

Onečišćenje zraka i astma

Senjanović, Nika

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:742983>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-28**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Nika Senjanović

Onečišćenje zraka i astma

Diplomski rad



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za pulmologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra „Sestre milosrdnice“ pod vodstvom doc. dr. sc. Marije Gomerčić Palčić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

Mentor rada: doc. dr. sc. Marija Gomerčić Palčić

POPIS KRATICA

CG- citozin-gvanin dinukleotid (eng. cytosine-guanine dinucleotide)

CO- ugljikov monoksid

CO₂- ugljikov dioksid

DALY- godine života prilagođene za nesposobnost (eng. disability-adjusted life years)

DNA- deoksiribonukleinska kiselina (eng. deoxyribonucleic acid)

ECP- eozinofilni kationski protein (eng. eosinophil cationic protein)

EEA- Europska agencija za okoliš (eng. European Environment Agency)

EU- Europska unija (eng. European Union)

FEV1- forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi

FRC- funkcionalni rezidualni kaapacitet (eng. forced vital capacity)

GBD- Globalno opterećenje bolešću (eng. global burden of disease)

GM-CSF- čimbenik poticanja rasta granulocitopoeze (eng. granulocyte-macrophage colony-simulating factor)

GSTM1- glutation S- transferaza M1 (eng. glutathione S-transferases M1)

GSTP1- glutation S-transferaza P1 (glutathione S-transferases P1)

GWAS - cjelogenomske asocijacijske studije (eng. Genome-wide association study)

H₂O₂- vodikov peroksid

H₂SO₄- sumporna kiselina

HLA- humani leukocitni antigen

HNO₃- dušična kiselina

ICAM-1- međustanične adhezijske molekule 1 (intercellular adhesion molecule-1)

IFN-γ- interferon-γ

Ig- imunoglobulin

ILC2- urođene limfoidne stanice tipa 2 (eng. innate lymphoid cell 2)

IL- interleukin

LT- leukotrien

MBP- glavni bazični protein (eng. major basic protein)

NAT1- N-acetiltransferaza 1 (eng. N-acetyltransferase 1)

NF-κB- nuklearni faktor kapa B (eng. nuclear factor Kappa-B)

NO- dušikov oksid

NO₂- dušikov dioksid

NO₃⁻- nitrati

NOD- nuklotidnovezujući oligomerizacijski receptori (eng. nucleotid-binding oligomerization domain)

NO_x- dušikovi oksidi

NSAID- nesteroidni protuupalni lijekovi (eng. non-steroidal anti-inflammatory drugs)

O₃- ozon

PaCO₂- parcijalni tlak ugljikovog dioksida u arterijskoj krvi

PaO₂- parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi

PM- lebdeće čestice (eng. particulate matter)

PM_{0.1}- ultra fine čestice promjera manje od 0.1 μm

PM₁₀- grube čestice promjera 2.5-10 μm

PM_{2.5}- fine čestice promjera 2.5 do 0.1 μm

RO₂- peroksi radikali

ROS- reaktivni kisikovi spojevi (eng. reactive oxygen species)

SNP- polimorfizam jednog nuklotida (eng. single nucleotide polymorphism)

SO₂- sumporov dioksid

SO₃- sumporov trioksid

SO₄²⁻- sulfati

TGF-β- transformirajući čimbenik rasta β (eng. transforming growth factor β)

Th0- nediferencirani T limfociti (eng. T helper type 0)

Th- pomagački limfociti

TNF-α- Tumorski čimbenik nekroze α (eng. Tumor Necrosis Factor α)

TRAP- onečišćenje zraka uzrokovano prometom (eng. traffic related air-pollution)

Treg- T regulacijske stanice

TSLP- timični stromalni limfopoetin

UV zrake- ultraljubičaste zrake

VC- vitalni kapacitet (eng. vital capacity)

VCAM-1- vaskularni adhezijski protein 1

VOC- hlapljivi organski spojevi (eng. volatile organic compounds)

WHO- Svjetska zdravstvena organizacija (eng. World Health Organization)

Sadržaj

SAŽETAK

SUMMARY

| | |
|--|----|
| 1. UVOD | 1 |
| 2. ASTMA..... | 1 |
| 2.1. Etiologija astme | 2 |
| 2.2. Imunološka podloga astme..... | 4 |
| 2.3. Patofiziologija astme..... | 9 |
| 2.4. Epidemiologija astme..... | 12 |
| 3. VRSTE I IZVORI ONEČIŠĆENJA ZRAKA..... | 14 |
| 3.1. Onečišćenje zraka u vanjskom okolišu | 14 |
| 3.1.1. Lebdeće čestice..... | 15 |
| 3.1.2. Prizemni ozon..... | 16 |
| 3.1.3. Ugljikov monoksid | 17 |
| 3.1.4. Dušikov dioksid..... | 18 |
| 3.1.5. Sumporov dioksid..... | 18 |
| 3.1.6. Hlapljivi organski spojevi..... | 18 |
| 3.2. Onečišćenje zraka u unutarnjem prostoru..... | 19 |
| 3.2.1. Duhanski dim..... | 20 |
| 3.2.2. Kućna ložišta, plinske peći, plijesni | 21 |
| 4. EPIDEMIOLOŠKI PODATCI UTJECAJA ONEČIŠĆENJA ZRAKA NA LJUDSKO ZDRAVLJE..... | 22 |
| 5. UČINCI ONEČIŠĆENJA ZRAKA U VANJSKOM OKOLIŠU NA POGORŠANJE I RAZVOJ ASTME | 25 |
| 6. UČINCI ONEČIŠĆENJA ZRAKA U UNUTARNJEM PROSTORU NA POGORŠANJE I RAZVOJ ASTME..... | 30 |
| 7. PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZAM NEPOVOLJNOG DJELOVANJA ONEČIŠĆENJA ZRAKA U BOLESNIKA S ASTMOM..... | 33 |
| 8. JAVNOZDRAVSTVENA DJELOVANJA-PREVENCIJA..... | 36 |
| 8.1. Globalna prevencija | 36 |
| 8.2. Lokalna prevencija..... | 37 |
| 9. ZAHVALE | 39 |
| 10. LITERATURA..... | 40 |
| 11. ŽIVOTOPIS | 49 |

SAŽETAK

Onečišćenje zraka i astma

Nika Senjanović

Onečišćenje zraka je jedan od vodećih ekoloških rizika na ljudsko zdravlje u cijelom svijetu. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (eng. World Health Organization, WHO) većina populacije živi u područjima nezadovoljavajuće kvalitete zraka što utječe na ljudsko zdravlje osobito na dišni sustav. Astma je kronična bolest dišnog sustava karakterizirana upalom, opstrukcijom dišnog puta i bronhalnom hiperreaktivnošću. Glavni izvori zagađivača zraka rezultat su ljudskog djelovanja, primjerice onečišćenje iz prometa, industrije i izgaranje biomase. Lebdeće čestice (eng. particulate matter, PM), prizemni ozon (O₃), dušikov dioksid (NO₂), sumporov dioksid (SO₂), ugljikov monoksid (CO) i dim cigareta neki su od najznačajnijih zagađivača s negativnim utjecajem na dišni sustav. Mnoga istraživanja do sada pokazuju jasnu povezanost između kratkotrajne izloženosti onečišćenju zraka u vanjskom okolišu i različitih ishoda astme, uključujući povećanu pojavu simptoma i egzacerbacija u osoba oboljelih od astme, povećan broj posjeta hitnim službama i hospitalizacija, te smanjenje plućne funkcije. Novija istraživanja pokazuju da onečišćenje zraka djeluje i na porast prevalencije astme u djece. Međutim, nedovoljno je podataka koji ukazuju na utjecaj onečišćenja zraka i na razvoj astme u odrasloj dobi. Patofiziološki mehanizmi djelovanja onečišćenja zraka u bolesnika s astmom još uvijek nisu dovoljno poznati i intenzivno se istražuju. Smatra se da glavni mehanizmi koji povezuju onečišćenje zraka i astmu uključuju poticanje upale, povećanje oksidativnog stresa u dišnom sustavu pojedinca, promjena odgovora imunološkog sustava, povećanje osjetljivosti na alergene. Ovi učinci biti će izraženiji u genetskih predisponiranih pojedinaca, a smatra se da glavnu ulogu imaju epigenetičke modifikacije. Učinkovitim mjerama i intervencijama za poboljšanje kvalitete zraka na globalnoj i lokalnoj razini mogli bismo utjecati na poboljšanje kvalitete života i ishode milijuna ljudi oboljelih od astme, ali i zdravih pojedinaca.

Ključne riječi: onečišćenje zraka, astma, egzacerbacija astme, patogenez, prevencija

SUMMARY

Air pollution and asthma

Nika Senjanović

Air pollution is one of the most significant environmental risks to human health worldwide. The data from WHO indicate that the majority of the world's population lives in places of unsatisfactory air quality, which affects human health, especially the respiratory system. Asthma is a chronic respiratory disease characterized by airway inflammation, airway obstruction and bronchial hyperreactivity. The main sources of air pollutants are the results of human activity, such as traffic-related air pollution, industries and the burning of biomass. Particulate matter (PM), ground-level ozone (O₃), nitrogen dioxide (NO₂), sulfur dioxide (SO₂), carbon monoxide (CO) and second-hand smoking (SHS) represent some of the most significant air pollutants with a negative impact on the respiratory system. Many studies have demonstrated so far a clear association between short-term exposure to air pollution and different asthma outcomes, including an increase of asthma symptoms, asthma exacerbations, emergency room visits, hospitalizations and decreased lung function. Recent findings suggest that air pollution is associated with an increased incidence of asthma, especially in children. However, there is insufficient data indicating the relation between air pollution and development of adult asthma. The pathophysiological mechanisms of air pollution in asthma patients are still not well understood and are being intensively studied. It is believed that the main mechanisms linking air pollution and asthma include induction of inflammation, oxidative stress, alter immune system response, and increase sensitivity to allergens. These effects are likely to be more pronounced in genetically susceptible individuals, and epigenetic modifications are believed to play a crucial role. Effective global and local measures and interventions to improve air quality could improve life quality and outcomes for millions of asthma patients, as well as for the healthy individuals.

Key words: air pollution, asthma, asthma exacerbation, inflammatory pathways, interventions

1. UVOD

Onečišćenje zraka trenutno je jedan od najznačajnijih zdravstvenih rizika u svijetu koji se mogu spriječiti. Zrak koji udišemo sve je zagađeniji i njegov se utjecaj na zdravlje procjenjuje jednako velik kao i zdravstveni rizici poput nezdrave prehrane, sjedilačkog načina života ili pušenja. Ipak, teško je pobjeći od onečišćenja zraka. Prema podacima WHO-a (1) većina populacije živi u područjima nezadovoljavajuće kvalitete zraka što utječe na ljudsko zdravlje osobito na dišni sustav. Prema procjeni WHO-a, 9 od 10 ljudi u svijetu udiše zagađeni zrak. WHO onečišćenje zraka naziva „tihu ubojicu“, jer njegovi učinci često prolaze nezapaženo, nije ih lako izmjeriti niti ga laici povezuju sa zdravstvenim problemima. Onečišćenje zraka je zabrinjavajući faktor rizika za globalni morbiditet i mortalitet te ima značajnu ulogu u mnogim respiratornim stanjima, uključujući i astmu. Udisanjem onečišćenog zraka zagađivači zraka ulaze u naš respiratorni trakt, što ima štetne učinke na pojavu i morbiditet respiratornih bolesti, uključujući i astmu. (1) Brojna istraživanja ukazuju na povezanost onečišćenja zraka na negativne ishode astme u svim dobnim skupinama.

2. ASTMA

Astma je heterogena bolest karakterizirana kroničnom upalom dišnih puteva koja se manifestira raznolikim respiratornim simptomima poput zviždanja ili piskanja u prsima (eng. wheezing), kratkoće daha, stezanja u prsima i kašlja uz varijabilnu opstrukciju dišnih puteva i bronhalnu hiperreaktivnost. Iako se astma najčešće povezuje s hiperreaktivnosti bronha i kroničnom upalom, oni ne moraju nužno biti prisutni niti su dovoljni za postavljanje dijagnoze. (2) Hiperreaktivnost bronha označava pojačano reagiranje dišnih putova na različite podražaje kao što su alergeni, hladan zrak, virusna infekcija, fizički napor te brojni inhalacijski iritansi, uključujući i zagađeni zrak. Dišni simptomi su promjenjivi u intenzitetu i tijekom vremena zajedno s varijabilnošću u ograničenju protoka zraka u dišnim putevima. (3) Simptomi mogu biti potaknuti različitim okidačima (eng. triggers), poput izlaganja alergenima, virusnim ili bakterijskim respiracijskim infekcijama, promjenama vremenskih prilika, smijehom ili plačem, tjelovježbom, nekim lijekovima poput acetil-salicilne kiseline ili nesteroidnih antireumatika, izlaganja iritansima (jaki mirisi, duhanski dim, plinovi) i zagađenjem zraka. Astma se može razviti u bilo kojoj dobi, ali prvi simptomi se najčešće javljaju u djetinjstvu. Prestanak simptoma i bronhoopstrukcija mogu nastupiti spontano ili kao odgovor na medikamentozno liječenje. Pacijenti mogu biti asimptomatski kroz nekoliko tjedana do mjeseci ili može doći do pogoršanja

astme, odnosno egzacerbacije. Egzacerbacija astme je životno ugrožavajuće stanje koje predstavlja teret i za oboljelu osobu i zajednicu. (2)

2.1. Etiologija astme

Astma je kompleksna multifaktorska bolest koja nastaje međudjelovanjem genetskih i okolišnih čimbenika, no još uvijek nije u potpunosti poznato u kojoj mjeri i koji sve čimbenici imaju utjecaj na razvoj astme. Jedne od najvažnijih interakcije koje dovode do pojave astme događaju se već tijekom intrauterinog razvoja. Smatra se da tijekom trudnoće ili rane životne dobi postoji "prozor prilike" (eng. „window of opportunity“). Izlaganje okolišnim čimbenicima u tom periodu može utjecati na genetiku i na pojavu astme.

GENETSKI ČIMBENICI

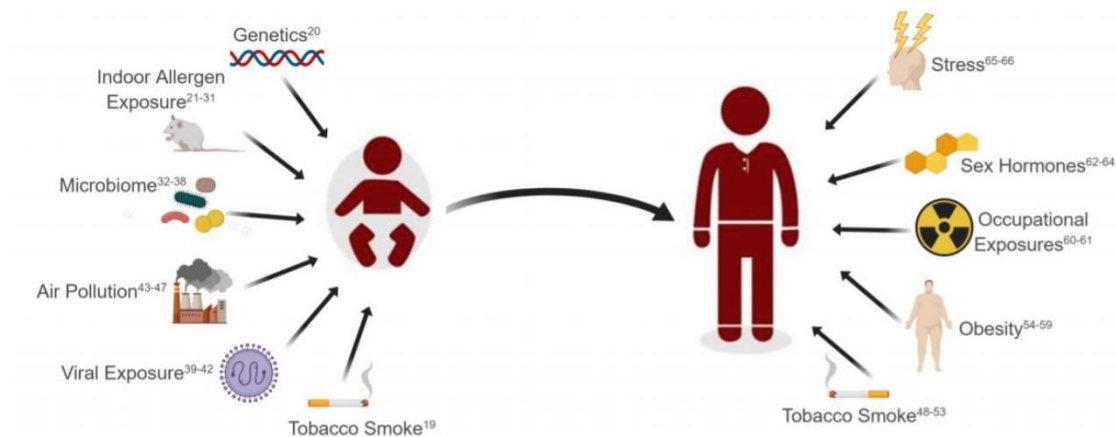
Utjecaj genetskih faktora na razvoj astme u djeteta je nepobitan što potvrđuju i brojne studije (4–6). Mnoge studije pokazuju višu prevalenciju astme u potomaka roditelja koji boluju od ove bolesti u usporedbi s potomcima zdravih roditelja. (7,8) Istraživanja na blizancima pokazala su da je utjecaj nasljedstva na razvoj astme čak 75%. (5) Cjelogenomske asocijacijske studije (eng. Genome-wide association study, GWAS) te studije slučajeva i kontrola otkrile su 18 genomskih regija koje pokazuju konstantnu povezanost s astmom i alergijom, odnosno pojavljuju se u 11 različitih populacijskih skupina. (4) Ober C. i Hoffjan S. su 2006. godine otkrili povezanost astme s više od 100 gena. GWAS rađene na velikim pedijatrijskim i odraslim skupinama identificirale su polimorfizme jednog nukleotida (eng. single nucleotide polymorphism, SNP) povezane s astmom koji su replicirani u više studija. (9) Neki od genskih varijanti koje doprinose razvoju astme su HLA-DQ, SMAD3, TSLP, IL1RL1/IL18R1, i IL-33. Procjenjuje se da je zajednički učinak ovih genetskih varijanti uzrok 10% genetskog nasljeđa i prevalencije astme. (10) Jedan od gena koji se metodom GWAS opetovano izolira u astmi je lokus ORMDL3 na kromosomu 17q21. Rezultati GWAS pokazali da genetske varijante koje reguliraju ekspresiju tog gena utječu na podložnost razvoja astme u dječjoj dobi. (11) Iz podataka Avonove longitudinalne studija o roditeljima i djeci, kohortne studije rođenja, nađena je snažna povezanost lokusa ORMDL3 s dugotrajnim zvižducima (eng. wheezing), a relativni omjer rizika bio je 1.6. (12)

Sve više važnosti u razvoju astme pridaje se i epigenetici. Epigenetski mehanizmi poput metilacije DNA, također mogu imati utjecaj na razvoj astme u dječjoj dobi preko regulacije razine IgE i drugih gena (ALOX15, CAPN14 i POSTN) (13,14)

OKOLIŠNI ČIMBENICI

Mnogi okolišni faktori, kako biološki tako i sociološki, mogu biti od velike važnosti u razvoju astme. Okolišni čimbenici koji se povezuju s razvojem astme su: prematuritet, mala porođajna težina, starija dob majke pri porođaju, način prehrane, pretilost, alergijska atopija, izlaganje alergenima i iritansima, izloženost mikrobiološkim organizmima, snažan emocionalni podražaj, tjelesna aktivnost, vitamini, lijekovi poput acetilsalicilne kiseline, duhanski dim i zagađeni zrak. Za prisutnost i razvoj astme senzibilizacija na inhalacijske alergene unutarnjeg prostora važnija je od senzibilizacije na inhalacijske vanjske alergene. Najčešći alergeni unutarnjeg prostora povezani s astmom su grinje iz kućne prašine, životinjski alergeni (mačke, psi, glodavci), gljivice i plijesni. Alergeni vanjskog prostora su peludi stabala, trava i korova. (2)

„Higijenska hipoteza“ , novije „hipoteza o mikroflori“ i „hipoteza bioraznolikosti“ (15), osmislio je Strachan 1989. godine. Prema njegovoj hipotezi prijenos infekcija u ranoj dječjoj dobi između braće i sestara je povezana sa zaštitnim učincima na razvoj alergija kasnije tijekom života. (16) Higijenska hipoteza pokušava povezati porast prevalencije astme širom svijeta sa smanjenim izlaganjem crijevne i kožne mikrobiote u ranom djetinjstvu. (15) Teorija je nastala na temelju brojnih epidemioloških podataka porasta prevalencije astme i ostalih alergijskih bolesti paralelno s gospodarskim razvojem zemlje, posebice u urbanim sredinama u odnosu na ruralnim. (17,18) Pretpostavlja se da promijenjena mikrobiota i deprivacija mikrobioma karakteristična za „zapadnjački“ stil života u bogatim zemljama je čimbenik rizika za disregulaciju imunološkog sustava što stvara predispoziciju za razvoj alergije. Takav „polusterilni“ okoliš povećava rizik za atopiju. Odnosno smatra se da rano izlaganje mikrobiološkim čimbenicima preusmjerava odgovor imunološkog sustava s Th2 prema Th1 stanicama, to sprječava alergijski odgovor te smanjuje vjerojatnost nastanka astme. Na primjer, postoji manji rizik od razvoja astme kod djece koja su odrasla na farmi i koja su bila provodila vrijeme u štali i konzumirala mlijeko s farmi nego među djecom koja nisu djeca poljoprivrednika. (19)



Slika 1. Ilustracijski prikaz genetskih i okolišnih čimbenika koji dovode do razvoja astme u djece i odraslih. Preuzeto iz: Kuruvilla ME i sur. *Epidemiology and risk factors for asthma.* *Respir Med.* 2019 Mar 1;149:16–22. (10)

