total serum IgE was 327.42 ± 533.56 IU/ml. The mean level of vitDs was 20.44 ± 8.26 ng/ml. Established vitamin D statuses were deficiency (<20 ng/ml) in 56.0% of the patients with mean value 14.46 ± 3.5 , then insufficiency (20-30 ng/ml) in 31.3% of the patients with mean value 24.88 ± 2.9 , and sufficiency (>30 ng/ml) in 12.7% of the patients with mean value 35.87 ± 4.0 .

Table 1 represents the mean value of tIgE and vitDs according to age groups. We found a statistical significant difference in vitDs level between age groups ($p=0.009$). Also, there is a statistical significant difference in tIgE between age groups ($p=0.004$).

Table 2 shows the correlation between age groups, tIgE and vitDs level. We found significant positive correlation between age groups of the participants and tIgE ($p=0.000$). Also we found negative correlation between vitDs level and age groups of the participants ($p=0.030$).

Table 3 represents correlation between vitamin D status in patients with allergic disease and one of markers of allergic status. Here, we can see that there is significant positive

correlation between vitamin D status and SPT to aeroallergens ($p=0.016$). Also, we found significant positive correlation between vitamin D status and sIgE ≥ 3 class to aeroallergens ($p=0.004$).

In consideration of immunomodulatory effects of vitamin D in allergic disease we observed the correlation between tIgE and vitDs level in patients with allergic disease. In our study we found significant negative correlation between tIgE and vitDs level in patients with nettle rash ($p=0.000$) and in patients with comorbidity asthma with atopic dermatitis ($p=0.000$). Results of correlation between vitDs level and tIgE level in allergic diseases are shown in Table 4.

Table 5 represents the frequency of different allergic diseases in our patients with vitDs level, tIgE level, sIgE ≥ 3 class on different allergens and SPT on different allergens. Also we did not find significant difference in the incidence of some allergic disease between boys and girls ($p=0.953$). There is significant difference of tIgE level in different allergic diseases ($p=0.000$). When it comes to aeroallergens, we observed that the most of the patients were highly sensitive (sIgE ≥ 3 class) to dust mite, mold and tree pollens. The analysis of the children's sensitivity to mold from the air (*Cladosporium alternaria* –M2_M6, *Penicillium aspergillus*–M1_M3) is shown as the common result.

As regards to food allergens, the most patients were highly sensitive to soybean and peanuts. Also, we can consider an increased expression of sIgE in the patients with allergic rhinitis (alone) as and in patients with, comorbidity asthma with allergic rhinitis, then comorbidity asthma with allergic rhinitis and atopic dermatitis, then comorbidity asthma with allergic rhinitis and food allergy. Also, we observed that the patients who had asthma with the associated allergic disease manifested highly sensitivity confirmed by SPT. There was no significant difference in vitDs level in different allergic diseases ($p=0.149$). At the same time, there was a significant difference in vitDs level among children who had only one allergic disease and those with asthma comorbidity ($p=0.005$). The mean serum 25(OH)D level in children who had only one allergic disease was 24.15 ± 9.3 ng/ml. Contrary to this, children with asthma comorbidity (with one or more allergic diseases) had lower mean serum 25(OH)D level 19.13 ± 7.4 ng/ml.

Table 6 gives the correlation analysis between serum tIgE(IU/ml) and sIgE ≥ 3 class on certain aeroallergens as and, between sIgE ≥ 3 class on certain aeroallergens and vitDs level.

We found a significant positive correlation between serum tIgE(IU/ml) and sIgE \geq 3 class on the next allergens: *derm. pteronyssinus* (p=0.004), mold *Penicillium aspergillus* (p=0.001), three pollens-ash tree (p=0.001), and cockroach (p=0.041), as between serum sIgE \geq 3 class on animal hair (cat and dog) and vitDs level (p=0.008). The negative correlation determined between vitDs level and serum sIgE \geq 3 class on mold *Cladosporium Alternaria* and (p=0.001).

Table 7 represents the correlation analysis between serum tIgE and sIgE \geq 3 class on food allergen as between serum sIgE \geq 3 class on food allergen and vitDs level. Here, we found the statistical positive correlation between serum tIgE and sIgE \geq 3 class on certain food allergen for hypersensitivity on: alfa-lactoglobulin (p=0.007), hen's egg yolk (p=0.000), hen's egg white (0.048). Likewise, we found the significant positive correlation between vitDs level and serum sIgE \geq 3 class on hen's egg yolk (p=0.000), hen's egg white (0.050).

We found a significant negative correlation between serum tIgE and SPT on *derm. pteronyssinus*(p=0.000) and three pollen (p=0.001), which we shown in table 8. We did not find significant correlation between serum tIgE and SPT on food allergens. We represented this results in table 9. By analysis, we found positive correlation and dependence of, only, SPT to *derm. pteronyssinus* from vitDs level (p=0.050) and we didn't find the correlation and dependence of other SPT to aero- and food allergens from vitDs level.

DISCUSSION

An increasing incidence of allergic disease during the past 30 years sets the need to seek laboratory parameters that are useful in diagnosing of allergic disease. Park at al. in their study showed that the serum total IgE level is a good predictor of allergy in children [13]. Several papers indicated a problem of discrepancy between the results obtained to an SPT and allergen sIgE. Schoos at al. determined bad or moderate degree of agreement between the results obtained from SPT and sIgE for a certain allergen and shows that this ratio is deteriorates with age of the child [14]. According to this Norwegian authors suggested that is necessary to use complementary SPT and allergen sIgE, but not interchangeably, especially in young children (0-2 years) child [14]. Regarding to the role of vitamin D in the regulation of the immune system, vitamin D status can be one of the effective factors in the reactivity of the certain allergen. Studies conducted by Kolokotroni at al. indicated that serum level of vitamin D is positively associated with tIgE level and sIgE on *Dematophagoides farina* in

Cyprus children [15]. In our study, we found a negative correlation between vitDs level and on the other side, tIgE and sIgE \geq 3 class to aeroallergens, as between vitDs level and sIgE \geq 3 class on mold *Cladosporium Alternaria* and finally, a statistically significant positive correlation between vitDs level and sIgE \geq 3 class to animal hair (cat and dog), which we consider as between each other dependence. Likewise, related to food allergens, we found a statistically significant positive correlation between vitDs level and on the other side, tIgE, and sIgE \geq 3 class on Hen's egg yolk and Hen's egg white ($p=0.006$), which we consider as between each other dependence.

Several studies investigated the relationship between vitamin D deficiency and allergic diseases. The conclusions of this studies were that low level of vitamin D is associated with increased incidence of allergies and asthma [16, 17, 18]. Poole and al. in their study conducted on infants, showed that vitamin D insufficiency is associated with an increased risk of challenge proven peanut/egg allergy [19]. Quirk at al. suggest that vitamin D deficiency increases the risk of sensitization to food allergens particularly to milk and wheat

1. In our study, we found a statistically significant correlation between nettle rash and comorbidity asthma (with one or more allergic diseases) and lower mean vitDs level ($p=0.005$), what we consider as between each other dependence.

We found a statistically significant difference in serum vitD level according to SPT in children with allergic disease ($p=0.050$). The mean value of 25(OH)D level in children with positive SPT was 19.77 ± 7.91 ng/ml in serum. The children with negative SPT had a mean value of 25(OH)D level 23.34 ± 9.2 ng/ml in serum. From this result, we can remark that the high frequency of positive SPT (81.3%) in children with allergic disease means high frequency of vitamin D insufficiency and vitamin D deficiency which leads us to conclude that there is dependence between these two variables.

In our study we did not find correlation between serum tIgE and vitDs level ($\rho=-0.126$, $p=0.126$). But, there is a trend that the mean value of vitDs level decreased with age, while the serum concentration of total IgE increased with age. When we did separately correlations between serum tIgE and vitDs in the individually allergic disease, we noticed a significant negative correlation between them in children who had nettle rash ($p=0.000$) and asthma comorbidity with atopic dermatitis ($p=0.000$).

We found statistically significant differences in serum tIgE between boys and girls ($p=0.004$). The mean total serum IgE in boys was higher, 383.35 ± 519.91 IU/ml, than in girls, 256.23 ± 546.11 IU/ml. Simultaneously, there is a statistically significant differences in serum 25(OH)D level between boys and girls ($p=0.020$) so they maintain the same parity (21.98 ± 8.9 vs 18.47 ± 6.9 ng/ml).

There was a statistically significant difference between child's age and positive/negative SPT ($p=0.004$). The mean age of children who had positive SPT was 7.5 ± 3.8 years and of children who had negative SPT was 5.1 ± 3.1 years. Also, we found a statistically significant difference between child's age and increased sIgE ≥ 3 class ($p=0.004$) (7.8 ± 3.3 vs 6.0 ± 4.2 years).

CONCLUSION

We found the significant dependence of positive SPT and high serum sIgE ≥ 3 class to certain allergens from the low serum 25(OH)D level (insufficiency or deficiency) which means that vitD contributes to reactivity to a certain allergen. We remarked the increased tendency to allergies and, simultaneously, low level of vitamin D with child's age. Also, we confirmed the dependence of comorbidity asthma from hypovitaminosis D. We noticed a significant dependence of serum tIgE from the vitDs in children who had nettle rash or with comorbidity of asthma and atopic dermatitis. We did not find the correlation between serum tIgE level and vitD level for the whole group of participants. Children with hypovitaminosis D have presented a more pronounced tendency to one or more allergic diseases.

Our findings suggest that the vitDs level would be determined synchronously with known markers of allergic status with the goal of precisely determining the child's allergic status. Perhaps correction of hypovitaminosis D would affect the decrease in the prevalence of allergic diseases. How we should be able to get full insight into the allergic status of children, in the future, we need to manage more investigation into the relationship between serum 25(OH)D level, tIgE level, sIgE ≥ 3 class and SPT.

Conflict of interest: None declared

REFERENCES

1. Bogomolov AE. Disagreement between skin prick test and specific IgE levels in patients with respiratory allergy (literature review and our own research data). *Астма та алергія*, 2015;3:51–5.
2. Chauveau A, Dalphin ML, Kaulek V, Roduit C, Pugin A, von Mutius E, et al. Disagreement between Skin Prick Tests and Specific IgE in Early Childhood. *International Archives of Allergy and Immunology* 2016;170(2):69–74. doi: 10.1159/000446776.
3. Sharief S, Jariwala S, Kumar J, Muntner P, Melamed ML. Vitamin D levels and food and environmental allergies in the United States: Results from NHANES 2005–2006. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011;127(5):1195–1202. doi:10.1016/j.jaci.2011.01.017.
4. Radović J, Marković D, Veličkov A, Đorđević B, Stojnev S. Imunomodulatorno dejstvo vitamina D. *Acta Medica Medianae*. 2012; 51(4) doi:10.5633/amm.2012.0409s
5. Ando, E., Morisaki, N., Asakura, K., Sasaki, S., Fujiwara, T., & Horikawa, R. (2018). Serum 25-hydroxyvitamin D levels showed strong seasonality but lacked association with vitamin D intake in 3-year-old Japanese children. *British Journal of Nutrition*. 2018;120(9):1034–1044. doi:10.1017/S0007114518002258.
6. Wu S, Zhang Y, Lu R, et al. Intestinal epithelial vitamin D receptor deletion leads to defective autophagy in colitis. *Gut* 2015;64:1082–1094. dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307436.
7. Brett NR, Lavery P, Agellon S, et al. Vitamin D Status and Immune Health Outcomes in a Cross-Sectional Study and a Randomized Trial of Healthy Young Children. *Nutrients*. 2018;10(6):680. doi:10.3390/nu10060680.
8. 2018 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available from www.ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/
9. Brozek LJ, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines—2016 revision. *J Allergy clin immunol*. 2017; 140(4):951–8. dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2017.03.050.
10. Simons FER, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, Thong BY, Worm M et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organization Journal* 2015; 8:32. doi:10.1186/s40413-015-0080-1
11. Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, Bresciani M, Burbach G, Darsow U, et al. The skin prick test – European standards. *Clinical and Translational Allergy*. 2013;3:3. doi:10.1186/2045-7022-3-3.
12. Pludowski P, Holick FH, Grant WB, Konstantynowicz J, Mascarenhas MR, Haq A, et al. Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018; 175:125–35. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.01.021.
13. Park HJ, Kim EJ, Yoon D, Lee JK, Chang WS, Lim YM, Park JW, Lee JS. Prevalence of Self-reported Allergic Diseases and IgE Levels: A 2010 KNHANES Analysis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017 Jul;9(4):329–339. doi.org/10.4168/aaair.2017.9.4.329.
14. Schoos AM, Chawes BL, Følsgaard NV, Samandari N, Bønnelykke K, Bisgaard H. Disagreement between skin prick test and specific IgE in young children. *Allergy*. 2015; 70(1):41–8. doi: 10.1111/all.12523
15. Kolokotroni O, Middleton N, Kouta C, Raftopoulos V, Yiallourous PK. Association of serum vitamin D with asthma and atopy in childhood: review of epidemiological observational studies. *Mini Rev Med Chem*. 2015;15:881–99. doi: 10.2174/1389557515666150519105541.
16. Igde M, Baran P, Oksuz B G, Topcuoglu S, Karatekin G. Association between the oxidative status, Vitamin D levels and respiratory function in asthmatic children. *Niger J Clin Pract* 2018;21:63–68. DOI: 10.4103/njcp.njcp_373_16.
17. Hibbs AM, Ross K, Kerns LA, et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Recurrent Wheezing in Black Infants Who Were Born Preterm: The D-Wheeze Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;319(20):2086–2094. doi:10.1001/jama.2018.5729.
18. Chen Y, Xu T. Association of vitamin D receptor expression with inflammatory changes and prognosis of asthma. *Exp Ther Med*. 2018;16(6):5096–5102. doi: 10.3892/etm.2018.6867.
19. Poole A, Song Y, Brown H, Hart PH, Zhang GB. Cellular and molecular mechanisms of vitamin D in food allergy. *J Cell Mol Med*. 2018;22(7):3270–3277. doi: 10.1111/jcmm.13607.
20. Quirk SK, Rainwater E, Shure AK, Agrawal DK. Vitamin D in atopic dermatitis, chronic urticaria and allergic contact dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12(8):839–47. doi:10.1586/1744666X.2016.1171143.

