

Prevalencija alergijskih simptoma u školske djece u Gradu Zagrebu i u Lonjskom polju

Topalušić, Iva

Doctoral thesis / Disertacija

2024

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:513660>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-09**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Iva Topalušić

**Prevalencija alergijskih simptoma u
školske djece u Gradu Zagrebu i u
Lonjskom polju**

DISERTACIJA



Zagreb, 2024.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Iva Topalušić

**Prevalencija alergijskih simptoma u
školske djece u Gradu Zagrebu i u
Lonjskom polju**

DISERTACIJA

Zagreb, 2024.

Ovaj rad izrađen je u Specijalnoj bolnici za plućne bolesti i Klinici za dječje bolesti Zagreb.

Voditelj rada: prof. dr. sc. Asja Stipić Marković

Zahvaljujem svojoj mentorici, prof. dr. sc. Asji Stipić Marković, na stalnoj podršci i savjetima tijekom izrade studije i pisanja rada.

Zahvaljujem dr. sc. Mladenu Pavloviću na ideji i pomoći.

Zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima na podršci.

Sadržaj

1. Uvod.....	1
1.2. Mehanizmi nastanka alergijskih bolesti.....	2
1.3. Patogeneza alergijskih entiteta.....	5
1.3.1. Atopijski dermatitis.....	5
1.3.2. Astma u dječjoj dobi.....	7
1.3.3. Alergijski rinitis.....	10
1.4. Epidemiologija alergijskih bolesti.....	11
1.4.1. ISAAC studije u svijetu.....	11
1.4.2. Suvremeni epidemiološki pokazatelji u Europi i svijetu.....	13
1.5. Etiologija alergijskih bolesti.....	14
1.5.1. Uloga naslijeđa u nastanku alergijskih bolesti.....	14
1.5.2. Rani razvoj imunološkog sustava u kontekstu atopije.....	15
1.5.3. Okolišne determinante u etiologiji alergijskih bolesti.....	16
1.5.3.1. Čimbenici onečišćenja vanjskog i unutarnjeg okoliša.....	16
1.5.3.2. Prehrana.....	20
1.5.3.3. Hipoteza o biološkoj raznolikosti.....	20
1.6. Uloga ruralnog okoliša u uspostavi imunotolerancije.....	22
1.6.1. Mehanizmi zaštite ruralnog okoliša.....	23
1.7. Prevencija alergijskih bolesti.....	25
1.8. Epidemiologija alergijskih bolesti u Republici Hrvatskoj.....	27
2. Hipoteza.....	29
3. Ciljevi rada.....	30
4. Materijali i metode.....	31
4.1. Ispitanici.....	31
4.2. Metode.....	35
4.3. Instrument istraživanja.....	35
4.5. Pregled kože.....	36
4.6. Kožni ubodni test alergenima.....	36
4.7. Obrada podataka i statistička analiza dobivenih rezultata.....	37
4.8. Etička pitanja.....	38
5. Rezultati.....	39
5.1. Demografske karakteristike ispitivanih populacija.....	39
5.1.1. Perinatalni čimbenici.....	40
5.1.2. Obiteljska atopijska anamneza.....	40
5.1.3. Osobitosti životnog stila.....	40
5.2. Astma.....	44
5.2.1. Prevalencija simptoma astme.....	44
5.2.2. Usporedba težine kliničke ekspresije astme.....	46
5.2.3. Čimbenici rizika vezani uz simptome astme.....	47
5.2.3.1. Utjecaj čimbenika vezanih uz rani razvoj i djetinjstvo na pojavu simptoma astme.....	47

5.2.3.2. Uloga obiteljske anamneze atopije u pojavi simptoma astme.....	50
5.2.3.3. Utjecaj izloženosti životinjama na pojavu simptoma astme.....	52
5.2.3.4. Utjecaj čimbenika vezanih uz unutarnji okoliš na pojavu simptoma astme.....	57
5.2.3.5. Utjecaj prehrane na pojavu simptoma astme.....	59
5.3. Alergijski rinitis.....	61
5.3.1. Prevalencija simptoma alergijskog rinitisa.....	61
5.3.2. Usporedba ekspresije kliničke slike alergijskog rinitisa	63
5.3.3. Čimbenici rizika vezani uz simptome alergijskog rinitisa.....	65
5.3.3.1. Utjecaj čimbenika vezanih uz rani razvoj na pojavu simptoma alergijskog rinitisa.....	65
5.3.3.2. Utjecaj obiteljske anamneze atopije na pojavu simptoma alergijskog rinitisa.....	68
5.3.3.3. Utjecaj izloženosti životinjama na pojavu simptoma alergijskog rinitisa.....	70
5.3.3.4. Utjecaj čimbenika unutarnjeg okoliša na pojavu simptoma alergijskog rinitisa....	74
5.3.3.5. Utjecaj prehrane na pojavu simptoma alergijskog rinitisa.....	78
5.4. Atopijski dermatitis.....	79
5.4.1. Prevalencija simptoma atopijskog dermatitisa.....	79
5.4.2. Usporedba ekspresije težine kliničke slike atopijskog dermatitisa.....	81
5.4.3. Čimbenici rizika vezani uz simptome atopijskog dermatitisa.....	81
5.4.3.1. Utjecaj čimbenika vezanih uz rani razvoj i djetinjstvo na pojavu simptoma atopijskog dermatitisa.....	81
5.4.3.2. Utjecaj obiteljske anamneze atopije u pojavi simptoma atopijskog dermatitisa.....	83
5.4.3.3. Utjecaj izloženosti životinjama na pojavu simptoma atopijskog dermatitisa.....	87
5.4.3.4. Utjecaj čimbenika vezanih uz unutarnji okoliš na pojavu simptoma atopijskog dermatitisa.....	90
5.4.3.5. Utjecaj prehrane na pojavu simptoma atopijskog dermatitisa.....	93
5.5. Preosjetljivost na alergene.....	94
5.6. Vremenski trendovi u prevalencijama alergijskih bolesti u Gradu Zagrebu u razdoblju 2002.-2018 godine.....	96
6. Rasprava.....	105
7. Zaključci.....	141
8. Sažetak.....	144
9. Summary.....	145

10.	Popis literature.....	146
11.	Životopis.....	181
	Prilozi	
	1. Upitnik	
	2. Obrazac za kožni ubodni test	

Popis kratica:

AD- atopijski dermatitis

AGE- krajnji proizvodi glikacije (*engl. advanced glycation end products*)

AR- alergijski rinitis

B lim- limfocit B

BUPAS: Studija astme u Bjelorusiji, Ukrajini i Poljskoj (*engl. Belarus, Ukraine, Poland Asthma Study*)

DC- dendritička stanica (*engl. dendritic cell*)

Eo- eozinofil

FcRI- receptor visokog afiniteta za IgE

GABRIELA- Europska multidisciplinarna studija za identifikaciju genetičkih i okolišnih uzroka astme u Europi (*engl. European Multidisciplinary Study to Identify the Genetic and Environmental Causes of Asthma in the European Community*)

GAN- Međunarodna mreža astme (*engl. Global Asthma Network*)

GWAS- cijelogenomske studije povezanosti (*engl. genome-wide association studies*)

HLA- antigen tkivne podudarnosti (*engl. human leukocyte antigen*)

IgE- imunoglobulin E

IFN γ - interferon γ

IL- interleukin

ILC- urođena limfoidna stanica (*engl. innate lymphoid cells*)

ISAAC- Međunarodna studija alergije i astme u djetinjstvu (od *engl. International Study of Allergy and Asthma in Childhood*)

LPS- lipopolisaharidi

OR- omjer izgleda (*od engl. odds ratio*)

PM- slobodna čestica (*od engl. particular matter*)

PARSIFAL- Prevencija alergija-rizični čimbenici za senzitivizaciju povezani s antropozofičnim životom i životom na farmama (*engl. Prevention of Allergy—Risk Factors for Sensitization Related to Farming and Anthroposocial Lifestyle*)

PASTURE- Zaštita od alergija-studija u ruralnom okolišu (*engl. Protection against Allergy-Study in Rural Environments*)

PPLP- Park prirode Lonjsko polje

RSV- respiracijski sincicijski virus

RV- rinovirus

TCR- receptor limfocita T (*engl. T-cell receptor*)

TGF β - faktor tumorskog rasta β (*engl. tumor growth factor β*)

Th- pomoćnički limfocit T (*engl. T helper*)

TNF α - faktor tumorske nekroze α (*engl. tumor necrosis factor α*)

TLR- Toll-u slični receptori (*engl. Toll-like receptors*)

TSLP- limfopoetin strome timusa

Treg- regulatorni limfocit T

1. Uvod

Učestalost alergijskih bolesti posredovanih imunoglobulinom E (IgE), u razvijenim je zemljama svijeta rasla usporedno s procesom urbanizacije i modernizacije životnog stila (1, 2). Razlike u prevalenciji alergijskih bolesti, najjasnije opažene između razvijenih i nerazvijenih zemalja (2), pojavile su se u kratkom razdoblju između genetički srodnih populacija i zemljopisno bliskih, no životnim stilom različitih područja, poput stanovnika američkih farmi, te slabije razvijenog ruskog, i mnogo razvijenijeg finskog dijela pokrajine Karelija (3, 4). Navedena istraživanja upućuju na zaključak kako su glavni uzrok razlika u obolijevanju od alergijskih bolesti okolišne determinante, ponajprije rastuća urbanizacija, i s njome povezane promjene životnog stila (1-4). Urbanizacija, industrijalizacija te onečišćenje okoliša, dovode do smanjenja ukupne raznolikosti unutar i između prirodnih vrsta i ekosustava, što se na svjetskoj razini opaža matematičkim pokazateljima, poput smanjenja indeksa živih vrsta (5). Upravo se izloženost prirodnim vrstama iz okoliša smatra ključnom u oblikovanju sastava mikrobioma sluznica i kože, čija je uloga u razvoju imunološkog sustava i uspostavi imunotolerancije nezamjenjiva (1, 6). Navedeno je obrazloženo u suvremenoj hipotezi o biološkoj raznolikosti, kojoj u prilog govore mnoga istraživanja (1, 6). Rodne kohorte pokazale su da izloženost raznolikim vegetacijama štiti od astme, dok je odrastanje u seoskom okolišu, bogatom mikroorganizmima, u populaciji južne Njemačke, Austrije i Švicarske, djelovalo protektivno na razvoj atopije i astme (7-10). Sveukupni okoliš u trenutku prvog kontakta s alergenom, i u interakciji s genetičkom osnovom djeteta, već u vrlo ranom djetinjstvu usmjerava tijekom imunoloških reakcija u tolerantnom ili atopijskom smjeru (11). Prema Christopheru Wildu, skup okolišnih čimbenika i njihov utjecaj na imunološke, metaboličke i biokemijske procese jednom se riječju naziva ekspozom, čije se modifikacije smatraju osnovom primarne prevencije alergijskih bolesti, ujedno i najčešćih kroničnih bolesti dječje dobi (12, 13).

1.2. Mehanizmi nastanka alergijskih bolesti

Alergijske bolesti posredovane IgE protutijelima razvijaju se kao rezultat interakcije okolišnih čimbenika i genetičke osnove bolesnika (1). Prvi korak u razvoju alergijskih bolesti jest alergijska senzibilizacija, koja se najčešće razvija vrlo rano tijekom djetinjstva, a postoje dokazi da se može razviti i *in utero* (14).

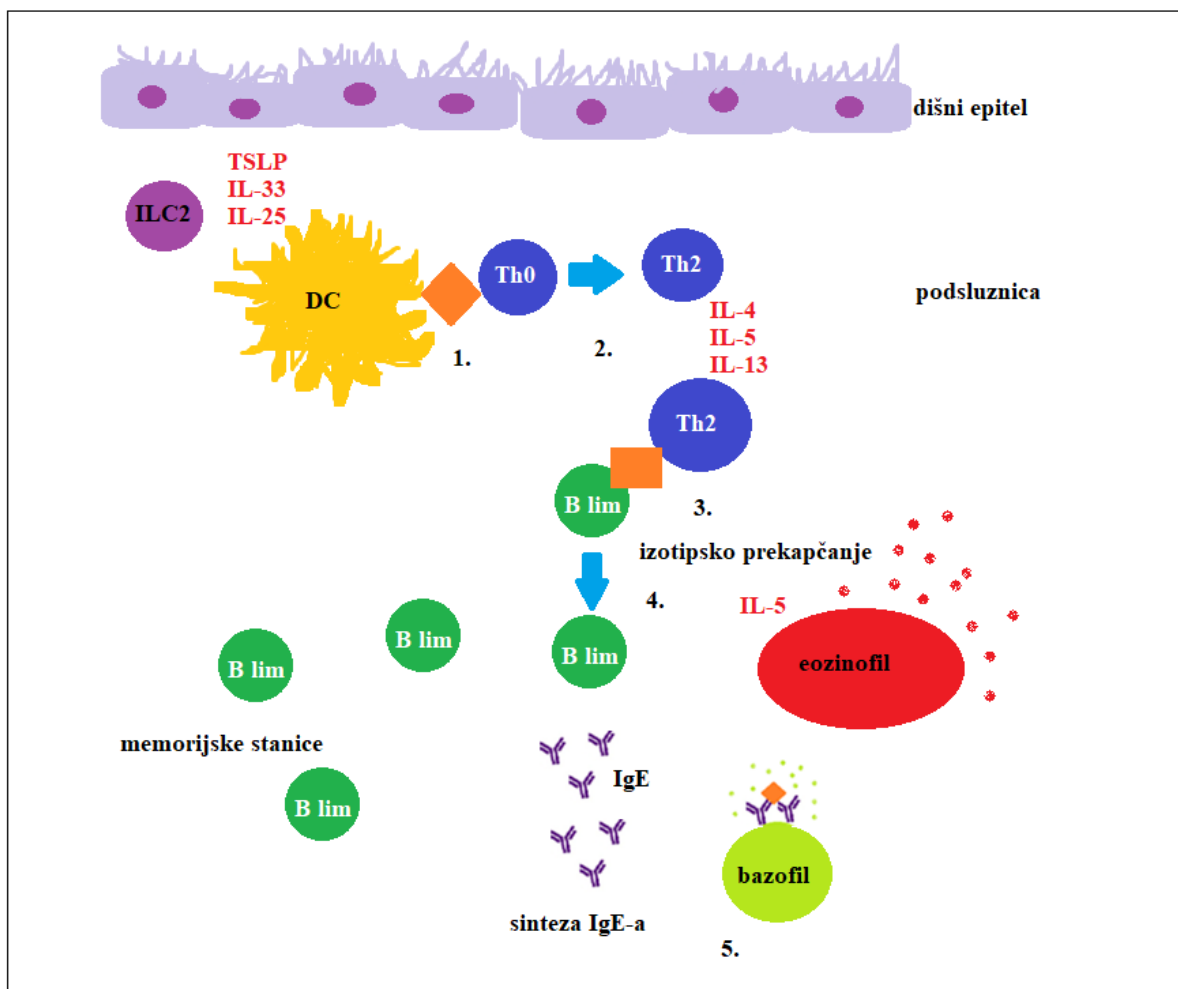
Alergijska senzibilizacija započinje interakcijom alergena i imunoloških stanica, u koži i sluznicama. Dendritičke stanice (*engl. dendritic cells*, DC), kao glavne predočne stanice, pomoću specifičnih izdanaka citoplazme, kroz oštećenu epitelnu ili kožnu barijeru, dolaze u kontakt s alergenima i prenose ih u podsluznicu. U submukoznim i regionalnim limfnim čvorovima, DC predočavaju alergene naivnim limfocitima T u sklopu molekula tkivne podudarnosti razreda II (*engl. human leukocyte antigen*, HLA). Limfociti T antigene prepoznaju pomoću receptora, za što su potrebne i ko-stimulativne molekule (15-17). Tkivni mikrookoliš, kojeg oblikuju kožni i sluznički mikrobiom, onečišćavajuće tvari, virusi i drugi čimbenici, specifičnim spektrom citokina stvaraju uvjete DC da potaknu naivne limfocite T na daljnju diferencijaciju (15-17).

U interakciji okoliša i imunološkog sustava, sve je razvidnija važnost urođenih limfoidnih stanica (*engl. innate lymphoid cells*, ILC), pri čemu se u osoba s atopijom, i izostankom imunoregulatornih signala, aktiviraju ILC tipa 2, koje luče proalergijske citokine- interleukin (IL) 4, IL-5 i IL-13, te dodatno oblikuju sluznički mikrookoliš u atopijskom smjeru (slika 1) (18). ILC tipa 2 diferenciraju se pod utjecajem limfopoetina strome timusa (*engl. thymic stromal lymphopoietin*, TSLP), IL-25 i IL-33, koji se iz epitelnih stanica oslobađaju nakon oksidativnog oštećenja posredovanog onečišćenjem zraka, duhanskim dimom ili virusima (19).

U prisustvu proalergijskih citokina, dolazi do diferencijacije naivnih limfocita T u smjeru pomoćničkih limfocita T tipa 2 (*engl. T helper 2*, Th2). Th2 stanice nastavljaju producirati citokine IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 i IL-31, potičući procese izotipskog prekapčanja limfocita B i

produkciju IgE protutijela specifičnih za alergene. Sintetizirana IgE protutijela vežu se zatim na receptore visokog afiniteta za IgE (FcεRI) na membrani mastocita i bazofila (20).

Drugu fazu alergijskih reakcija čini efektorska faza. U toj se fazi nakon ponovne ekspozicije alergenima i vezanja alergena za IgE protutijela, bazofili i mastociti aktiviraju i počinju lučiti medijatore upale, poput histamina, prostaglandina, triptaze, proteaze i leukotrijena te niza citokina, koji uzrokuju daljnju kemotaksiju upalnih stanica i progresiju alergijske upale (21, 22). Proalergijski citokini pospješuju migraciju eozinofila u sluznicu, oštećuju epitelnu barijeru i međustanične spojeve (slika 1) (20).



Slika 1. Mehanizmi nastanka alergijskih reakcija. DC alergene predočavaju naivnim limfocitima T (Th0). Pod utjecajem TSLP, IL-25 i IL-33, koji se oslobađaju iz oštećenog epitela, kao i IL-4, koje luče ILC tipa 2, Th0 limfociti se diferenciraju u Th2 smjeru. Th2 citokini potiču izotipsko prekapčanje limfocita B i produkciju IgE-a. Molekule IgE-a vežu se za bazofile i mastocite i potiču degranulaciju. Proalergijski citokini potiču aktivaciju i degranulaciju eozinofila. DC-dendritička stanica, TSLP-limfopoetin strome timusa, ILC urođena limfoidna stanica, B lim- limfocit B, IL- interleukin, Th- pomoćnički limfocit T. Preuređeno prema Breiteneder i sur., Future research trends in understanding the mechanisms underlying allergic diseases for improved patient care. Allergy 2019; 74: 2293–311(20).

Opisani poremećaj imunološke ravnoteže u smjeru Th2 odgovora u podlozi je međusobno povezanih alergijskih entiteta, astme, alergijskog rinitisa (AR) i atopijskog dermatitisa (AD). No, točan trenutak nastanka alergijske senzibilizacije te međudnos alergijske senzibilizacije i kliničke ekspresije bolesti, još su uvijek nedovoljno poznati (23).

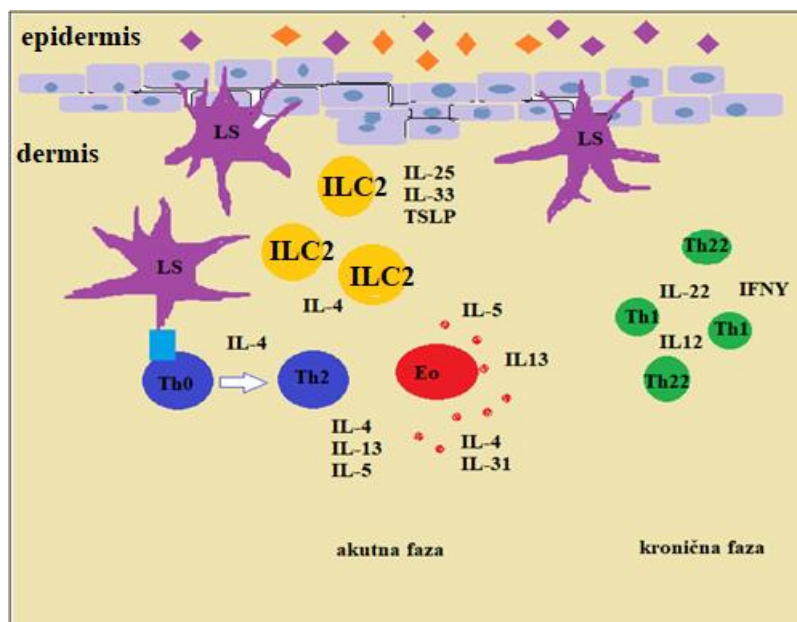
1.3. Patogeneza alergijskih entiteta

Astma, AD i AR, poznati i kao alergijski trijas, vrlo se često u osoba s atopijom javljaju udruženo, i to karakterističnim slijedom, u kojem se u male djece pojavljuju najprije nutritivna alergija i/ili AD, a zatim u školskoj dobi astma i AR. Navedeni se slijed događaja naziva alergijskim hodom (23). Međutim, unatoč ovoj očitoj povezanosti, alergijski su entiteti vrlo heterogeni, i u njihovoj je podlozi niz fenotipova i patogenetskih mehanizama, što dodatno različito utječe na njihove epidemiološke trendove u pojedinim populacijama (23).

1.3.1. Atopijski dermatitis

AD heterogena je bolest, s mnoštvom poznatih fenotipova i endotipova, u čijoj je podlozi kompleksna mreža imunopatofizioloških zbivanja. Akutna faza AD-a karakterizirana je pomakom imunološke ravnoteže prema Th2 odgovoru, dok u kroničnoj fazi bolesti dominiraju Th1, Th22 i Th17 limfocitni putevi (24). Th2 imunološki odgovor češći je u djece, dok je u odraslih uglavnom poremećena osovina Th1/Th22/Th17, a imunološki obrasci razlikuju se i u europskim u odnosu na afričke i azijske populacije (25). Jedan od ključnih rizičnih čimbenika za razvoj AD-a jest oštećenje kožne barijere, s kojim se najsnažnije u vezu dovode polimorfizmi gena za protein filagrin, kao i transepidermalni gubitak vode, gubitak tijesnih spojeva i lipidne barijere (26). Uslijed gubitka kožnog integriteta, epidermalne DC i Langerhansove stanice susreću se s antigenima s površine kože, prezentiraju ih pomoćničkim limfocitima T i potiču već ranije opisani Th2 imunološki odgovor (27). Th2 odgovor rezultira produkcijom citokina IL-4, IL-13, IL-31 i IL-22, koji dodatno oštećuju brojne strukturne molekule, a također stimuliraju i završetke osjetnih senzornih vlakana, uzrokujući svrbež kože (28-34). Daljnje mehaničko oštećenje kože podržava lučenje citokina, u prvom redu TSLP i kemokina, koji potiču Th2 odgovor, a prema kroničnoj fazi dolazi i do aktivacije Th1 limfocita (25-27).

Polarizacija u smjeru Th1 odgovora povezuje se s kolonizacijom *Staphylococcus aureusom* (35). Patogeneza AD-a prikazana je na slici 2.



Slika 2. Immunopatogeneza atopijskog dermatitisa. Akutna faza obilježena je Th2 imunološkim odgovorom, a kronična faza Th1, Th22 i Th17 imunološkim putevima. LS-Langerhansova stanica, TSLP-limfopoetin strome timusa, Eo-eozinofil, ILC-urođena limfoidna stanica, B limfocit B, IFN γ -interferon γ , Th-pomoćnički limfocit T, IL-interleukin. Preuređeno prema Cabanillas i sur. Atopic dermatitis phenotypes and the need for personalized medicine. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2017;17:309–15 (29).

S kliničko-epidemiološke točke gledišta, AD smatra se početkom alergijskog hoda. Pa ipak, kohortne studije pokazuju da i do 44% djece s AD-om kasnije ne razvije druge alergijske bolesti, dok su pod rizikom razvoja drugih alergijskih entiteta, djeca s teškim oblikom AD-a, multiplom alergijskom senzibilizacijom ili obiteljskom anamnezom astme (36). Drugim riječima, razvoj alergijskog hoda uvelike ovisi o fenotipu AD-a tijekom djetinjstva. Prema novim studijama, definirano je čak četiri do šest fenotipova ove bolesti (37-41). Prema istraživanju Roduita i suradnika (38), fenotipovi AD-a dijele se na rani prolazni, rani perzistentni, kasni i povremeni (rijetki) fenotip. Učestalost astme i alergije na hranu značajno je viša u djece s ranim, a posebice perzistentnim AD-om (38). Studija Seo-a i suradnika (39) u

obzir uzima i rane pokazatelje atopije, pa se razlikuju rani AD s visokim ukupnim IgE, eozinofilima te alergijskom senzibilizacijom na nutritivne i inhalacijske alergene, te rani AD bez prisutnih nekih od biljega atopije; zatim rani AD s leukocitozom i povišenim upalnim parametrima, te AD koji se javlja nešto kasnije u djetinjstvu, s visokim ukupnim IgE-om te alergijskom senzibilizacijom na inhalacijske alergene (39).

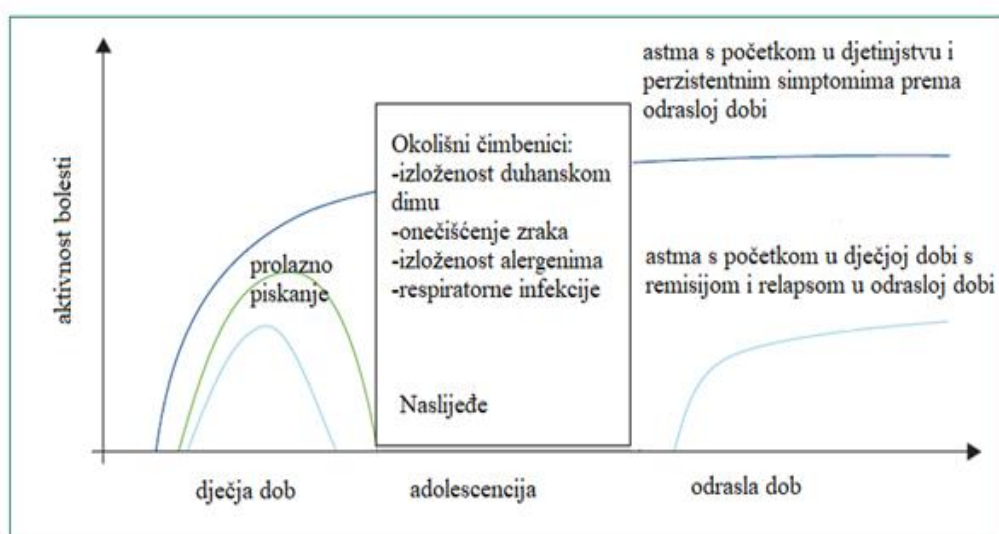
1.3.2. Astma u dječjoj dobi

Astma je karakterizirana kroničnom upalom, bronhalnom hiperreaktivnošću i strukturnim promjenama, poznatima kao remodeliranje dišnih puteva (42). Simptomi astme posebice se pogoršavaju pod utjecajem okolišnih stimulansa, poput duhanskog dima, hladnoće, jakih mirisa i vlage, tjelesnog napora, ili u prisustvu alergena (43, 44). U oko 80% djece s astmom nalazimo alergijsku diatezu, dok manji dio djece ima nealergijsku astmu (45).

Iako se astma može javiti već u ranoj dječjoj dobi, dijagnozu nije lako postaviti prije djetetove pete godine, obzirom da se objektivnim testovima u male djece ne može dokumentirati varijabilna opstrukcija bronha. Dodatno, u gotovo polovice djece se tijekom života javi barem jedna epizoda piskanja u prsima, uzrokovana virusnim infekcijama. Najveći broj djece iz ove skupine nakon treće godine više nema epizoda bronhitisa, što je u literaturi poznato kao prolazno piskanje (45, 46). U dijela se djece tek između treće i šeste godine života javlja piskanje u prsima, koje s polaskom u školu nestaje, i naziva se kasnim prolaznim piskanjem (46, 47).

