

Diagnostika, preprečevanje in zdravljenje alergijskih bolezni v otroški dobi

UDK 616-056.3-07-08-053.2

IZVLEČEK – Članek informira o epidemiologiji alergijskih bolezni v otroški dobi v Sloveniji, o sodobni etiopatogenezi, diagnostiki, profilaksi in terapiji alergijskih bolezni otrok. Avtorica opozori na alergološko diagnostiko glede na bolnikovo okolje. Pri zdravljenju daje prednost imunoterapiji z ustreznimi alergeni. Opozori tudi na pomen profilakse alergijskih pojavov.

Predlaga smotno predpisovanje antialergikov in razčlenjuje psihoterapijo, fizikalno terapijo, klimatoterapijo. Pri tem poudarja, kako pomembno vlogo imajo zdravstvene ustanove in šole, ki naj bi nepretrgano skrbela za bolnike alergike. Opozarja tudi na nevarnost konzervansov in drugih aditivov v hrani, ki povzročajo dodatno preobčutljivost. Pri dojenčkovi prehrani daje prednost ženskemu mleku, ki povečuje odpornost proti okužbam in podaljša preobčutljivost na kravje mleko. Vsako zdravljenje z zdravili zahteva, da dosledno upoštevamo klinično-farmakološka načela, pri tem pa preverjamo količino zdravil, predvsem v serumu in sili.

PREVENTION, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ALLERGIC DISEASES IN CHILDHOOD. ABSTRACT – The paper informs about the epidemiological aspects of childhood allergic conditions in Slovenia and presents the pathogenesis, diagnosis, prophylaxis and therapy of these diseases, with special emphasis on the role of patient's environment in the diagnostic evaluation. Immunotherapy with allergens is advocated and the need for judicious therapy with antihistamine drugs is stressed. Psychotherapy, physical therapy and climatotherapy are described. The author stresses the tasks of health institutions and schools in continuing care for allergic patients, and warns about the harmful effects of preservatives and other substances added to food, which increase hypersensitivity. Speaking about the feeding of babies, the author points out that breast milk has advantage over other foods by its increasing the resistance to infection and by prolonging the hypersensitivity to cow's milk. Strict observation of clinical and pharmacological principles and regular determinations of drug levels in the serum and saliva are essential in the medication of allergic patients.

Alergijski pojavi so posledica alergijskih ali preobčutljivostnih odgovorov. Tu dajemo samo kratek pregled teh odgovorov, v katere sta jih leta 1963 razvrstila Gell in Coombs (1)

- tip I – anafilaktična preobčutljivost,
- tip II – od protiteles odvisen citotoksičen (ki usmrti celice) odgovor,
- tip III – preobčutljivost, ki jo povzročajo združki antigenov s protitelesi,
- tip IV – pozna preobčutljivost.

V novejšem času so tem štirim tipom dodali še dva (1):

- tip V – stimulatívna preobčutljivost in
- tip VI – citotoksičen odgovor, ki je odvisen od protiteles in ga posredujejo celice K.

Obravnavali bomo le takojšnjo preobčutljivost, tj. tip I. S takojšnjo preobčutljivostjo označujemo imunski odgovor na vdor antigenov, ki se pokaže v odgovoru

tkiva v nekaj minutah po vezanju antigenov z ustreznimi protitelesi. Tak odgovor lahko nastane v vsakem osebkju neke vrste. V tem primeru jo imenujemo **anafilaksija**. Če se pojavlja samo v nekaterih, predisponiranih osebkjih, ji pravimo **atopijska alergija**.

Izraz atopična alergija uporabljamo za skupino alergijskih boleznj, ki nastanejo po ponovnih stikih z inhalacijskimi (hišni prah, pršica, pelodi, plesni idr.) in nutritivnimi alergeni ali atopeni (jajca, mleko, moka, sadje, zelenjava idr.) (1). Take bolezni so, npr.: atopijski rinitis ali rinosinusitis, laringitis, faringitis, migrena, serozni otitis (bolezni, ki sodijo v področje otorinolaringologije), bronhialna astma, atopijski dermatitis, alergijske bolezni oči, prebavil idr. Klinične značilnosti alergijskih odgovorov so: srbenje, nabrekanje sluznice in kože, kihanje, oteženo dihanje, solzenje, krčenje gladkega mišičja idr. Za nastanek in obliko odgovora, ki ga klinično opazujemo pri atopični alergiji, so posebno pomembni: mesto vstopa atopena, prizadeti šokovni organ in nagnjenost k alergiji (2, 3, 5, 6).

Pri nastanku in razvoju atopijskih boleznj sodelujejo tudi nespecifični dejavniki, predvsem neustrezne klimatske in druge življenjske razmere. Mehanizem delovanja teh dejavnikov še ni popolnoma pojasnjen. Vsak dražljaj, ki lahko povzroči sproščanje mediatorjev, izzove tudi znamenja, ki jih utegnemo zamenjati za pravi alergijski odgovor. Fizikalni agensi (mraz, toplota), travma, sončni žarki, psihične motnje ali napor izzovejo farmakodinamski mehanizem, ki posnema pravi alergijski odgovor. To še posebej otežuje diferencialno diagnosticiranje in zato so potrebni zahtevni diagnostični testi in vivo (kožni in izzivni testi z alergeni) (7, 8) in in vitro (določitev celotnega IgE v serumu z RIST testom, tj. radioimunisorbensni test in specifičnega IgE v serumu z RAST testom, tj. radioalergosorbensni test (9), da se vsaj približamo diagnozi). Zelo koristno je tudi, da določimo koncentracijo IgE v nosnem in bronhialnem izločku, kot npr. v serumu bolnikov z atopijskimi boleznimi dihal (10)

EPIDEMIOLOGIJA ALERGIJSKIH BOLEZNI

Epidemiološka študija 3700 sistematsko alergološko pregledanih predšolskih otrok v Sloveniji je odkrila 188 (5%) alergičnih otrok (11).

Epidemiološka študija 4782 sistematsko alergološko pregledanih šolskih otrok je potrdila 200 (4,1%) alergičnih otrok (11). Podobne rezultate prinašajo tudi druge epidemiološke študije.

DIAGNOSTICIRANJE ALERGIJSKIH BOLEZNI

Kadar poskušamo pojasniti zamotan splet bolezenskih znamenj in ne poznamo njihovega pravega izvora, se pogosto zatečemo k diagnozi alergija. Ker je diagnosticiranje alergije zelo zahtevno, je dobro, da pri ugotavljanju vzrokov boleznj pomagajo tudi zdravniki splošne medicine in drugi zdravstveni delavci, ki velikokrat zelo prizadevno obravnavajo kroničnega bolnika. Da bi jim pomagali pri njihovem delu, smo izdali poseben obrazec, v katerem so navedene vse diagnostične preiskave in tudi priporočila za zdravljenje. Včasih ga lahko zahteva tudi farmacevt.

Če hočemo alergijske bolezni pravilno diagnosticirati, moramo narediti več preiskav. Po posebnem obrazcu vprašamo bolnika za: izčrpno družinsko in osebno anamnezo, podatke o njegovem neposrednem in širšem okolju, podatke o prehrani in dosedanjem zdravljenju. Klinično in laboratorijsko ga pregledamo in opravimo posebne alergijske preskuse (12, 13, 14).

