

Универзитет у Крагујевцу

Факултет медицинских наука

Сандра Р. Матовић

Фармакокинетика 25-хидрокси витамина D код деце оболеле од астме

Радна верзија докторске дисертације

Крагујевац, 2018.година

САДРЖАЈ

1. УВОД.....	5
1.1. Структура и синтеза витамина D.....	5
1.2. Фармакокинетика витамина D.....	5
1.2.1. Апсорпција витамина D.....	5
1.2.2. Дистрибуција витамина D.....	6
1.2.3. Метаболизам витамина D.....	7
1.2.4. Елиминације витамина D.....	9
1.3. Механизам дејства витамина D.....	10
1.4. Распони серумске концентрације витамина D.....	10
1.5. Улога витамина D у функционисању организма.....	11
1.6. Астма.....	13
1.6.1. Астма код деце.....	17
1.6.2. Улога витамина D код астме.....	18
1.7. Астма и ментално здравље деце.....	19
1.8. Астма и квалитет живота код деце.....	22
1.9. Популациона фармакокинетика.....	26
2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ.....	29
2.1. Циљеви истраживања.....	29

2.2. Хипотезе истраживања.....	30
3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ.....	31
3.1. Врста студије.....	31
3.2. Испитаници.....	31
3.3. Биохемијске анализе.....	33
3.4. Популациона фармакокинетичка анализа.....	34
3.5. Упитници.....	36
3.5.1. Епидемиолошки упитник.....	37
3.5.2. Упитник за претрагу анксиозних поремећаја.....	37
3.5.3. Упитник за процену депресивности.....	38
3.5.4. Упитник о квалитету живота код деце.....	38
3.6. Статистичка обрада података.....	39
4. РЕЗУЛТАТИ.....	40
4.1. Карактеристике испитиване популације.....	40
4.2. Резултати популационе фармакокинетичке анализе.....	42
4.2.1. Резултати изградње базног ПФК модела.....	42
4.2.2. Резултати изградње пуног ПФК модела.....	46
4.2.3. Резултати коначног ПФК модела	49

4.2.4. Валидација коначног ПФК модела.....	52
4.2.4.1. Интерна валидација коначног ПФК модела.....	52
4.2.4.2. Екстерна валидација коначног ПФК модела.....	53
4.3. Анализа статуса витамина D код деце са астмом.....	57
4.4. Анализа процене анксиозног поремећаја код деце са астмом.....	59
4.5. Анализа процене депресивног поремећаја код деце са астмом.....	65
4.6. Анализа квалитета живота код деце са астмом.....	66
4.6.1. Анализа корелације и повезаности између серумских концентрација 25-хидрокси витамина D и постигнутог успеха у школи, анксиозности, депресивности и квалитета живота код деце са астмом.....	69
5. ДИСКУСИЈА.....	72
6. ЗАКЉУЧАК.....	88
7. ЛИТЕРАТУРА.....	90

1. УВОД

1.1. Структура и синтеза витамина D

Витамин D је липосолубилни витамин, који се заправо више сматра стероидним прохормоном. Хемијски, витамин D је секостероид са прекинутом 9,10 угљеник-угљеник везом у B прстену циклопентаноперхидрофенантренске структуре (Ali and Nanji, 2017; Jovicic et al.2012). Витамин D и његови метаболити се могу класификовати као холекалциферол и ергокалциферол. Холекалциферол (витамин D3) се производи у кожи из 7-холекалциферола, а добија се након излагања коже ултравиолетним зрацима-УВБ зрацима, у опсегу од 290 до 315 nm, као и преко хране богате витамином D, као што су: морска риба, сардине, рибље уље, жуманце, печурке, изнутрице итд. Ергокалциферол (витамин D2) настаје зрачењем ергостерола који производи квасац. Витамин D2 се разликује од витамина D3 по двострукој вези између угљеника 22 и угљеника 23 и метилној групи на угљенику 24. Витамин D2 је троструко мање потентан од витамина D3 у смислу биолошке активности (Milovanovic, 2017). Синтеза ових метаболита је регулисана ензимом паратиреоидног хормона (ПТХ), концентрацијом серумског фосфата и хормона раста, а поред бубрега може да се одиграва и у алвеоларним макрофагима и остеобластима (Lee et al. 2013).

1.2. Фармакокинетика витамина D

1.2.1. Апсорпција витамина D

Оралном конзумацијом препарата богатих витамином D, биорасположивост овог витамина зависи од апсорпције у танком цреву, таложења масти и самог метаболизма организма. Витамини D2 и D3 су релативно неполарни молекули и стога морају бити растворени у мицеларним растворима жучне соли да би се апсорбовали као водена фаза. Апсорпција се јавља првенствено у проксималном делу танког црева и под утицајем је

секреције желуца, панкреаса, билијарне секреције, формирања мицела, дифузије кроз водено-непропустљив слој, али такође и од процеса преузимања од стране четкасте мембране гастроинтестиналног тракта и транспорта из ћелије црева. Смањена апсорпција витамина D је забележена код следећих обољења: целијакије, оштећења јетре, Кронове болести, цистичне фиброзе, гастричног бајпаса итд.(Tsiaras and Weinstock, 2011).

1.2.2. Дистрибуција витамина D

Под утицајем ултравиолетне радијације, у кожи се ствара превитамин D3-холекациферол из молекула 7-дехидрохолестерола, који се топлотном изомеризацијом конвертује у D3, који, за разлику од превитамина, не подлеже даљој изомеризацији и термостабилан је. Превитамин D и витамин D3 након дужег излагања сунцу, апсорбују ултравиолетне зраке и стварају неактивне облике попут лумистреола, тахистерола, супрастерола, али не доводе до стварања токсичних нивоа витамина D. У овом облику он се транспортује из крви до јетре, везујући се или за албумин или за витамин D везујући протеин (ДБП). У јетри се након тога дешава процес метаболизма витамина D (Kennedy et al. 2013; Milovanovic, 2017).

Витамин D3 је липофилни молекул сличан његовом липидном прекурзору, холестеролу, тако да захтева протеински носач за растворљивост у плазми. Његови моно-, ди- и три-хидроксиловани метаболити показују поларитет који се прогресивно повећава, а који кулминира у водено растворљивом билијарном облику калцитроичне киселине. Када се витамин D апсорбује из црева, улази у циркулацију прво преко хиломикрона, а потом се полако преноси на ДБП. Витамин D има релативно низак афинитет за ДБП, процењује се на између 1×10^{-5} и 1×10^{-7} mol/L. Транспорт витамина D унетог исхраном се значајно разликује од витамина D насталог синтезом у кожи, који се углавном транспортује везан за ДБП. Последица хиломикронског транспорта витамина D унетог путем хранем је могућност узимања истог од стране периферних ткива, као што су масно ткиво и мишићи, због дејства липопротеинске липазе. Јетра узима витамин D који је остао као остатак у хиломикрону и брзо га уклања из крвотока. Ово узимање витамина D од стране

периферног ткива и јетре објашњава његов релативно кратак полуживот, који се креће од 4-6 сати (Jones et al. 2008).

1.2.3. Метаболизам витамина D

Холекалциферол се хидроксолизује у јетри до 25-хидрокси витамина D₃ (калцидиол) и таложи. Паратиroidни хормон контролише калцијум фосфат хомеостазу регулисањем хидроксилације 25(OH)D до свог биолошки активног облика 1,25(OH)₂D₃ у бубрезима (калцитриол) који је и више поларан. Фибробласту сличан хормон раста 23 доводи до нисходне регулације синтезе калцитриола и она је регулисана самом количином калцитриола. Калцитриол је одговоран за појачану апсорпцију калцијума, ресорпцију костију и смањену реналну екскрецију калцијума и фосфата за одржавање здравља костију. Ово је први пут метаболизма витамина D у организму (Paul et al. 2012; Litoñja, 2012). Други пут метаболизма витамина D је индуцибилни пут оксидације угљеника 24 у циљаним ћелијама витамина D, где долази до инактивације 25 (OH) D₃ до 24,25-дихидрокси витамин D₃[24,25 (OH) 2D₃] и инактивације 1,25 (OH) 2D₃ у калцитроичну киселину. Поједина истраживања су указала на чињеницу да је за овај пут одговоран ензим CYP27A1. Трећи пут који није потпуно разјашњен обухвата-26,23-лактонски пут за претварање 25 (OH) D₃ и 1,25 (OH)₂D₃ до лактонских производа. Метаболизам витамина D унетог исхраном до калцидиола се одвија преко ензимског система цитохрома P450. Ензими који су кључни за метаболизам витамина D су хепатична витамин D-25-хидроксилаза (CYP27A1 и CYP2P1), бубрежна 25-хидрокси витамин D-1 α -хидроксилаза (CYP27B1) и 25-хидрокси витамин D-24-хидроксилаза (CYP24A1). Експериментална истраживања су показала да чак 75% унетог и створеног витамина D подлеже метаболизму првог проласка кроз јетру (Milovanovic, 2017; Jovicic et al. 2012; Lee et al. 2013; Jones, 2008).

Витамин D се конвертује у јетри у 25-хидрокси витамин витамин D-25OHD под утицајем CYP2P1, или митохондријалног цитохромског P450, CYP27A1. Након тога, 25(OH) D улази у плазмени „базен“ и са капацитетом од приближно 4.5 mol/L. 25(OH) D₃ и 25(OH) D₂, његов одговарајући облик витамина D₂, имају велики афинитет према ДБП

протеину, 5×10^{-8} mol/L, који је знатно већи од његових прекурсора. Као последица тога 25(OH) D₃ има полуживот у циркулацији приближно 15 дана. Нормалан циркулишући ниво витамина D (25(OH) D₃ и 25(OH) D₂) је само од 25-200 pmol/L, што указује да лиганд окупира само 2-5% ДБП протеина у физиолошком стању. Неактивни метаболити, 24,25(OH)2D₃ и 25,26(OH)2D₃ се везују истим афинитетом као и 25(OH)D₃, а активни облик 1 алфа 25(OH)2D₃ везује се афинитетом који износи 2×10^{-7} mol/L. 1-алфа 25(OH)2D₃ има полуживот од 10-20 часова (Jones, 2008). 25-хидрокс витамин D је биолошки инертан облик, осим ако није присутан у токсичним концентрацијама у крви због претераног уноса витамина D. Изузев у овом случају, 25 хидрокс витамин D мора да се конвертује до 1,25(OH)2 D. У бубрезима 25-хидрокс витамин D даље конвертује до 1,25-хидроксивитамина D преко ензима CYP27B1-1 алфа хидроксилаза. Активни облик витамина D је 1,25 хидроксивитамин D који се везује као специфилни лиганд за рецептор витамина D и који се у организму може наћи у у многим ткивима поред костију, а поједине ћелије попут ћелија имуног одговора имају 1 алфа хидроксилазу као део паракриног система и свог интрацелуларног система (Bikle et al. 2008; Litonjua, 2012).

1-алфа хидроксилаза за своју биолошку активност мора имати присуство кисеоника и извор електрона. Иако су проксималне реналне тубуларне епителне ћелије највећи извор 1 алфа хидроксилазе и одговорне за већи део синтетисаног 1,25(OH)2D, овај ензим се може наћи и у имунским ћелијама, као и у бројим физиолошким и туморским епителима. Постоје четири главна призната начина за регулисање 1-алфа хидроксилазе: контролисање доступности 25(OH) D његовом ензиму, контролисање изражене количине CYP27B1 хидроксилазе, мењање активности ензима путем доступних кофактора, контрола количине и активности катаболичке CYP 24 хидроксилазе (Jovicic et al. 2012; Bikle et al. 2008).

Регулација CYP27B1 у проксималним нефронима се углавном контролише на нивоу транскрипције, са циркулационим фактором раста ПТХ као главним стимулатором и фибробластом 23 (ФГФ-23) као главним инхибитором CYP27B1 експресије гена. У бубрезима, CYP 24 хидроксилаза, такође митохондријална П450 служи не само да ограничи количину 1,25(OH) D, већ је заслужна и за премештање расположивог 25(OH) D од 1 алфа-хидроксилазе. У оба случаја, 24-хидроксиловани производи су биолошки инертни и деградирани истим ензимом до крајњих катаболита растворљивих у

води. За разлику од реналне 1 алфа хидроксилазе, екстраренална CYP27B1 хидроксилаза, бар у макрофагима, је имуна на контролу од стране и паратиреоидног хормона и ФГФ-23 (рецептори за ове молекуле нису експримирани у инфламаторним ћелијама), али је подложна индукцији од стране лиганда Тол-сличних рецептора, и такође може бити регулисана од стране нестандартних донора електрона, као што је NO (Vikle et al. 2008).

На основу претходно поменутог, регулацијом ензима 1-алфа хидроксилазе ниво витамина D у серуму (1,25 хидроксивитамин D) се одржава константним. Продукција 1,25-хидроксивитамина D је регулисана паратиреоидним хормоном, али и ниским серумским нивоом фосфора. Са друге стране ова продукција је инхибирана фактором ФГФ-23 који такође контролише ниво серумског фосфора. Ензим CYP24 хидроксилаза конвертује 25OХD до неактивног метаболита 24,25(OX)2D у бубрезима па се на тај начин смањује продукција 1,25(OX)2D3 (Gallagher, 2013).

Поред бубрега, многа друга ткива имају способност стварања калцитриола из калцидиола, како је ензим 1-алфа хидроксилаза уочен и у плаценти, дојкама, дебелом цреву, простати, макрофагима и мастоцитима. Због овога, као и постојања рецептора витамина D у многим ткивима, ефекти витамина D ван коштаног система постају јаснији (Dragovic et al. 2017).

1.2.4. Елиминација витамина D

Елиминација витамина D започиње индуцибилним путем оксидације угљеника 24 у циљаним ћелијама витамина D, где долази до инактивације 25(OX)D3 до 24,25-дихидроксивитамин D3[24,25 (OX) 2D3] и инактивације 1,25(OX)2D3 у калцитроичну киселину која се излучује путем жучи и фецеса, а у малим количинама и у урину (Jovicic et al. 2012; Milovanovic, 2017). Витамин D се таложи у организму у масном ткиву, и његов полуживот приближно износи два дана, а време полуживота 25(OX)D3 три недеље (Kennedy et al. 2013). За разлику од времена полуживота 25(OX)D3 као метаболичког продукта које износи неколико дана до неколико недеља, полуживот калцитриола износи свега неколико сати (Milovanovic, 2017). Метаболити калцитриола се првенствено излучују у фецесу. Након интравенске примене радиоактивно означеног калцитриола код

нормалних испитаника, око 27% радиоактивности се појавила у фецесу и 7% радиоактивности се појавила у урину. Када је 1 микрограм оралне дозе радиоактивно означеног калцитриола примењен код здравих испитаника, око 10% укупне радиоактивности се појавило у урину у року од 24 сата. Кумулативно излучивање радиоактивности на шести дан након интравенске примене радиообележеног калцитриола је била 16% у урину и 49% у фецесу. Полувреме елиминације калцитриола у серуму после појединачних оралних доза је око 5 до 8 сати (Jones et al. 1994).

1.3. Механизам дејства витамина D

Механизам дејства витамина D се одвија преко хормоналног облика 1,25(OH)₂D₃ везујући се за нуклеарни рецептор (ВДР) који регулише транскрипцију неколико гена одговорних за хомеостазу кацијума и диференцијацију ћелија. Ове функције зависе и од неколико специфичних протеина који учествују у трансдукцији сигнала витамина D, протеинског транспорта у плазми (ДБП), активирајућих СYP ензима (СYP2R1, СYP27A1 и СYP27B1), и катаболичких СYP24A1 ензима (Jovicic et al. 2012).

Биолошки активни облик делује везујући се за ВДР, формацију сачињену од хетеродимера са ретиноидним X рецептором, и накнадном регулацијом генске експресије везујући се за геномичну секвенцу познату као елементи одговора витамина D (ВДРЕс) (Litonjua, 2012; Vickle et al. 2008).

1.4. Распони серумске концентрације витамина D

Физиолошки или нормалан ниво витамина D у хуманом организму подразумева серумску концентрацију витамина D-25(OH)D од 75 до 100 nmol/l (Ali and Nanji, 2017).

Од 2005.године многи истраживачи сматрају да је оптимални терапеутски опсег витамина D у крви 75-125 nmol/l (30-50mg/l) (Makariou et al. 2011). Године 2003. Светска здравствена организација је дефинисала да вредности серумског витамина D од 20-30 ng/ml се сматрају инсуфицијенцијом витамина D (Gallagher, 2013; Lin et al. 2017, Paul et al. 2012).Према најновијим истраживањима вредности 25(OH)D испод 20 ng/ml указују на

дефицијенцију витамина D (Milovanovic, 2017). Данас се у стручној литератури процењује да милијарда људи има дефицијенцију витамина D (Kho, 2013).

Прва велика студија о дефицијенцији витамина D је забележена у току индустријске револуције, када је код деце у урбаној средини забележено стање скелетних деформитета, које је названо рахитис. Почетком прошлог века, показана је повезаност између рахитиса и излагања сунчевим зрацима. Од 1930, у многим земљама долази до обогаћивања хране и воде витамином D, што је у неким случајевима довело до токсичности витамином D. Данас се интоксикацијом витамином D сматра ако су вредности серумског витамина D преко 150 ng/ml (Bohon and Goolsby, 2013).

Недостатак витамина D се сматрао искорењеним са обавезним одређивањем његовог садржаја у храни, као и са искорењавањем рахитиса. Међутим, данас се сматра да је недостатак витамина D повезан са присуством бројих обољења код људи. Детерминанте које одређују статус витамина D су бројне: садржај меланина у кожи, старост, масноће у организму, изложеност сунчевим зрацима и време проведено напољу, исхрана и употреба суплемената, географска ширина, годишње доба, боја коже, употреба средстава за сунчање, као и прекривеност одећом. Дефицијенција витамина D је забележена у многим популацијама укључујући пре свега децу, адолесценте и старе особе (Litonjua, 2012; Paul et al. 2012).

1.5. Улога витамина D у функционисању организма

Витамин D је липосолубилни витамин који је модулатор калцијумске апсорпције и здравља костију- повећава апсорпцију калцијума из гастроинтестиналног тракта. Несвакидашња улога витамина D укључује ћелијску диференцијацију, секрецију инсулина, као и регулацију крвног притиска. Истраживања такође показују његову битну улогу у имунској регулацији и респираторним инфекцијама (Ali and Nanji, 2017; Somashekar et al. 2014).

Рецептори витамина D се налазе на ћелијама имуног система, као што су Т ћелије, активирани Б лимфоцити, као и код дендритичних ћелија. У људским ћелијама витамин

D има инхибиторно дејство и на T_H1 и на T_H2 одговор (својим деловањем на дендритичне ћелије и ТГФ-бета доводи до повећања ТГФ-бета позитивних Т регулационих ћелија и до смањења нивоа T_H2 цитокина) (Litonjua, 2012).

Истраживања такође показују да витамин D смањује продукцију интерферона гама изазваним ИЛ-12, супримира ИЛ-4 као и експресију ИЛ-13 у у ЦД4 и ЦД8 у ћелијама пупчане врпце код људи. Поред овог ефекта витамина D, постоје додатне индикације да витамин D доводи до индукције Т регулаторних ћелија, диференцијацијом наивних Т ћелија, што подразумева експресију потенцијално инхибиторних цитокина, и активацију потенцијално инхибиторних антиген специфичних Т ћелија. У смислу развоја плућне функције, витамин D се код пацова показао битним за продукцију сурфактанта, као и за развој плућа. Код људи потврђена је његова улога у продукцији сурфактанта, иако се сматра да је механизам доста комплекснији код људи за разлику од животиња (пацова). Такође код људи, калбинидин, витамин D зависни протеин везивања калцијума, делује као молекуларни маркер 1,25(OH)₂ D₃ деловања у многим ткивима, од којих је једно и плућно ткиво фетуса, самим тим показујући да витамин D има улогу у развоју плућа у 14.феталној недељи. У смислу повезаности витамина D и астма егзацербације, показано је да је витамин D значајно и инверзно повезан са укупним имуноглобулинима класе E (ИгE) и бројем еозинофила (Litonjua, 2012; Paul et al. 2012).

Витамин D има улогу у активацији Т и Б лимфоцита и у смањењу продукције интерферона. Његова регулација интерлеукина 10 од стране ЦД4+ Т лимфоцита обезбеђује заштитну улогу у респираторним болестима и помаже да се превазиђе резистентност према кортикостероидној терапији (Natami et al. 2014; Litonjua, 2012; Xustrakis et al. 2006).

Витамин D има утерусни и постутерусни ефекат на развој плућа и имуног система. У утерусном периоду, витамин D има улогу у утерусном развоју плућа и скорија открића то показују, као и да ниво витамина D у пупчаној врпци је инверзно повезан са одређеним Т регулаторним ћелијама. Постнатално витамин D делује на више начина. Прво у смислу побољшања респираторних инфекција-витамин D може да учествује у регулацији продукције антимикуробних протеина, као што су кателицидин и бета дефенсинс. Такође, у постнаталном периоду, статус витамина D има ефекта и у функционисању плућа као и функционисању имуног система (Litonjua, 2012).

1.6. Астма

Астма се дефинише као реверзбилна опструкција дисајних путева проузрокована инфламацијом и повећаној реактивности дисајних путева. Ова опструкција се манифестује присуством инфламаторних ћелија, неутрофила, мастоцита и еозинофила, који циљају првенствено на алвеоларно ткиво плућа. Ове ћелије екскретују велики број цитокина и других медијатора инфламације. Све поменуте промене последично доводе до смањења експираторног дисања, који се приказује као ФЕВ1-форсирани експиријумски волумен након прве секунде. Ове промене доводе до промена и до смањења експираторног дисања, који се приказује као ФЕВ1 (Ali and Nanji, 2017).

Фактори који утичу на развој астме нису у потпуности разјашњени и могу бити различити код деце и одраслих. Интерлеукини: ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13 су повезани са астматичним путевима као и са присуством повећане еозинофилије, дегранулацијом мастоцита, и повећаним концентрацијама ИгЕ имуноглобулина (Martinovic, 2013).

Комплексна интеракција између ћелија и медијатора запаљења и погоршање имуногенетске толеранције доводи до оштећења дисајних путева. Овај процес је познат као ремоделовање дисајних путева и укључује хипертонију глатких мишића, хиперплазију пехарастих ћелија интестиналног тракта, и депоновање екстрацелуларних матрикс протеина дисајних путева који могу да доведу до повећане опструкције дисајних путева и појаве респираторних симптома. Фактори за настанак ризика од астме се могу поделити на генетске факторе (факторе домаћина) и на факторе средине (National Guideline Alliance, 2017; Ali and Nanji, 2017).

Неколико гена се може повезати са патогенезом астме и то у смислу четири сегмента: продукција ИгЕ антитела, појачан одговор дисајних путева, инфламаторни медијатори, фактори раста и однос између Тх1 и Тх2 имуних одговора. Гојазност може бити повезана са настанком астме. Међутим биолошка повезаност није утврђена. Преваленца настанка астме је различита код мушког и женског пола. Астма код деце се показала као чешћа код мушког пола док је код одрасле популације ситуација обратна. Разлози за овакве претпоставке нису јасни, али су плућа код мушког пола мања у периоду детињства, а већа у одраслом периоду. Улога алергена у периоду детињства није потпуно

дефинисана, али је свакако повезана са дозом, временом изложености и узрастом детета, при чему и генетика може имати утицај (Akdis and Agache, 2014).

Према Европској академији за алергологију и клиничку имунологију постоје две групе алергена; инхалациони алергени у које спадају: буђ, полен дрвећа, кућна прашина, длака мачке и пса, полен амброзије, перје, бубашваба, сламица, кућна гриња; и алергени из хране, као што су: спанаћ, парадајз, жуманце и беланце јајета кокошке, морска риба, поморанца, свињско месо, бело брашно, шаргарепа, соја, кикирики, грашак, кравље млеко и какао (Global Initiative for Asthma Management and Prevention, 2017).