U djece koja imaju perzistentne simptome, bliske srodnike s atopijom, ili već vrlo rano razvijaju alergijsku senzibilizaciju, imaju nutritivnu alergiju i/ili AD, ili neki od pokazatelja atopije poput povišenog ukupnog IgE, može se i prije treće godine života postaviti dijagnoza astme. Takva djeca i u školskoj dobi i u adolescenciji imaju epizode piskanja u prsima, te je ovdje riječ

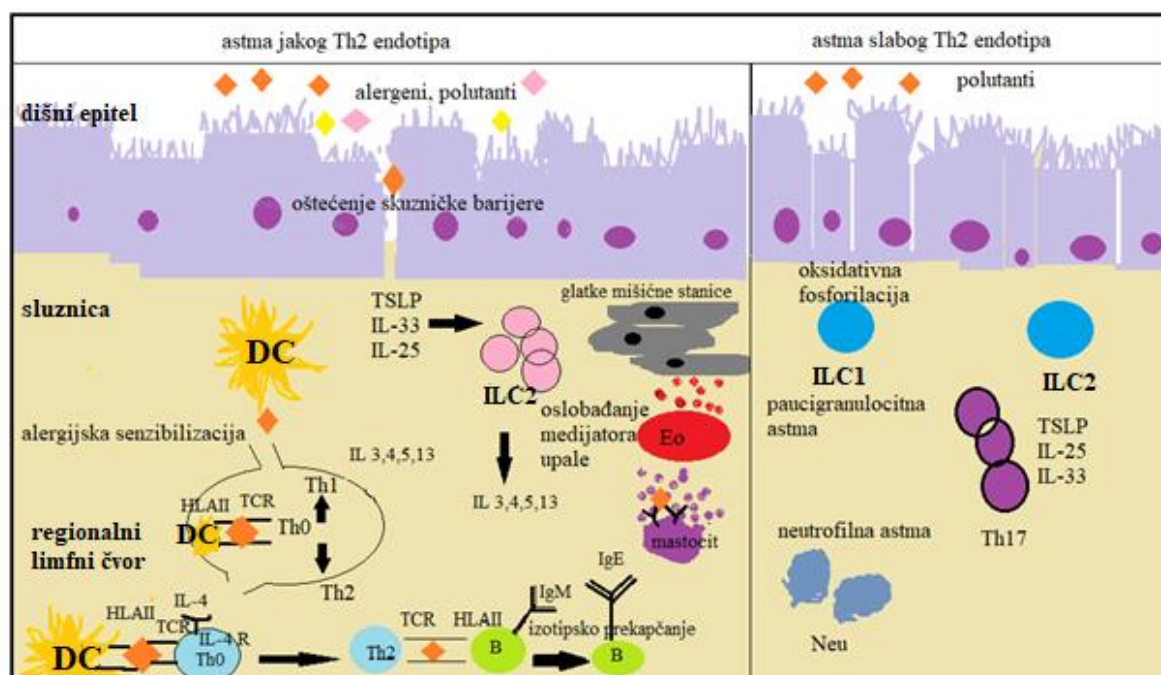
o trajnom astmatskom fenotipu. Rjeđe, trajni astmatski fenotip u djece može biti i nealergijski. Navedena se podjela temelji na epidemiološkim opservacijama prirodnog tijeka bolesti proizašlima iz studija Martineza i suradnika (46). No, treba napomenuti da nije riječ o strogo definiranim entitetima, već jedan fenotip može prelaziti u drugi. U adolescenciji je moguća i remisija astme u dijela bolesnika, kao i kasniji relapsi u ranoj odrasloj dobi (48). Prelazak jednog fenotipa u drugi i prirodni tijek bolesti pod utjecajem su brojnih, još nedovoljno poznatih čimbenika, kako prikazuje slika 3.



Slika 3. Prirodni tijek dječje astme. Preuređeno prema Fuchs i sur. *Asthma transition from childhood into adulthood*. *Lancet Respir Med* 2017;5:224-234 (47).

Prema patogenetskom mehanizmu, astma se dijeli na dva endotipa (45). Jaki Th2 endotip (od engl. Th2 *high*) imunopatofiziološki je karakteriziran eozinofilnom upalom, kao i povećanim prisustvom citokina Th2 imunološkog odgovora. Drugi je endotip u djece rjeđi, a naziva se astmom slabog Th2 endotipa (od engl. Th2 *low*) (49). Karakteriziran je oksidativnim oštećenjem stanica bronhalnog epitela (paucigranulocitna astma), u koje nema infiltracije upalnim stanicama već je izražena samo bronhalna hiperreaktivnost, ili pak infiltracija neutrofilima (50-52). Astma slabog Th2 endotipa nalazi se u djece s teškom perzistentnom astmom, rezistentnom na terapiju kortikosteroidima (53). Između jakog i slabog Th2 endotipa

postoje i mehanizmi preklapanja, posebice vezano uz oštećenje epitelne barijere, što dodatno objašnjava heterogenost kliničke prezentacije astme, kao i odgovora na terapiju. Imunopatogenezu jakog i slabog Th2 endotipa astme prema prikazuje slika 4 (16).



Slika 4. Imunopatogeneza astme. Astma jakog Th2 endotipa. Prvi korak predstavlja alergijska senzitivizacija. Vezanjem alergena za molekule specifičnog IgE na bazofilima i mastocitima, dolazi do njihove degranulacije i otpuštanja proupalnih medijatora. Astma slabog Th2 endotipa. Paucigranulocitna astma povezana je s oksidativnom fosforilacijom bronhalnog epitela, a neutrofilna astma aktivnošću ULS 1 i 3, uz lokalnu stimulaciju Th17 limfocita. DC- dendritička stanica, TSLP- limfopoetin strome timusa, TCR- receptor limfocita T, IL-4R- receptor interleukina 4, IL- interleukin, Eo- eozinofil, ILC-urođena limfoidna stanica, Th-pomoćnički limfocit T, HLA-antigen tkivne podudarnosti, Ig- imunoglobulin. Preuređeno prema Agache i sur. *Advances and highlights in asthma*. Allergy 2021;76:3390-3407 (16).

1.3.3. Alergijski rinitis

AR iznimno se rijetko javlja prije druge godine života, a u dječjoj dobi vrhunac pojavnosti su školska dob i adolescencija. Nazalna sluznica predstavlja prvu liniju obrane dišnog sustava od patogena, ali i kontakta s alergenima. Primjerice, agresivna proteolitička aktivnost alergena grinja može oštetiti nazalni epitel, uzrokujući oslobađanje molekula nespecifične imunosti IL-25, IL-33 i TSLP te diferencijaciju ILC tipa 2, čime se potiče lučenje proalergijskih citokina iz spektra Th2 imunološkog odgovora (54-57). DC su uključene u prezentaciju antigena i u nazalnoj sluznici, nakon čega slijedi diferencijacija limfocita T u Th2 smjeru, izotipsko prekapčanje B-limfocita te sinteza molekula IgE-a. Simptomi AR-a nastaju nakon alergijske senzibilizacije, pri ponovnoj ekspoziciji uzročnom alergenu. Oslobođeni medijatori poput histamina, leukotrijena, prostaglandina i drugih ulaze u interakciju s krvnim žilama, živčanim završecima i žlijezdama, uzrokujući simptome bolesti (58). Osim alergena, simptome mogu pojačati iritansi i drugi okolišni čimbenici poput polutanata. AR praćen je sistemskim imunološkim odgovorom posredovanim citokinima Th2 odgovora, te prisustvom eozinofila u nazalnoj sluznici i krvi. Od klasičnog AR-a razlikuje se drugi entitet, poznat kao lokalni rinitis, kod kojeg se simptomi javljaju uz izloženost alergenima, ali bez sistemskih znakova atopije (59-65).

1.4. Epidemiologija alergijskih bolesti

Alergijske bolesti u suvremenom svijetu predstavljaju značajan javnozdravstveni problem, obzirom da se procjenjuje kako 10-20% djece boluje od astme, 30-40% djece od AR-a te 25% od AD-a (2, 66, 67). Njihov se eksponencijalni porast u modernim društvima ponajviše pripisuje okolišnim čimbenicima (3). Uloga okoliša u etiologiji alergijskih bolesti najjasnije je vidljiva iz rezultata epidemioloških studija, od kojih je najveća i najznačajnija Međunarodna studija alergije i astme u djetinjstvu (*engl. International Study of Allergy and Asthma in Childhood, ISAAC*) (2, 66, 67). Ova je studija zbog svoje standardiziranosti i mogućnosti uspoređivanja podataka, u izvornom ili modificiranom obliku, najčešće korištena metodologija istraživanja učestalosti i etiologije alergijskih bolesti u svijetu (2, 66, 67). Temelji se na trima fazama. U prvoj se fazi standardiziranim upitnikom utvrđuje učestalost simptoma astme, AR-a i AD-a u pojedinom centru. U drugoj se fazi, dijagnostičkim testovima (kožni ubodni test, bronhoprovokativni testovi, specifični IgE) utvrđuje etiologija simptoma. Treća faza predstavlja ponovljeno istraživanje učestalosti alergijskih simptoma u određenoj populaciji nakon perioda od najmanje pet godina, s ciljem praćenja vremenskih trendova (66).

1.4.1. ISAAC studije u svijetu

Prva faza međunarodne studije ISAAC objavljena je 1998. godine, a provedena je u 189 centara u svijetu (2). Studija je iznijela nekoliko važnih zaključaka. Ponajprije, rezultati su na svjetskoj razini pokazali jasan gradijent u učestalosti alergijskih bolesti u smjeru zapad-istok te sjever-jug, s najvišim prevalencijama alergijskih simptoma u najrazvijenijim zemljama. Posebice visoke prevalencije alergijskih bolesti zabilježene su u centrima Sjeverne i Latinske Amerike, Zapadne Europe te Australije i Oceanije, dok su one najniže zabilježene u Istočnoj Europi, Mediteranu i Indijskom poluotoku. Interregionalne varijacije u učestalosti simptoma

alergijskih bolesti bile su iznimno velike, i to do 20 puta za astmu (1,6%-36,8%), 30 puta za alergijski rinokonjunktivitis (1,4%-39,7%) i 60 puta za AD (0,3%-20,5%) (2).

No, iako su u najrazvijenijim zemljama sveukupno zabilježene najviše prevalencije alergijskih bolesti, distribucija učestalosti pojedinih alergijskih entiteta s obzirom na stupanj razvijenosti zemlje nije uvijek bila podjednaka. Tako su najviše prevalencije simptoma astme zabilježene u Zapadnoj Europi (Ujedinjeno Kraljevstvo 35%), Australiji i Novom Zelandu (30%), Kanadi (25%), ali i u nekim zemljama Latinske Amerike (Brazil 30%, Peru 25%) (2). S druge strane, najviše prevalencije AR-a nisu u potpunosti korelirale s distribucijom prevalencija simptoma astme, a zabilježene su, osim u najrazvijenijim zemljama, i u onim manje razvijenima, poput Nigerije i Paragvaja (30-35%), Argentine (20%), Malte (20%) i Hong Konga (20%). Suprotno tomu, najniže prevalencije AR-a uočene su u zemljama s ujedno i najnižim prevalencijama simptoma astme (Albanija 4,0%, Ukrajina 4,5%, Estonija 5,0%, Latvija 5,0%, Rumunjska 5,5%, Indonezija 5,5%, Indija 1,4-10,5%, Etiopija 2,0-11,0%) (2).

Najviše učestalosti simptoma AD-a zabilježene su također u afričkim zemljama (Nigerija 15%), ali i u razvijenim zemljama poput Švedske, Finske i Velike Britanije (15-20%), a najniže ponovo u nerazvijenim zemljama kao što su Albanija, Taivan, Kina i Indonezija (do 5%), što korelira s najnižim prevalencijama simptoma astme i alergijskog rinokonjunktivitisa (2).

Drugi važan rezultat studije bile su vrlo izražene intraregionalne razlike u prevalencijama ovih bolesti, čak i unutar pojedinih centara, što upućuje na važnost lokalnih okolišnih čimbenika u usmjeravanju imunološkog odgovora (2).

Faza 3 studije, ponovljeno ISAAC-ovo istraživanje s ciljem praćenja vremenskih trendova, objavljeno je 2006. godine (68). Glavna su zapažanja studije na globalnom nivou bili stagnacija ili čak smanjenje učestalosti simptoma astme u adolescenata zemalja s prethodno najvišim prevalencijama ove bolesti, poput Zapadne Europe i Australije; te porast obolijevanja od astme u slabije razvijenim zemljama. Usporedno s ovim trendovima, u većini centara rasle su

prevalencije AR-a i AD-a. Ekološka analiza ISAAC studije međutim nije uspjela objasniti uzroke navedenih trendova (68).

1.4.2. Suvremeni epidemiološki pokazatelji u Europi i svijetu

Suvremenih podataka iz područja epidemiologije alergijskih bolesti nedostaje, zbog čega je nedavno utemeljen novi projekt, Globalna Mreža Astme (engl. *Global Asthma Network*, GAN), koji koristi modificiranu ISAAC metodologiju (69). Prvi rezultati studije objavljeni su 2021. godine u Meksiku, a pokazuju daljnji porast obolijevanja od astme i AR-a (70, 71), što je u skladu s ranijim predviđanjima proizašlima iz faze 3 ISAAC studije.

Noviji podaci za Europu također nedostaju, no dostupno je nekoliko studija u Srednjoj i Istočnoj Europi. U istraživanju koje je ispitivalo učestalost astme u djece Poljske, Ukrajine i Bjelorusije (engl. *Belarus, Ukraine, Poland Asthma Study*, BUPAS) objavljenom 2016. godine, utvrđena je niska prevalencija astme u sve tri zemlje (4,1%, 2,1%, 1,5%) (72). I u Mađarskoj je prevalencija astme bila niska, međutim, prevalencije AR-a i AD-a dosegle su vrijednosti najrazvijenijih zemalja svijeta. Tako je učestalost simptoma AR-a tijekom 12-mjesečnog razdoblja u Poljskoj 2019. bila 25%, a u Budimpešti čak 29%. Učestalost AD-a u Poljskoj je bila 20% (73, 74). Stoga, suprotno ranijim predviđanjima, noviji podaci za područje Srednje Europe ne ukazuju na porast obolijevanja od astme u dječjoj dobi, dok učestalosti AR-a i AD-a rastu. O uzrocima ovakvih trendova nije lako zaključiti, primarno stoga što i na svjetskoj razini, kao i u Hrvatskoj, nedostaje studija praćenja vremenskih trendova analitičkog tipa.

1.5. Etiologija alergijskih bolesti

1.5.1. Uloga naslijeđa u nastanku alergijskih bolesti

Alergijske bolesti imaju značajnu nasljednu komponentu. Poznato je da djeca koja imaju barem jednog roditelja s atopijom češće obolijevaju od astme, AR-a i AD-a, a rizik obolijevanja je oko tri puta veći u djece koja imaju više od jednog rođaka s atopijom u prvom koljenu (75). Međutim, unatoč dokazima o važnosti naslijeđa, tako brzi porast prevalencije alergijskih bolesti, kao i izražene razlike u genetički srodnim populacijama, ne mogu se objasniti promjenama gena (1, 75). Kompleksnost nasljeđivanja očituje se ponajprije u činjenici da je riječ o poligenским bolestima, a geni uključeni u patogenezu alergijskih bolesti pripadaju u nekoliko skupina (geni modulatori odgovora na okolišne čimbenike, geni ciljnih organa, geni regulatori imunološkog odgovora, geni modulatori odgovora ciljnih organa na kroničnu upalu i geni ranog razvoja) (76, 77). Dodatno, cjelogenomske studije povezanosti (*engl. genome-wide association studie*, GWAS) do danas su identificirale više stotina polimorfizama gena povezanih s astmom, te brojne gene povezane s AR-om i AD-om i atopijom. No, uslijed brojnih poteškoća ovakvih istraživanja, od kojih su najznačajnije veličina uzorka, testiranje samo čestih genskih varijanti, kao i izostavljanje intronskih regija genoma, sklonost razvoju alergijskih bolesti samo je jednim dijelom moguće objasniti polimorfizmima jednog gena (*engl. single nucleotide polymorphism*, SNP). Ostali mehanizmi uključuju varijante u broju kopija te epigenetiku (75, 78). Poznato je da je ekspresija mnogih gena povezanih s atopijom pod utjecajem okolišnih čimbenika, kao posljedica epigenetskih modifikacija. U načelu, epigenetske su modifikacije promjenjive, tkivno i stanično specifične, a temelje se na trima mehanizmima; metilaciji DNA, modifikaciji histona, te aktivnosti mikro RNA molekula. Iako su nasljedne, one se mogu javiti i *de novo* (79). Primjerice, izloženost dimu cigareta djeluje epigenetski u prenatalno doba i nakon rođenja, a promjene u obrascima metilacije DNA dokazane su u stanicama periferne krvi, fetalnim plućima i placenti (80-82). Nova epigenetska

studija astme pokazala je da su odrasli bolesnici s astmom imali jednaki obrazac metilacije DNA u bronhalnim epitelnim stanicama kao i njihove majke (83). Funkcionalna interpretacija tih genetskih puteva pokazala je da su oni povezani dominantno s poremećenom signalizacijom T-limfocita, te poremećenim imunološkim odgovorom na viruse i bakterije (83). Pušenje je povezano s DNA metilacijom u promotorskoj regiji gena za TSLP, što je čimbenik rizika za razvoj AD-a (84). Regija 17q21, čiji se polimorfizmi snažno povezuju s rizikom obolijevanja od astme, također je pod utjecajem okoliša, i u djece koja su u kontaktu s domaćim životinjama, djeluje zaštitno na razvoj astme, dok u prisustvu duhanskog dima predstavlja čimbenik rizika (85).

1.5.2. Rani razvoj imunološkog sustava u kontekstu atopije

Fetalni imunološki sustav dugo se smatrao nezrelim i neaktivnim, s obzirom da su funkcije prezentacije antigena, fagocitoze i citotoksičnosti u fetusa i novorođenčeta smanjene (86). Limfociti T i B uglavnom su naivni, a broj plazma stanica i koncentracija molekula imunoglobulina M (IgM) niske (87).

Međuodnos majke i djeteta fiziološki je karakteriziran pomakom imunološke ravnoteže prema Th2 fenotipu, te okolišem bogatim citokinima IL-4, IL-13, IL-10 i čimbenikom tumorskog rasta β (*engl. tumor growth factor β , TGF β*). Istodobno su suprimirani Th1 i Th17 limfocitni odgovori, s ciljem zaštite fetusa od odbacivanja antigena očevog porijekla (88).

Međutim, prolongirana fiziološka predominacija Th2 limfocitnog odgovora može predstavljati sklonost razvoju atopije u kasnijem životu, čemu posebno pridonosi atopija u majke. Naime, poznato je da djeca majki s atopijom imaju povišene koncentracije molekula IgE u umbilikalnoj krvi, što se smatra specifičnim indikatorom kasnijeg razvoja alergijskih bolesti (89). Nadalje, vezanje majčinih IgE protutijela za IgE receptore na fetalnim limfatičnim folikulima uz sluznicu probavnog sustava (tzv. antigeno fokusiranje), olakšava prezentaciju

antigena, posebice pri ponavljanoj ekspoziciji alergenima (89). Intrauterinoj predispoziciji za razvoj alergijskih bolesti dodatno pridonosi i činjenica da su u amnionskoj tekućini nađeni alergeni grinja, kao i nekoliko glavnih alergena hrane (90). Iako nije sasvim jasno može li se fetus senzibilizirati, valja istaknuti da su u umbilikalnoj krvi nađene i molekule specifičnog IgE-a fetalnog porijekla, a neke studije govore u prilog upravo senzibilizaciji in utero (91, 92). Dodatno, otkriće prisutnosti bakterija u umbilikalnoj krvi, placenti i mekoniju, uglavnom porijekla mikrobioma majčine oralne sluznice, rasvijetlilo je važnost ranih interakcija s mikrobiomom (93).

Novorođenčad s atopijom ima sniženu koncentraciju interferona γ (IFN γ) i poremećaj maturacije Th1 odgovora, te pojačanu aktivnost nespecifične imunosti, kao i slabiji odgovor na cjepiva (87).

1.5.3. Okolišne determinante u etiologiji alergijskih bolesti

1.5.3.1. Čimbenici onečišćenja vanjskog i unutarnjeg okoliša

Brojni čimbenici onečišćenja unutarnjeg i vanjskog okoliša dovode se u vezu s razvojem alergijskih bolesti, a rezultati studija često su proturiječni. U čimbenike onečišćenja unutarnjeg okoliša ubrajaju se cjelogodišnji alergeni poput grinja, miševa, žohara, gljivica i plijesni, duhanskog dima, plinova i biomasa, a u one vanjskog okoliša, slobodne čestice (*engl. particular matter*, PM), ozon, organske komponente, anorganski plinovi te peludi (44).

Alergeni unutarnjeg okoliša. Astma i AR izrazito su povezani s alergijskom senzibilizacijom na cjelogodišnje alergene iz unutarnjeg okoliša, poput alergena grinja, epitela mačke i psa te plijesni (44). Aktivnost AD-a također se dovodi u vezu s alergijskom senzibilizacijom na inhalacijske alergene, posebice u starije djece (39). Iako izloženost alergenima pojačava intenzitet alergijskih simptoma u senzibiliziranih bolesnika, njihova uloga u razvoju atopije nije jasna. Primjerice, strategija izbjegavanja alergena u ranom djetinjstvu prema pojedinim se

studijama nije pokazala djelotvornom u prevenciji atopije i astme (94-96). Prema manchesterskoj studiji, smanjenje izloženosti grinjama bilo je povezano s rizikom razvoja alergijske senzibilizacije, a prema australskoj studiji, i s rizikom razvoja AD-a (94-96). Velika metaanaliza 11 europskih rodni kohorti, koja je uključila 22 000 djece, nije dokazala protektivnu ulogu izloženosti mačkama, psima ili pticama tijekom prve dvije godine života na razvoj astme i AR-a u školskoj dobi, iako su djeca koja su bila eksponirana alergenima životinja, imala niži rizik razvoja alergijske senzibilizacije na inhalacijske alergene (97). S druge strane, studija provedena u nekoliko gradova Sjedinjenih Američkih Država, u visokorizične djece s pozitivnom obiteljskom anamenzom na atopiju i astmu, pokazala je protektivnu ulogu prisutnosti većih količina alergena mačke i miša na razvoj atopije i ponavljajuće sipnje u djece do dobi tri godine (98). Iako mehanizmi zaštite nisu jasni, pretpostavlja se da dob djeteta, količina alergena, kao i prisutnost drugih čimbenika, poput endotoksina, igraju važnu ulogu u usmjeravanju imunološkog odgovora prema ili toleranciji ili prema alergijskoj senzibilizaciji (99). Tako je u studiji Fujimura i sur. dokazano kako su čestice prašine u domaćinstvima u kojima se nalaze psi, bogatije raznolikim bakterijama u odnosu na domaćinstva bez kućnih ljubimaca (100).

U unutarnjem su okolišu posebice značajne plijesni, koje su prisutne i u do 50% kućanstava. Izloženost plijesnima čimbenik je rizika za razvoj alergijske i nealergijske astme, AD-a i AR-a u djece (101-104). Ekspozicija vlazi i plijesni tijekom ranog djetinjstva povećava rizik razvoja atme i AR-a sve do adolescentne dobi (102). Ova je povezanost i numerički izražena relativnim indeksom plijesni, gdje veća količina plijesni u prvoj godini života povećava rizik obolijevanja od astme u dobi sedam godina dva puta (103). Zahvaljujući svojoj proteolitičkoj aktivnosti, plijesni oštećuju epitelnu barijeru, a potičući sintezu TSLP, IL-33 i IL-25 te diferencijaciju ILC tipa 2, usmjeravajući imunološki odgovor u Th2 smjeru (104).

Duhanski dim. Izloženost duhanskom dimu također je čimbenik rizika za razvoj astme, AR-a, AD-a, nutritivne alergije i alergijske senzibilizacije (105, 106). Pušenje majki tijekom i nakon trudnoće povećava rizik obolijevanja od astme u djeteta za 20-80% (107). Pušenje se smatra rizičnim čimbenikom i za razvoj AR-a i AD-a, a posebice je rizična izloženost in utero i tijekom prve godine života (108). Dim cigareta također uzrokuje oksidativni stres i indukciju sinteze TSLP i IL-33 (109).

Čimbenici onečišćenja vanjskog okoliša. Plinovi i biomase u kućanstvima, koji se oslobađaju za vrijeme grijanja prostora i kuhanja, uglavnom su složenog sastava, kojeg čine slobodne čestice, organski plinovi te dušikovi i ugljikovi oksidi. U manje razvijenim zemljama, kao izvori energije dominiraju drvo i ugljen, a u razvijenijim zemljama, električna energija i plin (111).

Slobodne čestice ispušnih plinova, sumporovi i dušični oksidi i ozon različitim mehanizmima dovode do pogoršanja simptoma alergijskih bolesti, a istraživanja pokazuju da su uključeni i u njihovu patogenezu (111, 112). Industrijski pogoni te ispušni plinovi generiraju velike količine slobodnih čestica u atmosferi. PM veličine između 2,5 i 10 mikrometara (μm) talože se u gornjim dišnim putevima, a one manje od 2,5 μm dospijevaju do pluća. Izloženost industrijskim česticama te ispušnim plinovima u perinatalnom razdoblju povezana je s rizikom razvoja astme, AR-a i AD-a (113-115). Istraživanja pokazuju da ispušni plinovi dovode do zastoja rasta pluća i smanjenja plućne funkcije. Oni su i rizični čimbenik egzacerbacije astme u djece, a učinak im ovisi o duljini izloženosti (116). Polutanti djeluju i na imunološki sustav, i to pomoću nekoliko mehanizama; oštećenjem epitelne barijere, mehanizmima oksidativnog stresa te imunomodulacijom. Oštećenje međustaničnih spojeva i oksidativni stres omogućavaju lakši prodor antigena u tkiva i njihovu prezentaciju te razvoj alergijske senzibilizacije (117-119). Slobodne čestice potiču lučenje IL-33, IL-25 i TSLP u epitelnim stanicama dišnih puteva i koži, te time pokreću oslobađanje citokina Th2 imunološkog spektra, čime se stvara citokinski okoliš

karakterističan za alergijsku upalu i bez antigene stimulacije. Smatra se da ovaj proces time može olakšati reakciju senzibilizacije na alergene (117-119). Nadalje, onečišćenje zraka pojačava klinički odgovor na stimulaciju alergenima u bolesnika s astmom i AR-om. Tako primjerice izloženost ozonu pri provokacijskim testovima alergenima dovodi do dodatnog pada plućne funkcije u bolesnika s astmom, kao i pogoršanja kasne faze alergijske reakcije u bolesnika s AR-om (120, 121).

Alergeni peludi. Alergijska senzibilizacija na alergene peludi vrlo je česta u bolesnika s AR-om, no nije rijetka niti u bolesnika s astmom i AD-om. U kontekstu globalno zamijećenog porasta učestalosti alergijskih bolesti, koje se dovode u vezu s promjenama životnoga stila i onečišćenjem zraka, uočene su promjene u trima karakteristikama alergena, a to su: količina peludi, sezona cvatnje i alergeničnost (122). Klimatske promjene od 2010. godine dovele su do porasta prosječne brzine vjetra u području SAD-a i Europe, čime se brzina i daljina širenja peludi povećava (123). Porast temperature zraka, kao i čimbenici onečišćenja, dovode do fragmentacije peludi, njihovog duljeg zadržavanja u atmosferi i lakše penetracije u dišne puteve (124). Globalne promjene temperature dovode i do širenja korova i stabala u područja na kojima nisu bila prisutna, a mogu i produljiti peludnu sezonu. Stoga sinergistički učinak globalnog zatopljenja i porasta onečišćenja zraka dovodi do pojačane alergeničnosti peludi, produljenja sezone cvatnje i povećanja njihove količine (124).

Respiratorni virusi. Infekcije rinovirusima (RV) i respiracijskim sincicijskim virusom (RSV) česti su uzroci sipnje i egzacerbacije astme u djece, a smatra se da je RV uključen i u patogenezu astme. Infekcija RV-om tijekom prve tri godine života povećava rizik razvoja astme dva puta, a rizik obolijevanja veći je u djece koja su osim infekcije RV-om bila senzibilizirana na neki od inhalacijskih alergena (125, 126). Bolesnici s astmom posebno su osjetljivi na infekcije RV-om i razvijaju teže kliničke slike u odnosu na bolesnike bez atopije, i to uslijed povećane ekspresije gena uključenih u upalni odgovor, te smanjene ekspresije inhibitora replikacije

virusa, kao i funkcije proteina uključenih u održavanje epitelne barijere. Proalergijski citokini inhibiraju i antiviralnu funkciju IFN γ (127). Pri infekciji RV-om, epitelne stanice luče proalergijske citokine IL-5, IL-13 i IL-33, na taj način doprinoseći egzacerbaciji astme, a mogu i poticati usmjeravanje imunološkog odgovora u Th2 smjeru (128, 129).