2.2. Imunološka podloga astme

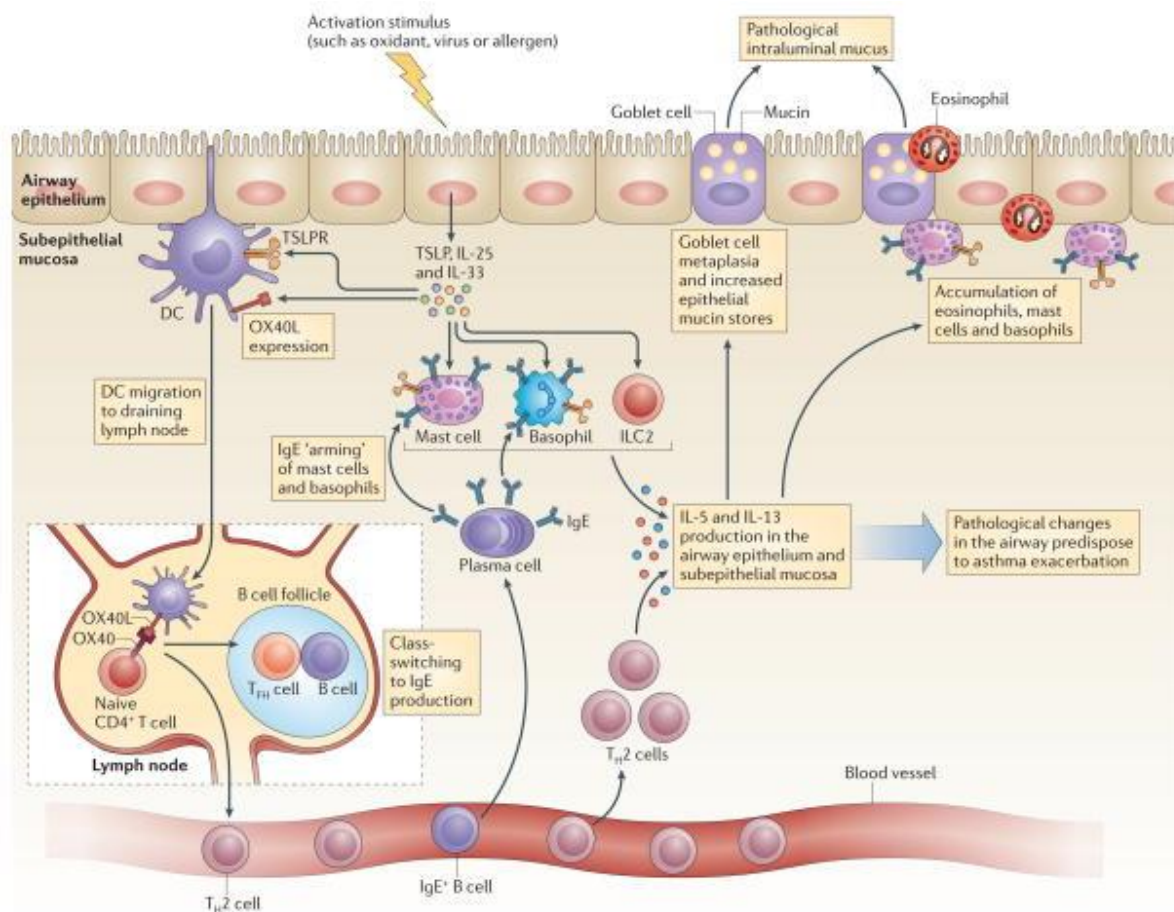
Kronična upala u podlozi astme nastaje poremećajem ravnoteže proupalnih i protuupalnih čimbenika. Patogeneza kronične upale uključuje složene imunološke mehanizme, aktivacijom urođene, stečene i memorijske imunosti. Imunološki sustav ima ključnu ulogu u razvoju i progresiji astme, posredovanjem upalnih reakcija koje dovode do bronhokonstrikcije, upale dišnih puteva i remodeliranja.

U astmi predominira imunološka reakcije posredovana subpopulacijom CD4+ T stanica, T-pomagačkim limfocitima tip 2 (Th2, eng. T helper) koji izlučuju Th2 citokine (interleukin IL-4, IL-5, IL-9 i IL-13) i usmjeravaju Th2 tip imunološke reakcije povezanu s atopijskim bolestima kao što su alergija i astma. U imunološkim reakcijama dišnih putova tip 2 sudjeluju mnoge upalne stanice: eozinofili, mastociti, bazofili, Th2 stanice, urođene limfoidne stanice tipa 2 (eng. innate lymphoid cell 2, ILC2) i B stanice koje proizvode IgE antitijela. (20)

Razlikujemo dva endotipa astme: T2 astme i ne-T2, u kojoj posreduju ne-Th2 citokini (IL-17 i tumorski čimbenik nekroze α (engl. *Tumor Necrosis Factor α* , TNF- α)). (20)

U dječjoj dobi astme je najčešća alergijska podloga stoga govorimo o alergijskoj astmi. Kod pacijenata s astmom, ponovno izlaganje alergenima (kućnih grinja, prašine, plijesni, peludi) ili okolišnim podražajima može aktivirati stečeni imunološki odgovor. Prvi korak u imunološkom odgovoru je senzibilizacija. Prodirlanjem alergena u distalne dijelove dišnih puteva, alergeni

dolaze u kontakt s antigen prezentirajući stanicama. U bronhima to su specijalizirane dendritičke stanice koje fagocitiraju komplekse alergena i IgE-a. Nakon fagocitoze, dendritičke stanice migriraju u lokalni limfni čvor u kojem prezentiraju prerađeni alergene izložen na svojoj površini zajedno s humanim leukocitnim antigenom (eng. human leukocyte antigen, HLA) molekula razreda II, nediferenciranim T limfocitima (Th0) koji još nisu stimulirani antigenom. Naivni („djevičanski“) Th0 limfociti se vežu za taj kompleks, što dovodi do njihove diferencijacije u smjeru fenotipa Th2 i potiče se ekspanzija alergen-specifičnih Th2 memorijskih stanica. Nakon ovog procesa, T folikularne pomoćne stanice počinju lučiti IL-4, dominantan čimbenik koji usmjerava gensku ekspresiju u smjeru fenotipa Th2 (Th2 diferencijacija). Pomagačka stanica takvog fenotipa kontaktnim i nekontaktnim signalima upućenim B-limfocitima određuje proizvodnju IgE protutijela. IgE protutijela vežu se svojim Fc fragmentom za mastocite, bazofile i eozinofile čekajući ponovni doticaj s antigenom na senzibiliziran imunološki sustav. Uz to stanice Th2 proalergijskim citokinima moduliraju funkciju izvršnih stanica (eozinofila, bazofila, neutrofila i mastocita) koje pritom proizvode dodatne količine IL-4 i tako obnavljaju alergijsku reakciju. (20) Druga faza nastupa kada isti alergeni ponovno uđu u dišne puteve, vežu se za IgE receptore na mastocitima, što dovodi do degranulacije mastocita uz oslobađanje niza medijatora upale, leukotriene (LT), histamin i interleukine. Brojni medijatori izazivaju bronhokonstrikciju, vazodilataciju i povećanu permeabilnost krvnih žila, edem sluznice, pojačanu sekreciju sluzi i kemotaksiju neutrofila, bazofila, eozinofila i monocita. (21) Slika 2 ilustrira ključne korake u imunološkom odgovoru dišnih puteve tip 2 u pacijenta s astmom.



Slika 2. *Imunološki odgovor dišnih puteve tip 2 u astmi. (20)*

Na slici je prikazan proces oslobađanja citokina epitelnih stanica, s posebnim naglaskom na interleukin-33 (IL-33) i timični stromalni limfopoetin (TSLP). Ovi citokini induciraju ekspresiju OX40 liganda (OX40L) na dendritičkim stanicama što potiče njihovu mobilizaciju u lokalne limfne čvorove. U lokalnim limfnim čvorovima dolazi do aktivacije naivnih CD4⁺ T stanice koje mogu izlučivati IL-4. Ove IL-4 kompetentne T stanice migriraju u zone B stanica u limfnim čvorovima gdje se diferenciraju u T folikularne pomoćne stanice i prelaze u cirkulaciju kako bi dovršile sazrijevanje kao T pomoćne 2 (Th2) stanice. IL-4-sekretirajuće TFH stanice u parafolikularnim područjima B stanica posreduju prebacivanje klase antitijela na IgE u B stanicama, dok Th2 stanice koje migriraju u epitel dišnih puteva i subepitelnu mukozi izlučuju IL-5 i IL-13. IL-5 i IL-13 posreduju upalne i remodelirajuće promjene u mukozi dišnih puteva, što predisponira pojedinca na astmu i pogoršanja astme. ILC2 i receptor za TSLP (TSLPR) također su uključeni u ovaj proces.

Preuzeto iz: Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma — present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol.* 2015 Jan;15(1):57–65. (20)

Treba istaknuti da IL-4 je od velike važnosti jer djeluje na više načina u razvoju adaptivnog imunološkog odgovora. IL-4 potiče diferencijaciju naivnih Th0 stanica u Th2 stanice te pozitivnom povratnom spregom stimulira vlastitu proizvodnju i proizvodnju ostalih Th2 citokina. Također, inducira ekspresiju vaskularnog adhezijskog proteina 1 (VCAM-1) kako bi usmjerio migraciju T stanica, monofila, bazofila i eozinofila na mjesto alergijske upale. Istovremeno IL-4 inhibira diferencijaciju T limfocita u Th1 smjeru stanica i tako djeluje inhibitorno na staničnu imunost. Još jedna od njegovih važnih uloga je i djelovanje na B limfocite na način da usmjerava proizvodnju imunoglobulina od IgM prema IgE koji je bitan u procesu senzibilizacije.

Interleukin 5 (IL-5) potiče proizvodnju, sazrijevanje i regrutiranje eozinofila u pluća. (22) Eozinofili su najznačajnije efektorske stanice u astmi odgovorne za lokalno oštećenje epitela dišnih puteva i mogu potaknuti bronhokonstrikciju, bronhalnu hiperreaktivnost i remodeliranje dišnih puteva. Najvažniji čimbenici koji se oslobađaju iz eozinofila i dovode do oštećenja tkiva su glavni bazični protein (eng. Major Basic Protein, MBP), eozinofilni kationski protein (eng. Eosinophil Cationic protein, ECP), eozinofilni neurotoksin i eozinofilna peroksidaza. (21)

IL-13 ima slične funkcije kao i IL-4 i može direktno povećati hiperreaktivnost dišnih puteva. Također, simulira epitelne stanice na izlučivanje mucina, inducira fibrozu te aktivira mastocite. (21)

Naivne T stanice također se mogu diferencirati i u Th9 stanice, Th17 stanice i regulatorne T stanice (Treg). Th9 stanice izlučuju IL-9 kako bi stimulirale proizvodnju sluzi, hiperplaziju vrčastih stanica i razvoj mastocita. (21)

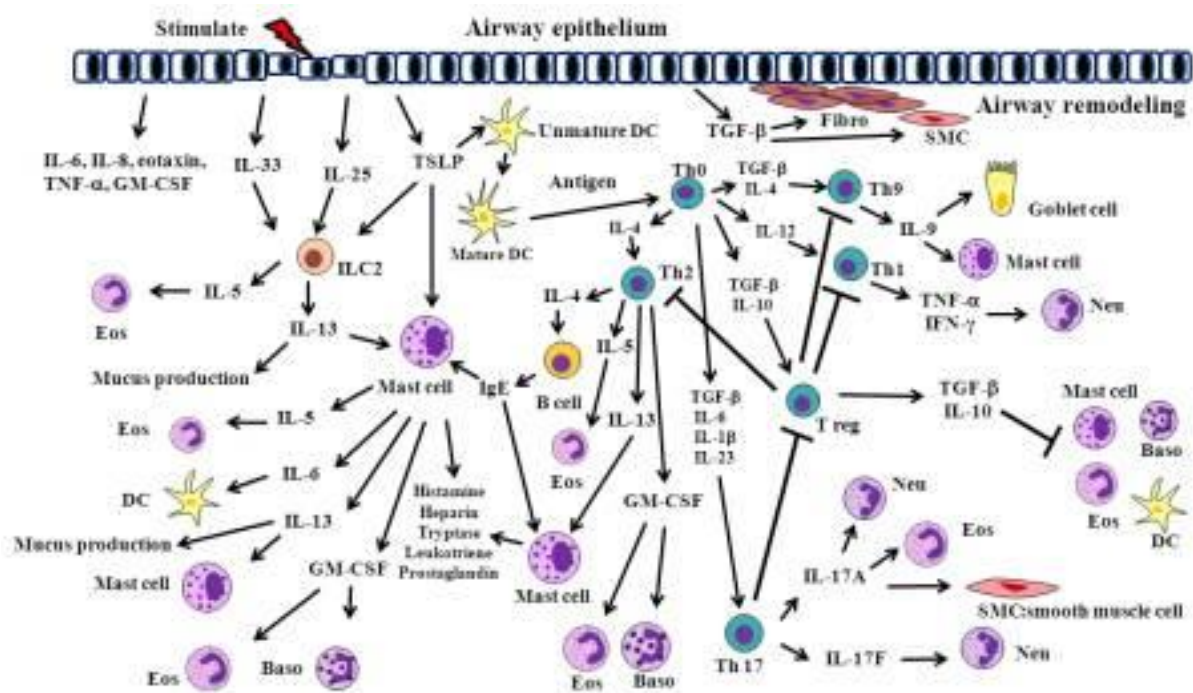
Th17 stanice izlučuju IL-17A kako bi stimulirale eozinofile, a ove stanice utječu na glatke mišiće dišnih puteva. Th17 stanice prekomjerno izražavaju IL-17A i IL-17F, što može pogoršati neutrofilni upalni odgovor. (21)

Neke Th1 stanice također mogu sudjelovati u patogenezi astme. Th1 stanice izlučuju Th1 citokine poput TNF- α i interferon- γ (IFN- γ) kako bi aktivirale neutrofile. TNF- α je citokin povišen u sputumu u neutrofilnoj teškoj astmi. Smatra se da djeluje sinergistički s citokinima IL-17 u regrutiranju neutrofila te može potaknuti i proizvodnju Th2 citokina (IL-4, IL-5 i IL-13). TNF- α pojačava i kontrakciju glatkih mišića dišnih putova. (21,23)

Oštećenjem epitela dišnog puta različitim okolišnim čimbenicima poput ozljede, infekcije, duhanskog dima, inhalacijskim iritansima, dolazi do lučenja proinflamatornih citokina IL-6,

IL-8, čimbenik poticanjarasta granulocitno-makrofagnog sustava (GM-CSF), TNF- α , IL-25, IL-33, i TSLP (timusni stromalni limfopoetin, eng. thymic stromal lymphopoietin) kako bi se aktivirale imunološke stanice. IL-25, TSLP i IL-33 imaju ključnu ulogu u aktivaciji urođene imunosti. Ovim putem aktiviraju se ILC2, koje stvaraju Th2 citokine (IL-5, IL-9 i IL-13) te također usmjeravaju upalnu reakciju prema alergijskom tipu osjetljivosti. (21) ILC2 stanice iniciraju urođeni Th2 odgovor putem IL-5 i IL-13, neovisno o IL-4 i produkciji IgE, sa prisutnom eozinofilijom, hiperreaktivnošću bronha i proizvodnjom sluzi. (21) Aktivirane ILC2 mogu potaknuti i diferencijaciju CD4⁺ Th2 stanica putem kojih se stvaraju specifična IgE protutijela. Iz toga vidimo da okolišni čimbenici mogu djelovati putem ILC2 stanica na dva načina, poticanjem urođenog Th2 odgovor direktno putem oštećenja epitela, ali i potaknuti alergijsku senzibilizaciju sa specifičnim IgE stanicama. (21,24)

Važnu ulogu u kontroli i ekspresiji astme imaju regulacijske T stanice (T_{reg}). To je specifična populacija CD4⁺ T stanica, koje su klasificirane na temelju ekspresije transkripcijskog faktora FOXP3. Treg djeluju na suzbijanje imunološkog odgovora, odnosno održavaju homeostazu. T_{reg} mogu inhibirati patogenezu astme potiskivanjem aktivacije i funkcija ILC2, stanica koje predstavljaju antigen, Th1/Th9/Th17 stanica, mastocita, eozinofila, neutrofila i B stanica. Treg izlučuju IL-10 i transformirajući čimbenik rasta- beta (TGF- β) putem kojim inhibiraju Th2 stanice (25) Kompleksan patogenetski mehanizam u razvoju astme, citokine i upalne stanice koji sudjeluje u razvoju astme ilustrativno prikazuje slika 3.



Slika 3. Slika prikazuje kompleksan patogenetski mehanizam u razvoju astme. U patogenezi astme dolazi do složenih interakcije citokina i upalnih stanica. Preuzeto iz: Lin SC, Shi LS, Ye YL. Advanced Molecular Knowledge of Therapeutic Drugs and Natural Products Focusing on Inflammatory Cytokines in Asthma. Cells. 2019 Jul 5;8(7):685. (21)

2.3. Patofiziologija astme

Astma je bolest dišnih puteva u kojoj dolazi do reverzibilne bronhoopstrukcije. Bronhoopstrukcija uzrokuje ograničenje protoka zraka u dišnim putevima i kliničke simptome poput kašlja, zvižduka, zaduhe i stezanja u prsima koji su promjenjivi u intenzitetu i tijekom vremena. U podlozi bronhoopstrukcije je kronična upala bronha, hiperreaktivnost dišnih puteva, hipersekrecija sluzi i strukturalne promjene dišnih puteva koje nazivamo remodeliranje. (2) Ograničeni protok zraka u dišnim putevima nije rezultat samo bronhokonstrikcije, već i disfunkcije neuralnih mehanizama, povećanog lučenja sluzi, edema dišnih puteva i zadebljanja stijenke dišnih puteva.