Истраживања показују да респираторне инфекције у раном детињству могу имати заштитну улогу у развоју астме у детињству, али и да могу довести до развоја астме у каснијем животу. Студије показују да изложеност дуванском диму пренатално и након рођења може повећати ризик за развој симптома сличних астми у раном детињству. Улога загађења у развоју астме није добро дефинисана, али је забележено да могу повећати симптоме астме. Истраживања показују да новорођена деца и одојчад која су храњена млечним формулама имају већу учесталост тешког дисања у односу на децу која су храњена мајчиним млеком. Патофизиологија астме подразумева сужавање дисајних путева које доводи до астме и њених симптома. Као одговор на бронхоконстрикцију, неуротрансмитери и медијатори глатких мишића дисајних путева се контрахују и то доводи до сужавања дисајних путева што се углавном лечи применом бронходилататора (Ljustina et al. 2010; Ali and Nanji, 2017).

Дијагноза астме подразумева процес узимања анамнезе, физички преглед као и примену дијагностичких тестова. У анамнестичке податке спада уочавање симптома астме који могу бити једини или доминантни, и који имају променљиво испољавање. Симптоме које треба узети у обзир су: кашаљ-обично сув, може бити изолован или први симптом болести. Треба обратити пажњу да ли се јавља у раним јутарњим или ноћним часовима и да ли је повезан са присуством одређених алергена. У остале симптоме спадају краткоћа даха, осећај тескобе у грудима, звиждање, периодични напади гушења, честе упале плућа које слабо реагују на антибиотску терапију, као и понављање тзв. „бронхитиса или прехлада који се спуштају на плућа“ и трају дуже до десет дана. Уколико неки од ових симптома постоји треба узети у обзир дијагнозу астме. У личној

анамнези утврдити да ли је дете превремено рођено, да ли је дојено и колико дуго, време увођења мешовите хране. Такође је битно постојање екцема, аденоида, синуситиса. У оквиру породичне анамнезе испитати постојање астме и алергије код сродника првог степена (мајка, отац, браћа, сестре). Социо-епидемиолошки подаци се односе на услове живота и становања породице и оболеле особе (влага, број просторија, начин грејања, подне облоге, постељина, животиње у кући/стану итд.) (Nacionalni komitet, 2002).

Физички преглед подразумева присуство тешког дисања, свирања и стезања у грудима код пацијената. У неким озбиљнијим случајевима може настати симптом `нечујних плућа`, због насталог ограничења у протоку ваздуха и вентилацији плућа. У остале симптоме спадају: отежан говор, поспаност, тахикадрија, цијаноза, као и коришћење помоћне респираторне мускулатуре. Од дијагностичких тестова користи се спирометрија као метода којом се детектује опструкција дисајних путева. Она подразумева мерење најважнијих бронхоопструкционих параметара: форсирани експираторни волумен у првој секунди (ФЕВ1) и форсирани витални капацитет (ФВЦ)- који је значајан код тешких бронхоопструкција. Вредности добијене спирометријским тестовима пореде се са референтним вредностима за одређени пол, узраст и висину детета. Доња граница нормале је 80% референтне вредности. Спирометрија се користи код деце старије од 6 година живота (Ljustina et al. 2010; Ali and Nanji, 2017; Nacionalni komitet, 2002).

Такође код дијагностиковања астме треба искључити друге узроке који могу довести до отежаног или тешког дисања код пацијената. Посебно код деце, спроводе и алерго кожни тестови на инхалационе и нутритивне алергене као допунски дијагностички тестови. Терапија астме подразумева примену лекова који доводе до контроле болести и који олакшавају њене симптоме (Ljustina et al. 2010; Ali and Nanji, 2017).

За превенцију астме, односно контролу болести, користе се бета2 агонисти са дуготрајним дејством (салметерол, формотерол, индакатерол), блокатори рецептора за леукотриене (монтелукаст, зафирлукаст, зилеутон), стабилизатори мастоцита (кромолин, недокромил) и инхалациони кортикостероди (беклометазон, будесонид, флутиказон) (Jankovic, 2016).

Лекови који имају за циљ да астма буде под контролом на дужи временски период, пре свега подразумева примену инхалационих кортикостероида (Ljustina et al. 2010; Ali and Nanji, 2017). Код деце су то углавном будесони, беклометазон дипропионат и флутиказон пропионат (Grigg, 2004).

За прекид напада астме користе се агонисти бета2 агониста са краткотрајним дејством (салбутамол, фенотерол, тербуталин), блокатори мускаринских рецептора (иптатропијум бромид, тиотропијум бромид), блокатори фосфодиестеразе (теофилин), системски кортикостероиди (метилпреднизолон, преднизон). Најчешће се користе брзоделујући бета2 агонисти, као лекови који брзо доводе до смањења симптома астме, а који делују бронходилататорно код деце и одраслих (Ljustina et al. 2010; Ali and Nanji, 2017; Jankovic, 2016). Употреба брзоделујућих бета 2 агониста се препоручује од друге године живота, јер су истраживања показала да не испољавају бенефит код млађе (од две године) деце (Grigg, 2004).

Према глобалној иницијативи астме (ГИНА класификација) постоје три нивоа контроле болести. Први ниво подразумева изостанак дневних симптома или присуство дневних симптома мање од два пута недељно, без потребе за променом брзоделујућих бета2 агониста, или њихова ограничена примена до два пута недељно, добра плућна функција, без постојања егзацербација. Као терапију углавном се само понекад користе бета 2 агонисти. Други ниво контроле болести подразумева присутност дневних симптома више од два пута недељно, било какво ограничење активности, било какво буђење ноћу или присутност ноћних симптома, коришћење бета 2 агониста више од два пута недељно. ПЕФ (вршни експиријумски проток) мањи од 80% од предвиђеног максимума или најбоље личне вредности, као и појава егзацербације једном или више пута годишње. Од терапије углавном користе инхалационе кортикостероиде, и/или антагонисте леукотриена, а повремено бета2 агонисте. Трећи ниво контроле болести укључује присуство три или више карактеристика другог нивоа контроле болести, а од терапије користе инхалационе кортикостероиде и дугоделујуће бета 2 агонисте (Gudelj and Mise, 2013).

1.6.1. Астма код деце

Бронхијална астма је хронична инфламаторна болест од које болује више од 300 милиона људи широм света, при чему је забележено да 14% од укупног броја деце на свету има неки од симптома астме (The Global Asthma Report, 2014). Преваленца астме и морбидитета везаног за астму је у порасту и износи приближно 7-10% укупне популације деце и главни је узрок њиховог морбидитета (Tavacol, 2015). Први симптоми се појављују у раном детињству у 50% случајева (Natami et al 2014; Aldubi et al 2015). Опструкција у астми се дефинише вредностима ФЕВ1 испод 80% предвиђеног за одређени дечији узраст, као и односом ФЕВ1 са форсираним виталним капацитетом-(ФЕВ1/ФВЦ), који треба да буде мањи од 0.8 (Peters and Fritz, 2011).

Повећана преваленца астме код деце може бити условљена генетиком, утицајем околине, а може бити повезана и са урбаним начином живота и навикама у исхрани (Natami et al. 2014). Наследни фактор, изложеност алергенима, позитивни атопијски статус су неки од фактора који су повезани са контролом астме (Aldubi et al. 2015).

Новија истраживања показују да је циркулишући ниво 25(OH) D повезан са ризиком развоја астме код деце, тешким дисањем, као и да утиче на озбиљност и контролу саме астме. Коришћење суплементације витамина D у току трудноће се показало протективно када је у питању појава симптома астме у раном детињству код деце. Високи серумски нивои витамина D су повезани са значајним смањењем вероватноће хоспитализације деце због астме, док су ниске вредности повезане са повећаном стопом хоспитализације, повећаном употребом лекова и појачаним одговором дисајних путева (Navas-Nazario et al. 2014).

На основу спроведених истраживања, данас се сматра да витамин D има битну улогу у патогенези астме код деце пре свега због свог ефекта на имуни систем о чему је било речи у претходним поглављима (Aldubi et al. 2015; Brehm et al. 2009; Riverin et al. 2015).

1.6.2. Улога витамина D код астме

Подаци из литературе показују да је преко стотину гена повезано са астмом или њеним фенотиповима, као и да сам имуни систем игра важну улогу у патогенези астме (Bosse et al. 2009). Студије показују да гени који су повезани са астмом и атопијом су део метабиличког пута витамина D (Kho, 2013; Bosse et al. 2009). Витамин D регулише гене одговорне за инфламацију, имунитет, ћелијску пролиферацију и апоптозу повезану са болестима опструкције дисајних путева, највероватније епигенетским механизмом. Истраживања такође показују значајну повезаност између раног развоја плућа и фенотипова за генетске путеве витамина D, који су повезани са астмом (Kho, 2013).

Хипотеза да витамин D игра улогу у астми потврђена је истраживањем на животињама (мишевима) којима је екпериментално индукована астма. Код ових мишева није се развила инфламација респираторних путева, еозинофилија или хипер-одговор дисајних путева упркос високој ИгЕ концентрацији и повећаним концентрацијама Тх2 цитокина (Bosse et al. 2009). Један од начина на који витамин D може да утиче на патогенезу астме је модулација Т регулаторних ћелија. Екперименталне студије су показале да витамин D инхибира пролиферацију ЦД4+ Т ћелија и редукује продукцију Тх1 цитокина и интерлеукина 17 (Paul et al. 2012).

У последњих неколико година број студија које истражују везу између серумске концентрације витамина D и астме се значајно повећао (Litonjua, 2012). У студији Somashekar и сарадника забележена је нижа серумска концентрација витамина D код деце са астмом у поређењу са децом која нису имала астму. Такође, показана је и позитивна корелација са односом ФЕВ1/ФВЦ (Somashekar et al. 2014). Литературни подаци указују да 44% деце са астмом има дефицијенцију витамина D, па чак и 47% деце која немају астму (Brehm et al. 2012).

Иако улога витамина D у астми није потпуно јасна, неколико студија је указало на могућу повезаност. Истраживања су показала да смањена концентрација серумског витамина D је повезана са повећаном преваленцом, хоспитаализацијом и повећаним одговором дисајних путева код деце са астмом. Новије клиничке студије су указале на

протективну улогу суплементације витамина D код деце са астмом. Такође, повећан унос витамина D у трудноћи има утицај на астму код деце и адолесцаната. Најниже концентрације витамина D су пронађене код деце са астмом која су била резистентна на терапију стероидима. Разлог за овакву тврдњу вероватно лежи у чињеници да ниске концентрације витамина D доводе до смањења плућне функције код озбиљних облика астме. Неколико истраживања је показало да суплементација витамином D код деце са астмом смањује број егзацербација, као и да побољшава контролу астме (студија је поредила децу са астмом која су користила суплементе витамина D са децом са астмом којој је даван плацебо). Иако постоји доста студија који говоре о утицају витамина D на имунски одговор организма против инфекција, ограничен је број студија који показује улогу који дефицијенција витамина D може да има у акутној егзацербацији деце са астмом (Ali and Nanji, 2017).

Узимајући у обзир значај и повезаност витамина D са астмом, данас у многим земљама одређивање концентрације 25-хидрокси витамина D код деце са астмом је рутина и његова суплементација се спроводи свакодневно. Доза суплементације витамина D може да се пролагоди индивидуалним потребама сваког пацијента.

1.7. Астма и ментално здравље код деце

Астма као хронично обољење може довести до појаве бројних негативних емоција код деце. Емоционални поремећаји су забележени код 25-40% деце са астмом, највише у смислу психолошке зависности од родитеља и повећаном анксиозношћу. Родитељи деце оболеле од астме се често понашају превише заштитнички према детету и најчешће се превише укључују у живот чланова породице, што смањује осећај самосталности код деце и њихове независности. Присуство таквих осећаја код деце може бити окидач за настанак анксиозности (Trzcieniecka-Green et al. 2009).

Астма је најчешћа хронична болест веома младих људи (пубертет и адолесценција), са преваленцом већом код адолесцената него код млађе деце. Овој констатацији доприноси велико истраживање у коме је учествовало прео 700 000 деце широм света и у којем су упоређиване две групе деце. У групи деце узраста од 6-7 година преваленца

астме се кретала од 2.1-32.2, а у групи деце узраста од 13-14 година преваленца се кретала од 4.1-32.1. Повишена анксиозност се код ове популације повезује са присуством више симптома болести и слабијом адхеренцом свакодневног мониторинга њихових симптома болести. Социјални анксиозни поремећај, један од најчешћих поремећаја код адолесцената се карактерише интензивним страхом од социјалних интеракција и значајно је више присутан међу особама које имају дијагностиковану астму (Bruzese et al. 2009; ISAAC, 1998).

Последње две деценије у литератури је забележено присуство повишене анксиозности код адолесцената са астмом услед чега се број истраживања на ову тему значајно повећао указујући на то да анксиозност може да омета њихово нормално одрастање и сазревање. Анксиозност се може сагледати као општа анксиозност или као једна од девет врста анксиозних поремећаја: анксиозност повезана са одвајањем, генерализован анксиозни поремећај, социјална фобија, панични поремећај, агорафобија, специфична фобија, опсесивно-компулсивни поремећај, посттрауматски стрес синдром или акутни стрес синдром. Литературни подаци указују на постојање великог броја инструмената односно упитника за идентификовање менталних поремећаја код деце и адолесцената са хроничним болестима, међу којим се убраја и астма. За идентификовање анксиозности код ове специфичне популације данас постоји 28 упитника као што су: BAI (Beck anxiety inventory), BASC-2 (Behavior assessment system for children-2nd edition), BUI-II (Beck Youth Inventory), CBCL (Child behavior checklist), DAWBA (Development and well-being assessment), DICA (Diagnostic interview for children and adolescents) итд. (Thabrew et al. 2017).

Једна од најчешће коришћених скала за процену анксиозности код деце са астмом је Screen for child anxiety related emotional disorders (SCARED). Ова скала мери учесталост и интензитет симптома анксиозности код деце, и поред опште анксиозности садржи још четири субскеале за мерење следећих анксиозних поремећаја: панични/соматски поремећај, генерализована анксиозност, социјална фобија, анксиозност од одвајања и избегавање школе (DeSousa et al. 2014).

Укупно 33% до 43% адолесцената са астмом пати од анксиозних поремећаја дефинисаних четвртим издањем „Дијагностичког и статистичког водича менталних

поремећаја“ у односу на неких 12% до 20% адолесцената у општој популацији. Постоје бројни разлози за већу учесталост анксиозности код адолесцената са астмом. Чини се да адолесценти са астмом имају два или три пута већи однос шанси да развију анксиозни поремећај од адолесцената који не болују од астме. Са друге стране пацијенти са анксиозним поремећајем имају чешће и израженије симптоме астме како је она окидач за настанак бронхоспазма за разлику од оних који нису анксиозни. Такође, анксиозност која није дијагностикована и третирана може код адолесцената са астмом да доведе до ниског самопоуздања, усамљености и едукативне успорености, као и да доведу до већег ризика за развој депресивних поремећаја, употребе наркотика (Ross et al. 2007).

Хронична болест код деце може такође утицати на процес њиховог учења. Потешкоће у школи могу да буду узроковане: употребом лекова, појавом погоршања болести или хоспитализацијом. Орални глукокортикостероиди може да ремете когнитивне процесе или да доведу до поремећаја сна, анксиозности или депресије. Лекови из групе бета 2 адренергичких агониста са друге стране могу да доведу до тремора мишића и до лошијег рукописа код детета. Поспаност, слабљење концентрације и вртоглавица су само неки од нежељених ефеката антихистаминика који деца са астмом често користе. Астма која није добро конторлисана може да доведе до испољавања ноћних симптома астме, а самим тим до поремећаја спавања, а као крајњи резултат може да омета физичко и ментално функционисање детета (Trzcieniecka-Green et al. 2009).

Истраживања су показала да је присутан значајан пораст инциденце депресије и анксиозности код деце са астмом у поређењу са децом без астме. Поставља се питање да ли је депресија и анксиозност довела до развоја астме као хроничне болести, или је управо постојање болести довело до испољавања симптома депресије или анксиозности, односно, шта је узрок, а шта ефекат. Трећи потенцијални механизам који повезује астму и менталне поремећаје је породична повезаност између две болести. Бројне епидемиолошке студије показују повезаност између инциденце и озбиљности дечије астме са родитељским менталним стањем, укључујући депресију и анксиозност. У прилог томе, истраживања показују да је лошији степен контроле астме код деце чији родитељи имају менталне проблеме, претходно поменуте (Gentile, 2008; Letitre et al. 2014).

Адолесценти са астмом се углавном осећају другачије и изоловано од својих вршњака, присутан је осећај одбијања од вршњака што води њиховој мањој социјалној способности за међувршњачке интеракције (Bruzzese et al. 2009; ISAAC, 1998).

На основу наведеног, код деце и адолесцената са астмом бележи се и значајно присуство депресивних поремећаја. Они су могу идентификовати употребом специфичних упитника и данас је у литератури описано 28 скала за њихову идентификацију код педијатријске популације са астмом. На пример: Beck's depression inventory (BDI), Brief symptom inventory (BSI), Center for epidemiologic studies depression scale-revised (CESD-R), Pediatric symptom checklist (PSC), Self-administered psychiatric scales for children and adolescents(SAFA) итд. (Thabrew et al.2017).

Према критеријумима депресије дефинисане према Психијатријском дијагностичком и статистичком водичу за менталне поремећаје (DSM-III) формирана је скала која садржи 33 питања, Упитник о расположењу и осећањима-Mood and feeling questionnaire (MFQ)-верзија за децу која постоји и у краћој верзији и садржи 13 питања. Скор скале преко 27, код дуге верзије, указује на присуство депресивних симптома. MFQ упитник првенствено служи као индикатор депресивних симптома, и не може се користити као дијагностичко средство, али значајно помаже у идентификацији почетних симптома депресивних поремећаја (Angold et al. 1995).

1.8. Астма код деце и квалитет живота

Квалитет живота повезан са здрављем је мера мултидимензионалне процене и укључује физичко, емотивно и социјално функционисање и опште добро (Cerović et al. 2009). Истраживања показују значајну фреквентност посета лекарима хитне помоћи због проблема везаних са болешћу (једно од петоро деце) као и да скоро половина деце бар један дан годишње одсуствује из школе због астме. Квалитет живота се често користи као крајње мерило у педијатријској астми које описује како астма утиче на свакодневни живот деце са астмом (Miadich et al. 2015).

Процена квалитета живота повезаним са астмом је другачија процена од клиничких мерила и тестова, као што је спирометрија. Она може дати битне информације о самој болести из перспективе детета или њихових родитеља (Vidal, 2014).

На пример, повезаност између квалитета живота и објективних клиничких мера процене плућа је често противуречан и несталан. Деца која имају нижи скор квалитета живота могу да буду под стресом због ограничених активности или због испољавања симптома у току боравка у школи. Прописана терапија и медикаменти се могу прилагодити тренутном скору квалитета живота код деце са астмом. Велики број истраживања је испитао различите факторе који могу утицати на квалитет живота код деце са астмом. То су најчешће били: медикаментозна терапија, клима, породични обреди, квалитет живота родитеља, као и хитне посете лекару због присуства астме. Међутим мали је број студија које испитују повезаност квалитета живота са узрастом детета. Спроведена истраживања показују да је квалитет живота лошији код млађе деце него код старије деце са астмом. Развојем детета, оно само може да промени приоритете, циљеве, вредности које могу да утичу на понашање детета према својој болести. Као адолесценти, одговорност деце према својој болести расте што може да доведе до пада адхеренце у терапији астме, а самим тим и лошијој контроли астме. На основу постојеће литературе углавном се испитује веза између квалитета живота код деце и индивидуалних фактора, типа озбиљности саме астме, као и фактора везаних за породицу. Претходна испитивања су показала да је озбиљност астме повезана са квалитетом живота, нарочито у узрасту 2-18 година, међутим не говоре све студије у пролог чињенице да је озбиљније стање астме и слабо контролисана астма, повезано са лошијим квалитетом живота (Miadich et al. 2015).

Процена квалитета живота је постала битна у превенцији и лечењу хроничних болести. Управо због тога је дошло до развоја и широке примене упитника и теоријских модела за процену квалитета живота, нарочито код деце, којима је понекад тешко да пред родитељима испоље незадовољство (Dean et al. 2010). Национални програм за едукацију и превенцију астме у Сједињеним америчким државама (National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel) препоручује процену квалитета живота као део рутинске процене и мониторинга астме код адолесцената (Wanjun et al. 2015).

У нашој земљи углавном се овакви упитници користе у праћењу процеса лечења, а ређе у сврху превенције. Приликом избора одговарајућег упитника треба узети у обзир развој, тип, психометријске и културолошке особине упитника за процену квалитета живота. Развој упитника подразумева развијање теоријског модела, као и формирање структуре упитника, на главне домене-скеале, поддомене-подскеале и питања-индикаторе квалитета живота. Узимајући ово у обзир, упитници се могу поделити на једнодимензионалне-дају укупан скор и користе се за праћење и адекватну процену, и мултидиментизоналне-који су погодни за теоријска истраживања. Такође, најопштија подела укључује и поделу упитника за процену квалитета живота на генеричке или специфичне. The Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ)-Скала која процењује квалитет живота деце са астмом је специфични упитник намењен деци са астмом узраста старијег од осам година. Скала садржи 23 питања и три домена којима се процењују физички, емоционални и социјални проблеми везани за саму астму, при чему деца дају одговоре на питања у току протеклих недељу дана (Stevanovic, 2008).

Године 2006.у Сједињеним Америчким Државама забележено је присуство астме код негде око 6.8 милиона деце узраста до 17 година, при чему је скоро половина ове деце, односно 46.8% било узраста 5-11 година. Како је астма данас трећа болест због које се деца хоспитализују код узраста млађег од 15 година, а главни узрок хоспитализације код деце узраста 3-12 година, адекватна контрола астме код ове деце је императив за клиничке лекаре. Око 14 милиона дана одсуства из школе је забележено сваке године због астме, а самим тим утиче на учинак деце у школама. Такође астма је најчешћи узрок одсуства из школе у поређењу са осталим хроничним болестима. Лошији квалитет живота везан за здравље деце као и повећање њиховог одсуства из школе такође утиче на квалитет живота и родитеља, као и њихову радну продуктивност, чак и престанак рада уопште. Последњих деценија терапија астме фокусира се на одржавање добре контроле симптома астме, више него на третирање пацијената на основу тежине болести. Добра контрола астме се сматра у многим студијама важном за побољшање здравственог статуса пацијента, као и његовог квалитета живота (Dean et al. 2010).

Спроведене студије указују да међу децом са астмом преваленца слабо контролисаног статуса астме варира од 32%-64%. Једна од студија је забележила да 46% деце са астмом који су на терапији инхалационим кортикостеридима има слабо

контролисану астму. Неадекватна контрола астме понекад проузрокује повећану фреквенцу и озбиљност симптома астме код деце. Контрола астме је концепт који се дефинише као „извештај пацијената о дневним и ноћним симптомима, ограничењима у активностима због астме, употребом лекова који брзо делују, и вредностима који дефинишу функцију плућа“. Добро контролисана астма је повезана са побољшаним здравственим стањем пацијената, мањим бројем посета лекару и хоспитализација међу децом и одраслима. Међутим, многе студије показују да је астма у великом броју случајева неконтролисана, упркос примени одговарајуће терапије (Gandhi et al. 2013).

Квалитет живота је користан показатељ утицаја лоше контролисане астме на функционисање организма и опште добро здравље. Постоје истраживања која су испитивала контролу астме, као и процену квалитета живота деце са астмом, као и употребу одговарајућих упитника (Vidal, 2014). Показано је да фактори који могу да утичу на слабо контролисану астму су: генетика, пушење, слаб дизајн инхалационих направа, неодговарајућа комплијанса, као и породични фактори, фактори околине у које спадају: кућни љубимци, загађење ваздуха и излагање полену као алергену. Такође, постоје студије које показују да родитељи, у смислу њиховог здравственог образовања, самоефикасности, самосатисфакције у доношењу одлука, могу бити повезани са исходом контроле астме, а самим тим и са квалитетом живота повезаним са здрављем, као и са интеракцијом пацијент-лекар (Gandhi et al. 2013).