Družinska anamneza je za alergijske bolezni izredno pomembna. Pri naših proučevanjih smo podrobno proučili družinsko anamnezo 300 otrok z alergijskim nahodom. Za vsakega bolnika smo izdelali rodovnik. Pokazalo se je, da je imelo kar 56% otrok v družinski anamnezi pozitivne podatke o alergijski bolezni (14).

Številni avtorji trdijo, da so alergijske bolezni med seboj povezane. Naše analize so pokazale, da je imelo 61% pregledanih otrok kombinacijo alergijskih pojavov (15).

Osebna anamneza prikaže prebolele bolezni in potek nealergijskih bolezni.

Pri alergiji je pomembno neposredno bolnikovo okolje: ležišče, oprema, stanovanje, hiša, vrtec, šola, igrišče, pa tudi širše (lega stanovanja in klima). Znano je, da je lahko v širšem bolnikovem okolju tudi veliko posebnih alergenov, kot npr.: hmelj v Savinjski dolini, žita, plevel – Ambrosia artemisiifolia, ricinus idr. (16, 17, 18, 19, 20, 21).

Vpliv meteoroloških dejavnikov na 27 otrok z bronhialno astmo smo opazovali dva meseca in ugotovili naslednje: 66% odstotkov otrok je dobilo astmatične napade pri povišanem zračnem pritisku (mm/Hg), 92% primerov pri povišani relativni vlagi (%), 48% pri povišani temperaturi zraka in 22% pri hitrih atmosferskih spremembah (21). Lahko zaključimo, da je potrebno pri iskanju vzrokov astmatičnih napadov pomisliti tudi na atmosferske dejavnike (21).

Pri polinozah je potrebno sodelovati s Hidrometeorološkim zavodom, ki skrbi za **koledar cvetenja rastlin**. Faza cvetenja je namreč odvisna od krajevnih posebnosti. Naše raziskave fenoloških kart v Sloveniji za posamezne rastline so pokazale, da na Štajerskem, v Pomurju in Podravju zaradi tamkajšnjega podnebja prej cvete kot na Gorenjskem (22).

Ni dovolj, da bolnikovo bolezen opišemo, moramo jo temeljito, v celoti obravnavati v sodelovanju s skupino ustreznih specialistov (otorinolaringologov, pulmologov, okulistov, dermatologov idr.). Tako kot pri vsaki bolezni moramo tudi pri tem opraviti temeljne laboratorijske preiskave (23, 24, 25). Ena od teh preiskav pokaže, da znaša eozinofilija v krvi več kot 5% tedaj, kadar človek zboli za alergijo ali če so v njegovem telesu zajedalci. Za odkrivanje alergijskih bolezni je krajevna eozinofilija pomembnejša od eozinofilije v krvi. Število eozinofilcev v krvi in tkivu ni vedno zanesljivo merilo za ugotovitev, ali je bolezen alergijska ali ne. Eozinofilce smo našli v krvi pri 32% obravnavanih otrok, v brisu nosne sluznice jih je imelo 37% bolnikov, v brisu sapnic pa 50% (26, 27, 28, 29).

Pri alergičnih bolnikih je pomembno določanje histamina v krvi, plazmi in seču. Količina histamina se zelo poveča v plazmi, več prostega histamina je tudi v urinu.

Pri izbiri metod za **določanje alergijskih protiteles** dajemo prednost, predvsem v otroški dobi, testom in vitro. Med teste in vivo prištevamo: pasivni prenos protiteles (IgE) ali Prausnitz-Küstnerjev test (1), postopek kožnega preskušanja iz izvlečkov alergenov, izzivalne preskuse z izvlečki alergenov: nosni preskus, preskus

na očesni veznici, vdihovalni preskus (29). Pri omenjenih preskusih so pogosti zapleti, zato jih moramo opraviti v zdravstvenih ustanovah, ki so za to primerno opremljene. Opravljajo naj jih le strokovno usposobljeni zdravstveni delavci. Ker so ti preskusi nevarni za življenje alergičnih bolnikov, priporočamo namesto preskusov na koži in sluznici, predvsem pri otrocih, teste in vitro. Pri ugotavljanju alergijskih bolezni je še vedno najpomembnejša anamneza (30, 31).

Z odkritjem novega imunoglobulinskega razreda IgE z reagensko aktivnostjo so se odprle nove možnosti za razvoj diagnostičnih metod za ugotavljanje alergije. Številne študije obravnavajo fizikalno-kemične (1) in biološke lastnosti IgE (1). Poznane so tudi njegove koncentracije v serumu otrok in odraslih.

Bolniki z atopijsko alergijo imajo v serumu pomembno povečano količino IgE (22). Na koncentracijo IgE vplivajo starost, tip bolezni (extrinsic ali intrinsic bronhialna astma ali rinitis idr.), infekcija s paraziti idr. Koncentracijo celotnega serumskega IgE merimo z radioimunskim testom RIST, koncentracijo specifičnega IgE pa s testom RAST (22).

Pozitivni rezultat lahko odkrije nekaj nanogramov protiteles določene specifičnosti. Test RIST je potreben predvsem za odkrivanje bolnikov v otroški dobi, RAST uporabljamo pri bolnikih s pozitivno anamnezo in z negativnimi kožnim testom ter z negativno anamnezo in s pozitivnim kožnim testom z izvlečki alergenov. Anamneza, kožni test in test RAST lahko potrdijo alergijo pri 85% testiranih bolnikov (33). Ugotovili smo, da testa RIST in RAST ne moreta nadomestiti kožnih testov z izvlečki alergenov, pomembno pa dopolnjujeta včasih nevarne izzivalne, predvsem inhalacijske preskuse z izvlečki alergenov (hišni prah, pršica, pelodi idr.). Pri bolnikih z atopijskimi boleznimi dihal je bolj zanesljivo, če določimo koncentracijo IgE v izločkih sluznice (34).

Pri alergijskih boleznih, ki potekajo po omenjenih šestih tipih alergijske reakcije (1) moramo opraviti poleg imunoloških še histomorfološke in imunopatološke preiskave prizadetega tkiva (35, 36).

Merjenje delovanja pljuč je že staro, vendar se vedno bolj izpopolnjuje s sodobnimi aparati in predvsem otrokom olajša merjenje. Idealno za otroke je testiranje pljučnih funkcij z najnovejšim celotelesnim pletizmografom od Godarta, s katerimi smo opravili merjenja pri 29 otrocih z bronhialno astmo (37). Danes uvajamo merjenje pljučnih funkcij s spirometrom (38, 39, 40, 41), s pnevmometrom (42) in Peak-Flow-Metrom, ki ga bolnik, tudi otrok, uporablja doma in preverja svoje zdravstveno stanje (43).

KOMPLIKACIJE ALERGIJSKIH BOLEZNI

Med komplikacije bronhialne astme štejemo status astmatikus, ki je lahko akuten ali kroničen. Pogosto ugotavljamo pri otrocih z bronhialno astmo deformacijo prsnega koša, razširjene sapnice (bronhiektazije) (44), kronično pljučno srce. Pri trdovratnem atopijskem rinitisu in rinosinusitisu nastane polipoza nosu in obnosnih votlin. Pri alergijskih pojavih oči lahko pride celo do okvare vida. Pri alergijskih pojavih kože pogosto pride do težkih oblik alergije na dihalnih in drugih organih (45, 46).

PREPREČEVANJE ALERGIJSKIH BOLEZNI

Zelo pomembno je vprašanje, s kakšnih kliničnih gledišč lahko bolj ali manj objektivno ocenjujemo uspešnost različnih metod preprečevanja bolezni.