Upala dišnih puteva ima vodeću ulogu u patofiziologiji astme. Mehanizmi koji dovode do upale dišnih puteva uključuju brojne upalne stanice i medijatore upale, koji međudjelovanjem dovode do karakterističnih patofizioloških promjena, poput upalnih promjena u bronhima, ograničenje protoka zraka u dišnim putevima i hiperreaktivnosti bronha. Mehanizam upale dišnih puteva,

upalne i strukturne stanice koje se javljaju u upalnom odgovoru jednake su u svim opisanim fenotipovima astme (alergijska, nealergijska, stečena u odraslog dobi, s trajnom bronhopneumonijom, povezana s tjelesnošću, pretilošću i dr.) (26)

Hiperreaktivnost bronha jedan je od najvažnijih patofizioloških mehanizama u astmi. Hiperreaktivnost je sklonost bronha pojačanom sužavanju kao odgovor na različite provokacijske podražaje koji nemaju utjecaja na zdravog pojedinca. Hiperreaktivnost nastaje zbog promijenjene fiziologije glatke muskulature bronha, disfunkcionalne neuroregulacije i kronične upale. Kronična upala je glavni i odlučujući čimbenik stupnja hiperreaktivnosti dišnih puteva. (26) Razina hiperreaktivnosti procjenjuje se mjerenjem plućne funkcije prije i nakon izoženosti metakolinu. Kod pacijenata kod kojih unutar pet puta od udvostručavanja koncentracije metilkolina ili pri koncentracijama od 8-10 mg/ml dođe do smanjenja FEV1 (forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi) za 20% možemo reći da postoji značajna hiperreaktivnost bronha. Ovisno o koncentraciji metilkolina koja dovodi do redukcije FEV1 za 20% razlikujemo blagu, srednje tešku i tešku hiperreaktivnost bronha. (27)

U astmatičara, dominantan fiziološki proces koji dovodi do pojave kliničkih simptoma je bronhokonstrikcija i posljedično promjenjivo ograničavanje protoka zraka u dišnim putevima. Upalne promjene bronha podloga su za *bronhokonstrikciju*. (26) U akutnoj egzacerbaciji dolazi do naglog i brzog sužavanja dišnih puteva nakon izlaganja različitim provokacijskim podražajima. U alergijskoj astmi, provokacijski podražaj je inhalacijski alergen. Inhalacijom alergena razvija se reakcija preosjetljivosti tip 1, odnosno dolazi do IgE posredovanog oslobađanja medijatora histamina, tripsina, leukotriena i prostanglandina iz stanica. (28) Navedeni medijatori upale direktno dovode do konstrikcije glatkih mišića bronha. U nealergijskoj astmi, akutnu bronhokonstrikciju mogu uzrokovati acetilsalicilna kiselina i drugi nesteroidni protuupalni lijekovi (eng. non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID). Istraživanja su pokazala da i tada dolazi do oslobađanja medijatora, ali oni nisu posredovani IgE reakcijom. (29) Stres u odraslih može biti važan precipitirajući čimbenik rizika bronhokonstrikcije, jer dovodi do pojačanog stvaranja proinflammatoryh citokina. Ostali okidači poput tjelesnošće, hladnog zraka i iritansi mogu u nekih pacijenata biti uzrok bronhokonstrikcije. Ti mehanizmi još uvijek nisu u potpunosti istraženi i razjašnjeni. (26)

Uslijed kronične upale dišnih puteva u pacijenata s astmom dolazi do oštećenja bronha. Nadalje, oštećenje bronha stimulira proces regeneracije što može rezultirati ireverzibilnim strukturnim promjenama koje nazivamo *remodeliranje stijenke dišnih puteva*. Remodeliranje bronha povezano je sa progresivnim smanjenjem plućne funkcije. Pacijenti postaju manje osjetljivi na

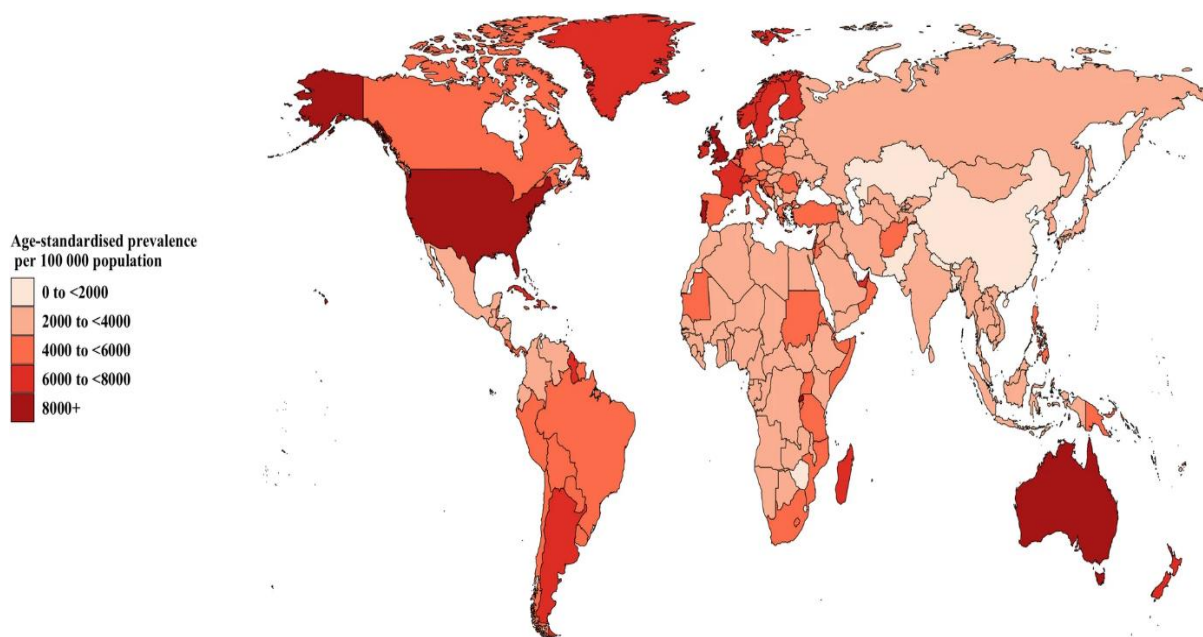
terapiju zbog perzistentnih promjena koji povećavaju ograničenje protoka zraka i hiperreaktivnost bronha. Najznačajnije strukturalne promjene koje se vide u procesu remodeliranja su zadebljanje subepitelne bazalne membrane, subepitelna fibrozu, hipertrofiju i hiperplaziju miofibroblasta, vrčastih stanica i submukoznih žlijezdi te proliferacija i dilatacija krvnih žila. Hipertrofija i hiperplazija bronhalnog zida, akutni edem sluznice bronha koji opstruira lumen dodatno pojačavaju ograničenje protoka zraka u dišnim putevima. (26) *Hipersekrecija sluzi* kao posljedica hiperplazije vrčastih stanica i submukoznih žlijezda u procesu remodeliranja bronha. Odljuštene stanice epitela i sluz stvaraju mukozne čepove u lumenu otežavajući protok zraka kroz bronhe. (30)

Astmatski napadaj karakteriziran je uniformnim promjenama plućne funkcije i izmjene plinova, bez obzira na vrstu okidača. U astmatskom napadaju povećava se otpor u dišnim putevima zbog suženja lumena bronha. Zbog povećanog otpora pluća se otežano prazne, smanjuje se ekspiracijski protok i forsirani ekspiracijski volumen (FEV) te dolazi do snižavanja vitalnog kapaciteta pluća (VC), rezidualni volumen i funkcionalni rezidualni kapacitet (FRC) se povećavaju pri višim plućnim volumenima uslijed zatvaranja perifernih dišnih putova. Zadržavanje zraka dovodi do hiperinflacije pluća i distenzije prsnog koša. Povećava se plućni rad, a smanjuje rastezljivost pluća i prsnog koša. Sve navedeno uz smanjenu učinkovitost glatke muskulature bronha može izazvati zamor i dovesti do iscrpljenja i zatajenja disanja.

Kod pacijenata s astmom, tijekom akutnih astmatskih napadaja, dolazi i do značajnih promjena u izmjeni plinova. Vrijednosti parcijalnog arterijskog tlaka kisika (PaO_2) i ugljikovog dioksida (PaCO_2) mogu varirati od gotovo normalnih do izrazito promjenjivih koji mogu dovesti do teške akutne respiracijske insuficijencije, pa čak i do fatalnog ishoda. Neravnoteža ventilacijsko perfuzijskog omjera ključni je mehanizam koji dovodi do abnormalnih vrijednosti plinova kao posljedica nehomogene raspodjele otpor u dišnim putevima. Neravnoteža ventilacijsko perfuzijskog omjera primarno dovodi do različitog stupanj arterijske hipoksemije koja grubo korelira s težinom bronhalne opstrukcije. U početku zbog tahipneje i hiperventilacije je prisutna hipokapnija, ali u teškom napadaju koji perzistira razvija se hiperkapnija kao posljedica teške bronhoopstrukcije i alveolarne hipoventilacije povezane s umorom i/ili slabošću respiratornih mišića. (31)

2.4. Epidemiologija astme

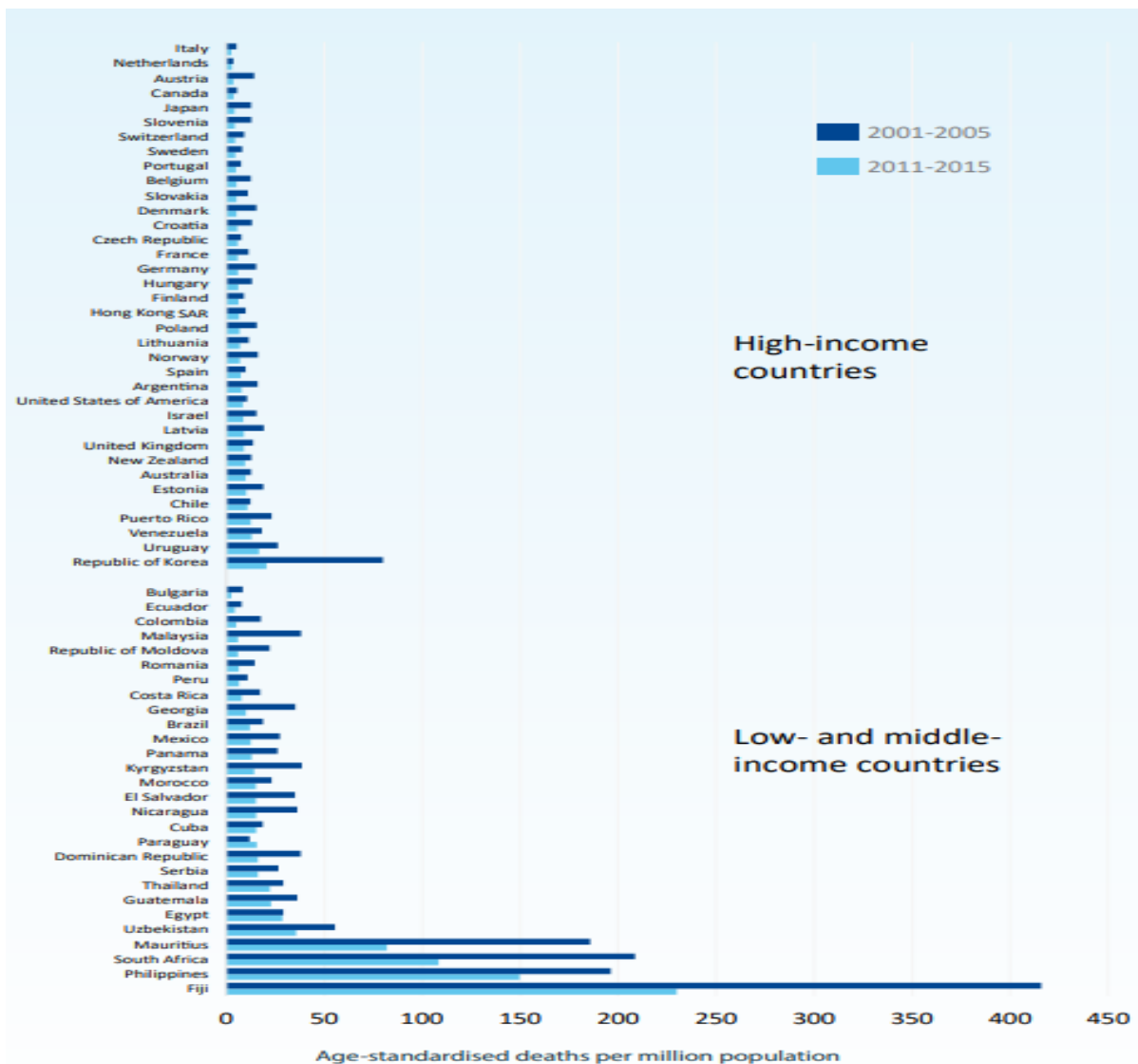
Astma je jedna od najčešćih kroničnih nezaraznih bolesti u svijetu, koja zahvaća sve dobne skupine. Postoji velika globalna opterećenost astmom što se najbolje može prikazati podacima o prevalenciji, težini simptoma i preuranjenoj smrtnosti. (32) Prevalencija astme je u mnogim zemljama u porastu, osobito u dječjoj dobi. (2) Prema studiji „Globalno opterećenje bolešću“ (eng. Global Burden of Disease, GBD) iz 2019. godine procjenjuje se da 262 milijuna ljudi boluje od astme što je prema dobno-standardiziranoj stopi jednako 3416 slučajeva na 100 000 stanovnika. Postoje velike varijacije u prevalenciji između različitih zemalja, a prevalencija se kreće između 1% i 29%. (2) Prevalencija astme najviša je u zemljama visokog dohotka, dok se u zemljama srednjeg nižeg i nižeg dohotka bilježi smanjena prevalencija u svim dobnim skupinama. (Slika 4) Teški simptomi astme koji značajno ometaju svakodnevni život javljaju se između trećine i polovice djece, adolescenata i odraslih. (32)



Slika 4. Dobno-standardizirana stopa prevalencije astme na 100 000 stanovnika u 2019. Najveću (na karti označeno 8000+) dobno-standardiziranu stopu prevalencije na 100 000 stanovnika imaju Sjedinjene Američke države, Ujedinjeno kraljevstvo i Portugal, dok su Nepal, Lesoto i Bangladeš zemlje koje bilježe najniže dobno-standardiziranu stopu prevalencije na 100 000 stanovnika. Preuzeto iz: Wang Z i sur. Global, regional, and national burden of asthma and its attributable risk factors from 1990 to 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Respir Res.* 2023 Jun 23;24(1):169. (33)

U 2019. godini, procjenjuje se da je 461 000 ljudi u svijetu umrlo od astme, što je više od 1000 osoba dnevno. U zemljama visokog dohotka unatoč visokoj dobnoj standardiziranoj

prevalenciji astme bilježi se niska dobno standardizirana stopa smrtnosti. Isto se ne može reći i za slabije razvijene zemlje kod kojih je smrtnost od astme najviša. (Slika 5) (33) Astma se nalazi na 34. mjestu vodećih uzroka opterećenja bolestima u svijetu, s 21.6 milijuna godina života prilagođenih za nesposobnost (eng. disability-adjusted life years, DALY) koje se pripisuje astmi. Ona je također odgovorna za petinu ukupnog DALY-a od kroničnih respiratornih bolesti.(32) Distribucija globalne opterećenosti astmom po dobnim skupinama, ako se gleda prema DALY-jima na 100 000 stanovnika, pokazuje bimodalnu distribuciju, s vršnim vrijednostima između 10 - 14 i 75 - 79 godina. Najniža distribucija je između 30-34 godine.



Slika 5. Histogram dobno-standardizirane stope smrtnosti od astme na milijun stanovnika. Uočava se znatno veća stopa mortaliteta u slabije razvijenim zemljama svijeta naspram zemalja s visokim prihodima. No, stopa smrtnosti se smanjila u odnosu na prethodnih 10 godina u svim zemljama što vjerojatno odražava bolju zdravstvenu skrb. Modificirano prema: Global asthma report 2022 (32) [Internet] (pristupljeno 16.05.2024).

U Hrvatskoj prema rezultatima EUROSTAT „Morbidity Statistics“, godišnja stopa incidencije astme iznosi 3,0/1000 stanovnika, odnosno 12 000 osoba novooboljelih u jednoj godini. Ukupni broj oboljelih od astme u Hrvatskoj kreće se unutar svjetskog prosjeka, s prevalencijom od 5,0% ili otprilike 200 000 osoba. Prevalencija i incidencija više su u mlađim dobnim skupinama. (34)

Iako se zadnjih 30 godina uočava pad dobno-standardizirane prevalencije astme i DALY-a u svijetu, povećava se broj prevalentnih i smrtnih slučajeva u svijetu. (33) Iz navedenih epidemioloških podataka može se zaključiti da je astma bolest s velikim javnozdravstvenim utjecajem na radnu sposobnost i kvalitetu života oboljelih te je uzrok potrošnje značajnih zdravstvenih i financijskih resursa.

3. VRSTE I IZVORI ONEČIŠĆENJA ZRAKA

Prema definiciji WHO-a onečišćenje zraka se definira kao zagađenje unutarnjeg ili vanjskog okoliša bilo kemijskim, fizikalnim ili biološkim agensima koji mijenjaju prirodna svojstva u atmosferi. Pojam onečišćenje zraka odnosi se na pojavu čestica i plinova u zraku koji nepovoljno utječu na ljudsko zdravlje. (35) Sastav onečišćenog zraka je vrlo kompleksan i dinamičan, te se značajno razlikuje ovisno o mjestu, godišnjem dobu, ljudskim aktivnostima i meteorološkim događajima. (36) Razlikujemo onečišćenje zraka u vanjskom okolišu i unutarnjem prostoru. Onečišćenje zraka u vanjskom okolišu utječe na kvalitetu zraka u zatvorenom prostoru i obrnuto. Mnogi prirodni procesi poput šumskih požara, vulkana, pelud biljaka uzrok su onečišćenje zraka, ali također antropogeno djelovanje (poljoprivreda, promet i industrija) dovodi do onečišćenja zraka. Nakon industrijske revolucije u 19. stoljeću, onečišćenje zraka postaje vodeći globalni problem. (35) Iako ne postoji sigurna razina zagađivača u zraku, WHO objavila je smjernice o kvaliteti zraka u kojem se nalaze preporuke graničnih vrijednosti za specifične onečišćivače zraka s ciljem da se zemljama pomogne u postizanju kvalitete zraka koja štiti javno zdravlje. Dozvoljene količine pojedinog onečišćivača zraka propisane su i zakonski, a Hrvatska, kao država članica, je podložna i direktivama Europske unije (eng. European Union, EU). (37)

3.1. Onečišćenje zraka u vanjskom okolišu

Onečišćenje zraka u vanjskom okolišu veliki je ekološki zdravstveni problem koji utječe na sve stanovnike u razvijenim i nerazvijenim zemljama. Onečišćujuće tvari dijele se na primarne i sekundarne zagađivače. U primarne zagađivače spadaju tvari koje se direktno otpuštaju u

atmosferu kao rezultat izgaranja fosilnih goriva, industrije i dr. Sekundarni zagađivači nastaju u atmosferi kemijskim reakcijama iz primarnih zagađivača. U primarne onečišćivače zraka spadaju SO₂, dušikovi oksidi (NO_x: NO i NO₂), PM, CO, ugljikov dioksid (CO₂) i hlapljive organske spojeve. (eng. volatile organic compounds, VOCs). U sekundarne onečišćivače zraka ubrajaju se O₃, vodikov peroksid (H₂O₂), sumporna kiselina (H₂SO₄), dušična kiselina (HNO₃), sumporov trioksid (SO₃), nitrati (NO₃⁻), sulfati (SO₄²⁻) i sekundarne PM. S obzirom da kemijske reakcije ovise o temperaturi, globalno zatopljenje može utjecati na stvaranje sekundarnih zagađivača. (38)

3.1.1. Lebdeće čestice

PM predstavljaju jedan od najznačajnijih zagađivača zraka koji negativno utječu na ljudsko zdravlje, osobito na respiratorni sustav. PM su složena mješavina krutih i tekućih čestica raspršenih u atmosferi, različitih fizikalnih i kemijskih svojstava, koje mogu i ne moraju biti vidljive. PM mogu nastati direktnom emisijom iz izvora ili sekundarnim kemijskim reakcijama koje se ne zaustavljaju, već PM kontinuirano podliježu različitim kemijskim i fizikalnim transformacijama u atmosferi. Sastav PM varira i ovisi o izvoru, one mogu nastati iz prirodnih izvora poput prašine, morske soli, šumskih požara, vulkanskih erupcija ili industrijskim procesima, grijanjem kućanstva, izgaranjem fosilnih goriva. Glavne komponente PM su SO₄²⁻, NO₃⁻, natrijev klorid, amonijak, crni ugljik, mineralna prašina i voda. Istraživanja o izloženosti i riziku PM na ljudsko zdravlje je zahtjevno, jer štetni učinak PM na ljudsko zdravlje ovisi o njihovoj veličini, ali i o izvoru čestica, fizikalnim i kemijskim svojstvima. Različita svojstva PM mogu biti od važnosti za različite utjecaje na ljudsko zdravlje. PM klasificiraju se prema njihovom aerodinamičkom svojstvu, odnosno prema promjeru čestice. Aerodinamički promjer koristi se kao zbirni pokazatelj veličine čestice. Veličina čestice određuje procese prijenosa i uklanjanja čestice u zraku što je važno radi metoda mjerenja kvalitete zraka. Ova podjela ima i kliničko značenje jer o veličini čestice ovisi dubina njihovog prodiranja u dišni sustav i mjesto depozicije čestice unutar respiratornog trakta. Prema promjeru čestice razlikujemo tri glavne podgrupe: grube čestice (PM₁₀) promjera 2,5 do 10 μm, fine čestice (PM_{2.5}) između 2,5 i 0,1 μm i ultra fine čestice (PM_{0.1}) manje od 0,1 μm. PM₁₀ uglavnom se zadržavaju u gornjem dijelu dišnog puta. PM_{2.5} ulaze u dišni put i dosežu do bronhiola i alveola. PM_{0.1} mogu prodrijeti kroz alveolarnu membranu, ući u krvotok te izazvati različite štetne učinke u brojnim drugim organima. (38)

Podrijetlo PM_{2.5} je varijabilno. Fine čestice nastaju i kao posljedica ljudske aktivnosti, ali i posljedično prirodnim izvorima. Više od dvije trećine PM_{2.5} nastaje zbog industrijalizacije u

razvijenim područjima. (39) Prema Karagulian i dr., na razini svijeta u gradovima 25% $PM_{2.5}$ rezultat je prometnog onečišćenja, 15% industrijskih procesa, 20% izgaranja goriva u kućanstvima, 22% neodređenih izvora ljudskog podrijetla i 18% formira se iz prirodne prašine i soli. (40) Primarno se $PM_{2.5}$ stvara iz plinova. Glavni prekursorski plinovi $PM_{2.5}$ su NO_x , amonijak, SO_2 i VOC. Prema smjernica WHO-a iz 2021. godišnji prosjek granične vrijednosti $PM_{2.5}$ iznosi $5 \mu g/m^3$. U 2018. ustanovljeno je da 95% svjetske populacije živi u područjima gdje razina $PM_{2.5}$ prelazi preporučenu granicu. (41) Analiza Europske agencije za okoliš (eng. European Environment Agency, EEA) u 2022. godine pokazuje da je samo Island imao koncentracije $PM_{2.5}$ koje su bile niže od razine smjernica WHO-a. Koncentracije više od graničnih vrijednosti EU-a izmjerene su u tri države članice EU-a: Hrvatskoj, Italiji i Poljskoj (42)

Godišnji prosjek granične vrijednosti PM_{10} prema WHO iznosi $15 \mu g/m^3$. (38)

