

Čimbenici rizika za razvoj astme

Vlatković, Tomislav

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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:105:763512>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-25**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Tomislav Vlatković

Čimbenici rizika za razvoj astme

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za kliničku imunologiju, pulmologiju i reumatologiju Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice, pod vodstvom doc. dr. sc. Marije Gomerčić Palčić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

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

Popis i objašnjenje kratica korištenih u radu:

A. fumigatus - lat. *Aspergillus fumigatus*

Alp1 - od eng. alkaline protease 1; alkalna proteaza 1

CD - od eng. clusters of differentiation (CD molecules); klasteri diferencijacije; molekularni markeri pojedinih vrsta leukocita

CI - od eng. confidence interval; interval pouzdanosti

Cl₂ - klor

CRP - C reaktivni protein

DALY - od eng. disability adjusted life years; godine života prilagođene invaliditetu (pripisane određenoj bolesti)

DC - od eng. dendritic cells; dendritičke stanice, vrsta profesionalnih predočnih stanica

DNA - deoksiribonukleinska kiselina

Fc - od eng. fragment crystallizable; kristalizirajući fragment protutijela

FeNO - od eng. fractional concentration of exhaled nitric oxide; frakcija izdahnutoga dušikovog oksida (NO)

FEV1 - od eng. forced expiratory volume in the first second; forsirani izdisajni volumen u prvoj sekundi

FGF - od eng. fibroblast growth factor; čimbenik rasta fibroblasta

FVC - od eng. forced vital capacity; forsirani vitalni kapacitet

GBD - od eng. global burden of disease; globalno opterećenje bolešću

GERB - gastroezofagealna refluksna bolest

GINA - eng. Global initiative for asthma

GM-CSF - od eng. granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; čimbenik poticanja rasta granulocitno-makrofagnog sustava

H&E - hemalaun – eozin bojenje preparata

HHA-os - os hipotalamus-hipofiza-adrenalna žlijezda

IgE - imunoglobulin klase E

IKS - inhalacijski kortikosteroidi

IL-1,IL-2,IL-3,IL-4,IL-5,IL-6,IL-8,IL-9,IL-10,IL-13,IL-17,IL-25,IL-3 - interleukini; redom interleukin 1;2;3;4;5;6;8;9;10;13;17;25;33

ILC2 - od eng. innate lymphoid cells group 2; prirođene limfoidne stanice tip 2

IMS - infekcije mokraćnog sustava

INF- γ - interferon γ

IPP - inhibitori protonске pumpe

ITM - indeks tjelesne mase

IU - od eng. international unit; međunarodna (dogovorna) jedinica

kD - kilodalton

LOA - od eng. late-onset asthma; astma kasnog početka

MHC-II - od eng. major histocompatibility complex class II; molekule tkivne podudarnosti klase II

n. - od lat. nervus; živac

NK - od eng. nature killer cells; prirodno ubojičke stanice (jedne od medijatora prirođenog imuniteta)

NO - dušikov (II) oksid; dušični monoksid

NO₂ - dušikov (IV) oksid; dušični dioksid

NSAID - od eng. non-steroidal anti-inflammatory drugs; nesteroidni protuupalni lijekovi

O₃ - ozon

PEF - od eng. peak expiratory flow; vršni izdisajni protok

PGD2 - prostaglandin D2

PGI2 - prostaglandin I2

RSV - respiratorni sincicijski virus

SO₂ - sumprov (IV) oksid; sumporni dioksid

SO₃ - sumporov (VI) oksid; sumporni trioksid

spp. - od lat. species (množ.); vrste

TGF-β - od eng. transforming growth factor β; transformacijski čimbenik rasta β

Th0 - od eng. T helper type 0; djevičanski T limfociti, prekursori Th1, Th2 i još nekih diferenciranih tipova T stanica

Th1 - od eng. T helper type 1; pomagački T limfociti tip 1; može označavati i vrstu imunološke reakcije posredovanu istim stanicama (Th1 tip imunološke reakcije)

Th2 - od eng. T helper type 2; pomagački T limfociti tip 2; može se odnositi i na vrstu imunološke reakcije posredovanu tim stanicama (Th2 tip imunološke reakcije)

TNF-α - od eng. tumor necrosis factor α; čimbenik tumorske nekroze α

Treg - od eng. T regular cells; regulatorni T limfociti, vrsta T limfocita koja sudjeluje u stvaranju tolerancije na antigene

TSLP - od eng. thymic stromal lymphopoietin; čimbenik rasta limfocita strome timusa

UV - od eng. ultraviolet; ultraljubičasto zračenje

VEGF - od eng. vascular endothelial growth factor; čimbenik rasta vaskularnog endotela

SADRŽAJ

1. SAŽETAK

2. SUMMARY

3. ASTMA.....	1
3.1. Uvod.....	1
3.1.1. Definicija.....	1
3.2.1. Podjela astme na fenotipove.....	1
3.2. Epidemiologija.....	2
3.3. Patologija.....	7
3.4. Imunološka podloga astme.....	8
3.4.1. Atopija.....	9
3.4.2. Oštećenje epitelne barijere.....	10
3.4.3. Inicijacija Th2 imunološkog odgovora.....	11
3.4.4. Remodeliranje bronha.....	13
3.5. Adultno stečena astma.....	14
3.5.1. Imunološka podloga adultno stečene astme.....	14
3.5.2. Klinička obilježja.....	14
3.6. Patogeneza astme.....	15
3.7. Klinička slika astme.....	17
3.8. Dijagnostika.....	18
4. ČIMBENICI RIZIKA ZA RAZVOJ ASTME.....	19
4.1. Čimbenici rizika koji djeluju in utero.....	19
4.1.1. Pozitivna obiteljska anamneza za astmu.....	19
4.1.2. Izloženost duhanskom dimu.....	20

4.1.3. Primjena antibiotika kao rizični čimbenik.....	21
4.1.3.1. Higijenska hipoteza.....	21
4.1.4. Majčina pretilost tijekom trudnoće.....	22
4.1.5. Infekcije mokraćnog sustava (IMS) tijekom trudnoće.....	23
4.2. Perinatalni rizični faktori.....	24
4.2.1. Prematuritet.....	24
4.2.2. Porođaj carskim rezom.....	24
4.2.3. Neonatalna hiperbilirubinemija.....	25
4.3. Postnatalni rizični faktori.....	26
4.3.1. Izloženost plinovima, prašinama, aeroalergenima.....	26
4.3.2. Pretilost.....	28
4.3.3. GERB.....	29
4.3.4. Izloženost psihosocijalnom stresu.....	30
4.3.5. Rinitis.....	31
5. ZAKLJUČAK.....	32
6. ZAHVALE.....	33
7. LITERATURA.....	34
8. ŽIVOTOPIS.....	41

1. SAŽETAK

Čimbenici rizika za razvoj astme

Tomislav Vlatković

Astma je kronična bolest dišnog sustava te predstavlja jednu od najčešćih kroničnih bolesti, osobito u dječjoj dobi. Procjenjuje se da u svijetu danas od astme boluje oko 330 milijuna ljudi s rastućom prevalencijom od 4,3%, što čini velik javnozdravstveni problem. Najčešći simptomi uključuju nedostatak zraka praćen čujnim zvižducima, tzv. wheezing, stezanje u prsima te kroničan kašalj. Dijagnoza se postavlja na temelju karakterističnih simptoma i varijabilnog otpora protoku zraka u dišnim putovima utvrđenog spirometrijom. Astma je heterogena bolest karakterizirana kroničnom upalnom aktivnošću u dišnim putovima koja s vremenom može dovesti do ireverzibilnih promjena te razvoja trajne bronhokonstrikcije. Vrsta i intenzitet simptoma, odgovor na terapiju, prognoza, vrsta upalne reakcije, sastav upalnog infiltrata bronhalne stijenke kao i dob u kojoj se bolest javlja uvelike variraju između pojedinaca. Shodno tome, smatra se da je razvoj astme posljedica složenog međudjelovanja genetskih i okolišnih čimbenika, a stvorene su i brojne podjele na razne podtipove (fenotipove) s obzirom na prethodno spomenute karakteristike. Dobro poznat fenotip, koji je ujedno i najčešći, alergijski je tip astme koji nastaje senzibilizacijom na neki okolišni, najčešće inhalacijski alergen praćen daljnjim razvojem alergijske reakcije preosjetljivosti u donjim dišnim putovima. Mehanizmi razvoja kronične upale nisu u potpunosti istraženi, kao ni mehanizmi koji su u podlozi drugih fenotipova. Brojni čimbenici rizika povezuju se s razvojem astme. Premda za mnoge još uvijek nema dovoljno znanstvenih dokaza, mnogi od njih su ipak prepoznati. Oni mogu ostvariti svoj utjecaj prenatalno, u perinatalnom razdoblju ili tijekom kasnijeg života. Neki od istraživanih rizičnih prenatalnih čimbenika za razvoj astme su pušenje jednog ili oba roditelja tijekom trudnoće, pretilost majke, izloženost antibioticima (potonje i u dojenačkoj dobi) te prisutnost astme u roditelja (nasljedni čimbenik). U perinatalnom razdoblju rizik čini porođaj carskim rezom, neonatalna hiperbilirubinemija i prematuritet, a u kasnijem životu izloženost brojnim inhalacijskim alergenima, zagađivačima i ostalim kemijskim tvarima uključujući pušenje; pridruženi GERB i pretilost te rinitis.

Ključne riječi: astma, čimbenici rizika, fenotip, atopija

2. SUMMARY

Risk factors for the development of asthma

Tomislav Vlatković

Asthma is chronic respiratory disease and it represents one of the most common chronic diseases globally, especially in childhood. Today it is estimated that about 330 millions of people are affected by asthma worldwide, with prevalence up to 4.3% and great public health issue. Most common symptoms include dyspnea followed by expiratory wheezing, chest tightness and chronic cough. Diagnosis is based on characteristic clinical symptoms together with variable airflow limitation established via spirometry. Asthma is heterogeneous disease characterized by chronic inflammatory response in airways which can lead to irreversible condition over time and the development of persistent bronchoconstriction. Symptoms intensity and type, treatment response, prognosis, type of inflammatory response and inflammatory cells composition in bronchial wall, as well as age of onset, differ remarkably between individuals. It is considered that asthma is a result of complex interactions between genetic and environmental factors that together make numerous different subtypes (phenotypes) of asthma. Well recognizable phenotype, allergic asthma, is a result of sensibilisation to some environmental, usually inhalation, allergen and further allergic hypersensitivity reaction in lower respiratory tract. However, mechanisms of chronic inflammation evolution are not fully understood, as well as underlying mechanisms of other phenotypes. Many risk factors are associated with asthma development although for majority of those there is no sufficient scientific evidence. They may be present and act prenatally, perinatally or later in life. The most investigated risk factors for asthma in prenatal period include: one or both parents smoking during pregnancy, maternal obesity, using antibiotics during pregnancy (but also in infancy) and parents having asthma (hereditary factor). In perinatal period some of risk factors are C-section delivery, neonatal hyperbilirubinemia and prematurity. Finally, later in life, exposure to numerous inhalation allergens, pollutants and other chemical agents, including smoking, coexisting GERD, obesity and rhinitis are well known risk factors for the development of asthma.

Key words: asthma, risk factors, phenotype, atopy

3. ASTMA

3.1. Uvod

3.1.1. Definicija

Astma je heterogena bolest karakterizirana kroničnom upalom dišnih putova s anamnezom simptoma kao što su "zviždanje" (sipnja, eng. *wheezing*), kratkoća daha, stezanje u prsima i kašalj koji variraju tijekom vremena i u intenzitetu, a praćeni su promjenjivim ograničenjem protoka zraka u dišnim putovima (1).

3.1.2. Podjela astme na fenotipove

Pokazalo se da pacijenti s astmom imaju različite podležće patogenetske mehanizme, kliničke simptome, odgovore na terapiju i markere (laboratorijske i citološke) uvjetujući time stvaranje različitih obrazaca koji obuhvaćaju navedene karakteristike. Ti obrasci nazivaju se "fenotipovima astme", no oni nisu jednoznačno određeni te granica između njih ne mora uvijek biti jasna. Naime, povezanost između određenih patofizioloških karakteristika i prepoznatljive kliničke prezentacije nije uvijek dovoljno čvrsta te nema čvrstog kliničkog značaja u smislu specifičnog odgovora na terapiju. Astma se klasificira u nekoliko podtipova (fenotipova) s obzirom na patofiziološke i kliničke karakteristike te dob najčešće pojavnosti, ali potrebna su dodatna istraživanja kako bi se razjasnila uloga podjele na fenotipove u dijagnostici, prognozi i liječenju pacijenata (1). Prema posljednjim GINA (*Global initiative for asthma*) smjernicama iz 2020. godine astmu dijelimo na sljedeće najčešće fenotipove:

a) Alergijska astma najpoznatiji je fenotip koji se najčešće pojavljuje u ranom djetinjstvu, a za njezin razvoj važna je alergijska predispozicija (atopija) te takav oblik astme često pokazuje nasljedni obrazac, kao i ostale atopijske bolesti. Bronhoopstrukcija je posljedica alergijske preosjetljivosti tip I. Kod ovog tipa astme simptomi se tipično javljaju u prisutnosti nekih egzogenih antigena te se reakcija preosjetljivosti tip I na takve antigene može i dokazati npr. provokacijskim ili kutanim (*prick*) testom, a s prestankom izloženosti takvim antigenima i simptomi često gube na snazi. Karakterizirana je povećanim brojem eozinofila u krvi i iskašljaju, visokim vrijednostima imunoglobulina E (IgE) i povišenom koncentracijom NO u izdahnutom zraku (FeNO), uz dobar odgovor na liječenje inhalacijskim kortikosteroidima (IKS). Bolest s navedenim karakteristikama može se javiti i u kasnijoj dobi i tada govorimo o alergijskoj astmi kasnog početka (LOA eng. *late-onset asthma*) ili Th-2LOA.

b) Nealergijska astma se ne može povezati s nekim alergenom, atopijom niti s reakcijom preosjetljivosti tip I. Može se javiti u djetinjstvu ili kasnije, upalna reakcija bronha pokazuje

predominaciju neutrofila, ponekad i eozinofila, ili je pak upalni odgovor slabo izražen te slabije odgovara na liječenje kortikosteroidima.

c) Astma stečena u odrasloj dobi (eng. *adult-onset, late-onset*): ovaj tip, kako mu ime kaže, pojavljuje se prvi puta u odrasloj dobi. Etiologija nije u potpunosti poznata, bronhokonstrikcija najčešće nije posljedica reakcije preosjetljivosti tip I te je provocirana tjelesnim naporom, lijekovima (najčešće aspirinom i NSAID), izloženošću nadražljivim tvarima ili bronhalnom infekcijom. Često je udružena i s nosnim polipima i rinosinusitisom. Upalni odgovor također nije uvijek isti, a odgovor na kortikosteroidnu terapiju nerijetko je slab. Za istaknuti je još jedan podtip u sklopu ovog fenotipa. Ponekad se može dokazati povezanost adultno stečene astme s izloženošću raznim inhalacijskim agensima, često na radnom mjestu ili pri obavljanju određenih hobija, pri čemu astma može biti uzrokovana i drugim, ne nužno alergijskim mehanizmima (profesionalna astma).

d) Astma s trajnom bronhopneumatskom strukcijom. Kod ovog fenotipa, nalazi se perzistentno ograničenje protoka zraka u ekspiriju, odnosno ireverzibilne promjene u dišnim putovima koje su posljedica remodeliranja istih.

e) Astma povezana s pretilošću. Neki pacijenti koji pate od pretilosti pokazuju respiratorne simptome tipične za astmu uz blagu eozinofilnu upalnu aktivnost u dišnim putovima te se takva astma svrstava u zaseban fenotip (1).

Hoće li doći do razvoja astme tijekom života, kao i kakva će biti težina kliničke slike, ovisi o brojnim čimbenicima, od kojih još mnogi nisu dovoljno istraženi ili poznati, no u osnovi, oni se mogu kategorizirati u dvije osnovne skupine: genetske (nasljedne) i okolišne čimbenike (2).