Z metodami preprečevanja anafilaktičnih pojavov atopične alergije skušamo izločiti vzročni alergen ali omiliti – preprečiti njegove škodljive učinke.

Disodium kromoglikat (Intal) ima izrazito antialergijsko delovanje (47, 48, 49, 50, 51).

Pri alergijski bronhialni astmi priporočamo disodium kromoglikat (DSKG) v kapsulah, ki naj ga bolnik inhalira s spinhalerjem (52). Bolnik z alergijskim rinitisom in rinosinitisom naj insuflira DSKG z insuflatorjem (53), na voljo je tudi DSKG v vodni raztopini za nosni razpršilec (Lomupren). Pri alergijskih pojavih na očeh naj si bolnik vkapava v oči DSKG v obliki kapljic (Opricrom – 54). Pri alergijskih boleznih prebavil dajemo DSKG v obliki kapsul (Colimune, Nalcrom) per os. Nalcrom ne priporočamo otrokom, starim manj kot dve leti; dajemo ga na 12 ur po 1 kapsulo. Colimune dajemo tudi dojenčkom pri preobčutljivosti za kravje mleko.

Kjellman (55) priporoča profilakso za DSKG pri novorojenčkih, ki imajo v serumu zvišano množino IgE in če njihovi starši bolehalo za alergijskimi boleznimi. DSKG nima stranskih učinkov, vendar ga ne priporočamo dajati nosečnicam pred tretjim mesecem nosečnosti. Pri težkih oblikah bronhialne astme pri nosečnicah dajemo DSKG v tekočini – v posebnih lomljivih ampulah za zdravljenje z aerosolom. Pomembna je izbira aparata za aerosol in tudi tehnika uporabe aerosola (56). Za aerosolno zdravljenje nosečnic pa ne smemo uporabljati kortikoidov in adrenalina (57). Poleg tega nudimo nosečnici z alergijskimi boleznimi splošna merila:

- čiščenje škodljivih delcev v onesnaženem okolju (predvsem nikotina),
- urejeno duševno razpoloženje,
- ustrezno klimo,
- ustrezne razmere na delovnem mestu,
- ustrezno stanovanje,
- ustrezna prehrana,
- preprečevanje kužnih bolezni in
- zdravilno telovadbo z dihalnimi vajami.

DSKG učinkuje tudi pri bolnikih z bronhialno astmo zaradi telesnih naporov, stresov, infektov in tudi drugih komplikacij.

DSKG učinkuje takole:

- omogoči, da so astmatični napadi redkejši in lažji celo pri tistih bolnikih, ki so še pod imunoterapijo (58);
- zmanjša stiskanje v prsnem košu, zato bolnik lažje diha;
- omogoči otrokom nemoteno šolanje, pa tudi sodelovanje v raznih dejavnostih;
- omogoči odraslim redno delo in normalno življenje;
- zmanjša potrebo po bronhodilatatorjih in kortikoidi in
- omogoči normalno življenje.

Ketotifen (Zaditen) je novejši profilaktik alergijskih pojavov, ker blokira H_1 – receptorje za histamin in preprečuje degranulacijo tkivnih bazofilcev. Ketotifen je

hidrogenfumarat. Naše izkušnje (59) in navedbe drugih avtorjev (60, 61) so pokazale, da je profilaksa s ketotifenom uspešna pri otrocih z vsemi alergijskimi pojavi. Odraslim dajemo ketotifen v obliki tablet ali kapsul, pri otrocih pa v obliki sirupa.

Ketotifen ima prednost pred DSKG. Inhaliranje DSKG je precej zamudno, zato ga otroci, ki so ponavadi nestrpni, odklanjajo. Pri težjih primerih alergijskih pojavov moramo velikokrat kombinirati DSKG s ketotifenom.

Ketotifen in DSKG sta nedvomno odlični sredstvi za profilaktično uporabo pri alergikih z različnimi alergijskimi boleznimi. Zlasti pri dojenčkih in malčkih najraje uporabljamo ketotifen, ker ga lahko dajemo per os. DSKG lahko dajemo šele malčkom, ker poprej ne znajo uporabljati spinhaler.

Ketotifen je posebno uporaben pri dojenčkih z malabsorpcijskim sindromom zaradi preobčutljivosti na živila; ne samo da preprečuje bolezenska znamenja, ampak tudi poveča tek in povzroča porast telesne teže.

Ketotifen lahko kombiniramo z drugimi antiastmatiki:

- s ksantinskimi preparati (aminofilin) in
- DSKG predvsem pri kombinaciji različnih alergijskih pojavov.

Zelo učinkovit je tudi **oksatomid** (Oxetal). Obstaja v tabletah in v kapljicah. Zaradi peroralne uporabe je primeren tudi za otroke. Stranski učinki niso znani.

Antihistaminiki (62) nimajo posebne vloge pri preprečevanju alergijskih pojavov. Razumljivo je, da se zaradi imunskega odziva pri degranulaciji tkivnih bazofilcev ne sprosti histamin, ampak tudi drugi mediatorji kot bradikinin, serotonin idr. (1).

ZDRAVLJENJE ALERGIJSKIH BOLEZNI

Z metodami zdravljenja anafilaktičnih pojavov atopične alergije skušamo izločiti vzročni alergen ali s povečanjem ravni nevtralizirajočih ali blokirajočih protiteles zmanjšati raven reaginov v serumu bolnikov (63, 64, 65, 66). Bolniki z atopično alergijo izdelujejo reagine in blokirajoča protitelesa, posebno po vnovičnih vbrizgavanjih alergena. Vbrizgavanje alergena je v resnici imunizacija, imenujemo jo tudi **hiposenzibilizacija**. Sprva vbrizgamo vsak teden, nato v daljših presledkih, in sicer podkožno ali po metodi quadrillages cutanéés v majhnih, naraščajočih odmerkih alergena, ki ne povzročajo sistemske anafilaktične reakcije (45). S takim načinom dajanja alergena zelo povečujemo raven blokirajočih protiteles, raven protiteles IgE se medtem zmanjšuje. Menijo, da nastane hiposenzibilizacija po daljšem dajanju alergena zaradi nastanka celic T (zaviralk), ki preprečujejo nastajanje protiteles IgE.

Zdravila proti bronhialni astmi

Preden začnemo zdraviti bronhialno astmo moramo najprej opraviti izredno zahtevne diagnostične postopke in jo tako pravilno klasificirati (67). Bronhialna astma je klinični sindrom, za katerega so značilni napadi obstrukcije zaradi bronhospazma, hiperkrinije in diskrinije. Bolezenski pojavi so večinoma ponoči. Bolnik težko diha, piska in hrope ter kašlja. Zaradi značilne anatomske strukture bronhialnega debla in zrelosti imunološkega sistema se pojavi pri otrocih prava

bronhialna astma šele okrog šestega leta (46). Pri otrocih pogosto ugotavljamo obstruktivni bronhitis (67).

Zdravila proti bronhialni astmi so:

- zdravila, ki sprostito skrčitev mišičja bronhiolov (bronhodilatatorji),
- zdravila za izkašljevanje,
- zdravila, ki topijo vlecljiv izloček bronhijev in
- antibiotiki.