Астма као глобални здравствени проблем значајно утиче на квалитет живота оболеле деце, али и на њихове родитеље/старатеље. Квалитет живота повезан са здрављем се односи на аспекте живота који особе лично вреднују, и његова процена је постала битан исход процене астме. Квалитет живота деце са астмом је доста повезан са симптомима астме и са границама активности у емотивном и социјалном функционисању. Са друге стране, међу родитељима, квалитет живота је повезан са бригом везаном за болест, социјалном подршком, режимима терапије и утицајем болести на свакодневне активности (Williams et al. 2000).

1.9. Популациона фармакокинетика

Фармакокинетика проучава кретање лека у организму што подразумева процесе апсорпције, дистрибуције, метаболизма и елиминације лекова. Основни циљеви фармакокинетичког моделирања укључује одређивање основних фармакокинетичких параметара лека као што су: константа апсорпције, волумен дистрибуције, клиренс лека, константа елиминације, као и време полуживота лека. Испитивање ових параметара у популацији пацијената врши се са основним циљем да се одреди величина варијабилности ових параметара међу пацијентима, да се она смањи и пре свега одреди индивидуална доза лека прилагођена потребама индивидуалног пацијента (Han et al. 2013; Arons et al. 1989).

Класично фармакокинетичко моделирање укључује коришћење линеарних и нелинеарних регресионих модела како би се проценили индивидуални фармакокинетички параметри сваког испитаника код мале и релативно хомогене популације. Основна ограничења употребе класичне фармакокинетичке анализе јесу интензивно узимање узорака крви, мала и хомогена група пацијената, при чему је тешко одредити варијабилност испитиваних фармакокинетичких параметара. Такође класични приступи нису адекватни за примену код нелинеарних фармакокинетичких и атипичних профила лека (Han et al. 2013).

Популациона фармакокинетика (ПФК) је анализа која подразумева процену средњих, популационих вредности фармакокинетичких параметара у датој популацији испитаника, одређивање фактора који доприносе варијабилности испитиваних параметара као и њихово квантификовање уз истовремено одређивање њихове интер- и интра индивидулане варијабилности (FDA, 2018). Она полази од великог броја испитаника, популације (више од 50), и најчешће се спроводи код конкретних пацијента где се лек примењује, али такође се може спроводити и код здравих испитаника (прва фаза клиничких студија-када се испитује фармакокинетика лека, пре свега код деце) (Миловановић, 2009). Најчешће се испитује клиренс лека, као главни фармакокинетички параметар, али често и волумен дистрибуције и константа апсорпције. На основу добијених вредности могуће је прилагодити дозу лека сваком појединачном пацијенту. Од посебног интереса за ПФК анализу јесу лекови који су кандидати за рутински мониторинг: уска терапијска ширина, велика интер-индивидуална варијабилност, присуство

фармакокинетичких интеракција итд. (Миловановић, 2009; Jankovic et al. 2010). Спровођење ПФК анализе одвија се у две основне фазе. Прва припремна фаза укључује следеће: направити план истраживања и дефинисати студијску популацију, детаљано упознавање са фармакокинетиком испитиваног лека, пажљива анализа фактора који могу утицати на варијабилност лека на основу литературе и сходно томе прикупљање података од испитаника (проспективно или ретроспективно). Друга фаза укључује: математичко моделирање употребом одговарајућег софтвера и провера предиктивних перформанси добијеног модела. Само моделирање одвија се у три основна корака: добијање базног модела (на основу прикупљених података без утицаја фактора или коваријанти које смо дефинисали да ће се испитивати), добијање коначног модела за испитивани ФК параметар као и предикативна процена добијеног коначног модела (валидација) (Milovanovic and Jankovic, 2013). У базном моделу се добија процена средње вредности испитиваних ФК параметара и њихова интер-индивидуална и интра-индивидуална варијабилност на основу изабраног фармакокинетичког модела који адекватно описује диспозицију лека. Затим следи фаза када се испитује утицај сваког фактора, појединачно на ФК параметаре, уз употребу одговарајућих статистичких критеријума као и процена њиховог квантитативног утицаја (детаљан опис у делу Материјал и методе) (Jankovic et al. 2010). Употребом строжијих статистичких критеријума врши се процес избацивања уназад како би се потврдио утицај фактора који утичу на клиренс испитиваног лека. Само они фактори који су задовољили статистичке критеријуме у обе фазе (појединачног додавања и избацивања) чине једначину коначног ПФК модела. У свим описаним фазама изградње модела такође се прати однос предвиђених и измерених концентрација употребом графичког приказа (Milovanovic and Jankovic, 2009). Друга фаза јесте процена предиктивних перформанси добијеног коначног модела која нам указује на могућност његове клиничке примене као и стабилност добијеног модела. Валидација се може вршити као интерна валидација (употребом "bootstrap" анализе) и као екстерна валидација (употребом валидационог сета). Данас, за популациону фармакокинетичку анализу развијени су многи софтверски програми, од којих се највише у свету користи НОНМЕМ (Non linear mixed effect model) програм чији су аутори Beal и Sheiner-a (Boeckmann et al. 2011). Програм садржи велику библиотеку субрутина којима можемо дефинисати ФК модел који ће се користити: модел са једним одељком (са или без апсорпције, кинетиком елиминације), два или више

одељака. Избор модела зависи од фармакокинетичких карактеристика и начина примене лека. Такође, испитивање других ФК параметара као нпр. константе апсорпције орално примењеног лека зависе од тога када су узорци прикупљени (да ли су узорци прикупљени у T_{min} или T_{max} постигнутог равнотежног стања лека). Уколико су узорци прикупљени у T_{min} (пред следећу дозу) није могуће испитати утицај фактора на константу апсорпције јер нема података одмах након примене лека. Нелинеарно моделирање са мешовитим ефектима поред НОНМЕМ софтверског пакета користе и следећи програми, као што су: Фоеникс, НЛМЕ, Моноликс и други (Aarons, 1999; Миловановић, 2009). Главне предности популационе фармакокинетичке анализе су: употреба ретких података добијених из рутинских мерења серумске концентрације лека, процена интер- и интра-индивидуалних варијабилности и њихово тумачење кроз идентификоване факторе или коваријанте које утичу на лек, као и клиничка значајност и применљивост у популацији пацијената. Као недостаци, може се рећи да је за ову анализу потребан велики број испитаника, време потребно за прецизно и детаљно прикупљање података, као и сложени процес развијања модела. (Milovanovic and Jankovic, 2005; Milovanovic and Jankovic, 2009).

На основу доступних литературних података, до данас није забележено испитивање фактора који утичу на фармакокинетику витамина D3, односно 25-хидрокси витамина D и његових ФК параметара (клиренс и волумен дистрибуције) код деце и адолесцената са астмом. Обзиром на постојање учестале суплементације витамина D3 код ове специфичне популације веома је важно да примењена доза буде прилагођена потребама сваког пацијента односно спровођење индивидуализоване терапије.

2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ ИСТРАЖИВАЊА

2.1. Циљеви истраживања

Циљеви овог истраживања су били следећи:

1. Одређивање средњих, популационих вредности фармакокинетичких параметара (клиренса и волумена дистрибуције) 25-хидрокси витамина D у популацији деце оболеле од астме, узраста од 7 до 18 година;
2. Развијање популационог фармакокинетичког модела клиренса витамина D и откривање и квантификација фактора који у значајној мери утичу на клиренс и интра- и интер-индивидуалну варијабилност 25-хидрокси витамина D у популацији деце оболеле од астме, узраста од 7 до 18 година;
3. Испитивање корелације серумских концентрација витамина D у популацији деце оболеле од астме са њиховим постигнутим успехом у школи;
4. Процена анксиозности, депресије и квалитета живота одговарајућим, валидираним упитницима код деце оболеле од астме и утврђивање њихове повезаности са измереном серумском концентрацијом витамина D.

2.2. Хипотезе истраживања

У овом истраживању постављене су следеће хипотезе:

1. Претпоставља се да постоји корелација између серумске концентрације 25-хидрокси витамина D и постигнутог успеха у школи код деце оболеле од астме, узраста од 7 до 18 година.
2. Претпоставља се да постоји корелација између серумске концентрације 25-хидрокси витамина D и анксиозности код деце оболеле од астме, узраста од 7 до 18 година.
3. Претпоставља се да постоји корелација између серумске концентрације 25-хидрокси витамина D и депресивности код деце оболеле од астме, узраста од 7 до 18 година.
4. Претпоставља се да постоји корелација између серумске концентрације 25-хидрокси витамина D и квалитета живота код деце оболеле од астме, узраста од 7 до 18 година.
5. Начин исхране повезан је са настанком хипо- или хипервитаминозе код испитиване популације деце оболеле од астме, узраста од 7 до 18 година.
6. Временски период изложености сунчевој светлости повезан је са настанком хипо или хипервитаминозе код испитиване популације.

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

3.1. Врста студије

Срповедно истраживање је по типу опсервационе студије, серије случајева, са проспективно прикупљеним подацима, спроведно у периоду од новембра 2015. до марта 2016. године у Клиничком центру Крагујевац. За спровођење ове студије добијено је одобрење од стране Етичког комитета Клиничког центра Крагујевац 10. августа 2015. године, забележено под бројем 01-8325.

3.2. Испитаници

Испитивану групу су чинила деца и адолесценти којима је већ дијагностикована астма од стране лекара специјалисте на Клиници за педијатрију у Клиничком центру Крагујевац, узраста од 7 до 18 година која су долазила на рутинску контролу код лекара.

Укључујући критеријуми за учешће у студији су били следећи:

- деца узраста 7 до 18 година којима је дијагностикована астма,
- ванболнички пацијенти,
- да испитаници током претходних месец дана нису користили витаминске суплементе или олигоелементе,
- пацијенти који нису на неком специфичном режиму исхране (дијетама).

Искључујући критеријуми за спроведно истраживање су били следећи:

- деца млађа од 7 година оболела од астме,
- болнички пацијенти,
- редовна или повремена конзумација витаминских суплемената или олигоелемената,
- дијететски режим исхране,

- присуство акутних или хроничних бубрежних или обољења јетре,
- присуство следећих хроничних обољења: других респираторних обољења осим астме, ендокринолошких (дијабетес), неуролошких (епилепсија, мултипла склероза, тумори ЦНС-а или цереброваскуларна обољења), психијатријских, кардиоваскуларних, имунолошких и обољења дигестивног система (малапсорпција).
- присуство глаукома или вирусне инфекције,
- присуство значајног когнитивног дефицита,
- самоиницијативно прекидање учешћа у студији.

Одређивање величине узорка вршено је употребом компјутерског програма G power 3.1.2 при чему су дефинисани почетни параметри за снагу студије, 80%, и вероватноћу грешке првог типа (α) од 0,05 за двосмерно тестирање хипотезе. Средња вредност концентрације витамина D, на основу доступних литературних података, износила је 49,29 ng/ml са стандардном девијацијом (СД) од $\pm 21,44$ ng/ml (Alyasin et al. 2011). На основу наведених параметара применом т-теста израчуната је потребна величина узорка од најмање 45 пацијената.

Пацијенти и њихови родитељи су усменим и писменим путем били обавештени о свим детаљима планираног истраживања. Након потписивања Информативног пристанка од стране испитаника и њихових родитеља пацијенти су били укључени у студију. Родитељи млађе деце и адолесценти су били замољени да воде Дневник исхране, као и време проведено напољу у истом периоду, односно временски период посматрања у овом истраживању је био месец дана. Количине намирница су навођене или у грамама или у мерама кухињског прибора. Просечна дневна доза витамина D који се уноси храном је рачуната помоћу табеле из Националне базе података хранљивих састојака (USDA National Nutrient Database for Standard reference release 24, 2017).

У наведеном периоду посматрања бележене су временске прилике обзиром да присуство облачности и кише значајно смањује продукцију витамина D у кожи у односу на сунчани период, као и годишње доба када је вођен Дневник исхране од стране

испитаника. Након овог периода, код сваког испитаника је извршена процена плућне функције путем спирометријских тестова (ФЕВ1, ФВЦ, ФЕВ1/ФЕВЦ, ПЕФ) од стране клиничког лекара, специлисте дечије пулмологије. Након спроведног клиничког испитивања од сваког испитаника је узиман један узорак крви за биохемијске анализе (серумски калцијум, фосфати, укупни ниво имуноглобулина Е) као и један узорак за мерење серумске концентрације 25-хидрокси витамина D.

Пре ових поменутих клиничких испитивања, испитаници су најпре били замољени да поуне четири упитника за процену анкизности, депресивности, квалитета живота као и један епидемиолошки упитник. Након завршеног тестирања, клиничког испитивања и узимања узорака крви, из медицинске документације су били забележени додатни подаци потребни за истраживање: прописана терапија за лечење астме и друга пратећа терапија, број егзацербација, вредности спроведних кожных проба на инхалационе и нутритивне алергене као и степен контроле астме према класификацији Глобалне иницијативе за астму (ГИНА) која је процењена од стране ординирајућег лекара специјалисте и која је обухватала три нивоа контроле астме: контролисану, делимично контролисану и неконтролисану астму (USDA, 2017).

3.3. Биохемијске анализе

Узорци крви испитаника су узимани ујутру (пре доручка), након месец дана вођења Дневника исхране. Мерење концентрације 25-хидрокси витамина D као и биохемијске анализе (серумски ниво калцијума, фосфата и укупни серумски имноглобулини Е класе) вршене су у биохемијској лабораторији Клиничког центра у Крагујевцу. За мерење серумских концентрација 25-хидрокси витамина D коришћена је електро-хемилуминесна метода на Cobas[®]e 601 анализатору (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany), према упутствима произвођача. Коефицијент варијације за интра- и интер-есеј износио је 4.1% односно 4.8%.

3.4. Популациона фармакокинетичка анализа

Процес изградње популационо-фармакокинетичког модела за клиренс 25-хидрокси витамина D је извршен на претходно описан начин који је карактеристичан за популационо фармакокинетичку анализу. За анализу прикупљених података је коришћен НОНМЕМ софтвер верзија 7.3.0. (Icon Development Solution, USA, 2011) уз селектовану субрутину која описује модел са једним одељком без апсорпције (АДВАН1). Основни или базни модел (без испитивања утицаја коваријанти односно фактора) је добијен на основу података прикупљених од пацијената уз употребу литературних вредности о клиренсу и волумену дистрибуције 25-хидрокси витамина D. Овај део анализе укључивао је и испитивање модела грешке за интер-индивидуалну и резидуалну варијабилност. Различити модели грешака за поменуте варијабилности су анализирани у овом делу ПФК анализе. Адитивни и експоненцијални модел грешке је испитиван за интериндивидуалну варијабилност, док су за резидуалну варијабилност разматрани следећи модели грешака: адитивни, експоненцијални, константни коефицијент варијације и комбиновани модел грешке. У базном моделу употребом горе поменутог софтвера и субрутине добијене су процењене средње, популационе вредности клиренса и волумена дистрибуције за 25-хидрокси витамина D, као и величине њихове интер- и интариндивидуалне варијабилности. Такође, добијене вредности минимума објективне функције су забележене, уз анализу графичког приказа између процењених популационих или индивидуалних вредности серумских концентрација и измерених серумских концентрација 25-хидрокси витамина D.

Други корак у спроведеном ПФК испитивању укључивао је испитивање деветнаест фактора на клиренс 25-хидрокси витамина D. Испитивани фактори су били следећи: телесна маса, године и пол пацијената, просечна дневна доза витамина D унета путем хране, просечно дневно излагање испитаника сунчевој светлости, серумске концентрације калцијума, фосфата и укупних Иг Е антитела, вредности спирометријских тестова: ФВЦ, ФЕВ1, ФЕВ1/ФВЦ, ПЕФ, присуство позитивних кожных проба на инхалационе и нутритивне алергене, наследна предиспозиција за развој астме, број егзацербација по пацијенту и употреба следећих лекова: бета 2 агониста, антихистаминика из групе Х1,

инхалационих кортикостероида и монтелукаста у терапији. Сваки од наведених фактора је појединачно додаван у базни модел на линеаран или нелинеаран начин градећи тако појединачне регресионе моделе. Утицај сваког фактора или коваријанте на клиренс испитиваног витамина се процењивао на основу главног статистичког критеријума у ПФК анализи, вредности минимума објективне функције која се дефинише као двоструки негативни логаритам вероватноће података (Milovanovic and Jankovic, 2011). Да би се утицај испитиваног фактора сматрао значајним потребно је да разлика у МОФ вредностима између базног модела и појединачног, регресионог модела сваког појединачног фактора буде већа од 3,84 јединице (за $p < 0,05$, $df = 1$). Када се овим путем испита утицај свих фактора укључених у анализу, у следећем кораку се врши формирање пуног ПФК модела који истовремено укључује само оне факторе којим су се претходно показали статистички значајним, а затим се врши процена вредности односно квантификација тих фактора. Међутим, да би се фактори пуног модела били део једначине коначног ПФК модела за клиренс 25-хидрокси витамина D, врши се додатно испитивање њиховог утицаја са строжијим статистичким захтевима коришћењем процеса уназадне делеције. Овај процес подразумева појединачно искључивање поменутих фактора из пуног модела, који треба да води повећању МОФ вредности од најмање 6,6 јединица (за $p < 0,01$, $df = 1$) у односу на вредности МОФ-а пуног модела. Уколико фактори пуног модела испуне и овај статистички критеријум могу се сматрати факторима коначног модела, односно они испољавају значајан утицај на клиренс 25-хидрокси витамина D. Уколико нису испунили поменути критеријум, они нису били у једначини коначног модела јер њихов утицај није довољно испољен. Поред овога, у коначном ПФК моделу добијају се процењене средње, популационе вредности клиренса, волумена дистрибуције, као и вредности интер- и интра-индивидуалне варијабилности које би, уколико је модел добар, требало да буду мање него у базном моделу. Током целокупног процеса моделирања спроводи се и визулна инспекција односно анализа графичког приказа између популационих или индивидуалних предвиђених и измерених серумских концентрација 25-хидрокси витамина D. Овај графички приказ би требало да буде значајно бољи уколико су идентификовани главни фактори варијабилности у испитиваној популацији.

У циљу спровођења процеса валидације, испитивана популација је насумично подељена у две групе: испитивану популацију за изградњу ПФК модела клиренса 25-

хидрокси витамина D (60 испитаника) и мању, популацију (14 пацијената) за валидациони сет. На основу података из валидационог сета узграђен је базни и коначан модел који треба да укаже на предвидљивост претходно развијеног ПФК модела (из основног сета). Сагледава се графички приказ између популационих, предвиђених и измерених серумских концентрација 25-хидрокси витамина D у оба модела (базни и коначни) и израчунавају предиктивне грешке које указују на прецизност и баис коначног модела (Sheiner and Beal, 1981). Поред ове екстерне валидације коначног ПФК модела, у овом истраживању је спроведена и интерна валидација употребом "bootstrap" анализе којим се процењује стабилност и предвидљивост коначног ПФК модела. Ова непараметријска метода валидације подразумева насумично и поновно узимање узорака из основног сета података на којима је модел развијен, од неколико стотина до неколико хиљада појединачних процењивања ФК параметара и фактора коначног модела. Овом анализом добијају се процене ФК параметара и њихове варијабилности коначног модела уз добијање вредности стандардне девијације, стандардне грешке и 95% интервала поверења. Ове вредности се пореде са вредностима развијеног коначног ПФК модела уз употребу НОНМЕМ софтвера, и уколико су вредности добијене на ова два начина сличне то указује на добру стабилност и прецизност развијеног, коначног ПФК модела за клиренс 25-хидрокси витамина D.

3.5. Упитници

Упитници који су у овом истраживању коришћени као инструменти процене су:

- Епидемиолошки упитник
- Претрага анксиозних поремаћаја (SCARED)
- Упитник о расположењу и осећањима (MFQ)
- Педијатријски упитник процене квалитета живота код деце са астмом (PAQLQ).

Наведени инструменти су валидирани и културолошки адаптирани на српски језик. Добијене су дозволе за њихово коришћење од аутора који су их развили, као и дозволе аутора који су ове скала валидирани на српски језик.

3.5.1. Епидемиолошки упитник

Епидемиолошки упитник дизајниран је за прикупљање основних демографских података од пацијената као и потребним додатним подацима која су била потребни за спровођење овог истраживања. Овај упитник садржао је питања која се односе на следеће податке о пацијентима: узраст, телесна тежина и висина, пол, етничка припадност, место становања, присуство наследног фактора за развој астме и других респираторних болести у породици, постигнут општи успех у школи, као и информације о коришћену дувана у породици.

3.5.2. Упитник за претрагу анксиозних поремећаја

SCARED (Screen for Child Anxiety Related Disorders) скала анксиозности је међународни упитник за процену анксиозних поремећаја код деце и адолесцената. Састоји се од 41 питања на основу којих се идентификују симптоми анксиозности. Испитаници сами попуњавају упитник са понуђеним одговорима где свака ставка, односно питање, има три понуђена одговора, који носи одговарајући број поена: 0-није тачно или једва да је истинито, 1-понекад истинито, 2-истинито или често истинито. У оквиру SCARED скале налази се пет подскала односно домена: генерализовани анксиозни поремећај који садржи 9 питања, панични / соматски поремећај садржи 13 питања, школска анксиозност (избегавање школе) која садржи 4 питања, поремећај анксиозности одвајања или сепарациона анксиозност са 8 питања и социјална анксиозност (фобија) која се односи на 7 питања. Укупна оцена SCARED скале је збир свих 41 ставки са могућим опсегом од 0 до 82, при чему виши резултати указују на присуство веће анксиозности код деце. Граничне вредности резултата за укупну скалу и горе поменуте подскала на основу који се врши процена присуства опште анксиозности и појединачних поремећаја су: ≥ 25 за укупно

SCARED, ≥ 7 за панични-соматски поремећај, ≥ 9 за генерализовани анксиозни поремећај, ≥ 5 за помећај анксиозности одвајања, ≥ 8 за социјалну фобију, и ≥ 3 за школску фобију.

Психометријска својства ове скале су испитана у неколико културолошких популација укључујући немачку, кинеску, јужноафричку, италијанску, бразилску, персијску, арапску децу као и у популацији адолесцената. Многобројне студије показују да овај упитник има добру дискриминациону валидност. Унутрашња конзистентност ове скале се може повезати са Spence дечјом скалом анксиозности (Spence Children's Anxiety Scale), Упитником за самопроцену код младих (Youth Self Report) и Колумбијском скалом оштећења (Columbia Impairment Scale). SCARED упитник је културолошки адаптиран и пролагођен српском језику (Stevanovic 2012).

3.5.3. Упитник за процену депресивности

У оквиру овог истраживања за процену депресивног поремећаја у испитиваној популацији примењен је Упитник о расположењу и осећањима (Mood and feeling questionnaire - MFQ) који је развијен 1987. године од стране Angold и Costello (Angold et al, 1995), и састоји од низа дескриптивних питања о томе како се особа осећа и понаша. То је инструмент којим се утврђује присуство депресивног поремећаја код деце и младих људи узраста од 6 до 17 година. Данас постоји шест верзија овог упитника, а у овом истраживању је коришћена верзија која садржи 33 питања. Одговори су структурирани тако да испитаници изабере један од три понуђена одговора која су по типу: „истина“, „понекад истина“, „није истина“ и односе се на протекле две недеље. Сваки од ових понуђених одговора носи нула, 1 или два поена. Укупан скор ове примењене, дуже верзије MFQ скале износи 66 поена. Уколико испитаник има укупан скор виши од 27 поена, сматра се да постоји депресија код испитаника. Овај упитник је валидиран, као и културолошки преведен и адаптиран на српски језик од стране Дејана Стевановића (Stevanovic, 2012).