Table 1. Mean value of total IgE and vitamin D according to age groups

Age group (years)	Total IgE (IU/ml)	Vitamin D (ng/ml)
0–12 months (n=7; 4.7%)	71.09±96.8	35.38±10.3
13–24 months (n=18; 12.0%)	131.89±314.6	23.24±10.5
3–5 years (n=26; 17.3%)	199.64±263.2	20.10±8.1
6–11 years (n=79; 52.7%)	399.64±64	18.94±6.7
12–18 years (n=20; 13.3%)	473.97±520.2	19.02±5.6

Paper accepted

Table 2. Correlation between age groups (years), total IgE and serum 25(OH)D level

	total IgE (IU/ml)	Correlation between age years and total IgE		Vitamin D (ng/ml)	Correlation between age years and vitamin D	
		*rho	p value		*rho	p value
Age years	327.42±533.56	0.314**	0.000	20.44±8.2	-0.178*	0.030

*p<0.05;

**p<0.001

Table 3. Correlation between vitamin D status and one of allergy screening tests

Allergy screening Tests	Vitamin D status			Statistical correlation	
	Deficiency (n=84)	Insufficiency (n=47)	Sufficiency (n=19)	*rho	p value
Positive skin test to food allergens (n=71)	45 (53.6%)	18 (38.3%)	8 (42.15%)	0.130	0.112
Negative skin test to food allergens (n=79)	39 (46.4%)	29 (61.7%)	11 (57.9%)		
Positive skin test to aeroallergens (n=106)	65 (77.4%)	32 (68.1%)	9 (47.4%)	0.196*	0.016
Negative skin test to aeroallergens (n=44)	19 (22.6%)	15 (31.9%)	10 (52.6%)		
Positive sIgE to food allergens (n=30)	17 (20.2%)	11 (23.4%)	2 (10.5%)	0.031	0.703
Negative sIgE to food allergens (n=120)	67 (79.8%)	36 (76.6%)	17 (89.5%)		
Positive sIgE to aeroallergens (n=79)	50 (59.5%)	28 (59.6%)	1 (5.3%)	0.234**	0.004
Negative sIgE to aeroallergens (n=71)	34 (40.5%)	19 (40.4%)	18 (94.7%)		

Vitamin D statuses: sufficient (≥ 30 ng/ml), insufficient (20–30 ng/m), and deficient (< 20 ng/ml)

* $p < 0.05$;

** $p < 0.001$

Table 4. Correlation between serum 25(OH)D level and total IgE in allergic disease

Allergic disease	Parameters			
	Total IgE (IU/ml)	Vitamin D (ng/ml)	Spearman's correlation	p value
Asthma	27.95±14.2	26.17±10.7	0.700	0.188
Allergic rhinitis	127.99±305.2	22.16±8.6	-0.277	0.251
Atopic dermatitis	45.53±75.1	31.16±11.6	0.607	0.148
Nettle-rash	181.37±279.7	20.0±3.6	-1.000**	0.000
Food allergy	55.85±78.2	22.06±6.7	0.100	0.873
Asthma + comorbidities				
Allergic rhinitis	253.99±461.4	18.70±6.7	-0.009	0.951
Atopic dermatitis	267.76±333.4	21.55±14.1	-1.000**	0.000
Allergic rhinitis + atopic dermatitis	466.16±560.9	21.10±10.3	0.273	0.446
Rhinitis allergic + food allergy	538.0±665.1	19.05±7.3	-0.067	0.643

**p<0.001

Table 5. Features and findings in children suffer from allergic disease/s

Allergic disease/s	Sex M/F	Total IgE (IU/ml)	Vitamin D (ng/ml)	Specific IgE (IU/ml)												Skin Prick Test	
				Aeroallergens					Food allergens					Aeroallergens P/N	Food alle. P/N		
				D1	E1-E5	M2-M6, M1-M3	TP	I6	F2	F75	F1	F4	F14	F13			
Asthma	4/1	27.95±14.2	26.17±10.7	0.03±0.06	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01±0.0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	3/2	3/2	
Allergic rhinitis	11/8	127.99±305.2	22.16±8.6	1.74±5.9	0.43±1.5	0.87±3.2	2.49±10.4	0.52±2.0	0.15±0.2	0.02±0.0	0.05±0.1	0.79±3.2	0.27±1.0	0.62±2.2	10/9	3/16	
Atopic dermatitis	3/4	45.53±75.1	31.16±11.6	0.00	0.03±0.0	0.05±0.1	0.02±0.06	0.00	0.10±0.1	0.00	0.16±0.4	0.42±0.9	0.00	0.09±0.2	4/3	4/3	
Nettle-rash	2/1	181.37±279.7	20.0±3.6	0.05±0.0	0.09±0.1	0.15±0.2	0.06±0.1	0.00	0.37±0.6	0.01±0.0	0.95±1.5	0.03±0.0	4.5±7.9	0.62±1.0	0/3	0/3	
Food allergy	1/4	55.85±78.2	22.06±6.7	0.43±0.6	0.11±0.2	0.23±0.2	0.04±0.0	0.00	0.11±0.2	0.02±0.0	0.28±0.6	0.58±1.3	1.97±4.3	0.38±0.5	4/1	3/2	
Asthma + comorbidities																	
Allergic rhinitis	25/21	253.99±461.4	18.70±6.7	6.39±14.0	0.15±0.7	0.99±4.3	1.04±4.4	0.26±1.0	0.26±0.4	0.41±2.6	0.17±0.4	0.49±1.9	0.39±1.9	4.43±20.6	33/13	21/25	
Atopic dermatitis	1/1	267.76±333.4	21.55±14.1	7.85±11.1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.10±0.1	0.00	0.50±0.7	0.00	0.07±0.0	0.70±0.0	2/0	1/1	
Allergic rhinitis + Atopic dermatitis	6/4	466.16±560.9	21.10±10.3	5.90±7.4	2.12±6.0	1.34±3.3	0.08±0.2	0.00	0.27±0.4	0.01±0.0	10.02±31.6	0.02±0.0	0.00	0.74±2.3	6/4	5/5	
Rhinitis allergic + Food Allergy	31/22	538.0±665.1	19.05±7.3	11.65±20.9	0.48±1.9	1.19±3.9	1.05±2.9	0.16±0.4	0.31±1.0	0.44±2.5	0.63±2.7	0.42±1.2	0.14±0.3	2.43±8.4	44/9	31/22	

Aeroallergens: *Derm. pteronyssinus* –D1, animal hair (dog, cat) –E1–E5, mold: *Cladosporium alternaria* – M2–M6, *Penicillium aspergillus* – M1–M3, tree pollen – TP, insect (cockroach) – I6;
 Food allergens: milk – F2 (F76, F77, F78), hen’s egg yolk – F75, hen’s egg white – F1, wheat flour – F4, soybean – F14, peanuts – F13

Table 6. Correlation between total IgE and sIgE>3class on certain aeroallergens, as and sIgE>3class on certain aeroallergens and serum25(OH)D level

		Serum total IgE (IU/ml) level	Correlation total IgE vs sIgE		Vitamin D (ng/ml)	Correlation vitamin D vs. sIgE>3class	
Aeroallergens	sIgE (IU/ml)>3class		*rho	p value		*rho	p value
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> (n=38)	24.91±20.8	674.40±765.48	0.813**	0.004	18.33±6.8	-0.104	0.527
Animal (n=6)	9.03±5.7	948.45±631.62	0.353	0.493	16.57±5.1	0.884**	0.008
<i>Cladosporium alternaria</i> (n=14)	16.01±15.5	618.31±690.7	-0.103	0.725	18.39±8.8	-0.699**	0.001
<i>Penicillium aspergillus</i> (n=2)	8.65±6.3	581.07±807.6	1.000**	0.001	24.85±3.8	-1.000	/
Tree Pollen							
Maple (n=8)	22.23±27.0	629.48±470.6	-0.253	0.545	19.39±6.5	0.157	0.711
Poplar (n=3)	8.23±5.7	529.09±514.5	1.000	/	16.89±4.9	0.500	0.667
Alder (n=9)	14.82±11.0	644.54±463.16	-0.193	0.618	21.23±8.2	0.059	0.881
Birch (n=11)	11.46±7.1	571.90±445.9	0.78	0.821	19.52±8.3	0.196	0.563
Hazel bush (n=12)	7.20±10.0	760.52±487.6	-0.310	0.327	21.41±10	0.014	0.965
Beech (n=11)	25.79±28.0	608.14±434.2	0.132	0.689	17.25±6.6	0.562	0.072
Mix of ragweed (n=7)	32.41±23.4	681.98±538.0	0.429	0.337	19.40±6.3	-0.714	0.071
Ash tree (n=2)	5.95±2.7	601.41±705.8	1.000**	0.001	19.57±2.5	-1.000	/
Cockroach (n=3)	6.53±2.2	529.09±514.58	0.727*	0.041	16.89±4.9	0.500	0.667

*p<0.05;

**p<0.001

Table 7. Correlation between total IgE and sIgE>3class on certain food allergen, sIgE>3class on certain food allergen and serum 25(OH)D level

Food allergens	sIgE (IU/ml)>3class	Serum total IgE (IU/ml) level	Correlation total IgE vs sIgE		Vitamin D (ng/ml)	Correlation Vitamin D vs. sIgE>3class	
			*rho	p value		*rho	P value
Milk (n=0)	/	/	/	/	/	/	/
Alfa-lactoglobulin (n=6)	5.35±5.6	275.87±343.6	0.993**	0.007	18.76±5.6	0.029	0.957
Beta-lactoglobulin (n=0)	/	/	/	/	/	/	/
Casein (n=2)	10.12±9.0	579.41±809.9	/	/	18.50±5.0	/	/
Hen's egg yolk (n=2)	18.20±0.5	579.41±809.9	1.000**	0.000	15.50±5.0	1.000**	0.000
Hen's egg white (n=4)	32.50±45.4	869.55±552.0	0.949*	0.048	24.94±10.7	0.949*	0.050
Wheat flour (n=5)	9.28±3.3	552.83±365.31	0.053	0.933	20.50±6.0	-0.684	0.203
Soybean (n=4)	10.33±4.1	344.91±512.8	-0.800	0.200	20.24±3.0	0.400	0.600
Peanuts (n=9)	36.07±39.3	923.99±896.9	-0.33	0.932	20.91±8.4	-0.435	0.242

*p<0.05

**p<0.00

Table 8. Correlation between SPT on aeroallergen and total IgE, as and SPT on aeroallergen and serum 25(OH)D level

SPT for aeroallergens	Total IgE vs SPT		Vitamin D vs Prick test	
	*rho	p value	*rho	p value
<i>Derm. pteronyssinus</i> (n=58)	-0.359**	0.000	0.157*	0.050
Mold (n=19)	-0.059	0.477	-0.071	0.386
Animal (n=9)	0.065	0.433	-0.091	0.270
Tree pollen (n=46)	-0.273**	0.001	-0.015	0.852
Cockroach (n=8)	0.082	0.317	0.095	0.246

*p<0.05;

**p<0.00

Table 9. Correlation between SPT on food allergen and total IgE, as and SPT on food allergen and 25(OH)D level

SPT for food allergens	Total IgE vs SPT		Vitamin D vs SPT	
	*rho	p value	*rho	p value
Milk (n=12)	0.122	0.137	0.091	0.271
Hen's egg yolk (n=12)	-0.083	0.313	-0.094	0.253
Hen's egg white (n=14)	-0.065	0.432	0.001	0.995
Wheat flour (n=11)	0.062	0.453	0.097	0.237
Soybean (n=4)	0.072	0.383	-0.079	0.335
Peanuts (n=19)	-0.013	0.877	0.026	0.751

*p<0.05

**p<0.001

Paper accepted



Case Report / Приказ болесника

Anđelka Stojković^{1,2†}, Dragan Milovanović^{1,3}, Stevan Stojanović^{1,4}, Katerina Dajić¹, Zlatan Elek⁵, Maja Vulović⁶, Aleksandra Simović^{1,2}

The treatment of hemangioma of the larynx in children is still a dilemma

Лечење хемангиома ларингса у деце је још увек дилема

¹University of Kragujevac, Faculty of Medical Sciences, Department of Paediatrics, Kragujevac, Serbia;

²Clinical Centre of Kragujevac, Pediatric Clinic, Kragujevac, Serbia;

³Clinical Centre of Kragujevac, Department of Clinical Pharmacology, Kragujevac, Serbia;

⁴Clinical Centre of Kragujevac, Clinic for Otorhinolaryngology, Kragujevac, Serbia;

⁵Clinical Hospital Center, Department of Child Surgery, Kosovska Mitrovica, Serbia;

⁶University of Kragujevac, Faculty of Medical Sciences, Department of Anatomy, Kragujevac, Serbia

Received: February 9, 2018

Revised: August 20, 2018

Accepted: September 21, 2018

Online First: October 11, 2018

DOI: <https://doi.org/10.2298/SARH180209059S>

* **Accepted papers** are articles in press that have gone through due peer review process and have been accepted for publication by the Editorial Board of the *Serbian Archives of Medicine*. They have not yet been copy edited and/or formatted in the publication house style, and the text may be changed before the final publication.

Although accepted papers do not yet have all the accompanying bibliographic details available, they can already be cited using the year of online publication and the DOI, as follows: the author's last name and initial of the first name, article title, journal title, online first publication month and year, and the DOI; e.g.: Petrović P, Jovanović J. The title of the article. *Srp Arh Celok Lek*. Online First, February 2017.

When the final article is assigned to volumes/issues of the journal, the Article in Press version will be removed and the final version will appear in the associated published volumes/issues of the journal. The date the article was made available online first will be carried over.

† **Correspondence to:**

Anđelka STOJKOVIĆ

University of Kragujevac, Faculty of Medical Sciences, Kragujevac Clinical Centre, Paediatric Clinic, Zmaj Jovina 30, 34000 Kragujevac, Serbia

Email: andja410@mts.rs

The treatment of hemangioma of the larynx in children is still a dilemma

Лечење хемангиома ларинкса у деце је још увек дилема

SUMMARY

Introduction The juvenile laryngeal hemangioma is benign vascular neoplasm but with malignant localization.

Case outline After two weeks of corticosteroid treatment in a 15-month-old boy, the desired results were not achieved. This case report is a small contribution to the research of targeted propranolol treatment in juvenile laryngeal hemangioma and the role of epinephrine in the initial treatment in life threatening conditions.

Conclusion When laryngeal hemangioma has "bad" localization and any surgical treatment is denied in spite of the vital risk, the choice of treatment is epinephrine (first) and propranolol.

Keywords: laryngeal disease; neoplasm; vascular tissue; child

САЖЕТАК

Увод Хемангиом ларинкса у деце је бенигна васкуларна неоплазма али по локализацији малигна.

Приказ болесника У току 2 недеље кортикостероидне терапије није било жељеног ефекта у дечака старог 15 месеци. Овај приказ случаја је мали допринос истраживању о хемангиому у деце и циљаној терапији пропранололом. Поред овога, расветлили смо улогу епинефрина у иницијалној терапији хемангиома ларинкса у животну угрожене деце.

Закључак Када хемангиом има "лошу" локализацију и није индиковано хируршко лечење упркос виталном ризику, терапија избора су епинефрин (први избор) и пропранолол.

Кључне речи: обољење гркљана; неоплазма; васкуларно ткиво; дете

INTRODUCTION

The hemangioma of the larynx in children is rare benign vascular neoplasm, which by its localization may have malign clinical course. Last year the American Academy of Pediatrics (AAP) 2. has made recommendations for the treatment of infantile hemangioma while calling for additional research of the treatment of hemangioma in airways in young children.

CASE REPORT

We have rarely diagnosed hemangioma of the larynx in a male child aged 15 months especially if there is no accompanying hemangioma of the skin [2]. We can be even more confused by normal findings of fiber-laryngoscopy. However, the pediatricians must treat the child until fiber-bronchoscopy is performed. The question is which drug to use and which drug may contribute to a successful differential diagnosis of the mentioned condition in primary health care and before fiber-bronchoscopy is done, and whether the AAP recommendations are absolutely relevant [1]?