1.5.3.2. Prehrana

Prehrana visokoindustrijaliziranih društava, koju karakterizira konzumacija brze hrane bogate šećerima i krajnjim proizvodima glikacije (*engl. advanced glycation end products, AGE*) povezana je s višim prevalencijama astme, AR-a i AD-a (130). Krajni proizvodi glikacije produkti su razgradnje proteina na koje se neenzimski vežu šećeri. Nalaze se u visokoj koncentraciji u proizvodima bogatima proteinima životinjskog porijekla, brzoj hrani i slatkim napitcima (131). Prema ISAAC studijama, konzumacija brze hrane češća od tri puta na tjedan povezana je s 39% većim rizikom razvoja teške astme u adolescenata, i 27% većim rizikom među djecom, kao i rizikom razvoja alergijskog rinokonjunktivitisa i teškog AD-a u djece i adolescenata (132). Konzumacija svježeg voća i povrća, bogatog antioksidansima, ima antiglikacijski učinak i dokazana je prema mnogim studijama kao protektivna u alergijskim bolestima (133).

1.5.3.3. Hipoteza o biološkoj raznolikosti

Hipoteza kako gubitak biološke raznolikosti okoliša dovodi do poremećaja imunološke ravnoteže, oblikovana je 2011. godine, a proizašla je iz uočenog globalnog smanjenja broja živih vrsta tijekom posljednjih nekoliko desetljeća, te paralelnog porasta prevalencije alergijskih i drugih bolesti, u čijoj je podlozi imunološka disregulacija (134). Biološku raznolikost okoliša čine raznolike vrste i ekosustavi, što se naziva makroraznolikošću. Druga

komponenta prirodne raznolikosti jest mikroraznolikost, a odnosi se na genetičku raznolikost vrsta. Biološka raznolikost okoliša u kojem živimo, preduvjet je za kolonizaciju kože i sluznica što raznolikijim mikrobiomom, koji predstavlja vezu između imunološkog sustava domaćina i vanjskog svijeta (134). Mikrobiom je ekosustav kojeg čine bakterije, virusi, protozoa i gljive. Među njima, najpoznatije su i najbolje proučene bakterije (1, 134).

Raznolikost mikrobioma na površini kože i sluznica ponajviše se uspostavlja tijekom ranog djetinjstva, no podložna je promjenama i tijekom kasnijeg života. Poznato je primjerice iz imigrantskih studija kako rizik obolijevanja od alergijskih bolesti postaje jednak onom razvijenih zemalja nakon perioda od desetak godina (135).

Unatoč zemljopisnoj blizini i genetičkoj homogenosti, razlike u učestalosti alergijskih bolesti nađene su među djecom ruskog i finskog dijela pokrajine Karelija, koje se značajno razlikuju životnim stilom, a bile su praćene razlikama u raznolikosti mikrobioma kože i nazalne sluznice (136). U Finskoj i Estoniji, okoliš bogat vegetacijama djelovao je protektivno na razvoj alergije u adolescentnoj dobi (137).

Djeca oboljela od alergijskih bolesti pokazuju manju raznolikost mikrobioma sluznice probavnog sustava i kože (138, 139). Dodatno, sastav mikrobioma različit je u zdrave djece i u djece oboljele od alergijskih bolesti. Primjerice, donji dišni putevi u djece s astmom kolonizirani su bakterijama iz roda *Proteobacteria*, poput *Haemophilus-a* i *Moraxella-e*, dok u zdrave djece dominiraju bakterije iz roda *Prevotella* (140). Prisustvo *Acinetobacter iwoffi*, korelira s lučenjem imunoregulatornih citokina, što se pokazalo značajnim čimbenikom zaštite od atopije u studiji Karelija (141). Imunoregulatornu aktivnost pokazuju i *Helicobacter pylori*, *Akkermansia muciniphila*, *Lactobacillus johnsonii*, *Clostridia* i *Bacteroides fragilis*. Imunoregulatorni učinak bakterije ostvaruju putem komponenti svoje stanične stijenke, stimulacijom Toll-u sličnih receptora (engl. *Toll-like receptor*, TLR), metabolitima poput

biogenih amina i toksina, te epigenetski pomoću kratkolančanih masnih kiselina, produkata razgradnje prehrambenih vlakana (142-144).

Dokazi o utjecaju okoliša na procese imunoregulacije potaknula su istraživanja strategija prevencije alergijskih bolesti, ponajviše podataka o zaštitnoj ulozi okoliša proizlazi iz studija ruralnih područja.

1.6. Uloga ruralnog okoliša u uspostavi imunotolerancije

Studije diljem svijeta pokazuju da djeca koja odrastaju u ruralnim područjima rjeđe obolijevaju od alergijskih bolesti u usporedbi sa svojim vršnjacima odraslima u urbanim sredinama (145-149). U Europi je provedeno nekoliko velikih kohortnih studija u ruralnim područjima, poput istraživanja "Zaštita od alergijskih bolesti-studija u ruralnom okolišu" (engl. *Protection against Allergy-Study in Rural Environments*, PASTURE), "Europska multidisciplinarna studija za identifikaciju genetičkih i okolišnih uzroka astme u Europi" (engl. *European Multidisciplinary Study to Identify the Genetic and Environmental Causes of Asthma in the European Community*, GABRIELA) i "Prevencija alergija- rizični čimbenici za senzitivizaciju povezani sa seoskim i antropozofnim životnim stilom" (engl. *Prevention of Allergy—Risk Factors for Sensitization Related to Farming and Anthroposophic Lifestyle*, PARSIFAL) (145-147). Prema studiji PARSIFAL, provedenoj u Austriji, Švicarskoj, Njemačkoj, Nizozemskoj i Švedskoj, djeca koja su živjela u seoskom okolišu imala su niži rizik obolijevanja od astme (omjer izgleda, engl. *odds ratio*, OR) 0,78, 95% CI 0,62–0,99), alergijskog rinokonjunktivitisa (OR 0,50, 95% CI 0,38–0,65), AD-a (OR 0,89, 95% CI 0,74–1,07) te razvoja alergijske senzibilizacije u odnosu na svoje vršnjake iz kontrolne skupine (OR 0,53, 95% CI 0,42–0,67) (145). Studija GABRIELA također je utvrdila zaštitnu ulogu odrastanja na farmama u razvoju dječje astme (OR 0,68; 95% CI 0,59–0,78), AR-a (OR 0,43; 95% CI 0,36–0,52), AD-a (OR, 0,80; 95% CI 0,69–0,93) i atopije (OR 0,54; 95% CI 0,48–0,61) (146).

I novija europska studija BUPAS zabilježila je niže prevalencije astme u ruralnim u odnosu na urbana područja (urbana naprema ruralna područja; Bjelorusija 10,9%; 8,1%, Ukrajina 17,3%; 7,3%, Poljska 2,4 %; 1,9%) (72).

Učestalost i intenzitet simptoma u djece koja boluju od astme i AR-a, kao i potreba za farmakoterapijom i posjetima liječniku, također su prema studijama manji u ruralnim u usporedbi s urbanim područjima. Prema istraživanju provedenom u Argentini, život u seoskom naselju dulji od pet godina povezan je s manjom aktivnošću astme i alergijskog rinokonjunktivitisa u adolescenata (148). Razlike u kliničkoj slici oboljelih od astme i AR-a uočene su i u studiji u Kolumbiji, u kojoj su djeca s astmom i AR-om u seoskom području uzimala manje simptomatskih lijekova i rjeđe posjećivala hitnu službu zbog alergijskih simptoma (149). Istraživanja pokazuju i da je prevalencija atopije, kao i polisenzibilizacije, veća u urbanom u usporedbi s ruralnim područjima (3).

1.6.1. Mehanizmi zaštite ruralnog okoliša

Imunotolerancija alergena se uspostavlja nakon što DC prezentiraju antigene limfocitima T u regionalnim limfnim čvorovima. Oni se tada diferenciraju u smjeru regulatornih limfocita T (engl. *T-regulatory cells*, Treg), koji dominantno luče imunosupresivne citokine IL-10 i TGFβ. ILC tipa 3 također su uključene u imnoregulaciju, potičući diferencijaciju regulatornih limfocita B (engl. *B-regulatory cells*, Breg) i sintezu imunoregulatornog citokina IL-10 (150, 151). U interakciji s okolišem ključni su TLR, koji se nalaze na stanicama nespecifične imunosti i prepoznaju lipopolisaharide stijenke bakterije, uzrokujući robustni nespecifični imunološki odgovor, a istovremeno, ta njihova stimulacija potiče i adaptivne imunosne procese (152).

Pojedine studije ukazuju na intrauterini život kao na kritično razdoblje u prevenciji alergijskih bolesti djelovanjem čimbenika ruralnog okoliša. Tako je izloženost majki životinjama u seoskim domaćinstvima tijekom trudnoće djelovala protektivno na pojavu AD-a tijekom prve

dvije godine života (153). Jednaki je učinak izloženost domaćim životinjama tijekom trudnoće imala i na razvoj astme u predškolskoj i školskoj dobi djeteta, kao i na razvoj atopije i alergijskog rinokonjunktivitisa (154-156), ali se u ovim studijama taj protektivni učinak pokazuje samo za život na tradicionalnim farmama.

Izloženost majki životu na farmama tijekom trudnoće povećava koncentraciju faktora tumorske nekroze α (*engl. tumor necrosis factor α* , TNF α) i IFN γ u djeteta. TNF α u prisutnosti lipopolisaharida stijenke bakterija usmjerava DC na supresiju diferencijacije Th2 limfocita T (157). Ruralni život u prenatalno doba povezan je i s povećanim brojem regulatornih limfocita T u umbikalnoj krvi fetusa te smanjenom koncentracijom citokina Th2 imunološkog odgovora (158).

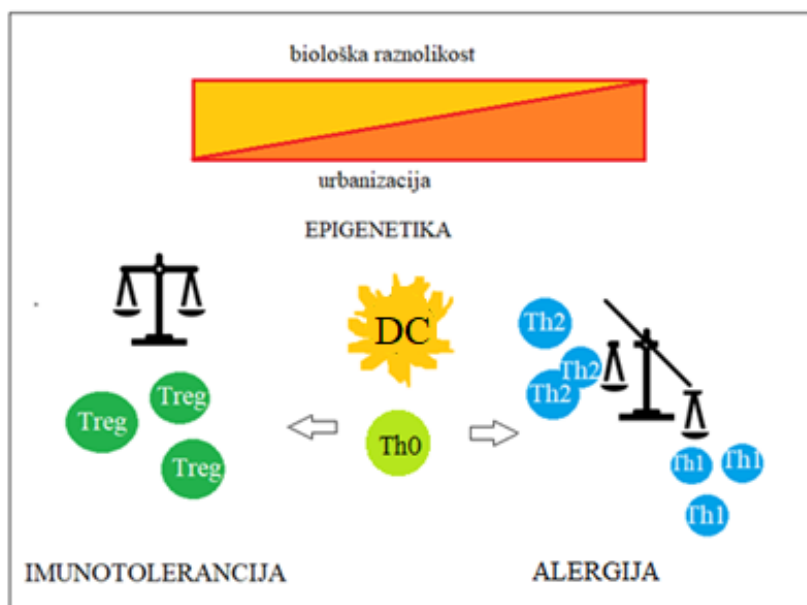
Odrastanje u seoskom okolišu povezan je sa značajnim u promjenama imunološkog sustava, uslijed ekspozicije biljnim i životinjskim vrstama. Kontakt s prirodnim vrstama u okolišu dovodi do lučenja N-glikolilneuraminske kiseline i sinteze za nju specifičnih imunoglobulin G (IgG) protutijela, koja su povezana s nižom incidencijom neatopijske astme, kao i diferencijacijom limfocita u smjeru Treg (159, 160). Arabinogalaktani iz bilja zajedno s lipopolisaharidima (LPS) iz stijenke bakterija također blokiraju proinflamatorne puteve (161). Život na farmama i konzumacija nepasteriziranog mlijeka tijekom trudnoće, povezana je i funkcijskim promjenama DC. U perifernoj krvi te djece nađen je manji udio mijeloidnih dendritičkih stanica nakon stimulacije LPS (162).

Ruralni okoliš djeluje i na sastav i raznolikost mikrobioma. U studijama PARSIFAL i GABRIELA, raznolikost mikrobioma u ruralnom okolišu bila je veća u odnosu na urbana područja, i negativno povezana s rizikom obolijevanja od astme (163). Osim raznolikosti mikrobioma, ruralni okoliš djeluje i na njegovu maturaciju. U rodnoj kohorti PASTURE, izloženost seoskom načinu života djelovala je zaštitno na razvoj atopije, a zaštitni je učinak u 19% slučajeva bio posredovan "zrelošću" mikrobioma u dobi od dva do 12 mjeseci, kao i

povećanom koncentracijom kratkolančanih masnih kiselina butirata i propionata u stolici djece (147). In vitro je dokazano da kratkolančane masne kiseline djeluju epigenetski na diferencijaciju limfocita, a inhibiraju eozinofile (147).

1.7. Prevencija alergijskih bolesti

Promjene u okolišu, koje nastaju kao posljedica napuštanja tradicionalnog načina života, i smanjenog kontakta s imunoprotektivnim vrstama iz okoliša s jedne strane, te prisustvo čimbenika onečišćenja kao posljedica urbanizacije s druge strane, prema dosadašnjim teorijama smatraju se ključnim etiološkim čimbenicima koji doprinose alergijskoj epidemiji (3, 164) (slika 5).



Slika 5. Okolišne determinante u uspostavi imunotolerancije. Treg-regulatorni limfocit T, DC-dendritička stanica, Th1/2-pomoćnički limfociti tipa 1 i 2, Th0-naivni limfocit T. Preuređeno prema Haahtela i sur. Immunological resilience and biodiversity for prevention of allergic diseases and asthma. Allergy 2021;76:3613-3626 (164).

Smatra se da zahvaljujući plastičnosti imunološkog sustava, modifikacija navedenih čimbenika može dovesti do smanjenja obolijevanja od alergijskih bolesti, a na navedenim se opservacijama temelji i Finska preventivna strategija (tablica 1), kao i brojne intervencijske studije, poput obogaćivanja dječjih igrališta raznolikim vegetacijama, tlom i životinjama, u kojima su u eksponiranih ispitanika zabilježene promjene u imunološkom odgovoru u smjeru imunotolerancije (165).

Tablica 1. Preporuke iz "Finske desetogodišnje strategije prevencije alergijskih bolesti". Preuređeno prema Haahtela T i sur. Immunological resilience and biodiversity for prevention of allergic diseases and asthma. Allergy 2021;76:3613-26 (164).

Primarna prevencija	Sekundarna prevencija
-Poticati dojenje -Uvoditi dohranu u dobi 4-6 mjeseci -Ne izbjegavati kontakt sa životinjama -Poticati imunološki sustav boravkom u prirodnom okolišu, tjelesnom aktivnošću, prehranom (mediteranska ili baltička) -Racionalno primjenjivati antibiotike -Primjenjivati probiotike u fermentiranim proizvodima ili drugim pripravcima -Ne pušiti	-Redovito kretanje, posebice oboljelih od astme -Zdrava prehrana po tipu mediteranske ili baltičke - Ne pušiti - Razmotriti primjenu probiotika -Razmotriti primjenu specifične imunoterapije - Pridržavati se kronične terapije s ciljem održavanja kontrole bolesti

1.8. Epidemiologija alergijskih bolesti u Republici Hrvatskoj

U Republici Hrvatskoj (RH) je u razdoblju od 2001.-2009. godine proveden niz studija ISAAC-ovom metodologijom, i to u Gradu Zagrebu, Primorsko-goranskoj, Međimurskoj, Brodsko-posavskoj i Požeško-slavonskoj županiji (166-175). Učestalost simptoma astme kretala se od 5-14%, AR-a između 10 i 25%, a AD-a 4,80 i 10%, čime rezultati dosadašnjih epidemioloških istraživanja RH svrstavaju među zemlje s niskom do umjerenom učestalošću alergijskih bolesti. Sažetak rezultata ISAAC studija u RH prikazuje tablica 2.

Tablica 2. Prevalencija simptoma astme, AR-a i AD-a u dosadašnjim ISAAC studijama u RH. Uređeno prema ref. 166-175.

Područje	*PGŽ (1)	**PGŽ (3)	ZGB	MŽ	PSŽ	BPŽ
Godina istraživanja	2001/02	2008/2009	2001/02	2004/05	2006/07	2007/08
Uzorak (N)	2194	1181	1047	3111	559	1684
Dob (god)	13-14	13-14	10-11	12-14	11-14	10-11
Prevalencija simptoma u zadnjih 12 mjeseci (%)						
Astma	8,4	14,0	6,0	5,1	14,3	7,9
AR	17,5	25,6	12,1	10,9	18,6	19,2
Alergijski rinokonjuktivitis	6,7	15,3	7,6	7,1	9,8	9,9
AD	4,8	5,9	7,8	5,3	8,2	10,0

PGŽ - Primorsko-goranska županija; ZGB - Grad Zagreb; MŽ - Međimurska županija; PSŽ - Požeško-slavonska županija; BPŽ - Brodsko-posavska županija, *faza 1 ISAAC studije, **faza 3 ISAAC studije, AR- alergijski rinitis, AD-atopijski dermatitis

Prva ISAAC studija u Gradu Zagrebu provedena je 2002. godine. Prevalencija piskanja u prsima tada je bila 6%, AR-a 9,84%, AD-a 11,27%, a čak 50% djece bilo je senzibilizirano na jedan od ispitivanih standardnih inhalacijskih alergena. Osim alergijske senzitivizacije, vlažan okoliš bogat plijesnima i gljivicama, kao i prisutnost tepiha u dječjim ili spavaćim sobama,

zajedno s izloženošću dimu duhana, bili su značajni okolišni čimbenici rizika za razvoj alergijskih bolesti u djece Grada Zagreba (166).

Iako je poznato da se u RH više desetljeća bilježi kontinuirani rast obolijevanja od alergijskih bolesti u dječjoj dobi, te unatoč alarmantnim pokazateljima iz okolnih srednjoeuropskih zemalja vezanih uz galopirajući rast prevalencije AR-a i AD-a, suvremeni podaci o vremenskim trendovima u epidemiologiji alergijskih bolesti u RH nisu dostupni, a na svjetskoj razini su oskudni (166-175).

Dodatno, u RH, do sada su samo dvije epidemiološke studije bile analitičkog tipa, ona u Gradu Zagrebu i Međimurskoj županiji, usmjerene prema identifikaciji čimbenika rizika i zaštite u alergijskim bolestima (167).

I dosadašnje studije u svijetu, usmjerene na identifikaciju protektivnih stilova života, uspjele su utvrditi samo nekoliko zaštitnih čimbenika okoliša proizašlih dominantno iz studija u ruralnim područjima, a to su izloženost stajskim životinjama i konzumacija nepasteriziranog svježeg mlijeka (146). Dodatno, većina studija usmjerena je na istraživanje mehanizama prevencije astme, dok je manje podataka dostupno za AD, AR i alergijsku senzibilizaciju (47).

Predmet ove disertacije stoga je bio usmjeren na utvrđivanje egzaktnih suvremenih pokazatelja učestalosti simptoma bolesti i alergijske senzibilizacije te utjecaja okolišnih čimbenika u našoj genotipskoj populaciji specifičnog urbanog područja (Grad Zagreb) te biološki raznolikog, ruralnog područja (Park prirode Lonjsko polje, PPLP), za što do sada u medicinskoj literaturi nema podataka. Rezultati istraživanja mogu se koristiti i kao znanstveni temelj promišljanjima o preventivnim strategijama, kao i daljnjim istraživanjima mikrobioma i epigenomike, što predstavlja suvremeni pravac u ovom znanstvenom području.

2. Hipoteza

Biološki raznolika sredina PPLP djeluje protektivno na razvoj alergijskih simptoma i alergijske senzibilizacije u djece u odnosu na gradsku sredinu Zagreba.

3. Ciljevi rada

3.1. Opći cilj

Istražiti djeluje li odrastanje djece u biološki raznolikom području PPLP protektivno na razvoj alergijskih simptoma i senzibilizacije u odnosu na Grad Zagreb.

3.2. Specifični ciljevi

1. Ispitati i usporediti učestalost simptoma astme, AR-a i AD-a te alergijske senzibilizacije na inhalacijske alergene u školske djece Grada Zagreba i PPLP.
2. Istražiti relevantnost okolišnih čimbenika PPLP i Grada Zagreba na ekspresiju simptoma bolesti i alergijske senzibilizacije u oba područja.
3. Istražiti pojavnost simptoma u usporedbi s alergijskom senzibilizacijom utvrđenom kožnim testom u oba područja.
4. Istražiti moguće protektivne čimbenike te čimbenike rizika razvoja alergijskih bolesti.
5. Ispitati trend kretanja prevalencije alergijskih bolesti u Gradu Zagrebu u vremenskom razdoblju od 16 godina u usporedbi s ranijim istraživanjem na školskoj djeci u dobi 10 godina

4. Materijali i metode

4.1. Ispitanici

Ovo presječno istraživanje provedeno je tijekom školske godine 2017./2018. u 30 slučajno odabranih osnovnih škola Grada Zagreba i devet osnovnih škola uz rubove PPLP. U istraživanje u PPLP nisu uključena djeca koja nisu kontinuirano odrastala ili kontinuirano ne obitavaju u području PPLP, odnosno ona koja veći dio života borave ili su boravila u gradskim sredinama.

Grad Zagreb i PPLP zemljopisno su udaljeni oko 100 km (slika 6).



Slika 6. Geografski odnosi Grada Zagreba i PPLP.

Prema posljednjem popisu stanovništva iz 2021. godine, u Gradu Zagrebu živi 769 944 stanovnika, a u najvećem mjestu PPLP 7 000 stanovnika (176). Bruto domaći proizvod po stanovniku u Gradu Zagrebu dva je puta veći nego u selima u području PPLP (176). U Gradu Zagrebu, najvažnije su gospodarske aktivnosti trgovina i financije, dok su u ruralnom području PPLP to poljoprivreda i rad u industriji (176).

U PPLP teritorijalno ulazi 41 administrativna jedinica (tablica 3), a riječ je o dominantno ruralnom području (177).

Tablica 3. Administrativne jedinice unutar PPLP.

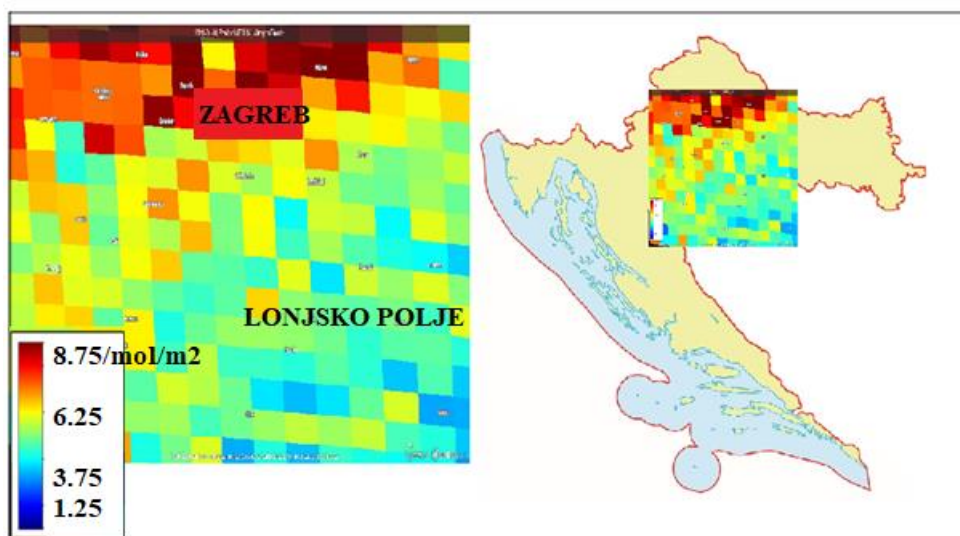
Jedinica lokalne samouprave	Naselja
SISAČKO-MOSLAVAČKA ŽUPANIJA	
Grad Sisak	Novo Selo Palanječko, Gušće, Veliko Svinjičko, Čigoč, Kratečko, Mužilovčica, Suvoj, Lonja
Općina Velika Ludina	Okoli
Općina Popovača	Donja Gračenica, Stružec, Osekovo
Grad Kutina	Kutina, Repušnica
Općina Lipovljani	Piljenice, Kraljeva Velika
Grad Novska	Stara Subocka, Sigetac, Novska, Roždanik, Bročice, Plesmo, Stari Grabovac, Paklenica, Voćarica, Jazavica, Rajić
Općina Jasenovac	Jablanac, Mlaka, Košutarica, Jasenovac, Krapje, Drenov Bok, Puska, Trebež
BRODSKO-POSAVSKA ŽUPANIJA	
Općina Stara Gradiška	Gredani, Gornji Varoš
Općina Okučani	Lađevac, Vrbovljani, Čovac

Naše je istraživanje u PPLP provedeno u osnovnim i područnim školama u mjestima Velika Ludina, Lipovljani, Novska i Jasenovac. Prema definiciji Organizacije za ekonomsku suradnju i razvoj (*engl. Organisation for Economic Cooperation and Development, OECD*), ruralna su područja ona čija je gustoća naseljenosti manja od 500 stanovnika/km² (178). Područje Sisačko-moslavačke županije naseljeno je s oko 40 stanovnika/km², te se prema toj karakteristici za istraživano područje može smatrati da odgovara ruralnom okolišu. U RH se koristi i druga podjela, prema kojoj se manje administrativne jedinice (općine) smatraju ruralnim, a veće (gradovi) urbanim područjima (179). Jedino mjesto koje ima status grada u našem je

istraživanju grad Novska, no uključena su samo djeca za koju je temeljem pitanja o životnom okolišu iz Upitnika utvrđeno da žive u seoskom okolišu, a gravitiraju prema Novskoj.

Druga je izvanredna karakteristika PPLP izrazita biološka raznolikost, u vidu staništa raznolikih i rijetkih biljnih i životinjskih vrsta (177). PPLP je najveća zaštićena močvara u RH, Važno stanište za ptice (*engl. Important Bird Area*), te jedno od najznačajnijih zaštićenih područja u Europi. Međunarodna Unija za zaštitu prirode (*engl. International Union for Conservation of Nature*, IUCN) je PPLP uvrstila među sedam oglednih primjera zaštite prirode u ruralnim područjima Srednje i Istočne Europe (176).

Između dvaju područja postoji i gradijent u stupnju onečišćenja zraka, a za koncentraciju NO₂ taj je gradijent prikazan pomoću satelitske snimke (slika 7).



Slika 7. Gradijent koncentracije NO₂ u smjeru grad Zagreb-PPLP, sniman satelitski, prikazan kao mol/m², Sentinel 5 (ljubaznošću dr. sc. Ivana Pilaša).

PPLP jedno je od najvećih i najbolje očuvanih prirodnih poplavnih područja u Europi. Zahvaljujući periodičkom poplavljanju, on je jedinstvena riznica biološke raznolikosti u RH. Posebna su vrijednost Parka nizinske poplavne šume hrasta lužnjaka i poljskog jasena. Ovo je područje i stanište za više od dvije trećine ukupne populacije ptica u RH. Područje je i jedno od najvažnijih mrijestilišta riječne ribe u cijelom dunavskom slijevu. Ekološki procesi i dinamika plavljenja oblikovali su specifičan način tradicionalnog korištenja zemljišta stvaranjem jedinstvenog mozaika prirodnih staništa važnih za očuvanje biološke raznolikosti (177).

U istraživanju su sudjelovala djeca iz triju dobnih skupina Grada Zagreba i PPLP:

- I. 6 godina i 0 mjeseci-6 godina i 11 mjeseci
- II. 10 godina i 0 mjeseci-10 godina i 11 mjeseci
- III. 13 godina i 0 mjeseci-13 godina i 11 mjeseci

Uzorak od ukupno 1500 djece, tj. po 250 ispitanika iz svake dobne skupine i regije, izračunat je kao dovoljno velik za postizanje očekivane snage istraživanja. Za izračun je korišten G-power program, a očekivana snaga istraživanja jest 0,958.

Za usporedbu prevalencije alergijskih simptoma u Gradu Zagrebu u školskoj godini 2017./2018. i one utvrđene tijekom školske godine 2001./2002., korišteni su podaci objavljeni u ranijim studijama (165-167).