3.5.4. Упитник о квалитету живота код деце

За процену квалитета живота код деце у овом истраживању коришћен је Педијатријски упитник квалитета живота (Pediatric asthma quality of life questionnaire - PAQLQ). Овај упитник се користи за мерење функционалних проблема (физичких, емотивних, професионалних, социјалних) код деце узраста 7-17 година која болују од астме. Садржи 23 питања која се односе на процену три домена: присуство симптома, ограничење активности и емоционално функционисање. Испитаници одговарају на постављена питања по принципу седмостепене Ликертове скале од 1 до 7 за период од недељу дана пре испитивања (7-без погоршања, 1-озбиљно погоршање). Домен којим се процењује ограничење активности садржи пет питања, присуство симптома односи се на десет питања и испитивање емоционалног функционисања садржи осам питања. Укупан скор скале је средња вредност одговора ових 23 питања, тако да је укупан скор између 1 и 7. Сваки домен је такође вреднован као средња вредност, тако да је и вредност сваког домена од 1 до 7. Упитник је валидиран и прилагођен српском језику (Cerovic et al, 2009).

3.6. Статистичка обрада података

У статистичкој обради података, континуалне варијабле су презентоване као средња вредност \pm стандардна девијација (СД) у тексту и табелама, а категоријски као пропорција испитаника са одређеним исходом. За поређење средњих вредности континуалних варијабли коришћен је Студентов t-тест за мале независне узорке, односно алтернативни непараметријски тест, уколико резултати не прате нормалну расподелу, што је утврђено помоћу Колмогоров-Смирнов теста.

Утврђивање постојања корелације и повезаности измерених концентрација витамина D са постигнутим успехом учења, нивоом анксиозности, депресије и квалитетом живота код испитаника вршено се методом линеарне регресионе анализе и утврђивањем коефицијента корелације употребом Excel-а из Microsoft Office програмског пакета и програма SPSS верзија 18. Статистичка значајност у примењеним тестовима је одређена вредношћу $p < 0,05$ као и са 95% интервалом поверења. Резултати добијени у овом истраживању приказани су табелерно и графички у наредном делу под називом Резултати.

4. РЕЗУЛТАТИ

4.1. Карактеристике испитиване популације

У сprovedеној студији учествовало је укупно седамдесет четворо деце којима је претходно дијагностикована астма од стране лекара специјалисте на Клиници за педијатрију, Кличког центра у Крагујевцу. Пацијенти оба пола су били укључени у истраживање при чему је структура популације била следећа: 45 (60,81 %) дечака и 29 девојчица (39,19%). Демографски подаци испитаника приказани су у Табели 1 као средње вредности параметара и стандардна девијација. Индекс телесна масе (ИТМ) је израчунат као количник телесне масе (kg) испитаника и висине (m^2).

Табела 1. Демографске карактеристике испитиване популације (n=74)

Параметар	Средња вредност \pm СД*	Распон	Јединице
Старост	13,31 \pm 2,5	7-17	године
Телесна маса	41,53 \pm 15,94	20 – 92	kg
Индекс телесне масе	19,01 \pm 4,17	13.64-30	kg/m ²

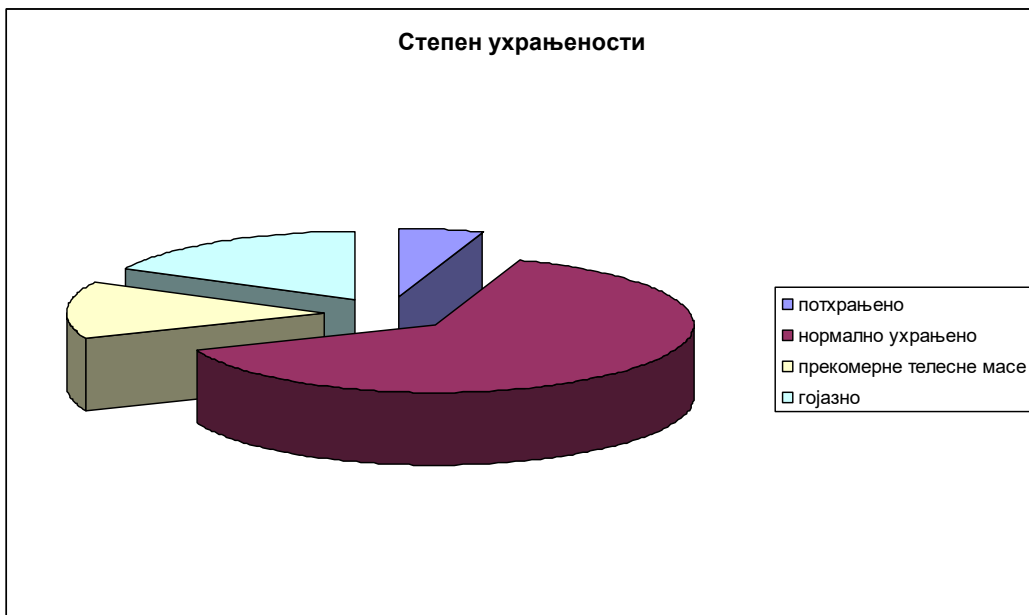
*СД: стандардна девијација

Процена степена ухрањености у овој педијатријској популацији је извршена на основу перцентиала ИТМ према полу и годинама старости испитаника и у складу са препорукама Центра за контролу болести и превенцију (CDC, 2018) чија је категоризација приказана у табели 2. Од укупно 74 испитаника било је 4 (5,41%) потхрањене деце, 47 (63,51%) нормално ухрањено, 10 (13,51%) деце са прекомерном телесно масом и 13 (17,57%) гојазних пацијената. Дистрибуција испитаника према степену ухрањености приказана је на Графикону 1.

Табела 2. Класификација степена ухрањености деце према препорукама Центра за контролу болести и превенцију

Распон ИТМ перцентила према годинама и полу испитаника	Степен ухрањености
ИТМ < 5. Перцентила	Подхрањеност
ИТМ ≥ 5. до < 85. перцентила	Нормална ухрањеност
ИТМ ≥ 85. до < 95. перцентила	Прекомерна телесна маса
ИТМ ≥ 95. Перцентила	Гојазност

Графикон 1. Процена степена ухрањености у испитиваној популацији



4.2. Резултати популационе фармакокинетичке анализе

Укупно 74 серумске концентрације 25-хидрокси витамина D су добијене од истог броја пацијената (један узорак по пацијенту) и употребљене за популациону фармакокинетичку анализу. Популација је насумично подељена на два неједнака дела према броју пацијената: 60 пацијената је чинило основни сет чији су подаци коришћени за развој популационо фармакокинетичког модела клиренса и волумена дистрибуције 25-хидрокси витамина D, док су подаци од 14 пацијената били употребљени као валидациони сет за процену предиктивних перформанси добијеног ПФК модела. Иако различити према броју пацијената, обе групе су биле сличне према демографским, медикаментозним, клиничким и биохемијским подацима прикупљених од пацијената.

4.2.1. Резултати изградње базног ПФК модела

Подаци прикупљени од 60 пацијената коришћени су за развој ПФК модела 25-хидрокси витамина D и њихове карактеристике приказане су у табели 3. За изградњу овог модела коришћена је АДВАН 1 субрутина из библиотеке НОНМЕМ софтвера која описује модел са једним одељком без апсорпције. Сви узорци серумских концентрација прикупљени су у T_{min} постигнутог равнотежног стања услед чега није процењивана константа апсорпције. Избор модела је заснован на основу вредности МОФ-а као и резултатима раније спроведне ПФК анализе за клиренс 25-хидрокси витамина D (Milovanovic et al. 2015). Резултати испитивања различитих модела грешака за обе варијабилности (интериндивидуалну и резидуалну) засновани на вредностима минимума објективне функције показали су да је интериндивидуална варијабилност најбоље описана експонцијалним моделом грешке, док је адитивни модел грешке укључен за процену резидуалне варијабилности (Табела 4).

Табела 3. Демографски, клинички и биохемијски подаци основног сета

Карактеристике пацијената	Индекс сет (средња вредност \pm СД)	Распон	Јединице
Број пацијената	60		
Број узоака	60		
Пол (мушки /женски)	36/24		
Телесна маса	41,26 \pm 15,34	20 – 92	kg
Старост	10,19 \pm 2,51	7 – 17	године
Дневна доза из хране	2,57 \pm 2,35	0,65 – 14,97	μ g/day
Серумска концентрација 25-ОН витамин D	16,69 \pm 6,11	4,6 – 31,37	ng/mL
Серумски ниво калцијума	2,47 \pm 0,08	2,25 – 2,61	mmol/L
Серумски ниво фосфата	1,47 \pm 0,2	0,96 – 2,14	mmol/L
Укупни серумски Иг Е	455,26 \pm 672,84	3.87 - 3000	IU/mL
Излагање сунцу (<2h/ >2h)	51/9		
Кожни алергијски тестви (+/-)	47/60		
Наследна предиспозиција (да / не)	36/60		
ФЕВ1 (%)	97,92 \pm 11,07	74,2 – 125,6	%
ФВЦ (%)	88,55 \pm 9,6	68,5 – 113,1	%
ПЕФ (%)	92,33 \pm 14,69	42,9 – 116,1	%

ФЕВ1/ФВЦ(%)	110,16 ± 9,15	74,5 – 119,5	%
Број егзацербација по пацијенту	1,02 ± 1,13	0 – 3	
Монтелукаст	26/60		
H1 антихистаминици	6/60		
Кортикостероиди	43/60		
Бета 2 агонисти	6/60		

Табела 4. Процена различитих модела грешке

Модел грешке	МОФ вредност
Интериндивидуални модели грешке	
1. Експонцијални модел грешке: $\theta_{ij} = \theta \times \exp(n_{ij})$	359,064
2. Адитивни модел грешке: $\theta_{ij} = \theta + n_{ij}$	359,064
Резидуални модели грешке	
1. Адитивни модел грешке: $Y = IPRED + \varepsilon_1$	359,064
2. Експоненцијални модел грешке:	

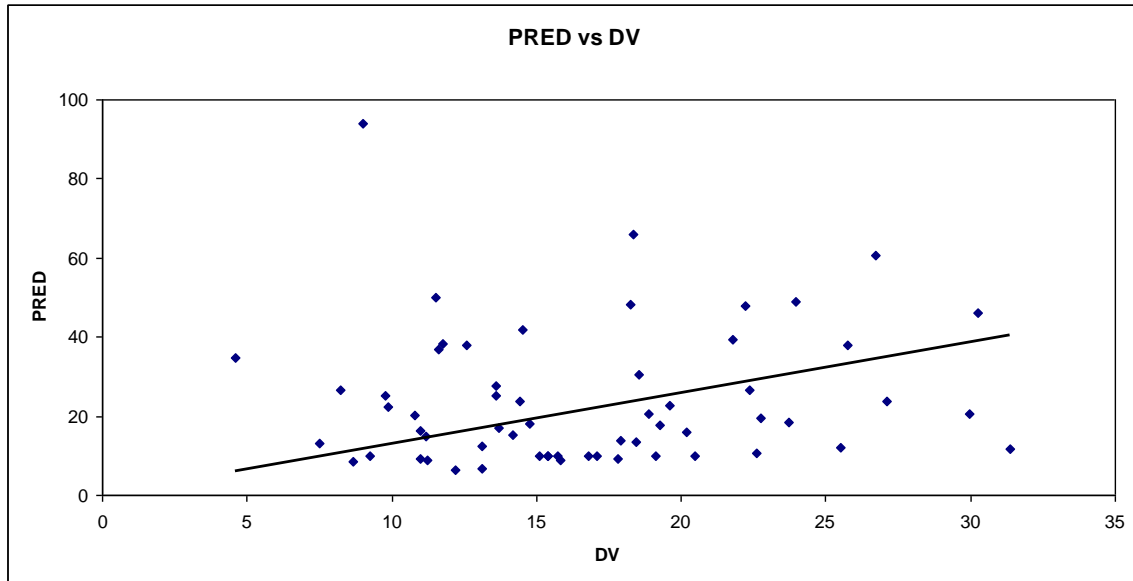
$Y = IPRED \times \exp(\varepsilon_2)$	359,143
3. CCV модел грешке: $Y = IPRED \times (1 + \varepsilon_3)$	359,064
4. Комбиновани модел грешке: $Y = IPRED + IPRED \times \varepsilon_3 + \varepsilon_1$	359,334

θ ij: i_{th} индивидуална вредност параметра за j_{th} испитаника, θ : типична популациона вредност параметра; n : интериндивидуална варијабилност ФК параметра; Y : измерена концентрација; $IPRED$: индивидуална предвиђена концентрација; CCV : константни коефицијент варијације; $\varepsilon_1, \varepsilon_2, \varepsilon_3$ су адитивне, експоненцијалне и CCV грешке.

Резултати спроведене ПФК анализе добијени у базном моделу су следећи (вредности за обе варијабилности приказане су као коефицијент варијације (%)):

- Вредности минимума објективне функције: 359,064
- Процењена вредност клиренса 25-хидрокси витамина D: 0,0971L/h
- Процењена вредност волумена дистрибуције: 0,0233L
- Интериндивидуална варијабилност: 30,99%
- Интраиндивидуална варијабилност: 28,84%
- Однос између предвиђених, популационих и измерених серумских концентрација приказани су на Графикону 2.

Графикон 2. Однос између предвиђених популационих (PRED) насупрот измерених серумских (DV) концентрација 25-хидрокси витамина D у базном ПФК моделу



4.2.2. Резултати изградње пуног ПФК модела

После формирања базног ПФК модела спроведно је испитивање утицаја појединачних коваријанти на клиренс 25-хидрокси витамина D. У овом процесу испитиван је утицај укупно 19 фактора приказаних у Табели 3. Свака коваријанта је појединачно додавана на линеаран и нелинеаран начин у базни модел при чему је праћена промена у минимуму објективне функције између појединачног регресионог модела и базног модела, као и побољшање у графичком приказу између предвиђених и измерених серумских концентрација 25-хидрокси витамина D. У овом сложеном процесу испитивања, утицај појединачних фактора се сматрао значајним уколико је он испунио основне статистичке захтеве ($\Delta\text{МОФ} > 3,84$, $p < 0,05$). Резултати спроведене анализе приказани су у Табели 5. Само четири фактора су у овом процесу испољила значајан утицаја на клиренс 25-хидрокси витамина D: дневна доза витамина унета путем хране, присуство позитивне наследне предиспозиције у породици, однос ФЕВ1/ФВЦ и комедикација са инхалационим кортикостероидима. Забележена вредност МОФ-а у пуном

моделу је износила 282,290 јединица, при чему је присутно смањење у МОФ вредности од 76,774 између базног и пуног ПФК модела.

Табела 5. Процеси униваријанте регресионе анализе током изградње пуног ПФК модела клиренса 25-хидрокси витамина D

Модел клиренса	МОФ вредност	Разлика у МОФ-у	п вредност*	Закључак
БАЗНИ МОДЕЛ $CL = \theta_1 * EXP(ETA(1))$	359,064			
УНИВАРИЈАНТНИ МОДЕЛИ				
$CL = \theta_1 * EXP(ETA(1)) + \theta_3 * TM$	358,272	0,792	> 0,05	НЕ
$CL = \theta_1 * EXP(ETA(1)) + \theta_4 * ГОД$	358,587	0,477	> 0,05	НЕ
$CL = \theta_1 * EXP(ETA(1)) + \theta_5 * ПОЛ$	355,949	3,115	> 0,05	НЕ
$CL = \theta_1 * EXP(ETA(1)) + \theta_6 * MC$	358,669	0,395	> 0,05	НЕ
$CL = \theta_1 * EXP(ETA(1)) + \theta_7 * X1$	355,845	3,219	>0,05	НЕ
$CL = \theta_1 * EXP(ETA(1)) + \theta_8 * KC$	350,119	8,219	< 0,05	ДА
$CL = \theta_1 * EXP(ETA(1)) + \theta_9 * B2A$	359,061	0,003	> 0,05	НЕ
$CL = \theta_1 * EXP(ETA(1)) + \theta_{10} * ДД$	304,081	54,983	< 0,05	ДА
$CL = \theta_1 * EXP(ETA(1)) + \theta_{11} * БЕ$	358,522	0,542	> 0,05	НЕ
$CL = \theta_1 * EXP(ETA(1)) + \theta_{12} * Ца$	359,058	0,006	> 0,05	НЕ

$CL = \theta_1 * EXP(ETA(1)) + \theta_{13} * ИГ Е$	355,748	3,316	>0,05	НЕ
$CL = \theta_1 * EXP(ETA(1)) + \theta_{14} *$ ФОС	356,411	2,653	> 0,05	НЕ
$CL = \theta_1 * EXP(ETA(1)) + \theta_{15} * НП$	354,104	4,96	< 0,05	ДА
$CL = \theta_1 * EXP(ETA(1)) + \theta_{16} * СУН$	359,063	0,001	> 0,05	НЕ
$CL = \theta_1 * EXP(ETA(1)) + \theta_{17} * АКТ$	358,424	0,64	< 0,05	НЕ
$CL = \theta_1 * EXP(ETA(1)) + \theta_{18} *$ ФВЦ	357,570	1,494	> 0,05	НЕ
$CL = \theta_1 * EXP(ETA(1)) + \theta_{19} *$ ФЕВ1	359,056	0,008	>0,05	НЕ
$CL = \theta_1 * EXP(ETA(1)) + \theta_{20} *$ ПЕФ	357,654	1,41	> 0,05	НЕ
$CL = \theta_1 * EXP(ETA(1)) + \theta_{21} *$ ФЕВ1/ФВЦ	351,331	7,733	< 0,05	ДА

*п: статистичка значајност

CL: клиренс (l/h); ETA (1): интериндивидуална варијабилност CL; θ_3 до θ_{21} параметри коваријантних ефеката; ТМ: телесна маса; ГОД: године живота; ПОЛ: има вредност 0 ако је женски и 1 ако је мушки; МС: комедикација са монтелукастом има вредност 1 ако постоји и 0 ако нема; Х1: комедикација са Х1 антихистаминицима има вредност 1 ако постоји и 0 ако нема; КС: комедикација са инхалационим кортикостероидима има вредност 1 ако постоји и 0 ако нема; Б2А: комедикација са бета 2 агонистима има вредност 1 ако постоји и 0 ако нема; ДД: дневна доза витамина D из хране; БЕ: број егзацербација по пацијенту; Ца: серумска вредност калцијума; ИГЕ: укупни серумски имуноглобулини класе Е; ФОС: серумски ниво фосфата; НП: наследна предиспозиција има вредност 1 ако постоји и 0 ако не постоји у породици; СУН: има вредност 1 ако је

излагање сунчевој светлости > 2 часа и 0 уколико је мање од 2 часа; АКТ: има вредност 1 ако су позитивни алергијски кожни тестови и 0 уколико су негативни; ФВЦ: форсирани витални капацитет, ФЕВ1: форсирани експиријумски волумен током прве секунде; ПЕФ: вршни експиријумски проток; ФЕВ1/ФВЦ: однос форсираног експиријумског волумена током прве секунде и форсираног виталног капацитета.

4.2.3. Резултати коначног ПФК модела

Процес изградње коначног модела за клиренс 25-хидрокси витамина D укључује додатну анализу процесом уназадног појединачног избацивања фактора пуног ПФК модела уз примену строжијих статистичких критеријума ($p < 0,01$) при чему неопходна разлика у МОФ вредности између пуног и појединачног регресионог модела треба да буде већа од 6,6 јединица. Уколико је тај захтев испуњен утицај коваријанте односно фактора се сматра значајним на клиренс 25-хидрокси витамина D. Резултати овог испитивања приказани су у Табели 6.

Табела 6. Резултати испитивања процеса уназадног избацивања коваријанти у процесу формирања коначног ПФК за клиренс 25-хидрокси витамина D

	МОФ вредност	Разлика у МОФ-у	п вредност*	Закључак
ПУН МОДЕЛ				
$CL = \theta_1 * EXP(ETA(1)) + \theta_8 * KC + \theta_{10} * DD + \theta_{15} * NP + \theta_{21} * FEV1/FVC$	282,290			
Избацивање КС	288,167	5,877	> 0,01	НЕ
Избацивање ДД	356,742	74,452	< 0,01	ДА
Избацивање НП	289,795	7,505	< 0,01	ДА
Избацивање ФЕВ1/ФВЦ	411,241	128,951	< 0,01	ДА

*п: статистичка значајност

CL: клиренс (l/h); ETA (1): интериндивидуална варијабилност CL; θ_8 : ефекат инхалационих кортикостероида (КС); θ_{15} : ефекат наследне предиспозиције (НП); θ_{15} : ефекат односа ФЕВ1/ФВЦ (форсираног експиријумског волумена током прве секунде и форсираног виталног капацитета)

Од укупно четири фактора који су градили пуни ПФК модел а на основу резултата спроведеног уназадног избацивања, три фактора су испунила потребне статистичке захтеве ПФК анализе и учествовали су у изградњи коначног ПФК модела за клиренс 25-хидрокси витамина D. То су: дневна доза витамина D унета храном, наследна предиспозиција и однос ФЕВ1/ФВЦ. Употреба инхалационих кортикостероида није била фактор коначног ПФК модела клиренса испитиваног витамина. Процене параметара коначног модела приказани су у Табели 7.

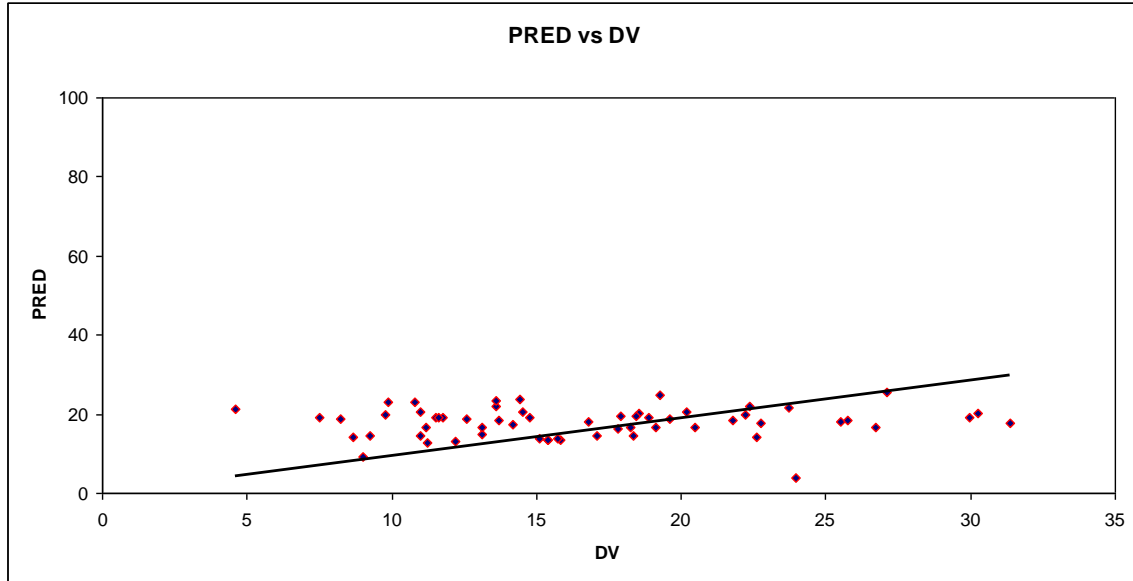
Једначина коначног модела клиренса 25-хидрокси витамина D:

$$CL (L/h) = 0.091 + 0.513 \times ДД + 0.227 \times НП + 0.00804 \text{ ФЕВ1/ФВЦ}$$

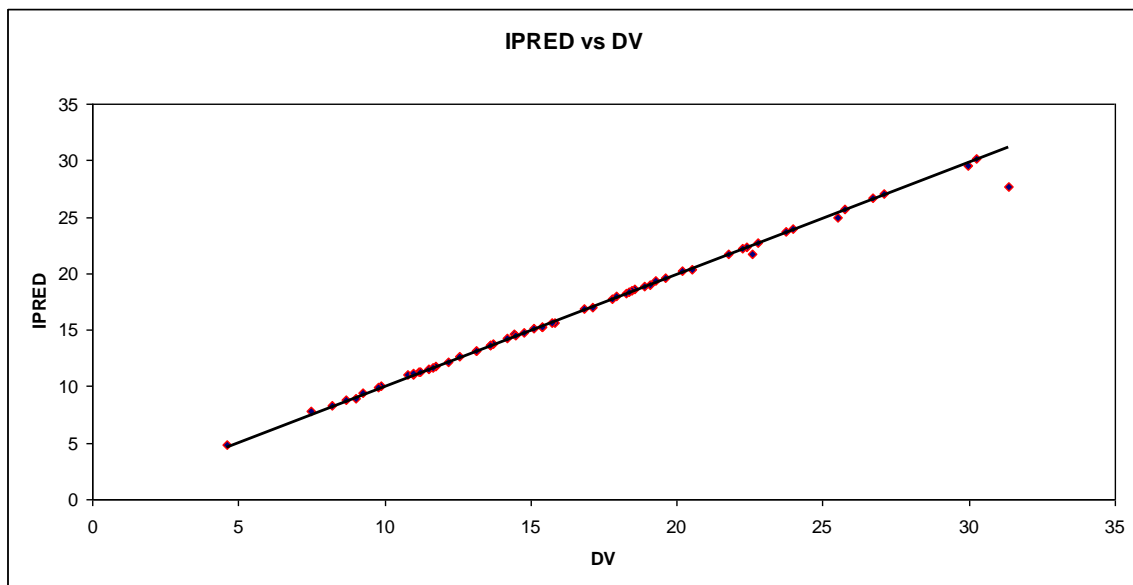
Резултати спроведене ПФК анализе добијени у коначном моделу су следећи (вредности за обе варијабилности приказане су као коефицијент варијације (%)):

- Вредности минумума објективне функције: 288,167
- Процењена вредност клиренса 25-хидрокси витамина D: 0,0911 L/h
- Процењена вредност волумена дистрибуције: 26,9 L
- Интериндивидуална варијабилност: 11,71%
- Интраиндивидуална варијабилност: 15,91%
- Однос између предвиђених, популационих и индивидуалних предвиђених насупрот измерених серумских концентрација 25-хидрокси витамина D приказани су на графиконима 3 и 4.