Bronhodilatatorji

Pri alergijski bronhialni astmi je glavni simptom bronhospazem, ki ga odpravljamo z bronhodilatatorji. Predpisujemo jih otrokom v obliki tablet, sirupa, v infuziji, v aerosolu s posebnimi inhalatorji (56); redkeje pa je dovoljena uporaba pršil, in sicer žepnih. Če jih predpišemo, jih morajo otroci uporabljati pod nadzorstvom staršev. Z bronhodilatatorji pripravimo dihala, da bolje sprejemajo profilaktika, take, kot je to DSKG. Za dolgotrajnejše zdravljenje uporabljamo naslednje bronhodilatatorje: salbutamol, feneterol, heksoprenalin-klorid in druge. Naše izkušnje z bronhodilatatorji pri otrocih so bile zadovoljive (69, 70, 30, 71). Njihov učinek smo tudi objektivizirali s testiranjem pljučne funkcije.

Lahko tudi kombiniramo bronhodilatatorje med seboj, npr. dajemo salbutamol v aerosolu s posebnim inhalatorjem (56) pod nadzorstvom staršev, ki mu natanko odmerijo odmerek salbutamola za inhalacijo v fiziološki raztopini, pantenolu ipd. Bolnik lahko dobiva po potrebi še dodatno terbutalin v tabletah, ker je njegov biološki polčas ($T_{1/2}$) nekoliko daljši kot pri salbutamolu. Njegova prednost je v tem, da ga predpisujemo na 8 ur, salbutamol pa na 6 ur (71).

Sly (72) je opozoril, da se nekatere osebe, zlasti otroci še slabše odzivajo na izoproteronol, adrenalin in noradrenalin.

Ksantinski preparati

Inhibicijo fosfodiesteraze dosežemo s ksantinskimi preparati, ki so na voljo v svečkah, tabletah s takojšnjim in »retard« delovanjem (69). Zadnje čase priporočajo uporabo enprofilina, ki ne deluje diuretsko in mu pripisujejo lastnost univerzalnega adenozin antagonista (73). Aminofilin predpisujemo v odmerkih 5–6 mg na kg telesne teže. Predpisujemo ga tudi v injekcijah, zlasti pri otrocih, ki so rezistentni na selektivne simpatikomimetike. Aminofilin ostane v krvi do devet ur. Pri zdravljenju z aminofilinom moramo nenehno nadzorovati njegovo množino v krvi in slini.

Zaradi farmakokinetičnih posebnosti moramo odmerek teofilina povečati pri bolnikih, starih od dveh mesecev do 16 let, ki imajo acidozo, ali pri tistih, ki imajo beljakovinsko prehrano. Odmerek aminofilina moramo zmanjšati pri srčni dekompenzaciji, alkalozii, septični mrzlici in pri bolnikih, ki dobivajo hkrati makrolidne antibiotike, predvsem eritromicin.

Nevarnosti pri uporabi individualnih razpršilcev (žepnih sprayih)

V svetovni literaturi pa že tudi pri nas je opisano veliko smrtnih primerov pri otrocih in tudi pri odraslih, ki jih je povzročilo doziranje bronhodilatatorjev z

individualnimi razpršilci. Udeleženci petega evropskega kongresa alergologov so odsvetovali uporabo bronhodilatatorjev z individualnimi razpršilci. Ugotovili so tudi, da je kar 93% bolnikov s KOBP (kronična obstruktivna bolezen pljuč) imelo predpisano individualne razpršilce z bronhodilatatorji; večinoma so to predpisovali splošni zdravniki, specialistov je bilo med njimi le 7%. Specialist daje namreč prednost vzročnemu zdravljenju alergijskih boleznih dihal.

Manj nevarni so bronhodilatatorji, če jih uporabimo v aerosolu z aparatom (s »Pari-šobom« ipd.) – (56). Pri uporabi aerosola z aparatom upoštevamo starost otrok in po navedenih formulah izračunamo odmerek zdravila (69).

Učinkovitost zdravljenja z aerosolom zdravili:

– Sluznice dihal spiramo mehanično; s tem odstranimo gnoj, povzročitelje ter čepke sluzi in gnoja.

– Aerosol spodbuja dihalo, da začno s kašljem odstranjevati sluz.

– Pri zdravljenju z aerosolom se zboljša hiperemija sluznice dihal, izločanje se zmanjša ali poveča.

Vpliv fizikalnih dejavnikov na učinkovitost zdravljenja z aerosolom:

– Preden začnemo zdraviti z aerosolom, moramo ugotoviti, če so dihalne poti proste.

– Delci aerosola morajo biti takšni, da se zaustavijo na bolnem delu dihalnih poti.

– Zdravilo, ki ga želimo razpršiti, mora biti topno in skoraj izotonično.

– Celotna količina zdravila za zdravljenje z aerosolom ne sme biti večja od 2 ml.

– Inhalacija zdravilnega aerosola naj ne traja več kot 15 minut.

Temeljni pogoj za uspešno uporabo aerosolov je dobra prehodnost dihalnih poti. Odstraniti moramo čezmerni sekret sluznice, tako da ima aerosol najboljši stik z njeno površino. To dosežemo z mukolitičnimi zdravili in z vnašanjem delcev vode neposredno v dihalo v obliki aerosola v kombinaciji s kineziterapijo ali v skrajni sili tudi z bronhialno toaleta zlasti pri bronhiektazijah (komplikacija bronhialne astme) in drugih bronhorejah.

Izredno pomembno je, da vemo, kolikšni delci aerosola lahko pridejo v bolni del dihalnih poti. Pomemben je tudi pH inhalator: $\text{pH} > 8.0$ zveča prepustnost, povzroča nabrekli celice sluznične membrane in zmanjša ciliarno aktivnost; $\text{pH} > 7$ povzroča skrčenje celic, $\text{pH} > 5$ pa povzroča prenehanje delovanja migetalčnega epitelija. Najbolj ustrezen je: pH od 6 do 8,18.

Delce aerosola, večje od 12 mikronov, uporabljamo za zdravljenje boleznih zgornjih dihal (alergijski faringitis, alergijski rinitis idr.); manjše delce, ki merijo od 6 do 8 mikronov pa pri alergijskem laringitisu in traheitisu. Delci, manjši od 5 mikronov pridejo v male bronhuse, tisti, ki merijo od 1 do 3 mikrona, pa do bronhiolov. Delce aerosola, velike en mikron ali manj, bolnik po večini izdiha.

Katere snovi uporabljamo za aerosolno zdravljenje?

Razlikujemo vlažne inhalacije, pri katerih dodamo temeljni tekočini (fiziološka raztopina kuhinjske soli, mineralni ali morski vodi) še zdravilo in suhe inhalacije z zdravili (bronhodilatatorji, mukolitiki, antibiotiki idr.). Antibiotike za zdravljenje z aerosolom moramo predpisovati zelo previdno zaradi senzibilizacije.

Poleg senzibilizacije moramo upoštevati nastanek rezistence in to, da se del zdravila izgubi v razpršilih, nadalje nezadostno odlaganje in prehajanje v sluznico (56).

Bronhosekretolitiki

Znano je, da ne obstaja pri bronhialni astmi samo bronhospazem, ampak tudi hiperkrinija in diskrinija. Pri astmatičnem napadu moramo nameniti posebno pozornost rehidraciji, ker zgubi bolnik zaradi hiperventilacije in potenja veliko telesne tekočine. Nadomestimo jo s pitjem prsnega čaja, slezovega čaja, čaja za astmo ipd.