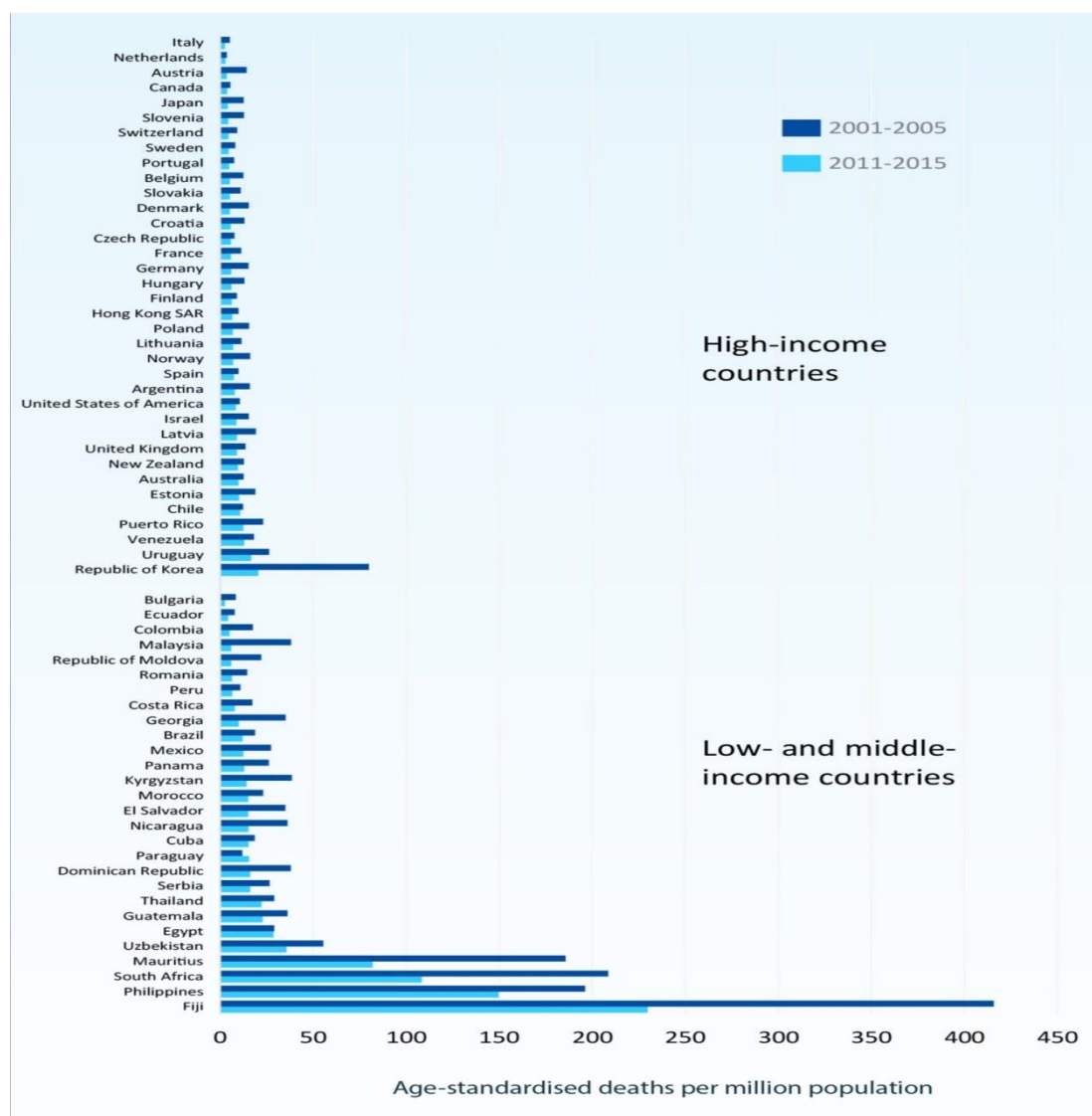
3.2. Epidemiologija

Astma je jedna od najčešćih kroničnih bolesti u svijetu, dok je među pedijatrijskom populacijom upravo najčešća kronična bolest. Prevalencija astme u svijetu procjenjuje se na oko 5% (4,3% prema podacima iz 2018.), što znači da je oboljelih trenutno oko 330 milijuna. Na globalnoj razini, astma se nalazi na visokom mjestu vodećih uzroka koji negativno utječu na kvalitetu života, tj. na 23. mjestu prema globalnom opterećenošću bolesti (GBD – eng. *global burden of disease*) mjerenom DALY-jima (eng. *disability adjusted life years*) (3,4). Dobna distribucija globalne opterećenosti astmom, ako se gleda prema DALY-jima na 100 000 stanovnika, pokazuje bimodalnu distribuciju, s vršnim vrijednostima između 10 - 14 i 75 - 79 godina (3). Prevalencija, težina kliničke slike i mortalitet razlikuju se ovisno o geografskom položaju. Zemlje s najvećom prevalencijom astme su Velika Britanija, Australija, Novi Zeland, Kanada i druge razvijene zemlje gdje se ona kreće između 15 i 20% (5-7). Suprotno tome, u mnogim afričkim zemljama prevalencija je manja od 10%, a niska je i

u zemljama istočne Europe (5). Međutim, u zemljama jugoistočne Azije, poput Kine i Indije prevalencija je čak i manja od 5% (5-7), dok je u nekim zemljama Južne Amerike, primjerice u Brazilu vrlo visoka, slična kao i u visokorazvijenim zemljama (5) (Slika 1). To ukazuje na još neke čimbenike vezane uz geografski smještaj osim ekonomskih, između ostaloga vjerojatno i utjecaj rase (odnosno u širem smislu genetike). U prilog tome govori i činjenica da je prevalencija astme u SAD-u najveća kod Afroamerikanaca (11,1%), a najmanja u ljudi Azijskog podrijetla (5,3%), no nešto je veća i u Hispanoamerikanaca (6,3%) (7). S druge strane, težina kliničke slike i mortalitet veći su u slabije razvijenim zemljama i čvrsto koreliraju s niskim socioekonomskim statusom (3) (Slika 2).



Slika 1. Prevalencija astme u svijetu među djecom dobi 13-14 godina (dob u kojoj prevalencija pokazuje vršne vrijednosti). Uočava se visoka prevalencija u zemljama zapadnog Pacifika, zapadne Europe te obje Amerike, dok je najniža u zemljama jugoistočne Azije te istočne Europe. Izvor: The Global Asthma Report 2018 (3)[Internet] (pristupljeno 30.08.2020)

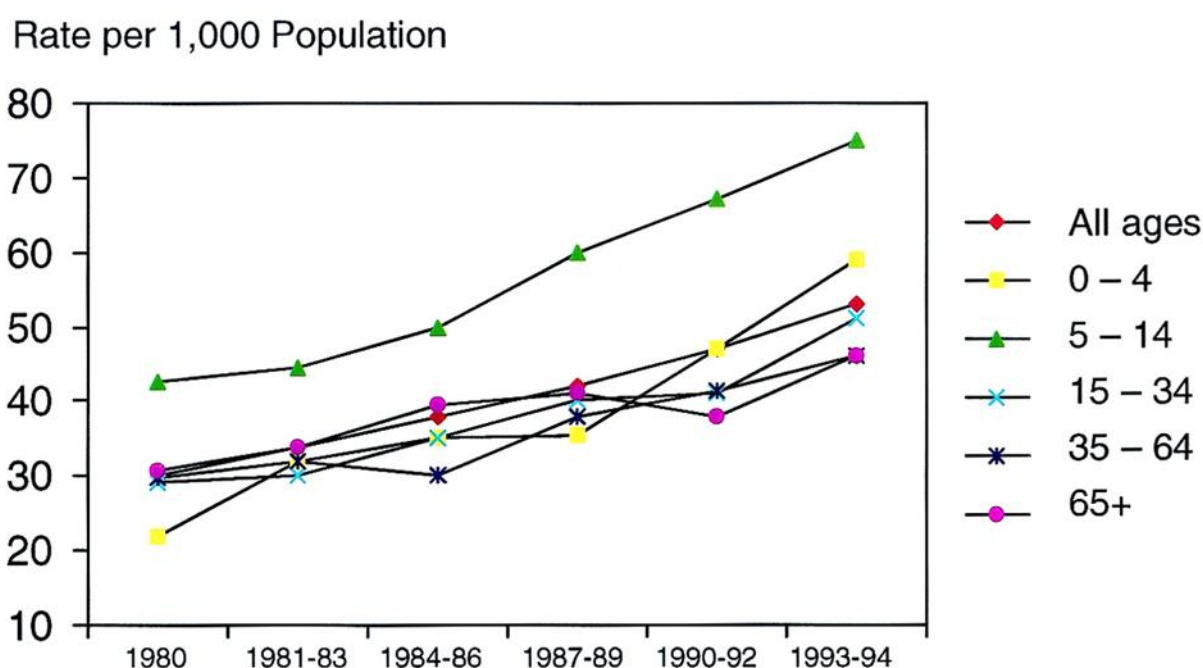


Slika 2. Histogram stope smrtnosti od astme na milijun stanovnika. Uočava se znatno veća stopa mortaliteta u slabije razvijenim zemljama svijeta naspram zemalja s visokim prihodima. No, stopa smrtnosti se smanjila u odnosu na prethodnih 10 godina u svim zemljama što vjerojatno odražava bolju zdravstvenu skrb.

Modificirano prema: Global asthma report 2018 (3)[Internet] (pristupljeno 31.08.2020).

Važno je napomenuti da se u svijetu nakon 1970. godine bilježi značajan porast incidencije i prevalencije astme (7). Danas je to posebno vidljivo u Kini i Indiji (6), dok je potkraj 20. stoljeća takav trend bio izraženiji u današnjim zapadnim državama, što se odvijalo i još se odvija u skladu s industrijalizacijom i gospodarskim razvojem (Slika 3). Takav trend jasno dovodi u svezu prevalenciju astme s okolišnim (gospodarskim) čimbenicima, tj.

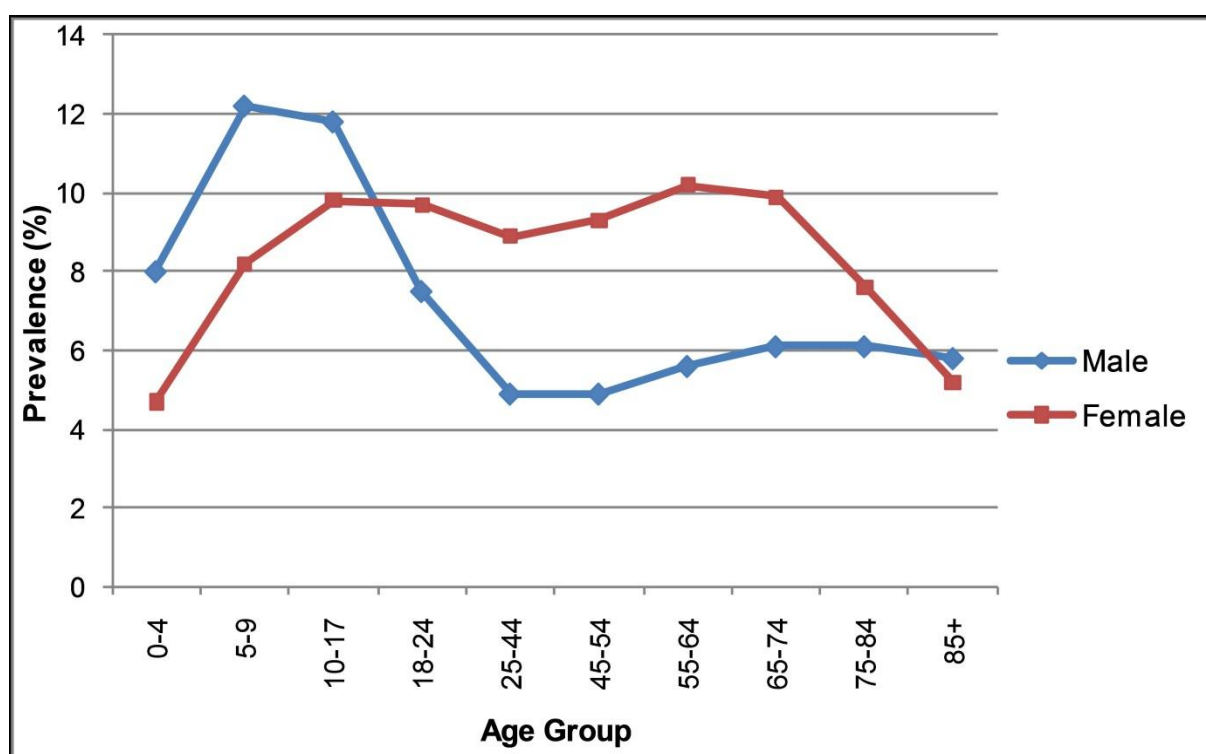
socioekonomskim statusom (6,7). Poznato je da brojni aeroalergeni, ali i ostali onečišćivači zraka, razni iritansi, uključujući i dim cigarete, pokazuju jasnu povezanost s astmatskim tegobama u djece i odraslih (6). Također vrijedi spomenuti jedno znanstveno istraživanje u kojem se istraživala prevalencija astme u adolescenata kineske narodnosti u dobi od 13-14 godina koji žive u Kini i Kanadi. Rezultati su pokazali da je prevalencija bila najmanja u onih koji su živjeli u Kini, srednja u onih koji su rođeni u Kini i preselili su se u Kanadu, a najveća u onih koji su rođeni i živjeli u Kanadi. Prevalencija je u sve tri skupine i dalje bila manja nego u druge djece nekineskog porijekla na istom području (8). Navedeno govori u prilog hipotezi dvojakog utjecaja genskih i okolišnih čimbenika (2,6).



Slika 3. Porast incidencije astme (broj novooboljelih na 1000 stanovnika za svake 3 godine) u SAD-u u petnaestogodišnjem razdoblju. Izvor: Eichenfield, L. F., Hanifin, J. M., Beck, L. A., Lemanske, R. F., Sampson, H. A., Weiss, S. T., & Leung, D. Y. M. (2003). *Atopic Dermatitis and Asthma: Parallels in the Evolution of Treatment*. *PEDIATRICS*, 111(3), 608–616. DOI: 10.1542/peds.111.3.608 (9)

Prevalencija astme pokazuje varijacije ovisno o dobi i spolu. Poznato je da se astma najčešće javlja u dječjoj dobi, no može se pojaviti i bilo kada kasnije u životu. Astma stečena u ranoj dječjoj dobi ima tendenciju ulaska u remisiju tijekom djetinjstva i adolescencije te u odrasloj dobi više ne pokazuje simptome, iako se i u takvim slučajevima raznim dijagnostičkim testovima često može dokazati supklinička bronhalna hiperreaktivnost na

određene vanjske podražaje. Ponekad simptomi astme traju cijeli život, a moguće je i da nakon postignute remisije u djetinjstvu dođe do egzacerbacije u odrasloj životnoj dobi. Takav slučaj često se povezuje s radnim mjestom i uvjetima rada (6). Osobe kod kojih se astma prvi put javlja u odrasloj dobi češće se prezentiraju s težom kliničkom slikom i višim mortalitetom od onih kojima se bolest dijagnosticira u djetinjstvu (1). Spol također ima utjecaja, ali se taj utjecaj tijekom života mijenja. U djece do otprilike 13-14 godina incidencija i težina kliničke slike korelira s muškim spolom, međutim, tijekom adolescencije je pojava viša i klinička slika teža u žena, dok je pojava remisije češća u muškaraca te dobi (6,7). Žene u odrasloj dobi pokazuju veći utjecaj pretilosti u patogenezi astme. Dodatno, jedna studija ističe da 18% njih pokazuje negativne rezultate na kožnim *prick* testovima uz $IgE < 100 IU/ml$ za razliku od samo 2,3% muških astmatičara iste dobi što upućuje na različite mehanizme patogeneze među spolovima (2,6). U 5. desetljeću, kada žene ulaze u menopauzu, situacija se ponovo okreće u njihovu korist te se u žena incidencija smanjuje, a ponovo korelira s muškim spolom, slično kao u dječjoj dobi (2) (Slika 4).