Графикон 3. Однос између популационих, предвиђених (PRED) насупрот измерених (DV) серумских концентрација 25-хидрокси витамина D у коначном моделу



Графикон 4. Однос између индивидуалних, предвиђених (IPRED) насупрот измерених (DV) серумских концентрација 25-хидрокси витамина D у коначном моделу



4.2.4. Валидација коначног ПФК модела

За валидацију добијеног коначног модела клиренса 25-хидрокси витамина D спроведене су две методе валидације: интерна и екстерна валидација.

4.2.4.1. Интерна валидација коначног ПФК модела

Ова валидација спроведена је употребом непараметријске "bootstrap" анализе са 200 понављања насумично изабраних из основног сета. Процењене вредности фармакокинетичких параметара и фактора коначног модела, вредности за обе испитиване варијабилности (интериндивидуална и резидуална) добијених овом анализом као и њихови интервали поверења приказани су у Табели 7 у циљу поређења са процењеним вредностима добијених у коначном популационо-фармакокинетичком моделу добијених НОНМЕМ анализом. Добијене сличне вредности указују на добру стабилност и предвидљивост изведеног коначног модела за клиренса 25-хидрокси витамина D.

Табела 7. Процење параметара коначног модела добијених НОНМЕМ и bootstrap анализом

Параметар	НОНМЕМ анализа		Bootstrap анализа	
	Процењена вредност	95% CI*	Процењена вредност	95% CI [‡]
CL/F (L/h)	0,091	0,072 – 0,11	0,091	0,082 – 0,1
Дневна доза	0,513	0,411 – 0,615	0,5137	0,4699 – 0,5575
Наследна предиспозиција	0,227	0,172 – 0,282	0,2275	0,2052 – 0,2498
ФЕВ1/ФВЦ	0,00804	0,00644 – 0,00964	0,00805	0,00738 – 0,00872
Интериндивидуална				

варијанса of CL- ω^2_{CL}	0,0136	0,0096 – 0,0176	0,0135	0,0124 – 0,0146
Резидуална варијанса - σ^2	0,025	0,0179 – 0,0321	0,0254	0,0222 – 0,0286

* (процењена вредност) ± 1.96 x (стандардна грешка)

‡ 2,5. и 97,5. перцентили процењених параметара bootstrap анализом

4.2.4.2. Екстерна валидација коначног ПФК модела

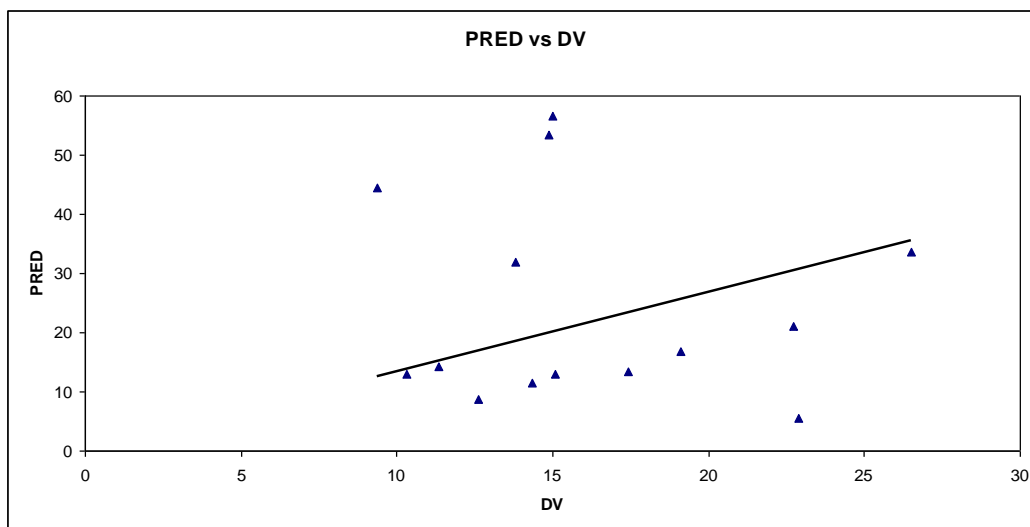
Екстерна валидација је изведена на новом сету, малом броју пацијената који нису учествовали у изградњи коначног модела за клиренс клиренса 25-хидрокси витамина D. Овај сет пацијената је по свим карактеристикама сличан основном сету (демогарфски, клинички и биохемијски подаци приказани су у табели 8). Предвидљивост коначног ПФК модела процењен кроз вредности минимума објективне функције и графичким приказом између предвиђених, популационих и измерених серумских концентрација 25-хидрокси витамина D добијених у базном и коначном моделу изграђених на основу података из ове групе пацијената (графикони 5 и 6). Добијена разлика у МОФ вредностима између базног и коначног модела износила је 24,252 јединица. На основу података из овог сета израчунате су предиктивне грешке коначног модела. Биас је процењен на основу вредности средње предиктивне грешке (СПГ), док је прецизност модела процењена на основу израчунате вредности квадрата средње предиктивне грешке (КВСПГ) и корена средње квадратне грешке (КОСПГ). Вредности израчунатих грешака приказане су у Табели 9.

Табела 8. Демографски, клинички и биохемијски подаци за валидациони сет

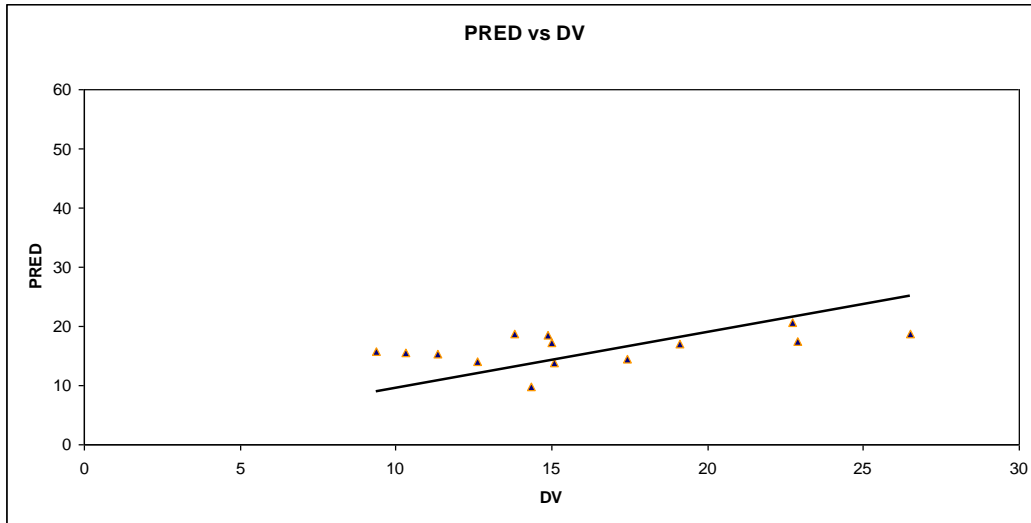
Карактеристике пацијената	Валидациони сет (средња вредност ± СД)	Распон	Јединице
Број пацијената	14		
Број узорака	14		
Пол (мушки /женски)	9/5		
Телесна маса	43,64 ± 18,91	24 – 86	kg
Старост	10,57 ± 2,41	7 – 15	Године
Дневна доза из хране	2,25 ± 2,1	0,4 – 8,26	µg/day
Серумска концентрација 25-ОН витамина D	16,1 ± 5,07	9,35 – 26,52	ng/mL
Серумски ниво калцијума	2,44 ± 0,09	2,31 – 2,61	mmol/L
Серумски ниво фосфата	1,41 ± 0,18	1,14 – 1,69	mmol/L
Укупни серумски Иг Е	224,01 ± 241,99	2,89 – 834,45	IU/mL
Излагање сунцу (<2h/ >2h)	11/3		
Кожни алергијски тестви (+/-)	12/14		
Наследна предиспозиција (да / не)	2/14		
ФЕВ1 (%)	94,62 ± 10,17	74,9 – 113,1	%
ФВЦ (%)	83,23 ± 8,07	69,2 – 99	%
ПЕФ (%)	87,54 ± 14,96	67,8 – 112,2	%

ФЕВ1/ФВЦ (%)	113,94 ± 5,79	100,5 – 119,7 %	
Број егзацербација по пацијенту	0,43 ± 0,65	0 – 2	
Монтелукаст	8/14		
H1 антихистаминици	5/14		
Кортикостероиди	9/14		
Бета 2 агонисти	6/60		

Графикон 5. Однос између предвиђених популационих (PRED) насупрот измерених серумских (DV) концентрација 25-хидрокси витамина D у базном ПФК моделу валидационог сета



Графикон 6. Однос између предвиђених популационих (PRED) насупрот измерених серумских (DV) концентрација 25-хидрокси витамина D у коначном ПФК моделу валидационог сета



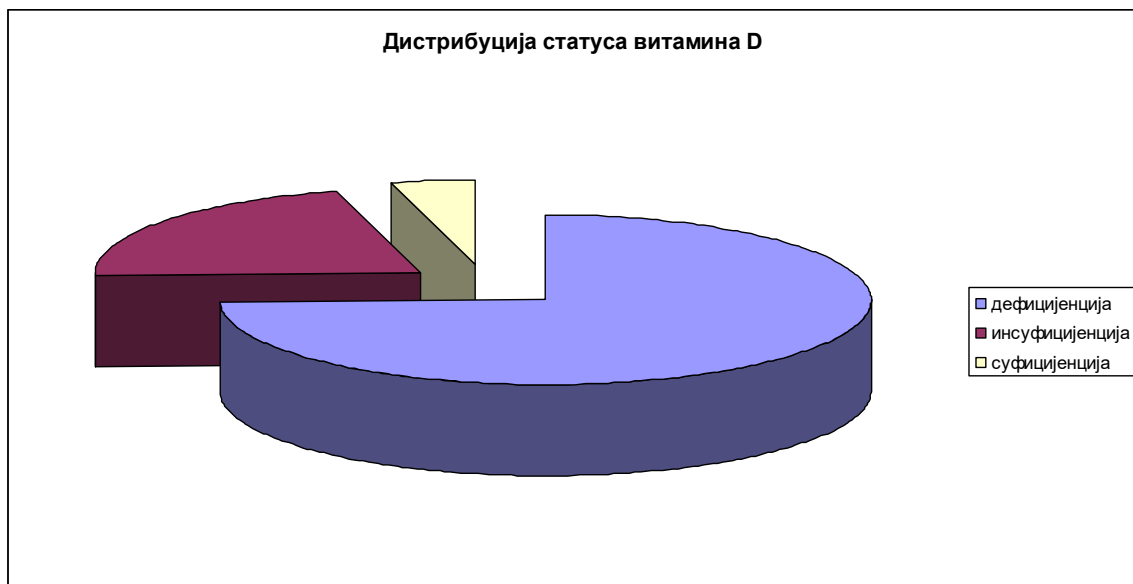
Табела 9. Вредности предиктивних грешака коначног модела

Предиктивне грешке	Вредности грешке коначног модела
СПГ	1,7 (0,66-1,48)
КВСПГ	6,89 (5,17-8,61)
КОСПГ	2,62 (2,27-2,93)

4.3. Анализа статуса витамина D код деце са астмом

Средња вредност измерених серумских концентрација 25-хидрокси витамина D у испитиваној популацији износила је $16.58 \pm 0,69$ ng/mL. Детаљније спроведена анализа је показала да од укупно 74 испитаника, код само три пацијента (4.05%) је забележен оптимални ниво серумске концентрације односно у распону од 30 до 100 ng/mL. Код највећег броја испитаника 55 (74,32%) забележена је дефицијенција витамина D која укључује концентрације 25-хидрокси витамина D испод 20ng/mL, док је инсуфицијенција (распон: 21-29ng/mL) била присутна код 16 (21,63%) испитаника. На Графикону 7 приказана је дистрибуција статуса витамина у испитиваној популацији, док су средње вредности и распон измерених серумских концентрација 25-хидрокси витамина D према статусу овог витамина приказани у Табели 10.

Графикон 7. Дистрибуција статуса витамина D код деце са астмом



Табела 10. Измерене серумске концентрације 25-хидрокси витамина D према статусу витамина D

Статус витамина D	Средња вредност \pm СД*	Минимална Вредност	Максимална вредност
Укупна популација (n=74)	16,58 \pm 0,69 ng/mL	4,6 ng/ml	31,37 ng/mL
Суфицијенција (n=3)	30,52 \pm 0,43 ng/mL	29,96 ng/mL	31,37 ng/mL
Инсуфицијенција (n=55)	23,61 \pm 0,53 ng/mL	20,6 ng/mL	27,11 ng/mL
Дефицијенција (n=15)	13,77 \pm 0,48 ng/mL	4,6 ng/mL	19,61 ng/mL

* СД стандардна девијација

4.4. Анализа процене анксиозног поремећаја код деце са астмом

За процену анксиозности испитиване популације примењен је SCARED упитник који је обухватио испитивање опште анксиозности код деце са астмом, као и процену њених специфичних форми: панични/соматски поремећај (ПП), генерализовани анксиозни поремећај (ГАП), анксиозност одвајања (АО), социјална фобија (СФ) и избегавање школе (ИШ). Од укупног број учесника у студији (n=74), упитник је уредно попуњен и враћен од стране седамдест једног испитаника (97,26% одговора). Дистрибуција популације у односу на пол је била слична: мало већи проценат је био деце мушког пола у односу на девојчице (55% у односу на 45%). Демографски, клинички и подаци везани за лабораторијске анализе испитиване популације приказане су у Табели 11.

Резултати дескриптивне анализе показују да је средња вредност укупног скорa примењеног SCARED упитника износила 22,31 (распон 4-54), док је присуство симптома опште анксиозности забележено код двадесет и четворо деце (33,80%). Средња вредност скорa појединачних домена односно специфичних фобија SCARED упитника је била следећа: 4,57 за панични / соматски поремећај (ПП распон 0-16), 5,27 за генерализовани анксиозни поремећај (ГАП распон 0-17), 4,95 за анксиозност одвајања (АО распон 0-15), 6,38 за социјалну фобију (СФ распон 0-14) и 1,28 за избегавање школе (ИШ распон 0-7). Узимајући у обзир граничне вредности појединачних домена SCARED упитника у испитиваној популацији, у највећем проценту је забележено присуство анксиозности одвајања (49,3%, n=35) и социјалне анксиозности (32,4%, n=23). У потпуно истом броју (%) забележено је присуство генерализоване анксиозности и паничног/соматског поремећаја (21,3%, n=15). Најмање заступљена анксиозност код деце оболеле од астме била је избегавање школе која је идентификована код 14,08% (n =10). Резултати ове анализе су сумирани у Табели 12 и Графикону 8.

Табела 11. Карактеристике испитаника у студијској популацији

Карактеристике испитаника	Средња вредност \pm СД*	Распон
Број испитаника	71	
Узраст (године)	10.49 \pm 2.33	7-17
Укупна телесна тежина (kg)	42.38 \pm 15.94	20-92
ИТМ (kg/m ²)	18.94 \pm 4.11	13.64-30
Степен ухрањености (ИТМ прецентири):		
- потрњеност	- 4/71	
- нормална ухрањеност	- 46/71	
- прекомерна телесна маса	- 9/71	
- гојазност	- 12/71	
Пол (мушки/женски)	39/32	
Место становања (град/село)	48/23	
Успех у школи	4.57 \pm 0.7	1-5
25,ОН витамин D концентрација (ng/mL)	16.56 \pm 6.0	4.6-31.37
Серумски ново калцијума (mmol/L)	2.46 \pm 0.08	2.25-2.61
Серумски ниво фосфата (mmol/L)	1.45 \pm 0.19	0.96-2.14
Укупни серумски Иг Е (IU/mL)	422.66 \pm 629.76	2.69-3000

Излагање сунцу (<2h / >2h)	51/20	
Кожене пробе (+/-)	55/16	
Наследна предиспозиција (да/не)	45/26	
Употреба цигарета - родитељи (да/не)	32/39	
ФЕВ1 (%)	97.36±11.13	74.9-125.6
ПЕФ (%)	91.38±13.69	60.3-116.1
Број егзацербација по пацијенту	0.9±1.08	0-3
Монтелукаст (да/не)	32/39	
Х1 антихистаминици (да/не)	10/61	
Инхалациони кортикостероиди (да/не)	50/21	
Азеластин/флутиказон (да/не)	5/66	
ГИНА контрола астме (број испитаника):		
- контролисана	- 24	
- делимично контролисана	- 43	
- неконтролисана	- 4	

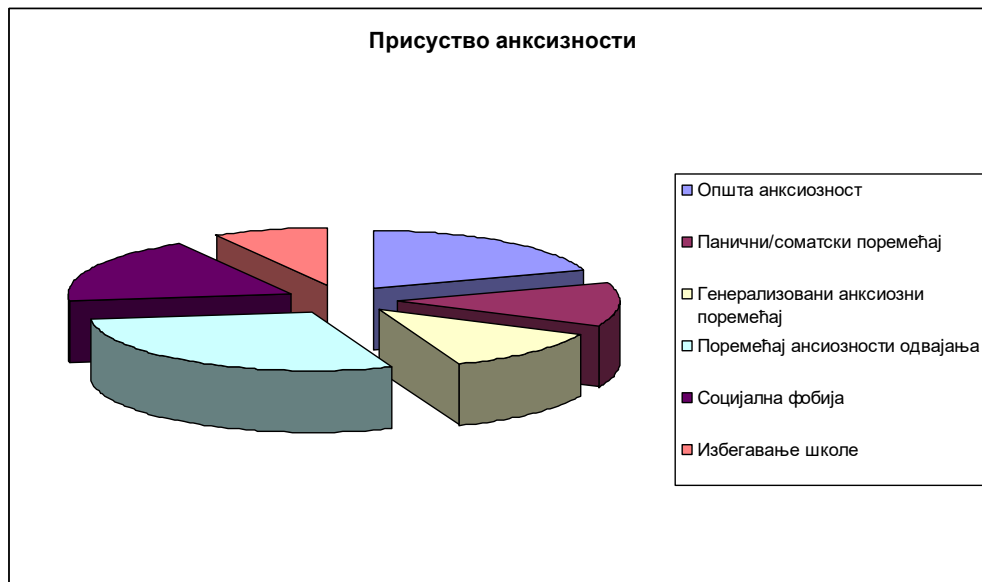
* СД стандардна девијација

Табела 12. Укупни скор SCARED упитника и његових специфичних домена у студијској популацији

Скала	Средња вредност скора \pm СД*	Постоји/ не постоји
SCARED укупно	22,31 \pm 12.03	24/47
Панични/соматски поремећај (ПП)	4,57 \pm 3,81	15/56
Генерализовани анксиозни поремећај (ГАП)	5,27 \pm 4,18	15/56
Поремећај анксиозности одвајања (ПАО)	4,95 \pm 3,82	35/36
Социјална фобија (СФ)	6,38 \pm 3,13	23/48
Избегавање школе (ИШ)	1,28 \pm 1,54	10/61

* СД стандардна девијација

Графикон 8. Присуство опште анксиозности и њених специфичних форми код деце са астмом



Употребом методе логистичке регресије идентификовани су фактори који су имали значајан утицај на присуство опште анксиозности и поменутих специфичних форми SCARED упитника код деце са астмом. У испитивање су биле укључене следеће независне варијабле: старост, укупна телесна тежина, индекс телесне масе, степен ухрањености детета, пол, место становања, постигнути успех у школи, присуство наследне предиспозиције у породици, коришћење цигарета од стране родитеља, излагање сунцу, тестови кожних проба, серумски нивои калцијума, фосфата, укупни ИгЕ и измерена концентрација 25-хидрокси витамина D, број егзацербација код пацијента, спирометријски тестови функције плућа (ФЕВ1 и ПЕФ), употреба лекова који се користе у терапији астме (монтелукаст, Х1 антихистаминици, инхалацијски кортикостероиди, назални спреј са азеластином и флутиказоном), као и контрола астме према ГИНА класификацији. Резултати логистичке регресије добијени применом методом уназадне делације приказани су у Табели 13. Вредности Hosmer-Lemeshow теста су коришћене за процену перформанси добијених коначних регресионих модела.

Табела 13. Резултати логистичке регресионе анализе

Скала и подскеале	Квалитет логистичког регресионог модела	Значајни фактори и њихов прилагођени однос шанси ($OR_{adjusted}$) са 95% интервалом поверења
SCARED укупни Општа анксиозност	CSRS= 0.350 NKRS= 0.485 HLT= 7.196	ПЕФ = 0.924 (0.857-0.996) п= 0.04
Панични / соматски поремећај (ПП)	CSRS= 0.357 NKRS= 0.555 HLT= 3.462	СТАРОСТ = 0.565 (0.325-0.983) п= 0.043
		ПОЛ = 22.835 (1.608-324.379) п= 0.021
Генерализовани анксиозни поремећај (ГАП)	CSRS= 0.392 NKRS= 0.610 HLT= 3.578	СТАРОСТ = 0.384 (0.156-0.941) п= 0.036
		МЕСТО СТАНОВАЊА = 52.065 (1.690-1604.072) п= 0.024
		ГИНА = 75.328 (1.060-5351.942) п= 0.047
Поремећај анксиозности одвајања (ПАО)	CSRS= 0.351 NKRS= 0.468 HLT= 5.007	ЦИГАРЕТЕ РОДИТЕЉИ 4.542(1.172-17.598) п= 0.029

Социјална фобија (СФ)	CSRS= 0.230	СТАРОСТ = 0.675 (0.534-0.853)
	NKRS= 0.306	п= 0.001
	HLT= 10.444	УХРАЊЕНОСТ = 0.493 (0.251-0.968)
		п= 0.04
Избегавање школе (ИШ)	CSRS= 0.281	ГИНА= 209.365 (1.693-25886.887)
	NKRS= 0.506	
	HLT= 1.001	п= 0.03

CSRS: Cox & Snell R square; NKRS: Nagelkerke R square; HLT: Hosmer и Lemeshow тест;
ПЕФ: вршни експираторски проток; п: статистичка значајност

4.5. Анализа процене депресивног поремећаја код деце са астмом

За процену присуства депресивног поремећаја примењен је Упитник о расположењу и осећањима (MFQ) код деце са астмом (n=71). Укупан број питања у упитнику износио је 33, максимални скор је 66, при чему гранична вредност изнад 27 указује на присуство депресивног поремећаја код испитаника. Просечна вредност скорa примењеног упитника у испитиваној популацији износила је $8,53 \pm 8,024$, док су његове вредности биле у распону од 0 до 35. Узимајући у обзир граничну вредност забележено је присуство депресивног поремећаја код само три испитаника (4,22%). Средња вредност скорa MFQ код испитаника који су имали депресију била је $31 \pm 2,31$ и биле су распону од 27 до 35.