Ekstremno mala veličina $PM_{0.1}$ omogućava im prolazak kroz obrambene mehanizme domaćina i odlaganje u plućima, s visokom stopom retencije. $PM_{0.1}$ kao što je već spomenuto mogu prodrijeti u krvotok i tako osim respiratornih bolesti uzrokovati i druge kardiovaskularne bolesti poput srčanog ili moždanog udara. Ultra fine čestice za sada još uvijek nisu kontrolirane na razini regulacije $PM_{2.5}$ i PM_{10} , ali istraživanja zdravstvenih učinaka kod izlaganja ultra finim česticama su od velikog interesa. (41)

U Hrvatskoj, PM kao i u svijetu predstavljaju najveći problem, a s obzirom na nepovoljan geografski položaj Hrvatske, veliki dio tog zagađenja potječe iz susjednih država. Najviše koncentracije u atmosferi bilježe se u hladnijem dijelu godine. (43)

3.1.2. Prizemni ozon

Prizemni O_3 ili troposferski O_3 , bezbojan je plin koji se stvara u sloju blizu tla kemijskom reakcijom onečišćujućih tvari kao što su VOC i NO_x uz prisutnost svjetlosti (fotokemijska reakcija). Postoji nekoliko načina stvaranja O_3 u donjim slojevima atmosfere. Jedan od izvora prizemnog O_3 dolazi iz stratosfere, gdje O_3 nastaje fotolitičkim raspadom molekula kisika (O_2) pod utjecajem ultraljubičastih zraka (UV zraka). Nakon formiranja, dio O_3 se transportira prema dolje u troposferu i postaje dio osnovne koncentracije O_3 . Glavni mehanizam nastajanja prizemnog O_3 uključuje složene fotokemijske reakcije koje se odvijaju između NO_x i VOC pod utjecajem sunčeve svjetlosti. Reakcije se mogu prikazati formulama (44):

1. $\text{NO}_2 + \text{UV (sunčeva svjetlost)} \rightarrow \text{NO} + \text{O}$
2. $\text{O} + \text{O}_2 \rightarrow \text{O}_3$

Ovim načinom ne proizvode se značajne količine O_3 , jer se O_3 brzo može razgraditi u NO_2 . U prisutnosti reaktivnih ugljikovodika i sunčeve svjetlosti stvaraju se peroksi radikali (RO_2). Peroksi radikali oksidiraju dušikov oksid (NO) u NO_2 bez trošenja molekule O_3 . Ta reakcija omogućuje stalno povećanje koncentracije O_3 . Reakcija se može prikazati formulom: $\text{NO} + \text{RO}_2 \rightarrow \text{NO}_2 + \text{RO}$. (44)

Žarišna područja visokih koncentracija O_3 često se nalaze nizvodno od izvora emisije, zbog vremenskog okvira kemijskih reakcija. U velikim gradovima, poput Los Angelesa, Mexico Citya, ali i u široj regionalnoj razini u područjima zapadne Europe, emisije iz mnogih gradova se kombiniraju i stvaraju vrlo zagađenu atmosferu u kojoj nastaje O_3 , te se vjetrom raspršuje na velike udaljenosti. (44)

Koncentracije O_3 često su niže u gradovima nego u okolnim ruralnim područjima, jer svježja emisija NO iz prometa brzo reagira s O_3 i razgrađuje ga. (44)

Iako O_3 u stratosferi ima zaštitnu ulogu protiv UV zraka, u troposferi O_3 u visokim koncentracijama je štetan te negativno utječe na respiratorni i kardiovaskularni sustav. O_3 ulaskom u respiratorni sustav dolazi do distalnih dijelova pluća, alveola. (45)

U Hrvatskoj, O_3 je dominantan problem u području Istre i Dalmacije u ljetnim mjesecima s obzirom da ovisi o Sunčevu zračenju.

3.1.3. Ugljikov monoksid

CO je plin bez boje, okusa i mirisa koji nastaje nepotpunim izgaranjem goriva koja sadrže ugljik i druge organske spojeve. Glavni izvor CO -a u atmosferi su motorna vozila. CO , naziva se „tihi ubojica“, zbog sposobnosti vezanja za hemoglobin u krvi 200 puta većim afinitetom nego kisik stvarajući karboksihemoglobin. Istiskujući kisik, CO smanjuje kapacitet prijenosa i dostave kisika u tkiva, uzrokujući tkivnu hipoksiju i acidozu. Trovanje CO -om očituje se raznolikim kliničkim simptomima poput glavobolje, vrtoglavice, mučnine, iscrpljenost i drugim simptomima nalik gripi, uzrokuje i poteškoće s disanjem te poremećaj svijesti. Izlaganje velikim količinama CO može biti smrtonosno. Vodeći je uzrok trovanja s letalnim ishodom u svijetu. (46) Preporučena granična vrijednost CO u zraku unutar 24h je 4 mg/m^3 . (38)

3.1.4. Dušikov dioksid

NO₂ je otrovan crvenkasto-smeđi plin, najbitniji od NO_x s najvećim utjecajem na ljudsko zdravlje. NO₂ stvara se pri visokim temperaturama sagorijevanjem goriva. Glavni izvor NO₂ u vanjskom okolišu su promet, industrija i proizvodnja električne energije. U kućanstvu, peći, kamini, plinski štednjaci i pećnice ispuštaju visoke koncentracije NO₂. NO₂ u zraku se spontano proizvodi iz NO. Snažan je oksidans koji u reakciji s vodom proizvodi dušikovu kiselinu i NO. NO₂ važan je atmosferski plin u tragovima zbog svojeg direktnog i indirektnog učinka na zdravlje. NO₂ apsorpcijom sunčevog zračenja, pridonosi slaboj vidljivosti u atmosferi te ima izravnu ulogu u globalnim klimatskim promjenama. NO₂ kao jedan od faktora u fotokemijskim reakcijama dovodi do stvaranja novih zagađivača zraka koje sadrže organske čestice, čestice nitrita i SO₄²⁻. Također, NO₂ važan je i prekursor O₃. NO₂ je zagađivač usko povezan s astmom i drugim respiratornim bolestima. Nakon inhaliranja, otapa se u najdistalnijim dišnim putevima i u alveolama. Preporučeni godišnji prosjek granične vrijednosti NO₂ u zraku godišnje prema WHO je 10 µg/m³. (38)

3.1.5. Sumporov dioksid

SO₂ je otrovan, bezbojan plin oštra mirisa koji predstavlja značajan zagađivač zraka u mnogim dijelovima svijeta. SO₂ nastaje izgaranjem fosilnih goriva posebno u metropolama gdje se ugljen koristi za grijanje u kućanstvu ili u industrijskim postrojenjima s lošom kontrolom izgaranja. SO₂ je jedan od glavnih izvora kiselih kiša. Oksidacija SO₂ na površini čestica u prisutnosti metalnih katalizatora dovodi do stvaranja sumporaste kiseline i H₂SO₄. Neutralizacija amonijakom, dovodi do stvaranja bisulfata i SO₄²⁻. Procesom nukleacije stvaraju se vrlo sitne čestice H₂SO₄, ovo je značajno u procesu formiranja sekundarnih aerosola koji doprinose zagađenju zraka. (38) Glavni zdravstveni problemi koji se povezuju sa emisijom SO₂ vezani su uz respiratorni sustava. SO₂ značajno oštećuje gornji dišni sustav i kožu. Udisanjem SO₂ nadražuju se gornji respiratorni putevi, javljaju se respiratorni simptomi, bronhitis i dolazi do stvaranje sluzi. Budući da nadražuje osjetila i prodire duboko u pluća, SO₂ interferira sa senzornim receptorima i dovodi do bronhokonstrikcije. (45) Preporučena granična vrijednost SO₂ u zraku unutar 24h prema WHO je 40 mg/m³. (38)

3.1.6. Hlapljivi organski spojevi

VOC obuhvaćaju vrlo široki raspon ugljikovodika, halogenata, oksigenata i drugih ugljikovih spojeva koji postoje u atmosferi u obliku para. Postoje različiti izvori VOC-a. Prirodni izvori (šumski požari, vegetacija i životinje) su vodeći izvor VOC-a, ali i ljudsko djelovanje značajno

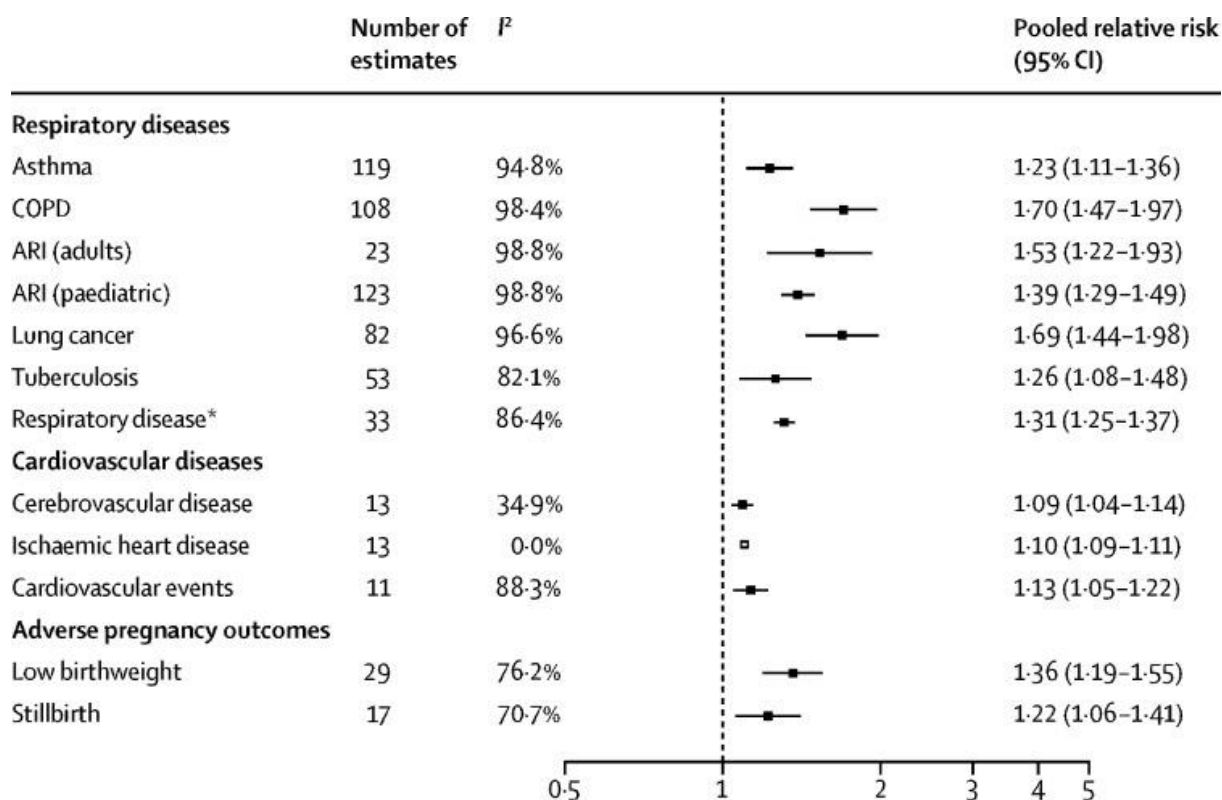
doprinosi emisiji VOC-a. Većina emisije VOC-a dolazi iz industrijskih i poljoprivrednih izvora: Glavni izvor obično dolazi iz curenja iz tlačnih sustava (npr. prirodni plin, metan) ili isparavanja tekućeg goriva poput benzena iz spremnika goriva i vozila. Također, izgaranje fosilnih goriva i procesi spaljivanja uzrokuju emisije sagorijevanje koje sadrže neke neizgorene fragmente goriva koji se ispuštaju u obliku VOC-a. (44)

3.2. Onečišćenje zraka u unutarnjem prostoru

Uz onečišćenja zraka u vanjskom okolišu, značajan rizik za zdravlje predstavlja i onečišćenje zraka u unutarnjem prostoru. Zapadni stil života, kojim živi veliki dio svjetske populacije, doveo je do značajnih promjena u navikama, članovi obitelji sada provode više vremena u svojim domovima ili radnim okruženjima, odnosno dolazi do izolacije obitelji. Prihvaćeno je da urbane obitelji provode oko 80-90% svog vremena u zatvorenim prostorima. Prosječan suvremeni čovjek provede većinu svog vremena u zatvorenom prostoru što može imati negativne posljedice na zdravlje. (45,47)

Na sastav zraka u zatvorenom prostoru utječe nekoliko čimbenika uključujući zagađivače zraka iz vanjskog okoliša, kvalitetu/kvantitetu ventilacijskih sustava te alergene i aktivnosti kao što su pušenje, grijanje i kuhanje. Unutarnje onečišćenje zraka djelomično je određeno kvalitetom vanjskog zraka, ovisno o ventilacijskim sustavima i navikama čišćenja u stanovima. Kvaliteta zraka u kućanstvima može biti 2 do 5 puta lošija od kvalitete zraka u vanjskom okolišu, a za razliku od zraka u vanjskom okolišu, unutarnje onečišćenje zraka nije regulirano zakonom. Neki izvori onečišćenja u unutrašnjem prostoru su duhanski dim, kućna ložišta, dimnjaci, plinske peći, boje i lakovi, sredstva za čišćenje i plijesni. (45,47)

Izlaganjem lošoj kvaliteti zraka u unutarnjem prostoru dovodi do raznih kroničnih nezaraznih bolesti poput moždanog udara, ishemijske bolesti srca, kroničnih opstruktivnih plućnih bolesti i karcinoma pluća. (47) Također, loša kvaliteta zraka u unutarnjem prostoru može izazvati simptome astme, povezane s izloženošću uobičajenim okidačima poput kućne prašine, plijesni i dima cigareta. Odgovor na izlaganje različitim štetnim čimbenicima iz vanjskog i unutarnjeg okoliša temelji se na složenoj interakciji štetnih čimbenika vanjskog, unutarnjeg okoliša i domaćina, te najviše ovisi o genetskim karakteristikama pojedinca. (45)



Slika 6. Relativni rizici za kardiovaskularne, respiratorne i nepovoljne ishode trudnoće povezani s upotrebom zagađujućih goriva i tehnologija. Uočava se kako upotreba zagađujućih goriva i tehnologija povećava rizik od različitih kardiovaskularnih, respiratornih i nepovoljnih ishoda trudnoće. Prema procjeni 119 različitih studija, relativni rizik za astmu kod osoba koje koriste zagađujuća goriva i tehnologije je 1.23 (95% CI 1.11-1.36), odnosno rizik za razvoj astme 23% je veći u ovoj grupi u usporedbi s onima koji ne koriste zagađujuća goriva i tehnologije. Preuzeto iz: Lee KK, Bing R, Kiang J, Bashir S, Spath N, Stelzle D, et al. Adverse health effects associated with household air pollution: a systematic review, meta-analysis, and burden estimation study. *Lancet Glob Health.* (48)

3.2.1. Duhanski dim

Duhanski dim iz okoliša važan je zagađivač zraka u zatvorenom prostoru. Pandemija pušenja predstavlja globalni javnozdravstveni problem i gospodarski problem. Prema podacima WHO-a 1.3 milijarde ljudi su korisnici duhana, od toga 80% korisnika živi u nerazvijenim zemljama i zemljama u razvoju. Svi oblici upotrebe duhanu su štetni i ne postoji sigurna razina izloženosti duhanu. Pušenje cigareta je najčešći oblik upotrebe duhana u cijelom svijetu. Ostali duhanski proizvodi uključuju duhan za vodenu lulu, cigare, cigarilose, grijani duhan, duhan za motanje i dr. (49)

Duhanski dim sadrži preko 7000 različitih kemijskih sastojaka, od kojih je za najmanje njih 250 poznato da su štetne te za njih 69 da uzrokuju rak. Duhan je odgovoran za smrt više od 8

milijuna ljudi godišnje. Više od 7 milijuna tih smrtnih slučajeva posljedica je izravne uporabe duhana, dok je oko 1.3 milijuna posljedica izloženosti nepušača duhanskom dimu. Za nepušača koji živi s pušačem izloženost je jednaka otprilike 1% onog od aktivnog pušenja 20 cigareta dnevno (na temelju nikotina u plazmi). Duhanski dim, iako nevidljiv i bez mirisa, može se zadržati u zraku do pet sati, stavljajući izložene riziku od raka pluća, kroničnih bolesti dišnog sustava i smanjenju funkcije pluća. (49) Pušenje duhana utječe na astmu na različitim razinama i dobro je poznat promjenjivi čimbenik rizika za kontrolu i pogoršanje simptoma. Pasivno pušenje ima važnu ulogu u razvoju astme. Djeca su često pasivni pušači zbog udisanja duhanskog dima kada se nalaze u sredini gdje se puši. Brojne meta-analize i istraživanja pokazala su da pušenje majke tijekom trudnoće je čimbenik rizika za pojavu zvižduka i razvoj astme u djece, osobito u prvim godinama života. Nadalje, uočeno je da kod baka koje su pušile za vrijeme trudnoće s majkom, se povećava rizik od astme kod unuka, neovisno o pušačkom statusu majke, što ukazuje na transgeneracijski utjecaj prenatalne izloženosti duhanskom dimu na razvoj astme. (50)

3.2.2. Kućna ložišta, plinske peći, plijesni

Prema podacima WHO-a, skoro 3 milijarde ljudi (otprilike trećina svjetske populacije) koristi neispravne i zagađujuće peći na kerozin, biomasu (drvo, životinjski izmet, otpad od usjeva) i ugljen za kuhanje i grijanje, što stvara značajno zagađenje zraka u kućanstvima (PM_x, CO, NO) te uzrokuje visoku prevalenciju respiratornih bolesti. Većina te populacije živi u nerazvijenim zemljama i zemljama u razvoju. Postoji velika razlika u dostupnosti korištenja čistih alternativa kuhanja između ruralnih i urbanih područja. U 2021. godini samo 14% ljudi u urbanom području se oslanjalo na zagađujuća goriva i tehnologije, u usporedbi s 49% stanovništva ruralnog područja. Izloženost unutarnjem onečišćenju zraka je posebno visoka kod žena i djece, koji najviše vremena provode u blizini kućnog ognjišta. (47)

Izgaranje biomase značajno pridonosi onečišćenju zraka u zatvorenim prostorima u zemljama u razvoju s posljedičnim štetnim učincima na zdravlje. Uređaji za grijanje u stambenim zgradama mogu uvelike pridonijeti PM_x-u okolišu, posebice u ruralnim sredinama gdje je većina tih izvora grijanja stara i neispravna. Komisija za sigurnost potrošačkih proizvoda procjenjuje da se u SAD-u trenutno koristi gotovo 9 milijuna peći na drva. Procjene doprinosa izgaranja drva kvaliteti okolnog zraka mogu uvelike varirati. U zajednicama s visokim udjelom kućanstava koje koriste drva za grijanje, dim od drva može činiti 80-90% koncentracija PM_x. U EU, procjenjuje se da će kućne peći na drva biti dominantan izvor PM_{2,5} iz okoline, na koji će otpadati 38% svih emisija do 2020. U kohortnim studijama, kod pacijenata s astmom

pokazalo se da povećana razina PM₁₀ i PM_{2,5} u zatvorenom prostoru je povezana s povećanjem teških napadaja astme, respiratornih simptoma, upotrebe lijekova za astmu i posjeta bolničkim odjelima hitne pomoći. (50)

Plinski grijači bez dimnjaka glavni su izvor NO₂, HNO₃ i CO u zatvorenom prostoru, a također mogu emitirati formaldehid i proizvoditi vodenu paru. Izloženost plinskim uređajima ili NO₂ u zatvorenom prostoru također se povezuje s astmom i pogoršanjem simptoma astme kod djece i odraslih. Pronađena je pozitivna povezanost između izloženosti NO₂ u zatvorenim prostorima i egzacerbacija astme. (50)

Nedostatak pristupa električnoj energiji za više od 750 milijuna ljudi prisiljava kućanstva da se oslanjaju na zagađujuće uređaje i goriva. Kerozinske lampe najčešće su sredstvo koje se koristi za rasvjetu u kućanstvima koji nemaju pristup struji ili im je opskrba električnom energijom neadekvatna ili financijski nepriuštiva, a koristi ih 1.2 milijardi ljudi. Takve kerozinske lampe ispuštaju visoke razine PM_{2,5} i drugih zagađivača te predstavljaju rizik od požara. Kerozin se često kupuje i pohranjuje u plastičnim bocama, zbog čega su mala djeca u opasnosti od pijenja goriva, što dovodi do brojnih slučajeva trovanja. (47,51)