A brief description of the clinical course of hemangioma of the larynx in a boy will be the basis for monitoring the treatment course and making conclusions. Before the admission at the Pediatric Clinic the 15-month-old boy had cough, breathing difficulty and a fever of 38.6°C, which was treated by nebulized bronchodilator FIB (fenoterol + ipratropium bromide) and a steroid (Table

1). At the admission, the boy had signs of respiratory insufficiency. The majority of biochemical, hematological and microbiological analyses (Table 2) were within border references for child's age 21. At BF chest X-ray in the projection of the larynx a hyperdense zone could be seen (Figure 1), asymmetrical, with successive extensions first to the left then to the right, followed with air bronchogram and the strip-blotchy shadows in the lung parenchyma on both sides. X-ray of the trachea in two directions and contrast x-ray of the esophagus did not present abnormal findings.

After 3 days of therapy (Table 1) a pediatrician considered that the laryngitis was getting better and did not need further epinephrine inhalation. But, about 8 hours after epinephrine was excluded there was a deterioration. Fiberoptic bronchoscopy was performed (Table 1), as well as multidetector computed tomography (MDCT) (Figure 2). MDCT at the level of cervical vertebral body 2-3, on left airway wall, discovered thickening and hypodense, polypoid change which, asymmetrically, narrowed the lumen of the border between larynx and trachea to a minimum diameter of the less than 2 mm. After that, propranolol was introduced in the therapy and oxygen therapy was no longer needed after 4 days. After 10 days of propranolol treatment, fiber-bronchoscopy was repeated revealing a significant reduction in tumor tissue and the appearance of sufficient breathing space (Table 1). The child was discharged home with the same dose of propranolol (total 6 weeks), which resulted in cure.

DISCUSSION

In a 15-month-old boy with hemangioma of the larynx there was a good therapeutic response after administration of epinephrine and propranolol. There was no improvement of respiratory failure after the administration of corticosteroids (systemic nor inhaled), which is in many textbooks of pediatrics placed as the first therapeutic option for laryngeal hemangioma [2]. There was not the desired therapeutic response after the administration of a bronchodilator (beta-2-agonists, theophylline), or a broad-spectrum antibiotics (cephalosporins 3rd generation, macrolides). Epinephrine treatment in inhalation for 3 days resulted in a clinical improvement. Epinephrine therapy was discontinued because no therapeutic protocol in pediatrics recommends the use of a multi-day inhalation of this drug [2].

Epinephrine causes vasoconstriction of arterioles and the dilatation of airway smooth muscle that in a short period of a few hours can impose beneficial effects on blood vessels in the hemangioma, and the dilatation of the larynx. However, systemic and daily use of epinephrine for 7 days [4], causes ischemic effect on the soft tissues, which is a powerful stimulus for neovascularization [4, 5]. This effect is not desirable in the treatment of hemangioma of the larynx,

which leads us to think that epinephrine should be administered in a very short period of time, i.e. until a clinical improvement of respiratory insufficiency. At the same time, the speed of therapeutic response to epinephrine helped us in the differential diagnosis of inspiratory stridor and a hoarse cough. The duration of epinephrine administration is not defined in the recommendations of the AAP, so future research is needed [1].

The peripheral effects of propranolol are used to "shrink" a hemangioma and to prevent the differentiation of infantile hemangioma stem cells to endothelial cells and pericytes [1, 6]. The recommendation is that the initial dose of propranolol *per os* for the hemangioma of larynx would be as well as for skin hemangioma, 1-3.4 mg/kg/d with a gradual reduction in the dose during 3-12 months, i.e. until the child reaches the age at which a spontaneous resolution of infantile hemangioma (8-12 months of age) occurs [1, 2]. However, we have applied to the patient a dose of propranolol 2 mg/kg/d, continuously only 6 weeks and achieved a complete resolution of hemangioma of the larynx without side effects (drowsiness, hypoglycemia).

Despite official recommendations [1, 2] concerning the effective application of steroids in the treatment of infantile hemangioma of larynx, our experience was not positive (Table 1). Only after adding propranolol for 4 days the need for oxygen was eliminated and the child clinically recovered. During 6 weeks of treatment, systemic steroid was not administered simultaneously with propranolol, which is contrary to the recommendations, but it turned out to be the right and successful therapeutic approach [1, 2]. In life-threatening situations, with progressive deterioration of respiratory insufficiency of the child, parents and pediatricians do not have the patience to wait for prolonged effect of corticosteroids [1], which is achieved in the course of 4-12 weeks [1, 2], but insist on swift and targeted therapy of laryngeal hemangioma that is achieved by propranolol. Bearing in mind the so-called "bad" localization of hemangioma in the larynx, the classic surgical removal of hemangioma and/or the epinephrine application locally in hemangioma were not possible in this infant.

We wish to note attitudes from other pediatric institutions. The recommendation of a colleague from the Children's Hospital of Philadelphia [7] does not imply epinephrine but is based exclusively on the effects of propranolol, corticosteroids (intralesional), microdebrider excision, laser and surgical therapy - which implies certain risks. American authors published a therapeutic recommendation related to therapeutic options for infantile hemangioma on MedScape, with the exception of the above noted, and the interferon alfa-2b and a biologic immune response modifier, but not epinephrine [8]. French authors put propranolol in the first place in the treatment of infantile laryngotracheal hemangioma, with suspicion, in conclusion, about unsuccessful treatment of this type of hemangioma with propranolol [9].

After 2 years of treatment of hemangioma of the larynx, a boy, now 4 years of age, does not exhibit a stridor, but only wheezing as part of the clinical picture of asthma in a child under the age of 5 years. We shall continue to follow this child.

In conclusion, we suggest the first place of epinephrine in the therapeutic choice for the hemangioma of the larynx in children. The treatment of choice for hemangioma of the larynx was propranolol and that was for a shorter period of time than current pediatric recommendations suggest. The epinephrine and propranolol may be the treatment of choice when the surgical treatment is not indicated because of life's risky localization of hemangioma.

Paper accepted

REFERENCES

1. Darrow DH, Greene AK, Mancini AJ, Nopper AJ. Diagnosis and Management of Infantile Hemangioma. *Pediatrics*. 2015; 136(4):e1060–104. doi: 10.1542/peds.2015-2485.
2. Schroeder JW, Holinger LD. Congenital Anomalies of the Larynx, Trachea, and Bronchi. In: Kliegman MR, Stanton FB, St Geme WJ, Schor FN, Behrman ER. *Nelson textbook of pediatrics*, twentieth edition. Elsevier, 2016; 2036–2039. e3. DDC 618.92/0075–dc23 LC; ISBN 978-0-323-39956-2
3. Stanley LF. Reference intervals for laboratory tests and procedures. In: Kliegman MR, Stanton FB, St Geme WJ, Schor FN, Behrman ER. *Nelson textbook of pediatrics*, twentieth edition. Elsevier, 2016; 3464–73. DDC 618.92/0075–dc23 LC; ISBN 978-0-323-39956-2
4. Karacaoğlu, E, Çermik, H, Yurdun, T, Zienowicz, R. J. Effect of long-term application of epinephrine on rat skin vasculature: Experimental study. *Microsurgery* 2002; 22:288–94. DOI: 10.1002/micr.10055
5. Masiha H, Nikpour HA, Hasani ME, Emami A, Jafari M, Manafi A. The synergistic effect of bleomycin, triamcinolone and epinephrine in treatment of hemangioma and arteriovenous malformations. *World J Plast Surg*. 2012; 1(2):83–90. PMID: 25734049
6. Pan WK, Li P, Guo ZT, Huang Q, Gao Y. Propranolol induces regression of hemangioma cells via the down-regulation of the PI3K/Akt/eNOS/VEGF pathway. *Pediatr Blood Cancer*. 2015; 62(8):1414–20. DOI: 10.1002/pbc.25453
7. Jacobs NI, Javia RL, Sobol ES, Zur BK. Subglottic Hemangiomas. 2018 The Children's Hospital of Philadelphia. Center for pediatric airway disorders. Bueger center for advanced pediatric care. Available at <http://www.chop.edu/conditions-diseases/subglottic-hemangiomas>
8. Antaya JR, James DW, Wells JM, Perry V, Ortonne JP. Infantile Hemangioma Medication. *Medscape Medical News*. Available at <http://www.emedicine.medscape.com/article/1083849-medication#showall> Updated: Oct 02, 2017.
9. Denoyelle F, Leboulanger N, Enjolras O, Harris R, Roger G, Garabedian EN. Role of Propranolol in the therapeutic strategy of infantile laryngotracheal hemangioma. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009 Aug; 73(8):1168-72. doi: 10.1016/j.ijporl.2009.04.025.

Table 1. The clinical course and treatment of hemangioma of the larynx in a boy with body weight of 9.5 kg

Level of health care	Primary care				Pediatric Clinic							Institute for Mother and Child Healthcare					
Day of treatment	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17 con
Some clinical features and additional diagnostic findings per days	<p>1.d: cough, breathing difficulty, fever 38,6oC</p> <p>2-3.d: cough, breathing difficulty</p> <p>4.d: more powerful cough, hoarse, fever 38,8oC</p>				<p>5.d: cough, dyspnoea, inspiratory stridor, pallor of skin and visible mucous membranes, fluttering nostrils, SaO₂ 89%-96% (according to the phase of the respiratory cycle and waking/sleeping child), RR 36 / min, HR 150/min.</p> <p>- Apart from hyperglycemia (8.1 mmol/l), other biochemical, haematological and microbiological analyses were within border references for child's age [3].</p> <p>-BF chest X-ray: in the projection of the larynx a hyperdense zone could be seen, asymmetrical, with successive extensions first to the left then to the right, followed with air bronchogram and the strip-blotchy shadows in the lung parenchyma on both sides.</p> <p>8.d: improvement, then 8h after epinephrine was excluded there was a deterioration - hard wheezing, alertness of the child, RR 56/min, SaO₂ less 91% (irrespective of the phase of the respiratory cycle).</p> <p>9.d: biphasic stridor, SaO₂ less 89%, RR</p>							<p>12.d: Respiratory failure and inspiratory stridor continued to worsen</p> <p>-Fiberoptic bronchoscopy: revealed a cystic tumor covered with normal mucous membrane color, capillary with a strong drawing, located under false vocal cords on both sides more to the right, where it occupied the entire space between the anterior and posterior commissure, and left behind the last commissure with a tumor on the right almost completely obstructing aditus of larynx, leaving a breathing crack in the back commissure - which corresponds to the findings of hemangioma of the larynx.</p> <p>-MDCT scanners neck and chest(native and with i.v. application of contrast medium): precisely determined the level of localization of lesions in C2-3 vertebral body, on the left wall, in the form of thickening and polypoid hypodense change which narrowed asymmetrically the lumen of the larynx to the smallest diameter of about 2mm.</p>					

	28/min, HR 90/min -X-ray of the trachea in two directions and contrast x-ray of the esophagus did not present abnormal findings.										17.d: discharged home					
Drugs:																
Oxygen	continuously															
FIB,sol. (ml), nebulized	0.2/12h								0.2/6h	0.2/6h	0.2/6h					
Salbutamol, sir.(ml), p.o		2.5/8h	2.5/8h	2.5/8h												
Epinephrin 1:10000 (+Panthenol +Saline) (mg/kg/dosis) nebulized					0.1/4h	0.1/4h	0.1/4h									
Aminophylline, i.v. (mg/kg/8h)											3					
Salbutamol, sol. (mg) nebulized											0.2/4h					
Ipratropium bromid, sol. for inhalation (µ/kg)											5/4h					
Magnesium sulfate, i.v. (mg/kg)											50/6h					
Budesonid (µ/12h), nebulized	250	250	250	250	500	500	250	500	500	500	500	500	500	500	500	500
Dexamethason i.v. (mg/dosis/d divided in 2 doses)					8	8										
Methylprednisolone i.v. (mg/kg/d divided in 3 doses)								3	3	3	3	3	3	3	3	3

antibiotics		Azithromycin, p.o							
		Ceftriaxone, i.v.		Ceftriaxone, i.v.					
		Clarithromycin, p.o							
Propranolol (mg/kg/d) divided in 2 doses, p.o.				2	2	2	2	2	con

FIB – fenoterol + ipratropium bromid; p.o. – orally; SaO₂ – percutaneous oxygen saturation; RR – respiratory rate; HR – heart rate; BF – back-front; MDCT – multiple detector computed tomography; C – cervical; ORL – otorhinolaryngologist; i.v. – intravenous; con – continued; □ – interrupted

Table 2. The 15-month-old boy: the laboratory findings at admission in Pediatric Clinic [2]

Gas analysis by Astrup from venous blood: pH 7.34, pO₂ 5.7kPa, pCO₂ 5.9kPa, sodium ionized 138 mmol/l, potassium ionized 4.3 mmol/l, calcium ionized 1.14 mmol/l, bicarbonate 24 mmol/l, base excess -2 mmol/l
Sedimentation rate 10, C-reactive protein 9.9 mg/l
Complete blood count: WBC 5.1x10⁹/l, neutrophils 0.53, lymphocyte 0.43, monocytes 0.05, PLT 267x10⁹/l, RBC 4.64x10¹²/l, Hb 117g/l, Hct 36%
Urinalysis - normal
Glycemia 8.1 mmol/l, magnesium 1 mmol/l, aspartate aminotransferase 42 U/l, alanine aminotransferase 17 U/l, urea nitrogen 4.6 mmol/l, creatinine enzymatic 46 µmol/l
Immunoglobulin (Ig) E 5.2 kIU/l, Vitamin D 25 ng/ml
Smear pharynx and nose, and aspirate - normal flora, IgM-mycoplasma pneumoniae - negative titer

WBC – white blood cells; RBC – red blood cells; PLT – platelets

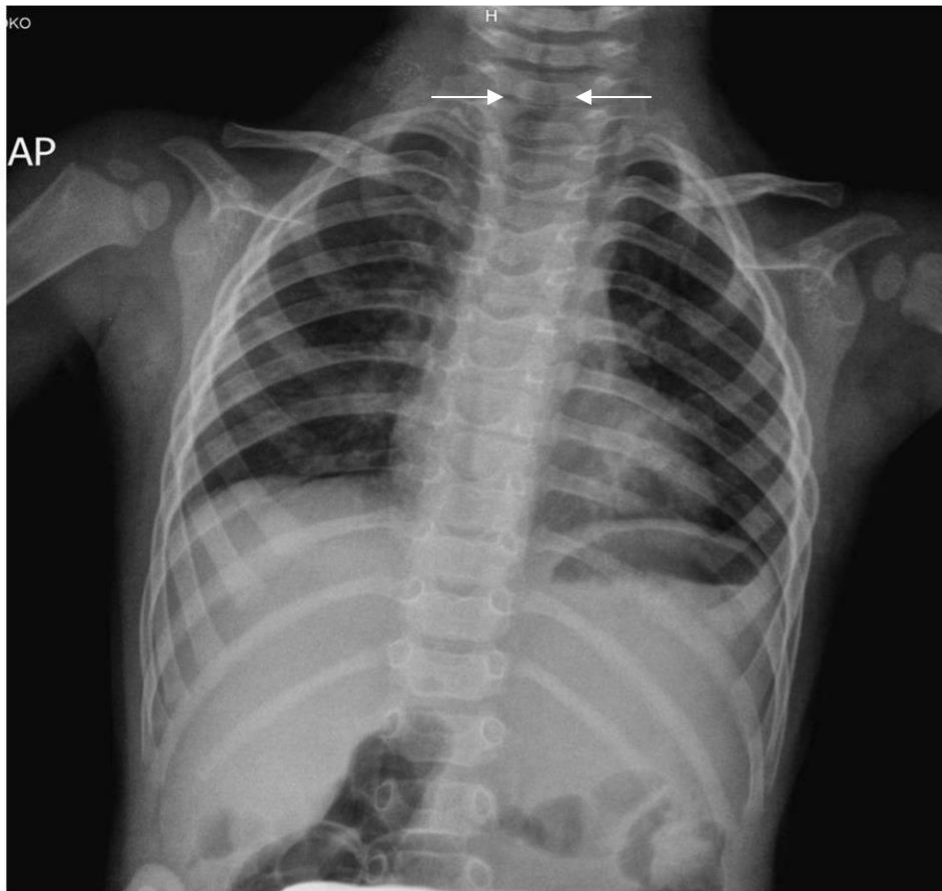


Figure 1. The 15-month-old boy (on admission): the chest x-ray in the posterior-anterior position