Повезаност великог броја фактора (укупно 23 фактора приказаних у табели 11) са депресивним поремећајем је испитивана методом логистичке регресионе анализе. Резултати спроведене анализе су показали да ниједан од испитиваних фактора није испољио статистички значајан утицај на присуство депресије код испитаника. Укупан број фактора коначног регресионог модела био је 10 (пол и серумски ниво Иг Е (p=1), број егзацербација астме, ГИНА класификација, наследна предиспозиција, ПЕФ вредности,

кожни алергијски тестови, излагање сунчевој светлости, употреба назалног спреја азеластин/флутиказон ($p=0.999$) као и постигнути успех у школи ($p=0.996$)), али нису имали значајан утицај на депресивност испитиваних пацијената.

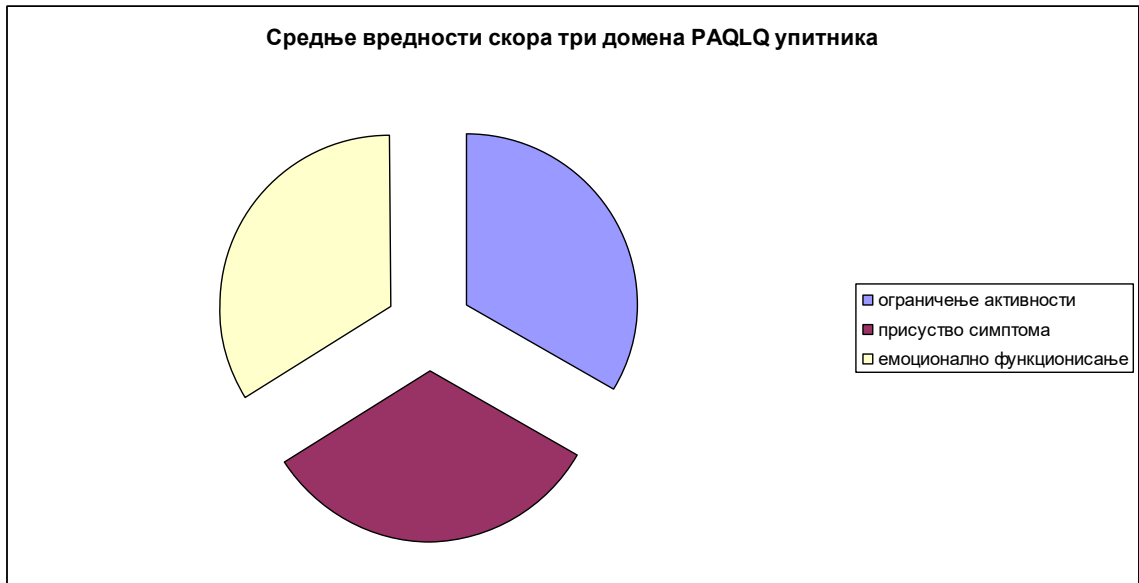
Графикон 9. Процена депресивног поремећаја код деце са астмом



4.6. Анализа квалитета живота код деце са астмом

Употребом RAQLQ упитника извршена је процена укупног квалитета живота и његових појединачних домена у популацији деце са астмом ($n=72$). Просечна вредност укупног квалитета живота износила је $6,33 \pm 1,25$ са распоном од 3,26 до 7, при чему је максимална вредност износила 7. На основу добијене просечне вредности може се видети да је присутна висока просечна вредност укупног квалитета живота у испитиваној популацији. Примећени упитник садржи три домена која се односе на ограничење активности, присуство симптома и емоционално функционисање код деце. Забележени просечан скор ових домена у испитиваној популацији је био следећи: домен везан за ограничење активности имао је просечну вредност од $6,34 \pm 1,27$ (распон: 3,4-7), домен повезан за присуство симптома карактерише се просечном вредношћу од 6,23 (распон: 3,6-7) и последњи домен везан за емоционално функционисање деце са астмом имао је просечну вредност од $6,45 \pm 1,29$ (распон: 2,75-7).

Графикон 10. Средње вредности појединачних домена PAQLQ упитника



Даљи процес анализе укључивао је испитивање утицаја присуства појединих фактора на скор укупног квалитета живота и његове појединачне домене PAQLQ упитника. Употребом методе линеарне регресије испитивано је укупно 25 варијабли: године старости, пол, телесна маса, индекс телесне масе, стање ухрањености, место становања, просечан дневни унос витамина D путем хране, излагање сунчевој светлости, постигнути успех у школи, број егзацербација, ГИНА класификација, серумски ниво калцијума, фосфора и Иг Е, серумска концентрација 25-хидрокси витамина D, употреба цигарета од стране родитеља, присуство наследне предиспозиције у породици и кожных алергијских тестова код деце, присуство депресивности, опште анксиозности као и њених специфичних форми: генерализована анксиозност, панични поремећај, школска, сепарациона и социјална анксиозност. Коначни регресиони модели добијени су употребом методе уназадне делације. Финални модели објашњавају следећи проценат варијабилности: 11,6% укупног скова за процену квалитета живота ($F=3,005$, $p=0,036$), 6,3% скова за процену ограничења активности ($F=4,758$, $p=0,032$), 12,8% скова за процену присуства симптома ($F=3,369$, $p=0,023$) и 9,7% упитника за процену емоционалног функционисања ($F=2,445$, $p=0,044$) у испитиваној популацији. Само два фактора (ГИНА класификација и индекс

телесне масе) показала су статистички значајан утицај на укупни квалитет живота и домен који се односи на присуство симптома, употреба цигарета од стране родитеља значајно је утицала на квалитет односно ограничење активности код деце са астмом, док је стање ухрањености (гојазност) једино испољила статистички значајан утицај када је у питању домен који се односи на емоционално функционисање испитаника. Вредности параметара коначних регресионих модела приказани су Табели 14.

Табела 14. Резултати линеарне регресионе анализе

Коначни Модел	Фактори (независне варијабле)	Нестандардизовани коефицијент (Б)	Станадардна грешка	Станардизовани коефицијент (Beta)	t	Статистичка значајност (p)
Укупни квалитет живота	ГИНА класификација	0.560	0.245	-0.260	-2.282	0.026
	ИТМ	0.106	0.052	0.353	2.059	0.043
Ограничење активности	Пушење (родитељи)	-0.452	0.207	-0.251	-2.181	0.032
Присуство симптома	ГИНА класификација	0.643	0.251	-0.290	-2.562	0.013
	ИТМ	0.110	0.053	0.354	2.078	0.041
Емоционално функционисање	Гојазност	-0.539	0.264	-0.354	-2.043	0.045

4.6.1. Анализа корелације и повезаности између серумских концентрација 25-хидрокси витамина D и постигнутог успеха у школи, анксиозности, депресивности и квалитета живота код деце са астмом

У испитивању постојања корелације између измерених концентрација 25-хидрокси витамина D и постигнутог успеха у школи код деце са астмом, као и њиховог забележеног степена анксиозности, депресије и квалитета живота, коришћена је метода линеарне корелације, односно Pearson-овим и Spearman-овим коефицијентом корелације у зависности од нормалности дистрибуције континуалне испитиване варијабле. У даљем процесу испитивања вршено је испитивање повезаности нивоа серумске концентрације 25-хидрокси витамина D са присуством одређених фактора (демографских, клиничких, биохемијских, као и животних навика). За испитивање разлике континуалних променљивих варијабли на измерену серумску концентрацију 25-хидрокси витамина D код испитаника коришћен је Студентов t тест или ANOVA (у зависности од броја категорија) уколико је постојала нормалност дистрибуције променљивих варијабли, док је Kruskal-Wallis-ов тест коришћен када дистрибуција обележја није имала нормалну расподелу. Резултати овог испитивања приказани су у Табели 15.

На основу спроведене анализе показана је позитивна корелација између старости испитаника и серумске концентрације 25-хидрокси витамина D ($r=0,316$, $p=0,006$), што сугерише да са повећањем година постоји пораст концентрације овог витамина. Са друге стране, забележена је негативна корелација између индекса телесне масе испитаника и нивоа серумске концентрације 25-хидрокси витамина D ($r=-0,262$, $p=0,024$). Остали испитивани фактори нису показали статистичку значајну повезаност са измереном серумском концентрацијом 25-хидрокси витамина D у популацији деце оболеле од астме.

Табела 15. Анализа корелације и повезаности испитиваних фактора и измерене серумске концентрације 25-хидрокси витамина D код деце са астмом

Испитивани фактор	Статистички тест	Значајност нулте хипотезе
Општа анксиозност	$r = -0,076^*$	$p = 0,518$
Панични/соматски поремећај	$r = -0,070^*$	$p = 0,554$
Генерализовани анксиозни поремећај	$r = 0,003^*$	$p = 0,980$
Поремећај анксиозности одвајања	$r = -0,067^*$	$p = 0,568$
Социјална фобија	$r = -0,1^*$	$p = 0,398$
Избегавање школе	$r = 0,006^{**}$	$p = 0,959$
Депресивни поремећај	$r = -0,184^*$	$p = 0,117$
Укупни квалитет живота	$r = 0,121^{**}$	$p = 0,304$
Квалитет живота повезан са активношћу	$r = 0,089^{**}$	$p = 0,453$
Квалитет живота повезан са ограничењем симптома	$r = 0,139^{**}$	$p = 0,237$
Квалитет живота везан са емоционалним функционисањем	$r = 0,103^{**}$	$p = 0,383$
Постигнути успех у школи	$r = 0,079$	$p = 0,506$

Пол	$t = 1,529^a$	$p = 0,131$
Старост	$r = 0,316^*$	$p = 0,006$
ИТМ	$r = -0,262^*$	$p = 0,024$
Степен ухрањености	$F = 2,466^b$	$p = 0,069$
Наследна предиспозиција	$t = 0,817^a$	$p = 0,416$
Место становања	$t = 1,129^a$	$p = 0,263$
Дневна доза унета храном	$r = 0,096^{**}$	$p = 0,416$
Излагање сунцу	$r = 0,171^*$	$p = 0,145$
Употреба цигарета од стране родитеља	$F = 1,013^b$	$p = 0,368$
Серумски ниво калцијума	$r = 0,212^{**}$	$p = 0,069$
Серумски ниво фосфата	$r = -0,070^{**}$	$p = 0,552$
Серумски ниво Иг Е	$r = 0,035^{**}$	$p = 0,767$
Алергијски кожни тестови	$F = 0,644^b$	$p = 0,589$
ФЕВ 1	$r = -0,052^*$	$p = 0,660$
ФВЦ	$r = -0,06^*$	$p = 0,612$
ПЕФ	$r = 0,047^*$	$p = 0,691$
ФЕВ 1/ ФВЦ	$r = 0,112^{**}$	$p = 0,343$
Број егзацербација по пацијенту	$F = 0,765^b$	$p = 0,517$
ГИНА контрола астме	$F = 1,003^b$	$p = 0,372$

* Pearson-ов коефицијент корелације

** Spearman-ов коефицијент корелације

a: Студентов t тест за независне узорке

b: One-way ANOVA тест

5. ДИСКУСИЈА

Витамин D је последњих година постао предмет интересовања многих истраживача, превасходно због свог ефекта на коштани систем, затим због својих антиинфламаторних и имуномодулаторних дејстава, као и због потенцијалног профилактоичког и терапијског ефекта на различите облике карцинома, дијабетес и одређена кардиоваскуларна, респираторна и аутоимуна обољења. Поставља се питање да ли недовољне серумске концентрације овог витамина могу да погоршају одређена стања болести, као и да ли кориговање његове концентрације може да побољша нечији здравствени статус.

Поједина хронична стања, у која се убраја и астма, могу бити под утицајем овог витамина, како је у саму патофизиологију астме укључен и респираторни и имунски систем. Дејство витамина D на развој плућа код деце као и његов утицај на бројне медијаторе у организму показују да су довољне количине овог витамина неходне за нормалано функционисање организма, нарочито код педијатријске популације која болује од астме.

Постоје прописи који дефинишу препоручену дневну дозу за дечију популацију за одржавање оптималних вредности витамина D ради превенције рахитиса и очување здравог коштаног система, која износи најмање 400 ИЈ дневно, у Америци, до 800 ИЈ дневно у Канади. Препоручује се да до годину дана живота дневна доза витамина D износи 400 ИЈ дневно, а од годину дана живота 600ИЈ дневно. Одржавање овог витамина у физиолошки препорученом опсегу доприноси нормалном функционисању бројих органских система, а самим тим и читавог организма. У случају дефицијенције (<20ng/ml) или инсуфицијенције (20-29ng/ml) овог витамина, суплементација подразумева конзумирање већих доза витамин D, од 800 до 1000 ИЈ дневно, а код деце 1600 ИЈ дневно. Ова доза витамина D код деце може повећати серумску концентрацију до оптималне у периоду од три месеца. Препоручено је од стране експерата да 100 ИЈ по 11 кг телесне тежине код деце може да обезбеди оптималне количине витамина D у току целе године (Aguilar, 2014; Weydert, 2014).

Постоји велики број студија које су испитивале оптималне количине витамина D код трудница, новорођенчади као и одређених студијских популација. У свету, као и код нас, није тачно одређено која је то доза витамина D коју треба да користе деца са астмом, и то у Србији, земљи где је у периоду од новембра до априла потребно додатно уносити овај витамин, како га није могуће синтетисати у довољним количинама преко коже у том периоду. Такође у Србији, мали број намирница је додатно обогаћен овим витамином (млеко, мали број кексева) за разлику од многобројних намирница присутних у Америци.

Ово истраживање се, пре свега, бавило идентификовањем фактора који утичу на фармакокинетичке параметре 25-хидрокси витамина D, односно његов клиренс, како бисмо развили фармакокинетички модел по којем би се индивидуално одређивало дозирање витамина D код деце са астмом. Испитивали смо укупно 16 варијабли (телесна тежина, старост пацијента, пол, серумски калцијум, фосфат, ИГЕ нивои, излагање сунцу, кожне пробе, број погоршања по пацијенту, вредности тестова плућне функције (ФЕВ1, ФВЦ, ПЕФ), количина уноса витамина D путем хране, наследна предиспозиција, ГИНА класификација, однос ФЕВ1/ФВЦ, коришћење лекова из групе инхалационих кортикостероида и медикација лековима за лечење астме код деце и адолесцената (монтелукаст, Х1 антихистамин и бета2 агонисти), од којих су само три варијабле показале као значајне за популациону, средњу вредност клиренса витамина D. То су унос витамина D преко хране, однос ФЕВ1/ФВЦ, као и присуство наследне предиспозиција деце за астму. Остале коваријанте нису показале утицај на клиренс 25-хидрокси витамина D у испитиваној популацији.

Примарни извор витамина D је преко његове природне продукције у кожи приликом излагања сунчевим зрацима. У друге изворе овог витамина спада конзумирање хране која је додатно обогаћена витамином D (млеко, ђус, маслац, житарице, кекс) као и конзумирање хране која у свом саставу садржи витамин D (жуманце, печурке, морска риба, итд). Тренутно постоје нејасни извештаји повезани са дефицијенцијом витамина D и изложеношћу сунчевим зрацима (Brehm et al. 2009).

Дефицијенција витамина D је забележена и код здравих људи са довољном изложеношћу сунчевим зрацима, на географској ширини од 35 степени (Van der Mei et al. 2007). Подаци из Коста Рике (географска ширина 10 степени) су такође показали

дефицијенцију витамином D код 28% деце са астмом узраста од 6-14 година (Brehm et al. 2009). Са друге стране, студија Turkeli и сарадника која се спроведна над предшколском децом је показала значајну корелацију између серумске концентрације витамина D и изложености сунчевим зрацима ($p=0.01$) (Turkeli et al. 2016).

Популација која је испитивана у нашем истраживању је део светске популације која живи изнад 35 степени географске ширине и као таква не може да синтетише довољну количину витамина D у периоду године од октобра до априла. У току наведеног периода препоручује се унос суплемената који у себи садрже витамин D. Такође, период у коме је ова студија спровођена је био новембар-март и укључивала је децу са астмом која нису користила додатну суплементацију овим витамином. Додатно, велики број наших испитаника је у овом периоду проводио време у затвореном простору (кући, школи) (51 наспрам 20), па је ово један од разлога зашто излагање сунчевој светлости није имало утицај на клиренс 25-хидрокси витамина D. Иначе, познато је да највећи број деце са астмом мање времена проводи на отвореном простору због излагања бројним алергенима као и да се мање баве физичком активношћу у односу на њихове вршњаке.

Просечни дневни унос витамина D преко хране је рачунат на основу дневника исхране у трајању од месец дана, попуњаван од стране испитаника, са посебним освртом на храну која је богата витамином D или која је додатно обогаћена овим витамином. Просечна количина унета путем исхране у овом истраживању је износила $2.57\mu\text{g}/\text{дан}$, у опсегу од $0.65\mu\text{g}/\text{дан}$ до $14.97\mu\text{g}/\text{дан}$. Ове вредности су у складу са препорученим вредностима Комисије Европске уније, ($0-10\mu\text{g}/\text{дан}$ и $0-15\mu\text{g}/\text{дан}$ за децу узраста 4-10, односно 11-17 година) (Flynn et al. 2009; Commission of the European Communities, 1993).

Резултати спроведне студије указују да је дневни унос витамина D преко хране важна коваријанта која утиче на фармакокинетичку 25-хидрокси витамина D и његов клиренс. Забележен је директан пропорционални однос између клиренса и количине (дозе) витамина D унете путем исхране. Ови резултати су у сагласности са резултатима раније спроведене популационо-фармакокинетичке студије о витамину D код младих, одраслих испитаника (студената) у Србији (Milovanovic et al. 2015).

Насупрот томе, студија спроведена код стотину и осморо деце, различитог степена ухрањености, код које је великом проценту уочена дефицијенција витамина D (96,3%) – вредности испод 20 ng/ml, док је 3,7% је имало инсуфицијенцију витамина D – вредности од 20 до 29 ng/ml. Резултати ове студије показали су да нутритивни статус испитаника није био значајан фактор за серумску концентрацију витамина D (Brinkmann et al. 2015).

Uysalol и колеге спровели су истраживање у Турској у популацији здраве деце и деце са астмом,, поредећи њихове навике у исхрани, изложеност сунчевим зрацима, коришћење здравствених услуга, серумску концентрацију витамина D. Поред ниске серумске концентрације витамина D, студија је показала да су деца са астмом конзумирала храну са мање витамина D и да су мање била изложена сунчевим зрацима (Uysalol et al. 2013).

У прилог резултата нашег истраживања и унете количине витамина D указује студија која је показала да је серумска концентрација витамина D била у нормалном опсегу код деце која су свакодневно конзумирала јаја. Ова студија се спровођена над школском децом, при чему је поређена група основаца која су свакодневно конзумирала половину и више јаја дневно, са групом деце која су конзумирала мање од пола јајета дневно (Rodríguez-Rodríguez et al. 2013).

Такође студија која је испитивала утицај хране богате витамином D и суплемената на серумску концентрацију 174 деце и адолесцената показала је да је конзумирање хране богате витамином D у битној корелацији са серумском концентрацијом витамина D ($p=0.004$). Интересантно је споменути да се конзумирање млека показало као фактор који више доприноси серумској концентрацији овог витамина од маслаца, дијететских суплемената и рибе (van der Gaag and Brekhoff, 2014). У оквиру нашег спроведног истраживања није вршено додатно испитивање које конкретно намирнице доприносе бољој серумској концентрацији витамина D.

Наследни фактор везан за астму је битна коваријанта која је ушла у наш коначни фармакокинетички модел. Показано је да деца са позитивним наследним фактором имају већи клиренс 25-хидрокси витамина D, а самим тим и нижу серумску концентрацију витамина D. Ово сугерише да је породична историја значајан фактор код деце оболеле од

астме (Tavacoli et al. 2015). У кохортној студији спроведеној 2014.године у Финској, показано је да деца са позитивним наследним фактором за астму, имају веће шансе да развију рани почетак перзистентне астме, нарочито у групама у којој су „оба родитеља са астмом“ и „оба родитеља и браћа и сестре са астмом“ (Paaso et al. 2014). Још једна студија која је испитивала 671 дете оболело од астме је показала да су та деца имала позитивни наследни фактор за дефицијенцију витамина D ($p=0,005$), и астму ($p=0,009$) у поређењу са децом без астме (Venet et al. 2012). Такође, истраживање које је спроведено код 706 учесника коришћењем биномне регресије показало је да, код деце са породичном историјом алергијских болести, веће концентрације витамина D у умбиликалној врпци смањују појаву ексема у првој години живота за 12% (Palmer et al. 2015).

На основу средње вредности тестова пулморалне функције као и стопе егзацербације (ФЕВ1=97.36±11.13, ПЕФ=91.38±13.69), може се рећи да је наша студијска популација имала добро контролисану астму, и поред присутне дефицијенције витамина D (24 добро контролисаних, 43 делимично контролисаних, 4 пацијента са неконтролисаном астмом). Могуће објашњење оваквих података сугерише да је терапија астме код испитиваних пацијената добро изабрана, уз одговарајуће дозирање од стране изабраног лекара, као и на постојање добре комплијансе што свеукупно значајније доприноси бољој контроли астме од степена дефицијенције витамина D. Резултати студије која је проведена у Саудијској Арабији, такође показују значајан ниво дефицијенције витамина D, присутне код 93% деце са добро контролисаном астмом, као и позитивну корелацију између серумске концентрације витамина D и плућне функције (Aldubi et al. 2015).

Однос ФЕВ1/ФВЦ, као показатељ пулмонарне опструкције, је била значајна коваријанта, која је утицала на фармакокинетику 25-хидроски витамина D, у нашем истраживању. Студије спроведене у многим земљама су показале да је серумска концентрација витамина D предиктивна варијабла пулмонарне функције код деце са астмом. Резултати из Индије, чија се циљна популација састојала од деце оболеле од астме, узраста приближно 7 година, су указали на могућу битну везу између ФЕВ1/ФВЦ и серумске концентрације витамина D. Резултати овог испитивања су показали да концентрација витамина D има значајну корелацију са односом ФЕВ1/ФВЦ, али и на ФЕВ1, као и да је серумска концентрација витамина D код деце са астмом значајно нижа у односу на контролу групу (Somashakar et al. 2014). Статистички значајну корелацију

између серумске концентрације витамина D и ФЕВ1/ФВЦ ($p=0.026$), као и ФЕВ1 ($p=0.024$) код деце са астмом забележили су и такође Alyasin и сарадници (Alyasin et al. 2011).

Деца у Перуу са присутном дефицијенцијом витамина D су имала нижи однос ФЕВ1/ФВЦ у поређењу са децом са физиолошким вредностима серумског витамина D (Checkley et al. 2015). У истраживању спроведеном код деце у Екватору која болују од астме, узраста од седам до једанаест година, Brehm и сарадници су пронашли очигледне позитивне повезаности серумске концентрације витамина D и реакције дисајних путева, као и њене повезаности са смањеним бројем хоспитализација и употребе антиинфламаторних лекова (Brehm et al. 2009).

У спроведеној студији пресека, код деце узраста од 6-18 година при чему је праћена концентрација витамина D код деце која болују од астме и контролне групе деце, резултати су показали да је концентрација витамина D у директној вези са односом форсираног експираторног волумена у првој секунди и форсираног виталног капацитета ФЕВ1/ФВЦ и предпостављеног ФЕВ1. Ови резултати сугеришу да се код деце са значајно нижом концентрацијом долази до значајног погоршања астме (Lee et al. 2013). Супротно претходно поменутих истраживањима, студија спроведена у Порто Рику, није показала значајну повезаност плућне функције или односа ФЕВ1/ФВЦ са концентрацијом витамина D (Brehm et al 2012). Такође када се искључи популација деце, утицај дефицијенције витамина D на ФЕВ1/ФВЦ није показан као статистички значајан. Слични резултати су добијени у студији над одраслим људима са хроничном опструктивном болести плућа, при чему је показано да дефицијенција витамина D није значајна независна варијабли која утиче на проходност дисајних путева (однос FEV1/FVC) (Moberg et al. 2015).