Plijesan u unutarnjim prostorima može biti čimbenik rizika za astmu. Nekoliko vrsta, kao što su *Aspergillus fumigatus* i *versicolor*, *Penicillium* spp ili *Cladosporium sphaerospermum*, *herbarum* i *cladosporioides*, pokazuju izraženiji tropizam za unutarnje prostore. (50)

4. EPIDEMIOLOŠKI PODATCI UTJECAJA ONEČIŠĆENJA ZRAKA NA LJUDSKO ZDRAVLJE

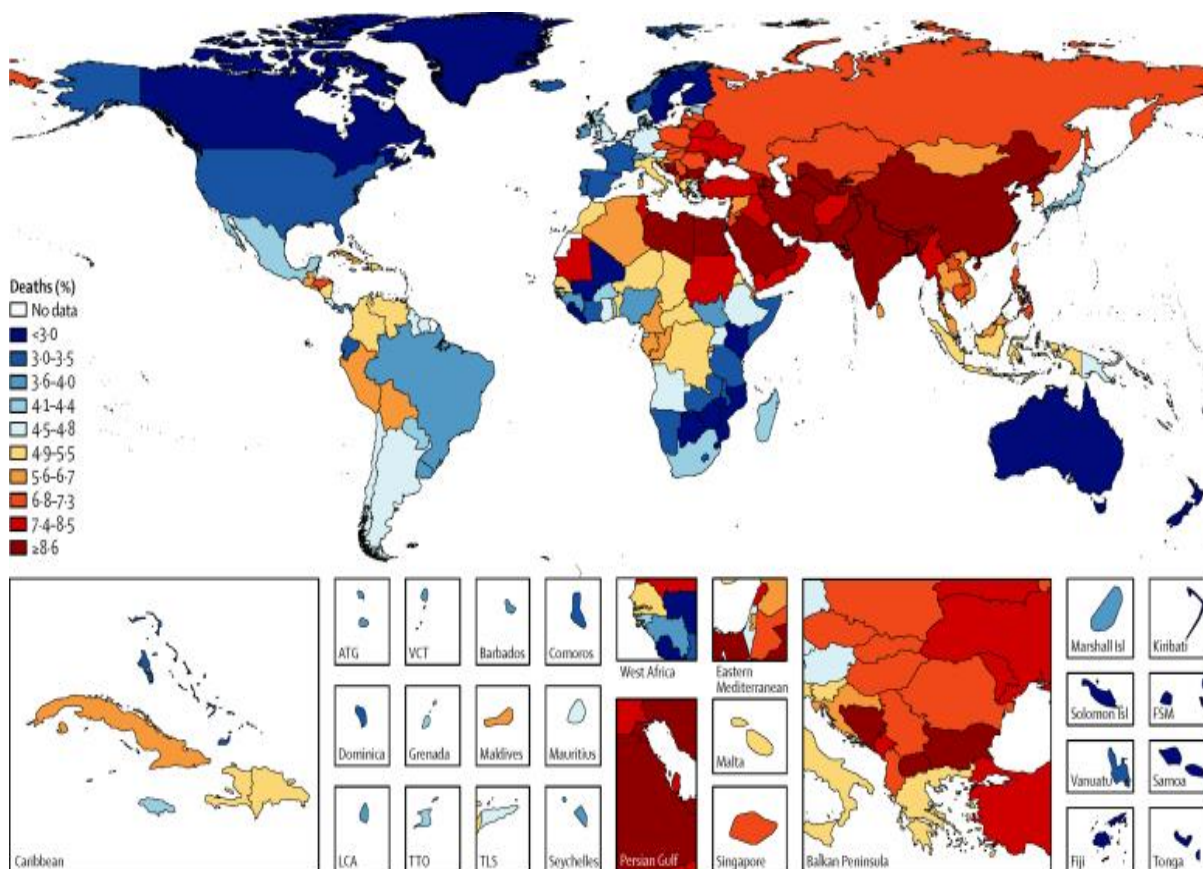
Onečišćenje zraka jedan je od vodećih ekoloških rizika za ljudsko zdravlje. Prema WHO, u 2019. godini, 99% svjetske populacije živjelo je u područjima gdje nisu bile zadovoljene razine smjernica WHO-a za kvalitetu zraka. Onečišćenje zraka, prozvano i „nevidljivi ubojica“, odgovorno je za gotovo 7 milijuna preuranjenih smrti svake godine, od toga onečišćenje zraka u vanjskom okolišu odgovorno je za 4.2 milijuna smrti. Stanovnici nerazvijenih zemalja i zemalja u razvoju disproporcionalno su izloženi teretu vanjskog onečišćenja zraka pri čemu se 89% smrti događa u tim područjima. Najveće opterećenje bolešću i smrti zagađenjem zraka je u regijama jugoistočne Azije i zapadnog Pacifika. Onečišćenje zraka drugi je najveći čimbenik rizika za kronične nezarazne bolesti. Prema procjeni WHO-a, u 2019. godini, oko 37% preuranjenih smrti povezanih s onečišćenja vanjskog zraka bilo je uzrokovano ishemijskom

bolesti srca i moždanog udara, 18% i 23% zbog kronične opstruktivne plućne bolesti i akutnih infekcija donjeg respiratornog trakta te 11% smrti uslijed raka pluća. Nadalje, rastući broj dokaza utemeljenih istraživanjima ukazuje da zdravstveni učinci onečišćenja zraka uključuju preuranjene porode i nisku porođajnu težinu djeteta, astmu te kognitivne i neurološke poremećaje, dokazujući da onečišćenje zraka ostavlja utjecaj na cijelo naše tijelo, a ne samo pluća. Onečišćenje zraka u unutarnjem prostoru odgovorno je za 3.2 milijuna smrti godišnje, uključujući skoro 240 000 smrti djece mlađih od 5 godina. (1)

Onečišćenje zraka je zabrinjavajući čimbenik rizika za globalni morbiditet i mortalitet te igra posebnu ulogu u mnogim respiratornim stanjima. Za procjenu sveukupnog štetnog utjecaja zagađenja zraka na zdravlje ljudi koristimo koncept globalnog opterećenja bolešću. GBD opisuje utjecaj zdravstvenog ishoda mjeren pokazateljima, tj. mortalitetom i morbiditetom. Mjera kojom se kvantificira GBD je DALY. Na taj način se u jednom pokazatelju, DALY-u, uračunava i utjecaj mortaliteta i morbiditeta. (52) Onečišćenje zraka uzrokovalo je i više od 100 milijuna izgubljenih godina života, odnosno DALY-a. (53)

Dugoročna izloženost PM_{2.5} doprinijela je 4.2 milijuna smrti i gubitku 100 milijuna DALY-a, što predstavlja 7.6% ukupnih smrtnih slučajeva i 4.2% DALY-a u svijetu. Smrti pripisive dugotrajnoj izloženosti PM_{2.5} u 2015. su se značajno razlikovali između zemalja. (Slika 7) U 2015, PM_{2.5} bio je peti čimbenik rizika globalne smrti i šesti faktor rizika za DALY među faktorima rizika uključenim u GBD. Smrtnost od kardiovaskularnih bolesti (ishemijske bolesti srca i cerebrovaskularnih bolesti) čini većinu smrtnih slučajeva i DALY-a koji se povezuju s zagađenjem zraka PM_{2.5}. (53) Prema izvješću EEA u 2021. godini u 40 europskih zemalja, 293 000 smrti pripisuju se izloženosti koncentracijama PM_{2.5} iznad smjernica WHO-a (5 µg/m³). Od šest specifičnih bolesti koje se povezuje s izloženosti PM_{2.5}; najveće opterećenje bolesti ima ishemijska bolest srca (759 303 DALY), a slijede je moždani udar, šećerna bolest, kronična opstruktivna bolest pluća, rak pluća i astma. U slučajevima ishemijske bolesti srca i raka pluća, mortalitet je odgovoran za 99% ukupnog opterećenja bolesti, dok je morbiditet mnogo relevantniji kod ostale četiri bolesti predstavljajući 20% za moždani udar, 24% za dijabetes melitus, 50% za kroničnu opstruktivnu bolest pluća i 99% za astmu. Iz ovih podataka jasno je vidljivo da je bitno razmotriti utjecaj specifične bolesti na morbiditet kako bi se izbjeglo podcjenjivanje ukupnog utjecaja onečišćenja zraka na zdravlje. (52) Liu i sur. (54), nedavno su objavili istraživanje o učincima dnevne izloženosti PM na dnevnu smrtnost u 652 gradova iz 24 zemalja ili regija. Dnevna smrtnost povećavala se za 0,68% za svakih 10 µg/m³ povećanja koncentracije PM_{2.5}. Specifična smrtnost za respiratorne bolesti još je veći pojedinačni rizik.

Povećanje koncentracije PM_{2.5} za svakih 10 µg/m³ dovelo je do povećanja dnevne smrtnosti od respiratornih bolesti za 0.74%, što je veći postotak od sveukupne smrtnosti i smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti. (54)



Slika 7. Smrti pripisive onečišćenju PM u okolišu u 2015. Najveći postotak smrti pripisive onečišćenju PM bile su u južnoj i istočnoj Aziji. U visoko razvijenim zemljama postotak pripisivih smrti je manji od postotka u zemljama u razvoju i nerazvijenim zemljama. Preuzeto iz: Cohen AJ, Brauer M, Burnett R, Anderson HR, Frostad J, Estep K, et al. Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the Global Burden of Diseases Study 2015. Lancet Lond Engl. 2017 May 13;389(10082):1907–18 (53)

Prema izvješću EEA 69 000 smrti pripisuje se izloženosti koncentracijama NO₂ iznad 10 µg/m³ prema WHO smjernicama. Izlaganje NO₂ povezuje se sa tri specifične bolesti od kojih najveći utjecaj na zdravlja ima dijabetes melitus s 314 574 DALY-a, slijedi moždani udar (204.723 DALY) i astma (115 452 DALY). Procijenjena ukupna opterećenost bolesti za NO₂ je gotovo 4 puta manja nego za PM_{2.5}. (52)

U slučaju prizemnog O₃, prema EEA 27 000 smrti pripisuje se kratkotrajnoj izloženosti koncentracijama O₃ iznad 70 µg/m³. Opterećenje bolešću procjenjuje se pomoću pokazatelja

„bolnički prijem zbog respiratornih bolesti“. Procijenjeno je da je u 2021. u 41. europskoj zemlji primljeno oko 16 000 odraslih osoba u dobi od 65 godina ili više. (52) Europski projekt (eng. A European Approach, APHEA 2) koji se bavi akutnim učincima koncentracija O_3 u okolišu na smrtnost, zabilježio je dnevne koncentracije O_3 u usporedbi s dnevnim brojem smrtnih slučajeva iz različitih europskih gradova u razdoblju od 3 godine. Tijekom toplog razdoblja godine uočeno povećanje koncentracije O_3 povezano je s povećanjem dnevnog broja umrlih (0,33%), osobito broja respiratornih smrti (1,13%). Tijekom zime nije primijećen nikakav učinak. (55)

Onečišćenje zraka u kućanstvu zbog korištenja krutog goriva bilo je odgovorno za skoro 3 milijuna smrti i gotovo 90 milijuna DALY-a. (53)

5. UČINCI ONEČIŠĆENJA ZRAKA U VANJSKOM OKOLIŠU NA POGORŠANJE I RAZVOJ ASTME

Mnoga istraživanja do sada pokazuju jasnu povezanost između kratkotrajne izloženosti onečišćenju zraka u vanjskom okolišu i različitih ishoda astme, uključujući povećanu pojavu simptoma i egzacerbacija u osoba oboljelih od astme, povećan broj posjeta hitnim službama i hospitalizacija, te smanjenje plućne funkcije. (50,56–59) U izloženih bolesnika povećana je potrošnja lijekova za astmu, astma je lošije kontrolirana, a povećana je i smrtnost od posljedice astme. (Tablica 1, Slika 8) (60,61) Prema nekoliko meta-analiza onečišćivači u atmosferi poput $PM_{2.5}$ i PM_{10} , NO_2 , NO , NO_x i O_3 , povezani su s hospitalizacijom ili pogoršanjem simptoma u djetinjstvu. Novijim istraživanjima utvrđena je poveznica onečišćenja zraka i povećane prevalencije i incidencije astme u djece. (62–65) Unatoč ograničenim dostupnim podacima, sve je više i dokaza o mogućem utjecaju dugotrajnog izlaganja onečišćenja zraka u vanjskom okolišu na razvoj astme u odrasloj dobi.

Budući da onečišćenje zraka nastaje djelovanjem više plinovitih komponenti, nije uvijek moguće jasno odrediti koji se učinak može pripisati kojoj tvari. Zato se u istraživanjima često promatra utjecaj ukupnog onečišćenja koje dolazi iz istog izvora, na primjer onečišćenje zraka uzrokovano prometom (eng. Traffic related air-pollution, TRAP), kojeg čine komponente $PM_{2.5}$, PM_{10} , NO_2 i crni ugljen. (50)

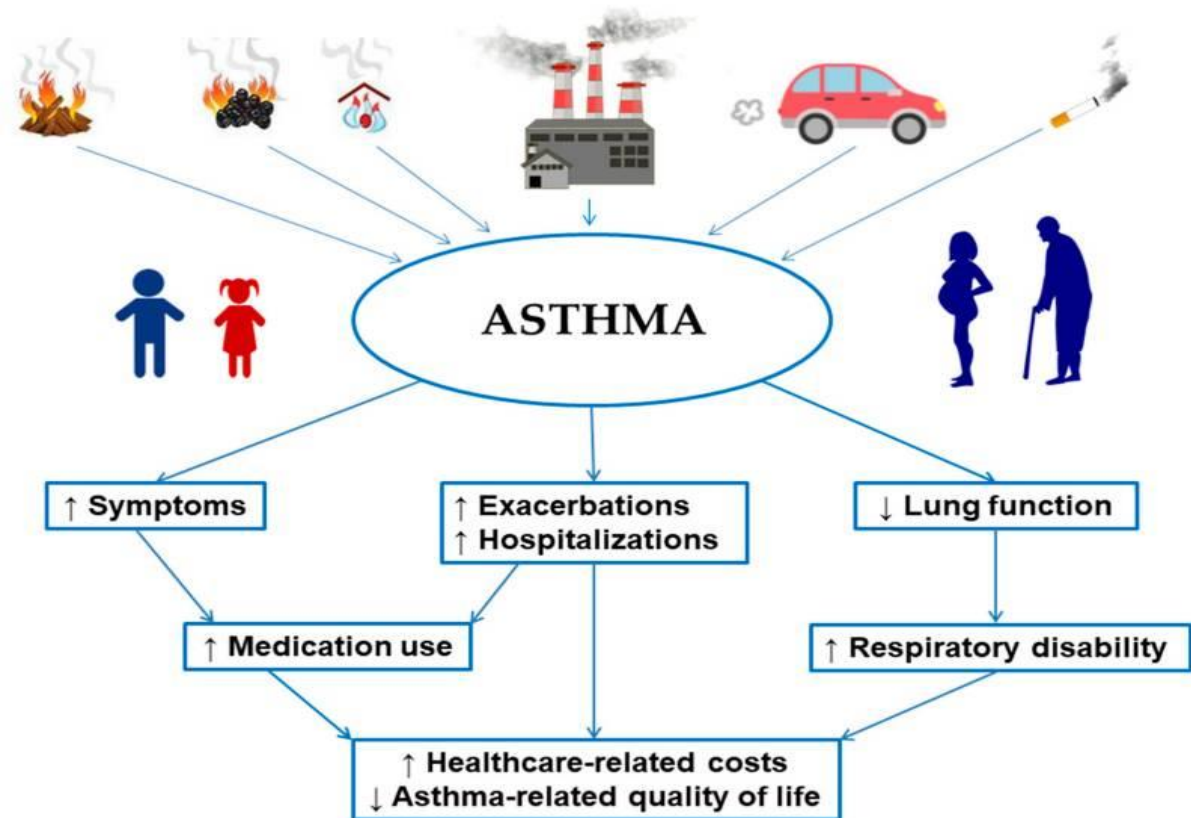
Pacijenti s astmom posebno su osjetljivi na izloženost onečišćenom zraku. Mnoge epidemiološke studije koje pokazuju da O_3 , SO_2 , NO_2 i PM_x mogu dovesti do egzacerbacije

astme. Orellano i sur. (58), u meta-analizi 22 studije među 208 objavljenih radova između 2000. i 2016. pokazali su značajnu povezanost glavnih zagađivača O₃ (Omjer izgleda, eng. Odds ratio, OR: 1.032), NO₂ (OR: 1.024), CO (OR: 1.045) i PM_{2,5} (OR: 1.028) s umjerenim i teškim egzacerbacijama astme koje zahtijevaju odlazak u hitnu službu i/ili hospitalizaciju. U pedijatrijskoj podgrupi, također je dokazana povezanost egzacerbaciji astme s NO₂, SO₂ i PM_{2,5}. (58) Anenberga i sur. (66), procijenili su da se diljem svijeta 9-23 milijuna godišnjih posjeta hitnoj službi zbog pogoršanja simptoma astme može pripisati O₃ i 5-10 milijuna PM_{2,5}, što predstavlja 8-20% odnosno 4-9% godišnjeg broja posjeta na razini svijeta. (66) Shin i sur. (57), retrospektivnom analizom podataka prikupljenih od 2005. do 2015. godine 618 epizoda egzacerbacija astme utvrdili su povezanost koncentracija O₃ ljeti i zimi s egzacerbacijom astme u odraslih pacijenata, također nađena je povezanost i za koncentraciju SO₂ u proljeće i ljeto te NO₂ u zimu. Analize sezonskih odnosa između koncentracije O₃ i egzacerbacije astme utvrdile su da se 63.2% epizode egzacerbacije dogodile tijekom ljeta kada su koncentracije O₃ dan prije egzacerbacije bili značajno više od kontrolnim danima, dok je u zimskom periodu vrijednost bila 51%. Ti nalazi su konzistentni sa prethodnim istraživanjima koji ukazuju da zagađenje atmosfere značajno doprinosi zdravstvenim problemima kod astmatičara, uključujući povećane stope hospitalizacije i posjetima hitnih službi zbog astme. (57) Retrospektivna kohortna studija Kuiper i sur. (67), analizom podataka 3248 sudionika iz norveških i švedskih centara u studiji „Respiratory Health in Northern Europe, Spain and Australia (RHINESSA)“, utvrdili su da izloženost NO₂, PM₁₀ i O₃ u djetinjstvu, adolescenciji i odrasloj dobi je povezana s povećanim rizikom od astmatskih napadaja (OR između 1,29 za NO₂ u vremenskom prozoru od 10 do 18 godine i 2,25 za doživotnu izloženost O₃) (67)

Neki zagađivači zraka povezani su s razvojem astme neovisno o njihovom izvoru. Prema jednoj studiji, izloženost PM_{2,5} u zraku bila je značajno povezana s povećanim brojem posjeta hitnoj službi zbog astme, a učinak je bio neovisan o izvoru PM_{2,5}. (68) Analiza 3520 slučajeva akutne egzacerbacije astme pokazala je pozitivnu povezanost s koncentracijom PM_{2,5} u vanjskom zraku, a povezanost je ostala značajna nakon prilagodbe za druge plinovite zagađivače. (69).