4.2. Metode

4.2.1. Instrument istraživanja

U ispitivanju je korišten validirani, standardizirani, originalni ISAAC upitnik, preveden na hrvatski (prilog 1). Upitnik su ispunjavali roditelji. Originalni upitnik su preveli s engleskog specijalisti alergolozi, prema originalnim smjernicama za prevođenje (66). Upitnik se sastoji od 90 pitanja podijeljenih u tri skupine:

1. Demografski podaci

2. Pitanja o učestalosti simptoma astme, AR-a i AD-a ikada tijekom života te tijekom posljednjih 12 mjeseci, kao i učestalosti dijagnoze svih triju alergijskih entiteta, kako je definirano u tablici 4. Prevalencija simptoma bolesti tijekom 12-mjesečnog razdoblja smatra se najosjetljivijim pokazateljem stvarne prevalencije bolesti (66).

3. Čimbenici rizika i zaštite:

- perinatalni čimbenici

- obiteljska atopijska anamneza

- podaci o cijepljenju

- čimbenici koji utječu na mikrobiom: broj djece u obitelji, pohađanje vrtića i jaslica, život i kontakt sa životinjama u prvoj godini života i tijekom posljednjih 12 mjeseci, način prehrane

- čimbenici koji dominantno utječu na integritet epitelne barijere i izloženost alergenima unutarnjeg okoliša: plinovi, vlaga, plijesni, uređenje doma, infekcije i izloženost duhanskom dimu

Tablica 4. Definicija ispitivanih varijabli.

Piskanje u prsima ikada tijekom života	Je li Vaše dijete ikada u životu imalo piskanje u prsima, bez prehlade?
Piskanje u prsima zadnjih 12 mj.	Je li Vaše dijete imalo piskanje u prsima, bez prehlade tijekom posljednjih 12 mjeseci?
Dijagnoza astme	Je li Vaše dijete ikada imalo dijagnozu astme?
Sekrecija iz nosa bez znakova infekcije ikada tijekom života (AR ikada)	Je li Vaše dijete ikada imalo sekreciju iz nosa kada nije prehladeno?
Sekrecija iz nosa bez znakova infekcije zadnjih 12 mj. (AR tijekom zadnjih 12 mj.)	Je li Vaše dijete imalo sekreciju iz nosa kada nije prehladeno tijekom posljednjih 12 mjeseci?
Dijagnoza AR-a	Je li Vaše dijete ikada imalo dijagnozu alergijskog rinitisa?
Osip koji svrbi, nestaje i ponovno se vraća ikada tijekom života (AD ikada)	Je li Vaše dijete ikada imalo osip koji svrbi, nestaje i ponovno se vraća?
Osip koji svrbi, nestaje i ponovno se vraća zadnjih 12 mj. (AD tijekom zadnjih 12 mj.)	Je li Vaše dijete imalo osip koji svrbi, nestaje i ponovno se vraća tijekom zadnjih 12 mjeseci?
Dijagnoza AD-a	Je li Vaše dijete ikada imalo dijagnozu atopijskog dermatitisa?

4.3. Pregled kože

Svim učenicima za koje su ispunjeni upitnici, uz pristanak roditelja i djeteta, učinjen je pregled kože, u sklopu općeg pregleda, kako bi se uočila prisutnost AD-a.

4.4. Kožni ubodni test alergenima

Kožni ubodni test alergenima prema ISAAC protokolu proveden je na poduzorku od 200 djece u svakom području, na način da je uključeno po 100 djece s alergijskim simptomima i po 100 djece bez alergijskih simptoma. Kožni ubodni test inhalacijskim alergenima dobro kolerira s kliničkom slikom (180). Protokolom je predviđeno šest obligatnih alergena proizvođača

Allergopharma®, Njemačka: *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, epitel mačke, mješavina trava i mješavina ranih i kasnih stabala te *Ambrosia artemisiifolia*. U testiranje je uključena otopina histamina (10 mg/mL histamina) kao pozitivna kontrola, te komercijalna otopina pufera kao negativna kontrola kožne reakcije (Allergopharma®, Njemačka). Kožna reakcija izmjerena je nakon 15 minuta kao srednji promjer urtike. Pozitivnom reakcijom se smatra razlika u srednjem promjeru urtike veća od 3 mm (180). Kožni testovi nisu se provodili na djeci koja uzimaju antialergijsku terapiju, djeci s kožnim promjenama na mjestu izvođenja kožnog testa te djeci s anamnezom anafilaksije ili teške generalizirane alergijske reakcije na neki od ispitivanih alergena. Obrazac za ispunjavanje rezultata kožnog ubodnog testa prikazan je u Prilogu 2.

4.5. Obrada podataka i statistička analiza dobivenih rezultata

Statistička analiza provedena je pomoću softvera SPSS (26.0, SPSS Inc., Chicago, IL, SAD). Prevalencija simptoma bolesti izračunata je na način da je broj pozitivnih odgovora na svako pitanje podijeljen s brojem ispunjenih upitnika. Rezultati su prikazani kao apsolutne i relativne frekvencije. Razlike među grupama testirane su χ^2 testom, studentovim t-testom i Mann Whitneyevim testom. Za usporedbu prevalencije alergijskih simptoma u Gradu Zagrebu s ranijim istraživanjem korišten je Z test. Za analizu povezanosti atopijskih markera, atopijskih bolesti kože i dišnog sustava te dišnih i kožnih simptoma s čimbenicima okoliša korištena je multivarijatna logistička regresija, uz kodiranje kategorijskih varijabli. Povezanost je izražena omjerom izgleda (OR) i 95% intervalom pouzdanosti (engl. *confidence interval*, CI). Sve su razlike smatrane statistički značajnima uz $p < 0,05$.

4.6. Etička pitanja

Istraživanje je provedeno uz suglasnost ravnatelja osnovnih škola te uz prethodno odobrenje Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatske agencije za odgoj i obrazovanje te Ministarstva znanosti i obrazovanja RH. Ravnatelji su pisanim putem obaviješteni o ciljevima i načinu provođenja istraživanja, a po dobivenoj suglasnosti, roditeljima i djeci uručeni su informirani pristanci i suglasnost za istraživanje. U istraživanju su sudjelovala isključivo ona djeca koja su pristala na istraživanje svojim potpisom, i čiji su roditelji potpisali suglasnost. U pojedinim su školama održana i predavanja za roditelje i nastavnike.

5. Rezultati

5.1. Demografske karakteristike ispitivanih populacija

Tijekom istraživanja, ukupno je prikupljeno 1756 ispunjenih upitnika, od kojih je valjanih bilo 1741, te su ti podaci uključeni u analizu. Udio ispitanika u Gradu Zagrebu u ukupnom uzorku iznosio je 1093 (62,80 %), a u PPLP 648 (37,20 %), od toga je bilo 885 djevojčica i 856 dječaka (tablica 5). U 85% slučajeva na pitanja je odgovorila majka, u 11% otac, a u 4% oba roditelja.

Tablica 5. Uzorak i raspodjela ispitanika prema dobnim skupinama i zemljopisnom području.

Dobna skupina	Ukupno N=1741	Lonjsko polje N=648 (37,20 %)	Zagreb N=1093 (62,80 %)
6 g. 0 mj. -6 g. 11mj.	583 (33,40 %)	186 (28,70 %)	397 (36,30 %)
10 g. 0 mj. -10 g. 11mj.	650 (37,30 %)	196 (30,20 %)	454 (41,50 %)
13 g. 0 mj. -13 g. 11 mj.	508 (29,30 %)	266 (41,10 %)	244 (22,30 %)

Većina djece u oba područja rođena je u RH, gotovo 96% djece iz zagrebačke skupine i 97% djece iz PPLP. Navedena, vrlo mala razlika u broju djece koja su rođena izvan RH, statistički je zanemariva ($p=0,382$). Vezano uz zemlju rođenja majki, 84% majki iz PPLP rođeno je u RH, dok je u zagrebačkoj skupini 96% majki rođeno u RH, što je značajna razlika ($p<0,001$). Kod očeva je razlika bila neznčajna, naime u zagrebačkoj je skupini 97%, a u PPLP 96% očeva rođeno u RH.

Analiza socioekonomskih podataka pokazala je određene razlike između dviju populacija. Utvrđena je značajno viša dob majki ($p<0,001$) i očeva ($p=0,006$) u Gradu Zagrebu u vrijeme rođenja djeteta. Također je nađen značajno manji prosječan broj godina školovanja roditelja ($p<0,001$, $p<0,001$) u PPLP u usporedbi s roditeljima u Gradu Zagrebu.

5.1.1. Perinatalni čimbenici

Između dviju populacija nije bilo značajnih razlika u porođajnoj masi djece ($p=0,129$), a više od 90% djece je imalo porođajnu masu 2500 g i više. Ukupna duljina dojenja, kao i isključivog dojenja, bili su značajno veći u Gradu Zagrebu ($p=0,001$). Među ispitivanim populacijama, nađena je značajna razlika u broju starije braće ($p=0,001$) i sestara ($p=0,001$) u obiteljima, a veći broj braće i sestara zabilježen je u PPLP. Značajno veći broj djece u Gradu Zagrebu polazio je jaslice i vrtić ($p<0,001$) (tablica 6).

5.1.2. Obiteljska atopijska anamneza

Učestalost astme u oca ($p<0,001$) i AD-a u majki ($p<0,005$), bila je značajno veća u Gradu Zagrebu, dok za druge bolesti roditelja između dviju regija nije bilo značajnih razlika (tablica 6).

5.1.3. Osobitosti životnog stila

U PPLP trenutno puši 26,70 % majki, a u Gradu Zagrebu njih 20%. Razlika između njih bila je značajna ($p=0,001$). U PPLP češće puše i ostali članovi obitelji (41%, $p=0,001$), u odnosu na Grad Zagreb (20%). Značajno više majki u PPLP pušilo je tijekom prve godine života djeteta ($p=0,040$), kao i tijekom trudnoće ($p=0,001$).

Životni okoliš između dviju regija značajno se razlikovao. Značajno više djece u PPLP živi s mačkom, i trenutno ima kontakt s mačkom, psom i životinjama s farme ($p<0,001$). Također, statistički značajno više djece u PPLP u prvoj godini života imalo je kontakt s mačkom ($p=0,001$), psom ($p=0,002$), životinjama s farme ($p<0,001$), i ostalim životinjama ($p=0,001$).

U kućanstvima u PPLP, značajno češće su u prvoj godini života djeteta, kao i u sadašnjosti, korišteni drvo, ugljen i plin za grijanje i kuhanje ($p=0,001$). Značajno češće djeca su u PPLP koristila tijekom prve godine života i u sadašnjosti jastuk od perja ($p=0,001$, $p=0,011$), a u spavaćoj sobi djeteta češće imaju tepihe ($p=0,001$) (tablica 6).

Glede osobitosti prehrane, uočena je značajna razlika u učestalosti konzumacije pojedinih namirnica. Djeca u PPLP češće su konzumirala meso ($p=0,020$), ribu ($p=0,001$), voćni sok ($p=0,001$) i gazirana pića ($p=0,001$) u odnosu na djecu Grada Zagreba. U Gradu Zagrebu, djeca su statistički značajno češće konzumirala kuhano zeleno povrće ($p=0,001$). U konzumaciji sirovog voća, povrća i hamburgera nije bilo razlika (tablica 6).

Sažetak demografskih karakteristika i osobitosti životnog stila i okoliša ispitivanih populacija prikazan je u tablici 6.

Tablica 6. Prikaz obiteljskih karakteristika, životnog stila i okolišnih čimbenika u populacijama Grada Zagreba i PPLP.

	PPLP	Zagreb	Ukupno	p
Dojenje	600 (94,30%)	993 (92,60%)	1593 (93,30%)	p=0,173
Dojenje >1 godine	135 (22,40%)	335 (35,30%)	490 (30,50%)	p<0,001
Isključivo dojenje >6 mj.	90 (15,10%)	184 (18,40%)	274 (17,10%)	p<0,001
Porodajna masa >2500 g	553 (89,10%)	1071 (92,10%)	1604 (91,00%)	p=0,129
Jaslice	134 (22,10%)	719 (69,10%)	853 (51,80%)	p<0,001
Vrtić	297 (46,80%)	1015 (94,40%)	1312 (76,80%)	p<0,001
Astma u majke	19 (2,90%)	50 (4,60%)	69 (4,00%)	p=0,136
AR u majke	117 (18,70%)	237 (21,70%)	354 (20,60%)	p=0,136
AD u majke	43 (6,60%)	116 (10,60%)	159 (9,10%)	p<0,005
Astma u oca	16 (2,50%)	63 (5,80%)	79 (4,50%)	p<0,001
AR u oca	85 (13,10%)	169 (15,50%)	254 (14,60%)	p=0,178
AD u oca	26 (4,00%)	65 (6,00%)	91 (5,20%)	p=0,078
Pas u kući zadnjih 12 mj.	120 (18,50%)	236 (21,60%)	356 (20,50%)	p=0,120
Mačka u kući zadnjih 12 mj.	105 (16,20%)	102 (9,30%)	207 (11,90%)	p<0,001
Druge krznene životinje u kući zadnjih 12 mj.	20 (3,10%)	59 (5,40%)	79 (4,50%)	p=0,025
Ptice u kući zadnjih 12 mj.	34 (5,20%)	49 (4,50%)	83 (4,80%)	p=0,472
Ostale životinje u kući zadnjih 12 mj.	36 (5,60%)	111 (10,20%)	147 (8,50%)	p=0,001
Pas u kući u 1. godini	57 (8,80%)	103 (9,40%)	160 (9,20%)	p=0,671
Mačka u kući u 1. godini	57 (8,80%)	72 (6,60%)	129 (7,40%)	p=0,087
Druge krznene životinje u kući u 1. godini	14 (2,20%)	16 (1,50%)	30 (1,70%)	p=0,276
Ptice u kući u 1. godini	20 (3,10%)	20 (1,80%)	40 (2,30%)	p=0,089
Ostale životinje u kući u 1. godini	10 (1,50%)	24 (2,20%)	34 (2,00%)	p=0,345
Kontakt s psom zadnjih 12 mj.	430 (66,40%)	516 (47,20%)	946 (54,30%)	p<0,001
Kontakt s mačkom zadnjih 12 mj.	354 (54,60%)	274 (25,10%)	628 (36,10%)	p<0,001
Kontakt sa životinjama s farme zadnjih 12 mj.	178 (27,50%)	65 (5,90%)	243 (14,00%)	p<0,001
Kontakt s drugim životinjama zadnjih 12 mj.	34 (5,20%)	54 (4,90%)	88 (5,10%)	p=0,778
Kontakt s psom u 1. godini	130 (20,10%)	158 (14,50%)	288 (16,60%)	p=0,002
Kontakt s mačkom u 1. godini	204 (31,50%)	216 (19,80%)	420 (24,10%)	p<0,001
Kontakt sa životinjama s farme u 1. godini	140 (21,60%)	104 (9,50%)	244 (14,00%)	p<0,001

Kontakt s drugim životinjama u 1. godini	44 (6,80%)	38 (3,50%)	82 (4,70%)	p=0,002
Pušenje majke u trudnoći	163 (27,00%)	208 (20,10%)	371 (22,60%)	p<0,001
Jastuk od perja zadnjih 12 mj.	162 (25,40%)	144 (13,30%)	306 (17,80%)	p=0,001
Jastuk od perja u 1. godini	181 (28,00%)	245 (22,60%)	426 (24,60%)	p=0,011
Kuhanje na drvo i ugljen u 1. godini	202 (31,20%)	197 (18,00%)	399 (22,90%)	p=0,001
Kuhanje na drvo i ugljen zadnjih 12 mj.	204 (31,50%)	186 (17,00%)	390 (22,40%)	p=0,001
Tepih zadnjih 12 mj. u sobi djeteta	233 (36,10%)	327 (30,10%)	560 (32,40%)	p=0,001
Tepih u 1. godini u sobi djeteta	288 (45,40%)	465 (42,80%)	753 (43,80%)	p=0,306
1 stariji brat	179 (27,70%)	237 (21,70%)	416 (23,90%)	p=0,001
1 starija sestra	184 (28,40%)	233 (21,30%)	417 (24,00%)	p=0,001
Plijesan zadnjih 12 mj.	51 (33,00%)	98 (8,96%)	149 (85,52%)	p=0,933
Plijesan u 1. godini	51 (33,00%)	88 (8,05%)	139 (79,84%)	p=0,460
Vlaga zadnjih 12 mj.	103 (15,90%)	373 (34,13%)	476 (27,34%)	p<0,001
Vlaga u 1. godini	71 (10,96%)	307 (28,09%)	378 (21,71%)	p<0,001
Meso 1x dnevno ili >	121 (19,50%)	176 (16,20%)	297 (17,90%)	p=0,001
Riba 1-2x tjedno ili >	238 (38,90%)	518 (49,80%)	756 (45,80%)	p=0,001
Kuhano zeleno povrće 3-6x tjedno	189 (31,30%)	429 (41,90%)	618 (38,00%)	p=0,001
Kuhano zeleno povrće 1x dnevno ili >	37 (6,10%)	96 (9,40%)	133 (8,20%)	p=0,001
Voćni sok 1x dnevno	214 (35,00%)	154 (14,80%)	368 (22,20%)	p=0,001
Gazirana pića 1-2x tjedno	120 (19,80%)	176 (16,80%)	296 (17,90%)	p=0,001
Svježe voće 3-6x/tjedno	366 (40,10%)	612 (35,40%)	978 (56,20%)	p=0,292
Svježe povrće 3-6x/tjedno	291 (27,10%)	452 (28,10%)	743 (42,70%)	p=0,217
Hamburger nikad	500 (84,20%)	909 (87,20%)	1409 (86,10%)	p=0,390
<1x/tjedno	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	
1-2x tjedno	70 (11,80%)	106 (10,20%)	176 (10,80%)	
3-6x tjedno	18 (3,00%)	20 (1,90%)	38 (2,30%)	
1x dnevno ili češće	6 (1,00%)	8 (0,80%)	14 (0,90%)	

5.2. Astma

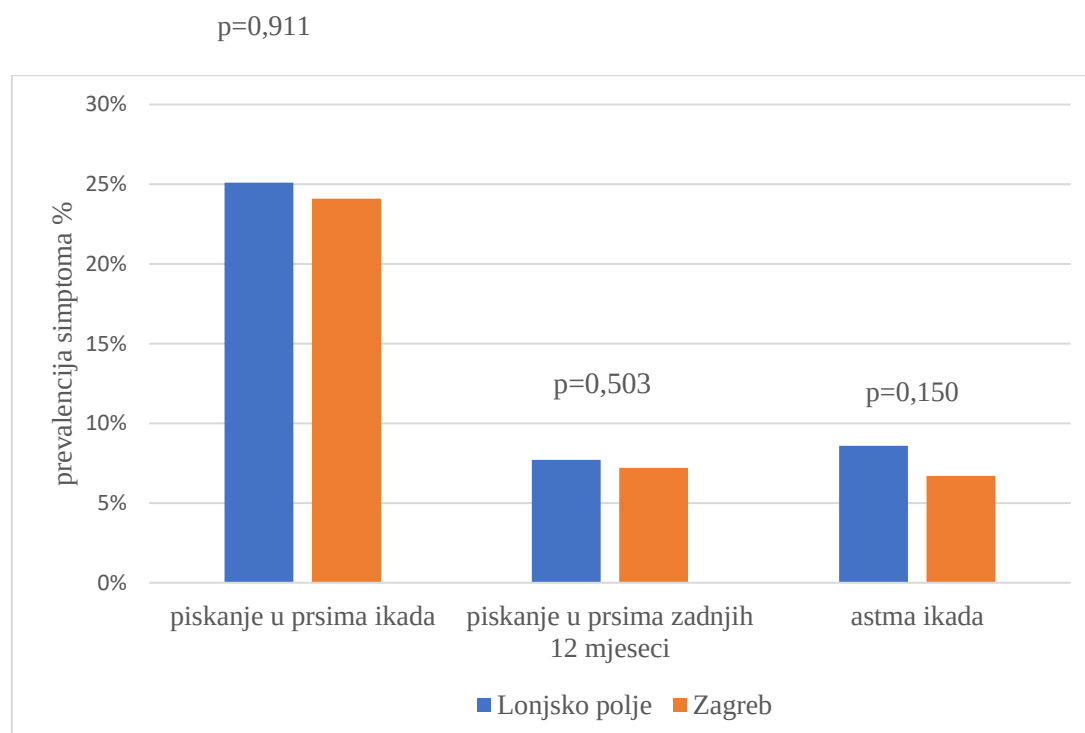
5.2.1. Prevalencija simptoma astme

Nakon analize demografskih podataka, izračunate su i uspoređene prevalencije simptoma astme u PPLP i Gradu Zagrebu.

U PPLP, simptome piskanja u prsima ikada u životu imalo je 156 djece (25,10%), a u Gradu Zagrebu njih 263 (24,80%). Razlika nije bila značajna ($p=0,911$) (slika 8).

Piskanje u prsima tijekom zadnjih 12 mjeseci imalo je 49 djece u PPLP (7,70%), te 79 djece u Gradu Zagrebu (7,20%), a razlika također nije bila značajna ($p=0,503$) (slika 8).

Značajnih razlika između dvaju područja nije zabilježena niti u prevalenciji dijagnoze astme ($p=0,150$). Dijagnozu astme potvrdilo je 54 (7,70%) roditelja u PPLP te 72 (7,20%) roditelja u Gradu Zagrebu (slika 8).



Slika 8. Usporedba prevalencije simptoma astme u PPLP i Gradu Zagrebu.

Nadalje, provedena je logistička regresija kojom je ispitivana vjerojatnost obolijevanja od simptoma astme u trima dobnim skupinama, s obzirom na zemljopisno područje. Svi omjeri šansi u daljnjem tekstu u daljnjem tekstu postavljeni su na način da je zagrebačka populacija bila referentna vrijednost.

U najstarijoj dobnoj skupini, djeca u PPLP imala su statistički značajno manji rizik za razvoj piskanja u prsima ikada u usporedbi sa svojim vršnjacima u Gradu Zagrebu. U drugim dobnim skupinama, kao i u ukupnom uzorku, nije bilo statistički značajnih razlika u vjerojatnostima razvoja navedenog simptoma između dvaju područja (tablica 7). Između dva područja nije nađena statistički značajna razlika u vjerojatnosti za razvoj piskanja u prsima tijekom posljednjih 12 mjeseci niti u jednoj dobnoj skupini (tablica 7). Međutim, zabilježena je razlika u rizicima dijagnoze astme. Djeca dobne skupine 10 godina u PPLP imala su veće omjere šansi za dijagnozu astme u odnosu na djecu Grada Zagreba, dok su u najstarijoj dobnoj skupini pokazatelji bili drugačiji. Djeca najstarije dobne skupine u PPLP, imala su manji rizik za dijagnozu astme u odnosu na djecu Grada Zagreba (tablica 7).

Tablica 7. Omjeri izgleda za razvoj simptoma astme u Zagrebu i PPLP prema dobnim skupinama.

	Zagreb (referen- tno područje)	PPLP 6 g.0 mj.-6 g. 11 mj.	PPLP 10 g. 0 mj.-10 g. 11 mj.	PPLP 13 g. 0 mj.-13 g. 11 mj.
Piskanje u prsima ikada	1,00	OR 1,441 [0,98-2,14], p=0,070	OR 1,391 [0,95-2,04], p=0,092	OR 0,466 [0,30-0,73], p=0,001
Piskanje u prsima zad- njih 12 mj.	1,00	OR 0,154 [0,54-1,90], p=0,962	OR 1,930 [0,97-3,81], p=0,058	OR 0,607 [0,25-1,43], p=0,252
Dijagnoza astme	1,00	OR 1,893 [0,93-3,84], p=0,078	OR 2,374 [1,34-4,20], p=0,003	OR 0,440 [0,23-0,886], p=0,017

5.2.2. Usporedba težine kliničke ekspresije astme

Nakon analize prevalencije simptoma astme s obzirom na zemljopisno područje, uspoređivana je težina simptoma astme, koristeći pokazatelje navedene u tablici 8. U navedenim varijablama nije bilo značajnih razlika između dvaju područja.

Tablica 8. Usporedba nekih pokazatelja težine simptoma astme između PPLP i Grada Zagreba.

Parametri težine bolesti	PPLP (da/ne)	% da	Grad Zagreb (da/ne)	% da	p
Teški napadaj piskanja zadnjih 12 mj.	18/83	17,87	12/131	8,39	0,454
Piskanje u prsima u naporu zadnjih 12 mj.	26/588	4,23	49/1005	4,64	0,791
Suhi kašalj noću	99/521	15,96	149/909	14,08	0,327
Lijekovi	75/543	12,14	108/957	10,14	0,312

Kao parametri težine simptoma astme, između dvaju zemljopisnih područja uspoređivane su i sljedeće varijable: učestalost posjeta obiteljskom liječniku i specijalistu, učestalost odlazaka u hitnu službu te učestalost hospitalizacija tijekom posljednjih 12 mjeseci zbog simptoma astme.

U području PPLP, samo je 9% djece posjetilo liječnika zbog simptoma piskanja u prsima tijekom posljednjih 12 mjeseci, i to njih 8% između jednog i tri puta godišnje, a 1% njih posjećivao je liječnika češće od tri puta. U Gradu Zagrebu, učestalost posjete liječniku bila je jednaka kao u PPLP, a razlika nije bila značajna ($p=0,541$).

Hitnu službu zbog piskanja u prsima tijekom posljednjih 12 mjeseci posjetilo je 0,4% djece PPLP te 0,9% djece u Gradu Zagrebu, a razlika također nije bila značajna ($p=0,499$).

Nadalje, u PPLP, kao i u Gradu Zagrebu, 6% djece je zbog simptoma astme tijekom posljednjih 12 mjeseci posjetilo specijalista, bez značajne razlike među njima ($p=0,945$).

U PPLP, tijekom posljednjih 12 mjeseci zbog simptoma astme hospitalizirano je 1% djece, a u Gradu Zagrebu 10% djece, i to s učestalošću od jedan do tri puta godišnje. Razlika je bila statistički značajna ($p=0,001$).

Konačno, u PPLP, iz škole je izostalo 2% djece tijekom posljednjih 12 mjeseci, a u Gradu Zagrebu 5% djece. U učestalosti izostanaka iz škole tijekom posljednjih 12 mjeseci nije bilo značajnih razlika ($p=0,950$).

5.2.3. Čimbenici rizika vezani uz simptome astme

Nakon ispitivanja razlika u učestalosti simptoma astme u području PPLP i Grada Zagreba, te usporedbe kliničke ekspresije bolesti, provedena je logistička regresija s ciljem ispitivanja utjecaja brojnih čimbenika na razvoj simptoma astme. Podaci su analizirani zasebno za PPLP, a zasebno za ispitanike iz Zagreba.

5.2.3.1. Utjecaj čimbenika vezanih uz rani razvoj i djetinjstvo na pojavu simptoma astme

Među čimbenicima rizika vezanima uz rani razvoj i djetinjstvo, analizirana je povezanost dojenja, polaznja vrtića i jaslica, izloženosti duhanskom dimu tijekom trudnoće i u prvoj godini života te infekcija *Bordetellom pertussis* i parazitima s rizikom razvoja simptoma astme.

Regresijska analiza čimbenika rizika prikazanih u tablici 9, pokazala je da su djeca iz PPLP koja su polazila vrtić i koja su preboljela hripavac, imala veću vjerojatnost razvoja piskanja u prsima ikada, dok se drugi čimbenici rizika povezani s ranim razvojem nisu pokazali relevantnima za razvoj navedenog simptoma.

U Gradu Zagrebu, pušenje majki u prvoj godini života bilo je čimbenik rizika za razvoj piskanja u prsima ikada, dok je dojenje djelovalo protektivno (tablica 9).

Tablica 9. Povezanost čimbenika ranog razvoja i djetinjstva i pojave piskanja u prsima ikada tijekom života.