Sekretolitiki in sekretomotoriki – mukolitiki so pri nas: acetilcistein, eprazinon, karboksimetilcistein za otroke.

Sekretolitiki in sekretomotoriki – saponini: ephetussin in thymotussan sirup.

Omenjena zdravila v aerosolu uporabljamo le tedaj, če v drugi obliki niso bila uspešna. Povzročajo reflektorno izločanje sluzi na sluznici dihal. Nastala sluz pokrije vneto sluznico sapnic in tako zaščiti bronhialno steno. Poleg tega utekočini gosti sekret, zato ga bolnik lažje izkašlja.

Mukolitični ekspektoransi v aerosolu so: tiloksapol in acetilcistein.

Proteolitični ekspektoransi pa so: tripsin, dornase, streptokokni fibrolizin, streptokona deoskiribonukleaza in kombinacija obeh zadnjih encimov.

Varidaze ne smemo uporabljati pri otrocih, ki imajo malo plasmanogena ali fibrinogena.

Bronhospazmolitike kot kombinacije efedrin/etamifilin (Gambaran), efedrin/teofilin (Asthmophyllin N. Proasthman), adrenalin/hipofiza (Asthmolysin) v otroški dobi ne uporabljamo (56).

Kortikoidi

Delovanje kortikoidov pri alergijskih boleznih lahko pojasnimo s številnimi teorijami (55). Pripisujemo jim te lastnosti: ovirajo nastajanje protiteles, zdravijo vnetje, preprečujejo sintezo histamina, ker blokirajo encim histidinske dekarboksilaze, obnavljajo β_2 – adrenergičnih receptorjev v gladkem mišičju bronhijev in sproščajo gladko mišičje bronhijev (55).

V otroški dobi je indikacija glukokortikoidov zelo omejena. Naša statistika (48,74) je pokazala, da je dobivalo kortikoide največ 5% alergičnih otrok in od 10 do 20% odraslih bolnikov (75).

Najprimernejše indikacije za kortikoide sta oblikovala Thorn in Lauler (76):

- pri bolnikih, ki dobe astmatični napad s hiperkrinijo, diskrinijo, motnje zavesti, pri angioedemu grla in anafilaktični šok;

- pri status asthmatikusu, če zdravljenje z bronhodilatatorji ni uspešno;

- pri kroničnih astmatičnih stanjih, če opisani antiastmatiki niso dovolj učinkoviti in

- za dolgotrajno zdravljenje alergijskih boleznih. Da preprečimo hipokorticism, moramo pri zdravljenju z kortikoidi ugotoviti za vsakega bolnika najmanjši učinkoviti odmerek. Dokazano je, da fluocortolon, triacnolon in parametazon močnejše zavirajo nadobistnico kot prednizon ali prednizolon. Delovanje nadobistnice zavira najbolj deksametazon, zato ga ne priporočamo za daljše zdravljenje.

Nichols in sodelavci (77) opozarjajo, da moramo pri zdravljenju s kortikoidi upoštevati cirkadiani ritem endogene kortizonske sekrecije; pri tem dajemo ob sedmi uri zjutraj izračunan odmerek kortikoida za 24 ur.

Thorn (76) priporoča alternativno zdravljenje, in sicer tako, da damo izračunan odmerek vsakih 48 ur. Najprimernejši preparati so torej prednizon, prednizolon, metilprednizolon. Slednje priporočamo zlasti pri zdravljenju otrok, ker ne ovirajo rasti in ravnovesje med hipofizo in nadobistnico; to so potrdili z metopiron-skim funkcijskim testom (55).

Prav tako priporočljivo je tudi intermitirajoče kortikoidno zdravljenje (78). Poteka tako, da dajemo odmerek tri do štiri dni, konec tedna pa z zdravljenjem prenehamo. Pokazalo se je, da tovrstno zdravljenje poruši ravnovesje med hipofizo in nadobistnico (79).

Ugotovili so, da depot preparatov ne priporočamo pri otrocih (80).

Zanimivo je, da kortikoidi učinkujejo na prvi anafilaktični tip alergijske reakcije takole (81):

- povzročajo eozinopenijo in znižujejo migracijo eozinofilcev v vnetnih območjih;
- vaskularno mišičje postane občutljivejše na alfa-adrenergične stimulanse, bronhialno mišičje pa na beta-adrenergične stimulanse (bronhodilatacija);
- redko vpliva na krožče IgE;
- ne preprečujejo anafilaktične reakcije, vplivajo pa na kasno fazo vnetja;
- zmanjšajo množino histamina v tkivu, ne preprečujejo pa histaminskega šoka.

Pri zdravljenju s kortikoidi dajemo prednost kortikoidom za topijsko delovanje, tj. beklametazon-dipropionat (Becotide). Ta preparat deluje izrazito lokalno, razprši delce, velike okoli 5 mikronov tako, da pridejo v majhne bronhije in respiracijske bronhiole (79). Zdravilo je primerno predvsem za dolgotrajno zdravljenje alergijskih bolezni dihal. Uspešno smo zdravili bronhialno astmo in alergijski laringitis pri otrocih in odraslih (80). Tovrstno zdravljenje nadomesti oralno terapijo kortikoidov.

Kortikosteroidno zdravljenje smo opredelili takole:

- dajemo ga pri bolnikih z bronhialno astmo in KOBP, ki ne reagirajo na druge antiastmatike,
- v akutnem astmatičnem napadu,
- pri status astmatikusu,
- pri dolgotrajnem zdravljenju bronhialne astme in KOBP in
- pri kombinaciji alergijskih bolezni, ki se slabo odzivajo na imunoterapijo in druge antiastmatike.

Pri **atopijskem rinitisu in rinosinusitisu** predpisujemo le v trdovratnih primerih sezonske alergije topijsko delujoč kortikoid, tj. flunisolidum kot nazalni spray.

Pri **atopijskih pojavih na očeh** lahko predpišemo samo hydrocortison suspenzijo za oči ali mast za oči, ki jih predpiše specialist za očne bolezni. Drugače se moramo ravnati tako, kot pri vseh alergijskih boleznih, tj. dajati prednost profilaktičnim zdravilom DSKG (Opticrom) in ketotifen (Zaditen) v kombinaciji z imunoterapijo z ustreznim alergenom (80).

Pri **alergijskih boleznih prebavil** redko segamo po kortikoidih, prednost dajemo DSKG (Collimune in Nalcrom kapsule) in tudi izločitveni dieti (45, 46).

Pri **alergijskih boleznih kože** dajemo prednost vzročnemu zdravljenju, profilaktičnim zdravilom kot DSKG per os (Collimune, Nalcrom kapsule) in zaditenu. Lokalno zdravljenje predpisuje specialist za kožne bolezni.

Urgentna terapija astmatičnega napada (81)

Zdravljenje lahkega astmatičnega napada: Če pri bolniku ugotovimo, da so pljučne funkcije: PEFR ni manjši od 65% in da so plinske analize v mejah normale, ga lahko zdravimo samo z bronhodilatatorji. Poleg tega svetujemo dihalne vaje (45, 46), prsni čaj; če pa je bolnik okužen, ga zdravimo z antibiotiki (82).

Zdravljenje težjega astmatičnega napada: če zdravljenje z bronhodilatatorji ni uspešno, PEFR se zniža pod 65%, plinske analize kažejo PO_2 do 10 kPa, nastopi hipokapnija, normokapnija ali hiperkapnija. Najprej je otrok dispnoičen, hrope in postane nemiren; PCO_2 pade na 8,0 kPa in otrok mora nadaljevati zdravljenje v posebni ustanovi – v ambulanti ali bolnišnici.