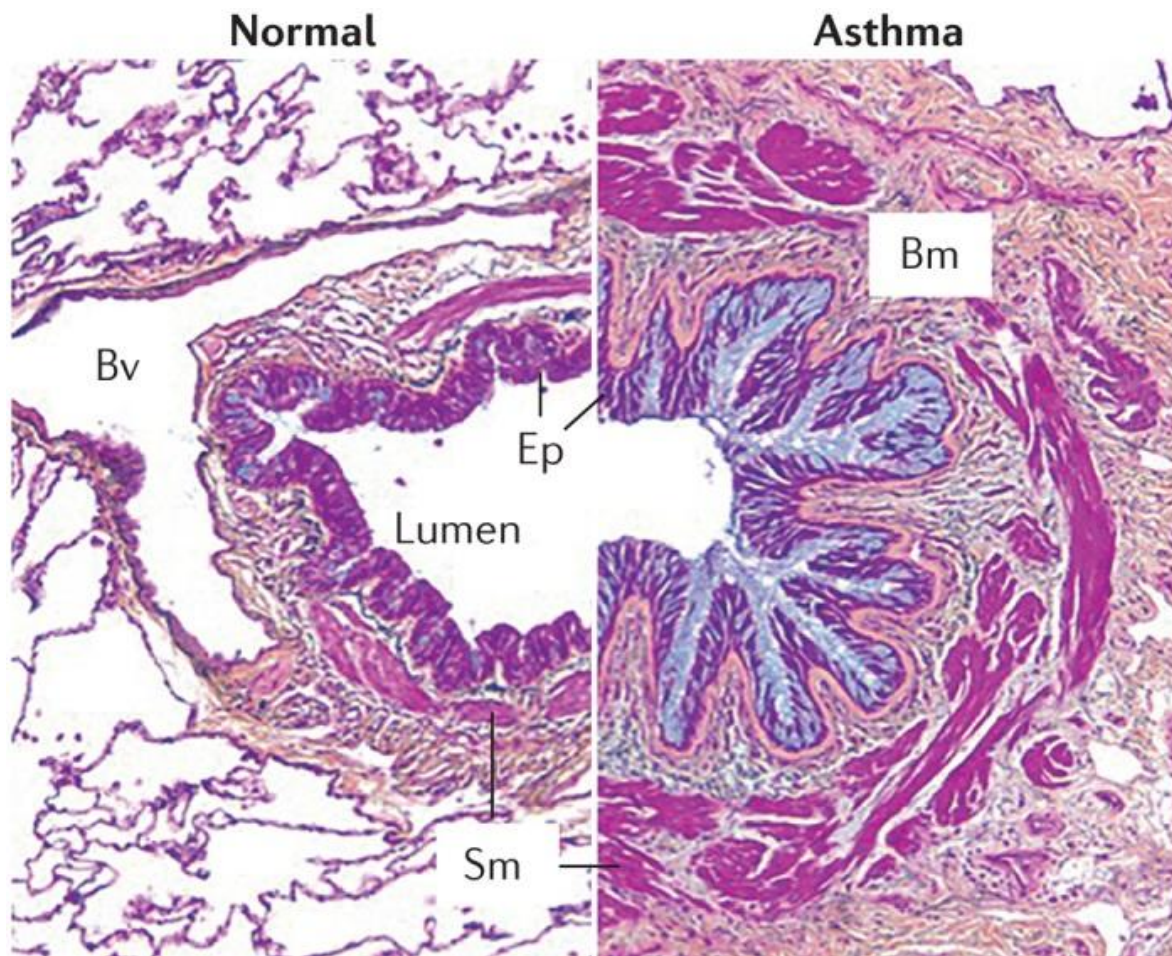


Slika 4. Prevalencija astme u muškaraca i žena standardizirana prema dobi.

Preuzeto iz: <https://www.pulmonologyadvisor.com/home/decision-support-in-medicine/pulmonary-medicine/asthma-include-occupational-asthma-pathogenesis-and-epidemiology/>

3.3. Patologija

Brojne patološke promjene mogu se uočiti mikroskopskom analizom sluznice bronha pacijenata s dijagnozom astme. Gledano iz unutrašnjosti bronha prema van, tj. od lumena prema submukozi, radi se o sljedećim promjenama: lumen bronha ispunjen je amorfnom masom sluzi pomiješanom s brojnim odljuštenim stanicama epitela te upalnim stanicama - eozinofilima (11). Ipak, upalni infiltrat u lumenu bronha podložen je varijacijama pa količina eozinofila nije jednaka u svim fenotipovima astme, za neke oni nisu ni karakteristični, a mogu dominirati i neutrofili (npr. kod nealergijskog fenotipa) ili se pak nalazi oskudan upalni infiltrat (1). Respiratorni epitel (jednoslojni cilindrični epitel s vrčastim stanicama) pokazuje poremećen omjer ovih dviju vrsta stanica: smanjen je broj cilindričnih stanica s trepetljikama, a vrčaste stanice su umnožene, što govori u prilog povećanoj sekreciji sluzi. Također, moguće je vidjeti metaplastične promjene na epitelu. Bazalna membrana, koja čini granicu između epitela i lamine proprije, postaje zadebljana kao posljedica kronične upalne reakcije i fibrotskih promjena tkiva. Upalna infiltracija najbolje se uočava u lamini propriji koja je edematozna i prožeta ponajprije eozinofilima, limfocitima, plazma stanicama, a nađe se i pokoji neutrofil. U sljedećem, mišićnom sloju, uočava se hipertrofija i hiperplazija glatkih mišićnih stanica što se očituje zadebljanjem čitavog glatkog mišićnog sloja i klinički, pojačanom aktivnošću istog (bronhokonstrikcija). Naposljetku, submukozne žljezde su umnožene i brojnije nego u zdravim bronhima (10,11) (Slika 5).



Slika 5. Usporedba sluznice zdrave osobe (lijevo) i osobe oboljele od astme (desno). Može se primijetiti sužen lumen ispunjen sluzi, svjetliji epitel (Ep) zbog umnoženih vrčastih stanica, zadebljana bazalna membrana (Bm), umnožene stanice glatkih mišića (Sm) te upalna infiltracija bronhalne stijenke i okolnog prostora kod oboljele osobe. Histološki preparat, bojenje H&E. Izvor: Stephen T. Holgate et al. *Asthma*. (10)

3.4. Imunološka podloga astme

Svaku astmu karakterizira kronična upala. U najvećem broju slučajeva ona je posredovana Th2 tipom imunološke reakcije, koji je karakterističan za alergijski fenotip astme (koji je ujedno i najčešći), a nastaje reakcijom na neki specifičan antigen iz okoliša (10). Pritom valja razjasniti i pojam atopije jer se u najvećem broju slučajeva (no ne uvijek), posebice kod astme stečene u ranoj dječjoj dobi, ona povezuje s istom (i to je alergijski tip astme) (12).

3.4.1. Atopija

Atopija se definira kao urođena sklonost za pojačanom proizvodnjom imunoglobulina klase E (IgE) u odgovoru na specifične okolišne antigene što onda dovodi do simptomatskih alergijskih manifestacija prema tim antigenima (alergenima), a to se može očitovati astmatskim ili pak nekim drugim tegobama. Atopija predstavlja laboratorijski dokazanu produkciju IgE-a na neke specifične okolišne alergene (što se klasificira kao preosjetljivost posredovana IgE-om – tip I), koja se uz to očituje lokalnim alergijskim manifestacijama na nekom organskom sustavu, odnosno atopijskom bolešću (npr. na donjem dišnom sustavu u slučaju alergijske astme, gornjem dišnom sustavu u slučaju alergijskog rinitisa te na koži u slučaju atopijskog dermatitisa). Najčešće se spominju antigeni grinja u kućnoj prašini, plijesni, dlake i epitelni ostaci domaćih životinja (mačke) te peludi (12). Potrebno je razlikovati atopiju od anafilaktične reakcije koja se može javiti npr. na intramuskularnu primjenu penicilina ili ubode opnokrilaca. U slučaju anafilaksije radi se također o reakciji preosjetljivosti tip I posredovanoj IgE protutijelima, međutim, takva je reakcija sistemna, burna, nastaje najčešće ubrizgavanjem tvari parenteralno ili gutanjem hrane u kojoj su alergeni (npr. kikiriki), a takva se reakcija može pojaviti i u atopičara i u neatopičara (koji nemaju atopijsku bolest), ali koji su alergični (senzibilizirani) na dotični antigen; dok su atopijske bolesti lokalno iskazane manifestacije alergijske preosjetljivosti tipa I na dišnom, kožnom ili probavnom sustavu (11,12). Atopija znači da je osoba zbog senzibilizacije na određeni antigen (utvrđeno npr. pozitivnim *prick* testom) predisponirana da razvije alergijske simptome na nekom od tih organskih sustava tijekom života, a naročito u djetinjstvu, u što se upliću brojni genski i okolišni čimbenici (12).

Bolesti koje se povezuju s atopijom su, kako je rečeno, astma, alergijski rinitis, atopijski dermatitis i alergije na hranu. Pritom te bolesti pokazuju povezanost s obiteljskim nasljeđem, kako svaka za sebe, tako i međusobno. Primjerice, ukoliko jedan ili oba roditelja imaju neku atopijsku bolest veći je rizik da će i djeca imati tu bolest, ali mogu razviti i drugu atopijsku bolest, za što također imaju povećan rizik. Nadalje, i sam pojedinac koji boluje od jedne atopijske bolesti ima veći rizik da tijekom života razvije i druge oblike. Tako se, primjerice, može naći astma udružena s alergijskim rinitisom u istog pojedinca (12). Postoji i oblik astme koji nije povezan s reakcijom preosjetljivosti tip I niti s Th2 imunološkim odgovorom, kao ni s atopijskim bolestima i takav se oblik (nealergijski tip astme) češće javlja u odrasloj dobi (1).

Upalna podloga nalazi se u svakom tipu astme. Kod astme u kontekstu atopijske bolesti predominira Th2 (eng. *T helper type 2*) stanicama posredovan tip imunološke reakcije. Brojni su citokini i većina imunoloških stanica uključeni u patofiziologiju astme (10,12-14). Prema vremenskom slijedu, razvoj upalne reakcije možemo podijeliti na tri dijela: 1.) oštećenje

epitelne barijere, 2.) usmjeravanje imunološke reakcije u smjeru Th2 fenotipa (tzv. Th2 polarizacija) i 3.) razvoj kronične upale, uključujući i kronične promjene na bronhima (fibroza, zadebljanje bazalne membrane, hiperplazija mišićnog sloja i slično). Svaku od tih faza karakterizira određen citokinski milje (13).

3.4.2. Oštećenje epitelne barijere

U prvoj fazi, oštećenjem epitela različitim okolišnim čimbenicima poput infekcije, duhanskog dima, inhalacijskim iritansima i slično, dolazi do lučenja proinflammatoryh citokina među kojima je potrebno istaknuti IL-25, IL-33, IL-1, TNF- α i TSLP (eng. *thymic stromal lymphopoietin*). Lučenje IL-25, IL-33 i TSLP-a privlači i aktivira nezrele dendritičke stanice koje na sebe vežu antigene prošle kroz oštećenu sluznicu, razgrađuju ih na manje peptide i prezentiraju njihove epitope (10,13,14). Tako dendritičke stanice preuzimaju ulogu profesionalnih predočnih stanica prezentirajući antigene putem molekula tkivne podudarnosti (MHC-II) djevičanskim pomagačkim "T helper" CD4⁺ limfocitima. Radi se o nediferenciranim T limfocitima koji još nisu stimulirani antigenom (odatle naziv naivni - 'djevičanski'), a označavaju se kao Th0 limfociti, koji se mogu diferencirati dalje u dva osnovna smjera, Th1 i Th2. Također se prilikom oštećenja epitela oslobađaju i IL-1, IL-6 i TNF- α koji sudjeluju u inicijaciji upalne reakcije općenito (10,13).

Sljedeća faza uključuje inicijaciju Th2 imunološkog odgovora koja je karakteristična za atopijski tip astme, ali i za druge atopijske bolesti te općenito sve alergijske reakcije koje uvijek započinju procesom senzibilizacije na neki određen antigen (10,12,13). Pojam senzibilizacija podrazumijeva da dolazi do prvog susreta imunološkog sustava s nekim antigenom (alergenom) na kojeg on reagira proizvodnjom protutijela klase IgE. IgE protutijela vežu se svojim Fc fragmentom za mastocite i bazofile čekajući ponovni doticaj s antigenom na koji je imunološki sustav senzibiliziran. Pritom još nema simptoma alergijske reakcije (preosjetljivosti tip I), već se ona odvija tek pri sljedećem kontaktu s istim antigenom (11). Važno je naglasiti da i neki drugi, kemijski sličan antigen, koji se može vezati za istu molekulu IgE s većim ili manjim afinitetom, može također izazvati reakciju preosjetljivosti tip I, što se naziva križna reaktivnost između alergena, a pritom simptomi mogu biti većeg ili manjeg intenziteta (15). Nakon vezanja alergena za IgE na mastocitima, patofiziološki slijed uključuje degranulaciju mastocita i bazofila uz oslobađanje medijatora reakcije preosjetljivosti tip I, u prvom redu histamina, kemotaktičnih čimbenika za eozinofile i neutrofile, heparina i neutralne proteaze koje mogu također aktivirati i komplement (11).

No, da bi do alergijske preosjetljivosti tip I došlo, kao što je već spomenuto, mora doći do senzibilizacije na određeni alergen i proizvodnje specifičnih IgE molekula uz posredničku ulogu pomagačkih T limfocita (CD4⁺) (10,15). Navedeni se proces lakše odvija u uvjetima

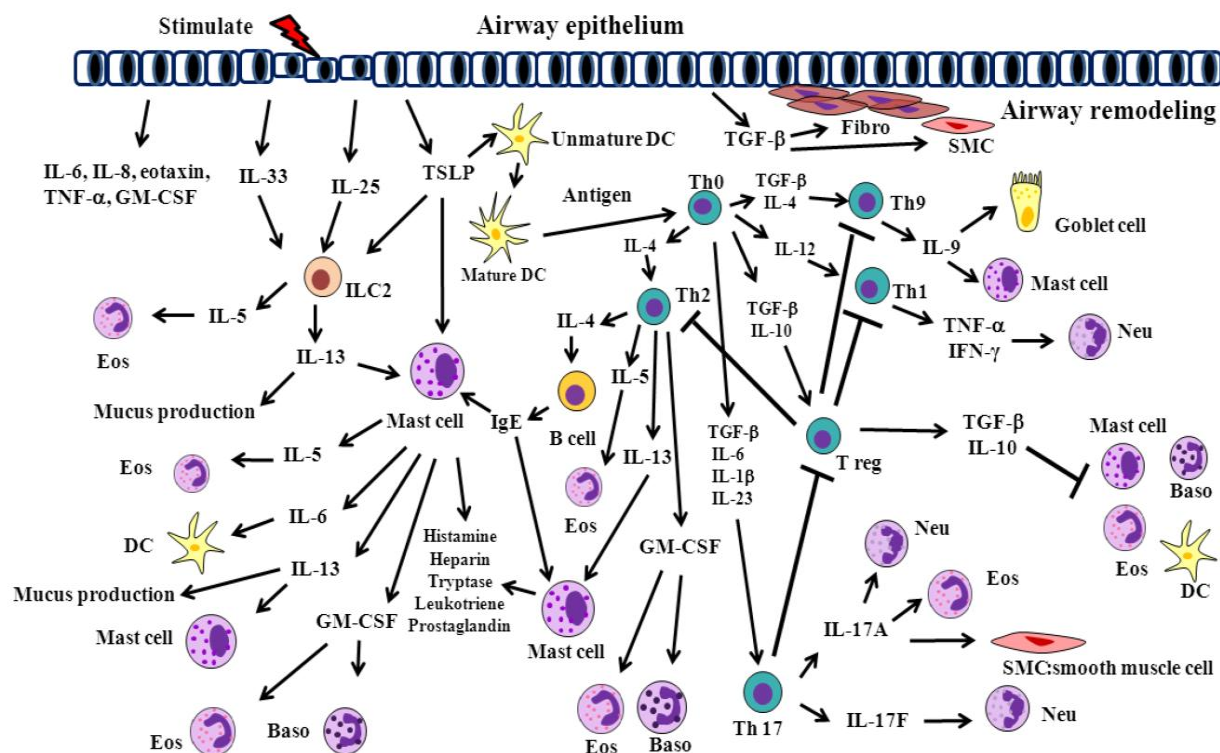
već oštećenog epitela, primjerice zbog virusne infekcije, koja usto djeluje i proupalno (10,14). Virusi koji se u tom pogledu posebno ističu su rod rinovirusa te respiracijski sincicijski virus (RSV) (10), dok se među bakterijama ističu rodovi *Chlamydia* i *Mycoplasma* (14).

3.4.3. Inicijacija Th2 imunološkog odgovora

Nakon što specijalizirane dendritičke stanice prepoznaju alergen, u lokalnim limfnim čvorovima ulaze u interakciju s djevičanskim T limfocitima (Th0) kojima predočuju alergen, tj. njegove epitope. Dolazi do aktivacije Th0 limfocita i promjene njihove genske ekspresije u smjeru Th2 fenotipa (Th2 diferencijacija) (10,13). Inače, kao i u slučaju limfocita, može se govoriti o Th1 i Th2 tipu imunološke reakcije, a svaku od njih karakterizira određeni citokinski sustav, premda granica nije toliko oštra te brojni citokini imaju svoju ulogu u oba tipa imunološke reakcije (13). Međutim, može se govoriti o dominaciji određenog sustava citokina u svakoj od tih vrsta reakcije. Th1 pomagački limfociti usmjeruju upalnu reakciju prema stanično posredovanoj imunosti. To omogućuju IL-1, IL-2 i IFN- γ koji aktiviraju makrofage, citotoksične CD8⁺ limfocite i NK stanice. Th2 tip imunološke reakcije karakteriziraju citokini IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 (otpušteni ponajprije od strane Th2 limfocita) usmjerujući upalnu reakciju prema humoralnoj imunosti, a istovremeno blokirajući Th1 diferencijaciju T limfocita (15).