	PPLP			Grad Zagreb		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
Dojenje	0,682	[0,131-1,559]	0,335	0,363	[0,139-0,945]	0,038
Jaslice	0,968	[0,313-1,484]	0,894	0,982	[0,715-1,348]	0,908
Vrtić	1,990	[1,297-3,053]	0,002	2,375	[0,975-5,782]	2,375
Hripavac	4,574	[1,26-16,565]	0,021	1,828	[0,590-5,659]	0,295
Crijevna infekcija parazitima	2,409	[0,418-2,409]	0,994	1,098	[0,557-2,163]	0,787
Pušenje majki tijekom trudnoće	2,315	[0,885-2,315]	0,144	1,149	[0,769-1,716]	0,498
Pušenje majke u 1. godini života	2,236	[0,536-2,236]	0,803	1,702	[1,055-2,744]	0,029

U tablici 10, prikazana je regresijska analiza povezanosti čimbenika vezanima uz rani razvoj i djetinjstvo s piskanjem u prsima tijekom posljednjih 12 mjeseci. Nije nađena povezanost navedenih čimbenika sa simptomima astme tijekom posljednjih 12 mjeseci niti u jednom zemljopisnom području.

Tablica 10. Povezanost perinatalnih čimbenika rizika i pojave piskanja u prsima tijekom posljednjih 12 mjeseci.

	PPLP			Grad Zagreb		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
Dojenje	1,664	[0,432-6,405]	0,459	1,105	[0,459-2,657]	0,824
Jaslice	1,340	[0,561-3,203]	0,510	0,809	[0,464-1,408]	0,453
Vrtić	0,618	[0,280-1,365]	0,234	0,769	[0,171-3,457]	0,731
Preboljeli hripavac	0,420	[0,048-3,696]	0,435	2,301	[0,302-17,522]	0,421
Crijevena infekcija parazitima	1,261	[0,290-5,492]	0,757	1,918	[0,643- 5,718]	0,243
Pušenje majki tijekom trudnoće	1,384	[0,328-3,652]	0,442	0,611	[0,290-1,284]	0,194
Pušenje majki u 1. godini života	1,094	[0,604-3,170]	0,884	0,741	[0,300-1,832]	0,516

Tablica 11 prikazuje regresijsku analizu povezanosti čimbenika ranog razvoja i djetinjstva s rizikom dijagnoze astme. U PPLP nije nađena statistički značajna povezanost, dok su djeca koja su preboljela parazitaru infekciju u Gradu Zagrebu imala povećani rizik za dijagnozu astme.

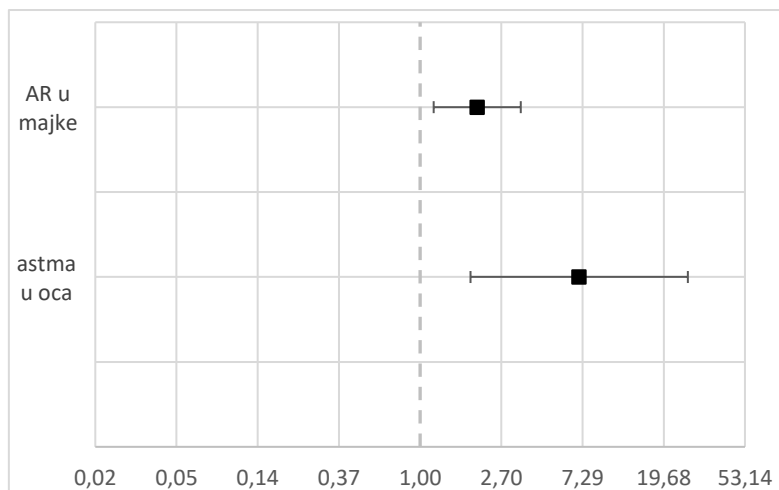
Tablica 11. Povezanost perinatalnih čimbenika rizika i dijagnoze astme.

	PPLP			Grad Zagreb		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
Dojenje	0,001	[0,201-1,811]	0,368	0,621	[0,272-1,418]	0,258
Jaslice	0,604	[0,479-2,135]	0,976	0,907	[0,527-1,562]	0,726
Vrtić	1,012	[0,796-2,980]	0,200	0,568	[0,205-1,576]	0,278
Preboljeli hripavac	0,145	[0,663-16,399]	3,297	2,264	[0,472-10,865]	0,307
Crijevena infekcija parazitima	0,277	[0,041-2,494]	0,321	2,756	[1,179-6,441]	0,019
Pušenje majki u trudnoći	1,399	[0,669-2,924]	0,372	0,862	[0,413-1,799]	0,692
Pušenje majki u 1. godini	0,560	[0,170-1,839]	0,399	0,658	[0,271-1,600]	0,356

5.2.3.2. Uloga obiteljske anamneze atopije u pojavi simptoma astme

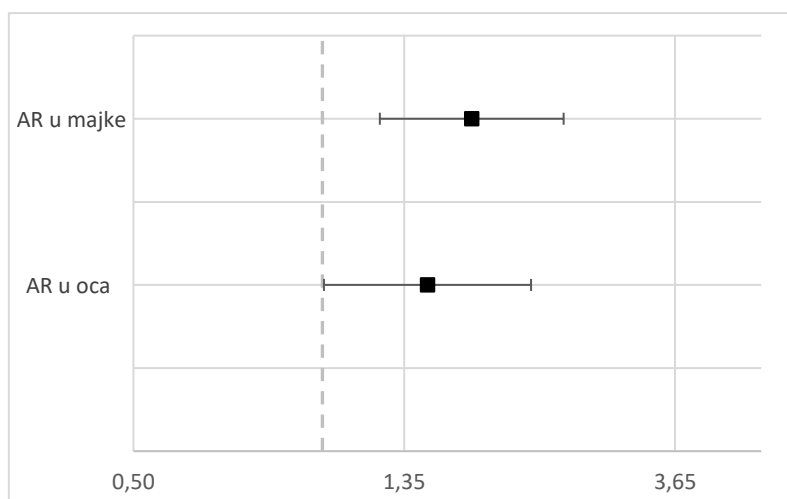
U ovom su dijelu analizirani povezanost astme, AR-a i AD-a u majke i oca s razvojem simptoma astme u djece. Rezultati logističke regresije povezanosti obiteljske anamneze atopije i simptoma astme prikazani su u tablici 12.

U PPLP, AR majke te astma u oca bili su povezani s rizikom razvoja piskanja u prsima ikada (slika 9), dok u toj regiji alergijske bolesti roditelja nisu bile povezane s rizikom piskanja u prsima tijekom 12-mjesečnog razdoblja te dijagnozom astme (tablica 12).



Slika 9. Povezanost alergijskih entiteta u roditelja s piskanjem u prsima ikada u PPLP.

U Gradu Zagrebu su AR u majke i oca bili povezani s piskanjem u prsima ikada (slika 10), dok obiteljska anamneza atopije u roditelja u Gradu Zagrebu nije bila povezana s rizikom razvoja simptoma astme tijekom 12-mjesečnog razdoblja. Astma u majke bila je statistički značajno povezana s dijagnozom astme u djeteta (tablica 12).



Slika 10. Povezanost alergijskih entiteta u roditelja i piskanja u prsima ikada u Gradu Zagrebu.

Tablica 12. Povezanost obiteljske anamneze atopijskih bolesti sa simptomima astme.

	PPLP			Grad Zagreb		
	Piskanje u prsima ikada	Piskanje u prsima zadnjih 12 mj.	Dijagnoza astme	Piskanje u prsima ikada	Piskanje u prsima zadnjih 12 mj.	Dijagnoza astme
Astma u majke	OR 2,666, 95% CI 0,872-8,152, p=0,086	OR 1,454, 95% CI 0,312-6,780, p=0,634	OR 2,932, 95% CI 0,679-12,663, p=0,149	OR 1,780, 95% CI 0,911-3,475, p=0,091	OR 1,763, 95% CI 0,600-5,182, p=0,302	OR 5,597, 95% CI 2,178-14,383, p=0,001
AR u majke	OR 2,010, 95% CI 1,180-3,425, p=0,010	OR 1,502, 95% CI 0,675-3,342, p=0,319	OR 1,233, 95% CI 0,533-2,853, p=0,624	OR 1,729, 95% CI 1,235-2,423, p=0,001	OR 2,295, 95% CI 1,295-4,067, p=0,004	OR 1,396, 95% CI 0,790-2,465, p=0,251
AD u majke	OR 1,463, 95% CI 0,655-3,268, p=0,354	OR 1,093, 95% CI 0,299-3,992, p=0,892	OR 0,394, 95% CI 0,092-1,688, p=0,210	OR 1,284, 95% CI 0,797-2,070, p=0,305	OR 0,714, 95% CI 0,291-1,753, p=0,463	OR 0,511, 95% CI 0,198-1,315, p=0,164
Astma u oca	OR 6,996, 95% CI 1,852-25,433, p=0,004	OR 0,875, 95% CI 0,195-3,935, p=0,862	OR 3,738, 95% CI 0,911-15,334, p=0,067	OR 1,726, 95% CI 0,973-2,063, p=0,062	OR 1,501, 95% CI 0,595-3,789, p=0,389	OR 1,586, 95% CI 0,661-3,805, p=0,301
AR u oca	OR 0,696, 95% CI 0,361-1,342, p=0,279	OR 0,804, 95% CI 0,309-2,094, p=0,656	OR 0,864, 95% CI 0,310-2,407, p=0,780	OR 1,470, 95% CI 1,006-2,150, p=0,047	OR 0,824, 95% CI 0,423-1,603, p=0,568	OR 2,533, 95% CI 1,411-4,548, p=0,002
AD u oca	OR 0,915, 95% CI 0,310-2,702, p=0,872	OR 1,921, 95% CI 0,432-8,540, p=0,301	OR 2,329, 95% CI 0,648-8,368, p=0,195	OR 1,036, 95% CI 0,576-1,863, p=0,906	OR 0,836, 95% CI 0,300-2,325, p=0,731	OR 0,454, 95% CI 0,139-1,488, p=0,192

5.2.3.3. Utjecaj izloženosti životinjama na pojavu simptoma astme

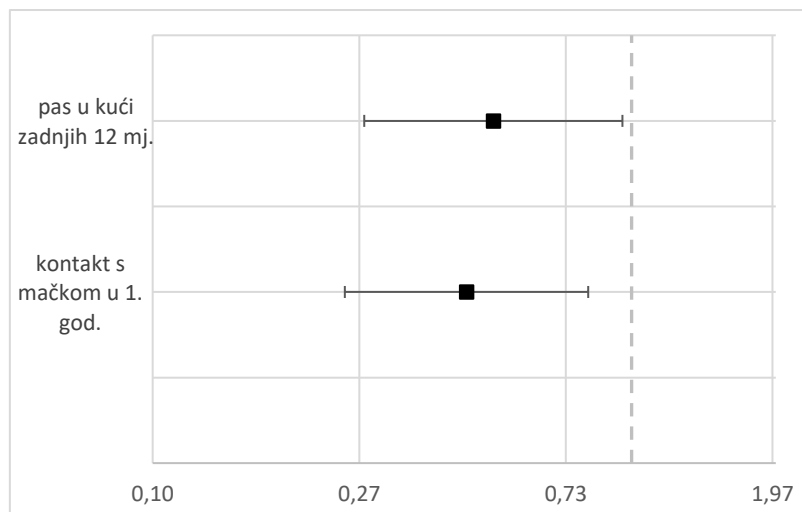
Nadalje, analizirane su povezanosti kontakta i života s psom, mačkom, pticama, drugim krznenim, životinjama s farme i ostalim životinjama u prvoj godini života i tijekom posljednjih 12 mjeseci s razvojem simptoma astme. Logistička regresija povezanosti izloženosti životinja sa simptomima astme prikazana je u tablici 13.

Tablica 13. Povezanost izloženosti životinjama sa simptomima astme.

	PPLP			Grad Zagreb		
	Piskanje u prsima ikada	Piskanje u prsima zadnjih 12 mj.	Dijagnoza astme	Piskanje u prsima ikada	Piskanje u prsima zadnjih 12 mj	Dijagnoza astme
Pas u kući zadnjih 12 mj.	OR 0,514, 95% CI 0,277-0,957, p=0,036	OR 1,252, 95% CI 0,428-3,666, p=0,682	OR 0,554, 95% CI 0,215-1,427, p=0,221	OR 1,608, 95% CI 1,052-2,457, p=0,028	OR 1,795, 95% CI 0,749-4,299, p=0,189	OR 1,979,, 95% CI 0,974-4,022, p=0,059
Mačka u kući zadnjih 12 mj.	OR 0,872, 95% CI 0,463-1,646, p=0,673	OR 1,483, 95% CI 0,477-4,612, p=0,486	OR 2,239, 95% CI 0,909-5,511, p=0,080	OR 1,379, 95% CI 0,750-2,534, p=0,301	OR 0,560, 95% CI 0,179-1,749, p=0,318	OR 1,015, 95% CI 0,351-2,934, p=0,979
Druge krznene životinje u kući zadnjih 12 mj.	OR 2,500, 95%CI 0,342-18,274, p=0,367	OR 2,640, 95% CI 0,450-2,333, p=1,00	OR 0,434, 95% CI 0,015-12,729, p=0,628	OR 0,760, 95% CI 0,293-1,972, p=0,573	OR 0,182, 95% CI 0,019-1,705, p=0,136	OR 0,199, 95% CI 0,036-1,099, p=0,064
Ptice u kući zadnjih 12 mj.	OR 1,497, 95% CI 0,618-3,626, p=0,371	OR 0,641, 95% CI 0,112-3,680, p=0,618	OR 0,648, 95% CI 0,117-3,604, p=0,621	OR 1,219, 95% CI 0,628-2,367, p=0,558	OR 1,656, 95% CI 0,480-5,715, p=0,425	OR 2,024, 95% CI 0,735-5,572, p=0,172
Ostale životinje u kući zadnjih 12 mjeseci	OR 0,684, 95% CI 0,141-3,314, p=0,637	OR 0,415, 95% CI 0,211-3,454, p=0,999	OR 0,708, 95% CI 0,073-6,876, p=0,766	OR 1,024, 95% CI 0,511-2,055, p=0,946	OR 14,628, 95% CI 2,267-94,650, p=0,005	OR 3,230, 95% CI 1,283-8,133, p=0,013
Pas u kući u 1. god.	OR 1,075, 95% CI 0,469-2,468, p=0,864	OR 1,084, 95% CI 0,257-4,468, p=1,084	OR 3,385, 95% CI 1,156-9,914, p=0,026	OR 0,794, 95% CI 0,449-1,403, p=0,427	OR 1,693, 95% CI 0,568-5,044, p=0,345	OR 1,149, 95% CI 0,469-2,818, p=0,761
Mačka u kući u 1. god.	OR 1,056, 95% CI 0,437-2,557, p=0,903	OR 0,448, 95% CI 0,074-2,703, p=0,448	OR 0,480, 95% CI 0,108-2,131, p=0,334	OR 0,788, 95% CI 0,392-1,585, p=0,504	OR 1,728, 95% CI 0,469-6,369, p=0,411	OR 0,745, 95% CI 0,242-2,292, p=0,608
Druge krznene životinje u kući u 1. god.	OR 3,329, 95% CI 0,594-18,647, p=0,171	OR 0,454, 95% CI 0,234-5,432, p=0,999	OR 6,522, 95% CI 0,615-69,215, p=0,120	OR 0,708, 95% CI 0,166-3,009, p=0,640	OR 0,000 95% CI 0,00-- p=0,999	OR 0,000 95% CI 0,00-- p=0,999
Ptice u kući u 1. godini	OR1,100, 95% CI 0,283-4,273, p=0,890	OR 0,454, 95% CI 0,234-5,432, p=0,999	OR 0,224, 95% CI 0,009-5,582, p=0,362	OR 0,700, 95% CI 0,205-2,389, p=0,569	OR 0,527, 95% CI 0,054-5,142 p=0,582	OR 0,821, 95% CI 0,097-6,984, p=0,857
Ostale životinje u kući u 1.god.	OR 0,619, 95% CI 0,082-4,658, p=0,642	OR 7,025, 95% CI 0,723-2,354, p=0,998	OR 1,863, 95% CI 0,117-29,566, p=0,659	OR 1,726, 95% CI 0,649-4,588, p=0,274	OR 0,036, 95% CI 0,002-0,724, p=0,030	OR 0,452, 95% CI 0,050-4,065, p=0,478
Kontakt s psom zadnjih 12 mj.	OR 1,139, 95% CI 0,736-1,764, p=0,559	OR 0,943, 95% CI 0,424-2,999, p=0,886	OR 0,958, 95% CI 0,491-1,869, p=0,900	OR 0,948, 95% CI 0,647-1,388, p=0,783	OR 0,475, 95% CI 0,207-1,090, p=0,079	OR 0,811, 95% CI 0,408-1,613, p=0,550

Kontakt s mačkom zadnjih 12 mj.	OR1,187, 95% CI 0,761-1,873, p=0,450	OR 0,827, 95% CI 0,366-1,867, p=0,647	OR 0,664, 95% CI 0,325-1,357, p=0,261	OR 1,039, 95% CI 0,667-1,616, p=0,867	OR 1,412, 95% CI 0,596-3,346, p=0,434	OR 1,018, 95% CI 0,485-2,137, p=0,962
Kontakt sa životinjama s farme zadnjih 12 mj.	OR 0,768, 95% CI 0,460-1,284, p=0,314	OR 1,558, 95% CI 0,629-3,862, p=0,338	OR 1,559, 95% CI 0,720-3,375, p=0,260	OR 0,787, 95% CI 0,394-1,570, p=0,496	OR 2,216, 95% CI 0,558-8,795, p=0,258	OR 0,701, 95% CI 0,210-2,341, p=0,563
Kontaks s ostalim životinjama zadnjih 12 mj.	OR 0,572, 95% CI 0,209-1,565, p=0,276	OR 0,310, 95% CI 0,032-3,016, p=0,313	OR 0 ,896, 95% CI 0,211-3,809, p=0,882	OR 0,839, 95% CI 0,406-1,735, p=0,636	OR 0,511, 95% CI 0,102-2,553, p=0,403	OR 0,158, 95% CI 0,020-1,281, p=0,084
Kontakt s psom u 1. godini	OR 0.864, 95% CI 0,484-1,542, p=0.620	OR 0,903, 95% CI 0,298-2,742, p=0,858	OR 1,003, 95% CI 0,418-2,405, p=0,994	OR 0 ,956, 95% CI 0,599-1,525, p=0,849	OR 1,676, 95% CI 0,711-3,953, p=0,238	OR 0,744, 95% CI 0,331-1,673, p=0,474
Kontakt s mačkom u 1. godini	OR 0,452, 95% CI 0,252-0,812, p=0,008	OR 0,702, 95% CI 0,238-2,069, p=0,521	OR 0,644, 95% CI 0,263-1,576, p=0,335	OR 1,132, 95% CI 0,735-1,743, p=0,574	OR 0,689, 95% CI 0,290-1,639, p=0,400	OR 1,248, 95% CI 0,607-2,567, p=0,546
Kontakt sa životinjama s farme u 1. godini	OR 1,814, 95% CI 0,971-3,388, p=0,062	OR 2,056, 95% CI 0,723-5,847, p=0,176	OR 0,972, 95% CI 0,352-2,686, p=0,956	OR 1,031, 95% CI 0,585-1,818, p=0,916	OR 0,739, 95% CI 0,230-2,372, p=0,611	OR 2,518, 95% CI 1,093-5,803, p=0,030
Kontakt s ostalim životinjama u 1. godini	OR 1,685, 95% CI 0,698-4,069, p=0,246	OR 0,813, 95% CI 0,168-3,935, p=0,797	OR 1,418, 95% CI 0,390-5,153, p=0,596	OR 1,009, 95% CI 0,424-2,401, p=0,985	OR 1,281, 95% CI 0,186-8,833, p=0,801	OR 1,346, 95% CI 0,336-5,393, p=0,675

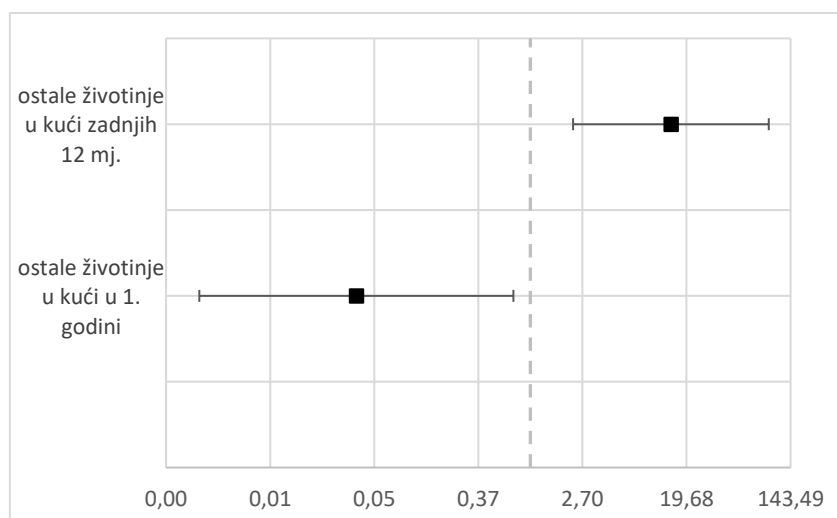
U PPLP, kontakt s mačkom u prvoj godini života te život s psom tijekom posljednjih 12 mjeseci, bili su negativno povezani s razvojem piskanja u psima ikada (slika 11, tablica 13).



Slika 11. Povezanost izloženosti životinjama s pojavom piskanja u prsima ikada u PPLP.

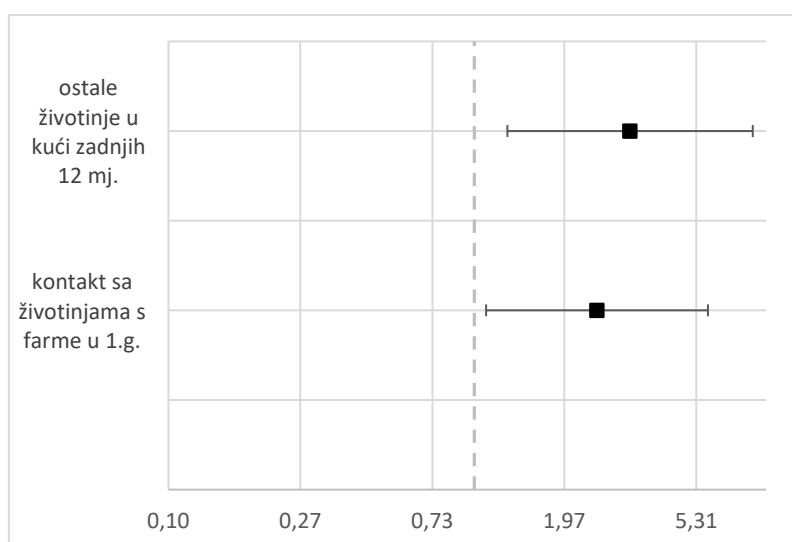
Za razliku od piskanja u prsima ikada, u PPLP nije utvrđena značajna povezanost izloženosti životinjama s piskanjem u prsima tijekom posljednjih 12 mjeseci, dok je život s psom u prvoj godini života u bio povezan s rizikom dijagnoze astme (tablica 13).

U Gradu Zagrebu, život s psom tijekom posljednjih 12 mjeseci bio je čimbenik rizika za pojavu piskanja u prsima ikada (tablica 13). Također, piskanje u prsima tijekom posljednjih 12 mjeseci bilo je značajno učestalije u djece koja su živjela s ostalim životinjama tijekom posljednjih 12 mjeseci, dok je kontakt sa životinjama s farme u prvoj godini života djelovao protektivno na simptome astme tijekom posljednjih 12 mjeseci (slika 12, tablica 13).



Slika 12. Povezanost izloženosti životinjama s pojavom simptoma piskanja u prsima tijekom posljednjih 12 mjeseci u Gradu Zagrebu.

Život s ostalim životinjama tijekom posljednjih 12 mjeseci i kontakt sa životinjama s farme u prvoj godini života u Gradu Zagrebu bio je povezan s dijagnozom astme (slika 13, tablica 13).



Slika 13. Povezanost izloženosti životinjama s vjerojatnošću dijagnoze astme u Gradu Zagrebu.

5.2.3.4. Utjecaj čimbenika unutarnjeg okoliša na pojavu simptoma astme

Vezano za unutarnji prostor u kojem je dijete boravilo u prvoj godini života te tijekom posljednjih 12 mjeseci, analizirana je povezanost sljedećih okolišnih čimbenika s pojavnošću simptoma astme: 1. dijeljenje sobe s drugim osobama, 2. električna energija za kuhanje/grijanje i grijanje i kuhanje na drvo i ugljen, 3. prisustvo tepiha i pernatih jastuka, vlage i plijesni u kućanstvima. Rezultati logističke regresije prikazani su u tablici 14.

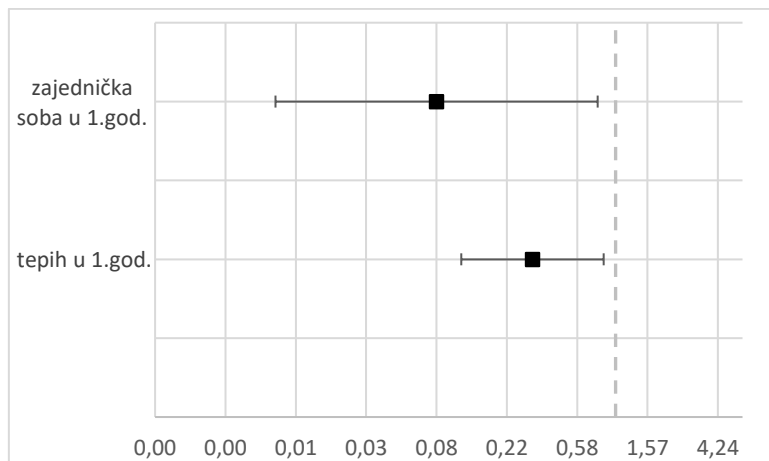
Tablica 14. Povezanost čimbenika unutarnjeg okoliša sa simptomima astme.