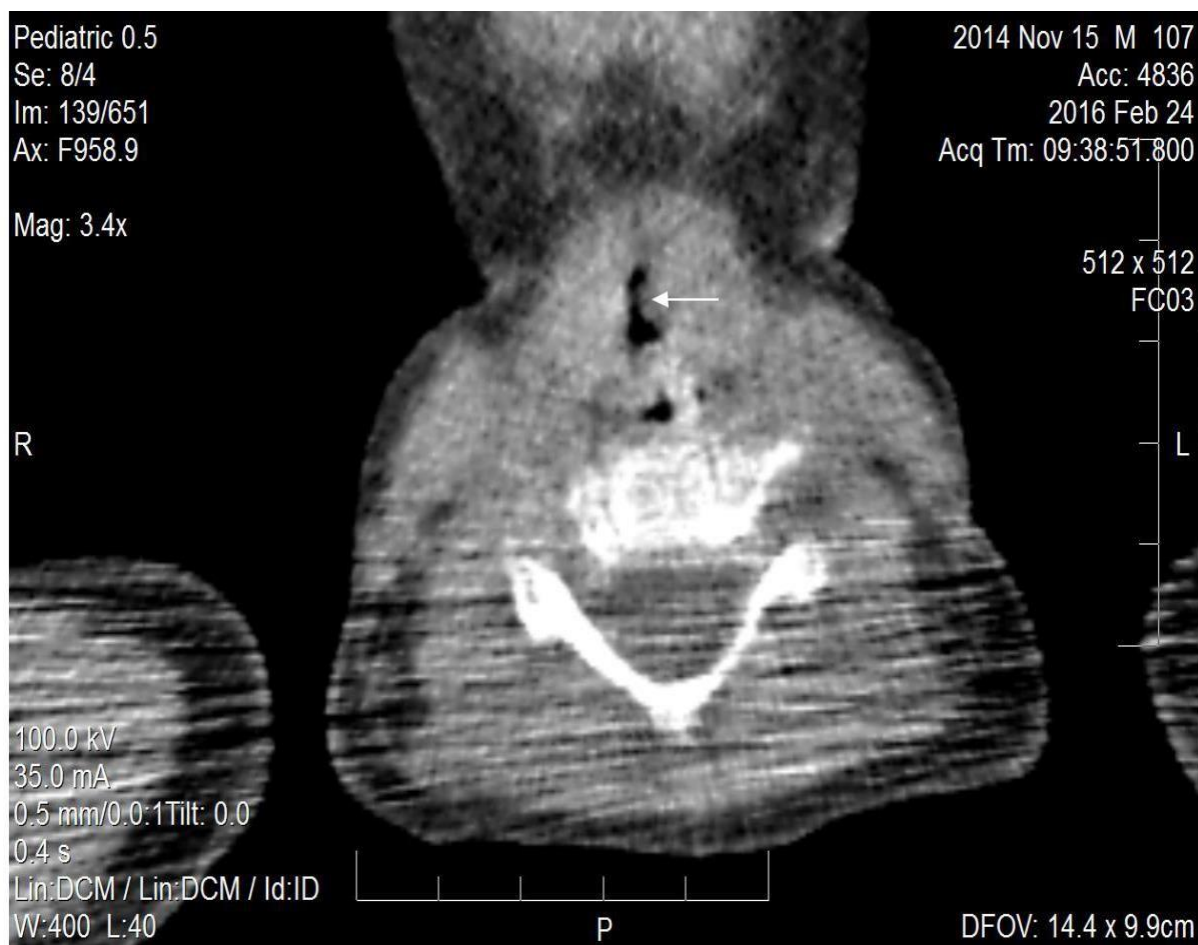


Figure 2. The 15-month-old boy (4th hospitalization day): MDCT at the level of C2-3 vertebral body, on the left airway wall (arrow), discovered thickening/hypodense/polypoid change which narrowed asymmetrically the lumen of the border larynx/trachea to the smallest diameter



©2018 Dustri-Verlag Dr. K. Feistle
ISSN 0946-1965

DOI 10.5414/CP203091
e-pub: month day, year

Population pharmacokinetics of 25-hydroxy vitamin D in children with asthma

Sandra Matović¹, Jasmina R. Milovanović², Katerina Dajić^{1,3}, Anđelka Stojković^{3,4} and Slobodan M. Janković²

¹Faculty of Medical Sciences, ²Faculty of Medical Sciences, Department of Pharmacology and Toxicology, University of Kragujevac, ³Pediatrics Clinic, Clinical Center Kragujevac, and ⁴Department of Pediatrics, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

Key words

children – asthma –
25-hydroxy vitamin D –
population pharmacokinetics

Abstract. Objectives: Asthma and vitamin D deficiency are widespread in the pediatric and adolescent population. The aim of this study was to develop a population pharmacokinetic (PPK) model and to evaluate the most important factors that can significantly affect clearance of 25-hydroxy vitamin D in asthmatic children using PPK analysis. Materials and methods: The study population included school children and adolescents from 7 to 18 years of age of both sexes. PPK analysis was performed by non-linear mixed-effects modeling (NONMEM), and 19 covariates were assessed. Goodness-of-fit plots, validation set and bootstrap analysis were conducted to confirm predictive performance of the final model. Results: A total of 60 patients were included in the basic NONMEM data set for PPK modeling with a mean age of 10.2 years and body weight of 41.3 kg. The final pharmacokinetic model for the clearance of 25-hydroxy vitamin D included as covariates intake of vitamin D from foods (DD), hereditary predisposition to asthma (HPA) and the ratio of forced expiratory volume in first second and forced vital capacity (FEV₁/FVC ratio). A validation set consisted of 14 separate patients with similar characteristics to the basic data set. The final model was confirmed by internal and external validation and also through goodness-of-fit plots. Conclusion: These results could be of help for individualization of vitamin D supplementation doses in this vulnerable population.

opened and developing countries. It is linked with childhood mortality [3]. Increased prevalence of asthma in the pediatric population may be influenced by different factors such as genetics, environmental factors, and may be associated with urban lifestyle and dietary habits [1]. Furthermore, inheritance, the exposure to allergens and positive atopic status are some of the factors involved in asthma control [2].

In the past few years, a number of studies investigating the relationship between vitamin D serum concentration and asthma in children increased exponentially [4]. It is estimated that one billion people have vitamin D deficiency [5] worldwide [6, 7, 8, 9]. Many studies indicated that a large proportion of children with asthma has vitamin D deficiency, among those, ~ 47% do not suffer from asthma [10]. Likewise, it has been shown that the vitamin D serum level was lower in asthmatic children compared to non-asthmatic children and correlated positively with lung function expressed through the ratio of forced expiratory volume in the first second and forced vital capacity (FEV₁/FVC ratio) [11]. Substantial data in children with asthma suggested that vitamin D may have an important role in the development of asthma, severity of the disease (rate of exacerbations or pulmonary function), and asthma control [2, 12, 13, 14]. Also, this vitamin has a protective role in respiratory disease and helps to overcome resistance to corticoid therapy through activation of T and B lymphocytes, decrease of interferon production and regulation of interleukin 10 by CD4⁺ T lymphocytes [1, 14, 15]. It has been shown that genes associated with asthma and atopic diseases are involved in vitamin D metabolism pathways [5, 16].

Introduction

Asthma is a chronic respiratory disease affecting ~ 300 million patients worldwide, and the first symptoms appear during childhood in 50% of the cases [1, 2]. The prevalence of asthma in childhood ranges from 5 to 10% among school children in both devel-

Received
June 8, 2017;
accepted
September 6, 2017

Correspondence to
Jasmina R. Milovanovic,
3. PhD, ...?
Department of Pharmacology and Toxicology,
Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Svetozara Markovica 69, 34000 Kragujevac, Serbia
jasminamilo@yahoo.com

Table 1. Demographic, laboratory, clinical, and medical data of the target population.

Patients characteristics	Index data set (mean value and SD)	Range of basis data set	Validation data set (mean value and SD)	Range of validation data set
Number of patients	60		14	
Number of observations	60		14	
Sex (male/female)	36/24		9/5	
Body weight (kg)	41.26 ± 15.34	20–92	43.64 ± 18.91	24–86
Age (years)	10.19 ± 2.51	7–17	10.57 ± 2.41	7–15
Daily dose from foods (µg/day)	2.57 ± 2.35	0.65 – 14.97	2.25 ± 2.1	0.4 – 8.26
25-hydroxy vitamin D serum concentration (ng/mL)	16.69 ± 6.11	4.6 – 31.37	16.1 ± 5.07	9.35 – 26.52
Serum calcium levels (mmol/L)	2.47 ± 0.08	2.25 – 2.61	2.44 ± 0.09	2.31 – 2.61
Serum phosphate levels (mmol/L)	1.47 ± 0.2	0.96 – 2.14	1.41 ± 0.18	1.14 – 1.69
Total serum IgE (IU/mL)	455.26 ± 672.84	3.87 - 3000	224.01 ± 241.99	2.89 – 834.45
Sun exposure (< 2 h/> 2 h)	51/9		11/3	
Allergy skin tests (+/-)	47/60		12/14	
Hereditary predisposition (yes/no)	36/60		12/14	
FEV ₁ (%)	97.92 ± 11.07	74.2 – 125.6	94.62 ± 10.17	74.9 – 113.1
FVC (%)	88.55 ± 9.6	68.5 – 113.1	83.23 ± 8.07	69.2 - 99
PEF (%)	92.33 ± 14.69	42.9 – 116.1	87.54 ± 14.96	67.8 – 112.2
FEV ₁ /FVC (%)	110.16 ± 9.15	74.5 – 119.5	113.94 ± 5.79	100.5 – 119.7
Rate of exacerbations per patient	1.02 ± 1.13	0 – 3	0.43 ± 0.65	0 – 2
Montelukast	26/60		8/14	
H ₁ -antihistamines	6/60		5/14	
Corticosteroids	43/60		9/14	
β ₂ -agonists	6/60		1/14	

Estimation of vitamin D status in humans is based on measurement of serum concentrations of 25-hydroxy vitamin D, the main circulating metabolite. Since 2005, the majority of researches considered 75 – 125 nmol/L (30 – 50 ng/mL) as the optimal therapeutic range for vitamin D [17] and values under 30 ng/mL and 20 ng/mL as insufficient and deficient, respectively. There is growing body of evidence suggesting a strong correlation between vitamin D status and asthma control in children [18], which was a reason for establishing routine screening of 25 -hydroxy vitamin D in clinical practice, in order to identify vitamin D-deficient patients and implement adequate therapy. Up to date, there has been no consensus about recommended doses of vitamin D supplementation in asthmatic children

10. The aim of this study was to develop a population pharmacokinetic (PPK) model for clearance (CL) of 25-hydroxy vitamin D in asthmatic children including significant covariates from demographic, clinical, and laboratory data.

Materials and methods

Study population

The target population included 74 school children with asthma who attended the outpatient unit at the Pediatric Clinic, Clinical Center in Kragujevac, Serbia. The study was approved by the Ethics Committee of the Clinical Center (No. 01-8325, approved on August 10, 2015) and it was conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The research was carried out from January 2016 to March 2016.

The population included children and adolescents from 7 to 18 years of age of both sexes. The inclusion criteria were: patients 7 – 18 years old, with diagnosed asthma, not using vitamin supplements or oligoelements, without changes of usual eating habits for at least 6 months and participants who do not comply with certain dietetic regimen. Exclusion criteria were the following: the consumption of vitamin supplements and trace elements, dietetic regimen, presence of acute or chronic kidney, liver, or other diseases, and significant cognitive deficit. After parents

signed the informed consent, adolescents and parents of younger children were asked to make records of their eating habits daily, as well as the average time spent outside during 1 month. The mean dose of vitamin D intake from foods was calculated using the table of USDA National Nutrient Database for Standard reference release 24; Vitamin D Content of Selected Foods per Common Measure [20]. One month later, blood was drawn for routine laboratory analysis (serum calcium and phosphate and a total immunoglobulin E and serum 25-hydroxy vitamin D level), and pulmonary function tests were conducted (FVC, FEV₁, FEV₁/FVC ratio and peak expiratory flow test or PEF) by the attending physician. The patients' demographic, laboratory, clinical, and medical data are presented in the Table 1 with their mean values and standard deviations (SD).

Measurement of 25-hydroxy vitamin D concentrations

Serum samples were collected in the morning (8.00 – 10.00 AM) under fasting conditions from all participants 1 month later after inclusion in the study. We have applied electro-chemiluminescence method for measuring concentrations of 25-hydroxy vitamin D on Cobas[®]e 601 analyzer (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany), according to the manufacturer's instructions. Coefficients of variation (CV) for the intra-assay and inter-assay were 4.1% and 4.8%, respectively.

Population pharmacokinetic analysis

The model-building process was performed in a standard, clear, and logical manner for PPK. It included development of base, full, and final pharmacokinetic models. The base model (without covariates) was obtained on the basis of our population data set together with the initial values of 25-hydroxy vitamin D clearance and volume of distribution from the literature using •NONMEM software, version 7.3.0 (Icon Development Solution). We have selected ADVAN1 subroutine from NONMEM which describe a one-compartment model without absorption.

The choice of this subroutine was based on our previous report with regard to clearance of 25-hydroxy vitamin D. An integral part of the PPK analysis in this step was to evaluate inter-individual and residual variability of clearance in the target population, using different error models. The inter-individual variability was tested using additive and exponential error models, while residual variability was tested using an additive, exponential, constant coefficient of variation (CCV) and combined (additive and CCV) error models.

A total of 19 covariates were individually subjected to further examination of their effect on the pharmacokinetic parameters (Table 1). All covariates were added to the base model one-by-one, i.e., a univariate analysis was performed. The value of the minimum objective function (MOF defined as -2 times the log-likelihood) is the mean statistical criterion for PPK analysis. It is required for the difference between the base and the individual regression models to be larger than 3.84 units (for $p < 0.05$, $df = 1$), in order to consider the influence of a covariate as significant. A full model was created by inserting all covariates previously shown to be significant at the same time. This was followed by the backward deletion process for each covariate from this model, if it was not associated with an increase in MOF of 6.6 units (for $p < 0.01$, $df = 1$). At last, the final PPK model included only those covariates that had a significant effect on 25-hydroxy vitamin D clearance and contribute to the reduction in its variability in the study population. Furthermore, a visual inspection was carried out during all phases of PPK analysis, which evaluated improvement of the plots of the observed concentrations vs. population-predicted or individual-predicted concentrations.