Ambulantno zdravljenje: najprej vbrizgamo otroku subkutano adrenalin v odmerku 0,01 ml/kg. Če zdravilo ne učinkuje v 5–10 minutah, odmerek po 20 minutah ponovimo. Kadar tudi to ni uspešno, uporabimo kortikoid: prednizol (Urbason solubile, Ultracorten H) intramuskularno 1–2 mg/kg, a solu-kortef 100 do 200 mg.

Bolnišnično zdravljenje: kadar nastopi hipoksemija, sta potrebni:

- oksigenoterapija in
- rehidracija 100/150 ml/kg, 5% glukoze in fiziološka raztopina kuhinjske soli i. v., preverimo tudi laboratorijske izvide (mikroacidobazno ravnovesje, plinske analize idr. – 68). Poleg tega predpišemo zdravljenje z bronhodilatatorji v kombinaciji z aminofilinom 5 mg/kg i. v., po 8 urah pa 3 do 4 mg/kg in kortikoide (Urbason solubile, Ultracorten H).

Če pride do infekcije, uporabimo antibiotike. Kardiotonično terapijo uporabimo, če nastopi kardialna insuficienca (Cedilanid 0,02–0,03 mg/kg/24 ur).

Zdravljenje status astmatikusa (47): Pomembna je predvsem oksigenoterapija in korekcija acidobaznega ravnotežja, zdravljenje z aminofilinom 5–7 mg/kg. V serumu naj bo od 10 do 20 ug/ml aminofilina. Če se stanje v 30 minutah ne izboljša, uporabimo kortizolon-Na-sukcinat 500 mg/4 ml infuzije, glede na otrokovo starost. Colins (84) priporoča 4 mg/kg v infuziji, nato pa na šest ur po 3 mg/kg. Pri kortikoidih moramo dajati tudi KCl v odmerku 20 mmola/l i. v. Poleg teh je potreben tudi EKG izvid in ustrezno predpisovanje kardiotonikov, ob okužbi pa tudi antibiotike.

Če se zdravstveno stanje ne popravi, premestimo bolnika na oddelek za intenzivno nego.

DELATI, NE DA BI SI ŽELELI, NI DELO, TLAKA JE. TAKRAT SE ZAVEDATE, KAKO MALO ZASLUG IMATE, DA SMETE POČETI, KAR VAM JE VŠEČ. ČE DELATE IZ VESELJA, NAVDUŠENJA, NIMATE PRAVICE DO NIČESAR. NITI DO USPEHA. PLAČANI STE ŽE VNAPREJ.

GUITRY

DOLGOLETNA VSESTRANSKA SKRB ZA ALERGIKA

1. Vzročno zdravljenje alergijskih bolezni:

- odstranitev alergenov iz alergikovega okolja,
- hiposenzibilizacija.

2. Splošno zdravljenje alergika:

- antialergika,
- klimatsko zdravljenje,
- fizikalno zdravljenje,
- šport in
- psihoterapija.

3. Izločitvena dieta pri preobčutljivosti na živila.

4. **Izogibanje zdravilom, ki so potencialni alergeni** (penicilin in druga antimikrobna zdravila, serumi, vaccine in organski ekstrakti, acetil salicilna kislina, analgetiki, antipiretiki in antirevmatiki, sedativi, lokalni anestetiki in kontrastna sredstva). Alergijsko reakcijo lahko povzročajo tudi rastline kot ipecac, papain, acacia, karaya ipd.

5. Prav posebej moramo **voditi evidenco o zdravilih pri zdravljenju alergijskih bolezni v nosečnosti**. Ne samo, da jo senzibilizirajo, ampak povzročajo tudi motnje razvoja ploda z vsemi ustreznimi posledicami za psihosomatski razvoj otroka. Naj se izogiba naslednjih zdravil: adrenalina, alkohola, amfetamina, kanabinola, klorpromazina, kortikoida, citoksičnih preparatov, fenfluramina, haloperidola, imipramina, iproniazida, izokarboksazida, meprobamata, morfina, penfluridola, pentobarbitala, fenobarbitala, fenitoina, pimizida, propoksifena, reserpina, salicilatov, spolnih hormonov, samatotropina, tiroksina, vitamina A in Na bromida.

6. Vedeti moramo tudi, kako alergičnega otroka cepimo (45, 46).

7. Pri kirurških posegih opozorimo, da je otrok alergik!

8. Pri indikaciji za odstranitev žrelnice in nebnic veljajo iste indikacije kot pri nealergiku!

9. Potrebna je pomoč alergiku pri izbiri poklica.

10. Potrebna je dolgoletna skrb za alergika. Začne se že pred rojstvom s tem, da poučimo že mlade ljudi o podedovanju alergijskih bolezni in jih posvarimo, naj ne sklepajo zakona, če so obojestransko obremenjeni z alergijskimi boleznimi, ker je večja možnost, da bomo imeli potomce alergike. Če pa sta taka bolnika že sklenila zakon, moramo mater poučiti, da v nosečnosti posveča pozornost svoji prehrani, ki naj bo sestavljena iz živil, ki ne povzročajo preobčutljivost nanje. Prav tako je z zdravili! Po rojstvu takega otroka, ki bi lahko bil alergik, hranimo čimdlje z ženskim mlekom in bodimo previdni pri vsakem uvajanju nove hrane.

11. Alergika moramo skrbno opazovati, sodobno zdraviti in mu omogočiti normalno življenje.

12. Ne smemo se zanašati, da bodo alergijske bolezni v puberteti ali pozneje same od sebe izginile! Moramo jih opazovati po končanem šolanju in po opravljeni vojaški dolžnosti, ker v novem življenjskem okolju, bodisi pri šolanju, v učni dobi, v poklicu in pri vojakihi lahko novi dejavniki okolja ali večji telesni napori povzročijo nove alergijske pojave.

Le tako dolga skrb za alergika, za dečka še po povrnitvi iz vojske in za deklince do rojstva prvega otroka, nam lahko zagotovi, da bomo zmanjšali število kroničnih astmatikov v odrasli dobi.

Literatura:

1. Vozelj M. Imunologija. Ljubljana: Državna založba Slovenije, 1979.
2. Černelč D. Profilaksa, terapija i rehabilitacija astmatične djece. Zagreb: Kongresni zbornik alergologa Jugoslavije, 1961.
3. Černelč D. Astmatični otrok. Zdrav. vestnik 1961; 11–12: 267.
4. Černelč D. Organizacija alergološke službe za astmatičnu djecu. Arh ZMD, Zagreb 1962; 1–6: 5.
5. Ishizaka T, Ishizaka K. Human reaginic antibodies and mechanics of reaginic hypersensitivity. Clin exp Immunol 1979; 6: 25.
6. Orr TSG. Mast cells and allergic asthma. Br J Dis Chest 1973; 67: 87.
7. Černelč D. Dijagnostika alergijskih bolesti u dječjoj dobi. Arh ZMD, Zagreb 1963; 1: 5.
8. Černelč D. Dijagnostika alergijskih bolesti sa liofilizovanim alergenima kod djece. Srpski Arh CL, Beograd 1965; 1: 27.
9. Černelč D. Our results of inhalation test with hop-allergen in asthmatic children. Allergie und Asthma, Leipzig 1966; 5–6: 272.
10. Černelč D, Bohinjec M, Černelč P. Korrelation zwischen Gesamt IgE im Serum und übrigen allergologischen diagnostischen Methoden im Kindesalter. Allergie u Immunologie 1976; 4: 23.
11. Černelč D, Črnko B, Bovanec J. Epidemiologija alergijskih bolesti u predškolske i školske djece u severo-istočnoj Sloveniji. Ljubljana: Zbornik IV. kongresa alergologov Jugoslavije, 21.–23. 9. 1972/1973.
12. Černelč D. Eine Gegenüberstellung der klinischen und Röntgenbefunde bei 300 allergischen Kinder mit Rhinopathia allergica. Mschr Ohrenheil Laryng-Rhin 1969; 11: 509.
13. Kambič V, Černelč D, Župevc A. Atopična alergija na području otorinolaringologije. Zdrav. vestnik 1979; 12: 305.
14. Černelč D, Vozelj M. Alergija in alergijske bolesti. Med. razgledi 1962; 21: 217.
15. Černelč D. Rezultati primene preventivnih mera u suzbijanju komplikacija kod dečje astme. Piran-Portorož: Zbornik VII. kongresa pediatara Jugoslavije, 1963.
16. Černelč D. Les facteurs allergiques chez les enfants malades de bronchite chronique. Les Bronches, Paris 1964; 5: 240.
17. Černelč D. Poročilo o I. simpoziju o alergijskih bolestnih za praktičnoga zdravnika. Zdrav. vestnik 1969; suppl II, 38: 58.
18. Černelč D, Cunningham, Speksma AM et al. Vlastita iskustva s izolacijom Dermatophagoides Pteronyssinus i s kožnim testiranjem D. Farineom. Glasilo alergološkog centra Hvar-Zagreb 1972, 25.
19. Černelč D. Comparison of climate and specific hyposensitization treatment in asthmatic children. Proceedings of Lacustrine Climatotomy, Como 1971, 41.
20. Černelč D, Vozelj M, Wraber T. Imunoterapija polinoz uzrokovanih ambrozijom. Pluć Bol Tuberk 1978; 30: 70.
21. Černelč D. Rezultati primene preventivnih mera u suzbijanju komplikacija kod dečje astme. Doktorska disertacija, Beograd 1962.
22. Merret TG, Houry M, Mayer AL. Measurement of specific IgE antibodies in nasal fluid. Clin Allergy 1976; 6: 69.
23. Rosemann G. Das Verhalten der Mastzellen bei Infektion und Allergie der Nasen und Nebenhohlschleimhaut. Z Laryng Rhinol 1966; 45: 459.
24. Černelč D, Sinković K, Lamprecht Z. et al. Primerjava kliničnih, rentgenskih in laboratorijskih viroloških pregledov 396 otrok. Portorož: Zbornik radova III. naučnog sastanka alergologa Jugoslavije, 1968: 56.
25. Černelč D, Vozelj M. Dijagnostika alergijskih bolesti. Struga: VI. kongres alergologa i kliničkih imunologa Jugoslavije, 1980: 1.
26. Černelč D. Organizacija alergološke službe v okviru sodobne diagnostike, terapije, profilakse in rehabilitacije. Celje: I. simpozij alergijskih bolesti za praktičnoga zdravnika, 1968. Zdrav. vestnik 1969; suppl II, 62.
27. Černelč D. Definicija in klasifikacija alergijskih bolesti zgornjih in spodnjih dihal pri otrocih. Zdrav. vestnik 1969; suppl II, 15.
28. Černelč D. Rezultati kožnog testiranja sa Dermatophagoides Farinae kod alergične djece. Ljubljana: Zbornik IV. kongresa alergologov Jugoslavije, 21.–23. 9. 1972/1973, 193.
29. Černelč D, Burja S, Dev M. et al. Rezultati citološke preiskave nosne sluznice pri alergičnih in zdravih otrocih. Ljubljana. Zbornik IV. kongresa alergologov Jugoslavije, 21.–23. 9. 1972/1973, 300.
30. Černelč D. Inhalacijski testi z bronhokonstriktori, bronhodilatatorji in ekstrakti alergenov pri astmatičnih otrocih. Zdrav. vestnik 1969, suppl II, 30.
31. Černelč D, Jesenovec N, Sitzmann K. Prognosis of asthma in children by means of clinical, biochemical and pulmonary function tests. Allergie u Immunologie 1971; 3: 325.

32. Černelč D, Povhe B. Imunološki aspekti akutnog subglotičnog laringitisa u dečjoj dobi. Arh ZMD, Zagreb 1982; 26: 17.
33. Černelč D. Farmakoterapija i imunoterapija astme kod djeteta. Opatija: Zbornik XV. jugosl. seminara za lekare 1975, 1.
34. Černelč D, Kambič V, Župevc A. Ugotavljanje, preprečevanje in zdravljenje alergijskega rinitisa in rinosinusitisa. Zdrav. vestnik 1980; 49: 499.
35. Černelč D, Kambič V, Župevc A. Diagnostički postopek pri ločevanju endonazalne polipoze. Symposia Otorhinol Yugosl 1982; 3: 146.
36. Černelč D, Pipan N. Biochemical and histopathological studies of nasal bioptic specimens of patients with mucoviscidosis. IPOTDI, 1982; 2: 13.
37. Černelč D. Correlation between the upper and lower respiratory tract in childhood. Rhinology 1982; 20: 25.
38. Černelč D. Statistična obdelava spirografskega in pnevмометrskega testiranja pljučne funkcije pri zdravih in astmatičnih otrocih. Zdrav. vestnik 1965; 3-4: 57.
39. Černelč D. Standardi statičkih i dinamičkih volumena pljuca kod djece. Tuberkuloza 1971, 44.
40. Černelč D, Bidovec M. Pomen sodobne pljučne funkcionalne diagnostike za oceno prognoze, terapije in rehabilitacije astmatičnih otrok. Zagreb: Jugosl Pediatrja, 1967; 2-3: 94.
41. Černelč D. Ergebnisse von Lungenfunktionsprüfungen bei asthmatischen Kindern vor und nach Sport. Allergie und Asthma, Leipzig 1967; 1: 9.
42. Černelč D, Debelič M, Černelč P. Pneumometerwerte der gesunden Kinder. Allergie und Immunologie 1976; 4: 231.
43. Stropnik M, Černelč D. Značaj termofilnih mikroorganizama kod bolesti zbog klimatskih naprava. Zbornik kongresa pnevmoftiziologov v Portorožu, 1983.
44. Černelč D, Kokalj J, Vreščaj B et al. Die Bedeutung von Bronchiektasien bei asthmatischen Kindern. Allergie und Asthma 1968; 15: 311.
45. Černelč D. Alergija in alergijske bolezni. Ljubljana: Centralni zavod za napredek gospodinjstva, 1971.
46. Černelč D. Alergijske bolezni. Trst: Založništvo tržaškega tiska, 1981.
47. Černelč D. Moderne koncepcije liječenja bronhialne astme kod djeteta. Arh ZMD, Zagreb 1974; 18: 301.
48. Černelč D. Terapija bronhialne astme u dečjoj dobi sa Salbutamolom. Ljubljana: Zbornik IV. kongresa alergologov Jugoslavije, 1972; 527.
49. Černelč D. Epidemiologija alergijskog i vazomotornog rinitisa u djece i njegovo liječenje sa DSCG. Arh ZMD – referati VIII. stručnog sastanka pedijatar SR Hrvatske, 1976.
50. Černelč D. Alergijske bolezni. Zdrav. obzornik 1976; 10: 197.
51. Černelč D, Bohinjec M, Černelč P. Epidemiologie, Diagnostik und Behandlung der austaubmilben – Allergie bei asthmatischen Kindern. Allergie und Immunologie 1974/75; 20/21: 1-6.
52. Černelč D. Ambulantno i stacionarno lečenje bronhijalne astme kod dece sa Ipradolom. Alkaloid Skoplje, 1980.
53. Černelč D. Terapija alergijskog rinitisa insuliranjem dinatrium kromoglikata (Intal). Arh ZMD, Zagreb 1980; 1: 75.
54. Černelč D, Vozelj M, Videnšek-Schoss Z. Diagnostika alergijskih bolesti. Arh ZMD, Zagreb 1981; 2: 143.
55. Kjellmann D. Immunität und Lebensalter. Immunology 1968; 101: 884.
56. Černelč D. Topično zdravljenje dihal z antibiotiki. Antibiotiki v pediatriji. Ljubljana: 5. Derčevi dnevi, 1977.
57. Barlow SM. Drugs in pregnancy effects on post-natal developmental and behaviour. TIPS 1982; 3: 254.
58. Černelč D, Bohinjec M, Černelč P. Eigene Resultate verschiedener Methoden der spezifischen Hyposensibilisierung (SH) bei asthmatischen Kindern (AK). Mschr Kinderheilk 1976; 124: 1.
59. Černelč D. Ketotifen u profilaksi alergičnih bolesti koje spadaju u domenu otorinolaringologije. Novi aspekti u liječenju bronhialne astme. Basel: Sandoz, 1981.
60. Kuhar M. Djelotvornost zaditena u lečenju djece s bronhalnom astmom. Novi aspekti u liječenju bronhialne astme. Basel: Sandoz, 1981.
61. Bakran I, Vrhovac B. Aktualno stanje u liječenju bronhialne astme. Novi aspekti u liječenju bronhialne astme. Basel: Sandoz, 1981.
62. Černelč D. Pomen antihistaminikov. Zbornik dermatološkega seminarja. Maribor: Splošna bolnišnica Maribor. Med knj SB, 1956.
63. Černelč D, Plesničar S, Kambič V et al. Alergija. Ljubljana: Prešernova družba, 1978.
64. Černelč D. Peroralna specifična hiposenzibilizacija u terapiji bronhialne astme kod djece. Med Jad 1972; 3-4: 95.
65. Černelč D. Primerjalna študija zdravljenja bronhialne astme z Intalom in kortikosteroidi pri otrocih. Ljubljana: Zbornik IV. kongresa alergologov Jugoslavije, 1972: 18.