	PPLP			Grad Zagreb		
	Piskanje u prsima ikada	Piskanje u prsima zadnjih 12 mj.	Dijagnoza astme	Piskanje u prsima ikada	Piskanje u prsima zadnjih 12 mj.	Dijagnoza astme
Zajednička soba zadnjih 12 mj.	OR 1,201, 95% CI 0,712-2,224, p=0,492	OR 1,486, 95% CI 0,523-4,221, p=0,457	OR 0,624, 95% CI 0,275-1,414, p=0,258	OR 1,500, 95% CI 1,001-2,247, p=0,060	OR 0,616, 95% CI 0,308-1,234, p=0,172	OR 0,851, 95% CI 0,446-1,624, p=0,625
Zajednička soba u 1.godini	OR 2,907, 95% CI 0,842-10,042, p=0,092	OR 0,080, 95% CI 0,008-0,776, p=0,029	OR 1,403, 95% CI 0,304-6,470, p=0,665	OR 0,877, 95% CI 0,457-1,684, p=0,694	OR 0,434, 95% CI 0,144-1,312, p=0,139	OR 0,986, 95% CI 0,331-2,935, p=0,979
Energija za kuhanje-drvo, ugljen zadnjih 12 mj.	OR 1,077, 95% CI 0,484-2,395, p=0,856	OR 2,839, 95% CI 0,757-10,654, p=0,122	OR 1,114, 95% CI 0,319-3,891, p=0,866	OR 0,605, 95% CI 0,248-1,475, p=0,269	OR 1,383, 95% CI 0,234-8,173, p=0,720	OR 0,986, 95% CI 0,209-4,655, p=0,986
Energija za kuhanje-električna struja zadnjih 12 mj.	OR 3,105, 95% CI 1,356-7,111, p=0,007	OR 3,362, 95% CI 0,505-22,399, p=0,210	OR 3,452, 95% CI 0,946-12,594, p=0,061	OR 0,997, 95% CI 0,582-1,705, p=0,990	OR 1,588, 95% CI 0,603-4,181, p=0,349	OR 1,157, 95% CI 0,453-2,957, p=0,760
Energija za kuhanje-struja u 1. godini	OR 1,102, 95% CI 0,692-1,756, p=0,682	OR 1,239, 95% CI 0,527-2,912, p=0,624	OR 1,264, 95% CI 0,627-2,548, p=0,513	OR 1,151, 95% CI 0,766-1,729, p=0,499	OR 1,321, 95% CI 0,665-2,623, p=0,427	OR 1,387, 95% CI 0,707-2,719, p=0,341
Energija za kuhanje-drvo, ugljen 1. godini	OR 0,804, 95% CI 0,359-1,798, p=0,595	OR 0,562, 95% CI 0,137-2,300, p=0,423	OR 1,017, 95% CI 0,289-3,579, p=0,979	OR 1,003, 95% CI 0,435-2,314, p=0,995	OR 0,552, 95% CI 0,101-3,010, p=0,493	OR 0,753, 95% CI 0,169-3,361, p=0,710

Tepih u sobi djeteta zadnjih 12 mj.	OR 0,642, 95% CI 0,376-1,097, p=0,105	OR 1,920, 95% CI 0,692-5,333, p=0,210	OR 0,821, 95% CI 0,357- 1,886, p=0,642	OR 0,903, 95% CI 0,597- 1,364, p=0,627	OR 1,056, 95% CI 0,511- 2,182, p=0,883	OR 0,610, 95% CI 0,292- 1,272, p=0,188
Tepih u sobi djeteta u 1. godini	OR 0,934, 95% CI 0,569-1,533, p=0,788	OR 0,309, 95% CI 0,113-0,845, p=0,022	OR 0,636, 95% CI 0,293- 1,377, p=0,251	OR 1,105, 95% CI 0,768- 1,591, p=0,589	OR 1,445, 95% CI 0,745- 2,803, p=0,276	OR 1,407, 95% CI 0,746- 2,656, p=0,292
Jastuk-perje zadnjih 12 mj.	OR 0,946, 95% CI 0,533-1,679 p=0,849	OR 2,058, 95% CI 0,602-7,044, p=0,250	OR 1,258, 95% CI 0,525- 3,012, p=0,607	OR 0,682, 95% CI 0,436- 1,068, p=0,094	OR 1,007, 95% CI 0,467- 2,171, p=0,985	OR 0,663, 95% CI 0,298-1,475, p=0,314
Jastuk perje u 1. godini	OR 0,608, 95% CI 0,333-1,110, p=0,105	OR 0,944, 95% CI 0,265-3,358, p=0,929	OR 0,417, 95% CI 0,914- 1,168, p=0,096	OR 0,983, 95% CI 0,578- 1,671, p=0,949	OR 1,331, 95% CI 0,530- 3,344, p=0,543	OR 0,900, 95% CI 0,348- 2,326, p=0,827
Pušenje majke zadnjih 12 mj.	OR 1,232, 95% CI 0,650-2,335, p=0,523	OR 2,162, 95% CI 0,719-6,505, p=0,170	OR 1,228, 95% CI 0,470- 3,207, p=0,675	OR 1,357, 95% CI 0,874- 2,109, p=0,174	OR 2,123, 95% CI 0,936- 4,816, p=0,072	OR 2,409, 95% CI 1,222- 4,748, p=0,011
Pušenje drugih članova zadnjih 12 mj.	OR 0,840, 95% CI 0,528-1,334, p=0,460	OR 0,977, 95% CI 0,429-2,233, p=0,956	OR 0,594, 95% CI 0,289- 1,220, p=0,156	OR 0,845, 95% CI 0,571- 1,252, p=0,401	OR 0,728, 95% CI 0,359- 1,474, p=0,377	OR 0,872, 95% CI 0,450- 1,691, p=0,685
Vlaga zadnjih 12 mj.	OR 0,869, 95% CI 0,452-1,670, p=0,673	OR 0,881, 95% CI 0,261-2,976, p=0,837	OR 0,560, 95% CI 0,125- 2,510, p=0,448	OR 0,717, 95% CI 0,462- 1,113, p=0,138	OR 1,216, 95% CI 0,572- 2,587, p=0,610	OR 0,649, 95% CI 0,201- 2,101, p=0,471
Vlaga u 1. godini	OR 0,911, 95% CI 0,419-0,419, p=0,813	OR 2,634, 95% CI 0,665- 10,430, p=0,165	OR 1,159, 95% CI 0,923- 1,455, p=0,205	OR 0,929, 95% CI 0,600- 1,439, p=0,743	OR 1,494, 95% CI 0,708- 3,152, p=0,290	OR 1,351, 95% CI 0,417- 4,379, p=0,616
Plijesan zadnjih 12 mj.	2,498, 95% CI 0,141-5,469, p=0,022	OR 0,531, 95% CI 0,124-2,263, p=0,388	OR 0,830, 95% CI 0,605- 1,139, p=0,247	OR 2,044, 95% CI 1,117- 3,550, p=0,011	OR 1,395, 95% CI 0,534- 3,644, p=0,495	OR 1,194, 95% CI 0,189- 7,523, p= 0,851
Plijesan u 1. godini	OR 0,901, 95% CI 0,382-2,126, p=0,811	OR 0,622, 95% CI 0,121-3,202, p=0,567	OR 0,914, 95% CI 0,549- 1,522, p=0,730	OR 1,099, 95% CI 0,612- 1,973, p=0,753	OR 2,569, 95% CI 0,942- 7,007, p=0,064	OR 1,162, 95% CI 0,166- 8-148, p=0,880

U PPLP, izloženost plijesni tijekom posljednjih 12 mjeseci bila je čimbenik rizika za razvoj piskanja u prsima ikada (tablica 14).

Dijeljenje sobe s drugim osobama u prvoj godini života, kao i prisustvo tepiha u prvoj godini života, u PPLP bili su negativno povezani s piskanjem u prsima tijekom posljednjih 12 mjeseci (slika 14, tablica 14).



Slika 14. Značajni čimbenici unutarnjeg okoliša u razvoju simptoma astme tijekom posljednjih 12 mjeseci u PPLP.

Za razliku od povezanosti sa simptomima astme, promatrani rizični čimbenici u ovoj logističkoj regresiji u PPLP nisu bili značajni za dijagnozu astme (tablica 14).

U Gradu Zagrebu, prisustvo plijesni tijekom posljednjih 12 mjeseci bilo je čimbenik rizika za pojavu piskanja u prsima ikada, dok je pušenje majke tijekom posljednjih 12 mjeseci bilo čimbenik rizika za dijagnozu astme (tablica 14).

5.2.3.5. Utjecaj prehrane na pojavu simptoma astme

U ovom su dijelu analizirane povezanosti učestalosti konzumacije pojedinih vrsta namirnica s razvojem simptoma astme. Regresijska analiza prikazana je u tablici 15.

U PPLP, nađena je obrnuta povezanost simptoma astme s konzumacijom mesa, tj. djeca koja su češće konzumirala meso, imala su manji rizik razvoja piskanja u prsima ikada tijekom života (tablica 15).

U Gradu Zagrebu, češća konzumacija sirovog zelenog povrća bila je povezana s nižim rizikom piskanja u prsima tijekom posljednjih 12 mjeseci (tablica 15).

Tablica 15. Povezanost konzumacije pojedinih namirnica i simptoma astme

	PPLP			Grad Zagreb		
	Piskanje u prsima ikada	Piskanje u prsima zadnjih 12 mj.	Dijagnoza astme	Piskanje u prsima ikada	Piskanje u prsima zadnjih 12 mj.	Dijagnoza astme
Meso	OR 0,773, 95% CI 0,576-1,039, p=0,088	OR 0,025, 95% CI 0,001-0,025, p=0,012	OR 0,935, 95% CI 0,592-1,477, p=0,773	OR 0,901, 95% CI 0,717-1,133, p=0,372	OR 1,202, 95% CI 0,786-1,838, p=0,396	OR 0,807, 95% CI 0,564-1,156, p=0,242
Riba	OR 0,913, 95% CI 0,748-1,114, p=0,368	OR 1,010, 95% CI 0,695-1,467, p=0,959	OR 0,931, 95% CI 0,682-1,271, p=0,654	OR 0,889, 95% CI 0,765-1,033, p=0,125	OR 0,963, 95% CI 0,723-1,282, p=0,795	OR 0,964, 95% CI 0,747-1,244, p=0,777
Svježe voće	OR 1,023, 95% CI 0,816-1,283, p=0,844	OR 1,225, 95% CI 0,784-1,913, p=0,373	OR 1,179, 95% CI 0,812-1,713, p=0,387	OR 1,093, 95% CI 0,928-1,288, p=0,287	OR 0,735, 95% CI 0,539-1,002, p=0,052	OR 0,838, 95% CI 0,643-1,092, p=0,191
Sirovo zeleno povrće	OR 1,027, 95% CI 0,872-1,209, p=0,750	OR 1,273, 95% CI 0,936-1,731, p=0,124	OR 0,869, 95% CI 0,675-1,120, p=0,279	OR 0,917, 95% CI 0,814-1,032, p=0,151	OR 0,751, 95% CI 0,567-0,994, p=0,044	OR 1,096, 95% CI 0,888-1,353, p=0,394
Kuhano zeleno povrće	OR 0,991, 95% CI 0,808-1,215, p=0,929	OR 0,808, 95% CI 0,549-1,189, p=0,279	OR 1,065, 95% CI 0,774-1,465, p=0,698	OR 1,059, 95% CI 0,908-1,234, p=0,466	OR 1,025, 95% CI 0,767-1,369, p=0,867	OR 1,006, 95% CI 0,771-1,314, p=0,963
Hamburger	OR 1,027, 95% CI 0,771-1,367, p=0,857	OR 1,148, 95% CI 0,721-1,828, p=0,561	OR 1,377, 95% CI 0,947-2,001, p=0,094	OR 0,954, 95% CI 0,763-1,193, p=0,679	OR 0,751, 95% CI 0,480-1,176, p=0,211	OR 1,161, 95% CI 0,853-1,580, p=0,343
Voćni sok	OR 1,021, 95% CI 0,877-1,188, p=0,793	OR 1,087, 95% CI 0,814-1,452, p=0,573	OR 0,877, 95% CI 0,703-1,096, p=0,249	OR 0,930, 95% CI 0,832-1,040, p=0,205	OR 1,155, 95% CI 0,949-1,405, p=0,150	OR 1,105, 95% CI 0,906-1,349, p=0,325
Gazirana pića	OR 0,767, 95% CI 0,631-0,934, p=0,008	OR 1,270, 95% CI 0,890-1,811, p=0,187	OR 0,814, 95% CI 0,596-1,111, p=0,195	OR 0,949, 95% CI 0,792-1,137, p=0,570	OR 0,747, 95% CI 0,522-1,067, p=0,109	OR 1,112, 95% CI 0,851-1,453, p=0,436

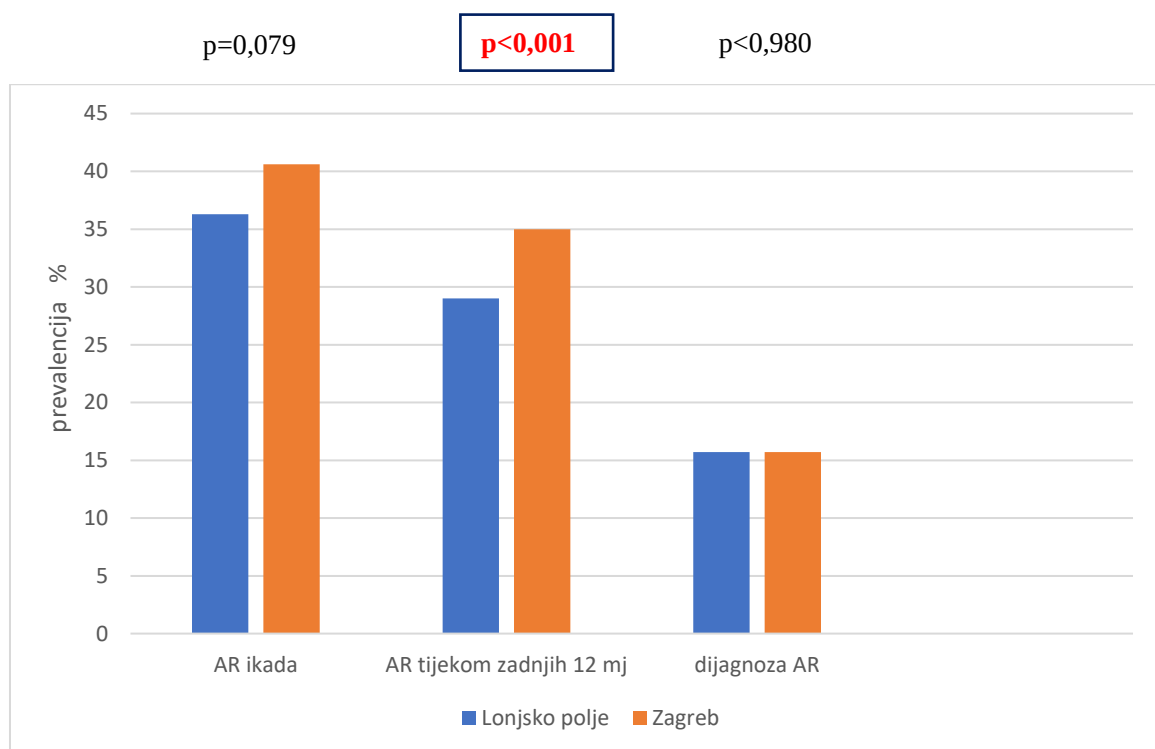
5.3. Alergijski rinitis

5.3.1. Prevalencija AR-a

AR ikada tijekom života zabilježen je u 227 (36,30%) djece u PPLP te u 434 (40,60%) djece u Gradu Zagrebu, a razlika u prevalenciji ovog simptoma između dvaju zemljopisnih područja nije bila značajna ($p=0,079$).

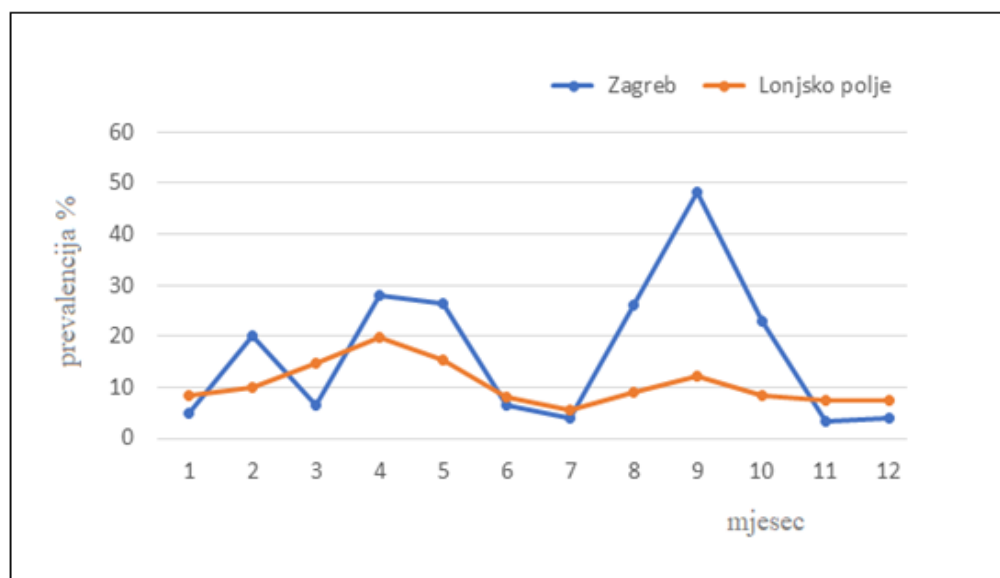
Značajno više djece u Gradu Zagrebu, njih 384 (35%), imalo je aktualne simptome AR-a, tj. simptome tijekom posljednjih 12 mjeseci, u usporedbi sa 188 (29%) djece u PPLP ($p<0,001$).

Dijagnozu AR-a imalo je 97 (15,70%) djece u PPLP i 168 (15,70%) djece u Gradu Zagrebu, a razlika nije bila značajna ($p=0,980$). Usporedbu prevalencija AR-a u dvama zemljopisnim područjima za ukupni uzorak prikazuje slika 15.



Slika 15. Prevalencija simptoma alergijskog rinitisa u PPLP i Gradu Zagrebu.

Značajna razlika u prisustvu simptoma AR-a tijekom posljednjih 12 mjeseci ($p=0,023$) uočena je također i kada su se podaci analizirali po mjesecima, kako prikazuje slika 16. Vidljivo je da su simptomi AR-a u gradu Zagrebu najizraženiji tijekom sezone polinacije ambrozije (slika 16).



Slika 16. Usporedba prevalencija simptoma AR-a prema mjesecima tijekom posljednjih godinu dana.

Nakon usporedbe prevalencija simptoma AR-a prema zemljopisnim područjima, provedena je logistička regresija kojom je ispitivana vjerojatnost razvoja simptoma AR-a s obzirom na regiju u trima dobnim skupinama ispitanika, a prikazana je u tablici 16.

Život u PPLP bio je povezan s manjom vjerojatnošću razvoja simptoma AR-a ikada tijekom života u najstarijoj dobnj skupini, dok u mlađim dobnim skupinama nije bilo značajne razlike između dvaju područja (tablica 16). Nadalje, na isti način analiziran je rizik razvoja simptoma AR-a tijekom posljednjih 12 mjeseci. U svim dobnim skupinama, djeca koja odrastaju u PPLP imala su manju vjerojatnost za razvoj simptoma AR-a tijekom posljednjih 12 mjeseci u odnosu na djecu grada Zagreba (tablica 16). Logistička regresija provedena je i za dijagnozu AR-a. U najstarijoj dobnj skupini, djeca koja odrastaju u PPLP imala su statistički značajno manju

vjerojatnost dijagnoze AR-a, dok u mlađim dobnim skupinama nije bilo značajnih razlika (tablica 16).

Tablica 16. Rizik razvoja simptoma AR-a u Gradu Zagrebu i PPLP za tri dobne skupine.

Područje Dob	Zagreb (referentno područje)	PPLP 6 god.0 mj.-6 god. 11 mj.	PPLP 10 god. 0 mj.-10 god. 11 mj.	PPLP 13 god. 0 mj.-13 god. 11 mj.
AR ikada	1,00	OR 1,240, 95% CI [0,86-1,79], p=0,254	OR 0,844, 95% CI [0,59-1,19], p=0,338	OR 0,531, 95% CI [0,37-0,76], p=0,001
AR zadnjih zadnjih 12 mj.	1,00	OR 0,372, 95% CI [0,21-0,63] p<0,001	OR 0,563, 95% CI [0,32-0,98] p=0,040	OR 0,172, 95% CI [0,07-0,40] p<0,001
Dijagnoza AR-a	1,00	OR 1,383, 95% CI [0,83-2,29], p=0,209	OR 1,060, 95% CI [0,65-1,70] p=0,900	OR 0,621, 95% CI [0,39-0,98] p=0,040

5.3.2. Usporedba težine kliničke ekspresije AR-a između PPLP i Grada Zagreba

Kao parametri kliničke ekspresije AR-a, analizirani su i uspoređivani učestalost posjeta obiteljskom liječniku, specijalistu, ljekarni te uzimanje lijekova zbog simptoma bolesti tijekom posljednjih 12 mjeseci.

U učestalosti posjeta obiteljskom liječniku te specijalistu, između dviju regija nije značajnih razlika. U PPLP, obiteljskog je liječnika zbog simptoma AR-a posjetilo 22% djece, a u Gradu Zagrebu njih 19%, i to s učestalošću od 1-3 puta tijekom godine dana (p=0,309). Samo je 1% djece u obje regije obiteljskog liječnika posjetilo češće od 3 puta tijekom posljednjih 12 mjeseci.

Liječnika specijalista je zbog simptoma AR-a u PPLP tijekom proteklih 12 mjeseci posjetilo 4% djece, a u Gradu Zagrebu njih 6 % (p=0,619).

Tijekom posljednjih 12 mjeseci, obitelji djece u Gradu Zagrebu su značajno češće (19%) posjećivale ljekarnu zbog simptoma AR-a, u odnosu na obitelji djece PPLP (14%, $p=0,047$).

Tijekom posljednjih 12 mjeseci, u Gradu Zagrebu lijekove je koristilo 45,30% djece s AR-om, a u PPLP 28,30% oboljelih od AR-a. Razlika među njima bila je značajna ($p<0,001$).

5.3.3. Čimbenici rizika vezani uz simptome AR-a

5.3.3.1. Utjecaj čimbenika vezanih uz rani razvoj na pojavnost AR-a

Od čimbenika rizika u periodu ranog razvoja djeteta analizirani su: 1. dojenje, 2. boravak u jaslicama i vrtiću, 3. život s bratom/sestrom blizancem, 4. infekcije *Bordetellom pertussis*, 5. pušenje u obitelji tijekom trudnoće i prve godine života, i 6. parazitarne infekcije.

U PPLP, život s bratom/sestrom blizancem djelovao je protektivno na pojavu simptoma AR-a ikada, dok je pušenje majke tijekom 1. godine života bilo čimbenik rizika. U Gradu Zagrebu, dojenje je bilo obrnuto povezano s pojavom simptoma AR-a ikada, dok je infekcija parazitima bila čimbenik rizika (tablica 17).

Tablica 17. Povezanost čimbenika rizika ranog razvoja i simptoma AR-a ikada tijekom života.

	PPLP			Grad Zagreb		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
Dojenje	0,682	[0,337-1,380]	0,287	0,855	[0,734-0,997]	0,046
Jaslice	1,245	[0,795-1,950]	0,338	1,128	[0,853-1,493]	0,398
Vrtić	1,390	[0,945-2,046]	0,095	1,268	[0,668-2,410]	0,468
Infekcija hripavcem	2,145	[0,544-8,459]	0,276	1,413	[0,477-4,188]	0,533
Infekcija crijevnim parazitima	1,840	[0,845-4,01]	0,125	2,428	[1,305-4,518]	0,005
Pušenje majki tijekom trudnoće	0,594	[0,375-0,941]	0,207	1,306	[1,306-0,911]	0,147
Pušenje majke u 1. godini života	2,885	[1,464-5,687]	0,002	1,085	[0,692-1,699]	0,723
Brat/sestra blizanac	0,280	[0,081-0,967]	0,044	1,113	[0,532-2,327]	0,777

Promatrajući aktualne simptome AR-a tijekom posljednjih 12 mjeseci, u PPLP, statistički značajno veću vjerojatnost sekrecije iz nosa imala djeca koja su pohađala jaslice. Drugi čimbenici ranog djetinjstva nisu bili značajni za razvoj trenutnih simptoma AR-a (tablica 18).

Tablica 18. Povezanost čimbenika ranog razvoja sa simptomima AR-a tijekom posljednjih 12 mjeseci

	PPLP			Grad Zagreb		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
Dojenje	0,984	[0,368-2,636]	0,975	1,086	[0,428-2,754]	0,862
Jaslice	2,097	[1,042-4,217]	0,038	0,784	[0,445-1,381]	0,400
Vrtić	0,995	[0,568-1,742]	0,986	0,971	[0,262-3,603]	0,965
Hripavac	0,587	[0,116-2,970]	0,520	0,575	[0,109-3,027]	0,514
Infekcija crijevnim parazitima	7,632	[0,982-59,308]	0,052	1,073	[0,394-2,921]	0,890
Pušenje majki tijekom trudnoće	0,598	[0,303-1,181]	0,139	1,303	[0,650-2,612]	0,457
Pušenje majke u 1. godini života	1,422	[0,529-3,189]	0,485	1,647	[0,614-4,421]	0,322
Brat/sestra blizanac	0,391	[0,083-1,852]	0,237	0,545	[0,164-1,806]	0,321

Za razliku od simptoma AR-a ikada tijekom života i tijekom posljednjih 12 mjeseci, niti jedan od ispitivanih čimbenika ranog djetinjstva nije bio značajano povezan s postavljenom dijagnozom AR-a u PPLP. U Gradu Zagrebu je infekcija parazitima bila značajna za dijagnozu AR-a (tablica 19).

Tablica 19. Povezanost čimbenika ranog razvoja s postavljenom dijagnozom AR-a.

	PPLP			Grad Zagreb		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
Dojenje	3,176	[0,745-13,531]	0,118	1,644	[0,769-3,518]	0,200
Jaslice	1,413	[0,785-2,545]	0,249	1,102	[0,753-1,613]	0,618
Vrtić	1,039	[0,618-1,744]	0,886	1,613	[0,610-4,265]	0,335
Hripavac	1,869	[0,371-9,421]	0,449	1,494	[0,404-5,519]	0,547
Infekcija crijevnim parazitima	1,711	[0,661-4,432]	0,269	2,304	[1,177-4,508]	0,015
Pušenje majki tijekom trudnoće	1,347	[0,789-2,299]	0,275	1,048	[0,642-1,711]	0,850
Pušenje majke u 1. godini života	0,478	[0,252-0,910]	0,250	0,923	[0,499-1,708]	0,799
Brat/sestra blizanac	0,511	[0,117-2,227]	0,371	1,824	[0,760-4,377]	0,178

5.3.3.2. Utjecaj obiteljske anamneze alergijskih bolesti na pojavu simptoma AR-a

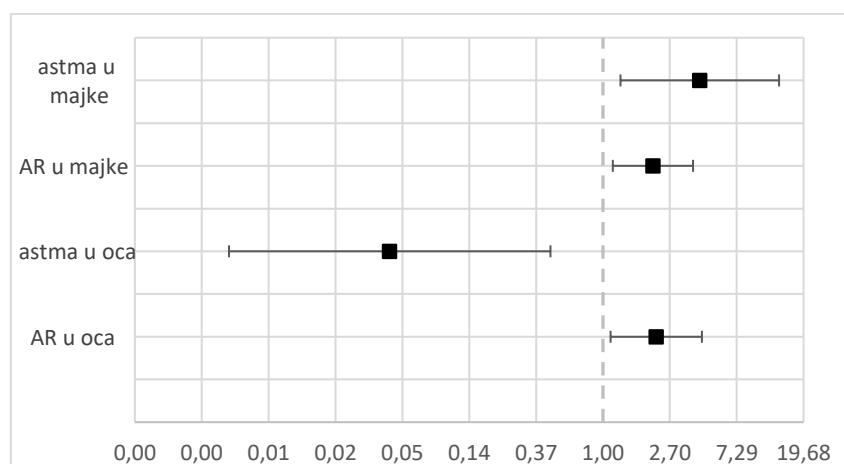
Nadalje je analizirana povezanost alergijskih bolesti roditelja s rizikom razvoja simptoma AR-a u djeteta. Rezultati logističke regresije prikazani su u tablici 20.

Tablica 20. Povezanost obiteljske anamneze atopije i simptoma AR-a.

	PPLP			Grad Zagreb		
	AR ikada	AR zadnjih 12 mj.	Dijagnoza AR-a	AR ikada	AR zadnjih 12 mj.	Dijagnoza AR-a
Astma u majke	OR 1,630, 95% CI 0,550-4,836, p=0,378	OR 0,606, 95% CI 0,144-2,549, p=0,494	OR 4,214, 95% CI 1,298-13,683, p=0,017	OR 1,793, 95% CI 0,923-3,483, p=0,085	OR 0,918, 95% CI 0,276-3,049, p=0,888	OR 1,00, 95% CI 0,438-2,284, p=1,000
AR u majke	OR 1,539, 95% CI 0,936-2,532, p=0,090	OR 1,554, 95% CI 0,750-3,221, p=0,236	OR 2,101, 95% CI 1,158-3,812, p=0,015	OR 1,466, 95% CI 1,073-2,004, p=0,016	OR 1,774, 95% CI 0,951-3,312, p=0,072	OR 2,342, 95% CI 1,604-3,421, p=0,001
AD u majke	OR 2,535, 95% CI 1,195-5,378, p=0,015	OR 2,867, 95% CI 0,864-9,512, p=0,085	OR 1,590, 95% CI 0,661-3,822, p=0,300	OR 1,488, 95% CI 0,952-2,324, p=0,081	OR 2,064, 95% CI 0,785-5,428, p=0,142	OR 1,022, 95% CI 0,573-1,825, p=0,941
Astma u oca	OR 0,775, 95% CI 0,225-2,673, p=0,687	OR 0,670, 95% CI 0,134-3,356, p=0,626	OR 0,042, 95% CI 0,004-0,492, p=0,009	OR 1,847, 95% CI 1,061-3,213, p=0,030	OR 1,698, 95% CI 0,568-5,075, p=0,343	OR 1,692, 95% CI 0,898-3,185, p=0,103
AR u oca	OR 1,292, 95% CI 0,721-2,316, p=0,389	OR 1,456, 95% CI 0,605-3,505, p=0,401	OR 2,207, 95% CI 1,120-4,349, p=0,022	OR 1,826, 95% CI 1,282-2,600, p=0,001	OR 1,562, 95% CI 0,787-3,097, p=0,202	OR 1,564, 95% CI 1,019-2,401, p=0,041
AD u oca	OR 1,344, 95% CI 0,523-3,449, p=0,539	OR 1,100, 95% CI 0,298-4,065, p=0,886	OR 1,511, 95% CI 0,474-4,811, p=0,485	OR 1,089, 95% CI 0,635-1,869, p=0,756	OR 1,228, 95% CI 0,403-3,744, p=0,718	OR 1,201, 95% CI 0,632-2,282, p=0,576

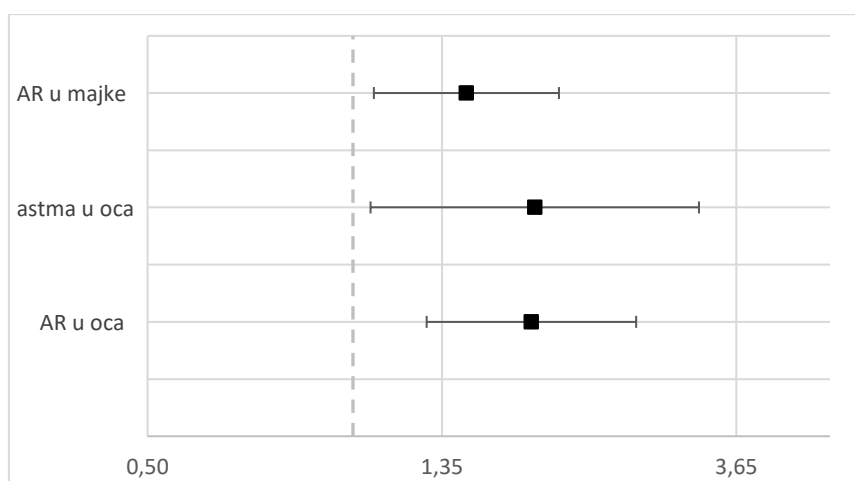
U PPLP, djeca čije su majke imale AD, imala su statistički značajno veću vjerojatnost razvoja AR-a ikada, a u tom području ostale alergijske bolesti roditelja nisu bile povezane s ovim simptomom. Za razliku od toga, alergijske bolesti roditelja nisu bile značajno povezane s vjerojatnošću pojave aktualnih simptoma AR-a tijekom posljednjih 12 mjeseci (tablica 20).