Dobro je poznato da su djeca osjetljivija na štetne učinke zagađenja zraka nego odrasli. Budući da njihova pluća i imunološki sustav nisu u potpunosti razvijeni, djeca dišu više zraka po jedinici tjelesne težine. Nadalje, njihovi periferni dišni putevi su anatomski manji nego kod odraslih, tako da upala rezultira relativno većom opstrukcijom dišnih puteva. Osim toga, djeca su izloženija zagađenju zraka nego odrasli uglavnom zato što provode više vremena na otvorenom i imaju višu razinu fizičke aktivnosti. (57) U djece je pronađena povezanost između

izloženosti NO₂, SO₂ i PM_{2.5} i egzacerbacija astme, kao i između svih onečišćivača u vanjskom okolišu i prijema u bolnicu. (50) Meta-analiza 26 studija provedenih u cijelom svijetu otkrila je povećanje od 4.8% u riziku od posjeta hitnoj službi i prijema povezanih s astmom među djecom koja su bila izložena kratkoročnim porastima PM_{2.5} iznad 10 µg/m³, s većim učincima u Europi i Sjevernoj Americi nego u Aziji. (70) U kohortnoj studiji, izloženost onečišćenju zraka (NO₂, PM₁₀ i PM_{2.5}) od rođenja pa nadalje je povezana s poremećenom funkcijom pluća u 6.-mjesečne dojenčadi, uključujući smanjeni FEV_{0.5} i FVC te povećanu minutnu ventilaciju. Studija upućuje i upozorava da relativno niske razine onečišćenja zraka, odnosno sama izloženost onečišćenju može negativno utjecati na funkciju pluća u dojenčadi s mogućim dugoročnim posljedicama. (71)



Slika 8. Opterećenje zagađivača zraka na ishode astme i njihov socioekonomski učinak. Preuzeto iz: Tiotiu AI i sur. Impact of Air Pollution on Asthma Outcomes. Int J Environ Res Public Health. 2020 Aug 27;17(17):6212. (50)

Posljednjih godina, novijim istraživanjima utvrđena je poveznica onečišćenja zraka i povećane prevalencije i incidencije astme, posebice u djece i adolescenta. Manje dokaza postoji za odrasle. (56,72) U longitudinalnoj studiji, analizom 3678 sudionika iz prospektivne nizozemske

studije „Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy“ (PIAMA), pronađena je značajno veća incidencije astme do dobi od 20 godina među sudionicima s većom izloženosti NO₂, PM₁₀ i PM_{2,5} na adresi stanovanja. Izloženost onečišćenju zraka, osobito prometnog onečišćenja u ranoj životnoj dobi može imati dugoročne posljedice za razvoj astme, jer je povezana s povećanim rizikom od razvoja astme kroz djetinjstvo i adolescenciju do rane odrasle dobi. (73) Ranija meta-analiza Europske studije kohorti za učinke onečišćenja zraka (eng. The European Study of Cohorts for Air Pollution Effects, ESCAPE), nije pronašla statistički značajnu povezanost između prevalencije astme i onečišćenja zraka u dječjoj dobi. (74) Međutim, ponovnom analizom ovih kohorti utvrđeno je da rizik od pojave astme do dobi od 14 do 16 godine se povećavao s povećanjem izloženosti NO₂ (OR 1.13, 95% CI: 1.02-1.25) i PM_{2,5} (OR 1.29, 95% CI: 1.00-1.66). (75) Nedavna meta-analiza opservacijskih epidemioloških studija objavljenih između 1999. i 2016. pokazala je povezanost između zagađenja u prometu, odnosno crnog ugljena, NO₂, PM_{2,5}, PM₁₀, i rizika za razvoj astme u djetinjstvu, s OR u rasponu od 1,03 (95%CI: 1,01-1,05) do 1,08 (95% CI:1,03-1,14) ovisno o vrsti analiziranog onečišćivača. (76) Nadalje, pozitivnu povezanost između perinatalne izloženosti onečišćenju zraka i incidencije astme tijekom predškolskih dobi utvrđeno je u velika populacijska kohortna studija. (77) Također, kohortna studija koja uključuje 184 604 djece rođene između 2004. i 2011. u Tajvanu pokazala je da su i prenatalna i postnatalna izloženost zagađivačima zraka, s posebnim naglaskom na PM_{2,5}, povezana s razvojem astme u kasnijoj dobi. (78) Sve veće spoznaje važnosti izloženosti onečišćenju zraka u ranoj životnoj dobi u razvoju astme u djetinjstvu može sugerirati da je prozor osjetljivosti na pojavu astme zbog onečišćenja zraka u djetinjstvu, a ne u odrasloj dobi.

Izloženosti onečišćenja u zraku tijekom cijelog životnog vijeka u razvoju astme u odrasloj dobi još uvijek nije u potpunosti razjašnjena. Poznato je da kratkotrajna izloženost onečišćenju zraka ima štetne učinke među pacijentima s astmom, no nejasno je je li dugotrajna izloženost onečišćenju zraka uzrok astme u odrasloj dobi. Velika 15- godišnja populacijska retrospektivna kohortna studiji, pratila je sve odrasle osobe stanovnike Ontarija, između 35 i 85 godina starosti, od 2001 do dijagnoze KOPB-a ili astme, smrti, prekida zdravstvenog osiguranja u Ontariju ili do kraja studije u 2015. godini. Studija je pokazala da svaki interkvartilni porast PM_{2,5}, NO₂ i O₃ i O_x su povezani s 3-7% većom incidencijom KOPB-a u odraslih u Ontariju. Za razliku od toga, nije pronađena pozitivna povezanost prethodne izloženosti ovim zagađivačima s povećanom incidencijom astme. (79) Slično tome, velika prospektivna kohorta Studija o zdravlju medicinski sestara u Sjedinjenim Američkim Državama nije pronašla povezanost

između 4-godišnje prosječne izloženosti PM_{2.5} i dijagnoze astme u odrasloj dobi. (80) Suprotno ovim istraživanjima, Europska studija kohorti za učinke onečišćenja zraka (eng. The European Study of Cohorts for Air Pollution Effects, ESCAPE), koja je u periodu od 10 godina pratila više od 23 000 odraslih diljem Europe, uključujući 1257 slučajeva astme, pokazuje pozitivnu povezanost izloženosti svim mjernim zagađivačima (NO₂, PM_{2.5}) osim s PM₁₀ s incidencijom astme. Međutim, ESCAPE studija ne daje čvrste dokaze o ulozi onečišćenja zraka iz okoline u incidenciji astme kod odraslih. (81) U studiji s preko 600 000 sudionika iz tri velike europske kohortne studija, HUNT3 (Norveška), Lifelines (Nizozemska) i UK Biobank (Velika Britanija), Cai i sur. (82) ustanovili su također statistički značajnu povezanost između dugotrajne izloženosti PM₁₀ u vanjskom okolišu s povećanjem prevalencije astme tijekom života od 12.8% u odraslih u zapadnoj Europi.

Dostupni dokazi jasno pokazuju da je dugotrajna izloženost onečišćenom zraku uzrok astme u djetinjstvu, ali podatci koji ukazuju na utjecaj onečišćenja zraka i na razvoj astme u odrasloj dobi ostaju nedostatni te su potrebna daljnja, pažljivije strukturirana istraživanja kako bi se ta poveznica potvrdila. (83,84)

Tablica 1. Učinci pojedinih komponenti onečišćenja zraka u oboljelih od astme. Tablica prikazuje kako najznačajnije sastavnice onečišćenja zraka negativno utječu na simptome, egzacerbacije, broj hospitalizacija, plućnu funkciju i kvalitetu života u oboljelih od astme. Prilagođeno iz izvora: Tiotiu AI i sur. Impact of Air Pollution on Asthma Outcomes. Int J Environ Res Public Health. 2020 Aug 27;17(17):6212. (50)

| Zagađivač | Simptomi astme | Egzacerbacija astme | Hospitalizacija zbog astme | Plućna funkcija | Kvaliteta života |
|-------------------|----------------|---------------------|----------------------------|-----------------|------------------|
| PM ₁₀ | ↑ | ↑ | ↑ | ↓ | ↓ |
| PM _{2.5} | ↑ | ↑ | ↑ | ↓ | ↓ |
| O ₃ | - | ↑ | ↑ | ↓ | ↓ |
| NO ₂ | ↑ | ↑ | ↑ | ↓ | ↓ |
| SO ₂ | ↑ | ↑ | ↑ | ↓ | ↓ |
| CO | - | ↑ | - | - | ↓ |

6. UČINCI ONEČIŠĆENJA ZRAKA U UNUTARNJEM PROSTORU NA POGORŠANJE I RAZVOJ ASTME

Za razliku od brojnih istraživanja utjecaja onečišćenja zraka u vanjskom prostoru na ishode astme, puno je manje istraživanja o utjecaju onečišćenja zraka u unutarnjem prostoru na astmu. Onečišćenje zraka u zatvorenom prostoru, uglavnom zbog duhanskog dima, kuhanja i grijanja na zagađujuća goriva mogu uzrokovati pogoršanje simptoma i egzacerbaciju u osoba oboljelih od astme, povećanu prevalenciju od astme u dječjoj i odrasloj dobi. (Tablica 2)

Pasivno pušenje ima važnu ulogu u razvoju astme. Međutim, interakcija gena i okoliša je važna je za učinke onečišćenja zraka na razvoj astme. Nedavno je pokazano da u genetskih osjetljivih dojenčadi na astmu je i veća osjetljivost na onečišćenje zraka. (85) Genetske osobine koje utječu na rizik od razvoja astme zbog izlaganja pasivnom pušenju pokazane su u djece koja su sudjelovala u istraživanju „Cincinnati Childhood Allergy and Air Pollution Study“. Utvrđeno je da varijacije u genu N-acetiltransferaze 1 (eng. N-Acetyltransferase 1, NAT1) su modificirale rizik od razvoja astme kod djece izložene pasivnom pušenju. (86) Sistematični pregled literature i meta-analiza pokazuju pozitivnu povezanost između pušenja majke u trudnoći i rizika za razvoj zvižduka i astme u djece, osobito u prvoj godini života. (87,88) Burke i sur. (87), u meta-analizi 79 radova, utvrdili su da izloženost prenatalnom i postnatalnom pasivnom pušenju je povezana s 30 do 70% povećanim rizikom na incidenciju zvižduka te 21% do 85% povećanja incidencije astme, s najvećim učinkom prenatalnog pušenja majke na razvoj astme u djece do dobi do dvije godine (OR 1.85). Analiza podataka 10 860 sudionika pet europskih kohortnih studija rođenih iz projekta „Mechanisms of the Development of Allergy (MeDALL)“ pokazala je da pušenje majke tijekom trudnoće je povezano s 19% povećanjem rizika za razvoj astme te pušenje tijekom dojenačke dobi korelira s 15% povećanjem rizika razvoja astme do dobi od 14 do 16 godina. (89) Izloženost pasivnom pušenju tijekom trudnoće i dojenčadi osim što je povezana s razvojem astme, povezana je s lošom kontrolom astme i težim egzacerbacijama tijekom djetinjstva. Wang i sur. (90), utvrdili su da u djece s astmom koja su izložena pasivnom pušenju imala su dvostruko veću vjerojatnost da će biti hospitalizirana zbog egzacerbacije astme nego u djeca s astmom koja nisu izložena pasivnom pušenju. Izloženost pasivnom pušenju također je bila značajno povezana posjetama hitnoj službi, simptomima zviždanja i nižim omjer FEV1 i FVC. Zanimljivo je da bi izloženost pasivnom pušenju mogla izazvati epigenetske promjene s transgeneracijskim posljedicama na pojavu astme, što bi impliciralo vrlo dugoročan učinak pušenja duhana na zdravlje dišnog sustava. Od epigenetskih promjena,

uočene su povezanosti između metilacije DNA na lokusima koji su prethodno bili povezani s in utero izloženošću duhanskom dimu i ishoda povezanih s razvojem astme. (91) Nedavna studija pokazala je da i pušenje očeva prije 15. godine njihove djece povećalo rizik od razvoja astme kod njihovih potomaka, što ukazuje na učinak očevog pušenja u preadolescentnom razdoblju na sljedeću generaciju. Također, u istoj studiji uočeno je da pušenje bake, neovisno o majčinom pušačkom statusu, je povezano s razvojem astme u unuka. (92) Početne studije provedene od Europske zajednice o respiracijskom zdravlju („European Community Respiratory Health Survey, ECRHS) u različitim europskim zemljama nisu donijele konačan zaključak o ulozi izloženosti pasivnom pušenju na razvoj astme kod odraslih. (93) Suprotno tome, kasnije studije sugerirale su veći rizik za razvoj astme u odrasloj dobi kod pacijenata izloženih duhanskom dimu. Slično tome, nedavna studija ECRHS-a pronašla je povezanost između izloženosti pasivnom pušenju i liječničke dijagnoze astme te slabije kontrole astme u odraslih, ali nije primijećen učinak na funkciju pluća. (93,94)

Izloženost visokim razinama PM iz izgaranja drveta ili NO₂ emitiranog iz aparata za kuhanje i grijanje na plin, povezani s pogoršanjem simptoma astme, visokom stopom egzacerbacije, zajedno s negativnim učinkom na funkciju pluća. (95) Ti učinci najviše su uočljivi kod osjetljivijih skupina, u djece i starijih osoba s astmom. Djeca izložena dimu biomase od kuhanja imaju češće simptome teške astme, koja se razlikuju ovisno o spolu jer je rizik od simptoma povezanih s astmom veći u muške djece (96) . Brojna istraživanja pokazuju pozitivnu povezanost izloženosti NO₂ od kuhanja s prirodnim plinom s većim rizikom od egzacerbacija astme. (97–99)

Izloženost nekim plijesnima, poput *Aspergillus fumigatus*, *Aureobasidium pullulans*, *Stachybotrys chartarum*, *Alternaria alternata*, *Cladosporium cladosporioides*, *Cladosporium herbarum* i *Epicoccum nigrum*, povezuje se s razvojem teške astme. Nekontrolirana astma uočena je kod muškaraca, ali ne i u žena, što ukazuje na mogući spolnu osjetljivost. (50)

Tablica 2. Učinci onečišćenja u zatvorenom prostoru na astmu prema njihovim izvorima. Tablica prikazuje kako dim cigarete, grijanje na plin i drvo i kuhanje na drvo i ugljen djeluju na simptome, egzacerbaciju, hospitalizaciju, upotrebu lijekova za astmu i funkciju pluća. Prilagođeno iz izvora: Tiotiu AI i sur. Impact of Air Pollution on Asthma Outcomes. Int J Environ Res Public Health. 2020 Aug 27;17(17):6212.(50)

| Izvor | Simptomi astme | Egzacerbacija astme | Hospitalizacija | Upotreba lijekova na astmu | Plućna funkcija |
|--------------------------|----------------|---------------------|-----------------|----------------------------|-----------------|
| Dim cigarete | | | | | |
| Aktivno pušenje | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↓ |
| Pasivno pušenje | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↓ |
| Izvor iz grijanja | | | | | |
| Drvo | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↓ |
| Plin | ↑ | ↑ | - | - | ↓ |
| Dim od kuhanja | | | | | |
| Drvo | ↑ | - | - | - | - |
| Ugljen | ↑ | | | | ↓ |
| Plijesan | ↑ | ↑ | - | - | - |

7. PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZAM NEPOVOLJNOG DJELOVANJA ONEČIŠĆENJA ZRAKA U BOLESNIKA S ASTMOM

Patofiziološki mehanizmi djelovanja onečišćenja zraka u bolesnika s astmom još uvijek nisu dovoljno poznati i intenzivno se istražuju u nadi da će nam bolje razumijevanje omogućiti smanjenje njihovog utjecaja i razvoj metoda zaštite bolesnika i zdravih pojedinaca. Glavni mehanizmi koji povezuju onečišćenje zraka i astmu uključuju stimulacija epitela dišnih putova i upalnih stanica, odnosno poticanje nastanka upale, povećanje oksidativnog stresa u dišnom sustavu pojedinca, reakcije respiratornih refleksa, promjena odgovora imunološkog sustava, povećanje osjetljivosti na alergene i epigenetičke modifikacije. (43,100)

Epitel dišnih puteva respiratorne sluznice, koja služi kao mehanička i imunološka barijera, prvi je kontakt između zagađivača zraka i dišnog sustava. Epitelne stanice dišnih putova povezane su čvrstim spojevima i izlučuju sluz, obrambene peptide domaćina i antioksidanse, te izražavaju urođene imunološke receptore, koji se mogu aktivirati inhaliranjem stranih tvari i patogena. (36) Prilikom izlaganja onečišćenju, zagađivači zraka narušavaju obrambenu funkciju epitela dišnog puta putem nekoliko mehanizama uključujući poremećaj integriteta epitela, unosom čestica, aktivacijom Toll-like receptora, nukleotidovezujući oligomerizacijskih receptora (eng. Nucleotid-binding Oligomerization Domain, NOD-receptori), receptora čimbenika rasta i indukcije oksidativnog stresa. Aktivacija ovih receptora dovodi do aktivacije nuklearnog faktora kappa B (eng. nuclear factor Kappa-B, NF- κ B) koji dovodi do ekspresije proinflamatornih citokina. Ti citokini uključuju IL-1B, IL-6 i IL-8, koji su povezani s tipičnim urođenim odgovorima makrofaga i neutrofila, ali i IL-33, IL-25 i TSLP, koji su važni inicijatori tip 2 odgovora dendritičkih stanica koje dalje migriraju u medijastinalni limfni čvor, induciraju Th2 odgovor (stečeni imunosni odgovor) i ILC2. (Slika 9) (100)

Oksidativni stres je jedan od bioloških mehanizama za koji se smatra da može objasniti povezanost onečišćenja zraka u vanjskom okolišu i astme. Nakon izlaganja određenim zagađivačima, neutrofil migriraju i dolaze u dišni put gdje počinju proizvoditi reaktivne kisikove spojeve (eng. reactive oxygen species, ROS) koji potiču upalu epitelnih stanica, hiperreaktivnost dišnih putova i ozljedu pluća. Zagađivači mogu imati izravno djelovanje proizvodnjom slobodnih kisikovih radikala i difuzijom s površine dišnih putova ili neizravno putem mehanizma aktivacije upale.

Neki zagađivači poput O₃ i SO₂ mogu djelovati kao adjuvansi i utjecati na proizvodnju nekih citokina (TSLP) u epitelnim stanicama dišnih putova koji potiču fenotipsku diferencijaciju Th2 i Th17 te povećava se proizvodnja IgE. Nadalje, ponavljajuće izlaganje O₃ aktivira ILC2 i neatopijski fenotip astme (84)

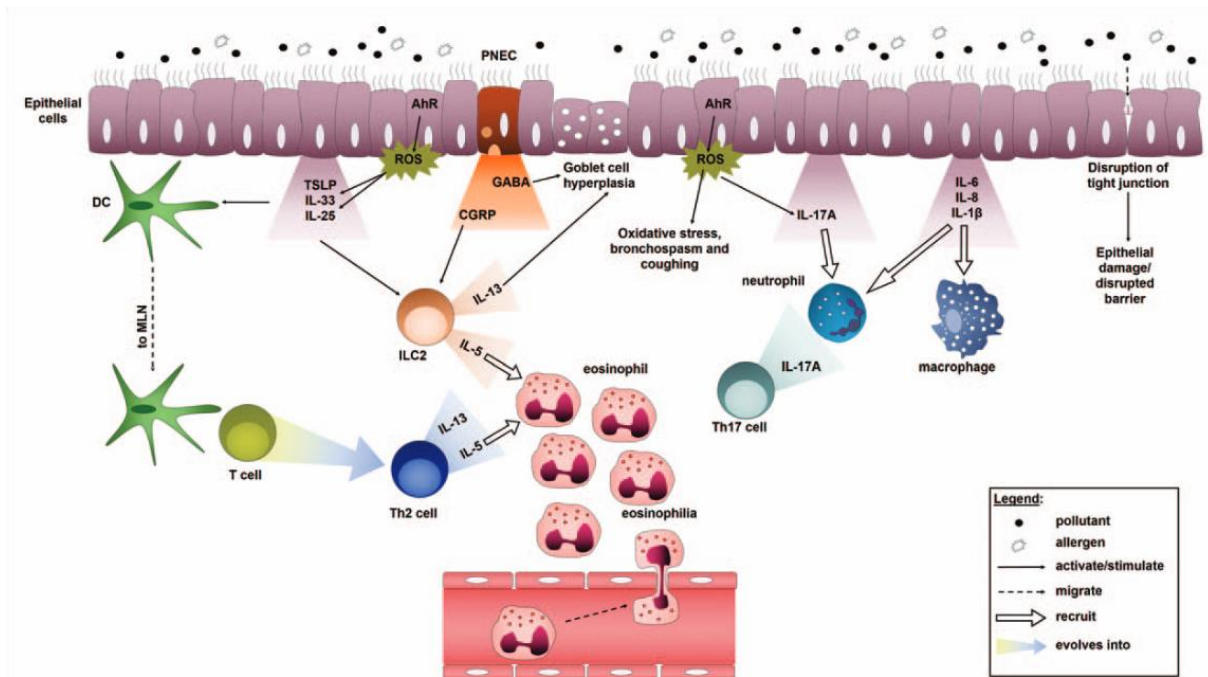
Stanično i međustanično oštećenje učinit će tkivo podložnim prodoru i djelovanju različitih patogena, u prvom redu virusa, i alergena koji su najčešći provocirajući čimbenici za nastanak egzacerbacije astme. Oksidativni stres moga bi utjecati na odgovor međustanične adhezijske molekule 1 (eng. intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) na infekciju rinovirusima u epitelnim stanicama sluznice. Uočeno je da istovremeno izlagane epitelne stanice dišnih puteva rinovirusima i NO₂ može izazvati sinergističku uzlaznu regulaciju ICAM-1 te dovesti do pretjeranog odgovora imunskog sustava na patogen. Dostupni podaci pokazuju da bi oksidativni polutanti (NO₂ ili O₃) mogli u epitelnim stanicama respiratorne sluznice zaraženih rinovirusom mogli amplificirati stvaranje proupalnih citokina. (50)