66. Černelč D, Spužić V, Černelč P et al. The influence of environmental factors on bronchial asthma in childhood. International Congress: Asthma, Respiratory allergy, Paris 1975: 54.
67. Kovač M, Černelč D. Možnosti rentgenološke diferencialne diagnostike astma bronchiale in bronchitis asthmatica v otroški dobi. Zdrav. vestnik 1969, suppl II, 30.
68. Andersson KE, Persson CGA. Xanthines for asthma present status. Eur J Resp Dis 1980, 61: 17.
69. Černelč D. Comparison of the climate and specific hyposensitization treatment in asthmatic children. Acta aller 1965; 20: 105.
70. Černelč D. Rezultati terapije »Astrogenog terena« kod djece. Arh ZMD Zagreb, 1964; 4-6: 55.
71. Černelč D, Milavec Z, Jeretin S et al. Primerjava dveh metod za kvantitativno ocenjevanje funkcionalnih motenj pri obstruktivnem sindromu v otroški dobi. Ljubljana: Zbornik kongresa alergologov Jugoslavije, 1972: 236.
72. Sly RM. Pediatric Allergy. Medical Examination Publishing, Garden City, New York, 1981.
73. Andersson KE, Persson CGA. Xanthines. Eur J Resp Dis 1980; 61: 7.
74. Černelč D, Povhe B. Immunobiological aspects of acute subglottic laryngitis in children. IJPO 1983; 5: 67.
75. Černelč D. Vpliv okolja na pojav alergijskih boleznih dihal. Naše okolje 1977; 3: 107.
76. Thorn GW, Lauler DP. Treatment schedules with steroids. Boston: Little, Brown and Co., 1976, 773.
77. Nichols T, Nugent CA, Tyler FH. Diurnal variation in suppression of adrenal function by glucocorticoids. J Clin Endocr 1965; 25: 343.
78. Harding SM. Mode of action of glucocorticosteroids. Allergologie 1980; 4: 214.
79. Voigt KH, Fehm HL. Die normale Regulation der Hypothalamus-Hayophysen-Nebennieren-Achse. Allergologie 1980; 3: 158.
80. Schmutzler W. Pharmakologische Eigenschaften therapeutisch angewandter Kortikosteroide. Allergologie 1980; 3: 187.
81. Černelč D. Hitna alergijska stanja u pedijatriji sa posebnim osvrtom na astmatični napad. Arh ZMD Zagreb, 1965; 3: 179.
82. Černelč D, Sinković K, Lobnik B et al. Antibiotička terapija kod dojenčadi i djece. Kongresni zbornik simpozija o antibioticima i antibiotičkoj terapiji, 1970: 25.
83. Collins JV, Clark JH, Brown D et al. The use of corticosteroids in the treatment of acute asthma. Quarterly Journal of Medicine 1975; 44: 259.

OB POSPEŠENIH INTELEKTUALNIH, INDUSTRIJSKIH IN KOMERCIJALNIH SPREMENBAH MORAMO PRIČAKOVATI, DA SE BO TEKOM ŽIVLJENJA TREBA PRILAGAJATI MNOGIM VLOGAM TER MNOGIM NOVIM VIROM IN VRSTAM INFORMACIJ. IZOBRAŽEVNI PROGRAMI MORAJO POSTAJATI VSE BOLJ USMERJENI K UČENCU. RAZVIJANJE UČENCA POVEČUJE NJEGOVO SPOSOBNOST ZA OBRAVNAVANJE KATEREKOLI SNOVI, KATEREKOLI SITUACIJE. TO DVIGA NJEGOVO PRILAGODLJIVOST IN SAMOZAUPLANJE, NEPOSREDNO PRISPEVA K OBČUTKU ZANESLJIVOSTI. KER POSTAJAJO NARAVNI VIRI NA TEM PLANETU VSE BOLJ SIROMAŠNI IN TEHNOLOGIJE VSE BOLJ DOMISELNE IN ZAPLETENE, POSTAJAJO TUDI LJUDJE VSE DRAGOCENEJŠI. TO OSTAJA SKUPAJ S SAMIMI MOŽGANI – RAZEN OCEANSKIH GLOBIN – ZADNJE ŠE NERAZISKANO PODROČJE NA ZEMLJI. OBVLADOVANJE UČINKOVITEJŠEGA BRANJA, IZBOLJŠANJE SPOMINA, BOLJŠE IN BOLJ USTVARJALNO ODLOČANJE, PLODNEJŠA UPORABA ČASA IN TAKO NAPREJ, VSE TO ZELO PRAKTIČNO PRISPEVA K TEMU ODKRITJU...

**Tony Buzan, ustanovitelj britanske skupine
za raziskovanje metod učenja**