Astma i AR u majke te AR u oca, u PPLP su bili povezani s vjerojatnošću dijagnoze AR-a, izuzev astme u oca (slika 17, tablica 20).



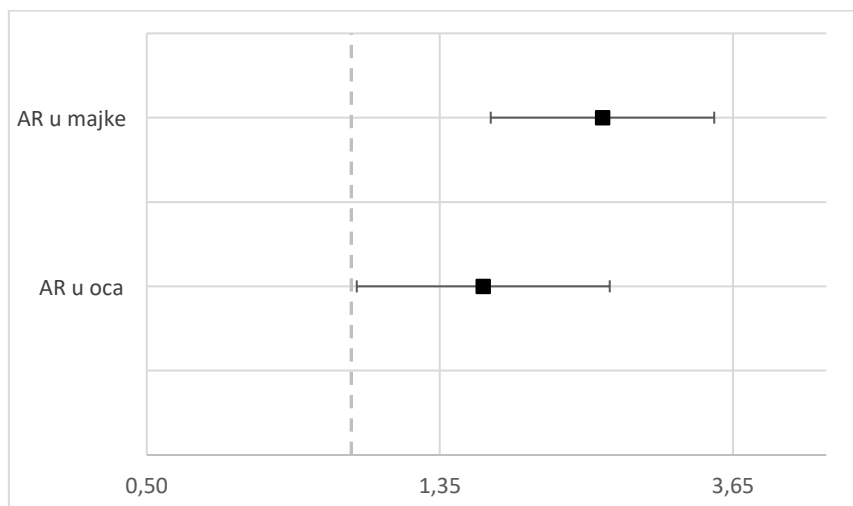
Slika 17. Povezanost dijagnoze AR-a i alergijskih bolesti roditelja u PPLP.

U Gradu Zagrebu, AR u majke, astma u oca, te AR u oca bili su povezani s vjerojatnošću razvoja AR-a ikada (slika 18).



Slika 18. Povezanost simptoma AR-a ikada i alergijskih bolesti roditelja u Gradu Zagrebu.

Obiteljska anamneza alergijskih bolesti u roditelja u Gradu Zagrebu nije bila povezana s učestalošću simptoma AR-a tijekom posljednjih 12 mjeseci, dok je dijagnoza AR bila značajno povezana s AR-om u majke i oca (slika 19, tablica 20).



Slika 19. Povezanost alergijskih bolesti u roditelja i dijagnoze AR-a u djece Grada Zagreba.

5.3.3.3. Utjecaj izloženosti životinjama na pojavu simptoma AR-a

Nadalje je analizirana povezanost kontakta i života s psom, mačkom, pticama, drugim krznenim i ostalim životinjama u prvoj godini života i tijekom posljednjih 12 mjeseci sa simptomima AR-a. Rezultati logističke regresije prikazani su u tablici 21.

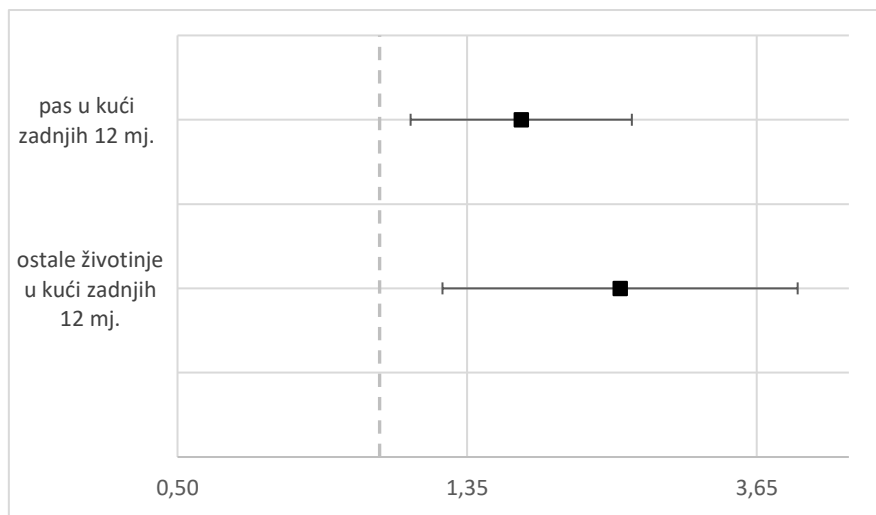
Tablica 21. Povezanost izloženosti životinjama i pojave simptoma AR-a.

	PPLP			Grad Zagreb		
	AR ikada	AR zadnjih 12 mj.	Dijagnoza AR-a	AR ikada	AR zadnjih 12 mj.	Dijagnoza AR-a
Pas u kući zadnjih 12 mjeseci	OR 1,308, 95% CI 0,789-2,169, p=0,298	OR 0,941, 95% CI 0,448-1,973, p=0,871	OR 0,621, 95% CI 0,301-1,283, p=0,198	OR 1,625, 95% CI 1,112-2,375, p=0,012	OR 1,729, 95% CI 0,781-3,825, p=0,177	OR 1,463, 95% CI 0,887-2,412, p=0,136
Mačka u kući zadnjih 12 mjeseci	OR 1,728, 95% CI 1,013-2,946, p=0,045	OR 1,178, 95% CI 0,533-2,606, p=0,685	OR 1,282, 95% CI 0,633-2,597, p=0,491	OR 0,628, 95% CI 0,355-1,113, p=0,111	OR 0,886, 95% CI 0,294-2,671, p=0,830	OR 0,938, 95% CI 0,421-2,089, p=0,876
Druge krznene životinje u kući zadnjih 12 mjeseci	OR 2,550, OR 0,508-12,794, p=0,255	OR 0,341, 95% CI 0,023-4,985, p=0,432	OR 5,725, 95% CI 0,508-64,564, p=0,158	OR 0,489, 95% CI 0,216-1,103, p=0,085	OR 1,411, 95% CI 0,345-5,776, p=0,632	OR 619, 95% CI 0,217-1,767, p=0,370
Ptice u kući zadnjih 12 mjeseci	OR 0,443, 95% CI 0,173-1,136, p=0,090	OR 0,878, 95% CI 0,210-3,670, p=0,859	OR 2,043, 95% CI 0,793-5,267, p=0,139	OR 1,082, 95% CI 0,584-2,006, p=0,802	OR 1,104, 95% CI 0,333-3,658, p=0,871	OR 1,509, 95% CI 0,711-3,204, p=0,284
Ostale životinje u kući zadnjih 12 mjeseci	OR 1,033, 95% CI 0,334-3,192, p=0,955	OR 3,078, 95% CI 0,323-29,360, p=0,329	OR 0,423, 95% CI 0,051-3,493, p=0,424	OR 2,281, 95% CI 1,241-4,195, p=0,008	OR 0,690, 95% CI 0,254-1,873, p=0,466	OR 1,838, 95% CI 0,882-3,830, p=0,104
Pas u kući u 1. godini	OR 1,064, 95% CI 0,523-2,165, p=0,865	OR 2,087, 95% CI 0,632-6,889, p=0,227	OR 1,901, 95% CI 0,741-4,880, p=0,182	OR 0,876, 95% CI 0,530-1,447, p=0,604	OR 1,406, 95% CI 0,468-4,223, p=0,544	OR 0,767, 95% CI 0,388-1,515, p=0,445
Mačka u kući u 1. godini	OR 0,828, 95% CI 0,384-1,785, p=0,629	OR 0,765, 95% CI 0,249-2,347, p=0,640	OR 0,635, 95% CI 0,213-1,890, p=0,516	OR 1,172, 95% CI 0,632-2,171, p=0,615	OR 1,654, 95% CI 0,461-5,931, p=0,440	OR 1,433, 95% CI 0,657-3,125, p=0,366
Druge krznene životinje u kući u 1. godini	OR 0,621, 95% CI 0,111-3,491, p=0,589	OR 1816253823,657, 95% CI 0,000- p=0,999	OR 1,876, 95% CI 0,281-12,512, p=0,516	OR 0,500, 95% CI 0,135-1,843, p=0,298	OR 5,261, 95% CI 0,124-222,998, p=0,385	OR 0,000, 95% CI 0,000- p=0,998
Ptice u kući u 1. godini	OR 0,773, 95% CI 0,204-2,928, p=0,705	OR 1,707, 95% CI 0,118-24,669, p=0,695	OR 0,670, 95% CI 0,108-4,154, p=0,667	OR 1,113, 95% CI 0,403-3,075, p=0,837	OR 0,060, 95% CI 0,009-0,395, p=0,003	OR 1,166, 95% CI 0,304-4,475, p=0,822
Ostale životinje u kući u 1. godini	OR 0,914, 95% CI 0,161-5,204, p=0,920	OR 0,000, 95% CI 0,000- p=0,999	OR 1,247, 95% CI 0,129-12,030, p=0,848	OR 0,681, 95% CI 0,256-1,813, p=0,442	OR 0,587, 95% CI 0,113-3,055, p=0,527	OR 0,915, 95% CI 0,233-3,598, p=0,899
Kontakt s psom zadnjih 12 mjeseci	OR 0,979, 95% CI	OR 1,239, 95% CI 0,692-2,220,	OR 1,141, 95% CI 0,673-1,933,	OR 0,929, 95% CI	OR 1,004, 95% CI	OR 0,933, OR 0,593-

	0,659-1,454, p=0,917	p=0,471	p=0,625	0,668-1,204, p=0,664	0,525-1,920, p=0,990	1,466, p=0,763
Kontakt s mačkom zadnjih 12 mjeseci	OR 0,798, 95% CI 0,534-1,194, p=0,273	OR 0,999, 95% CI 0,553-1,803, p=0,996	OR 0,999, 95% CI 0,582-1,716, p=0,997	OR 1,100, 95% CI 0,682-1,496, p=0,960	OR 0,551, 95% CI 0,261-1,164, p=0,118	OR 0,671, 95% CI 0,384-1,171, p=0,160
Kontakt sa životinjama s farme zadnjih 12 mjeseci	OR 0,880, 95% CI 0,556-1,393, p=0,587	OR 0,850, 95% CI 0,421-1,716, p=0,649	OR 0,989, 95% CI 0,543-1,802, p=0,971	OR 0,742, 95% CI 0,404-1,363, p=0,336	OR 0,897, 95% CI 0,286-2,814, p=0,852	OR 1,007, 95% CI 0,437-2-320, p=0,987
Kontakt s ostalim životinjama zadnjih 12 mjeseci	OR 0,683, 95% CI 0,288-1,620, p=0,387	OR 1,227, 95% CI 0,318-4,736, p=0,766	1,305,95% CI 0,462-3,687, p=0,615	OR 0,687, 95% CI 0,360-1,311, p=0,225	OR 0,260, 95% CI 0,097-0,697, p=0,007	OR 0,505, 95% CI 0,183-1,393, p=0,187
Kontakt s psom u 1. godini	OR 0,941, 95% CI 0,568-1,558, p=0,813	OR 0,659, 95% CI 0,298-1,457, p=0,303	OR 0,624, 95% CI 0,308-1,262, p=0,189	OR 0,714, 95% CI 0,470-1,083, p=0,113	OR 0,651, 95% CI 0,287-1,473, p=0,303	OR 1,241, 95% CI 0,720-2,139, p=0,436
Kontakt s mačkom u 1. godini	OR 0,850, 95% CI 0,517-1,404, p=0,529	OR 1,089, 95% CI 0,500-2,372, p=0,830	OR 1,269, 95% CI 0,659-2,445, p=0,476	OR 1,058, 95% CI 0,719-1,556, p=0,774	OR 1,681, 95% CI 0,737-3,833, p=0,217	OR 1,107, 95% CI 0,660-1,858, p=0,699
Kontakt sa životinjama s farme u 1. godini	OR 1,330, 95% CI 0,764-2,315, p=0,313	OR 2,576, 95% CI 1,063-6,243, p=0,036	OR 0,917, 95% CI 0,436-1,932, p=0,821	OR 1,254, 95% CI 0,758-2,074, p=0,379	OR 1,020, 95% CI 0,364-2,855, p=0,970	OR 0,862, 95% CI 0,421-1,764, p=0,684
Kontakt s ostalim životinjama u 1. godini	OR 1,397, 95% CI 0,631-3,091, p=0,410	OR 0,344, 95% CI 0,104-1,137, p=0,080	OR 0,505, 95% CI 0,154-1,657, p=0,260	OR 1,346, 95% CI 0,624-2,940, p=0,449	OR 0,625, 95% CI 0,156-2,511, p=0,508	OR 1,192, 95% CI 0,406-3,499, p=0,749

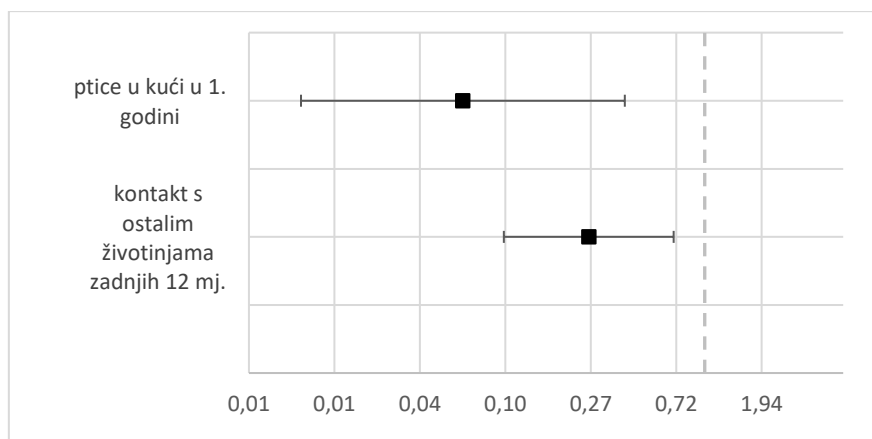
U PPLP, trenutni kontakt s mačkom bio je čimbenik rizika za pojavu simptoma AR-a ikada tijekom života, a kontakt sa životinjama s farme za pojavu simptoma AR-a tijekom posljednjih 12 mjeseci, dok je kontakt s ostalim životinjama s farme u prvoj godini života bio čimbenik zaštite za pojavu trenutnih simptoma AR-a (tablica 21).

U Gradu Zagrebu, život s psom i ostalim životinjama tijekom posljednjih 12 mjeseci bio je čimbenik rizika za razvoj AR-a ikada (slika 20, tablica 21).



Slika 20. Povezanost simptoma AR-a ikada tijekom života i izloženosti životinjama u Gradu Zagrebu.

Život s pticama tijekom prve godine života te kontakt s ostalim životinjama tijekom posljednjih 12 mjeseci djelovali su protektivno na razvoj simptoma AR-a tijekom posljednjih 12 mjeseci u Gradu Zagrebu (slika 21, tablica 21).



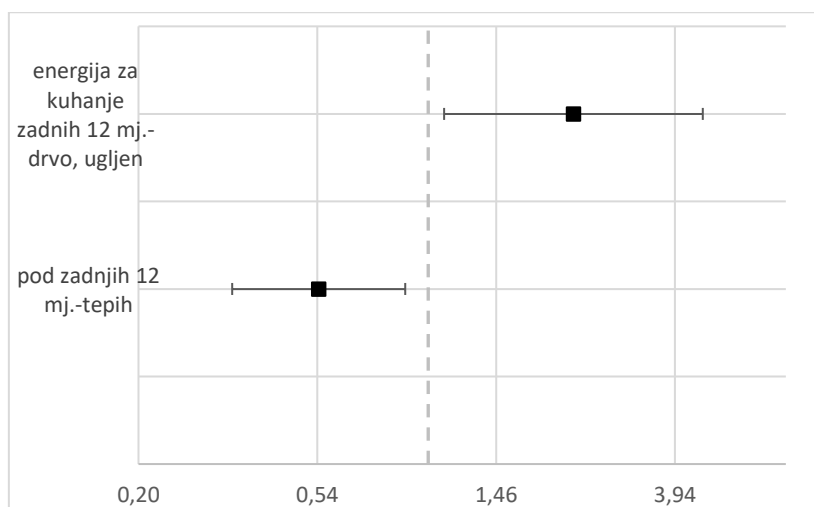
Slika 21. Povezanost simptoma AR-a tijekom posljednjih 12 mjeseci i izloženosti životinjama u Gradu Zagrebu.

U Gradu Zagrebu, kontakt sa životinjama nije bio statistički značajno povezan s dijagnozom AR-a (tablica 21).

5.3.3.4. Utjecaj čimbenika unutarnjeg okoliša na pojavu simptoma AR-a

U ovom su dijelu analizirani: 1. energija za kuhanje i grijanje (električna struja, drvo, ugljen), 2. prisustvo tepiha, pernatih jastuka i više djece u sobama u prvoj godini života te tijekom posljednjih 12 mjeseci. Regresijska analiza prikazana je u tablici 22.

U PPLP, korištenje drva i ugljena bilo je povezano s rizikom razvoja simptoma AR-a ikada, dok je prisustvo tepiha u spavaćim sobama tijekom posljednjih 12 mjeseci bilo negativno povezano sa simptomom AR-a ikada, kako prikazuje slika 22 i tablica 22.

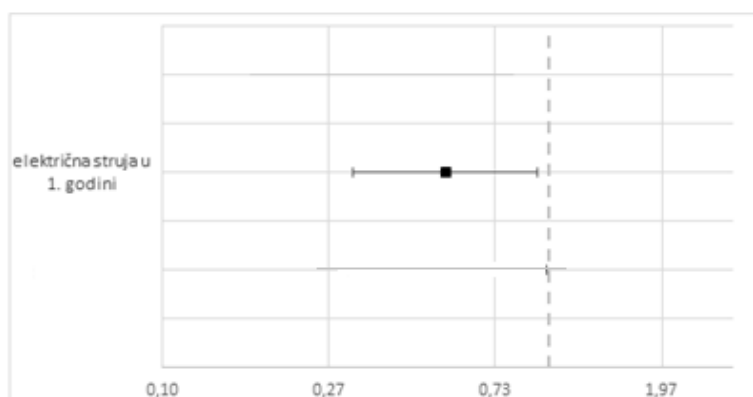


Slika 22. Povezanost čimbenika unutarnjeg okoliša i simptoma AR-a ikada u životu u PPLP.

Analizirani čimbenici rizika u PPLP nisu bili značajno povezani sa simptomima AR-a tijekom posljednjih 12 mjeseci te dijagnozom AR (tablica 22).

U Gradu Zagrebu, korištenje jastuka od perja tijekom prve godine života bilo je negativno povezano sa simptomima AR-a ikada tijekom života (tablica 22).

Čimbenici unutarnjeg okoliša nisu bili značajno povezani sa simptomima AR-a tijekom posljednjih 12 mjeseci u Gradu Zagrebu, no korištenje električne energije i plina za kuhanje u prvoj godini života bilo je obrnuto povezano s dijagnozom AR-a (slika 23, tablica 22).



Slika 23. Povezanost dijagnoze AR-a i čimbenika unutarnjeg okoliša u Gradu Zagrebu.

Tablica 22. Povezanost simptoma AR-a i čimbenika unutarnjeg okoliša.

	PPLP			Zagreb		
	AR ikada	AR zadnjih 12 mj.	Dijagnoza AR	AR ikada	AR zadnjih 12 mj.	Dijagnoza AR
Zajednička soba zadnjih 12 mj.	OR 0,829, 95% CI 0,530-1,296, p=0,411	OR 1,137, 95% CI 0,584-2,211, p=0,706	OR 0,800, 95% CI 0,445-1,437, p=0,455	OR 0,820, 95% CI 0,578-1,163, p=0,265	OR 0,841, 95% CI 0,430-1,641, p=0,611	OR 0,947, 95% CI 0,596-1,503, p=0,816
Zajednička soba u 1. godini	OR 1,550, 95% CI 0,681-3,526, p=0,296	OR 2,761, 95% CI 0,788-9,674, p=0,112	OR 2,211, 95% CI 0,624-7,828, p=0,219	OR 0,709, 95% CI 0,397-1,265, p=0,244	OR 1,017, 95% CI 0,353-2,929, p=0,975	OR 0',708, 95% CI 0,345-1,453, p=0,347
Energija za kuhanje-drvo, ugljen zadnjih 12 mj.	OR 2,241, 95% CI 1,092-4,596, p=0,028	OR 2,003, 95% CI 0,709-5,659, p=0,190	OR 1,579, 95% CI 0,666-3,743, p=0,300	OR 1,180, 95% CI 0,554-2,516, p=0,668	OR 1,530, 95% CI 0,324-7,218, p=0,591	OR 0,542, 95% CI 0,190-1,550, p=0,253
Energija za kuhanje-električna struja 12 mj.	OR 1,035, 95% CI 0,525-2,043, p=0,920	OR 1,840, 95% CI 0,652-5,194, p=0,250	OR 0,769, 95% CI 0,313-1,894, p=0,569	OR 1,169, 95% CI 0,730-1,872, p=0,515	OR 0,810, 95% CI 0,343-1,912, p=0,631	OR 0,389, 95% CI 0,197-0,766, p=0,006
Energija za kuhanje-struja zadnjih u 1. godini	OR 0,947, 95% CI 0,628-1,429, p=0,796	OR 1,439, 95% CI 0,745-2,781, p=0,279	OR 0,897, 95% CI 0,516-1,557, p=0,698	OR 0,738, 95% CI 0,509-1,071, p=0,110	OR 0,742, 95% CI 0,369-1,493, p=0,403	OR 0,541, 95% CI 0,312-0,938, p=0,029
Energija za kuhanje-drvo, ugljen 1. godini	OR 0,513, 95% CI 0,247-1,065, p=0,073	OR 0,609, 95% CI 0,203-1,830, p=0,377	OR 1,633, 95% CI 0,681-3,915, p=0,272	OR 0,789, 95% CI 0,386-1,613, p=0,516	OR 0,605, 95% CI 0,139-2,636, p=0,504	OR 1,209, 95% CI 0,466-3,137, p=0,696
Tepih zadnjih 12 mj.	OR 0,544, 95% CI 0,337-0,880, p=0,013	OR 0,710, 95% CI 0,355-1,418, p=0,331	OR 0,691, 95% CI 0,363-1,314, p=0,259	OR 0,776, 95% CI 0,538-1,118, p=0,174	OR 0,876, 95% CI 0,441-1,741, p= 0,706	OR 0,827, 95% CI 0,503-1,360, p=0,455
Tepih u 1. godini	OR 1,090, 95% CI 0,696-1,708, p=0,707	OR 1,114, 95% CI 0,580-2,138, p=0,747	OR 0,635, 95% CI 0,346-1,165, p=0,142	OR 0,772, 95% CI 0,560-1,064, p=0,113	OR 0,707, 95% CI 0,391-1,278, p=0,251	OR 1,028, 95% CI 0,661-1,597, p=0,903
Pernati jastuk zadnjih 12 mj.	OR 0,765, 95% CI 0,454-1,289, p=0,314	OR 0,463, 95% CI 0,199-1,078, p=0,074	OR 0,713, 95% CI 0,341-1,489, p=0,368	OR 1,181, 95% CI 0,810-1,723, p=0,387	OR 1,124, 95% CI 0,565-2,237, p=0,739	OR 0,841, 95% CI 0,491-1,442, p=0,529
Pernati jastuk u 1. godini	OR 0,875, 95% CI 0,519-1,474, p=0,615	OR 1,211, 95% CI 0,525-2,789, p=0,654	OR 0,644, 95% CI 0,308-1,346, p=0,242	OR 0,585, 95% CI 0,364-0,938, p=0,026	OR 0,531, 95% CI 0,237-1,188, p=0,123	OR 0,589, 95% CI 0,290-1,196, p=0,143
Pušenje majke zadnjih 12 mj.	OR 0,546, 95% CI 0,296-1,015, p=0,056	OR 0,567, 95% CI 0,228-1,411, p=0,223	OR 0,971, 95% CI 0,466-2,024, p=0,938	OR 1,178, 95% CI 0,786-1,766, p=0,427	OR 1,671, 95% CI 0,705-3,960, p=0,244	OR 1,174, 95% CI 0,685-2,012, p=0,560

Pušenje drugih članova obitelji zadnjih 12 mj.	OR 0,987, 95% CI 0,650-1,497, p=0,949	OR 1,594, 95% CI 0,841-3,023, p=0,153	OR 1,347, 95% CI 0,789-2,299, p=0,275	OR 0,714, 95% CI 0,503-1,012, p=0,058	OR 0,544, 95% CI 0,289-1,023, p=0,059	OR 0,707, 95% CI 0,436-1,146, p=0,159
Vlaga zadnjih 12 mj.	OR 0,812, 95% CI 0,444-1,485, p=0,498	OR 1,066, 95% CI 0,527-2,154, p=0,858	OR 1,112, 95% CI 0,588-2,103, p=0,742	OR 0,909, 95% CI 0,617-1,339, p=0,627	OR 1,066, 95% CI 0,527-2,154, p=0,858	OR 1,112, 95% CI 0,588-2,103, p=0,742
Vlaga u 1. godini	OR 1,049, 95% CI 0,525-2,100, p=0,891	OR 1,365, 95% CI 0,672-2,774, p=0,388	OR 0,799, 95% CI 0,363-1,760, p=0,577	OR 1,249, 95% CI 0,854-1,826, p=0,252	OR 1,365, 95% CI 0,672-2,774, p=0,388	OR 0,799, 95% CI 0,363-1,760, p=0,577
Plijesan zadnjih 12 mj.	OR 1,993, 95% CI 0,945-4,206, p=0,070	OR 0,824, 95% CI 0,321-2,115, p=0,687	OR 0,943, 95% CI 0,549-1,621, p=0,832	OR 1,400, 95% CI 0,836-2,344, p=0,200	OR 0,824, 95% CI 0,321-2,115, p=0,687	OR 0,943, 95% CI 0,549-1,621, p=0,832
Plijesan u 1. godini	OR 0,683, 95% CI 0,309-1,508, p=0,345	OR 1,708, 95% CI 0,550-5,300, p=0,353	OR 0,753, 95% CI 0,436-1,298, p=0,306	OR 1,112, 95% CI 0,652-1,896, p=0,697	OR 1,708, 95% CI 0,550-5,300, p=0,353	OR 0,753, 95% CI 0,436-1,298, p=0,306

5.3.3.5. Utjecaj prehrane na pojavu simptoma AR-a

U ovom je dijelu analizirana povezanost učestalosti konzumacije namirnica navedenih u tablici 23 i pojave simptoma AR-a. U PPLP, češća konzumacija hamburgera bila je čimbenik rizika za razvoj AR-a ikada, tijekom posljednjih 12 mjeseci, kao i dijagnoze AR-a, a konzumacija mesa protektivni čimbenik za dijagnozu AR-a (tablica 23). U Gradu Zagrebu, konzumacija sirovog i kuhanog zelenog povrća bila je protektivni čimbenik rizika simptome AR-a tijekom posljednjih 12 mjeseci (tablica 23)

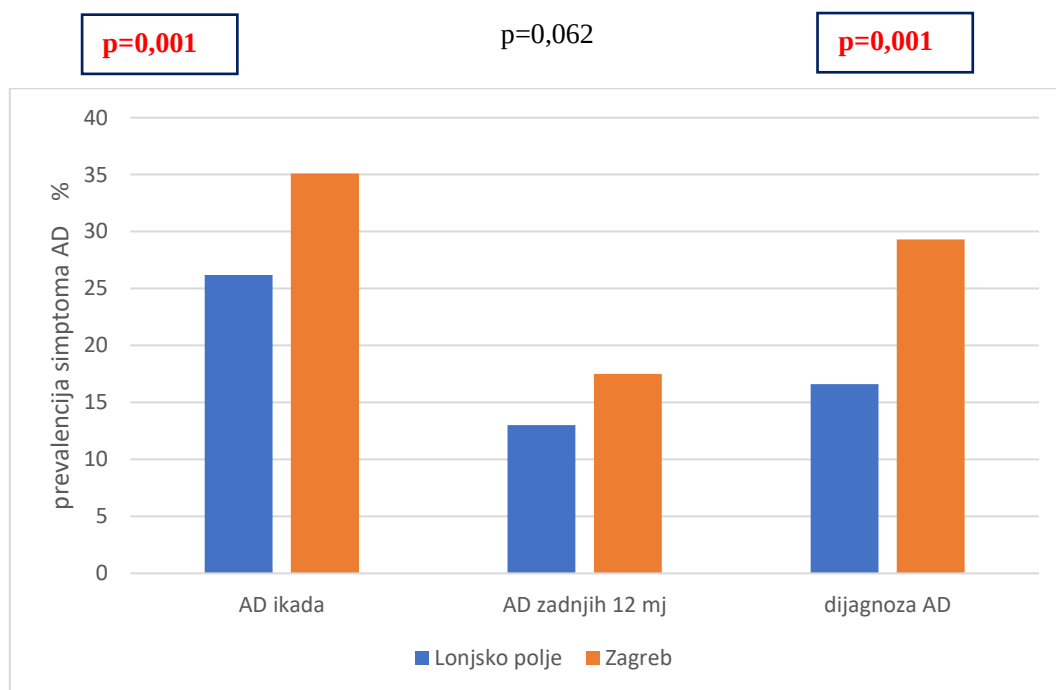
Tablica 23. Povezanost konzumacije pojedinih namirnica i pojave simptoma AR-a.