The target population was randomly divided into two groups with the goal to get separate sets of patients for external validation. 14 asthmatic children represented the validation set (Table 1) used to assess bias and precision of the final model through calculation of prediction errors and graphic views. The stability and predictability of the derived final model were also assessed by bootstrapping, which is an internal validation method. This non-parametric method is a resampling technique that includes several

Table 2. Evaluation of different error models.

Error models	MOF values
Inter-individual error models	
1. Exponential error model: $\theta_{ij} = \theta \times \exp(\eta_{ij})$	359.064
2. Additive error model: $\theta_{ij} = \theta + \eta_{ij}$	359.064
Residual error models	
1. Additive error model: $Y = \text{IPRED} + \varepsilon_1$	359.064
2. Exponential error model: $Y = \text{IPRED} \times \exp(\varepsilon_2)$	359.143
3. CCV error model: $Y = \text{IPRED} \times (1 + \varepsilon_3)$	359.064
4. Combined error model: $Y = \text{IPRED} + \text{IPRED} \times \varepsilon_3 + \varepsilon_1$	359.334

θ_{ij} represents the i^{th} individual value of the parameter on the j^{th} occasion, θ represents the typical population value of the parameter, η represents the inter-individual variability of the pharmacokinetic parameter, Y represents the observed concentration, IPRED represents the individual predicted concentration, CCV is the constant coefficient of variation and ε_1 , ε_2 , ε_3 are additive, exponential and CCV error, respectively.

hundred or thousand data replicates with replacement from the index set using the individual patients as the sampling unit. Each of the bootstrap samples was fit to the final model with estimated values of clearance and its variability using NONMEM software. The mean value of estimated pharmacokinetic parameters, the SD, standard error, and 95% confidence interval for each parameter were calculated and compared with their values of the final derived model.

Statistics

Primary data were described by measures of central tendency (mean) and dispersion (SD and range). Estimates of the model coefficients were calculated and presented as means with 95% confidence intervals ($\pm 1.96 \times$ standard error of the estimate). For estimates obtained by bootstrap analysis, 2.5% and 97.5% percentiles were also calculated and presented. All calculations were performed using the NONMEM software and SPSS for Windows, version 18, where not applicable.

Results

A total of 74 children and adolescents with asthma and with the same number of 25-hydroxy vitamin D serum concentration measurements (1 sample per patient) were enrolled in our PPK analysis. Baseline demographic, laboratory, clinical, and medical data are summarized in Table 1. The index set consisted of 60 patients randomly chosen from the study population and included in the basic NONMEM data set for PPK modeling with a mean age of 10.2 years and body weight of 41.3 kg. Measured plasma concentrations of 25-hydroxy vitamin D ranged from 4.6 to 31.37 ng/mL with a mean value of 16.69 ng/mL. The clearance of 25-hydroxy vitamin D, as the main examined pharmacokinetic parameter, was adequately described by a one-compartment model without absorption. Its estimated mean population value was 0.0971 L/h in the base model. The results of examining the model error have shown that an exponential model best described the inter-individual variability, while the residual error was incorporated as an additive error model. The evaluated error models are presented in Table 2. Further, the minimum of objective function had 359.064 units in the base population model and CV (%) of inter-individual and residual variability was 30.99% and 28.84%, respectively.

The effects of 19 different covariates, presented in Table 1, were tested as candidates for the full model. Only the following covariates showed notable influence on the pharmacokinetic parameter: the amount of vitamin D intake by foods, hereditary predisposition to asthma, the FEV₁/FVC ratio, and medication with inhaled corticosteroids. Other covariates did not meet the required criteria for the reduction in the MOF value, relative to base model, and were eliminated from further investigation: body weight, patient age, sex, serum calcium, phosphate and IgE levels, sun exposure, allergy skin test, the rate of exacerbations per patient, values of pulmonary function tests (FEV₁, FVC, PEF), and co-medication with drugs to treat asthma in children and adolescents (montelukast, H₁-antihistamine and β_2 -agonists). In this phase, we applied the sequential removing of the before-mentioned covariates from the full model in order to determine the

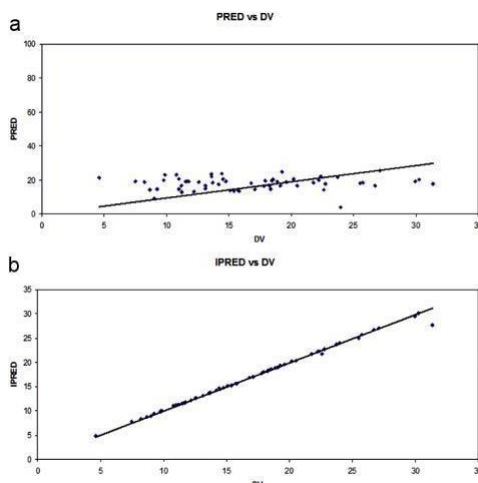


Figure 1. a: Scatter-plot of population predicted (PRED) 25-hydroxy vitamin D concentrations vs. observed concentrations (DV) of the final model; b: Scatter-plot of individual predicted (IPRED) 25-hydroxy vitamin D concentrations vs. observed concentrations (DV) of the final model.

final PPK model. Any single covariate that led to an increase in MOF value over 6.6 (for $p < 0.01$, $df = 1$) was considered significant. The lack of influence of corticosteroid therapy on the pharmacokinetic parameter was noted in this process. The equation of the final pharmacokinetics model for the clearance of 25-hydroxy vitamin D was:

$$CL \text{ (L/h)} = 0.091 + 0.513 \times DD + 0.227 \times HPA + 0.00804 \text{ FEV}_1/\text{FVC}$$

where 0.091 was the typical population value of clearance and 0.513, 0.227, and 0.00804 were the coefficients of the mean intake of vitamin D from foods (DD), hereditary predisposition of asthma (HPA) and the FEV_1/FVC ratio, respectively.

The goodness-of-fit plots of the final model are shown in the Figure 1 where plot (a) shows population-predicted (PRED)

25-hydroxy vitamin D concentrations vs. observed concentrations (DV) and plot (b) shows individual-predicted (IPRED) vs. observed concentrations. The two diagnostic plots respectively show good individual- and population-predicted results. Both CV for inter-individual and residual variability were 11.71% and 15.91%, respectively, in the final model, while the objective function was re-duced for [■■■ Wrong preposition. Do you mean “by” or “to”?] 100.897 units in relation to the base model.

The mean values of the parameter estimates from bootstrap (200 replicates of index set were generated by random sampling with replacement) were close to the estimated values from the final population model, indicating that the estimates of the PPK parameters in the final model were accurate and the model was stable (Table 3).

For predictive performance assessment of the derived PPK model, a new set of patients was included (Table 1). The total validation set consisted of 14 children with asthma with mean values of body weight and age of 43.6 kg and 10.6 years, respectively. Bias was estimated through the mean prediction error (MPE), and precision was estimated through the root mean squared prediction error (RMSE). MPE and RMSE were 1.07 and 2.62, respectively, which suggested a good predictive performance of the final model.

Discussion

The derived PPK model in the current study used data from routine clinical practice with asthmatic children and identified significant covariates affecting clearance of 25-hydroxy vitamin D. Those were mean daily

Table 3. Parameter estimates evaluated by NONMEM and bootstrap analysis for the final model.

Parameter	NONMEM		Bootstrap analysis	
	Estimate	95% CI*	Estimate	95% CI [†]
CL/F (L/h)	0.091	0.072 – 0.11	0.091	0.082 – 0.1
Daily dose from food intake	0.513	0.411 – 0.615	0.5137	0.4699 – 0.5575
Hereditary predisposition	0.227	0.172 – 0.282	0.2275	0.2052 – 0.2498
FEV_1/FVC	0.00804	0.00644 – 0.00964	0.00805	0.00738 – 0.00872
Inter-individual variance of CL – ω^2_{CL}	0.0136	0.0096 – 0.0176	0.0135	0.0124 – 0.0146
Residual variance – σ^2	0.025	0.0179 – 0.0321	0.0254	0.0222 – 0.0286

* (Estimate) \pm 1.96 \times (standard error of the estimate); [†] 2.5th and 97.5th percentile of the ranked bootstrap parameter estimates.

intake of vitamin D by foods, hereditary pre-disposition to asthma, and FEV₁/FVC ratio. The evaluation of the other 16 covariates did not show any effect on the population clearance of 25-hydroxy vitamin D in the target population.

The primary source of natural production of vitamin D is sun exposure, while other sources include fortified food (milk, orange juice, butter, breakfast cereal) and food rich in vitamin D. Currently, there are confounding reports related to vitamin D deficiency and self-reported sun exposure [12]. Vitamin D deficiency was documented in healthy people with plenty of sun exposure that live below a latitude of 35° [21]. Moreover, reports from Costa Rica (latitude 10°) have proven vitamin D deficiency in 28% asthmatic children aged 6 – 14 years [12]. On the other hand, a study conducted among preschool children has shown a significant correlation between serum vitamin D concentration and sun exposure ($p = 0.01$) [22]. Our investigated population is a part of the world's population that lives above the latitude of 35° and is unable to synthesize enough vitamin D from sunlight from October to April. During this period, there is a recommendation for the intake of vitamin D supplements. Our study was conducted from January to March in asthmatic children without supplementation of vitamin D. Furthermore, a large part of asthmatic children spent more time indoors (Table 1), so this was the reason why sun exposure had no influence on the clearance of 25-hydroxy vitamin D.

Mean daily intake from food calculated on the basis of a 1-month food diary from participants, with special emphasis on foods rich in vitamin D or fortified foods, was 2.57 µg/day with a range of 0.65 – 14.97 µg/day. These values were in line with recommended values of the Commission of the European Communities (0 – 10 µg/day and 0 – 15 µg/day for children aged 4 – 10 and 11 – 17 years, respectively), and also with the literature data which recorded an average intake of vitamin D from foods in European children of 2.3 – 3.9 µg/day and 3.0 – 9.7 µg/day for aged 4 – 10 and 11 – 17 years, respectively [23, 24]. Results of the current study suggested that mean food intake was an important covariate that affected the pharmacokinetics of 25-hydroxy vitamin D and its

clearance, which is in accordance with the findings of PPK analysis of this metabolite in Serbia on healthy young adults [25]. A study conducted in Turkey compared asthmatic and non-asthmatic children, their eating habits, sun exposure, use of the health service, and their serum vitamin D concentrations [26]. Besides lower serum concentrations, the study showed that asthmatic children ate food with fewer vitamin D and spent less time in the sunlight. These data are consistent with our results in relation to the time of sun exposure but are in contrast to the intake of vitamin D through food in children with asthma.

Hereditary predisposition of asthma was a significant covariate that entered the final PPK model. This suggests that children with a positive hereditary predisposition to asthma have a higher apparent clearance of 25-hydroxy vitamin D and consequently its lower serum concentrations. There is evidence that family history is a strong risk factor for pediatric asthma [3]. In a Finnish cohort study from 2014, it was proved that children with a family history of asthma had higher chances to develop early onset of persistent asthma, especially in the hereditary groups “both parents with asthma” and “both parents and siblings with asthma” [27]. Another study that involved 671 children with asthma showed that those children had higher values of positive family history of vitamin D deficiency ($p = 0.005$) and asthma ($p = 0.009$) compared to non-asthmatic children [28]. Furthermore, investigation carried out in 706 participants and using log binomial regression showed that among children with family history of allergic disease, higher umbilical cord vitamin D concentrations reduced the occurrence of eczema in the first year of life for [■■■ **Wrong preposition. Do you mean “by” or “to”?**] 12% [29].

Based on the mean value of pulmonary function tests and the rate of asthma exacerbation presented in Table 1, our study population had well-controlled asthma despite the presence of vitamin D deficiency. A plausible explanation of these data is that appropriate selection of asthma drugs, appropriate dosing by the attending physician, and good compliance contribute more significantly to better control of asthma than presence or degree of vitamin D deficiency. Results of a study conducted in Saudi Arabia have also

shown a significant vitamin D deficiency of 93% of controlled asthmatic children and a positive correlation between 25-hydroxy serum levels and lung function [2].

FEV₁/FVC ratio as a marker of pulmonary obstruction was an important covariate that affected the pharmacokinetics of 25-hydroxy vitamin D in the current study. Studies from various countries suggested that the vitamin D serum level was a predictive variable for pulmonary function in asthmatic children. A report from India that involved 44 asthmatic children aged ~ 7 years suggested a potentially important link between FEV₁/FVC and serum vitamin D concentrations [11]. Children in Peru with vitamin D deficiency had a lower FEV₁/FVC ratio compared to normal children [30]. Moreover, in equatorial asthmatic children from 7 – 11 years old, Brehm et al. [12] found an obvious positive association of serum vitamin D level with airway responsiveness as well as with reduction of hospitalization or use of anti-inflammatory drugs. In spite of the before mentioned evidence, the study conducted in Puerto Rico did not show significant association of lung function or FEV₁/FVC ratio with vitamin D levels [10].

Conclusion

In conclusion, our study clearly demonstrated that mean daily intake of vitamin D from foods, positive hereditary history of asthma, and FEV₁/FEV ratio had an important influence on the clearance of 25-hydroxy vitamin D in asthmatic children. These results could be of help for individualization of vitamin D supplementation doses in this vulnerable population.

Funding

This work was supported by the Grants No JP 05-16 and No 175007 given by Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac and Serbian Ministry of Education, respectively.

Conflict of interest

All authors have no conflicts of interest.