Predisponirajući čimbenik rizika koji pridonosi ozljedi dišnog puta uzrokovano zagađivačima u zraku je i atopija. Obrnuto, zagađivači u zraku mogu povećati senzibilizaciju i odgovor na inhalirajući alergen u pojedinaca s astmom. Takav adjuvantni učinak dokazan je za O₃, NO₂ i SO₂. Smatra se da mehanizmi koji pojačavaju senzibilizaciju pojedinca na aeroalergen zagađivačima zraka uključuju veće taloženje alergena vezanih za čestice u dišnim putevima, propusnost epitela zbog oksidativnog stresa i mogući izravni adjuvantni učinak. (56)

Važno je razumjeti da su odgovori na onečišćenje zraka različiti te da neće jednako djelovati u svih zdravih pojedinaca i osoba oboljelih od astme. Učinci će biti izraženiji u genetski predisponiranih pojedinaca. Genetske varijacije utječu na funkciju i osjetljivost epitelne stanice. Romieu i sur. (101), istraživali su odnose između polimorfizma u dva gena uključenih u oksidativni stres, glutathion S-transferazu M1 (eng. glutathione S-transferases M1, GSTM1) i P1 (eng. glutathione S-transferases P1, GSTP1) i respiratornih simptoma i funkcije pluća kao odgovor na O₃ među astmatičarima u djetinjstvu. Proučavano je ukupno 151 dijete s astmom koji su sudjelovali u randomiziranom kliničkom pokusu suplementacije vitamina antioksidansa. Utvrdili su da djeca s astmom s GSTM1 i GSTP1, su podložniji djelovanju O₃ u razvoju astme, od osoba s drugim polimorfizmom. (101)

Osim genetskih, važnu ulogu u posredovanju učinaka onečišćenja zraka imaju i epigenetski mehanizmi (metilacija DNA, modifikacija histona i interferencija ribonukleinskom kiselinom, RNA). Sve je više dokaza da metilacija DNA je uključena u razvoj astme, a pokazalo se i da

izlaganje onečišćivačima u zraku dovodi do promjena u DNA metilaciji na citozin-gvanin dinukleotidu (eng. cytosine-guanine dinucleotide, CG). (100) Zhang i sur. (102), usporedbom DNA metilacije u nazalom epitelu 29 braće i sestara (u dobi od 5 do 18 godina) koji se razlikuju po dijagnozi astme, utvrdili su da su dvije CG regije (cg14830002 i cg23602092) su različito metilirane u zdravih i pacijenata s astmom, a također su povezana i s onečišćenjem zraka uzrokovanih prometom. U Frensu, Kalifornija, mjesto s vrlo velikim onečišćenjem zraka, kod pacijenata s astmom pronađena je izražena hipermetilacija u Foxp3 promotoru i intronima IL-10. Štoviše, metilacija u Foxp3 je povezana s izloženošću PM_{2.5}, NO₂ i CO. (103) Također, izražena hipermetilacija lokusa Foxp3 dovodi do supresije regulatornih T limfocita i pomicanja ravnoteže imunološkog odgovora u smjeru Th2 staničnog odgovora, važno u patogenezi astme. (104) Ovo područje vrlo je kompleksno i zahtjevno za istraživanje na humanim modelima, stoga će biti potrebno dulje vrijeme i brojna dodatna istraživanja da steknemo veće razumijevanje mehanizama na koje onečišćenje zraka uzrokuje učinke prepoznate u opservacijskim studijama. (105)



Slika 9. Ilustrativni prikaz učinaka zagađivača zraka na urođeni i stečeni imunološki odgovor u astmi. Preuzeto iz: Bontinck A, Maes T, Joos G. Asthma and air pollution: recent insights in pathogenesis and clinical implications. *Curr Opin Pulm Med.* siječanj 2020.;26(1):10–9. (100)

8. JAVNOZDRAVSTVENA PREVENCIJA

DJELOVANJA-

Unatoč spoznaji da ne postoji sigurna razina zagađivača u zraku i da izloženost i koncentracijama ispod graničnih vrijednosti koje preporučuje WHO utječe na zdravlje, još je dug put do smanjenja emisija na prihvatljivu razinu. Učinkovite mjere za poboljšanje kvalitete zraka potrebno je provoditi i planirati na globalnoj, nacionalnoj, lokalnoj i individualnoj razini. Intervencijama na svim razinama, mogli bismo utjecati na poboljšanje kvalitete života i ishode milijuna ljudi oboljelih od astme, ali i zdravih pojedinaca.

8.1. Globalna prevencija

Na globalnoj razini treba težiti smanjenju emisija štetnih plinova i čestica, donošenjem politika u području energije, prometa i mobilnosti, industrije i poljoprivrede. Promjene politika su najučinkovitije mjere za smanjenje onečišćenja. Dok djelovanja pojedinih građana mogu samo u maloj mjeri ublažiti zagađenje zraka, veće promjene životnog stila na razini populacije uglavnom su rezultat intervencija politike. Djelovanje na tako širokoj razini zahtijeva angažman cjelokupne međunarodne zajednice, ali i određeno vrijeme prilagodbe novim uvjetima. (93) EU rješava problem onečišćenja zraka utvrđivanjem graničnih vrijednosti koncentracija onečišćujućih tvari u zraku koji ljudi udišu i normi za izvore emisija onečišćujućih tvari. EU ulaže napore u smanjenje emisija onečišćujućih tvari vođenjem stroge politike o kvaliteti zraka. Godine 1980. Direktivom 80/779/EZ prvi su put utvrđene granične vrijednosti EU-a za koncentracije SO₂. Nakon toga donesene su i druge direktive kojima se obuhvatilo više onečišćujućih tvari u zraku. Direktiva o kvaliteti zraka iz 2008. godine temelj je politike EU za čisti zrak jer se njome utvrđuju granične vrijednosti za koncentracije onečišćujućih tvari u zraku koji udišemo. Ove direktive također definiraju zajedničke metode praćenja, procjene i informiranja javnosti o kvaliteti zraka u EU. U 2022. godini EU predložila je ažuriranje direktive o kvaliteti zraka s ciljem približavanja standarda kvalitete zraka EU-a smjernicama WHO-a. Europska komisija u 2021. godine usvojila je Akcijski plan EU-a pod nazivom „Prema nultom onečišćenju zraka, vode i tla.“ za ostvarenje Europskog zelenog plana. U tu je svrhu Europska komisija donijela ključni dokument „Akcijski plan EU-a za postizanje nulte stope onečišćenja“ s ciljem da do 2030. godine se smanje preuranjene smrti uzrokovane finim česticama za 55% u usporedbi s razinama iz 2005. te dugoročnim ciljem da do 2050. nema značajnijih utjecaja na zdravlje. U dokumentu se nalaze jasne smjernice za izgradnju čisteg, pravednijeg i održivijeg europskog gospodarstva. Direktiva o nacionalnim obvezama smanjenja

emisije postavlja obaveze na razini zemalja za države članice i EU-a za smanjenje emisije za pet onečišćivača zraka: NO_x, ne- metanske VOC, SO₂, amonijak i PM_{2.5}. (35)

U Hrvatskoj u području zaštite okoliša i bioraznolikosti postoji više strateško-planskih za postizanje nulte stope onečišćenja zraka vode i tla, jedan od njih je i „Program kontrole onečišćenja zraka za razdoblje od 2020. do 2029. godine.“ (106)

Nadalje, zamjena fosilnih goriva i okretanje obnovljivim i čistim izvorima energije te potpuno postupno ukidanje ugljena u industriji, nužna je prekretnica u planu za „eco-friendly“ gospodarstvo. EU je nedavno izdao novu direktivu za ograničavanje emisije određenih onečišćujućih tvari poput NO, NO₂, SO₂, PM i žive za postrojenja za izgaranje. (93)

Još jedna važna direktiva EU je i Direktiva 2014/40/EU, poznata kao Direktiva o duhanskim proizvodima koja je donesena 3. travnja 2014. godine. Hrvatska, kao država članica EU, provodi Zakon o ograničavanju uporabe duhanskih i srodnih proizvoda, štiteći tako zdravlje ljudi, osobito djece na javnim mjestima koja imaju malo ili nemaju kontrolu nad zrakom koji udišu. Zabranom pušenja u zatvorenim javnim prostorima uspjeli smo postići korak unaprijed za zdravlje populacije.

8.2. Lokalna prevencija

Na lokalnoj razini, može se djelovati razvojem prometne infrastrukture koja će omogućiti učinkovitiji javni prijevoz i sigurno putovanje za bicikliste i pješake. Na taj način smanjuje se upotreba motornih vozila, odnosno smanjuje se emisija stakleničkih plinova.

Edukacija bolesnika s astmom važna je strategija na lokalnoj razini za smanjenje utjecaja onečišćenja zraka na ishode astme. Mjere poput upotrebe N95 maski za lice kod visokih koncentracija onečišćenja u zraku, prelazak s korištenja motornih vozila na vožnju bicikla i hodanje, odabir ruta s malo prometa, održavanje sustava za filtraciju zraka u automobilu, vožnja sa zatvorenim prozorima i korištenje unutarnje cirkulaciju zraka te informiranje o lokalnoj kvaliteti zraka korisne su u kontroli astme. (107) Bolesnicima s astmom preporuča se živjeti na barem 300 metara udaljenosti od velikih prometnica, jer će se koncentracija čestica i plinova u zraku djelomično smanjiti na toj udaljenosti. (56) Nadalje, u vrijeme povećanih koncentracija onečišćenja u zraku, sezone peludi (kod pacijenata alergičnih na pelud), velikih prometnih gužvi ili toplih dana, pacijenti s astmom trebali bi izbjegavati izlazak iz doma i boravak u vanjskim prostorima. U tom pogledu, javni regionalni alarmi koji bi u određenim danima upozoravali na potencijalno štetne koncentracije onečišćenja u zraku mogli bi biti od velike

pomoći. također, peludni kalendari, dnevnici alergija i ostali zdravstveni alati mogu pomoći u planiranju aktivnosti na otvorenom, kontroli i praćenju simptoma. Adekvatno i redovito prozračivanje stanova i filtracija zraka u zatvorenom prostoru može spriječiti rast plijesni i smanjiti koncentracije NO₂. (93)

Zaključno, štetni učinci onečišćenja zraka na ljudsko zdravlje uvelike se mogu spriječiti pravovremenim provođenjem djelotvornih mjera i zakona. Političke intervencije jedini su način da se postignu velika poboljšanja na razini populacije. Svi ovi napori ključni su koraci na putu do čistog zraka i na kraju do prevencije astme i drugih kroničnih respiratornih stanja.

9. ZAHVALE

Prije svega zahvaljujem se svojoj mentorici, doc.dr.sc. Mariji Gomerčić Palčić na svom trudu i savjetima tijekom izrade ovog diplomskog rada, ali i na znanju i iskustvu koje sam stekla tijekom vremena provedenog na kliničkoj nastavi iz Interne medicine.

Najveće hvala mojim roditeljima Ivanu i Vesni, sestri Jani i bratu Petru koji su uvijek bili tu za mene i najveća podrška tijekom cijelog školovanja te zajedno sa mnom se veselili i slavili svaki položen ispit. Moj je uspjeh ujedno i vaš.

Hvala mojim bakama, Nenici i Katarini, koje su se veselile svakom mom položenom ispitu još više nego ja i velikodušno nagrađivale moje uspjehe. Hvala dedama, Peri i Stevici, na velikoj podršci. Hvala tetama, bratićima, sestričnima i ostalim članovima obitelji na podršci.

Posebno hvala i mojem dečku Krešimiru koji je sa strpljenjem slušao moje drame prije ispita, koji me uvijek smirivao, ohrabrivao, uljepšao studiranje i bio velika podrška da s lakoćom napišem diplomski i završim fakultet.

Hvala i mojim prijateljicama Ani, Jani, Silviji, Aneji, Luciji, Katji, Lari i Tei koje su uvijek imale razumijevanja za moje učenje, nisu nikad zamjerile što sam zbog učenja morala propustiti druženja i što su se veselile svakom mom uspjehu. Hvala i svim mojim prijateljima i kolegama koji su bili tu za mene tijekom studiranja i s kojima sam provela najljepše trenutke.

Hvala i mojim životnim mentoricama i prijateljicama Petri i Klari koje su uvijek imale najbolje savjete za polaganje ispita i zbog kojih mi je studiranje bilo puno lakše i bezbolnije.

Na kraju, veliko hvala i mojoj StEPP obitelji na svim lijepim trenutcima, stečenom znanju, vještinama i motivaciji da uvijek nastojim usavršiti svoje znanje i vještine te biti dobar liječnik.

10. LITERATURA

1. Ambient (outdoor) air pollution [Internet]. [citirano 07. lipanj 2024.]. Dostupno na: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ambient-\(outdoor\)-air-quality-and-health](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ambient-(outdoor)-air-quality-and-health)
2. Global Initiative for Asthma - GINA [Internet]. [citirano 09. svibanj 2024.]. 2024 GINA Main Report. Dostupno na: <https://ginasthma.org/2024-report/>
3. Asthma management guidelines of the Croatian respiratory society Croatian Medical Association and the Croatian thoracic society. Liječnički Vjesn [Internet]. 27. srpanj 2023. [citirano 13. svibanj 2024.];145(5–6). Dostupno na: <https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr/pdf/5-6-2023/LV-145-161.pdf>
4. Subbarao P, Mandhane PJ, Sears MR. Asthma: epidemiology, etiology and risk factors. CMAJ Can Med Assoc J. 27. listopad 2009.;181(9):E181–90.
5. Willemsen G, Beijsterveldt TCEM van, Baal CGCM van, Postma D, Boomsma DI. Heritability of Self-Reported Asthma and Allergy: A Study in Adult Dutch Twins, Siblings and Parents. Twin Res Hum Genet. travanj 2008.;11(2):132–42.
6. Subbarao P, Becker A, Brook JR, Daley D, Mandhane PJ, Miller GE, i ostali. Epidemiology of asthma: risk factors for development. Expert Rev Clin Immunol. 01. siječanj 2009.;5(1):77–95.
7. Sibbald B, Horn ME, Gregg I. A family study of the genetic basis of asthma and wheezy bronchitis. Arch Dis Child. svibanj 1980.;55(5):354–7.
8. Holgate ST. Genetic and environmental interaction in allergy and asthma. J Allergy Clin Immunol. prosinac 1999.;104(6):1139–46.
9. Ober C. Asthma Genetics in the Post-GWAS Era. Ann Am Thorac Soc. ožujak 2016.;13(Suppl 1):S85–90.
10. Kuruvilla ME, Vanijcharoenkarn K, Shih JA, Lee FEH. Epidemiology and risk factors for asthma. Respir Med. 01. ožujak 2019.;149:16–22.
11. Moffatt MF, Kabesch M, Liang L, Dixon AL, Strachan D, Heath S, i ostali. Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma. Nature [Internet]. 26. srpanj 2007. [citirano 16. svibanj 2024.]; Dostupno na: <http://deepblue.lib.umich.edu/handle/2027.42/62682>
12. Granell R, Henderson AJ, Timpson N, St. Pourcain B, Kemp JP, Ring SM, i ostali. Examination of the relationship between variation at 17q21 and childhood wheeze phenotypes. J Allergy Clin Immunol. 01. ožujak 2013.;131(3):685–94.
13. Yang IV, Pedersen BS, Liu A, O'Connor GT, Teach SJ, Kattan M, i ostali. DNA methylation and childhood asthma in the inner city. J Allergy Clin Immunol. 01. srpanj 2015.;136(1):69–80.

14. Liang L, Willis-Owen SAG, Laprise C, Wong KCC, Davies GA, Hudson TJ, i ostali. An epigenome-wide association study of total serum immunoglobulin E concentration. *Nature. travanj* 2015.;520(7549):670–4.
15. Haahtela T, Holgate S, Pawankar R, Akdis CA, Benjaponpitak S, Caraballo L, i ostali. The biodiversity hypothesis and allergic disease: world allergy organization position statement. *World Allergy Organ J.* 31. siječanj 2013.;6(1):3.
16. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ.* 18. studeni 1989.;299(6710):1259–60.
17. Irnell L, Kiviloog J. Bronchial asthma and chronic bronchitis in a Swedish urban and rural population. With special reference to prevalence, respiratory function and socio-medical condition. *Scand J Respir Dis Suppl.* 1968.;66:1–86.
18. Gerrard JW, Geddes CA, Reggin PL, Gerrard CD, Horne S. Serum IgE levels in white and metis communities in Saskatchewan. *Ann Allergy. kolovoz* 1976.;37(2):91–100.
19. Riedler J, Braun-Fahrlander C, Eder W, Schreuer M, Waser M, Maisch S, i ostali. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *The Lancet.* 06. listopad 2001.;358(9288):1129–33.
20. Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma — present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol. siječanj* 2015.;15(1):57–65.
21. Lin SC, Shi LS, Ye YL. Advanced Molecular Knowledge of Therapeutic Drugs and Natural Products Focusing on Inflammatory Cytokines in Asthma. *Cells.* 05. srpanj 2019.;8(7):685.
22. Pelaia C, Paoletti G, Puggioni F, Racca F, Pelaia G, Canonica GW, i ostali. Interleukin-5 in the Pathophysiology of Severe Asthma. *Front Physiol.* 17. prosinac 2019.;10:1514.
23. Sieck GC, Dogan M, Young-Soo H, Osorio Valencia S, Delmotte P. Mechanisms underlying TNF α -induced enhancement of force generation in airway smooth muscle. *Physiol Rep.* 11. rujan 2019.;7(17):e14220.
24. Martinez-Gonzalez I, Steer CA, Takei F. Lung ILC2s link innate and adaptive responses in allergic inflammation. *Trends Immunol.* 01. ožujak 2015.;36(3):189–95.
25. Martín-Orozco E, Norte-Muñoz M, Martínez-García J. Regulatory T Cells in Allergy and Asthma. *Front Pediatr.* 23. svibanj 2017.;5:117.
26. Program NAE and P, Asthma TEP on the D and M of. Section 2, Definition, Pathophysiology and Pathogenesis of Asthma, and Natural History of Asthma. U: Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma [Internet]. National Heart, Lung, and Blood Institute (US); 2007 [citirano 17. svibanj 2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7223/>
27. Fireman P. Understanding Asthma Pathophysiology. 2003.;24(2).
28. Asthma | New England Journal of Medicine [Internet]. [citirano 18. svibanj 2024.]. Dostupno na:

https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM200102013440507?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed

29. Stevenson DD, Szczeklik A. Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 01. listopad 2006.;118(4):773–86.
30. Fahy JV, Liu J, Wong H, Boushey HA. Cellular and Biochemical Analysis of Induced Sputum from Asthmatic and from Healthy Subjects. *Am Rev Respir Dis*. svibanj 1993.;147(5):1126–31.
31. Rodriguez-Roisin R. Acute severe asthma: pathophysiology and pathobiology of gas exchange abnormalities. *Eur Respir J*. 01. lipanj 1997.;10(6):1359–71.
32. The Global Asthma Report 2022. *Int J Tuberc Lung Dis*. 25. studeni 2022.;26(1):1–104.
33. Wang Z, Li Y, Gao Y, Fu Y, Lin J, Lei X, i ostali. Global, regional, and national burden of asthma and its attributable risk factors from 1990 to 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Respir Res*. 23. lipanj 2023.;24(1):169.
34. Rezultati projekta EUROSTAT “Morbidity Statistics” – Podaci za Hrvatsku [Internet]. [citirano 14. svibanj 2024.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/periodicne-publikacije/rezultati-projekta-eurostat-morbidity-statistics-podaci-za-hrvatsku/>
35. Air pollution [Internet]. [citirano 23. svibanj 2024.]. Dostupno na: <https://www.who.int/health-topics/air-pollution>
36. Huff RD, Carlsten C, Hirota JA. An update on immunologic mechanisms in the respiratory mucosa in response to air pollutants. *J Allergy Clin Immunol*. 01. lipanj 2019.;143(6):1989–2001.
37. What are the WHO Air quality guidelines? [Internet]. [citirano 27. svibanj 2024.]. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/what-are-the-who-air-quality-guidelines>
38. WHO global air quality guidelines: particulate matter (PM2.5 and PM10), ozone, nitrogen dioxide, sulfur dioxide and carbon monoxide [Internet]. [citirano 24. svibanj 2024.]. Dostupno na: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240034228>
39. Bălă GP, Râjnoveanu RM, Tudorache E, Motișan R, Oancea C. Air pollution exposure—the (in)visible risk factor for respiratory diseases. *Environ Sci Pollut Res*. travanj 2021.;28(16):19615–28.
40. Karagulian F, Belis CA, Dora CFC, Prüss-Ustün AM, Bonjour S, Adair-Rohani H, i ostali. Contributions to cities’ ambient particulate matter (PM): A systematic review of local source contributions at global level. *Atmos Environ*. 01. studeni 2015.;120:475–83.
41. Adamkiewicz G, Liddie J, Gaffin JM. The Respiratory Risks of Ambient/Outdoor Air Pollution. *Clin Chest Med*. prosinac 2020.;41(4):809–24.
42. Europe’s air quality keeps improving but pollution levels are still unsafe in many areas [Internet]. 2024 [citirano 13. lipanj 2024.]. Dostupno na: <https://www.eea.europa.eu/en/newsroom/news/europes-air-quality-keeps-improving>