Nastali Th2 limfociti, na poticaj dendritičkih stanica u kontekstu razvoja astme, počinju oslobađati tipične Th2 citokine: IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 i GM-CSF, poznate citokine uključene u proces alergenske senzibilizacije. IL-3 i GM-CSF djeluju kao čimbenici rasta nezrelih imunoloških stanica granulocito-makrofagnog sustava čime mobiliziraju te stanice iz koštane srži, a između ostalog važno je istaknuti utjecaj na proliferaciju bazofila i eozinofila. IL-5 djeluje kao čimbenik rasta eozinofila koji potom infiltriraju bronhalnu sluznicu (10,13). IL-9 djeluje također kao čimbenik rasta potičući proliferaciju mastocita i hiperplaziju vrčastih stanica, a delecija unutar gena koji kodira IL-9 u eksperimentalnim studijama povezana je sa značajnom dominacijom Th2 fenotipa praćenom pojačanom sekrecijom bronhalne sluzi te je taj gen jedan od kandidata gena važnih u astmi i atopiji (16). IL-13 također aktivira mastocite, ali djeluje i na epitel stimulirajući vrčaste stanice na sekreciju sluzi (10,13). Posebno valja spomenuti IL-4 koji inhibira diferencijaciju T limfocita u smjeru Th1 stanica djelujući inhibitorno na staničnu imunost (stoga ga se može svrstati i u imunosupresivne citokine), a istovremeno potiče diferencijaciju Th2 limfocita te time pozitivnom povratnom spregom stimulira i vlastitu proizvodnju te proizvodnju ostalih Th2 citokina (IL-5, IL-9, IL-13...). Treća važna uloga IL-4 jest djelovanje na B limfocite tako da usmjeruje proizvodnju imunoglobulina od IgM prema IgE koji je ključan u procesu senzibilizacije (13,15,17). Nakon toga, novostvoreni IgE na staničnoj membrani mastocita i bazofila može otpočeti reakciju

alergijske preosjetljivosti tip I prilikom sljedećeg susreta s antigenom (11). U procesu inicijacije Th2 odgovora sudjeluje i jedna vrsta urođenih limfoidnih stanica ILC2 (eng. *innate lymphoid cells group 2*) koje, na poticaj IL-25, IL-33 i TSLP-a otpuštenih iz oštećenog bronhalnog epitela, oslobađaju Th2 citokine poput IL-5, IL-9 i IL-13 te usmjeravaju upalnu reakciju prema alergijskom tipu preosjetljivosti (10,13,17). Važno je, međutim, da ILC2 iniciraju Th2 imunološki odgovor neovisno o IL-4 i produkciji IgE. U tom slučaju IL-25, IL-33 i TSLP proizvedeni od strane oštećenog epitela mogu stimulirati ILC2 koje će inicirati urođeni Th2 odgovor, putem IL-5 i IL-13 (neovisno o IL-4), sa prisutnom eozinofilijom i proizvodnjom sluzi te bronhalnom hiperaktivnošću, zaobilazeći pritom proizvodnju IgE protutijela (13,17). No, aktivirane ILC2 mogu također potaknuti diferencijaciju CD4⁺ Th2 stanica na način da bude uključena i proizvodnja specifičnih IgE (17). Stoga bi uloga ILC2 možda mogla biti bitna u nealergijskom tipu astme (10), a uloga istih stanica također govori u prilog tome da nokse iz okoliša poput alergena, infekcija i čestica polutanata mogu potaknuti urođeni Th2 odgovor samim oštećenjem epitela (dakle, bez IgE), ali također mogu potaknuti i alergijsku senzibilizaciju koja uključuje IgE putem istih stanica (17). Citokini i upalne stanice uključeni u patogenezu astme prikazani su na slici 5.



Slika 5. Prikazana je složena interakcija citokina i upalnih stanica u patogenezi astme. Na poticaj IL-25, IL-33 i TSLP-a otpuštenih iz oštećenog epitela, DC prezentiraju antigene prošle kroz oštećeni epitel djevičanskim Th0 limfocitima. Th2 polarizacijom dolazi do predominacije Th2 citokina oslobođenih iz istoimenih stanica, kao što su IL-4, IL-5, IL-13 i GM-CSF što u daljnjoj kaskadi stimulira proliferaciju granulocita. IL-4 stimulira B limfocite na proizvodnju IgE protutijela koja se vežu za mastocite. Alternativno, IL-25, IL-33 i TSLP mogu stimulirati ILC2 koje aktiviraju eozinofile i mastocite direktnim putem (preko IL-5 i IL-13), bez posredovanja IgE protutijela ili aktivacije Th2 interleukinom 4, inducirajući tzv. prirodni Th2 odgovor.

Izvor: Sheng-Chieh Lin et al. *Advanced Molecular Knowledge of Therapeutic Drugs and Natural Products Focusing on Inflammatory Cytokines in Asthma*. Cells. 2019 Jul; 8(7): 685. (13)

3.4.4. Remodeliranje bronha

Treću fazu u imunopatogenezi astme predstavlja razvoj kronične upale. U toj fazi Treg (eng. *T regular*) limfociti oslobađaju inhibitorne faktore kao što su IL-10 i TGF-β. Važnu ulogu u kroničnoj upali i dalje igraju IL-4, IL-5 i IL-13, koje otpuštaju memorijski Th2 limfociti. Tu fazu karakterizira i oslobađanje brojnih čimbenika rasta, poput FGF-a, VEGF-a i TGF-β (13,14). Njih otpuštaju aktivirane epitelne stanice branhalne sluznice, a osim toga, oštećeni epitel

stvara i dezintegrin, kao i matriks metaloproteinazu-9, što sve zajedno dovodi do remodeliranja stijenki dišnih putova (13) te pojačane sinteze kolagena tipa I, III, V i VII, tipičnih za reparaciju tkiva (10). Navedeni čimbenici rasta, stimulirani kroničnim upalnim podražajem i kroničnim oštećenjem integriteta respiratornog epitela izazivaju zadebljanje bazalne membrane, hiperplaziju i hipertrofiju glatkih mišića bronha, kao i vrčastih stanica te ireverzibilne fibrozne promjene bronhalne stijenke (10,13).

3.5. Adultno stečena astma

3.5.1. Imunološka podloga adultno stečene astme

Kod adultno stečene astme češće nema atopije ni klasične alergen – specifične aktivacije Th2 obrasca. Međutim, Th2 inicijacija može se odvijati alternativnim putem kako je već spomenuto, uključujući oštećenje i kronični upalni odgovor epitela, putem IL-33 i IL-17 (18), uključujući zatim alergen – neovisne ILC2 koje dovode do porasta IL-5 i eozinofilije (nealergijska eozinofilna astma) (17,19). Nadalje, Th2 odgovor ne mora biti jako ili uopće izražen te u tom slučaju i Th1 citokini mogu biti važni medijatori upalne reakcije, iako je njihova uloga u astmi slabo poznata (18). Tipični takvi citokini su IL-1, IL-8 i INF- γ . INF- γ djeluje suprotno od IL-4, tj. stimulira makrofage, stanicama posredovanu imunost i amplificira Th1 odgovor, a istovremeno djeluje inhibitorno na Th2 limfocite (15). Pokazalo se da INF- γ može djelovati stimulatorno i na mastocite tako da bi to mogao biti jedan od mehanizama nastanka takve astme, koja je tada najčešće bez eozinofilije (nealergijski neoeozinofilni tip) (18). Takva astma često je povezana s pretilošću (eng. *obesity-related* tip astme), najčešće je stečena u odrasloj dobi (eng. *late-onset*), a može biti prisutna i neutrofilna upalna aktivnost (18,19). U svakom slučaju, adultni tip astme (> 13 godina) češće je neatopijski, ima lošiju prognozu, eozinofilija je prisutna, no može biti i bez nje te bez Th2 upalne aktivnosti (19). Takav fenotip astme korelira sa slabijim odgovorom na uobičajenu terapiju, pogotovo neoeozinofilni podtip (1,19).

3.5.2. Klinička obilježja

Osobe oboljele od adultnog (feno)tipa astme tipično su žene, bez pozitivne obiteljske anamneze astme i atopijskih bolesti, često izložene raznim inhalacijskim štetnim tvarima na radnom mjestu, s pozitivnom anamnezom pušenja; često s udruženom pretilošću, čestim respiratornim infekcijama i kroničnim rinosinusitisom, nosnom polipozom, stresnim životnim događajima, nekim lijekovima (aspirin) te često razvijaju težu kliničku sliku koja i teže odgovara na terapiju (1). Patogeneza adultnog tipa astme je šarolika i stoga mnogi autori razlikuju posebne entitete unutar tog fenotipa: a) prema pretpostavljenom etiološkom faktoru poput "pušačke astme", "astme vezane uz profesiju", "aspirinske astme", "astme povezane s

pretiilošću" (eng. *obesity-related asthma*) ili b) prema podležećem patofiziološkom mehanizmu upale, (nealergijska eozinofilna astma, nealergijska neeozenofilna astma, neutrofilna astma, djelomično povezana s atopijom (eng. *low atopic*) itd.) (10,19).

Posebno treba spomenuti fenotip astme s perzistentnom bronhoopstrukcijom. Takvi su pacijenti tipično muškarci, neatopičari, s eozinofilijom te kroničnom upalnom aktivnošću u dišnim putovima i perzistentno nižih vrijednosti FEV1 (19).

Adultna astma koja se povezuje s profesijom (profesionalna astma) često je atopijska te može biti udružena s alergijskim rinitisom uz dokazanu senzibilizaciju na neki alergen na radnom mjestu, no može se pojaviti i bez senzibilizacije, obično pri izloženosti nekim iritansima (npr. amonijak, ozon, plinovi nadražljivci, čestice molekulske mase <10 kD, organske prašine). Također, u oba slučaja osobe su često izložene duhanskom dimu. Simptomi se tipično pojavljuju dolaskom na mjesto izloženosti te pogoršavaju tijekom radnog vremena, a terapijski može biti korisna poštedita od izloženosti, odlazak na godišnji odmor ili prekvalifikacija. Nadalje, 10% radnika koji su izloženi proalergijskim čimbenicima u radnom prostoru, u riziku su da razviju astmu povezanu s profesijom, a kod 15% svih osoba koji razviju astmu u odrasloj dobi radi se o tom tipu astme (19).

3.6. Patogeneza astme

Svaki tip astme karakterizira kronična upala koja dovodi do bronhospazma. U alergijskoj astmi radi se o preosjetljivosti tip I, posredovanoj IgE-om, na egzogene antigene u kontekstu genetskog nasljeđa, dok u nealergijskoj, najčešće adultnoj astmi češće sudjeluje Th2 imunofenotip, no važnu ulogu mogu imati i Th1 medijatori upale (18). Kod alergijskog tipa akutnu egzacerbaciju (uzrokovanu izloženošću alergenima, infekciji ili nekoj drugoj noxi) posreduje degranulacija mastocita uzrokovana premoštavanjem tj. udruživanjem po dviju molekula IgE raspoređenih na njihovoj površini nakon vezanja alergena za njih. To aktivira njihovu staničnu membranu oslobađajući iz unutarstaničnih granula medijatore upale: histamin, kemotaktične čimbenike za eozinofile i neutrofile, heparin i neutralne proteaze. Učinak ovih posrednika označava se i kao rani alergijski odgovor. U kasnijoj fazi, nakon više sati, u aktiviranim mastocitima stvaraju se i drugi posrednici upale, poput leukotriena C4, D4 i E4, koji imaju jednake učinke kao i histamin, ali su potentniji i u novije vrijeme predstavljaju metu mnogih lijekova koji se koriste u liječenju astme, tzv. inhibitora leukotrijena; zatim prostaglandin D2 te drugi kemotaktički čimbenici upalne reakcije (kasni alergijski odgovor, nastupa nakon 2 do 12 sati) (11).

Potrebno je napomenuti da degranulaciju mastocita mogu uzrokovati i neki fizikalni i kemijski čimbenici, npr. hladnoća, vrućina (suhi zrak), magla, smog, plinovi nadražljivci (SO₂, SO₃,

Cl₂...), sastojci otrova opnokrila, neki lijekovi (kodein, morfin...), zaobilazeći aktivaciju putem IgE-a i djelujući direktno na staničnu membranu mastocita i bazofila dovodeći do aktivacije granula (11). Neposredni učinak navedenih fizikalnih i kemijskih čimbenika moguće je dokazati i u zdravih pojedinaca, no taj je učinak puno izraženiji u onih koji boluju od alergijskog tipa astme (10). Navedeni posrednici upale, ponajprije histamin, svoj učinak ostvaruju izazivajući povećanu propusnost krvnih žila, ekstravazaciju plazmatske tekućine i upalnih stanica, vazodilataciju i hiperemiju zbog povećane perfuzije tkiva, hipersekreciju sluzi i aktivaciju glatkih mišića bronha (11), a to se klinički očituje edemom tkiva, ponajviše sluznice, kao i njezinom hiperemijom, lučenjem obilnog sluzavog sekreta, bronhokonstrikcijom i otežanim disanjem uz zvučne fenomene ekspiratornih zvižduka (eng. wheezing) te kašljem (11,12), a kod pridruženog alergijskog rinitisa i nosnom sekrecijom ili kongestijom, crvenilom i edemom sluznice i očnih spojnica te suženjem (12).

Tijekom remisije također je aktivna supklinička kronična upala tijekom koje se otpuštaju čimbenici rasta koji dovode do remodeliranja bronha (10,13). Remodeliranje s vremenom uzrokuje i fibrozne promjene te trajno ograničenje protoka zraka. Tjelesni napor djeluje tako da provocira bronhokonstrikciju na način da uzrokuje tahipneju koja dovodi do isušivanja sluznice dišnog sustava i direktne aktivacije membrane mastocita, što se vidi kako u alergijskom, tako i u ostalim fenotipovima (11,18). Hladnoća i pojedini iritansi dovode do aktivacije parasimpatikusa koji ograncima n. vagusa djeluje na muskarinske receptore glatkih mišića bronha uzrokujući bronhokonstrikciju. Aspirinska astma nastaje blokadom ciklooksigenaze što dovodi do aktivacije puta lipooksigenaze i pojačanog stvaranja leukotrijena, ali i redukcije stvaranja anti-bronhokonstrikcijskog prostaglandina E (11).

Za vrijeme astmatskog napadaja do dispneje dolazi zbog: a) bronhokonstrikcije aktivacijom glatkih mišića bronha kao što je već spomenuto; b) edema bronhalne sluznice koji također opstruira lumen; c) lučenja sluzavog sekreta i začepjenja malih dišnih putova odljuštenim stanicama epitela i sluzi; d) atelektatičnih promjena plućnog tkiva distalno od začepljenih bronhiola – pluća su na tim mjestima čvrsta, prenapuhana zbog retencije zraka koji je udahnut, ali ne može izaći tijekom ekspirija zbog jednosmjernog protoka uzrokovanog opstrukcijom (11). Ovo posljednje događa se zbog takve mehanike disanja kada pri udisaju mišići prsnog koša (dijafragma, interkostalni, pomoćni respiratorni mišići...) stvaraju negativan tlak u prsnom košu, a pluća se potom pasivno šire i pune zrakom slijedeći pokrete torakalne stijenke. Isti negativan tlak otvara i šupljine bronha i bronhiola djelujući na njihovu stjenku izvana što olakšava udisaj i onda kada je bronhoopstrukcija prisutna. U izdisaju je situacija obrnuta: stvara se pozitivan tlak u prsnom košu izazvan pasivnim opuštanjem dišne muskulature i smanjenjem volumena prsne šupljine čime se ispuhuje zrak iz pluća. Međutim, kada pozitivan tlak dodatno djeluje izvana na ionako već sužene dišne putove u astmatskom

napadu, može doći to potpune ili barem do izraženije opstrukcije istih te posljedično otežanog izdisaja i retencije zraka u alveolarnim prostorima (12). Zbog toga se astma pri auskultaciji i očituje produljenim ekspirijem i (radi velike brzine protoka zraka kroz sužene dišne putove) visokofrekventnim polifonim ekspiratornim zvižducima (20).

3.7. Klinička slika astme

Simptomi astme izazvani su bronhoopstrukcijom koja priječi normalan protok zraka prema alveolama, a ovisno o izraženosti iste astma se može očitovati simptomima od osjećaja otežanog disanja, preko pada u saturaciji hemoglobina kisikom (hipoksija) u arterijskoj krvi do potpune opstrukcije protoku zraka koja može dovesti do gušenja i fatalnog ishoda (11,12). Karakteristični simptomi su dispneja (tahapneja), "sviranje u prsima" u ekspiriju (eng. *wheezing*), koje anamnestički pacijenti često opisuju kao "zviždanje, fućkanje, piskutanje", ali i manje često kao "hroptanje, plitko disanje i gušenje"; zatim osjećaj stezanja u prsima i suhi kašalj. Kašalj može u određenih pacijenta biti jedini simptom (eng. *cough variant asthma*) ili izraženiji od ostalih, a tek se nalazom spirometrije može uočiti blaži stupanj opstrukcije bronha te pozitivan bronhoprovokacijski test metakolinom (12).