References

- [1] Hatami G, Ghasemi K, Motamed N, Firoozbakht S, Movahed A, Farrokhi S. Relationship between vitamin D and childhood asthma: a case-control study. *Iran J Pediatr.* 2014; 24: 710-714.
- [2] Aldubi HM, Alissa EM, Kamfar HZ, Gaber O, Marzouki ZM. Bronchial asthma and hypovitaminosis D in Saudi children. *Asia Pac Allergy.* 2015; 5: 103-113.
- [3] Tavacol H, Rahimi Z, Cheraghi M, Ghatfan F, Baji Z, Rahmani H. A cross-sectional study of prevalence and risk factors for childhood asthma in Ahvaz city, Iran. *Postepy Dermatol Alergol.* 2015; 32: 268-273.
- [4] Litonjua AA. Vitamin D deficiency as a risk factor for childhood allergic disease and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012; 12: 179-185.
- [5] Kho AT. Vitamin D related genes in lung development and asthma pathogenesis. *BMC Med Genomics.* 2013; 6: 47.
- [6] González-Gross M, Valtueña J, Breidenassel C, Moreno LA, Ferrari M, Kersting M, De Henauw S, Gottrand F, Azzini E, Widhalm K, Kafatos A, Manios Y, Stehle P; HELENA Study Group. Vitamin D status among adolescents in Europe: the Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence study. *Br J Nutr.* 2012; 107: 755-764.
- [7] Chung IH, Kim HJ, Chung S, Yoo EG. Vitamin D deficiency in Korean children: prevalence, risk factors, and the relationship with parathyroid hormone levels. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2014; 19: 86-90.
- [8] Mallet E, Gaudelus J, Reinert P, Stagnara J, Bénichou J, Basuyau JP, Maurin M, Cordero J, Roden A, Uhlrich J. [Vitamin D status in 6- to 10-year-old children: a French multicenter study in 326 children]. *Arch Pediatr.* 2014; 21: 1106-1114.
- [9] Angurana SK, Angurana RS, Mahajan G, Kumar N, Mahajan V. Prevalence of vitamin D deficiency in apparently healthy children in north India. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2014; 27: 1151-1156.
- [10] Brehm JM, Acosta-Pérez E, Klei L, Roeder K, Barmada M, Boutaoui N, Forno E, Kelly R, Paul K, Sylvia J, Litonjua AA, Cabana M, Alvarez M, Colón-Semidey A, Canino G, Celedón JC. Vitamin D insufficiency and severe asthma exacerbations in Puerto Rican children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 186: 140-146.
- [11] Somashekar AR, Prithvi AB, Gowda NV. Vitamin D Levels in children with bronchial asthma. *J Clin Diagn Res.* 2014; 8: 4-7.
- [12] Brehm JM, Celedón JC, Soto-Quiros ME, Avila L, Hunninghake GM, Forno E, Laskey D, Sylvia JS, Hollis BW, Weiss ST, Litonjua AA. Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 179: 765-771.
- [13] Riverin BD, Maguire JL, Li P. Vitamin D supplementation for childhood asthma: A Systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015; 10: e0136841.
- [14] Litonjua AA. Childhood asthma may be a consequence of vitamin D deficiency. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2009; 9: 202-207.
- [15] Xystrakis E, Kusumakar S, Boswell S, Peek E, Urry Z, Richards DF, Adikibi T, Pridgeon C, Dallman M, Loke TK, Robinson DS, Barrat FJ,

- O'Garra A, Lavender P, Lee TH, Corrigan C, Hawrylowicz CM.* Reversing the defective induction of IL-10-secreting regulatory T cells in glucocorticoid-resistant asthma patients. *J Clin Invest.* 2006; *116*: 146-155.
- [16] *Bossé Y, Lemire M, Poon AH, Daley D, He JQ, Sandford A, White JH, James AL, Musk AW, Palmer LJ, Raby BA, Weiss ST, Kozyrskyj AL, Becker A, Hudson TJ, Laprise C.* Asthma and genes encoding components of the vitamin D pathway. *Respir Res.* 2009; *10*: 98
- [17] *Makariou S, Liberopoulos EN, Elisaf M, Challa A.* Novel roles of vitamin D in disease: what is new in 2011? *Eur J Intern Med.* 2011; *22*: 355-362.
- [18] *Bener A, Ehlayel MS, Bener HZ, Hamid Q.* The impact of Vitamin D deficiency on asthma, allergic rhinitis and wheezing in children: An emerging public health problem. *J Family Community Med.* 2014; *21*: 154-161.
- [19] *Bantz SK, Zhu Z, Zheng T.* The Role of Vitamin D in Pediatric Asthma. *Ann Pediatr Child Health.* 2015; *3*: pii: 1032.
- [20] *U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service.* 2011. USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 24. Nutrient Laboratory Home Page. Available at: <http://www.ars.usda.gov/ba/bhnrc.ndl>. (Last accessed December 2016).
- [21] *van der Mei IA, Ponsonby AL, Engelsen O, Pasco JA, McGrath JJ, Eyles DW, Blizzard L, Dwyer T, Lucas R, Jones G.* The high prevalence of vitamin D insufficiency across Australian populations is only partly explained by season and latitude. *Environ Health Perspect.* 2007; *115*: 1132-1139.
- [22] *Turkeli A, Ayaz O, Uncu A, Ozhan B, Bas VN, Tu-fan AK, Yilmaz O, Yuksel H.* Effects of vitamin D levels on asthma control and severity in pre-school children. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016; *20*: 26-36.
- [23] *Flynn A, Hirvonen T, Mensink GB, Ocké MC, Serra-Majem L, Stos K, Szponar L, Tetens I, Turrini A, Fletcher R, Wildemann T.* Intake of selected nutrients from foods, from fortification and from supplements in various European countries. *Food Nutr Res.* 2009; *53*: 53
- [24] *Commission of the European Communities.* (1993) Vitamin D. In: Nutrient and energy intakes of the European community. Report of the Scientific Committee for Food (31st series) pp. 132-39, Brussels, Luxembourg. Available at: <http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out89.pdf> (last accessed December 2016).
- [25] *Milovanovic O, Milovanovic JR, Djukic A, Matovic M, Lucic AT, Glumbic N, Radovanovic A, Jankovic SM.* Population pharmacokinetics of 25-hydroxyvitamin D in healthy young adults. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2015; *53*: 1-8.
- [26] *Uysalol M, Mutlu LC, Saracoglu GV, Karasu E, Guzel S, Kayaoglu S, Uzel N.* Childhood asthma and vitamin D deficiency in Turkey: is there cause and effect relationship between them? *Ital J Pediatr.* 2013; *39*: 78.
- [27] *Paaso EM, Jaakkola MS, Rantala AK, Hugg TT, Jaakkola JJ.* Allergic diseases and asthma in the family predict the persistence and onset-age
- [28] *Bener A, Ehlayel MS, Tulic MK, Hamid Q.* Vitamin D deficiency as a strong predictor of asthma in children. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012; *157*: 168-175.
- [29] *Palmer DJ, Sullivan TR, Skeaff CM, Smithers LG, Makrides M; DOMInO Allergy Follow-up Team.* Higher cord blood 25-hydroxyvitamin D concentrations reduce the risk of early childhood eczema: in children with a family history of allergic disease. *World Allergy Organ J.* 2015; *8*: 28.
- [30] *Checkley W, Robinson CL, Baumann LM, Hansel NN, Romero KM, Pollard SL, Wise RA, Gilman RH, Mougey E, Lima JJ; PURA Study Investigators.* 25-hydroxy vitamin D levels are associated with childhood asthma in a population-based study in Peru. *Clin Exp Allergy.* 2015; *45*: 273-282

CASE REPORT



UDC: 616-053.2: [616.831.9-002-06:616.61
<https://doi.org/10.2298/VSP150819252V>

Pneumococcal meningitis associated with glomerulonephritis: A case report

Biljana Vuletić^{*†}, Andjelka Stojković^{*†}, Zoran Igrutinović^{*†}, Lidija Stanković^{*},
 Raša Medović^{*}, Katerina Dajić[‡], Tanja Stojković^{*}, Marijana Janković[‡], Sveta
 Janković^{*}, Ana Vujić^{*}

Clinical Center Kragujevac, ^{*}Pediatric Clinic, Kragujevac, Serbia;
 University of Kragujevac, [‡]Faculty of Medical Sciences, Kragujevac, Serbia

Abstract

Introduction. *Streptococcus pneumoniae* is the second most common cause of meningitis in children, producing more serious complications than other bacteria. *Streptococcus pneumoniae* infections are a rare trigger of glomerulonephritis. We presented a case of glomerulonephritis developing concurrently with meningitis in a young male child. **Case report.** Gross haematuria, significant proteinuria, hypertension and decreased level of C3 alongside the signs of central nervous system involvement occurred in a male patient of 5 years and 3 months of age. Spontaneous resolution of renal affliction parameters followed the successful treatment of meningitis. The disease course was strongly suggestive of postinfectious glomerulonephritis, although it manifested at the same time as meningitis. The absence of the latent period might point to the development of IgA nephropathy, but since the renal function was stable, without any abnormalities in urine tests documented during follow-up, our opinion is that this was rather the case of postinfectious nephropathy. **Conclusion.** The presented case is a unique clinical form of postinfectious glomerulonephritis. An accurate diagnosis of this entity should ensure the adequate treatment and follow-up of these patients.

Keywords:

pneumococcal infections; streptococcus pneumoniae; child; meningitis; glomerulonephritis; diagnosis.

Apstrakt

Uvod. *Streptococcus pneumoniae* je drugi najčešći uzročnik meningitisa kod dece i izaziva značajno ozbiljnije komplikacije od drugih bakterija. Glomerulonefritis je retka posledica infekcije ovom bakterijom. Prikazali smo razvoj glomerulonefritisa istovremeno sa meningitisom kod dečaka.

Prikaz bolesnika. Makrohematurnija, značajna proteinurija, hipertenzija i snižen nivo C3 komponente javili su se uporedo sa značajnim znakovima infekcije centralnog nervnog sistema kod dečaka u životnom dobu od 5 godina i 3 meseca. Spontana normalizacija parametara bubrežnog oštećenja usledila je nakon uspešnog izlječenja meningitisa. Tok bolesti je snažno ukazivao na razvoj postinfektivnog glomerulonefritisa, iako se manifestovao istovremeno sa meningitisom. Odsustvo latentnog perioda može sugerisati razvoj IgA nefropatije, ali s obzirom na stabilnu bubrežnu funkciju, bez ikakvih abnormalnosti u nalazu urina tokom perioda praćenja bolesnika, mišljenja smo da se u ovom slučaju radilo o postinfektivnom glomerulonefritisu.

Zaključak. Predstavljeni slučaj pokazuje jedinstven klinički oblik postinfektivnog glomerulonefritisa. Tačna dijagnoza ovog entiteta trebalo bi da osigura adekvatno lečenje i praćenje obolelih.

Cljučne reči:

infekcija, pneumococcus, streptococcus pneumoniae; deca; meningitis; glomerulonefritis; dijagnoza.

Introduction

Bacterial meningitis is a serious infection of the surface of the brain, affecting most commonly children and the elderly. *Streptococcus pneumoniae* (pneumococcus) is a commensal organism of the human upper respiratory tract¹, and the second most common cause of meningitis in children^{2,3}. The risk of complications of bacterial meningitis is higher for *Streptococcus*

pneumoniae than for other causative agents^{4,5}. Glomerulonephritis is common in childhood. It represents an acute or chronic nonsuppurative inflammatory process in the glomeruli leading to impaired renal function. The pathogenesis is not fully understood, but it is suggested that glomerulonephritis is usually due to an immunologic response to a variety of etiologic agents. *Streptococcus pneumoniae* infections are a rare trigger of glomerulonephritis, and their exact contribution is unknown.

We presented a case of glomerulonephritis developing concurrently with meningitis in a young male child.

Case report

A 5-year and 3 months old male patient was admitted to our intensive care unit due to fever, somnolence and dark urine. His illness developed over the course of 3 days. His condition was initially manifested with a slight fever. On the evening of the next day, he developed a high fever, reaching 39.6°C which continued through the night. The following morning he vomited repeatedly and passed odd smelling and dark urine. Prior to hospitalization, he received an antipyretic for fever and diazepam for seizure prophylaxis. From his personal history, we learned that he had 3 episodes of febrile seizures during the previous year, and was suffering from unrecognized nocturnal enuresis. Also, skin prick test was positive for house dust. He was fully vaccinated according to the Serbian vaccination calendar which did not include the anti-pneumococcal vaccine. Family history did not reveal any information about renal diseases. On admission his body temperature was 39.4°C, he was vitally stable, conscious but somnolent, moderately dehydrated, a systolic murmur was noted, his blood pressure was increased and meningeal signs were negative. Blood tests had shown elevated count of white blood cells (WBC) $23.7 \times 10^9/L$ [normal range (NR) 4.8–10.8 $10^9/L$], polymorphonuclear cells (PMNs) 92.6% (NR 40–74%), C-reactive protein (CRP) 243.7 mg/L (NR 0–5 mg/L) and procalcitonin (Pct) 9.210 ng/mL (NR 0.5–2.0 ng/mL), and increased erythrocyte sedimentation rate (ESR) 50 mm/h (NR 0–5 mm/h). Urine was dusky and morning urine sample test demonstrated pyuria (25–30 WBCs) [normal value is less than 5 WBCs per high-powered field (HPF)], hematuria (40–50 red blood cells (RBC)/HPF, NR 3–5 RBC/HPF) and proteinuria (+++) normal finding is negative, with hyaline and erythrocyte cylinders. Arterial blood gas analysis revealed a mild acidosis and hypokalemia. Upon admission, a lumbar puncture was performed and a cloudy cerebrospinal fluid (CSF) was attained, with a high count of WBC dominated by PMNs cells $3,925/mm^3$ (normal count $< 5 WBCs/mm^3$). CSF biochemistry demonstrated elevated proteins [3.0 g/L (NR 0.15–0.3 g/L)] and decreased glucose level (CSF glucose ratio 0.37 mmol/L, normal ratio 0.6 mol/L). Based on these results he was treated under the diagnosis of bacterial meningitis with third generation cephalosporins and vancomycin, dexamethasone and phenobarbital. Further tests were ordered to evaluate the renal function. The day after admission we received the result of the latex particle agglutination (LPA) test which indicated a pneumococcal infection that was later confirmed by CSF culture detection of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. According to the pneumococcus susceptibility, antimicrobial treatment was continued with vancomycin and meropenem for 14 days and additional 7 days with cefotaxime. Nasal and throat swab cultures were both positive exclusively with *Staphylococcus aureus*. Urine culture result demonstrated *Klebsiella-Enterobacter*, 5,000 colony forming units (CFU) per mL (CFU/mL). Since the first hospital day

his blood pressure levels were frequently above the 95th percentile for age, gender and height. Because of significant proteinuria and hypertension, a diuretic and enalapril were added to his treatment. Our patient's general condition improved, his neurological status was normal since the 8th day at the Clinic, but he continued with multiple daily spikes of fever for the total of 14 consecutive days. Gross haematuria also continued while the coagulation status was normal and there were no other signs of the haemorrhagic syndrome. Testing the relatives for haematuria was negative. The initial elevation of urea [10.2 mmol/L (NR 3–8 mmol/L)] and creatinine [94 $\mu\text{mol/L}$ (NR 49–106 $\mu\text{mol/L}$)] in the serum were normalized after carefully balanced hydration. Antistreptolysin O titer (ASOT) was in NR ($< 250 U/mL$), C3 level was decreased [0.25 g/L (NR 0.9–1.8 g/L)], while C4 was increased [0.51 g/L (NR 0.1–0.4 g/L)]. His 24-hour urine collection test had shown normal creatinine clearance ranging from 0.82 to 2.07 mL/s (NR 1.47–2.28 mL/s; Reference values have not been established for the age < 18 years) but revealed significant proteinuria reaching 2.03 g/day (NR < 0.14 g/day) which continued until gross haematuria subsided during the fourth week of illness. By that point, the levels of C3 and C4 were beginning to normalize along with blood pressure levels. Specific therapy for the renal disorder was not introduced. The findings of the control lumbar puncture, performed 7 days after the initial, were normal including the culture, with the exception of microscopic examination that revealed 48 PMNs and 32 lymphocytes. The results of the brain magnetic resonance examination were normal. Electrocardiographic (ECG), cardiac and abdominal ultrasound examination findings were also normal. During the second week of illness the patient developed anaemia, with normal peripheral blood smear findings and normal reticulocyte count. After CRP level normalized, he was discharged with stable renal function after spending 26 days at our clinic. Two months after disease onset C3 and C4 levels were normal, but microscopic haematuria and mild proteinuria could still be registered in the morning urine samples. In the 24-hour urine collection test proteinuria was still present but reduced. By that time enalapril was discontinued and his blood pressure was normal in all measurements. After four months of further follow-up proteinuria and microscopic haematuria disappeared, blood pressure, complement levels and overall renal function remained normal, and neurological sequelae did not develop.