43. Tolić E, Lampalo M, Štajduhar A, Popović-Grle S, Darapi D, Karamarković-Lazarušić N, i ostali. ONEČIŠĆENJE ZRAKA I ASTMA. *Acta Med Croat.* 2023.;
44. World Health Organization, urednik. Air quality guidelines: global update 2005: particulate matter, ozone, nitrogen dioxide, and sulfur dioxide. Copenhagen, Denmark: World Health Organization; 2006. 484 str.
45. Chatkin J, Correa L, Santos U. External Environmental Pollution as a Risk Factor for Asthma. *Clin Rev Allergy Immunol.* veljača 2022.;62(1):72–89.
46. Types of pollutants [Internet]. [citirano 02. lipanj 2024.]. Dostupno na: <https://www.who.int/teams/environment-climate-change-and-health/air-quality-and-health/health-impacts/types-of-pollutants>
47. Household air pollution [Internet]. [citirano 03. lipanj 2024.]. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/household-air-pollution-and-health>
48. Lee KK, Bing R, Kiang J, Bashir S, Spath N, Stelzle D, i ostali. Adverse health effects associated with household air pollution: a systematic review, meta-analysis, and burden estimation study. *Lancet Glob Health.* 15. listopad 2020.;8(11):e1427–34.
49. Tobacco [Internet]. [citirano 04. lipanj 2024.]. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>
50. Tiotiu AI, Novakova P, Nedeva D, Chong-Neto HJ, Novakova S, Steiropoulos P, i ostali. Impact of Air Pollution on Asthma Outcomes. *Int J Environ Res Public Health.* 27. kolovoz 2020.;17(17):6212.
51. Weltgesundheitsorganisation, Weltgesundheitsorganisation, urednici. WHO indoor air quality guidelines: household fuel combustion. Geneva: World Health Organization; 2014. 160 str.
52. Harm to human health from air pollution in Europe: burden of disease 2023 — European Environment Agency [Internet]. [citirano 05. lipanj 2024.]. Dostupno na: <https://www.eea.europa.eu/publications/harm-to-human-health-from-air-pollution/>
53. Cohen AJ, Brauer M, Burnett R, Anderson HR, Frostad J, Estep K, i ostali. Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the Global Burden of Diseases Study 2015. *Lancet Lond Engl.* 13. svibanj 2017.;389(10082):1907–18.
54. Liu C, Chen R, Sera F, Vicedo-Cabrera AM, Guo Y, Tong S, i ostali. Ambient Particulate Air Pollution and Daily Mortality in 652 Cities. *N Engl J Med.* 22. kolovoz 2019.;381(8):705–15.
55. Gryparis A, Forsberg B, Katsouyanni K, Analitis A, Touloumi G, Schwartz J, i ostali. Acute Effects of Ozone on Mortality from the “Air Pollution and Health. *Am J Respir Crit Care Med.* 15. studeni 2004.;170(10):1080–7.
56. Guarnieri M, Balme JR. Outdoor air pollution and asthma. *Lancet.* 03. svibanj 2014.;383(9928):1581–92.

57. Shin SW, Bae DJ, Park CS, Lee JU, Kim RH, Kim SR, i ostali. Effects of air pollution on moderate and severe asthma exacerbations. *J Asthma*. 02. kolovoz 2020.;57(8):875–85.
58. Orellano P, Quaranta N, Reynoso J, Balbi B, Vasquez J. Effect of outdoor air pollution on asthma exacerbations in children and adults: Systematic review and multilevel meta-analysis. *PLoS ONE*. 20. ožujak 2017.;12(3):e0174050.
59. Zheng X yan, Orellano P, Lin H liang, Jiang M, Guan W jie. Short-term exposure to ozone, nitrogen dioxide, and sulphur dioxide and emergency department visits and hospital admissions due to asthma: A systematic review and meta-analysis. *Environ Int*. 01. svibanj 2021.;150:106435.
60. Liu Y, Pan J, Zhang H, Shi C, Li G, Peng Z, i ostali. Short-Term Exposure to Ambient Air Pollution and Asthma Mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. srpanj 2019.;200(1):24–32.
61. El Homsy M, Sclicson S, Huguet D, Dessimond B, Tanno LK, Prud'homme J, i ostali. Association between air pollution levels and drug sales for asthma and allergy in 63 million people in metropolitan France. *J Asthma Off J Assoc Care Asthma*. lipanj 2023.;60(6):1246–54.
62. Bowatte G, Lodge C, Lowe AJ, Erbas B, Perret J, Abramson MJ, i ostali. The influence of childhood traffic-related air pollution exposure on asthma, allergy and sensitization: a systematic review and a meta-analysis of birth cohort studies. *Allergy*. 2015.;70(3):245–56.
63. Zheng X yan, Ding H, Jiang L na, Chen S wei, Zheng J ping, Qiu M, i ostali. Association between Air Pollutants and Asthma Emergency Room Visits and Hospital Admissions in Time Series Studies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 18. rujan 2015.;10(9):e0138146.
64. Gasana J, Dillikar D, Mendy A, Forno E, Ramos Vieira E. Motor vehicle air pollution and asthma in children: A meta-analysis. *Environ Res*. 01. kolovoz 2012.;117:36–45.
65. Barone-Adesi F, Dent JE, Dajnak D, Beevers S, Anderson HR, Kelly FJ, i ostali. Long-Term Exposure to Primary Traffic Pollutants and Lung Function in Children: Cross-Sectional Study and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 30. studeni 2015.;10(11):e0142565.
66. Anenberg SC, Henze DK, Tinney V, Kinney PL, Raich W, Fann N, i ostali. Estimates of the Global Burden of Ambient PM_{2.5}, Ozone, and NO₂ on Asthma Incidence and Emergency Room Visits. *Environ Health Perspect*. 24. listopad 2018.;126(10):107004.
67. Nordeide Kuiper I, Svanes C, Markevych I, Accordini S, Bertelsen RJ, Bråbäck L, i ostali. Lifelong exposure to air pollution and greenness in relation to asthma, rhinitis and lung function in adulthood. *Environ Int*. siječanj 2021.;146:106219.
68. Chi R, Li H, Wang Q, Zhai Q, Wang D, Wu M, i ostali. Association of emergency room visits for respiratory diseases with sources of ambient PM_{2.5}. *J Environ Sci China*. prosinac 2019.;86:154–63.
69. Zuo B, Liu C, Chen R, Kan H, Sun J, Zhao J, i ostali. Associations between short-term exposure to fine particulate matter and acute exacerbation of asthma in Yancheng, China. *Chemosphere*. prosinac 2019.;237:124497.

70. Lim H, Kwon HJ, Lim JA, Choi JH, Ha M, Hwang SS, i ostali. Short-term Effect of Fine Particulate Matter on Children's Hospital Admissions and Emergency Department Visits for Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Prev Med Pub Health*. srpanj 2016.;49(4):205–19.
71. Lundberg B, Gruzieva O, Eneroth K, Melén E, Persson Å, Hallberg J, i ostali. Air pollution exposure impairs lung function in infants. *Acta Paediatr*. rujan 2022.;111(9):1788–94.
72. De Paula Santos¹ U, Abdo Arbex^{2,3} M, Ferreira Braga^{3,4} AL, Futoshi Mizutani⁵ R, Delfini Cançado⁶ JE, Terra-Filho⁷ M, i ostali. Environmental air pollution: respiratory effects. *J Bras Pneumol*. 28. veljača 2021.;e20200267.
73. Gehring U, Wijga AH, Koppelman GH, Vonk JM, Smit HA, Brunekreef B. Air pollution and the development of asthma from birth until young adulthood. *Eur Respir J*. srpanj 2020.;56(1):2000147.
74. Mölter A, Simpson A, Berdel D, Brunekreef B, Custovic A, Cyrus J, i ostali. A multicentre study of air pollution exposure and childhood asthma prevalence: the ESCAPE project. *Eur Respir J*. 01. ožujak 2015.;45(3):610–24.
75. Gehring U, Wijga AH, Hoek G, Bellander T, Berdel D, Brüske I, i ostali. Exposure to air pollution and development of asthma and rhinoconjunctivitis throughout childhood and adolescence: a population-based birth cohort study. *Lancet Respir Med*. prosinac 2015.;3(12):933–42.
76. Khreis H, Kelly C, Tate J, Parslow R, Lucas K, Nieuwenhuijsen M. Exposure to traffic-related air pollution and risk of development of childhood asthma: A systematic review and meta-analysis. *Environ Int*. 01. ožujak 2017.;100:1–31.
77. Sbihi H, Koehoorn M, Tamburic L, Brauer M. Asthma Trajectories in a Population-based Birth Cohort. Impacts of Air Pollution and Greenness. *Am J Respir Crit Care Med*. ožujak 2017.;195(5):607–13.
78. Jung CR, Chen WT, Tang YH, Hwang BF. Fine particulate matter exposure during pregnancy and infancy and incident asthma. *J Allergy Clin Immunol*. lipanj 2019.;143(6):2254-2262.e5.
79. Shin S, Bai L, Burnett RT, Kwong JC, Hystad P, Van Donkelaar A, i ostali. Air Pollution as a Risk Factor for Incident Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma. A 15-Year Population-based Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 01. svibanj 2021.;203(9):1138–48.
80. Fisher JA, Puett RC, Hart JE, Camargo CA, Varraso R, Yanosky JD, i ostali. Particulate Matter Exposures and Adult-onset Asthma and COPD in the Nurses' Health Study. *Eur Respir J*. rujan 2016.;48(3):921–4.
81. Jacquemin B, Siroux V, Sanchez M, Carsin AE, Schikowski T, Adam M, i ostali. Ambient Air Pollution and Adult Asthma Incidence in Six European Cohorts (ESCAPE). *Environ Health Perspect*. lipanj 2015.;123(6):613–21.

82. Cai Y, Zijlema WL, Doiron D, Blangiardo M, Burton PR, Fortier I, i ostali. Ambient air pollution, traffic noise and adult asthma prevalence: a BioSHaRE approach. *Eur Respir J.* siječanj 2017.;49(1):1502127.
83. Jacquemin B, Schikowski T, Carsin AE, Hansell A, Krämer U, Sunyer J, i ostali. The role of air pollution in adult-onset asthma: a review of the current evidence. *Semin Respir Crit Care Med.* prosinac 2012.;33(6):606–19.
84. Thurston GD, Balmes JR, Garcia E, Gilliland FD, Rice MB, Schikowski T, i ostali. Outdoor Air Pollution and New-Onset Airway Disease. An Official American Thoracic Society Workshop Report. *Ann Am Thorac Soc.* travanj 2020.;17(4):387–98.
85. Hüls A, Vanker A, Gray D, Koen N, MacIsaac JL, Lin DTS, i ostali. Genetic susceptibility to asthma increases the vulnerability to indoor air pollution. *Eur Respir J.* 26. ožujak 2020.;55(3):1901831.
86. Brooks CC, Martin LJ, Pilipenko V, He H, LeMasters GK, Lockey JE, i ostali. NAT1 Genetic Variation Increases Asthma Risk in Children with Secondhand Smoke Exposure. *J Asthma Off J Assoc Care Asthma.* ožujak 2021.;58(3):284–92.
87. Prenatal and Passive Smoke Exposure and Incidence of Asthma and Wheeze: Systematic Review and Meta-analysis | Pediatrics | American Academy of Pediatrics [Internet]. [citirano 12. lipanj 2024.]. Dostupno na: <https://publications.aap.org/pediatrics/article-abstract/129/4/735/32393/Prenatal-and-Passive-Smoke-Exposure-and-Incidence?redirectedFrom=fulltext>
88. Silvestri M, Franchi S, Pistorio A, Petecchia L, Rusconi F. Smoke exposure, wheezing, and asthma development: A systematic review and meta-analysis in unselected birth cohorts. *Pediatr Pulmonol.* 2015.;50(4):353–62.
89. Thacher JD, Gehring U, Gruzieva O, Standl M, Pershagen G, Bauer CP, i ostali. Maternal Smoking during Pregnancy and Early Childhood and Development of Asthma and Rhinoconjunctivitis – a MeDALL Project. *Environ Health Perspect.* 12. travanj 2018.;126(4):047005.
90. Wang Z, May SM, Charoenlap S, Pyle R, Ott NL, Mohammed K, i ostali. Effects of secondhand smoke exposure on asthma morbidity and health care utilization in children: a systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* studeni 2015.;115(5):396-401.e2.
91. Joubert BR, Felix JF, Yousefi P, Bakulski KM, Just AC, Breton C, i ostali. DNA Methylation in Newborns and Maternal Smoking in Pregnancy: Genome-wide Consortium Meta-analysis. *Am J Hum Genet.* 07. travanj 2016.;98(4):680–96.
92. Accordini S, Calciano L, Johannessen A, Portas L, Benediktsdóttir B, Bertelsen RJ, i ostali. A three-generation study on the association of tobacco smoking with asthma. *Int J Epidemiol.* 01. kolovoz 2018.;47(4):1106–17.
93. Eguiluz-Gracia I, Mathioudakis AG, Bartel S, Vijverberg SJH, Fuertes E, Comberiati P, i ostali. The need for clean air: The way air pollution and climate change affect allergic rhinitis and asthma. *Allergy.* rujan 2020.;75(9):2170–84.

94. Zhou T, Huang X, Ma J, Zhou Y, Liu Y, Xiao L, i ostali. Association of plasma soluble CD14 level with asthma severity in adults: a case control study in China. *Respir Res.* 2019.;20:19.
95. Institute of Medicine (US) Committee on the Assessment of Asthma and Indoor Air. *Clearing the Air: Asthma and Indoor Air Exposures* [Internet]. Washington (DC): National Academies Press (US); 2000 [citirano 12. lipanj 2024.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK224477/>
96. Oluwole O, Arinola GO, Huo D, Olopade CO. Biomass fuel exposure and asthma symptoms among rural school children in Nigeria. *J Asthma Off J Assoc Care Asthma.* svibanj 2017.;54(4):347–56.
97. Gillespie-Bennett J, Pierse N, Wickens K, Crane J, Howden-Chapman P, Housing Heating and Health Study Research Team. The respiratory health effects of nitrogen dioxide in children with asthma. *Eur Respir J.* kolovoz 2011.;38(2):303–9.
98. Breyse PN, Diette GB, Matsui EC, Butz AM, Hansel NN, McCormack MC. Indoor Air Pollution and Asthma in Children. *Proc Am Thorac Soc.* 01. svibanj 2010.;7(2):102–6.
99. Lin W, Brunekreef B, Gehring U. Meta-analysis of the effects of indoor nitrogen dioxide and gas cooking on asthma and wheeze in children. *Int J Epidemiol.* 01. prosinac 2013.;42(6):1724–37.
100. Bontinck A, Maes T, Joos G. Asthma and air pollution: recent insights in pathogenesis and clinical implications. *Curr Opin Pulm Med.* siječanj 2020.;26(1):10–9.
101. Romieu I, Ramirez-Aguilar M, Siembra-Monge JJ, Moreno-Macías H, Rio-Navarro BE del, David G, i ostali. GSTM1 and GSTP1 and respiratory health in asthmatic children exposed to ozone. *Eur Respir J.* 01. studeni 2006.;28(5):953–9.
102. Zhang X, Biagini Myers JM, Burleson J, Ulm A, Bryan KS, Chen X, i ostali. Nasal DNA methylation is associated with childhood asthma. *Epigenomics.* svibanj 2018.;10(5):629–41.
103. Prunicki M, Stell L, Dinakarparandian D, de Planell-Saguer M, Lucas RW, Hammond SK, i ostali. Exposure to NO₂, CO, and PM_{2.5} is linked to regional DNA methylation differences in asthma. *Clin Epigenetics.* 2018.;10:2.
104. Nadeau K, McDonald-Hyman C, Noth EM, Pratt B, Hammond SK, Balmes J, i ostali. Ambient air pollution impairs regulatory T-cell function in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* listopad 2010.;126(4):845-852.e10.
105. Syed A, Hew K, Kohli A, Knowlton G, Nadeau KC. Air Pollution and Epigenetics. *J Environ Prot.* 2013.;04(08):114–22.
106. Europska komisija usvojila Akcijski plan „Prema nultom onečišćenju zraka, vode i tla“ [Internet]. 2021 [citirano 13. lipanj 2024.]. Dostupno na: <https://www.haop.hr/hr/novosti/europska-komisija-usvojila-akcijski-plan-prema-nultom-oneciscenju-zraka-vode-i-tla>

107. Carlsten C, Salvi S, Wong GWK, Chung KF. Personal strategies to minimise effects of air pollution on respiratory health: advice for providers, patients and the public. *Eur Respir J.* lipanj 2020.;55(6):1902056.

11. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 29. veljače 2000. godine u Zagrebu. Obrazovanje započinjem u Osnovnoj školi Josipa Jurja Strossmayera, a po završetku osnovnoškolskog obrazovanja upisujem V. gimnaziju u Zagrebu koju 2018. godine završavam s odličnim uspjehom. Od šk. god. 2008./2009. do šk. god 2013./2014., istovremeno s osnovnoškolskim obrazovanjem, pohađala sam osnovnu školu za instrument klavir u Glazbenoj školi Vatroslava Lisinskog. Od ak. godine 2014./2015. do ak. god. 2020/2021. pohađala sam i školu francuskog jezika u Alliance Francaise. Položila sam DELF B2 u “Centre International D’Etudes Pedagogiques” 27. veljače 2018.

U akademskoj godini 2018./2019. upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom prve godine studija medicine postajem aktivna članica Udruge StEPP (skraćeno od: Studentska ekipa prve pomoći). Od ak.god. 2020./2021. godine do ak. god.2023./2024. bila sam članica Upravnog odbora Udruge, od toga godinu dana (ak. god. 2022./2023.) obnašala sam dužnost predsjednice Udruge StEPP. Kroz rad Udruge imala sam priliku organizirati, biti instruktor i predavač na brojnim edukacijama Udruge; “Edukacija za niže godine”, “Trauma edukaciju” namijenjene studentima medicine i stomatologije koje se bave tematikom hitne medicine, “Oživljavanje u izvanbolničkoj hitnoj” edukacija na kojoj se uče algoritmi i vještine naprednog održavanja života u izvanbolničkim uvjetima, “KPR/AVD za bruceše”, radionice prve pomoći za laike te edukacije u sklopu projekata u suradnji s brojnim studentskim sekcijama i udrugama. U sklopu aktivnosti Udruge sudjelovala sam u organizaciji i provedbi nacionalne javnozdravstvene kampanje “Oživi me” u suradnji sa Zakladom Hrvatska kuća srca, pod stručnim vodstvom Hrvatskog kardiološkog društva.

U ak. god. 2019./2020. i 2020./2021. bila sam demonstrator na Katedri za fiziku i biofiziku, a u ak. godini 2019./2020. i na katedri za histologiju i embriologiju.

Tijekom fakultetskog obrazovanja slobodno vrijeme provodila sam kao član medicinskog tima na sportskim natjecanjima Unisport Zagreb i CroHoops amaterske košarkaške lige. Također sam kao zamjenik voditelja i član medicinskog tima sudjelovala i na osiguranju sportskih natjecanja STEM games 2022. i STEM games 2023. U srpnju 2023. godine radila sam za Cromedic Assistance kao član medicinskog tima u Teniskom ljetnom kampu.

Sudjelovala sam na brojnim kongresima i znanstveno-stručnim skupovima. Na kongresu “18th Croatian Student Summit (CROSS 18)” sudjelovala sam kao aktivni sudionik, te sam autorica

studentskog sažetka “Trauma step by StEPP”. Također, na kongresu “First International Conference on teaching and learning in medical education” sudjelovala sam kao aktivni sudionik, autorica sam studentskog sažetka “Ready, StEPP, go!”

U ak. god. 2019./2020. dobitnica sam “Jezične stipendije Vlade Francuske Republike u 2022. godini.” Zahvaljujući stipendiji imala sam priliku pohađati mjesec dana “Ljetnu školu francuskog jezika” koju organizira Francophonie na Sveučilištu Cote d'Azur.

Od 2016. godine volonterka sam u Klubu mladih Gradskog društva Crvenog križa Zagreb gdje kroz volontiranje sudjeluje u brojnim humanitarnim i edukacijskim programima s najvećim naglaskom na program prve pomoći. U ljeto 2017. godine bila sam voditelj i animator za djecu branitelja u ljetovališti Vila Rustica u Novom Vinodolskom.