U male djece (dojenčadi) dispneja se očituje znakovima uvlačenja interkostalnih prostora, uvlačenjem juguluma, ksifoida, naizmjeničnim sužavanjem i širenjem nosnica, tahapnejom, tahikardijom, u težim slučajevima i hipoksemijom praćenom cijanozom (12). Auskultatorno se čuje pooštreno disanje i produljeni ekspirij praćen visokofrekventnim zvižducima zbog strujanja zraka kroz sužene dišne putove koji zbog velike brzine protoka zraka kroz usku cijev titraju i stvaraju karakterističan zvučni fenomen (20). Perkusijom se u egzacerbaciji astme može utvrditi hipersonaran plućni zvuk zbog hiperinflacije pluća. U ekstremnim slučajevima, kada je zrak zarobljen u plućima, disanje može biti auskultatorno jedva čujno, tzv. "tiha pluća" (eng. *silent chest*) (12,20). Palpacijom se ponekad iznad sternuma može osjetiti strujanje zraka kao struganje pod dlanom (12). Vrijeme pojave napadaja je također važno istražiti: astmatski napadaj zaduhe i kašlja tipično se javlja noću i pred jutro (kada tonus n. vagusa prevladava nad simpatikusom), a često se javlja i tijekom napora, korištenja NSAID, izloženosti hladnom zraku i alergenima (11,12,20). U neke djece otežano disanje može se javiti i u smijehu, pa i u plaču. Također, roditelji djeteta mogu navoditi neobično učestale infekcije dišnog sustava s produljenim simptomima, dugotrajnim kašljem i sporom remisijom (12). Govoreći o stanjima u astmi, razlikuje se nekoliko entiteta: remisija, egzacerbacija i astmatski status. Karakteristična je stabilna faza bolesti s povremenim egzacerbacijama (10,12,14). Egzacerbacija se definira kao kliničko i/ili spirometrijsko pogoršanje odnosno dolazi do naglog razvoja ranije spomenutih simptoma tipičnih za astmu i/ili pada vrijednosti FEV1. Ukoliko osobe uzimaju kroničnu terapiju za astmu ona u tim

situacijama nije dovoljna, a oni koji uzimaju bronhodilatatore po potrebi znatno povećaju njihov dnevni broj udisaja. Egzacerbacije se javljaju tijekom infekcija dišnog sustava, posebice u jesen i proljeće zbog epidemioloških razloga, zatim u izloženosti provokacijskim čimbenicima poput alergena i iritansa te zbog prestanka korištenja ili smanjenja doze terapije. Egzacerbacije mogu biti blage ili se prezentirati dramatičnom kliničkom slikom, pa i astmatskim statusom (12).

Astmatski status (lat. *status asthmaticus*) najteži je oblik egzacerbacije astme i predstavlja hitno medicinsko stanje. Radi se o naglom, ozbiljnom, progresivnom napadaju dispneje koji ne odgovara na primjenu standardne terapije, a karakteriziran je hipoksijom s rizikom od zatajenja respiratornog sustava (12). Pritom se auskultacijom mogu čuti tihi uobičajeni zvučni fenomeni zbog sve izraženijeg suženja lumena bronhiola i sve manjeg protoka zraka kako u ekspiriju, tako i u inspiriju zbog već "zarobljenog" zraka unutar prenapuhamih alveola koji onemogućuje ventilaciju i izmjenu plinova (11). Na mjestima potpune opstrukcije šum disanja može biti potpuno odsutan (tiha pluća) (20). Navedeno stanje može progredirati do gubitka svijesti i potrebe za intubacijom i mehaničkom ventilacijom, pa čak i do fatalnog ishoda. U slučaju hipoksije u početku se uz nju registrira hipokapnija zbog kompenzatorne hiperventilacije, a kada i taj mehanizam zataji, nalazi se hipoksija uz hiperkapniju i respiracijsku acidozu (12).

3.8. Dijagnostika

Inicijalna obrada kod pacijenata s postavljenom sumnjom na astmu je bronhodilatacijski test sa salbutamolom. Spirometrijski se mjeri razina bronhoopstrukcije i njezina reverzibilnost. Kriterij bronhoopstrukcije jest sniženje FEV1 ispod 80% od očekivanog, uz snižen omjer FEV1/FVC%. Dokaz reverzibilnosti bronhoopstrukcije je porast FEV1 > 12% i 200 ml, 15-20 minuta nakon udisanja salbutamola. Odsutnost reverzibilnosti ne isključuje astmu. U dijagnozi i praćenju astme može poslužiti i kućno mjerenje dnevne varijabilnosti vršnog ekspiracijskog protoka zraka (PEF). Dijagnostički značaj ima večernji PEF > 10% u odnosu na jutarnji ($\geq 20\%$ u bolesnika koji koriste bronhodilatator) (1).

Prema najnovijim GINA smjernicama, za potvrdu dijagnoze astme, potrebno je da osoba ima barem jedan od sljedećih varijabilnih kliničkih simptoma: wheezing, dispneju, stezanje u prsima i kašalj te ujedno spirometrijom utvrđenu varijabilnu bronhoopstrukciju jednim od sljedećih načina: a) pozitivan test bronhodilatatorom (porast FEV1 > 12% i 200 mL); b) dnevna varijabilnost PEF-a odrasli > 10%, djeca > 13%; c) pad FEV1 $\geq 20\%$ pri testu metakolinom; d) prilikom mjerenja FEV1 je smanjen ispod 80% od očekivanoga, a omjer FEV1/FVC% također je smanjen (1).

Među pretragama svoje mjesto nalazi i alergološka obrada na inhalacijske, ali i druge alergene, primjerice nutritivne, koji u dojenčadi mogu dovoditi do astmatskih tegoba. Standardno se izvodi *prick test* koji, ukoliko je pozitivan, nedvojbeno upućuje na senzibilizaciju na određeni alergen i postojanje specifičnih IgE usmjerenih prema tom antigenu, tj. dokazuje atopiju (premda ne i astmu). Druga mogućnost je izravna detekcija specifičnih IgE za neki alergen. Pozitivan nalaz na neki od određivanih inhalacijskih alergena s velikom vjerojatnošću upućuje na njegovu etiologiju u razvoju astme (u tom slučaju atopijske). Može se učiniti i bronhoprovokacijski test tim istim antigenom u kontroliranim uvjetima, no to se u kliničkoj praksi uglavnom ne radi. Nalaz eozinofilije u krvi ili nalaz povišenog ukupnog IgE-a bez dokazane specifične IgE reakcije (tip I), sam po sebi nije pokazatelj atopije ni etiologije astme, već takav nalaz treba promatrati u kontekstu drugih rezultata pretraga te simptoma (12).

4. ČIMBENICI RIZIKA ZA RAZVOJ ASTME

4.1. Čimbenici rizika koji djeluju *in utero*

4.1.1. Pozitivna obiteljska anamneza za astmu

Rizik za razvoj astme veći je u djece majki koje boluju od astme. Također, slična korelacija utvrđena je u slučaju oca astmatičara, međutim, snažnija je povezanost u slučaju majke (21). Zašto je tome tako možda objašnjava činjenica da na životinjskim modelima Th2 citokini, ako su povišeni u majčinoj krvi, prolaze kroz posteljicu te bi mogli dodatno usmjeriti nezreli imunitet prema Th2 diferencijaciji. Nadalje, u istoj studiji na miševima i psima dokazano je da potomci onih majki koje su bile izložene alergenima tijekom trudnoće imaju snižene razine INF- γ u krvi, a povišene razine IL-4 (22), što je uobičajen obrazac kod inicijacije Th2 odgovora. Druga mogućnost bila bi da se slični medijatori upale možda prenose putem majčinog mlijeka i usmjeruju razvoj imuniteta postnatalno (21). U prilog tome govori i novija studija na humanom uzorku koja je utvrdila da povećani omjeri INF- γ /IL-4 te INF- γ /IL-13 u korist INF- γ (Th1 odgovor) u majke koreliraju s manjim rizikom za razvoj astme u djeteta, (no to je utvrđeno samo za djecu majki koje nemaju astmu). Slijedi zaključak da imunološki status zdravih majki tijekom trudnoće u smislu dominantnog Th1 odgovora smanjuje rizik za astmu u djeteta, međutim, kod majki astmatičarki taj učinak nije dokazan, možda zbog već postojećih drugih snažnih genetskih faktora koji utječu na imunološki status (23). Utjecaj genetskih faktora roditelja koji imaju astmu na razvoj astme u djeteta je nepobitan, a to potvrđuju i brojne epidemiološke studije (2,6,21,24).

4.1.2. Izloženost duhanskom dimu

Suvremena istraživanja ukazuju da pušenje u trudnoći predstavlja značajan čimbenik rizika za razvoj astme u djeteta. Tako se u jednom retrospektivnom kohortnom istraživanju provedenom u Finskoj koje je obuhvaćalo uzorak od 39 306 djece rođene između 1989. i 2006. godine istraživao zasebno utjecaj pušenja majke, oca ili oba roditelja tijekom trudnoće. Najveći rizik predstavljao je pušački status oba roditelja tijekom trudnoće, što ukazuje na kumulativni učinak istog (25). Sličan je utjecaj pušenja majke na kasniji razvoj astme djeteta u djetinjstvu i/ili odrasloj dobi (24,25). Nadalje, gledano prema fenotipovima astme, već i mala prenatalna izloženost pušenju (<10 cigareta/dan) povećava izgled za razvoj astmatskih tegoba do 14-16 godine, a osobito prolaznih astmatskih tegoba u ranom djetinjstvu (pretškolska dob), dok pušenje majke >10 cigareta/dan tijekom trudnoće djeluje i kao rizični čimbenik za razvoj astme s perzistentnom bronhopneumonijom (26). Zanimljivo je da je značajan rizik dokazan i u slučajevima oca pušača tijekom trudnoće. Također, prestanak pušenja oca u ranom stadiju trudnoće, tj. na početku prvog trimestra, bez obzira na pušački status majke pokazao se čak većim protektivnim čimbenikom nego prestanak pušenja majke u istom istraživanju. To se može objasniti time što pušenje oca tijekom trudnoće utječe na dijete pasivnim izlaganjem majke, ali možda još više nakon rođenja kada dolazi i do pasivnog izlaganja samog djeteta (25), a poznato je da muškarci imaju veću sklonost pušenju većeg broja cigareta dnevno u odnosu na žene (11). S druge strane, majke koje su tijekom trudnoće prestale pušiti imaju 50% šanse da nastave s pušenjem nakon porođaja (25,27) što možda dovodi do određenog poklapanja uzroka rizika (eng. *bias*) zbog postnatalnog izlaganja takve djece koja su se u istraživanju kategorizirala kao neizložena od strane majke, ali bila su izložena postnatalno. To bi moglo dovesti do lažno manjeg utjecaja majke nego oca pušača, no utjecaj je svakako dokazan i za očeve pušače tijekom trudnoće, čemu bi trebalo posvetiti daljnja istraživanja (25). Patofiziološki mehanizmi koji objašnjavaju povezanost pušenja, a posebice izlaganja nikotinu s razvojem astme uključuju: epigenetske promjene već *in utero* u smislu promjena u metilaciji DNA, posljedičnu promjenu genske ekspresije, usmjeravanje imunološke reakcije na noks u smjeru Th2 imunofenotipa te povećanje razine IL-13 u odgovoru na antigene. Nadalje, i postnatalna izloženost duhanskom dimu također se dovodi u vezu s aktivacijom Th2 imunološkog odgovora, podložnošću respiratornim infekcijama, pogoršanjem alergijskih manifestacija i općenito proupalnim odgovorom organizma (28). Takva izloženost dovodi do povećanog rizika za razvoj astme bilo kojeg podtipa te do pogoršanja simptoma kod već postojeće astme. Potonja pojava ne pokazuje karakterističan o dozi ovisan učinak jer se značajno pogoršanje simptoma javlja već i kod niskih doza izloženosti (29). Prenatalna izloženost duhanskom dimu dovodi još do nikotinom induciranog oksidativnog stresa, hipovaskularizacije s

posljedičnom hipoplazijom pluća, smanjenog promjera lumena dišnih putova i povećanog odlaganja kolagena u njihovoj stijenci što sve može omesti normalan razvoj pluća sa posljedicama na njihovu strukturu i funkciju tijekom organogeneze i sazrijevanja (niže konačno dostignute vrijednosti FEV1) (30).

4.1.3. Primjena antibiotika kao rizični čimbenik

Brojne studije ukazuju da prenatalna izloženost antibioticima povećava rizik za razvoj astme (2,24,31-33). Ako se uzme u obzir genetski faktor kao mogući čimbenik koji može utjecati na rezultate (eng. *confounder* - u ovom slučaju, ako dijete ima astmu, njegova majka je zbog slične genetike također podložna da ima astmu, što bi dovelo i do veće učestalosti korištenja antibiotika u takve trudnice), može se postaviti pitanje je li ta povezanost možda lažna (31). Određena istraživanja potvrdila su korelaciju doze i učinka između izloženosti antibioticima i pojavnosti astme što bi ipak antibiotike označilo kao zaseban čimbenik rizika (32,33). Čini se da taj učinak ovisi o stadiju trudnoće u kojem je prisutna izloženost antibioticima. Pozitivna korelacija primijećena je u drugom i trećem, no ne i u prvom trimestru (31). Istraživana je također i korelacija između postnatalne izloženosti antibioticima (0-2 godine) i postavljanja dijagnoze astme u kasnijoj dobi pri čemu su pri uzorkovanju u jednom istraživanju odabrani blizanci međusobno podijeljeni u dvije skupine kako bi se isključio genetski faktor kao čimbenik koji može utjecati na rezultate i korelacija je bila pozitivna (34). Dodatan razlog za uzročno-posljedičnu povezanost između primjene antibiotika u ranoj dobi i kasnije pojavnosti atopije ili astme pokazuje podatak da je ona prisutna i u djece čiji roditelji nemaju atopiju ili astmu (35). Istaknute su i pojedine skupine lijekova koje govore u prilog spomenutoj povezanosti: u prvom redu cefalosporini, makrolidi, amoksicilin, penicilin (lijekovi korišteni u liječenju respiratornih infekcija) te neki lijekovi protiv uzročnika urinarnih infekcija, poput sulfonamida i trimetoprima (32). Ipak, neke studije nisu dokazale utjecaj drugih lijekova osim onih za liječenje respiratornih infekcija (34). Jedan od patofizioloških mehanizama koji bi objasnio utjecaj lijekova mogao bi biti inhibitorni utjecaj na mikrobiotu djeteta rane dobi koji bi doveo do alternacije imunološkog sustava u razvoju (36).

4.1.3.1. Higijenska hipoteza

Godine 1989. nastala je tzv. higijenska hipoteza (eng. *hygiene hypothesis*) (37) prema kojoj manjak izlaganja mikrobima u ranom djetinjstvu - zbog poboljšanih uvjeta i higijenskog standarda zamijećenog posljednjih desetljeća - može poremetiti razvoj imunološkog sustava koji se tada upravo prilagođava na mikrobiotu koja ga kolonizira nakon porođaja. Ta je teorija nastala na temelju epidemioloških podataka porasta prevalencije astme i ostalih alergijskih

bolesti paralelno s gospodarskim i općenitim razvojem zemalja, posebice u urbanim sredinama naspram seoskih, što se prema higijenskoj hipotezi dovodi u vezu s manjim kontaktom s mikrobima u poboljšanim higijenskim uvjetima, dok bi veća izloženost istima djelovala protektivno po pitanju takvih bolesti. Djeca koja imaju više starije braće i sestara imaju manji rizik za razvoj atopijskih bolesti što se u svjetlu higijenske hipoteze također može protumačiti time da su takva djeca izloženija većem broju infekcija i mikroba zbog okruženosti starijom braćom (36).

U kontekstu primjene antibiotika, važno je primijetiti da se i porast njihove primjene i porast atopijskih bolesti događaju istodobno (36). Predlaže se nekoliko mehanizama koji bi objasnili takav utjecaj antibiotika koristeći "higijensku hipotezu". Kao prvo, antibiotici djeluju neizravno na imunološki odgovor organizma time što skraćuju tijek infekcije. Makrolidi se posebno ističu time što djeluju i izravno imunosupresivno, ne samo uzrokujući apoptozu upalnih stanica, nego i supresiju oslobađanja Th1 imunomodulatornih citokina, poput $\text{TNF-}\alpha$, IL-1 i IL-6 (38). Iako to još nije dokazano, pretpostavlja se da bi blokiranje Th1 odgovora moglo predisponirati Th2 polarizaciji (36). Nadalje, skraćenje tijeka infekcije antibioticima i antipireticima dovodi do smanjenog stvaranja $\text{INF-}\gamma$ (39) koji je jedan od inicijatora Th1 polarizacije, a na Th2 polarizaciju djeluje inhibitorno. Inače, u odgovoru na infekciju, predočne dendritičke stanice luče spomenute Th1 citokine, ali se mogu diferencirati i u tolerogene DC koje luče IL-10 i $\text{TGF-}\beta$, suprimirajući upalnu reakciju i uzrokujući toleranciju na određene, primjerice uobičajene inhalacijske antigene (36). Moguće je da korištenje antibiotika, umanjujući spomenute učinke, dovodi do Th2 polarizacije i gubitka tolerancije na neke uobičajene antigene, pogotovo u ranoj fazi stvaranja tolerancije organizma na mikrobiotu koja ga tek počinje kolonizirati. Sljedeći mogući mehanizam uključuje poremećaj crijevne flore izazvan učestalom primjenom antibiotika. Naime, normalna crijevna flora onemogućuje kolonizaciju gljivicama kao što su *Candida albicans* i *Cryptococcus neoformans* (36). Za njih je dokazano da stvaraju molekule slične prostaglandinima, a mogu iskoristiti i egzogenu arahidonsku kiselinu za taj proces (36,40). Neki prostaglandini, poput PGD2 i PGI2 mogu potaknuti Th2 reakciju istovremeno inhibirajući Th1 odgovor (36,41). Tako bi korištenje antibiotika moglo selekcionirati spomenute gljivice koje bi bile jedan od čimbenika Th2 inicijacije. Navedenim mehanizmima može se objasniti utjecaj (kako prenatalne tako i postnatalne) primjene antibiotika na razvoj alergijskih bolesti i astme. Međutim, čvršća korelacija pokazala se prilikom postnatalne izloženosti istima (36).