Discussion

A young boy was diagnosed with pneumococcal meningitis at our clinic during late September 2014. The diagnosis was made quickly after admission based on clinical presentation and CSF findings. He was accordingly treated with antibiotics adhering to recommendations for bacterial meningitis. Initial antimicrobial therapy was the combination of ceftriaxone and vancomycin. Isolated *Streptococcus pneumoniae* was penicillin resistant and sensitive to third generation cephalosporins, meropenem, and vancomycin. The minimal inhibitory concentration (MIC) for cephalosporins

ria, proteinuria, and elevated blood pressure indicated the development of nephritic syndrome in our patient. Cases of adults and children developing a clinically apparent pneumococcal disease and subsequently acute glomerulonephritis, have been previously described³⁹⁻⁴². *Streptococcus pneumoniae* is now a recognized cause of postinfectious glomerulonephritis (PIGN). Acute poststreptococcal glomerulonephritis is the classic example of PIGN. The pathogenesis remains unknown, and there is still no definitive insight into the nature of the main causative antigen⁴³. Unfortunately, we were unable to test for serotype of the pneumococcus. So far pneumococcus types 5, 6C, 7, 9, 14, 15 and 17F have been isolated from patients who developed a glomerulonephritis following a pneumococcal infection, and those serotypes have been suggested to be nephritogenic strains^{40, 44-48}. Although, in one of these patients, a 4-year-old girl described by Hyman et al.⁴⁸, type 14 pneumococcal antigen was detected in the kidney⁴⁸ implying that the pneumococcal antigens may play a role in the local activation of the immune response, we could not find any evidence supporting significance of particular serotypes in the development of nephritis from the available literature. This was also the only case describing the histology of a mesangial proliferative glomerulonephritis. The other available reported case in which a renal biopsy was performed describes a membranoproliferative glomerulonephritis after pneumococcal pneumonia⁴⁹. These findings correlate with acute PIGN histology, particularly in the early stages⁴³. Complete resolution of all parameters of renal function deterred us from performing a kidney biopsy in our patient.

The disease course of PIGN is usually mild with spontaneous resolution of clinical parameters. The clinical course, resolution of haematuria, hypertension and transient decrease of C3 level in the presented case were in line with the typical presentation of PIGN with a significant exception of the time that passed from infection to glomerulonephritis onset. The similar disease course was described by other authors, de-

monstrating an acute glomerulonephritis following the pneumococcal infection within 24-48 hours^{41, 45, 47}. Those cases also presented with a decrease of C3, but unlike in previous reports, the elevation of ASOT was not demonstrated in our patient. Renal function normalised in all, with various periods needed, spanning from 5 days to 8 weeks. A usual latent period of 1-3 weeks is seen in PIGN, however, the nephritis of IgA nephropathy (IgAN) may occur either at the same time or just 12-72 hours after precipitating event⁵⁰. It was demonstrated that antibody levels specific for various streptococci antigens, including those of the pneumococcus, are increased in patients with IgAN^{51, 52} which suggests that pneumococcal antigens are pathogenic in this disease. IgAN commonly occurs in patients older than 15 years of age, the duration of gross haematuria is usually less than 3 days in IgAN, the degree of proteinuria is low, and the episodes of haematuria and proteinuria recur⁵⁰. Although IgAN can manifest itself as nephrotic syndrome or as an acute nephritic syndrome, overall disease course of our patient was rather in favour of PIGN.

Conclusion

Pneumococcal meningitis is a rare cause of glomerulonephritis. It is important for clinicians to be aware of possible clinical presentations and the development of glomerulonephritis following a pneumococcal infection. Considering that only a few cases of PIGN caused by pneumococcal infections have been reported in children, and the early onset of glomerulonephritis, the presented case is a unique clinical form of PIGN. PIGN should be considered in any child who presents with an acute form of glomerulonephritis, regardless that non-typical infectious agents are detected. Most patients recover full renal function and are not biopsied, but an accurate clinical diagnosis of this entity is nonetheless possible and should ensure the adequate treatment and follow-up of such patients.

REFERENCES

1. **Bogaert D, De Groot R, Hermans PW.** Streptococcus pneumoniae colonisation: The key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis* 2004; 4(3): 144-54.
2. **National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK).** Bacterial meningitis and meningococcal septicaemia: Management of bacterial meningitis and meningococcal septicaemia in children and young people younger than 16 years in primary and secondary care. NICE Clinical Guidelines, No. 102. London, UK: London: RCOG Press; 2010.
3. **Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheid MW,** et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004; 39(9): 1267-84.
4. **Stockmann C, Ampofo K, Byington CL, Filloux F, Hersh AL, Blaschke AJ,** et al. Pneumococcal meningitis in children: Epidemiology, serotypes, and outcomes from 1997-2010 in Utah. *Pediatrics* 2013; 132(3): 421-8.
5. **Kim KS.** Acute bacterial meningitis in infants and children. *Lancet Infect Dis* 2010; 10(1) 32-42.
6. All Sites-Edmonton Zone. Vancomycin Monitoring and Dosing Guideline. [cited 2015 Oct 22]. Available from: <http://www.albertahealthservices.ca/assets/Workflows/LabServices/wf-lab-vancomycin-monitoring-and-dosing-guideline.pdf>
7. **Pritchard L, Baker C, Leggett J, Sehdev P, Brown A, Bayley BK.** Increasing vancomycin serum trough concentrations and incidence of nephrotoxicity. *Am J Med* 2010; 123(12): 1143-9.
8. **Arditi M, Mason EO, Bradley JS, Tan TQ, Barson WJ, Schut-e GE,** et al. Three-year multicenter surveillance of pneumococcal meningitis in children: Clinical characteristics, and outcome related to penicillin susceptibility and dexamethasone use. *Pediatrics* 1998; 102(5): 1087-97.
9. **Biemath KR, Reefhuis J, Whitney CG, Mann EA, Costa P, Eichwald J,** et al. Bacterial meningitis among children with cochlear implants beyond 24 months after implantation. *Pediatrics* 2006; 117(2): 284-9.
10. **Miller ML, Gao G, Pestina T, Persons D, Tuomanen E.** Hypersusceptibility to invasive pneumococcal infection in experimental sickle cell disease involves platelet-activating factor receptor. *J Infect Dis* 2007; 195(4): 581-4.

11. **Beek D, Gans J, Tunke AR, Vidicks B**. Community-acquired bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med* 2006; 354 (1): 44-53.
12. **Weis Jilt M, Gans J, Poll T, Beek D**. Pneumococcal meningitis in adults: New approaches to management and prevention. *Lancet Neurol* 2006; 5(4): 332-42.
13. **Brouwer MC, Tunke AR, Beek D**. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23(3): 467-92.
14. **Regev-Yochay G, Ra M, Dagan B, Porat N, Sbamberg B, Pinco B**, et al. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* by adults and children in community and family settings. *Clin Infect Dis* 2004; 38(5): 632-9.
15. **Margolis B, Yates A, Levin BR**. The ecology of nasal colonization of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Staphylococcus aureus*: The role of competition and interactions with host's immune response. *BMC Microbiology* 2010; 10: 59.
16. **Camitalil J, Mjkietuk A, Fernández-Sabi N, Suárez C, Dorca J, Verdager R**, et al. Health care-associated pneumonia requiring hospital admission: Epidemiology, antibiotic therapy, and clinical outcomes. *Arch Intern Med* 2007; 167(13): 1393-9.
17. **Juhn YJ, Kita H, Yawn BP, Boyce TG, Yoo KU, McGree M**, et al. Increased risk of serious pneumococcal disease in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122(4): 719-23.
18. **Chao Y, Chiu N, Huang F**. Clinical features and prognostic factors in childhood pneumococcal meningitis. *J Microbiol Immunol Infect* 2008; 41(1): 48-53.
19. **Okada N, Liewski MK, Atkinson JP, Caparon M**. Membrane cofactor protein (CD46) is a keratinocyte receptor for the M protein of the group A streptococcus. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1995; 92(7): 2489-93.
20. **Elm C, Braathen B, Bergmann S, Frank B, Vaetvan J, Kaetel CS**, et al. Ectodomains 3 and 4 of human polymeric immunoglobulin receptor (hPIgR) mediate invasion of *Streptococcus pneumoniae* into the epithelium. *J Biol Chem* 2004; 279(8): 6296-304.
21. **Kaetel CS**. Polymeric Ig receptor: Defender of the front or Trojan horse. *Curr Biol* 2001; 11(1): R35-8.
22. **Ku C, Picard C, Erdem M, Jeunissen A, Bustamante f, Pue A**, et al. IRAK4 and NEMO mutations in otherwise healthy children with recurrent invasive pneumococcal disease. *J Med Genet* 2007; 44(1): 16-23.
23. **Ku CL, Yang K, Bustamante f, Pue A, von Bernuth H, Santos OF**, et al. Inherited disorders of human Toll-like receptor signaling: Immunological implications. *Immunol Rev* 2005; 203: 10-20.
24. **Currie Af, Davidson DJ, Reid GSD, Bhaya S, MacDonald KL, Devon RS, Speer DP**. Primary immunodeficiency to pneumococcal infection due to a defect in Toll-like receptor signaling. *J Pediatr* 2004; 144(4): 512-8.
25. **von Bernuth H, Picard C, Fin Z, Pankla B, Xiao H, Ku C**, et al. Pyogenic bacterial infections in humans with MyD88 deficiency. *Science* 2008; 321(5889): 691-6.
26. **Picard C, Casanova f, Pue A**. Infectious diseases in patients with IRAK-4, MyD88, NEMO, or I κ B deficiency. *Clin Microbiol Rev* 2011; 24(3): 490-7.
27. **Jonsson G, Truedsson L, Stufell G, Oxelius VA, Braconier JH, Sjöholm AG**. Hereditary C2 deficiency in Sweden: Frequent occurrence of invasive infection, atherosclerosis, and rheumatic disease. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84(1): 23-34.
28. **Tomas Z A, Moreillon P, Pof G**. Insertional inactivation of the major autolysin gene of *Streptococcus pneumoniae*. *Bacteriol* 1988; 170(12): 5931-4.
29. **Tuomanen E, Liu H, Hengstler B, Zak O, Tomas Z A**. The induction of meningeal inflammation by components of the pneumococcal cell wall. *J Infect. Dis* 1985; 151(5): 859-68.
30. **Nau R, Effert H**. Minimizing the release of proinflammatory and toxic bacterial products within the host: A promising approach to improve outcome in life-threatening infections. *FEMS Immunol. Med Microbiol* 2005; 44 (1): 1-16.
31. **Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, Lengye M, Oto A, Pavie M**, et al. Guidelines on Prevention, Diagnosis and Treatment of Infective Endocarditis Executive Summary The Task Force on Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25(3): 267-76.
32. **Gatpulis MA, Ivinrow A, Kovar IZ**. Acute endocarditis following pneumococcal meningitis. *Eur J Pediatr* 1993; 152 (4): 323-4.
33. **Ashley BA, Niebauer J**. *Cardiology Explained*. London: Remedica; 2004.
34. **Lee C, Chen M, Chiou Y, Shen C, Wu C, Chiou Y**. Invasive pneumococcal pneumonia is the major cause of paediatric haemolytic-uraemic syndrome in Taiwan. *Nephrology (Carlton)* 2012; 17(1): 48-52.
35. **Levi M, Poll T**. Inflammation and coagulation. *Crit Care Med* 2010; 38(2): 26-34.
36. **Waters AM, Kerecuk L, Luk D, Haq AIR, Fitzpatrick MM, Gilbert RD**, et al. Hemolytic uremic syndrome associated with invasive pneumococcal disease: The United Kingdom experience. *J Pediatr* 2007; 151(2): 140-4.
37. Centers for Disease Control and Prevention. Case definitions for infectious conditions under public health surveillance. *MMWR Recomm Rep* 1997; 46(RR-10): 1-55.
38. CHARGE A/S Canadian Paediatric Surveillance Program 2002 Results. Ottawa: Canadian Paediatric Society; 2003.
39. **Corriere JN Jr, 4 sbulkZ LI**. Pneumococcal nephritis. *Urology* 1974; 3(5): 557-61.
40. **Schachter J, Pomeran A, Berger I, Wolach B**. Acute glomerulonephritis secondary to lobar pneumonia. *Int J Pediatr Nephrol* 1987; 8(4): 211-4.
41. **Phillips J, Palmer A, Babga R**. Glomerulonephritis associated with acute pneumococcal pneumonia: A case report. *Pediatr Nephrol* 2005; 20(10): 1494-5.
42. **Ismail IH, Zainudin Z, Othman N**. Pneumococcal glomerulonephritis in a healthy child: A case report and literature review. *Singapore Med J* 2014; 55(5): e69-72.
43. **Tasic V**. Postinfectious glomerulonephritis. In: **Geary DF, Franz SF**, editors. *Comprehensive Pediatric Nephrology*. 1th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008. p. 309-17.
44. **Kaehnj WV, Oawa T, Schwarz MI, Stanford RE, Kohler PF, McIntosh RM**. Acute nephritis and pulmonary alveolitis following pneumococcal pneumonia. *Arch Intern Med* 1978; 138(5): 806-8.
45. **Hibino S, Hoshino A, Fujii T, Abe Y, Watanabe S, Uemura O**, et al. Post-streptococcal acute glomerulonephritis associated with pneumococcal infection. *Pediatr Int* 2013; 55(5): e136-8.
46. **Wolach B, Ujel Y, Berger I, Pomeran A**. Cat-scratch bacillus and *Streptococcus pneumoniae* causing submandibular suppurative adenitis and acute glomerulonephritis. *Child Nephrol Urol* 1990; 10(3): 158-60.

-
47. **Carceller LF, Torre EM, Porto AR, Ecija PJ.** Acute glomerulonephritis associated with pneumonia: A review of three cases. *Pediatr Nephrol* 2010; 25(1): 161-4.
48. **Hyman LR, Jenis EH, Hill GS, Zimmerman SW, Burkholder PM.** Alternative C3 pathway activation in pneumococcal glomerulonephritis. *Am J Med* 1975; 58(6): 810-4.
49. **Morin D, Ichay I, Dumas ML, Valette H, Dumas R.** Membranoproliferative glomerulonephritis in a 10-year-old boy with pneumococcal pneumonia. *Pediatr Nephrol* 1990; 13: C58.
50. **Coppo R, Amore A.** IgA nephropathy. In: **Geary DF, Schaefer F,** editors. *Comprehensive Pediatric Nephrology*. 1th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008. p. 291-9.
51. **Drew PA, Nieuwhof WN, Clarkson AR, Woodroffe AJ.** Increased concentration of serum IgA antibody to pneumococcal polysaccharides in patients with IgA nephropathy. *Clin Exp Immunol* 1987; 67(1): 124-9.
52. **Kukuminato Y, Hamamoto M, Kataura A.** Role of serum antibodies to streptococci in patients with IgA nephropathy. *Acta Otolaryngol Suppl* 1993; 508: 6-10.

Received on August 19, 2015.

Revised on February 01, 2016.

Accepted on February 09, 2016.

Online First September, 2016.

Allogeneic fetal stem cell transplantation to child with psychomotor retardation – A case report

Katerina Dajić¹, Vesna Veličković¹, Predrag Djurdjević^{2,3},

Aleksandra M. Simović^{1,2}, Andjelka K. Stojković^{1,2}

¹Clinical Centre of Kragujevac, Pediatric Clinic, Kragujevac, Serbia;

²University of Kragujevac, Faculty of Medical Sciences, Kragujevac, Serbia;

³Clinical Centre of Kragujevac, Internal Clinic, Kragujevac, Serbia

SUMMARY

Introduction The consequences of autologous and allogeneic stem cell transplantation (stem cells of hematopoiesis), applied in adults and children suffering from leukemia or some other malignant disease, are well-known and sufficiently recognizable in pediatric clinical practice regardless of the indication for the treatment. However, the efficacy of fetal stem cell transplantation is unrecognizable when the indications are psychomotor retardation and epilepsy.