Телесна маса, године пацијената нити разлике у половима нису утицали на клиренс 25-хидрокси витамина D у спроведеном истраживању. Такође, утицај осталих испитиваних фактора као што су ГИНА класификација, серумски калцијум, фосфат, ИгЕ нивои, излагање сунцу, кожане пробе, број погоршања по пацијенту, вредности тестова плућне функције (ФЕВ1, ФВЦ, ПЕФ), коришћење лекова из групе инхалационих кортикостероида и медикација лековима за лечење астме код деце и адолесцената (монтелукаст, Х1 антихистамин и бета2 агонисти) нису били значајни фактори коначног популационог клиренса витамина D у испитиваној популацији.

Предиктне перформансе добијеног, коначног модела за клиренс витамина D у овом истраживању потврђене су употребом две методе валидације, интерном-кроз валидациони сет и екстерном-употребом "bootstrap" анализе. Ово указује да је добијени ПФК модел за клиренс 25-хидрокси витамина D добро описао и идентификовао главне факторе варијабилности овог фармакокинетичког параметра код деце са астмом. Добијени резултати потврђени су и смањењем обе варијабилности у испитиваној популацији, интериндивидуалне са 30.99% на 11.71%, и интраиндивидуалне са 28.84% на 15.91%, и у испитиваном и у валидационом сету података. Додатно, потврда добијених резултата је прикезана и графичким приказом између популационих или индивидуалних предвиђених вредности и измерених вредности серумских концентрација 25-хидрокси витамина D у базном и коначном ПФК моделу.

Многобројни психички поремећаји су пристни код деце са астмом, али међу најчешће присутним код школске деце и адолесцената јесу анксиозни и депресивни поремећаји. Данас се у научној литератури бележи велики број спроведених истраживања повезан са испитивањем анксиозности код деце оболеле од астме (Bruzze et al. 2016; Katon et al. 2007; Feldman et al. 2011).

Резултати наше студије показали су да је општи поремећај анксиозности употребом SCARED упитника био присутан код једне трећине (33%) болесника са астмом (деца и адолесценати). Што се тиче различитих врста односно форми анксиозности, резултати су показали да су најчешће била присутна анксиозност одвајања (у скоро половини испитаника) и социјална анксиозност (фобија) код приближно 33%. Генерализована анксиозност и панични / соматски поремећај забележени су у знатно мањем броју испитаника (21%), док је одсуство из школе било примећено само код десеторо деце.

У складу са нашим добијеним резултатима, Bussing и сарадници известили су да је анксиозност одвајања најчешћа дијагноза код педијатријских пацијената са астмом у поређењу са здравим особама ($p=0,059$) (Bussing et al 1996). Са друге стране, постоје истраживања са другачијим подацима. У студији која је спроведена код седамдесет и четворо деце оболело од астме показана је ниска фреквенца анксиозности одвајања (само у 8,1%), док је код највећег броја испитаника уочен панични поремећај (14,9%)(Goodwin et al. 2005).

Такође, раније спроведене студије показале су да је социјална анксиозност честа код адолесцената. Присуство астме у овој вулнерабилној популацији доводи до смањења њихових друштвених интеракција због смањених физичких или друштвених активности (Goodwin et al. 2005; Kyngas, 2004; Kyngas et al. 2000; Price, 2001; Randolph and Fraser, 1998). Осим тога, деца са астмом се често плаше одбијања од стране вршњака или се осећају различито и изоловано. Познато је да вршњаци имају веома важну улогу у развоју идентитета и друштвених интеракција, пре свега у периоду пубертета и адолесценције. (Bruzzeze et al. 2009; Bruzzeze et al 2004; Buhrmester and Furman 1987)

Обрнута корелација између вршног експиријумског протока и симптома анксиозности пронађена је у нашој студији. Ови резултати подржани су резултатима студије спроведне над адолесцентима са тешком и упорном астмом. Значајна линеарна веза је уочена између анксиозности везане за астму и управљања постојећим симптомима болести ($\beta = 0,03$, $p = 0,021$), јер је већи степен анксиозности повезан са више корака потребних за контролу постојећих симптома астме (Bruzzeze et al. 2016).

Фактори повезани са генерализованим анксиозним поремећајем у нашој студији били су: узраст (старија деца су изражавала мањи опсег анксиозног поремећаја); место становања (деца из руралних подручја су имала мање симптома генерализованог анксиозног поремећаја), као и ГИНА класификација која се односи на контролу астме (боља контрола астме довела је до мање симптома генерализованог анксиозног поремећаја).

Gentile је у свом истраживању повезао излагање насиљу унутар града са стањем менталног здравља родитеља и каснијом зависношћу од никотина. Како дувански дим у околини може довести до развоја астме у детињству, овакви резултати указују на повезаност места становања деце са настанком астме, као и да ментално здравље родитеља може бити окидач потенцијалних анксиозних поремећаја деце (Gentile, 2008; Vanker et al. 2017).

Такође, деца и њихове породице које живе у граду више су изложена стресу. У студији међу педијатријским пацијентима са благом, умереном и тешком астмом, емоционални фактори и динамика породице били су покретачи напада болести код 16% деце са благим, 38% са умереним и 68% са тешким обликом астме. Између тежине астме и

материнске анксиозности није утврђена значајна корелација. Дужина трајање болести није била повезана са депресијом или анксиозношћу код ове деце (Акçакауа et al. 2003).

Подаци из литературе показују да се фреквенција поремећаја анксиозности повећава са узрастом и то за 4,1% код деце са астмом и 8,9% код адолесцената са астмом. Ови резултати сугеришу да су године односно узраст детета важан фактор који може водити повећању генерализованог анксиозног поремећаја у овим вулнерабилним популацијама (McCauley et al. 2007; Goodwin et al. 2005).

Контрола астме према ГИНА класификацији је у овом истраживању била повезана са одсуством деце из школе као и са генерализованим анксиозним поремећајем у испитиваној популацији. То указује да уколико је контрола астме боља одсуство деце из школе је мање учестало, пре свега због мање здравствених интервенција. Поред тога, деца са добро контролисаним астмом имају мањи ризик од поремећаја анксиозности, што је показано у студији Letitre и сарадника, што потврђују и наши резултати (Letitre et al. 2014).

Старост пацијента се показала као заштитни фактор од социјалне фобије заједно са фактором телесне масе, у нашој популацији. Фреквенција анксиозног поремећаја повећава је са узрастом, а социјална анксиозност је најчешће пријављени поремећај код адолесцената, што је у складу са резултатима наше студије (McCauley et al. 2007; Goodwin et al. 2005; Kyngäs, 2004).

Данас, подаци из литературе показују да је гојазност у детињству глобално, епидемијско и мулти факторијално здравствено стање. Многобројни истраживачи такође сугеришу да гојазна деца и адолесценти имају већи ризик за многобројне физичке и психолошке последице (Sagar and Gupta, 2017; De Niet and Naiman, 2011). Гојазност код деце има сложену етиологију и повезана је са сложеним понашањем и исходима, али узрочно-последични однос између гојазности и менталног здравља деце још увек није добро утврђен. Психолошке последице често укључују проблеме везане за квалитет живота, самопоштовање, депресију или анксиозност код деце и адолесцената. Иако подаци из литературе показују умерени ниво доказа за позитивну повезаност између гојазности и поремећаја анксиозности, такође је забележен и негативан однос ових

фактора (Lykouras and Michopoulos, 2011). Vila и коаутори сугеришу непостојање корелације између тежине гојазности и учесталости психијатријских поремећаја у популацији деце, узраста 5-17 година (Vila et al. 2004). Са друге стране, раније спроведене студије указују да је гојазност повезана са већом преваленцијом астме и симптомима тешког дисања код адолесцената, као и са повећаним ризиком за појаву сувог ноћног кашља код деце (Luder et al. 2004; Kilpeläinen et al. 2006; Vlaski et al 2006).

У истраживању које је укључивало податке великог броја деце (43.297) старости од 10-17 година, са њиховим индексом телесне масе сходно полу и узрасту, показано је да су астма и алергије чешће присутни код гојазних испитаника (Halfon et al. 2013). Такође, истраживање спроведено у Холандији код деце сличног узраста указује на постојање повезаности између социјалне анксиозности и тежине респираторних симптома (Rietveld et al. 2005).

Употребом логистичке регресионе анализе у нашем истраживању код педијатријске популације показано је да на социјалну фобију утиче степен ухрањености детета, односно индекс телесне масе израчунат према полу и годинама старости испитаника. Испитивање спроведено код гојазне деце са астмом показало је да управо група гојазних адолесцената са астмом има абнормалне навике у исхрани, као и значајну присутност бриге о својој тежини, што може да буде предуслов за настанак социјалне фобије ($p < 0.05$) (Moreau et al. 2009). Ови резултати су у сагласности са налазима који су добијени у нашој студији.

Резултати нашег истраживања показују присуство веће анксиозности одвајања код деце чији је бар један родитељ пушач или су то оба родитеља. Ови резултати подржани су анализом систематског прегледног рада који је истраживао однос између изложености дуванском диму (ИДД) и респираторних болести у детињству. Кључни закључци ове анализе указују да је данас до чак 70% деце изложено дуванском диму на глобалном нивоу. Конзумирање цигарета од стране мајки и изложеност дуванском диму имају негативан утицај на развој плућа детета, и повезани су са инфекцијом горњег и доњег респираторног тракта у детињству, тешким дисањем или појавом астме код деце. Излагање дуванском диму смањује функцију плућа у раном детињству, доводећи до већег ризика од респираторних болести (Vanker et al. 2017).

У овом истраживању, везано за општи анксиозни поремећај и његове специфичне форме које обухвата SCARED скала испитиван је и утицај пола. Резултати су показали да код девојчица постоји позитивна корелација са паничним / соматским поремећајима, док са осталим облицима анксиозног поремећаја није запажена. Катон и сарадници известили су да преваленција паничних поремећаја или агорафобије значајно варира између 0,6% и 4,7% међу децу са астмом (Katon et al 2004).

Такође, раније споведена истраживања су показала да је женски пол такође један од фактора који значајно повећавају ризик од различитих поремећаја везаних за анксиозност, што иде у прилог резултатима нашег истраживања (Peters and Fritz, 2011).

Резултати наше студије показали су да нема повезаности између серумских концентрација 25 ОХ витамина D3 и анксиозности код деце са астмом. Ово је у сагласности са студијама које су такође показале да суплементација витамином D или дефицијенција овог витамина нису повезани са анксиозношћу код младих одраслих особа (Milovanovic et al. 2015; Dean et al. 2011).

Наши налази нису пронашли ни корелацију између било каквог алергијског теста на кожи и поремећаја анксиозности користећи раније поменути скалу за процену анксиозности. Кожни алергијски тестови код наших испитаника спровођени су на две врсте алергена. У овом истраживању бележени су резултати кожних тастова на следеће алергене: инхалационе (10) и нутритивне (14): буђ, полен дрвећа, кућна прашина, длака мачке и пса, полен амброзије, перје, бубашваба, кућна гриња: спанаћ, парадајз, жуманце и беланце јајета кокошке, морска риба, поморанца, свињско месо, бело брашно, соја, кикирики, грашак, кравље млеко и какао. Међутим, код највећег броја испитаника забележена је бар једна позитивна кожна проба на обе групе алергена због чега испитаници нису могли бити подељени на групе према врсти алергена. Постоје подаци у литератури који показују да су алергије на храну код деце са астмом значајно повезане са анксиозношћу, употребом вишедимензионалне скале анксиозности деце - Multidimensional Anxiety Scale for Children (MASC), односно њеним укупан скор ($p = 0.007$), као и скором за социјалну анксиозност ($p = 0,02$) (Goodwin et al. 2017).

Литерарни подаци сугеришу и на постојање депресије, менталног поремећаја који, после опште анксиозности и других облика анксиозности (агорафобије, паничног

поремећаја и анксиозности одвајања) има највећу преваленцу код деце са астмом (Goodwin et al. 2005).

Резултати нашег истраживања показали су изузетно ниско присуство депресивности у испитиваној популацији. Изнад граничних вредности скале на српском језику, код само троје деце, то чини свега 4,22% забележено је присуство симптома депресије. Повезаност и утицај многобројних фактора (узраст, телесна тежина, ИТМ, степен ухрањености, пол, место становања, успех у школи, серумска концентрација витамина D, серумски ниво калцијума, фосфата, ИгЕ, излагање сунцу, кожне пробе, наследна предиспозиција, употреба цигарета, ФЕВ1, ПЕФ, број егзацербација, коришћење монтелукаста, коришћење Х1 антихистаминика, инхалационих кортикостероида, азеластин/флутиказона, ГИНА класификација) са присуством депресије код деце и адолесцената који су чинили нашу испитивану популацију је испитиван логистичком регресионом анализом, али статистичка значајност се није показала ни код једног фактора. Слични резултати су добијени и у студији спроведеној у Мађарској која је испитивала анксиозне и депресивне симптоме деце са астмом. Депресивни симптоми код деце са астмом нису повезани са симптомима саме астме. Такође узимајући у обзир узраст деце, није постојала значајност у депресивности између деце са астмом и здравих испитаника (Szabó et al. 2007).

Овакви резултати се делимично могу објаснити добро контролисаном астмом која је присутна код наших испитаника, обзиром да је студија у Француској указала на повезаност лоше контролисане астме код деце са појавом већих симптома депресије (Delmas et al. 2011).

Данас постоји велики број студија које су се бавиле квалитетом живота деце са астмом и у којима је испитиван велики број фактора који утичу на квалитет живота. Једна од студија испитивала је контролу астме, несаницу, степен анксиозности и депресије и њени резултати указују да сви ови фактори имају значајан утицај, односно да деца код којих су присутни ови симптоми имају нижи квалитет живота и обратно (Sundbom et al. 2016). Студија пресека спроведена од стране Gandhi је укључивала 140 деце са астмом и испитивала је који фактори утичу на њихов квалитет живота везан за здравље. Дошли су до закључака да је боља контрола астме повезана са већим скором, односно бољим квалитетом живота деце са астмом (Gandhi 2013).

Овакве резултате потврђује и истраживање спроведно код стотину испитаника подељених у три групе према контроли астме: добро контролисана, делимично контролисана и неконтролисана астма. Резултати су показали да групе добро и делимично контролисане групе имају већи скор квалитета живота везаног за здравље, као и све његове домене у односу на групу испитаника са неконтролисаним астмом. ($p < 0.01$ за све) (Matsunga et al. 2015).

Резултати нашег истраживања су у складу са резултатима претходно поменутих студија. Показана је позитивна корелација између утицаја ГИНА класификације и укупног квалитет живота ($p = 0.026$), са повећањем контроле болести повећава се квалитет живота деце са астмом. Позитивна корелација је показана и у оквиру домена квалитета живота-присуства симптома ($p = 0.013$). Боља контрола астме подразумева бољи квалитет живота деце у овом домену. Могуће објашњење наших резултата могу потврдити и резултати истраживања које је испитивало квалитет живота деце, као и њихових родитеља, које је показало да је квалитет живота деце са астмом лошији како је контрола астме лошија, и то квалитет живота у погледу физичких (средња вредност 38.1 и 49.8 контролисане и неконтролисане групе) и психосоцијалних скорова (средња вредност 48.2 и 53.8 неконтролисане односно контролисане групе деце са астмом) (Dean et al. 2010).

Наше истраживање није показало утицај серумске концентрације витамина D на квалитет живота деце са астмом. Студија објављена 2018. године је показала да постоји негативна корелација између серумске концентрације витамина D и квалитета живота деце са астмом сугришући да је квалитет живота најнижи код деце са тешким обликом астме, у поређењу са групом деце са благом и умереном астмом (Bai and Dai 2018).

Резултати нашег истраживања су показали да је домен квалитета живота везан за ограничење активности лошији код деце чији родитељи користе дуван. Скорије објављен прегледни чланак је сумирао студије од којих је једна поредила децу са астмом која су била изложена дуванском диму и која су имала нижи форсирани експиријумски волумен у првој секунди-ФЕВ1, за разлику од деце која нису била изложена дуванском диму. Резултати ове анализе указују да код младих особа изложених дуванском диму забележен брзи пад ФЕВ1/ФВЦ односа у поређењу са групом која није била изложена дуванском диму (Vanker et al. 2017). Мета анализа која је користила акцелометријске податке из једне

кохортне студије и осам студија пресека указује да не постоје разлике у физичкој активности између деце и адолесцената са астмом и без астме (Cassim et al.2016). Може се доћи до закључка да је лошија плућна функција додатно последица изложености дуванском диму, а све то као последицу може имати ограничење активности деце, у оквиру њиховог квалитета живота.

Индекс телесне масе оболеле од астме у нашем истраживању, израчунат као количник телесне масе и висине испитаника (kg/m^2) је показао позитивну корелацију са укупним квалитетом живота и доменом везаним за присуство симптома болести. Са друге стране, степен ухрањености испитаника процењен на основу перцентила индекса телесне масе према годинама и узрасту детета показао је негативну статистички значајну корелацију на домен процене квалитета живота који се односи на емоционално функционисање.

Истраживање које је обухватило велики број школске деце подељене у четири категорије, дизајнирано као студија пресека показало је да је укупни квалитет живота код деце са астмом и са екстремно повећаном телесном тежином 25% мањи у односу квалитет живота здравих испитаника (Van Gent et al. 2007). Утицај овог фактора у негативној корелацији са емоционалним функционисањем деце оболеле од астме може се објаснити последицом лошијег спавања, односно скраћеним периодом спавања, који се показао као израженији код гојазне деце са астмом (Krietsch et al. 2017; Fedele et al. 2014). Гојазна деца која болују од астме изгледа да имају већи ризик од негативних здравствених и психосоцијалних потешкоћа у поређењу са децом која су само гојазна (Fedele et al. 2014).

Емоционално функционисање може такође бити угрожено, како су показали и резултати наше студије, обзиром да је показана значајна корелација између гојазности и овог домена квалитета живота код деце са астмом. Студија Rastogi и сарадника је испитивала повезаност гојазности са квалитетом живота деце са астмом је показала да је однос ФЕВ1/ФВЦ најнижи код гојазне деце са астмом, али он није повезан са квалитетом њиховог живота (Rastogi et al. 2014). Укупан квалитет живота код гојазне деце са астмом се у овој студији показао као јако добар.

Насупрот томе, истраживање спроведено над децом узраста 9-14 година, која болују од астме показало је да гојазна деца са астмом имају већи проценат посета хитној

помоћи, хоспитализација, као и дана праћених тешким дисањем у поређењу са нормално ухрањеним испитаницима (Manion et al. 2017).

Скорије је у литератури објављено истраживање које указује да се квалитет живота деце са астмом повећава са смањењем индекса телесне масе код адолесцента који су гојазни. Након спроведене дијете, испитивана група деце, у пубертету са астмом, имала је бољи квалитет живота, како укупан тако и у оквиру субдомена: ограничења активности, симптома и емоционалног функционисања (Luna-Pech et al. 2014). Овакви резултати не говоре у пролог резултата наше студије, обзиром да је показана позитивна корелација између индекса телесне масе и скорa укупног квалитета живота и домена присуства симптома. Може се рећи да се испитаници нашег истраживања не осећају другачије од здравих испитаника, како је у студији која је поредила испитанике са астмом и без астме, у смислу утицаја њиховог индекса телесне масе на њихов квалитет живот, показана негативна корелација код групе испитаника са астмом, а позитивна корелација у групи здравих испитаника (Kalpaklioğlu et al. 2006).

У нашој студији показана је негативна корелација серумске концентрације витамина D са индексом телесне масе. Оваква корелација се може подржати студијом која је поредила серумску концентрацију витамина D након суплементације овим витамином код нормално ухрањених жена и жена са индексом телесне масе $>25\text{kg/m}^2$. Нормално ухрањене жене брже развију веће концентрације серумског витамина D након суплементације за разлику од жена са већим индексом телесне масе, највероватније због разлика у растварањима у телесној запремини код ове две групе жена (Gallagher et al. 2013). Још једна студија која је испитивала факторе који утичу на серумску концентрацију витамина D је показала да особе са мањом телесном масом имају веће концентрације витамина D за разлику од особа са већом телесном масом (Yetley, 2008).

За разлику од студије која је испитивала концентрацију витамина D код особа са системском склерозом где је показана негативна корелација између серумске концентрације овог витамина и узраста испитаника (Arnson Y et al. 2011), у нашој студијској популацији коју чине деца са астмом, забележена је позитивна корелација између старости/узраста и серумске конентрације витамина D. Овакав резултат може се

објаснити могућом чињеницом да старија деца имају разноврсније оброке па је самим тим и већи унос овог витамина путем хране као и да проведе више времена на отвореном простору.

6. ЗАКЉУЧАК

Резултати спроведног испитивања фармакокинетице 25-хидрокси витамина D код деце оболеле од астме показали су следеће:

- процењене су популационе, средње вредности клиренса и волумена дистрибуције 25-хидрокси витамина D у испитиваној популацији;
- идентификована су три фактора који значајно одређују клиренс 25-хидрокси витамина D и његову варијабилност у популацији деце оболеле од астме: просечна дневна доза витамина D унета храном, присуство наследне предиспозиције у породици и однос ФЕВ1/ФВЦ;
- у квантитативном смислу, највећи утицај на клиренс 25-хидрокси витамина D испољила је просечна дневна доза витамина D унета храном;
- значајно смањење обе испитиване варијабилности (интериндивидуалне и интраиндивидуалне) између коначног и базног ПФК модела за клиренс 25-хидрокси витамина D;
- добијени ПФК модел за клиренс 25-хидрокси витамина D има добре предиктивне перформансе процењене на основу спроведене интерне и екстерне валидације што сугерише да може бити значајно за индивидуализовано одређивање дневне дозе витамина D у овој вулнерабилној популацији;
- није утврђено постојање корелације између серумских концентрација 25-хидрокси витамина D и анксиозности, депресивности или процењеног квалитета живота код деце оболеле од астме, узраста од 7 до 18 година;
- није утврђено постојање повезаности између серумских концентрација 25-хидрокси витамина D и постигнутог успеха у школи код деце оболеле од астме, узраста од 7 до 18 година;

- начин исхране и временски период излагања сунчевој светлости нису статистички значајно повезани са присуством хипо или хипервитаминозе у испитиваној популацији.

7. ЛІТЕРАТУРА

Aarons L. Software for population pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clinical Pharmacokinetics* 1999; 36(4): 255-6.

Aguilar del Rey FJ. Protocol of treatment of vitamin D deficiency. *Medicina clínica Facultad de Medicina de Barcelona*.2014; 4: 142(3): 125-131.

Akçakaya N, Aydoğan M, Hassanzadeh A, Camcioglu Y, Cokugraş H. Psychological problems in Turkish asthmatic children and their families. *Allergologia et Immunopathologia*. 2003; 31(5): 282-287.

Akdis C, Agache I (Eds). Global atlas of allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis. The European Academy of Allergy and Clinical Immunology; 2015.

Aldubi HM, Alissa EM, Kamfar HZ, Gaber O, Marzouki ZM. Bronchial asthma and hypovitaminosis D in Saudi children. *Asia Pacific Allergy* 2015; 5: 103-113.

AlGewely MS et al. Health-related quality of life in childhood bronchial asthma. *The Egyptian Journal of Pediatric Allergy and Immunology* 2013; 11(2): 83-93.

Ali NS, Nanji K. Review on the Role of Vitamin D in Asthma. *Cureus* 2017 9(5): e1288.

Allison VL et al. Identifying Symptoms of Depression and Anxiety in Students in the School Setting. *The Journal of School Nursing* 2014, 30(3),165-172.