4.1.4. Majčina pretilost tijekom trudnoće

Postoje studije u kojima je pokazano da pretilost majke tijekom trudnoće nosi značajno povećan rizik za kasniji razvoj astme ili *wheezinga* u djeteta. To je utvrđeno ne samo za

djecu majki s visokim ITM-om na početku trudnoće, već i za onu čije su majke u značajnijoj mjeri dobile na težini tijekom same trudnoće (24,42). Taj se učinak pokazao točnim kod male djece nakon rođenja i u dojenačkoj dobi, ali i kod adolescenata tih majki, pogotovo onih s ITM-om visoko iznad prosjeka u trudnoći (43). Ovu tvrdnju potkrepljuju poznate činjenice da pretilost potiče oslobađanje proupalnih citokina, a to također čini i leptin (42), koji je prisutan u povećanoj koncentraciji u krvi pupčane vrpce djeteta pretilih majki (44), što se može dovesti u vezu s kasnijim razvojem astme (42). Nadalje, u pretilih majki češća je pojava manjka vitamina D (45), što se pokazalo kao mogući zasebni čimbenik rizika za razvoj astme i težinu simptoma (24,46) budući da vitamin D ima imunomodularnu ulogu te djeluje protuupalno, a važan je i za razvoj pluća u fetalno doba (46). Neki epigenetski mehanizmi udruženi s pretilošću mogu djelovati već *in utero* te kasnije biti medijatori kako pretilosti u djece tako i razvoja same astme (42).

4.1.5. Infekcije mokraćnog sustava (IMS) tijekom trudnoće

Jedno veliko kohortno istraživanje rizičnih čimbenika za razvoj astme u dječjoj dobi, koje je uključivalo 136 098 parova majka-dijete, djece rođene između 1995. i 2006. godine, ukazalo je na značajan učinak IMS u majke u trudnoći. Tako je spomenuto istraživanje pokazalo 20% veću šansu za razvoj astme u djeteta čija je majka tijekom trudnoće imala barem jednu IMS nego u djece čije majke nisu imale takvu infekciju u trudnoći. Osim IMS-a, istraživani su i odnos još triju varijabli (tj. korištenja antibiotika, carskog reza i broja starije braće i sestara u obitelji) i kasnije pojavnosti astme u te djece. Kako bi se isključili pojedini čimbenici koji mogu utjecati na rezultate, poput prematuriteta, niske porođajne težine i drugih plućnih bolesti, istraživanje je provedeno posebno za skupinu djece koja su rođena u terminu (> 37. tjedna gestacije) te tjelesne mase > 2500 grama i ujedno bez drugih plućnih ili prirođenih srčanih bolesti. Posebno je uzet u obzir majčin pušački i astmatski status. Sva četiri čimbenika, IMS, korištenje antibiotika (od strane majke prenatalno i postnatalno od strane djeteta), carski rez i manji broj braće i sestara pokazali su pozitivnu korelaciju s astmom u te djece. Također, za navedene čimbenike rizika (osim za porođaj carskim rezom) utvrđen je o dozi ovisan učinak, što je važan dokaz rizika za svaki pojedinačno. No, kako se korištenje antibiotika i IMS-a međusobno isprepleću, korišteni su multivarijantni regresijski modeli kako bi se procijenio zaseban doprinos tih dvaju faktora, jednako kao i za ostale potencijalne čimbenike koji mogu utjecati na rezultate. Svi čimbenici zajedno pokazuju kumulativni učinak, što je još jedan važan dokaz. Tako je rizik za astmu u djece koja su imala najviše rizičnih čimbenika (tj. koristila najviše antibiotika tijekom dojenačke dobi, rođena su carskim rezom, nemaju braće i sestara te je majka imala barem 3 IMS-a tijekom trudnoće) bio gotovo 8 (7.77) puta veći [95% CI: 6.25, 9.65] od djece bez tih čimbenika rizika (bez korištenja antibiotika, barem petero starije braće, vaginalni porod, bez IMS majki). IMS tijekom trudnoće, carski rez,

korištenje antibiotika i prisutnost starije braće mogli bi mijenjati majčinu i djetetovu mikrofloru, koja igra važnu ulogu u razvoju imunološkog sustava nakon rođenja. Spomenuta higijenska hipoteza, antibiotska selekcija, prisutnost patogena u genitourinarnom traktu majke tijekom IMS-a koji narušavaju vaginalnu floru govore u prilog tome. Uočeno je također da djecu rođenu carskim rezom najčešće prvo kolonizira mikroflora kože, poput bakterija roda *Staphylococcus* i *Corynebacterium* za razliku od one rođene vaginalnim putem, koju kolonizira crijevna i genitalna mikroflora, uključujući rodove *Lactobacillus* i *Prevotella*. Tako ova studija potvrđuje već spomenuti rizik izloženosti antibioticima pre- i postnatalno, IMS-a u majke i porođaja carskim rezom za kasniji razvoj astme te protektivni učinak starije braće, ističući pritom zasebno svaki od tih faktora, kao i njihov kumulativni efekt, uzimajući pritom higijensku hipotezu kao jedan od vjerojatnih mehanizama (47).

4.2. Perinatalni rizični faktori

4.2.1. Prematuritet

U prijevremeno rođene djece također postoji rizik za kasniji razvoj astmatskih tegoba (48,49). Pokazan je značajan utjecaj duljine trajanja gestacije na pojavu *wheezinga* ne samo u djetinjstvu, nego i u kasnijoj životnoj dobi, pa čak i tijekom cijelog života (49). Međutim, neki okolišni čimbenici, koji se inače dovode u vezu s pojavom astme, poput pušenja, zagađenosti zraka ili niskog socioekonomskog statusa direktno utječu i na pojavu nedonošenosti (50). Također i brojni respiratorni morbiditeti koji prate nedonošenost (hipoksija, metabolička deregulacija, infekcije, zastoj u rastu, niska porođajna težina, kasniji respiratorni distres sindrom, mehanička ventilacija te prateća hiperoksija) povezuju se s negativnim utjecajem na razvoj pluća, T staničnu aktivnost, (hiper)reaktivnost dišnih putova te mogućim kasnijim razvojem astme (49). Navedeno pokazuje svojevrsni recipročan "o dozi ovisan učinak" pa tako, što je niža gestacijska dob pri porođaju, to je učinak izraženiji (48,51). Zbog prematuriteta pluća nisu dosegla svoju fiziološku zrelost kakvu bi trebala imati prilikom rođenja, a još neki dodatni prenatalni faktori koji prate prematuritet i nisku porođajnu težinu, utječu na razvoj i funkciju pluća, primjerice neuhranjenost, manjak nekih nutrijenata poput vitamina E i C (antioksidansi), konzumacija alkohola te posebice, izloženost duhanskim proizvodima tijekom trudnoće, koji mogu rezultirati nižim konačnim kapacitetom pluća i vrijednostima FEV1 (30). Metaanalize i epidemiološke studije uvrštavaju prijevremeno rođenje, a posebice ekstremno prematuritet (23. – 27. gestacijski tjedan) među važne čimbenike rizika za razvoj astme, ne samo tijekom djetinjstva, nego i u kasnijim razdobljima života (30,49,51).

4.2.2. Porođaj carskim rezom

Već je spomenut porođaj carskim rezom kao rizični čimbenik, a još jedna metaanaliza 23 znanstvena rada pokazala je povećan rizik u djece rođene tim načinom. Pritom su uzeti u obzir neki čimbenici koji potencijalno mogu utjecati na rezultate, poput niske porođajne težine te izloženosti pušenju te su istraživanja prilagođena prema njima, odnosno ispitan je njihov zaseban doprinos. Uzevši u obzir spomenute čimbenike pokazalo se da porođaj carskim rezom predstavlja zasebni rizični čimbenik. Spominje se da je povećan rizik za astmatske tegobe prisutan i u odrasloj dobi osoba koje su rođene tim načinom (52). Mogući mehanizam koji objašnjava takvu pojavu su nefiziološki uvjeti istiskivanja amnionske tekućine iz pluća što je u slučaju porođaja carskim rezom odgođeno, dok se prilikom vaginalnog porođaja odvija fiziološki prolaskom kroz porođajni kanal (52). Drugi mogući mehanizam uključuje spomenutu početnu kolonizaciju različitim mikroflorom nego u slučaju vaginalnog porođaja (47), što prema higijenskoj hipotezi znači da bi zbog načina porođaja fiziološki razvoj crijevne mikroflore u najranijoj dobi bio odgođen ili promijenjen (52). Ona je važna za fiziološki razvoj imunološkog sustava, a smanjenje iste posljedično povećava rizik za razvoj atopijskih bolesti u djetinjstvu (36,46,47). Ipak, nisu svi radovi potvrdili direktnu povezanost između porođaja carskim rezom i predispozicije za astmu te je taj utjecaj potrebno dodatno istražiti (53), no epidemiološke studije i metaanalize govore da on ipak postoji (24,52).

4.2.3. Neonatalna hiperbilirubinemija

Velika studija koja je u vidu sistemskog pregleda literature uključivala 101 499 djece (1 – 12 godina), pokazala je da neonatalna hiperbilirubinemija predstavlja značajan čimbenik rizika za razvoj alergijske astme te alergijskog rinitisa, ali i adultno stečene astme. Postoje i patofiziološki mehanizmi koji odgovaraju na pitanje kako hiperbilirubinemija u novorođenčadi i nedonoščadi može utjecati na spomenuti rizik. Navedeno stanje u organizmu djeluje prooksidativno, kao i fototerapija koja se koristi u liječenju potičući upalnu aktivnost još nezrelog imuniteta. Neonatalna hiperbilirubinemija također ometa fiziološko Th2 → Th1 prekapćanje (inhibirajući proizvodnju IL-2), a djeluje oksidativno i na pluća gdje smanjuje razinu surfaktanta (54) te također ometa i normalan razvoj crijevne mikroflore (54,55). Naime, istraživanje koje je analiziralo potencijalni učinak probiotika na ublažavanje simptoma atopijskih bolesti, navodi kako se u urednim okolnostima u organizmu novorođenčeta odvija fiziološko prekapćanje iz predominantnog Th2 imunofenotipa u Th1. Istraživanje ističe kako se to u zdrave djece odvija uredno u novorođenačkoj dobi, a u djece s predispozicijom za atopijske bolesti odvija se odgođeno te Th2 polarizacija traje dulje i ometeno je fiziološko prekapćanje. Budući da fiziološka crijevna mikroflora inače stimulira Th1 odgovor, kao i mehanizme tolerancije na antigene, istraživanje je ukazalo na ulogu iste kao promotora predominacije Th1 citokina, poput INF- γ (56). Navedeno govori u prilog crijevnoj mikroflori kao protektivnom čimbeniku za razvoj atopijskih bolesti (36,46,54), dok hiperbilirubinemija na

nju negativno utječe (55). Nadalje, i fototerapija interferira s CD4+/CD8+ stanicama putem UV zračenja djelujući proupalno što može stimulirati upalnu aktivnost i u donjim dišnim putovima. Slijedi zaključak da se hiperbilirubinemija, ali donekle i fototerapija mogu dovesti u korelaciju s posljedičnim razvojem atopije i astme putem navedenih mehanizama (54).

4.3. Postnatalni rizični faktori

4.3.1. Izloženost plinovima, prašinama, aeroalergenima

Razni zagađivači, lebdeće čestice, plinovi, prašine i aeroalergeni povezuju se s porastom prevalencije astme u modernom svijetu, kao i s češćim egzacerbacijama u astmatičara. Emisiji takvih čestica pridonose pojačan promet motornih vozila, industrija, suvremena poljoprivredna proizvodnja, spaljivanje raznih tvari, posebice fosilnih goriva te proizvodnja i sinteza brojnih kemijskih tvari. Među plinovima ističu se ozon (O_3), dušični oksidi (NO , NO_2) i sumporov dioksid (SO_2). O_3 i SO_2 posreduju upalu, hiperreaktivnost dišnih putova te pad plućne funkcije već i u zdravih pojedinaca, a posebno kod astmatičara. Ozon u prizemnim slojevima nastaje fotokemijskim reakcijama s raznim česticama i polutantima, dok se SO_2 oslobađa u industrijskim pogonima. Opažanja ukazuju kako NO_2 ima utjecaj na prevalenciju astme te smanjuje odgovor na bronhodilatatore, a djeluje i kao promotor Th2 imunofenotipa. Radi se o plinu koji nastaje iz dušičnog monoksida (NO) tijekom izgaranja fosilnih goriva (uključujući i korištenje zemnog plina u kućanstvima). (57) Također, utjecaj ima i blizina prometnica, pa je tako uočena veća prevalencija astme kod djece koja žive unutar 100 metara od glavnih gradskih prometnica. Naime, koncentracija spomenutih i ostalih zagađivača najveća je unutar 100 metara od prometnica, a unutar 300 - 500 metara još može imati relevantan učinak na čovjeka (19). Nažalost, u SAD-u 30 - 45% stanovništva živi unutar takvih udaljenosti od velikih prometnica (57). Smatra se da spomenuti plinovi djeluju oksidativno na epitel dišnih putova te u kontekstu genetike (npr. polimorfizmama gena koji kodiraju za antioksidativne gene poput glutationa) i epigenetskih faktora metilacije DNA i acetilacije histona dovode do kronične ozljede epitela, upalne reakcije te remodeliranja bronha (10). Uvodi se i pojam teorije više hitaca prema kojoj kronično oštećeni epitel lakše zahvaćaju virusi i lakši je ulaz potencijalnim alergenima koji tada dolaze do predočnih stanica, izazivaju alergijsku senzibilizaciju i Th2 predominaciju, a istovremeno i imunitet reagira na njih pojačano zbog već prisutne kronične upale. Tako plinovi zagađivači djeluju iritativno oštećujući epitel, potom olakšavaju ulazak sebi i drugim antigenima ili virusima koji dodatno stimuliraju upalu i izazivaju senzibilizaciju (više "hitaca") (14). Čestice ispušnih plinova dizelskih goriva također povećavaju razine IL-25, IL-33 te TSLP-a (58).

Nadalje, razne veće čestice promjera $< 2,5 \mu\text{m}$ predstavljaju potencijalne čimbenike u nastanku astme: radi se o česticama koje se oslobađaju sagorijevanjem raznih tvari (komponente dima), metalne i organske prašine, hlapljive tvari (ljepila) i slično (57). Takvim tvarima ljudi su često izloženi na radnom mjestu te one mogu sudjelovati u nastanku profesionalne astme: sredstva za čišćenje, lateks, rad s brašnom (pekarstvo), tvari korištene u kozmetici, u frizerskoj djelatnosti i slično (6). Neke od nabrojanih tvari izazivaju hiperreaktivnost dišnih putova, oksidativni stres i remodeliranje bronha te mogu dovesti do alergijske senzibilizacije na njih ili na neke druge alergene (57). Primijećeno je da su češći antigeni zatvorenog prostora, koji mogu izazvati senzibilizaciju i atopijsku astmu, antigeni dlake mačke, žohara, grinja iz kućne prašine i plijesni, a uočena je i značajna uloga mišjih antigena. Antigeni porijeklom od mačke pokazali su se i kao značajni alergeni u zatvorenim prostorima izvan kućnog okružja (vrtići, škole), budući da je senzibilizacija na njih pronađena kod mnogih koji nemaju mačku za kućnog ljubimca (59). Senzibilizacija na antigene mačke i ostalih životinja s krznom, nosi rizik za perzistenciju astme i u odrasloj dobi. Primarna prevencija u smislu prevencije izloženosti potencijalnim alergenima nije se pokazala učinkovitom, vjerojatno zbog istovremene smanjene izloženosti protektivnim čimbenicima poput mikrobiote koja producira endotoksin, što bi inače aktiviralo regulatorne T limfocite (Treg) i sudjelovalo u stvaranju tolerancije (10). Čini se da je učinkovita prevencija moguća samo u najranijoj dobi isključivim dojenjem bez dohrane pri čemu je majka na dijeti s niskim udjelom alergena ili alternativno, hranjenjem ekstenzivno hidroliziranim zamjenskim mlijekom ("formula"), no potrebna su daljnja istraživanja na tom polju (10). Senzibilizacija na alergene zatvorenog prostora općenito je češća u male djece koja imaju astmu (59).