Case Outline With the exception of neurological psychiatric problems, a boy aged 9.5 years was in good general health before transplantation with allogeneic fetal stem cells. The main aim of allogeneic fetal stem cell transplantation was treatment of psychomotor retardation and epilepsy. After 13 months of treatment, he was admitted to hospital in a very serious, life-threatening condition due to sepsis and severe pleuropneumonia. The humoral immunity in the boy was adequate, unlike cellular immunity. The immune imbalance in terms of predominance of T-suppressor lymphocytes contributes to delayed and late development of sepsis and severe pleuropneumonia. The boy still shows the same severity of psychomotor retardation, dyslalia, epilepsy, strabismus and amblyopia.

Conclusion Implementation of fetal stem cell therapy for unconfirmed indications abuses the therapeutic approach, harms patients, misleads parents, and brings financial harm to the healthcare system of any country, including Serbia.

Keywords: stem cells; transplantation; homologous; epilepsy; psychomotor disorders; costs

INTRODUCTION

The purpose of this appeal is to contribute to knowledge about the delayed consequences of the treatment with allogeneic fetal stem cell transplantation in children, and about the relevance of the indications for this therapy. The consequences of different types of stem cell transplantations applied in adults and children suffering from leukemia [1], some other malignant disease [1], ataxia telangiectasia [2], or spinal injury [3] are known, but consequences of the treatment with human embryonic stem cells do not include severe infections [2, 4].

To date, some basic groups of stem cells (totipotent, pluripotent, multipotent, oligopotent, unipotent, adult) are known [5]. Fetal stem cells are pluripotent, they are seven to 12 weeks old, there are two types of them (fetal proper, extraembryonic), and they have very high differentiation potential, thus they can differentiate into wide range of cell types within a certain germ layer (ectodermal, endodermal, mesodermal), which is considered to be an advantage. Modern therapy recognizes division of stem cells [6], and their relevant applicability, so that

attack, critical limb ischemia, damage of the cornea, and 3) induced pluripotent stem cells are used for treatment of several neurological disorders (Down's syndrome, Parkinson's disease). However, the efficacy of fetal stem cell transplantation is unrecognizable when the indications are psychomotor retardation and epilepsy, and consequences of this therapy in the context of severe infection are not known [3]. In addition, treatment by transplantation of plant stem cells is still considered homeopathic in some countries [7, 8], and for this reason it deserves to be considered from a different standpoint.

We found that the damage of allogeneic fetal stem cell transplantation in a child suffering from psychomotor retardation and epilepsy is greater than the benefits. It is necessary to set clear and precise indications for fetal stem cells treatment for both healthcare professionals and parents, in order to prevent misuse of the cell clinical studies available.

CASE REPORT

1) embryonic stem cells are used for treatment

of patients with age-related macular degeneration, 2) tissue stem cells are used for treatment of blood, skin, genetic blood diseases, heart of blood, skin, genetic blood diseases, heart condition due to staphylococcal sepsis and inva-

Correspondence to:

Andjelka STOJKOVIĆ
Clinical Centre Kragujevac
Pediatric Clinic
Zmaj Jovina 30
34000 Kragujevac
Serbia
andja410@open.telekom.rs

Table 1. Difference of immunology parameters and blood count before and 13 months after fetal stem cell transplantation

Immunology parameters and blood count	Reference ranges	Before transplantation of fetal stem cells	13 months after transplantation of fetal stem cells and one month after sepsis
B-lymphocytes – CD19+	9±6% 0.21 ± 0.08 × 10 ⁹ /l	14.4% 0.7853 × 10 ⁹ /l	13.26% 0.3912 × 10 ⁹ /l
T-lymphocytes – CD3+	60±9% 1.34 ± 0.02 × 10 ⁹ /l	59.3% 3.2337 × 10 ⁹ /l	63.92% 1.8856 × 10 ⁹ /l
T-helpers – CD4+	39±5% 0.86 ± 0.01 × 10 ⁹ /l	35.6% 1.9413 × 10 ⁹ /l	37.2% 0.7015 × 10 ⁹ /l
T-suppressors – CD8+	23±4% 0.52 ± 0.01 × 10 ⁹ /l	23.7% 1.2924 × 10 ⁹ /l	31.7% 0.5979 × 10 ⁹ /l
NK – CD16+	12±6% 0.39 ± 0.01 × 10 ⁹ /l	10.3% 0.5617 × 10 ⁹ /l	10.26% 0.3027 × 10 ⁹ /l
Helper-suppressor ratio CD4+/CD8+	2.4 ± 0.9	1.5	1.17
White blood cells	4.0–8.8 × 10 ⁹ /l	13.3 × 10 ⁹ /l	5.85 × 10 ⁹ /l
Lymphocytes	19-37% 1.2–3.0 × 10 ⁹ /l	41% 5.453 × 10 ⁹ /l	50% 2.95 × 10 ⁹ /l
Monocytes	0.0–9% 0.00–0.80 × 10 ⁹ /l	9% 0.49 × 10 ⁹ /l	10% 0.59 × 10 ⁹ /l
Red blood cells	3.8–5.3 × 10 ¹² /l	4.03 × 10 ¹² /l	3.688 × 10 ¹²
Hemoglobin	110–170 g/l	133 g/l	125 g/l
Platelets	120–380 × 10 ⁹ /l	273 × 10 ⁹ /l	202 × 10 ⁹ /l

NK – natural killers

Reference ranges are for a boy 9.5 years old [13].

sive pneumococcal pleuropneumonia. The admission took place 13 months after fetal stem cell transplantation, performed routinely in the Center for Transplantation of Organs, Tissues and Cells in Ukraine, with two successive doses intravenously and subcutaneously, one day after the other [3]. The quantity of stem cells was defined as the total amount of 2.1 ml per dose, while there is no data in the discharge list regarding the exact number of given cells. On the official website of this institution it is stated that the quantity of stem cells is one for every 10,000–15,000 cells in bone marrow and one for every 100,000 cells in the bloodstream [9, 10]. Additional data are not known to the patient's parents. Both samples of cell suspension are certified with a series of tests in terms of absence of bacteria and viruses (HIV1, HBV, HCV, HGV, CMV, EBV, HHV6, HSV1,2, rubella, parvovirus B19) and intracellular infections (*Treponema pallidum*, *Toxoplasma gondii*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum parvum*) [8, 9]. Immediately prior to fetal stem cell transplantation, normal cytology representation in the blood was determined immunologically by flow cytometry, as shown in Table 1. There is no information that the patient received immunosuppressants or corticosteroids, either before or after the treatment. With the exception of neurological psychiatric problems, the child was in good general health before treatment with allogeneic fetal stem cells.

Thirteen months after the fetal stem cell transplantation and a month after healed staphylococcal sepsis and invasive pneumococcal pleuropneumonia, there were significant differences in the immune cytology representation in the blood, while the relationship between T-helper and T-suppressor lymphocytes (1.5 vs. 1.2 helper-suppressor ratio CD4+/CD8+) were significantly disrupted in favor of T-suppressor lymphocytes (23.7% vs. 31.7%). The rep-

resentation of B-lymphocytes was unchanged. Due to our suspicions regarding development and genesis of hemato-logical or immunological diseases in the patient, bone marrow aspiration and biopsy were performed during the sepsis, and showed cellularity of the fourth degree, with increased presence of megakaryocytes and overproduction of myeloid lineage. Immunoglobulin levels were normal, as well as C3 and C4 complement components, which means that humoral immunity in the boy was adequate, unlike cellular immunity.

DISCUSSION

To date it has been known that the predominance of T-suppressor lymphocytes contributes to delayed and late development of stem tumors, teratomas or teratocarcinomas [2], abnormal growth of the brain and the spinal canal [11], but not to weakening of immunity, which clinically presents as life-threatening sepsis and severe pleuropneumonia. The patient continues to show the same severity of psychomotor retardation, dyslalia, epilepsy, strabismus, amblyopia, and regularly uses valproic acid at a dose of 35 mg/kg/day, and optionally diazepam – which proves to be an unsuccessful and costly treatment with fetal stem cells. The transplantation was performed using fetal stem cells in the case of an indication such as psychomotor retardation, which has been unknown so far, and by using a number of cells undisclosed to the public, all of which should be criticized. Such innovative treatments also carry substantial risks with them and the potential not only for well-known malignant transformation of transplanted cells [2], but for severe infections, such as sepsis or severe pneumonia and pleuritis, as shown in this case report. It is likely that this delayed immune imbalance in terms of the up-regulation

of cellular immunity presents a risk of severe infections as adverse effects of treatment with fetal stem cells.

It should be noted that the representation of B-lymphocytes was unchanged, which coincides with data presented in literature [10]. In the patient, humoral immunity was preserved and balanced – that is, transplantation of fetal stem cells did not affect the number and activity of B-lymphocytes.

Modern recommendations concerning the techniques and methods of stem cell transplantation, regardless of their origin, are that the localization of the affected tissues defines the required number of transplanted cells [12]. In current literature there are no precise recommendations on the calculated number of fetal cells for transplantation for patients with epilepsy and psychomotor retardation, nor are there any recommendations according to the patients' age [5, 9, 12].

This paper will hopefully deliver a strong message, a criticism, and raise a question among professional public about the benefit–risk balance of allogeneic fetal stem cell transplantation in children with psychomotor retardation, epilepsy, a condition after intraventricular/periventricular hemorrhage, and hypoxic ischemic encephalopathy. At the same time, there is a requirement set before hematologists and neurologists to determine clear and precise indications for fetal stem cell transplantation in children, and to describe the limits for the therapy's possibilities. The therapy should not be an uncontrolled experiment with sick children, and controlled clinical studies approved by ethics committees need to be performed. Implementation of any type of stem cell therapy for unconfirmed indications is an abuse of the therapeutic approach, does harm to patients, misleads parents, and brings financial harm to the healthcare system of any country, including Serbia.

REFERENCES

1. Scott RA. Stem cells: Creating a cure-all. *Nature*. 2014; 515(7526):14–15. [DOI: 10.1038/515S14a] [PMID: 25390137]
2. Amariglio N, Hirshberg A, Scheithauer WB, Cohen Y, Loewenthal R, Trakhtenbrot L, et al. Donor-Derived Brain Tumor Following Neural Stem Cell Transplantation in an Ataxia Telangiectasia Patient. *PLoS Medicine*. 2009; 6(2):221–231. [DOI: 10.1371/journal.pmed.1000029] [PMID: 19226183]
3. Trounson A. New perspectives in human stem cell therapeutic research. *BMC Medicine*. 2009; 7:29. [DOI: 10.1186/1741-7015-7-29] [PMID: 19519878]
4. Karpenko VA. Transplantation of fetal stem cells at the turn of the first and the second wave of development. *Transplantation*. 2002; 3(3):116–136.
5. Bongso A, Lee HE. Stem cells: their definition, classification and sources. In: *Stem Cells: From Benchtop to Bedside*. World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd. 2005:1–13. [DOI: 10.1142/9789812569370_0001]
6. Types of stem cells and their current uses. [Internet]. Eurostemcell [updated: Aug. 17, 2012]. Available from: <http://www.eurostemcell.org/factsheet/types-stem-cells-and-their-current-uses>
7. Diseases Being Treated with Stem Cells [Internet]. LifebankUSA. Saving more cells. Storing more hope. Celgene Cellular Therapeutics 2014. Available from: http://www.lifebankusa.com/wp-content/uploads/2013/12/Transplant_Table.pdf
8. Gangar UH. Introduction to transplant-less stem cell therapy. *Int J Pharm Sci Rev Res*. 2010; 5(3):132–138.
9. Stem Cell Treatment [Internet]. Cell Therapy Center EmCell [updated: March 15, 2004]. Available from: <http://www.emcell.com/en/treatment.htm>
10. Stem Cells: Scientific Progress and Future Research Directions [Internet]. National Institutes of Health Stem Cell Information. 2001 [updated March 19, 2009; cited April 22, 2016]. Available from: <http://stemcells.nih.gov/info/2001report/Pages/2001report.aspx>
11. Corre E, Carmagnat M, Busson M, de Latour RP, Robin M, Ribaud P, et al. Long-term immune deficiency after allogeneic stem cell transplantation: B-cell deficiency is associated with late infections. *Haematologica*. 2010; 95(6):1025–1029. [DOI: 10.3324/haematol.2009.018853]
12. Ishii T, Eto K. Fetal stem cell transplantation: Past, present, and future. *World J Stem Cells*. 2014; 6(4):404–420. [DOI: 10.4252/wjsc.v6.i4.404] [PMID: 25258662]
13. Stanley FL. Reference intervals for laboratory tests and procedures. In: Kliegman MR, Stanton FB, St GemeWJ, Schor FN, Behrman ER. *Nelson textbook of pediatrics*, twentieth edition. Elsevier. 2016. 3464–3472.

Алогена трансплантација феталним матичним ћелијама код детета са психомоторном ретардацијом – приказ болесника

Катерина Дајић¹, Весна Величковић¹, Предраг Ђурђевић^{2,3}, Александра М. Симовић^{1,2}, Анђелка К. Стојковић^{1,2}

¹Клинички центар „Крагујевац“, Педијатријска клиника, Крагујевац, Србија;

²Универзитет у Крагујевцу, Факултет медицинских наука, Крагујевац, Србија;

³Клинички центар „Крагујевац“, Интерна клиника, Крагујевац, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Последице аутологне и алогене трансплантације ма-тичних ћелија (матичне ћелије хематопоезе), које се при-мењују код одраслих и деце оболеле од леукемије и неких других малигних болести, добро су познате и довољно препознатљиве у педијатријској клиничкој пракси без об-зира на то шта је индикација за лечење. Али ефикасност трансплантације феталним матичним ћелијама је непрео знатљива када су индикације психомоторна ретардација и епилепсија.

Приказ болесника Са изузетком неуропсихијатријских проблема, дечак узраста девет и по година био је доброг здравственог стања пре трансплантације алогених фетал-них матичних ћелија. Главни циљ алогене трансплантације феталних матичних ћелија био је лечење психомоторне ретардације и епилепсије. После 13 месеци, он је примљен

болницу у веома тешком, животну угроженом стању због сепсе и тешке плеуропнеумоније. Хуморални имунитет код дечака био је адекватан за разлику од ћелијског имунитета. Имунолошки дисбаланс у смислу превласти Т-супресорских лимфоцита доприноси одложеном и касном развоју сепсе и тешке плеуропнеумоније. Дечак још увек показује исту тежину психомоторне ретардације, дислалије, епилепсије, страбизма и слабовидости.

Закључак Примена терапије матичним ћелијама фетуса занепотврђену индикацију значи злоупотребу терапијског приступа, штету за пацијента, заблуду за родитеље и финансијску штету у здравственом систему у било којој земљи, укључујући и Србију.

Кључне речи: матичне ћелије; трансплантација;

хомологна; епилепсија; психомоторни поремећаји; трошкови

Примљен • Received: 07/09/2015

Ревизија • Revision: 09/06/2016

Прихваћен • Accepted: 06/07