Alyasin S, Momen T, Kashef S, Alipour A, Amin R. The relationship between serum 25 hydroxy vitamin d levels and asthma in children. *Allergy, Asthma & Immunology Research* 2011;3(4): 251-5.

Angold, A., Costello, E. J., Messer, S. C., Pickles, A., Winder, F., & Silver, D. The development of a short questionnaire for use in epidemiological studies of depression in children and adolescents. *International Journal of Methods in Psychiatric Research* 1995; 5: 237 – 249.

Arab A, Keshky ME, Hadwin JA. Psychometric Properties of the Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED) in a Non-Clinical Sample of Children and Adolescents in Saudi Arabia. *Child Psychiatry & Human Development* 2016, 47: 554-562.

Arnson Y et al. Serum 25-OH vitamin D concentrations are linked with various clinical aspects in patients with systemic sclerosis: a retrospective cohort study and review of the literature. *Autoimmunity Reviews* 2011; 10(8): 490-4.

Arons A et al. Population pharmacokinetics of tobramycin. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1989; 28: 305-314.

Bai YJ, Dai RJ. Serum levels of vitamin A and 25-hydroxyvitamin D3 (25OHD3) as reflectors of pulmonary function and quality of life (QOL) in children with stable asthma: A case-control study. *Medicine* 2018; 97:7.

Bener A, Ehlayel MS, Tulic MK, Hamid Q. Vitamin D Deficiency as a Strong Predictor of Asthma in Children. *International Archives of Allergy and Immunology Journal Abbreviation* 2012; 157(2): 168–175.

Bikle D et al. Vitamin D: Production, Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Requirements. *American Society for Bone and Mineral Research.* 2008; 28: 141-149.

Boeckmann AJ, Sheiner LB, Beal SL. NONMEM users guide. Ellicott City: ICON Developmenty Solutions; 2011.

Bohon TM, Goolsby MA. The Role of Vitamin D Supplements in Women's Health. *Clinical Medicine Insights: Women's Health* 2013; 6: 67–70.

Bosse Y et al. Asthma and genes encoding components of the vitamin D pathway. *Respiratory research* 2009; 10:98.

Brehm JM, Celedón JC, Soto-Quiros ME, Avila L, Hunninghake GM, Forno E et al. Serum Vitamin D Levels and Markers of Severity of Childhood Asthma in Costa Rica. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2009; 179: 765–771.

Brehm JM, Acosta-Pérez E, Klei L, Roeder K, Barmada M, Boutaoui N et al. Vitamin D Insufficiency and Severe Asthma Exacerbations in Puerto Rican Children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2012; 186, (2): 140–146.

Brinkmann K, Le Roy C, Iñiguez G, Borzutzky A. Severe vitamin D deficiency in children from Punta Arenas, Chile: Influence of nutritional status on the response to supplementation. *Revista chilena de pediatría Sociedad Chilena de Pediatría* 2015; 86(3): 182-8.

Bruzzese JM, Reigada LC, Lamm A, Wang J, Li M, Zandieh SO et al. Association of Youth and Caregiver Anxiety and Asthma Care Among Urban Young Adolescents. *Academic Pediatrics* 2016; 16(8): 792-98

Bruzzese JM, Fisher PH, Lemp N, Warner CM. Asthma and social anxiety in adolescents. *The Journal of Pediatrics* 2009; 155(3): 398-403.

Bruzzese JM, Bonner S, Vincent EJ, Sheares BJ, Mellins RB, Levison MJ et al. Asthma education: the adolescent experience. *Patient Education and Counseling* 2004; 55(3): 396-406.

Buhrmester D, Furman W. The development of companionship and intimacy. *Child Development* 1987; 58(4): 1101-13.

Bussing R, Burket RC, Kelleher ET. Prevalence of anxiety disorders in a clinic-based sample of pediatric asthma patients. *Psychosomatics*. 1996; 37(2): 108-15.

Cassim R et al. The difference in amount of physical activity performed by children with and without asthma: A systematic review and meta-analysis. *Journal of asthma* 2016. 53; 9.

Center for Disease control and prevention. About Child &Teen BMI. Dostupno na: https://www.cdc.gov/healthyweight/assessing/bmi/childrens_bmi/about_childrens_bmi.html (Last accessed: January 2018).

Cerovic S, Zivkovic Z, Milenkovic B et al. The Serbian version of the pediatric asthma quality of life questionnaire in daily practice. *Journal of Asthma* 2009; 46(9): 936-939.

Chan SM, Leung CH. Factor Structure of the Screen for Child Anxiety-Related Emotional Disorders (SCARED) in a Community Sample of Hong Kong Chinese Adolescents. *Child Psychiatry & Human Development* 2014.

Checkley W, Robinson CL, Baumann LM, Hansel NN, Romero KM, Pollard SL et al. PURA Study Investigators. 25-hydroxy vitamin D levels are associated with childhood asthma: a population-based study in Peru. *The Clinical & Experimental Allergy* 2015; 45(1): 273–282.

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).

Daviss, WB; Birmaher, B; Melhem, NA; Axelson, DA; Michaels, SM; Brent, DA. Criterion validity of the Mood and Feelings Questionnaire for depressive episodes in clinic and non-clinic subjects. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines* 2006; 47(9): 927–34.

De Niet JE, Naiman DI. Psychosocial aspects of childhood obesity. *Minerva Pediatrica* 2011; 63(6): 491-505.

Dean BB et al. Uncontrolled asthma: assessing quality of life and productivity of children and their caregivers using a cross-sectional Internet-based survey. *Health and Quality of Life Outcomes* 2010; 8:96: 1-10.

Dean AJ, Bellgrove MA, Hall T, Phan WM, Eyles DW, Kvaskoff D et al. Effects of vitamin D supplementation on cognitive and emotional functioning in young adults—a randomised controlled trial. *PLoS One.* 2011; 6(11): e25966.

Delmas MC, Guignon N, Chee CC, Fuhrman C, Herbet JB, Gonzalez L. Asthma and major depressive episode in adolescents in France. *Journal of Asthma* 2011; 48(6): 640-6.

DeSousa DA et al. Screen for child anxiety related emotional disorders: Are subscale scores reliable? A bifactor model analysis. *Journal of anxiety disorders* 2014; 28: 966-970.

Dragovic T et al. Extraskelatal activity of vitamin D and a potential association with diabetes mellitus. *Vojnosanitetski pregled* 2017; 74(5): 476–482.

Fedele DA et al. An examination of comorbid asthma and obesity: assessing differences in physical activity, sleep duration, health-related quality of life and parental distress. *Journal of Asthma* 2014; 53: 275-281.

Feldman JM, Acosta Pérez E, Canino G, McQuaid EL, Goodwin RD, Ortega AN. The role of caregiver major depression in the relationship between anxiety disorders and asthmaattacks in island Puerto Rican youth and young adults. *Journal of Nervous and Mental Disease* 2011; 199(5): 313-8.

Fitzgerald D. Non-compliance in adolescents with chronic lung disease: causative factors and practical approach. *Paediatric Respiratory Reviews.* 2001; 2(3): 260-67.

Flynn A, Hirvonen T, Mensink GB, Ocké MC, Serra-Majem L, Stos K et al. Intake of selected nutrients from foods, from fortification and from supplements in various European countries. *Food & Nutrition Research* 2009; 12:53.

Food and Drug Administration. U.S. Department of Health Services. Guidance for Industry Population Pharmacokinetics. Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). February 1999. Available at: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/UCM072137.pdf> (Last accessed: January 2018).

Gallagher JC. Vitamin D and Aging. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2013; 42(2): 319–332.

Gallagher JC, Yalamanchili V, Smith LM. The effect of vitamin D supplementation on serum 25(OH)D in thin and obese women. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2013; 136: 195-200.

Gandhi PK et al. Exploring factors influencing asthma control and asthma-specific health-related quality of life among children. *Respiratory Research* 2013, 14:26. 1-10.

Gentile D. Link Between Childhood Asthma and Mental Health Conditions. *Journal of Asthma* 2008, 45(S1):37–40.

Global Initiative for Asthma Management and Prevention, 2017. Available from: ginasthma.org. (Last accessed: October 2017)

Goodwin RD, Messineo K, Bregante A, Hoven CW, Kairam R. Prevalence of probable mental disorders among pediatric asthma patients in an inner-city clinic. *Journal of Asthma.* 2005; 42(8): 643-47.

Goodwin RD, Rodgin S, Goldman R, Rodriguez J, deVos G, Serebrisky D et al. Food Allergy and Anxiety and Depression among Ethnic Minority Children and Their Caregivers. *The Journal of Pediatrics* 2017; 187: 258-264

Grigg J. Management of paediatric asthma. *The Postgraduate Medical Journal* 2004; 80: 535–540.

Gudelj I, Mise K. Guidelines for Asthma Treatment – The Role of ICS. *Medicus* 2013; 22(1): 13-20.

Halfon N, Larson K, Slusser W. Associations between obesity and comorbid mental health, developmental, and physical health conditions in a nationally representative sample of US children aged 10 to 17. *Academic Pediatrics* 2013; 13(1): 6-13.

Han K, Pillai VC, Venkataramanan R. Population Pharmacokinetics of Cyclosporine in Transplant Recipients. *The AAPS Journal* 2013; 15(4): 901-912.

Hatami G, Ghasemi K, Motamed N et al. Relationship between vitamin D and childhood asthma: a case-control study. *Iranian Journal of Pediatrics* 2014; 24: 710 – 714.

ISAAC. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *The European Respiratory Journal* 1998; 12: 315–35.

Jankovic SM, Milovanovic JR, Jankovic S. Factors influencing valproate pharmacokinetics in children and adults. *The International Journal of Clinical Pharmacy* 2010; 48(11):767-75.

Jankovic SM. Prirucnik iz farmakologije i toksikologije-peto dopunjeno i izmenjeno izdanje. Fakultet medicinskih nauka Kragujevac, 2016: 129-131.

Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2008; 88: 582– 586.

Jones CL, et al. Comparisons between oral and intraperitoneal 1,25-dihydroxyvitamin D3 therapy in children treated with peritoneal dialysis. *Clinical Nephrology* 1994; 42: 44-49.

Jovicic S, Ignjatovic S, Majkic-Singh N. Biohemija i metabolizam vitamin D. *Journal of medical biochemistry* 2012; 31: 309-315.

Kalpaklioğlu AF, Kara T, Kurtipek E, Saygun M. Effect of body mass index on quality of life in allergic/asthmatic patients. *Allergy and Asthma Proceedings* 2006; 27(6): 499-503

Katon W, Lozano P, Russo J, McCauley E, Richardson L, Bush T. The prevalence of DSM-IV anxiety and depressive disorders in youth with asthma compared with controls. *The Journal of Adolescent Health* 2007; 41(5): 455-63.

Katon WJ, Richardson L, Lozano P, McCauley E. The relationship of asthma and anxiety disorders. *Psychosomatic Medicine* 2004; 66(3): 349-55.

Kennedy DA, Cooley K, Skidmore B, Fritz H, Campbell T, Seely D. Vitamin D: pharmacokinetics and safety when used in conjunction with the pharmaceutical drugs used in cancer patients: a systematic review. *Cancers* 2013; 5(1): 255-80.

Kho AT. Vitamin D related genes in lung development and asthma pathogenesis. *BMC Medical genomics* 2013; 6(47): 01-09.

Kilpeläinen M, Terho EO, Helenius H, Koskenvuo M. Body mass index and physical activity in relation to asthma and atopic diseases in young adults. *Respiratory Medicine* 2006; 100(9): 1518-25.

Krietsch KN et al. Influence of asthma status on sleep variability in overweight/obese youth. *Journal of Asthma* 2017; 54(4): 383-391.

Kyngäs HA, Kroll T, Duffy ME. Compliance in adolescents with chronic diseases: a review. *Journal of Adolescent Health* 2000; 26(6): 379-88.

Kyngäs H. Support network of adolescents with chronic disease: adolescents' perspective. *Nursing & Health Sciences* 2004; 6(4): 287-93.

Lee JY et al. A Review on Vitamin D Deficiency Treatment in Pediatric Patients. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics* 2013; 18(4): 277-291.

Letitre SL, de Groot EP, Draaisma E, Brand PL. Anxiety, depression and self-esteem in children with well-controlled asthma: case-control study. *Archives of Disease in Childhood* 2014; 99(8): 744- 48.

Lin Z et al. 1 α ,20S-Dihydroxyvitamin D3 Interacts with Vitamin D Receptor: Crystal Structure and Route of Chemical Synthesis. 1 α ,20S-Dihydroxyvitamin D3 Interacts with Vitamin D Receptor: Crystal Structure and Route of Chemical Synthesis. *Scientific REPOrTS* 2017, 7: 10193.

Litonjua AA. Vitamin D Deficiency as a risk factor for childhood allergic disease and asthma. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2012 ; 12(2): 179–185.

Litonjua AA. Childhood asthma may be a consequence of vitamin D deficiency. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2009; 9(3): 202-207.

Ljustina PR i saradnici. Astma u decijem uzrastu I faktori rizika. Medicinski Pregled 2010; LXIII (7-8): 516-521.

Luder E, Ehrlich RI, Lou WY, Melnik TA, Kattan M. Body mass index and the risk of asthma in adults. Respiratory Medicine 2004; 98(1): 29-37.

Luna-Pech J.A. et al. Normocaloric Diet Improves Asthma-Related Quality of Life in Obese Pubertal Adolescents. International Archives of Allergy and Immunology 2014; 163: 252–258

Lykouras L, Michopoulos J. Anxiety disorders and obesity. Psychiatriki 2011; 22(4): 307-13.

Makariou S, Liberopoulos E, Elisaf M, Challa A. Novel roles of vitamin D in disease: what is new in 2011? The European Journal of Internal Medicine 2011; 22: 355-362.

Manion AB, Velsor-Friedrich B. Quality of Life and Health Outcomes in Overweight and Non-Overweight Children With Asthma. The Journal of Pediatric Health Care 2017; 31(1): 37-45.

Martinovic M. News in the pathophysiology of asthma. Vojnosanitetski Pregled 2013; 70(8): 768–772.

Matsunaga NY et al. Evaluation of quality of life according to asthma control and asthma severity in children and adolescents. The Jornal Brasileiro de Pneumologia 2015; 41(6): 502-8.

McCauley E, Katon W, Russo J, Richardson L, Lozano P. Impact of anxiety and depression on functional impairment in adolescents with asthma. General Hospital Psychiatry 2007; 29(3): 214-22.

Messer SC, Angold, A, Costello, EJ, Loeber, R, Van Kammen W, Stouthamer-Loeber M. Development of a short questionnaire for use in epidemiological studies of depression in children and adolescents: Factor composition and structure across development. International Journal of Methods in Psychiatric Research 1995; 5: 251-262.

Miadich SA et al. Quality of Life in Children With Asthma: A Developmental Perspective. *Journal of Pediatric Psychology* 2015; 40(7): 672–679.

Milovanovic OZ. Vitamin D deficiency and its importance-a global problem of today, realistic or not? *Serbian Journal of Experimental and Clinical Research* 2017; 18(1): 3-12.

Milovanovic JR, Jankovic SM. Population pharmacokinetic of antiepileptic drugs in different populations. *Central European Journal of Medicine* 2013; 8 (4): 383-391.

Milovanovic JR, Jankovic SM. Population pharmacokinetics of lamotrigine in patients with epilepsy. *The International Journal of Clinical Pharmacy* 2009; 47(12): 752-60.

Milovanovic JR, Jankovic SM. Factors influencing carbamazepine pharmacokinetics in children and adults: population pharmacokinetic analysis. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2011; 49(7): 428-36.

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. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2015; 53(1): 1-8.

Milovanovic OZ, Milovanovic JR, Djukic A, Matovic M, Lucic AT, Glumbic N et al. Variation in vitamin D plasma levels according to study load of biomedical students. *Acta Poloniae Pharmaceutica* 2015; 72(1): 213-5.

Milovanovic JR, Jankovic SM. Uloga i znacaj populacione farmakokinetike. *Medicinski casopis* 2009; 43(1):21-22.

Milovanović JR, Janković SM. Populaciona farmakokinetika. *Vojnosanitiski Pregled* 2005; 62(11): 847–850.

Moberg M, Elango P, Ferrucci L, Spruit MA, Wouters EF, Rutten EP. Vitamin D deficiency and airflow limitation in the Baltimore Longitudinal Study of Ageing. *European Journal of Clinical Investigation* 2015; 45(9): 955-63.

Moreau D, Kalaboka S, Choquet M, Annesi-Maesano I. Asthma, obesity, and eating behaviors according to the diagnostic and statistical manual of mental disorders IV in a large population-based sample of adolescents. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2009; 89(5): 1292-8.

Nacionalni komitet za izradu Vodiča kliničke prakse u Srbiji. Radna grupa za astmu . Vodič kliničke prakse za dijagnostikovanje, lečenje i praćenje astme u dečjem uzrastu. Septembar, 2002. 6-8.

National Guideline Alliance . Asthma: diagnosis and monitoring of asthma in adults, children and young people. November 2017, 13-16.

Navas-Nazario A et al. Effect of Vitamin D Binding Protein (DBP) Genotype on the Development of Asthma in Children. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2014; 112(6): 519–524.

Paaso E, Jaakkola MS, Rantala AK, Hugg TT, Jaakkola JJ. Allergic disease and asthma in the family predict the persistence onset-age of asthma: a prospective cohort study. *Respiratory Research* 2014; 15:152.

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 Organization Journal* 2015; 6; 8(1):28.

Paul G et al. Vitamin D and asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2012; 185(2):124-132.

Peters TE, Fritz GK. Psychological consideration of the child with asthma. *Pediatric Clinics of North America* 2011; 58: 921–935.

Price JF. Issues in adolescent asthma: what are the needs? *Thorax* 1996; 51(1): S13-7.

Randolph CC, Fraser B. Stressors and concerns in teen asthma. *Allergy and Asthma Proceedings* 1998; 19(4): 193-203.

Rastogi R, Rastogi D, Silver EJ. Quality of Life among Urban Children with Obesity and Asthma. *Journal of Health Care for the Poor and Underserved* 2014; 25: 683-693.

Rietveld S, van Beest I, Prins PJ. The relationship between specific anxiety syndromes and somatic symptoms in adolescents with asthma and other chronic diseases. *Journal of Asthma*. 2005; 42(9): 725-30

Riverin BD, Maguire JL, Li P. Vitamin D supplementation for childhood asthma: A Systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE* 2015: 1-16.

Rodríguez-Rodríguez E, González-Rodríguez LG, Ortega Anta RM, López-Sobaler AM. Consumption of eggs may prevent vitamin D deficiency in schoolchildren. *Nutricion Hospitalaria* 2013; 28(3): 794-801.

Ross CJM, Davis TMA, Hogg DY. Screening and Assessing Adolescent Asthmatics for Anxiety Disorders. *Clinical Nursing Research* 2007; 16 (1): 5-24.

Sagar, R. & Gupta, T. Psychological Aspects of Obesity in Children and Adolescents. *Indian Journal of Pediatrics* 2017. <https://doi.org/10.1007/s12098-017-2539-2>

Sheiner LB, Beal SL. Some suggestions for measuring predictive performance. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics* 1981;9: 503-12.

Somashekar AR, Prithvi AB, Gowda NV. Vitamin D Levels In Children with Bronchial Asthma. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2014; 8(10): 04-07.

Stevanovic D. Upitnik za procenu kvaliteta života povezanog sa zdravljem u pedijatriji. I deo: Opšte smernice za selekciju. *Vojnosanitetski Pregled* 2008; 65(6): 469–472.

Stevanovic D. Childhood depression and anxiety disorders in Serbia: A psychometric study of four screening questionnaires. *Epidemiology and Psychiatric Sciences* 2012; 21: 111-116.

Sundbom F, Malinovschi A, Lindberg E, Alving K, Janson C. Effects of poor asthma control, insomnia, anxiety and depression on quality of life in young asthmatics. *Journal of Asthma* 2016; 53(4): 398-403

Szabó A, Mezei G, Cserháti E. Depression, anxiety and quality of life in pediatric asthma. *Orvosi Hetilap* 2007; 148(51): 2419-24.

Tavacol H, Rahimi Z, Cheraghi M, Ghatfan F, Baji Z, Rahmani H. Across-sectional study of prevalence and risk factors for childhood asthma in Ahvaz city, Iran. *Postepy Dermatologii i Alergologii* 2015; 32(4):268-73.

Thabrew H. et al. Systematic Review of Screening Instruments for Psychosocial Problems in Children and Adolescents With LongTerm Physical Conditions. *Global Pediatric Health* 2017; 4 : 1 –25.

The Global Asthma Report 2014. Auckland, New Zealand: Global Asthma Network, 2014.

Trzcieniecka-Green A, Bargiel-Matusiewicz K, Wilczynska-Kwiatek A. Quality of life and activity of children suffering from bronchial asthma. *European Journal of Medical Research* 2009; 14(4): 147-150.

Tsiaras WG, Weinstock MA. Factors influencing vitamin D status. *Acta Dermato-Venereologica* 2011; 91(2): 115-24.

Turkeli A, Ayaz O, Uncu A, Ozhan B, Bas VN, Tufan AK et al. Effects of vitamin D levels on asthma control and severity in pre-school children. *European review for medical and pharmacological sciences* 2016; 20: 26-36.

U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. 2011. USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 24. Nutrient Laboratory Home Page. Доступно на: <http://www.ars.usda.gov/ba/bhnrc.ndl>. (Last accessed: December 2017.)

Uysalol M, Mutlu LC, Saracoglu GV, Karasu E, Guzel S, Kayaoglu S et al. Childhood asthma and vitamin D deficiency in Turkey: is there cause and effect relationship between them? *Italian Journal of Pediatrics* 2013; 39:78.

Van der Mei IA, Ponsonby AL, Engelsen O, Pasco JA, McGrath JJ, Eyles DW et al. The high prevalence of vitamin D insufficiency across Australian populations is only partly explained by season and latitude. *Environmental Health Perspectives* 2007; 115(8):1132-9.

van der Gaag E, Brekhoff L. Effect of Food and Vitamin D Supplements on the Serum 25(OH)D₃ Concentration in Children during Winter Months. *Foods* 2014; 3(4): 632-641.

Van Gent R et al. Excessive body weight is associated with additional loss of quality of life in children with asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2007. 119(3):591-6.

Vanker A, Gie RP, Zar HJ. The association between environmental tobacco smoke exposure and childhood respiratory disease: a review. *Expert Review of Respiratory Medicine* 2017; 11(8): 661-73.

Vidal G A. Pediatric asthma control and quality of life questionnaires. *Revista chilena de pediatría* 2014 Jun;85(3):359-66.

Vila G, Zipper E, Dabbas M, Bertrand C, Robert JJ, Ricour C et al. Mental disorders in obese children and adolescents. *Psychosomatic Medicine* 2004; 66(3): 387-94.

Vlaski E, Stavric K, Isjanovska R, Seckova L, Kimovska M. Overweight hypothesis in asthma and eczema in young adolescents. *Allergologia et Immunopathologia* 2006; 34(5): 199-205.

Wanjun C, Matthew MZ, Hatice SZ. Health-Related Quality of Life and Asthma among United States Adolescents. *The Journal of Pediatrics* 2015; 166(2): 358–364.

Weydert JA. Vitamin D in Children's Health. *Children* 2014, 1, 208-226;

Williams S et al. Effect of asthma on the quality of life among children and their caregivers in the Atlanta environmental zone. *Journal of urban health: Bulletin of the New York academy of medicine* 2000; 77(2): 268-279.

Wood, A; Kroll, L; Moore, A; Harrington, R. Properties of the mood and feelings questionnaire in adolescent psychiatric outpatients: a research note. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines* 1995; 36 (2): 327–34.

Xystrakis E, Kusumakar S, Boswell S et al. Reversing the defective induction of IL10 secreting regulatory T cell in glucocorticoid resistant asthma patients. *The Journal of Clinical Investigation* 2006; 116(1): 146-155.

Yetley EA. Assessing the vitamin D status of the US population. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2008 ;88(2): 558S-564S.