Posebno treba istaknuti antigene raznih plijesni. Plijesni i vlaga mogu se naći u 18 – 50% domova širom svijeta, ovisno o geografskom smještaju, godišnjem dobu, socioekonomskim čimbenicima itd. (58). Kućne plijesni obično se nakupljaju u podrumima, kutovima, kupaonicama, prozorskim oknima (59), a najčešće su prisutne plijesni rodova *Penicillium* i *Aspergillus*, no mogu se naći i vrste *Cladosporium* te *Alternaria*, potonje dvije češće u vanjskom okružju (58,59). Otprilike 10% ljudi koji imaju dijagnosticiranu astmu imaju težak oblik koji slabo odgovara na liječenje, a takvi slučajevi često pokazuju senzibilizaciju na antigene spomenutih gljiva, u prvom redu na *Aspergillus fumigatus* (60). Studije pokazuju da izloženost ovim ubikvitarnim kućnim plijesnima izaziva češće egzacerbacije kao i razvoj astme, alergijskog rinitisa i atopijskog dermatitisa u djece i odraslih, pri čemu astmu može izazvati u atopijskih, ali i neatopijskih pojedinaca, dakle ne samo mehanizmom alergenske senzibilizacije, već i drugim mehanizmima. Naime, kućne plijesni mogu direktno aktivirati stanice glatkih mišića bronha prilikom udisanja te time izazvati bronhalnu (hiper)reaktivnost i opstrukciju. Najznačajniji antigen koji oslobađa plijesan *A. fumigatus* (serinska alkalna

proteaza Alp1) može prilikom udaha izazvati snižene vrijednosti FEV1 (58). Alp1 također pospješuje ulazak kalcija u stanice glatkih mišića čime izaziva bronhokonstrikciju. Nadalje, u eksperimentalnom modelu miševa izloženih hitinskoj ovojnici tih gljiva uočeno je pojačano oslobađanje IL-25, IL-33 i TSLP-a, aktivacija nezrelih limfoidnih stanica (ILC2) i stimulacija Th2 odgovora (58,60). Neke serinske proteaze *Alternaria spp.* mogu oštetiti međustanične veze epitelnih stanica i međustanični matriks svojom proteolitičkom enzimskom aktivnošću, olakšavajući ulazak svojih i potencijalnih drugih alergena. U pokusu na miševima, skupina miševa koja je bila izložena ekstrahiranim proteazama porijeklom iz *Aspergillus fumigatus*-a, a nakon koje je slijedio provokacijski test metakolinom, pokazala je značajnije povećan otpor protoku zraka nego neizložena skupina pri istom provokacijskom testu. Čak je i izlaganje inaktiviranim proteazama (uz pomoć visoke temperature) pokazalo značajniji odgovor bronhalne sluznice nego kod kontrolne skupine, premda ipak manji nego kod skupine izložene aktivnim proteazama (60). Međutim, izloženost gljivičnim antigenima nedugo nakon rođenja smanjuje rizik za kasniju atopiju, vjerojatno mehanizmima sličnim kao što to čini izloženost endotoksinima u svjetlu higijenske hipoteze (58,59).

Spomenuto je već kako i izloženost duhanskom dimu, kako prenatalna tako i postnatalna, predisponira astmi kao i egzacerbacijama simptoma. Tvari iz dima cigarete djeluju proupalno, ali također oštećuju i sluznicu zbog oksidativnog stresa. Time organizam čine podložnijim virusnim respiratornim infekcijama i alergenskoj senzibilizaciji. Opaženo je da aktiviraju mastocite, stimuliraju stvaranje proupalnih citokina poput IFN- γ i IL-17 te kronično dovode do remodeliranja tkiva dišnih putova (58). Pušenje predisponira i adultno stečenoj astmi, pogotovo u pojedinaca s alergijskim bolestima te korelira s težim oblicima astme (19). Smatra se da se 36 900 smrti od astme u svijetu u 2004. godini može pripisati izloženosti pušenju (61). U svijetu 25% muškaraca i 5,4% žena puši svaki dan (58), dok je pasivno izloženo 40% djece, 33% muškaraca i 35% žena, a prevalencija pasivne izloženosti najviša je u zemljama jugoistočne Azije, zapadnog Pacifika, istočne Europe i istočnog Sredozemlja, kamo spada i Hrvatska (61). Nadalje, i pušenje električnih cigareta (e-cigareta) predstavlja određeni rizik za porast prevalencije astme te ostalih atopijskih bolesti i alergija. Ostaci dima cigarete koji se talože na raznim površinama i materijalima također s vremenom prelaze i u toksičnije spojeve, pridonoseći ukupnom riziku pasivne izloženosti (58).

4.3.2. Pretilost

Pretilost je značajno povezana s razvojem astme u djetinjstvu i odrasloj dobi (10,24,62). Incidencija astme gotovo je dvostruko veća u pretilih. Oba zdravstvena problema pokazuju istodobni porast incidencije, no utjecaj pretilosti na razvoj astme pokazao se predisponirajućim čimbenikom i kada se uzme u obzir standardizacija prema dobi, spolu,

pušenju, socioekonomskom statusu, obiteljskoj anamnezi astme i fizičkoj aktivnosti (62). Pretilost također pogoršava simptome astme. Pritisak na dijafragmu može pogoršati osjećaj dispneje, a sama pretilost povezana je s kroničnim proupalnim učinkom. Povišene su razine nekih upalnih parametara poput CRP-a, IL-1, IL-6 i TNF- α (10,62). Određeni adipokini oslobođeni iz visceralnog masnog tkiva, kao što su leptin i adiponektin, direktno koreliraju s porastom bronhalne hiperreaktivnosti (mjerene bronhoprovokacijskim metakolinskim testom) neovisno o upali unutar dišnih putova. Epitelne stanice respiratornog epitela imaju receptore za adipokine te bi to govorilo u prilog njihovog izravnog učinka na bronhalnu reaktivnost. Pretilost izaziva i promjene u sastavu crijevne flore umanjujući neke njezine korisne, inače protuupalne učinke, posredovane primjerice produkcijom kratkolančanih masnih kiselina (62). Astma povezana s pretilošću (eng. *obesity-related asthma*) danas se svrstava u zaseban fenotip (1,19,62). Tipično je takva astma češća u žena, odraslih i češće je neatopijska, eozinofilija u iskašljaju nije karakteristična, čak je obrnuto proporcijalna s ITM-om, te slabije odgovara na terapiju β 2-agonistima i IKS-om (19,62). Kod pacijenata s navedenim karakteristikama uz visok ITM treba posumnjati na taj fenotip te uključiti i redukciju tjelesne mase kao jednu od terapijskih opcija (62).

4.3.3. GERB

Gastroezofagealna refluksna bolest (GERB) je kronična bolest koju karakterizira disfunkcija donjeg ezofagealnog sfinktera (koji sprječava povrat želučanog sadržaja u jednjak), zbog čega dolazi do refluksa istog praćenog simptomima žgaravice, retrosternalne boli i regurgitacije hrane. Pritom kiseli sadržaj iz želuca nadražuje sluznicu jednjaka dovodeći do njezinog oštećenja, kronične upale i metaplazije. Simptomi ne moraju biti tipični te tako uz ili umjesto žgaravice i regurgitacije može doći i do simptoma od strane ostalih anatomskih regija, između ostalog i u vidu sinusitisa, čestih upala srednjeg uha, laringitisa, kašlja, ponavljajućih pneumonija te astme (63).

Od GERB-a obolijeva 20–30% populacije u zemljama sa zapadnjačkim načinom života. Primijećeno je da pacijenti s GERB-om imaju 15% veći rizik za razvoj astme u odnosu na zdrave pojedince. Gotovo 80% oboljelih od astme požalilo su se i na simptome karakteristične za GERB. Očito je da se obje bolesti često pojavljuju udruženo, a patofiziološko objašnjenje možda leži u tome da prilikom GERB-a može doći do aspiracija, točnije, mikroaspiracija malih količina kiselog želučanog sadržaja patološki prisutnog u jednjaku. Takav kiseli sadržaj bogat probavnim enzimima, mogao bi kronično uzrokovati oštećenje epitelne barijere i tako djelovati proupalno te uz ostale čimbenike rizika i genetsku predispoziciju, sudjelovati u inicijaciji ili pogoršanju astme. Nadalje, budući da jednjak i pluća dijele slično embriogenetsko podrijetlo, možda su u podlozi i neki neurogeni mehanizmi. Prisutnost želučane kiseline u

jednjaku može izazvati bronhokonstrikciju refleksnim mehanizmom putem n. vagusa, u korelaciji doza – učinak. Navedeni mehanizmi zasad još uvijek nisu dovoljno istraženi (63). Pokazalo se do sada da prisutnost kiselog sadržaja u distalnom dijelu jednjaka izaziva kronični kašalj i astmatske tegobe kod pacijenata te da viši pH u distalnom jednjaku također pozitivno korelira s oslobađanjem tahikinina, tvari P i neurokinina A u sputumu, neuropeptida koji inače mogu izazvati bronhokonstrikciju, kašalj, pojačanu sekreciju sluzi i vaskularnu propusnost te sudjelovati u razvoju upalne reakcije dišnih putova. Budući da se ove tvari oslobađaju putem živčanih završetaka to bi moglo objasniti vagusni refleksni učinak na bronhe izazvan podražajem senzornih neurona u jednjaku (64). Ipak, dominantni učinak, u prilog kojeg govori više dokaza, predstavlja mikroaspiracija kiselog sadržaja u traheju i kronično oštećenje, upala te bronhalna hiperreaktivnost. S druge strane i astma potencijalno može predisponirati GERB-u putem raznih mehanizama: promjene u intratorakalnom tlaku zbog kašlja i zaduhe, disfunkcije vagusnog živca zbog pritiska ili korištenja antikolinergičke terapije, kao i pojave hijatalne hernije koja slabi donji ezofagealni sfinkter te stoga dolazi do svojevrsne pozitivne povratne sprege pri čemu obje bolesti mogu potencirati jedna drugu. Astma povezana s GERB-om često je adultno stečena, refraktorna na terapiju, uz prisutne simptome GERB-a prije razvoja astme te pogoršanjem astmatskih tegoba prilikom konzumacije alkohola i obilnih obroka, a u nekih pacijenata može biti korisna i primjena inhibitora protonske pumpe (IPP) u smirivanju astmatskih tegoba (63). Također, uočeno je da djeca koja imaju GERB imaju značajno povećanu vjerojatnost da imaju i astmu, premda valja bolje utvrditi uzročno-posljedični vremenski slijed (65).

4.3.4. Izloženost psihosocijalnom stresu

Izloženost psihološkom stresu pokazala se također mogućim čimbenikom rizika za razvoj astme. Djeca čije su majke tijekom njihove rane dobi (1. godina života) bile izložene kontinuiranom stresu imaju povišen rizik za razvoj astme do 7. godine u odnosu na djecu koja nisu bila izložena stresu, što je pokazala longitudinalna studija koja je istraživala spomenuti utjecaj na kohorti od 13 980 djece rođene u pokrajini Manitoba u Kanadi. Taj učinak je također pokazao "ovisnost o dozi" pa su tako djeca majki s izraženijim poremećajima vezanim uz stres (primjerice, depresijom, anksioznošću, češćim propisivanjem lijekova za navedene poremećaje i sl.) te u korelaciji s dugotrajnošću takvog stanja imala proporcionalno veći rizik za razvoj astme, neovisno o brojnim drugim rizičnim čimbenicima koji su uzeti u obzir (66). Stresni životni događaji, roditelji izloženi većem stresu, roditelji koji su iskusili teškoće u odgoju djece te obiteljski problemi - sve to može pridonijeti razvoju i pogoršanju astme i alergijskih bolesti u djece. Stresno okruženje, koje u djece izaziva negativne emocije poput straha, tuge i ljutnje, izaziva stresni odgovor u njihovom organizmu te remeti neuroendokrinu homeostazu (2). U nekim studijama opažen je i važan utjecaj

izloženosti majke stresogenim faktorima tijekom trudnoće na kasniji razvoj astme u djeteta (24,67). Kronični stres majke tijekom trudnoće izaziva oksidativni stres koji se može odraziti na fetalnu organorenezu, između ostalog i respiratornog sustava. U slučaju prenatalne izloženosti, nađen je i epigenetski utjecaj stresa majke na kasniju regulaciju neuroendokrinih mehanizama u djeteta, pa čak i na razvoj pluća. Povećan stres u majke dovodi do povišene razine kortizola koji prolazi kroz posteljicu i narušava ravnotežu djetetove hipotalamus-hipofiza-adrenalna žlijezda osi (HHA-os). Visoke razine kortizola i katekolamina prenatalno, kao i u ranoj dojenačkoj dobi induciraju prevlast Th2 nad Th1 fenotipom imunološkog odgovora (67). Psihološki stres u dječjoj dobi, a posebno u ranoj, dojenačkoj fazi, putem HHA-osi, uz oslobađanje Th2 citokina, podržava i eozinofiliju što sve zajedno može doprinijeti razvoju astme i alergijskih bolesti te težini kliničke slike. Također, u okolnostima kronične izloženosti stresu (i kortizolu) nađeno je vrlo značajno smanjenje ekspresije glukokortikoidnog i β 2-adrenergičnog receptora (eng. *downregulation*), što dovodi do slabijeg terapijskog odgovora na liječenje kortikosteroidima i β 2-agonistima (2). Postoje također i neke studije koje, doduše sa skromnom sigurnošću, ukazuju i na moguću ulogu nekih struktura ličnosti na incidenciju astme stečene u odrasloj dobi (68).

4.3.5. Rinitis

Jednom prospektivnom randomiziranom kohortnom studijom provedenom u Finskoj u kojoj je praćena 6 461 odrasla osoba, dobi od 20 do 44 godine, tijekom prosječno 8,8 godina pokazano je da odrasle osobe koje boluju od rinitisa imaju značajno povećan rizik za razvoj astme stečene u odrasloj dobi neovisno o mogućim drugim čimbenicima rizika. Taj rizik se proteže i nakon 50. godine. Među ispitanicima bez atopije i rinitisa rizik za razvoj astme bio je 1%; među onima koji su imali atopiju, ali bez pridruženog rinitisa rizik je bio 1.9% (ispitanici su podvrgnuti alergijskim kožnim testovima i mjerenju ukupne količine IgE u serumu); rinitis bez atopije nosio je rizik za razvoj astme od 3.1%, a alergijski rinitis 4%. Osim što je utvrđen povećan rizik za razvoj astme u osoba s alergijskim rinitisom (OR = 3.5), uočen je veći rizik i u osoba s rinitisom bez pridružene atopije (alergije) (OR = 2.1). Navedeno sugerira da astma i kronični rinitis nisu povezani samo zato što dijele atopiju kao čest etiološki faktor, već postoje i neki drugi, neovisni mehanizmi kojima rinitis *per se* bilo koje etiologije može predisponirati astmi u adultnoj dobi. No, očekivano, korelacija je čvršća u slučaju alergijskog rinitisa. U istraživanju se spominje još i podatak da je alergijski rinitis povezan s bronhalnom hiperreaktivnošću i u zdravih pojedinaca bez astmatskih tegoba (69).

5. ZAKLJUČAK

Astma je kronična bolest respiratornog sustava visoke prevalencije. Karakterizirana je složenom etiopatogenezom i razlikuje se među pacijentima u mnogim segmentima zbog svoje heterogenosti što dijagnostiku i terapiju često čini otežanom. Potrebno je dodatno potvrditi postojeće ili utvrditi nove čimbenike rizika kako bi se ublažila rastuća prevalencija i incidencija astme. Brojni znanstveni radovi bave se ovom tematikom te je broj čimbenika rizika i dokaza za njih sve veći. Važno je za istaknuti utjecaj pušenja, raznih prašina i inhalacijskih čestica u okolišu te na radnom mjestu za koje je dokazana uzročno-posljedična veza s razvojem astme, kao i raznih onečišćivača zraka te rastuću incidenciju pretilosti koja prati nezdrav način života. Ovi čimbenici imaju značajnu ulogu u razvijenim zemljama, kao i onima koje upravo prati ubrzana industrijalizacija, dok bi u slabije razvijenim regijama veću ulogu mogli imati razni štetni agensi zatvorenog prostora: sastojci kućne prašine, infekcije, alergeni ubikvitarnih plijesni i domaćih životinja. Zanimljivo je da prevalencija negativno korelira sa slabije razvijenim zemljama te je tako postavljena higijenska hipoteza prema kojoj izloženost mikroorganizmima u ranoj dojenačkoj dobi zapravo ima protektivnu ulogu usmjerujući fiziološki razvoj imunološkog sustava i odgovora na egzogene antigene, a tome u prilog govori i navođenje antibiotika u toj dobi kao mogućih čimbenika rizika. Važno je također istaknuti da mnogi od navedenih čimbenika mogu ostvariti svoj utjecaj već *in utero*. Sukladno tome, potrebno je raditi na otkrivanju potencijalnih novih, kao i boljem definiranju već prepoznatih čimbenika rizika za razvoj astme. Astma predstavlja značajan javnozdravstveni problem, stoga bi budući ciljevi trebali biti usmjereni, uz definiranje važnijih i preventabilnijih čimbenika rizika, prema osmišljavanju preventivnih aktivnosti, edukaciji stanovništva i unaprjeđenju zdravstvene skrbi na tom području.

6. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Mariji Gomerčić Palčić na ukazanom trudu, vremenu, ljubaznosti i pomoći prilikom pisanja ovog rada.

Hvala mojim roditeljima Zvonimiru i Danijeli, bratu Vinku, sestri Katarini i rodbini koji su mi pružali ljubav, poticaj i podršku tijekom ovog studija i tijekom čitavog života. Hvala mojim prijateljima na razumijevanju i podršci.

Hvala mojim kolegama i prijateljima s kojima sam dijelio ove godine i ljepotu studentskih dana.

Hvala i svima ostalima koji su mi pružali povjerenje i podršku.

7. LITERATURA

1. Global initiative for asthma (GINA) smjernice: Global strategy for asthma management and prevention; updated 2020. Dostupno na: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf
2. Padmaja Subbarao, Allan Becker, Jeffrey R Brook, Denise Daley, Piush J Mandhane, Gregory E Miller, Stuart E Turvey, Malcolm R Sears. Epidemiology of asthma: risk factors for development. *Expert Rev.Clin. Immunol* 5(1), 77-95 (2009).
3. The Global Asthma Report 2018. Dostupno na: <http://www.globalasthmareport.org/burden/burden.php>
4. GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med.* 2017 Sep; 5(9): 691–706.
5. Sanja Stanojevic, Ginette Moores, Andrea S Gershon, Eric D Bateman, Alvaro A Cruz, and Louis-Philippe Boulet. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health.* 2012; 12: 204.
6. Padmaja Subbarao, Piush J. Mandhane, and Malcolm R. Sears. Asthma: epidemiology, etiology and risk factors. *CMAJ.* 2009 Oct 27; 181(9): E181–E190.
7. Sharon Croisant. Epidemiology of Asthma: Prevalence and Burden of Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2014;795:17-29.
8. Wang HY, Wong GW, Chen YZ, et al. Prevalence of asthma among Chinese adolescents living in Canada and in China. *CMAJ.* 2008;179:1133–42.
9. Eichenfield, L. F., Hanifin, J. M., Beck, L. A., Lemanske, R. F., Sampson, H. A., Weiss, S. T., & Leung, D. Y. M. (2003). Atopic Dermatitis and Asthma: Parallels in the Evolution of Treatment. *PEDIATRICS*, 111(3), 608–616.
10. Stephen T. Holgate, Sally Wenzel, Dirkje S. Postma, Scott T. Weiss, Harald Renz, and Peter D. Sly. Asthma. *Nat Rev Dis Primers.* 2015; 1(1): 15025.
11. Damjanov I, Seiwert S, Jukić S, Nola M. Patologija. 4.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
12. Mardešić D i sur. Pedijatrija. Zagreb: Školska knjiga; 2016.

13. Sheng-Chieh Lin, Li-Shian Shi, and Yi-Ling Ye⁴. Advanced Molecular Knowledge of Therapeutic Drugs and Natural Products Focusing on Inflammatory Cytokines in Asthma. *Cells*. 2019 Jul; 8(7): 685.
14. Stephen T. Holgate, Hasan S. Arshad, Graham C. Roberts, Peter H. Howarth, Philipp Thurner and Donna E. Davies. A new look at the pathogenesis of asthma. *Clin Sci (Lond)*. 2009 Dec 23; 118(Pt 7): 439–450.
15. Andreis I, Batinić D, Čulo F, Grčević D, Lukinović-Škudar V, Marušić M et al, *Imunologija*, 7. obnovljeno i dopunjeno izdanje, Zagreb: Medicinska naklada; 2010
16. J M Townsend¹, G P Fallon, J D Matthews, P Smith, E H Jolin, N A McKenzie. IL-9-deficient mice establish fundamental roles for IL-9 in pulmonary mastocytosis and goblet cell hyperplasia but not T cell development. *Immunity*. 2000 Oct;13(4):573-83.
17. Itziar Martinez-Gonzalez, Catherine A Steer, Fumio Takei. Lung ILC2s link innate and adaptive responses in allergic inflammation. *Trends Immunol*. 2015 Mar;36(3):189-95.
18. Wenzel, S. E. (2012). Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nature Medicine*, 18(5), 716–725.
19. Hekking, P.-P. W., & Bel, E. H. (2014). Developing and Emerging Clinical Asthma Phenotypes. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 2(6), 671–680.
20. Fedor Čustović. Anamneza i fizikalni pregled. Uvod u osnovne kliničke vještine. Zagreb: Školska knjiga; 2009.
21. Lim RH, Kobzik L, Dahl M. Risk for asthma in offspring of asthmatic mothers versus fathers: a meta-analysis. *PLoS One*. 2010;5:e10134.
22. Lim RH, Kobzik L. Maternal transmission of asthma risk. *Am J Reprod Immunol*. 2009;61:1–10.
23. Janet Rothers, Debra A. Stern, I. Carla Lohman, Amber Spangenberg, Anne L. Wright, Avery DeVries, Donata Vercelli, Marilyn Halonen. Maternal Cytokine Profiles during Pregnancy Predict Asthma in Children of Mothers without Asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2018 Nov; 59(5): 592–600.
24. Risk and Protective Factors for Childhood Asthma: What Is the Evidence? Kuruvilla ME, Vanijcharoenkarn K, Shih JA, Lee FE. *Respir Med*. 2019 Mar;149:16-22.

25. Harju M et al (2016) Parental smoking and cessation during pregnancy and the risk of childhood asthma. *BMC Public Health*. 2016; 16: 428.
26. Tong VT, Jones JR, Dietz PM, D'Angelo D, Bombard JM, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Trends in smoking before, during, and after pregnancy - Pregnancy Risk Assessment Monitoring System (PRAMS), United States, 31 sites, 2000–2005. *MMWR Surveill Summ*. 2009;58(4):1–29.
27. Maternal Smoking during Pregnancy and Early Childhood and Development of Asthma and Rhinoconjunctivitis – a MeDALL Project. Thacher JD, Gehring U, Gruzieva O, Standl M, Pershagen G, Bauer CP, Berdel D, Keller T, Koletzko S, Koppelman GH, Kull I, Lau S, Lehmann I, Maier D, Schikowski T, Wahn U, Wijga AH, Heinrich J, Bousquet J, Anto JM, von Berg A, Melén E, Smit HA, Keil T, Bergström A. *Environ Health Perspect*. 2018 Apr 12;126(4):047005.
28. Kevin Gibbs, Joseph M. Collaco and Sharon A. McGrath-Morrow (2016). Impact of Tobacco Smoke and Nicotine Exposure on Lung Development. *Chest* 2016 Feb; 149(2): 552–561.
29. Neophytou AM et al (2018) Secondhand smoke exposure and asthma outcomes among African-American and Latino children with asthma. *Thorax* 2018 Nov;73(11):1041-1048.
30. Janet Stocks, Alison Hislop, Samatha Sonnappa. Early lung development: lifelong effect on respiratory health and disease. *Lancet Respir Med*. 2013 Nov;1(9):728-42.
31. Desheng Zhao, Hong Su, Jian Cheng, Xu Wang, Mingyu Xie, Kesheng Li, Liying Wen & Huihui Yang. Prenatal antibiotic use and risk of childhood wheeze/asthma: A meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015 Dec;26(8):756-64.
32. J Metsälä, A Lundqvist, L J Virta, M Kaila, M Gissler, S M Virtanen. Prenatal and post-natal exposure to antibiotics and risk of asthma in childhood. *Clin Exp Allergy*. 2015 Jan;45(1):137-45.
33. Tricia M McKeever, Sarah A Lewis, Chris Smith, Richard Hubbard. The importance of prenatal exposures on the development of allergic disease: a birth cohort study using the West Midlands General Practice Database. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Sep 15;166(6):827-32.

34. Elise M.A. Slob, Bronwyn K. Brew, Susanne J.H. Vijverberg, Chantal J.A.R. Kats, Cristina Longo, Mariëlle W. Pijnenburg, Toos C.E.M. van Beijsterveldt, Conor V. Dolan, Meike Bartels, Patrick Magnusson, Paul Lichtenstein, Tong Gong, Gerard H. Koppelman, Catarina Almqvist, Dorret I. Boomsma, Anke H. Maitland-van der Zee. Early-life antibiotic use and risk of asthma and eczema: results of a discordant twin study. *Eur Respir J*. 2020 Apr 23;55(4):1902021.
35. Risnes KR, Belanger K, Murk W, Bracken MB. Antibiotic exposure by 6 months and asthma and allergy at 6 years: findings in a cohort of 1,401 US children. *Am J Epidemiol* 2011;173:310e8.
36. Chang-Hung Kuo, Hsuan-Fu Kuo, Ching-Hua Huang, San-Nan Yang, Min-Sheng Lee, Chih-Hsing Hung. Early life exposure to antibiotics and the risk of childhood allergic diseases: An update from the perspective of the hygiene hypothesis. *J Microbiol Immunol Infect*. 2013 Oct;46(5):320-9.
37. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989;299:1259e60
38. Buret AG. Immuno-modulation and anti-inflammatory benefits of antibiotics: the example of tilmicosin. *Can J Vet Res* 2010; 74:1e10.
39. Downing JF, Martinez-Valdez H, Elizondo RS, Walker EB, Taylor MW. Hyperthermia in humans enhances interferongamma synthesis and alters the peripheral lymphocyte population. *J Interferon Res* 1988;8:143e50.
40. Noverr MC, Phare SM, Toews GB, Coffey MJ, Huffnagle GB. Pathogenic yeasts *Cryptococcus neoformans* and *Candida albicans* produce immunomodulatory prostaglandins. *Infect Immun* 2001;69:2957e63.
41. Matsuoka T, Hirata M, Tanaka H, Takahashi Y, Murata T, Kabashima K, et al. Prostaglandin D2 as a mediator of allergic asthma. *Science* 2000;287:2013e7.
42. Forno E, Young OM, Kumar R, Simhan H, Celedón JC. Maternal obesity in pregnancy, gestational weight gain, and risk of childhood asthma. *Pediatrics*. 2014;134:e535–46.
43. Associations between pre-pregnancy obesity and asthma symptoms in adolescents. Patel SP, Rodriguez A, Little MP, Elliott P, Pekkanen J, Hartikainen AL, Pouta A, Laitinen J, Harju T, Canoy D, Järvelin MR *J Epidemiol Community Health*. 2012 Sep; 66(9):809-14.

44. Ferretti G, Cester A, Bacchetti T, et al. Leptin and paraoxonase activity in cord blood from obese mothers [published online ahead of print October 23, 2013]. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013.
45. Scholl TO, Chen X. Vitamin D intake during pregnancy: association with maternal characteristics and infant birth weight. *Early Hum Dev*. 2009;85(4):231–234.
46. Jessica Stern & Jennifer Pier & Augusto A. Litonjua. Asthma epidemiology and risk factors. *Semin Immunopathol*. 2020 Feb;42(1):5-15.
47. Pingsheng Wu, Amy S. Feldman, Christian Rosas-Salazar, Kristina James, Gabriel Escobar, Tebeb Gebretsadik, Sherian Xu Li, Kecia N. Carroll, Eileen Walsh, Edward Mitchel, Suman Das, Rajesh Kumar, Chang Yu, William D. Dupont, Tina V. Hartert. Relative Importance and Additive Effects of Maternal and Infant Risk Factors on Childhood Asthma. *PLoS One*. 2016; 11(3): e0151705.
48. Jaakkola JJ, Ahmed P, Ieromnimon A, Goepfert P, Laiou E, Quansah R, Jaakkola MS. Preterm delivery and asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:823–30.
49. Been JV, Lugtenberg MJ, Smets E, van Schayck CP, Kramer BW, Mommers M, Sheikh A. Preterm birth and childhood wheezing disorders: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2014;11:e1001596.
50. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R (2008) Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 371: 75–84.
51. Fawke J, Lum S, Kirkby J, Hennessy E, Marlow N, et al. (2010) Lung function and respiratory symptoms at 11 years in children born extremely preterm: the EPICure study. *Am J Respir Crit Care Med* 182: 237–245.
52. Thavagnanam S, Fleming J, Bromley A, Shields MD, Cardwell CR. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. *Clin Exp Allergy*. 2008;38:629–33.
53. Faisal Boker, Abdullah Alzahrani, Abdulaziz Alsaheed, Meshari Alzhrani, and Rawia Albar. Cesarean Section and Development of Childhood Bronchial Asthma: Is There A Risk? *Open Access Maced J Med Sci*. 2019 Feb 15; 7(3): 347–351.
54. Das RR, Naik SS. Neonatal hyperbilirubinemia and childhood allergic diseases: a systematic review. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26:2–11.

55. Floch MH, Gershengoren W, Diamond S, Hersh T. Cholic acid inhibition of intestinal bacteria. *Am J Clin Nutr* 1970; 23: 8-10.
56. Singh M, Ranjan Das R. Probiotics for allergic respiratory diseases—putting it into perspective. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: e368-376.
57. Michael Guarnieri, John R. Balmes. Outdoor air pollution and asthma. *Lancet*. Author manuscript; available in PMC 2015 Jun 13.
58. Liza Bronner Murrison, Eric B. Brandt, Jocelyn Biagini Myers, Gurjit K. Environmental exposures and mechanisms in allergy and asthma development. *J Clin Invest*. 2019 Apr 1; 129(4): 1504–1515.
59. William J. Sheehan, Wanda Phipatanakul. Indoor allergen exposure and asthma outcomes. *Curr Opin Pediatr*. Author manuscript; available in PMC 2017 Dec 1.
60. Nariman A. Balenga, Michael Klichinsky, Zhihui Xie, Eunice C. Chan, Ming Zhao, Joseph Jude, Michel Laviolette, Reynold A. Panettieri, Jr, and Kirk M. Druey . A fungal protease allergen provokes airway hyperresponsiveness in asthma. *Nat Commun*. 2015 Apr 13;6:6763.
61. Hekking, P.-P. W., & Bel, E. H. (2014). Developing and Emerging Clinical Asthma Phenotypes. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 2(6), 671–680.
62. Bhatt, N. A., & Lazarus, A. (2016). Obesity-related asthma in adults. *Postgraduate Medicine*, 128(6), 563–566.
63. Fehmi Ates, Michael F Vaezi. Insight Into the Relationship Between Gastroesophageal Reflux Disease and Asthma. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2014 Nov; 10(11): 729–736.
64. Patterson RN, Johnston BT, Ardill JE, Heaney LG, McGarvey LP. Increased tachykinin levels in induced sputum from asthmatic and cough patients with acid reflux. *Thorax*. 2007;62(6):491–495.
65. Thakkar, K., Boatright, R. O., Gilger, M. A., & El-Serag, H. B. (2010). Gastroesophageal Reflux and Asthma in Children: A Systematic Review. *PEDIATRICS*, 125(4), e925–e930. doi:10.1542/peds.2009-2382
66. Kozyrskyj, A. L., Mai, X.-M., McGrath, P., HayGlass, K. T., Becker, A. B., & MacNeil, B. (2008). Continued Exposure to Maternal Distress in Early Life Is Associated with an Increased Risk of Childhood Asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 177(2), 142–147.

67. Maria José Rosa, Alison Lee, Rosalind J. Wright. Evidence establishing a link between prenatal and early life stress and asthma development. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018 Apr; 18(2): 148–158.
68. Loerbroks, A., Li, J., Bosch, J. A., Herr, R. M., & Angerer, P. (2015). Personality and risk of adult asthma in a prospective cohort study. *Journal of Psychosomatic Research*, 79(1), 13–17.
69. Guerra S, Sherrill DL, Martinez FD, Barbee RA. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(3):419.

8. ŽIVOTOPIS

Moje ime je Tomislav Vlatković. Rođen sam 2. 1. 1996. godine u Karlovcu. Nakon prve 3 godine osnovnog obrazovanja koje sam pohađao u Karlovcu, preostalih 5 razreda pohađao sam Osnovnu školu Bartula Kašića u Zadru. U 2010. godini započeo sam svoje srednjoškolsko obrazovanje u Klasičnoj gimnaziji Ivana Pavla II. u Zadru gdje sam i maturirao 2014. godine s odličnim uspjehom. Iste godine upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, akademske godine 2014./2015. Aktivno se služim engleskim jezikom u govoru i pismu.