	Lonjsko polje			Zagreb		
	AR ikada	AR zadnjih 12 mj.	Dijagnoza AR	AR ikada	AR zadnjih 12 mj.	Dijagnoza AR
Meso	OR 0,881, 95% CI 0,674-1,151, p=0,354	OR 1,166, 95% CI 0,787-1,726, p=0,444	OR 0,594, 95% CI 0,424-0,833, p=0,002	OR 0,998, 95% CI 0,814-1,225, p=0,986	OR 1,302, 95% CI 0,937-1,809, p=0,115	OR 0,988, 95% CI 0,750-1,303, p=0,934
Riba	OR 1,038, 95% CI 0,869-1,239, p=0,368	OR 0,964, 95% CI 0,730-1,274, p=0,797	OR 0,915, 95% CI 0,724-1,157, p=0,457	OR 0,911, 95% CI 0,800-1,038, p=0,160	OR 1,089, 95% CI 0,853-1,391, p=0,493	OR 0,989, 95% CI 0,830-1,179, p=0,900
Svježe voće	OR 0,998, 95% CI 0,813-1,225, p=0,982	OR 1,065, 95% CI 0,779-1,455, p=0,692	OR 1,268, 95% CI 0,947-1,699, p=0,111	OR 0,964, 95% CI 0,838-1,108, p=0,602	OR 0,958, 95% CI 0,730-1,258, p=0,758	OR 0,871, 95% CI 0,725-1,047, p=0,142
Sirovo zeleno povrće	OR 0,987, 95% CI 0,852-1,145, p=0,860	OR 1,209, 95% CI 0,962-1,520, p=0,104	OR 0,873, 95% CI 0,720-1,057, p=0,165	OR 1,036, 95% CI 0,933-1,149, p=0,507	OR 0,759, 95% CI 0,596-0,965, p=0,024	OR 1,061, 95% CI 0,919-1,224, p=0,419
Kuhano zeleno povrće	OR 0,964, 95% CI 0,803-1,159, p=0,698	OR 0,842, 95% CI 0,632-1,121, p=0,239	OR 1,071, 95% CI 0,837-1,370, p=0,586	OR 0,998, 95% CI 0,873-1,141, p=0,977	OR 0,751, 95% CI 0,569-0,991, p=0,043	OR 1,088, 95% CI 0,904-1,311, p=0,371
Hamburger	OR 1,226, 95% CI 1,039-1,446, p=0,015	OR 1,226, 95% CI 1,039-1,446, p=0,015	OR 1,351, 95% CI 1,003-1,819, p=0,048	OR 1,076, 95% CI 0,898-1,289, p=0,427	OR 1,005, 95% CI 0,714-1,414, p=0,979	OR 1,064, 95% CI 0,839-1,350, p=0,609
Voćni sok	OR 1,027, 95% CI 0,894-1,189, p=0,708	OR 1,103, 95% CI 0,898-1,356, p=0,350	OR 1,014, 95% CI 0,847-1,213, p=0,880	OR 1,048, 95% CI 0,951-1,155, p=0,340	OR 1,022, 95% CI 0,853-1,225, p=0,812	OR 0,984, 95% CI 0,863-1,123, p=0,814
Gazirana pića	OR 0,856, 95% CI 0,724-1,011, p=0,708	OR 0,993, 95% CI 0,757-1,301, p=0,958	OR 0,780, 95% CI 0,620-0,982, p=0,235	OR 1,123, 95% CI 0,969-1,301, p=0,122	OR 0,993, 95% CI 0,750-1,316, p=0,964	OR 1,035, 95% CI 0,847-1,263, p=0,738

5.4. Atopijski dermatitis

5.4.1. Prevalencija AD-a

U PPLP, AD imalo je 163 (26,20%) djece, a u Gradu Zagrebu njih 375 (35,10%). Razlika u prevalenciji bila je značajna ($p=0,001$). Tijekom posljednjih 12 mjeseci, simptome AD-a imalo je 85 djece u PPLP (13%), te 192 djece u Gradu Zagrebu (17,50%), bez statistički značajne razlike među njima ($p=0,062$). Dijagnoza AD-a potvrđena je u 102 djece (16,60%) u PPLP te 315 (29,30%) djece u Gradu Zagrebu, a razlika u prevalenciji dijagnoze AD-a bila je značajna ($p=0,001$). Usporedbu prevalencije simptoma AD-a između dvaju istraživanih područja prikazuje slika 24.



Slika 24. Usporedba prevalencije simptoma AD-a u PPLP i Gradu Zagrebu.

Pregledom kože, utvrđen je aktivni dermatitis u troje djece Grada Zagreba. Nakon određivanja prevalencije simptoma AD-a, provedena je logistička regresija kojom je utvrđivan rizik obolijevanja od simptoma AD-a za tri dobne skupine, s obzirom na zemljopisno područje. Djeca koja su živjela u PPLP, imala su značajno manji rizik razvoja AD-a ikada u usporedbi s djecom koja su živjela u Gradu Zagrebu, i to u dvije mlađe dobne skupine. Nadalje, imala su i značajno manji rizik razvoja simptoma AD-a tijekom posljednjih 12 mjeseci u najmlađoj dobnoj skupini, dok u starijim dobnim skupinama, nije bilo statistički značajnijih razlika za ovaj simptom između dviju regija. Konačno, djeca u PPLP imala su statistički značajno manji rizik za dijagnozu AD-a, i to u dvije starije dobne skupine (tablica 24).

Tablica 24. Rizik razvoja simptoma AD-a prema zemljopisnom području.

	Zagreb (referentna regija)	PPLP 6 god.0 mj.-6 god. 11 mj.	PPLP 10 god. 0 mj.-10 god. 11 mj.	PPLP 13 god. 0 mj.-13 god. 11 mj.
AD ikada tijekom života	1.00	OR 0,669 95% CI [0,45-0,99] p=0,048	OR 0,506, 95% CI [0,28-0,91] p=0,024	OR 0,662 95% CI [0,43-1,02] p=0,062
AD zadnjih zadnjih 12 mj.	1.00	OR 0,579 95% CI [0,40-1,84] p=0,004	OR 0,655 95% CI [0,37-1,16] p=0,152	OR 0,454 95% CI [0,30-0,69] p=0,003
Dijagnoza AD-a	1.00	OR 0,769 95% CI [0,52-1,14] p=0,188	OR 0,875 95% CI [0,46-1,64] p=0,676	OR 0,378 95% CI [0,23-0,60] p<0,001

5.4.2. Usporedba težine stupnja kliničke ekspresije AD-a

Kao parametri težine bolesti, analizirani su učestalost posjeta obiteljskom liječniku, specijalistu, hitnoj službi te upotreba lijekova uslijed simptoma AD-a tijekom posljednjih 12 mjeseci.

Obiteljskog liječnika je i u PPLP i u Gradu Zagrebu uslijed simptoma AD-a tijekom proteklih 12 mjeseci posjetilo 7% djece, a razlika nije bila značajna ($p=0,762$).

Između dviju regija nije bilo statistički značajnih razlika u posjećivanju specijalista zbog navedenog simptoma. U PPLP specijalista je posjetilo 2% djece, a u Zagrebu 4% ($p=0,549$).

Također, nije nađena značajna razlika u učestalosti posjeta hitnoj službi ($p=0,489$), koju je tijekom posljednjih 12 mjeseci posjetilo 1% djece u PPLP i 3% djece u Gradu Zagrebu.

Značajno više djece u Gradu Zagrebu, njih 1,70%, koristilo je lijekove za kontrolu AD-a, dok je u PPLP polju lijekove koristilo 12,31% djece ($p=0,019$).

5.4.3. Čimbenici rizika povezani sa simptomima AD-a

5.4.3.1. Utjecaj čimbenika rizika vezanih uz rano djetinjstvo na pojavu AD-a

Među čimbenicima rizika vezanima uz rani razvoj, kao i u dijelu o astmi i AR-u, analizirana je povezanost dojenja, polaženja jaslica i vrtića, života s bratom/sestrom blizancem i parazitarnih infekcija s pojavnošću simptoma AD-a.

Polaženje vrtića i jaslica u PPLP bili su čimbenik rizika za razvoj AD-a ikada tijekom života. U Gradu Zagrebu, nije nađena povezanost s ovim simptomom (tablica 25).

Tablica 25. Povezanost čimbenika ranog razvoja i djetinjstva sa simptomima AD-a ikada tijekom života.

	PPLP			Grad Zagreb		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
Dojenje	0,917	[0,412-2,041]	0,831	1,651	[0,960-2,840]	0,470
Jaslice	1,215	[0,754-1,960]	0,024	1,039	[0,779-1,386]	0,795
Vrtić	1,770	[1,158-2,704]	0,008	1,472	[0,749-2,893]	0,262
Infekcija crijevnim parazitima	1,329	[0,585-3,015]	0,497	1,879	[1,024-3,449]	0,042

Čimbenici rizika ranog razvoja nisu bili povezani sa simptomima AD-a tijekom posljednjih 12 mjeseci niti u PPLP, niti u Gradu Zagrebu (tablica 26).

Tablica 26. Povezanost čimbenika ranog razvoja i djetinjstva sa simptomima AD-a tijekom posljednjih 12 mjeseci.

	PPLP			Grad Zagreb		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
Dojenje	2,020	[0,688-5,928]	0,201	0,973	[0,408-2,323]	0,951
Jaslice	1,885	[0,909-3,908]	0,089	1,111	[0,716-1,725]	0,639
Vrtić	1,126	[0,587-2,162]	0,721	0,486	[0,162-1,457]	0,198
Infekcija crijevnim parazitima	1,367	[0,393-4,763]	0,623	0,705	[0,301-1,653]	0,422

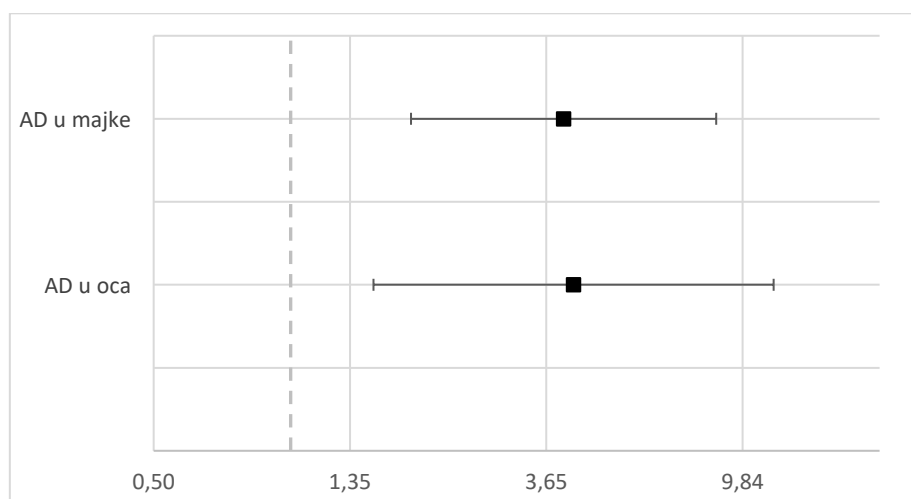
Polazjenje vrtića i infekcije parazitima u PPLP bili su čimbenici rizika za dijagnozu AD-a, dok u Gradu Zagrebu, nije nađena povezanost dijagnoze AD-a s čimbenicima rizika ranog djetinjstva (tablica 27).

Tablica 27. Povezanost čimbenika ranog razvoja i djetinjstva s postavljenom dijagnozom AD-a.

	PPLP			Grad Zagreb		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
Dojenje	1,284	[0,433-3,809]	0,653	1,336	[0,760-2,349]	0,314
Jaslice	1,210	[0,699-2,097]	0,496	1,148	[0,846-1,556]	0,376
Vrtić	2,516	[1,491-4,246]	0,001	1,214	[0,594-2,484]	0,595
Infekcija crijevnim parazitima	2,775	[1,195-6,449]	0,018	1,403	[0,746-2,641]	0,293

4.4.3.2. Povezanost obiteljske atopijske anamneze i AD-a

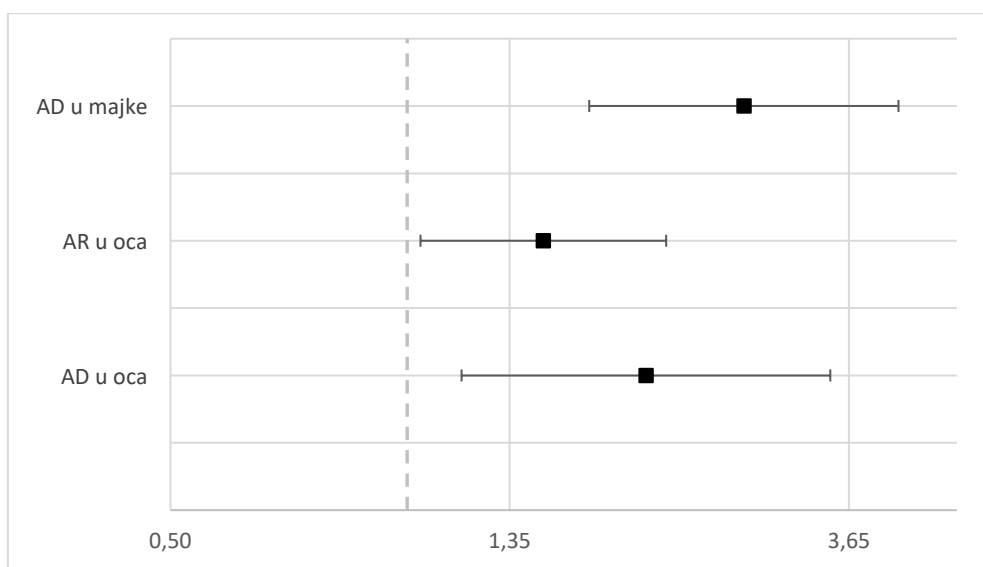
U PPLP, AD majke i oca, bili su čimbenici rizika za razvoj AD-a ikada tijekom života (slika 25).



Slika 25. Povezanost atopijske obiteljske anamneze i AD-a ikada u PPLP.

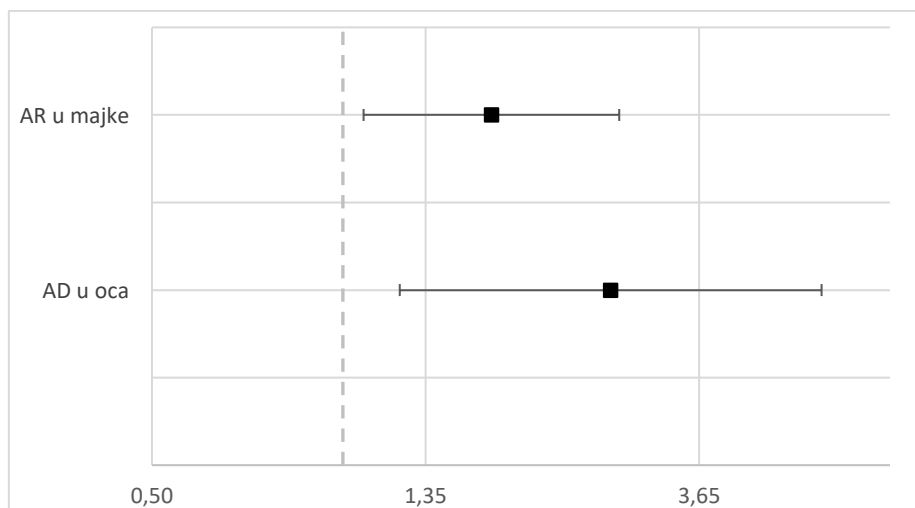
Za simptome AD-a tijekom posljednjih 12 mjeseci, nije nađena povezanost s obiteljskom anamnezom atopije, dok je AD majke, bio čimbenik rizika kod djece s postavljenom dijagnozom AD-a (tablica 28).

U Gradu Zagrebu, AD majke i oca te AR oca, bili su čimbenici rizika za razvoj simptoma AD-a ikada (slika 26).



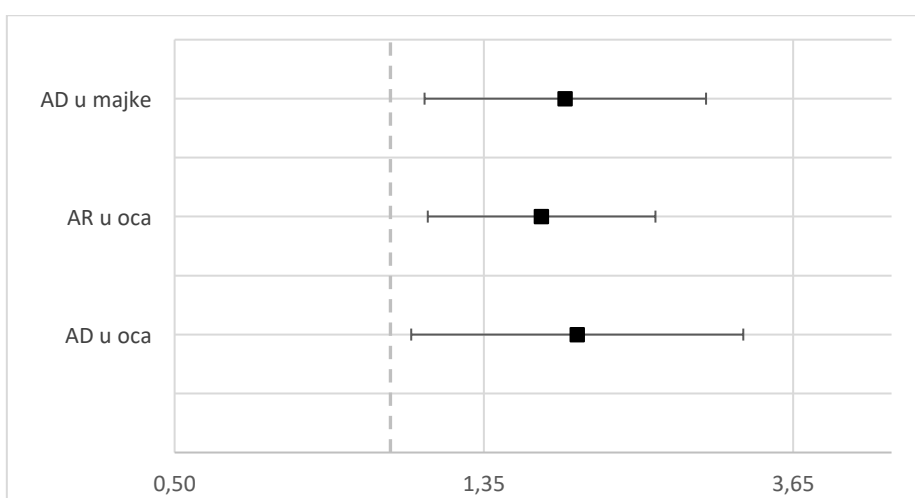
Slika 26. Povezanost obiteljske anamneze atopije i simptoma AD-a ikada u Gradu Zagrebu.

Obiteljska anamneza atopije bila je u Gradu Zagrebu značajna i za razvoj simptoma AD-a tijekom zadnjih 12 mjeseci, a čimbenici rizika bili su AR majke i AD u oca (slika 29).



Slika 27. Povezanost obiteljske atopijske anamneze sa simptomima AD-a tijekom posljednjih 12 mjeseci u Gradu Zagrebu.

AD u majke, te AR i AD oca, bili su čimbenici rizika za dijagnozu AD-a u djece Grada Zagreba (slika 28).



Slika 28. Povezanost obiteljske anamneze atopije i postavljene dijagnoze AD-a u Gradu Zagrebu.

Logistička regresija povezanosti AD-a i obiteljske anamneze atopije prikazana je u tablici 28.

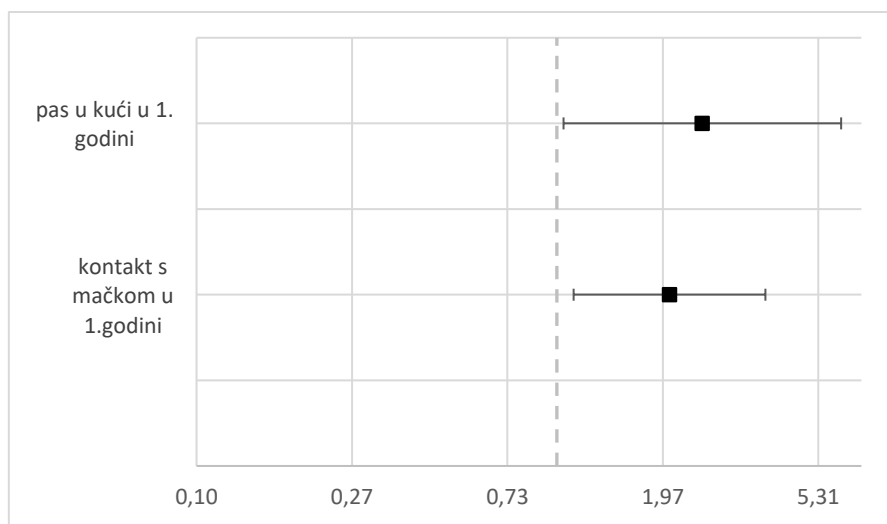
Tablica 28. Povezanost obiteljske anamneze atopije i simptoma AD-a.

	PPLP			Zagreb		
	AD ikada	AD zadnjih 12 mj.	Dijagnoza AD-a	AD ikada	AD zadnjih 12 mj.	Dijagnoza AD-a
Astma u majke	OR 1,741, 95% CI 0,560-5,419, p=0,338	OR 1,477, 95% CI 0,370-5,894, p=0,581	OR 3,125, 95% CI 0,995-9,814, p=0,051	OR 0,621, 95% CI 0,313-1,232, p=0,172	OR 0,679, 95% CI 0,256-1,804, p=0,438	OR 1,083, 95% CI 0,556-2,112, p=0,814
AR u majke	OR 1,314, 95% CI 0,760-2,270, p=0,328	OR 1,031, 95% CI 0,444-2,392, p=0,944	OR 0,650, 95% CI 0,316-1,339, p=0,243	OR 1,156, 95% CI 0,838-1,596, p=0,377	OR 1,715, 95% CI 1,078-2,728, p=0,023	OR 1,058, 95% CI 0,758-1,447, p=0,740
AD u majke	OR 3,979, 95% CI 1,839-8,611 p=0,001	OR 0,757, 95% CI 0,294-1,947, p=0,564	OR 2,959, 95% CI 1,320-6,631, p=0,008	OR 2,680, 95% CI 1,704-4,215, p=0,001	OR 1,740, 95% CI 0,973-3,111, p=0,062	OR 1,754, p=1,116- 2,756, p=0,015
Astma u oca	OR 0,326, 95% CI 0,073-1,468, p=0,144	OR 0,743, 95% CI 0,136-4,064, p=0,732	OR 0,253, 95% CI 0,049-1,295, p=0,099	OR 0,845, 95% CI 0,477-1,497, p=0,563	OR 1,058, 95% CI 0,459-2,438, p=0,894	OR 0,767, 95% CI 0,419-1,403, p=0,389
AR u oca	OR 1,528, 95% CI 0,815-2,864, p=0,186	OR 1,423, 95% CI 0,569-3,562, p=0,451	OR 1,469, 95% CI 0,666-3,242, p=0,341	OR 1,490, 95% CI 1,040-2,135, p=0,030	OR 1,017, 95% CI 0,607-1,703, p=0,959	OR 1,625, 95% CI 1,127-2,342, p=0,009
AD u oca	OR 4,185, 95% CI 1,521- 11,516, p=0,006	OR 3,224, 95% CI 0,978- 10,627, p=0,054	OR 2,695, 95% CI 0,976-7,443, p=0,056	OR 2,012, 95% CI 1,173-3,452, p=0,011	OR 2,644, 95% CI 1,229-5,687, p=0,013	OR 1,822, 95% CI 1,069-3,106, p=0,027

5.4.3.3. Povezanost izloženosti životinjama i simptoma AD-a

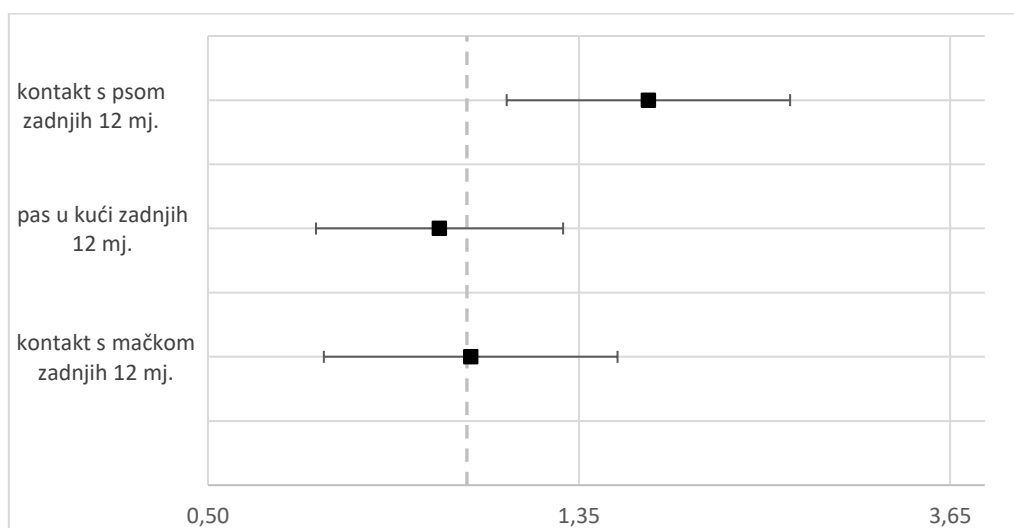
U ovom dijelu analizirana je vjerojatnost razvoja simptoma AD-a s obzirom na život i kontakt sa životinjama (pas, mačka, ptice, druge krznene životinje, životinje s farme i ostale životinje), zasebno za PPLP i Zagreb. Logistička regresija prikazana je u tablici 29.

Život i kontakt sa životinjama u PPLP nisu bili značajno povezani sa simptomima AD-a ikada (tablica 29). Nije nađena značajna povezanost kontakta i života sa životinjama sa simptomima AD-a tijekom zadnjih 12 mjeseci (tablica 29). Život s psom tijekom prve godine života te kontakt s mačkom tijekom prve godine života, bili su u PPLP čimbenici rizika u djece s postavljenom dijagnozom AD-a (slika 29).



Slika 29. Povezanost kontakta sa životinjama i dijagnozom AD-a u PPLP.

U Gradu Zagrebu, također nije nađeno značajne povezanosti izloženosti životinjama sa simptomima AD-a ikada te tijekom posljednjih 12 mjeseci, osim života s psom tijekom posljednjih 12 mjeseci, kao i kontakta s mačkom tijekom posljednjih 12 mjeseci, koji su bili značajni protektivni čimbenici za dijagnozu AD-a (tablica 28). Kontakt s psom tijekom posljednjih 12 mjeseci, bio je čimbenik rizika za u djece s postavljenom dijagnozom AD-a u Zagrebu (slika 30).



Slika 30. Povezanost kontakta sa životinjama s dijagnozom AD-a u Gradu Zagrebu.

Tablica 29. Povezanosti pojave AD-a s izloženošću životinjama.

	PPLP			Grad Zagreb		
	AD ikada	AD zadnjih 12 mj.	Dijagnoza AD-a	AD ikada	AD zadnjih 12 mj.	Dijagnoza AD-a
Pas u kući zadnjih 12 mj.	OR 0,660, 95% CI 0,362-1,203, p=0,175	OR 0,807, 95% CI 0,314-2,075, p=0,656	OR 0,753, 95% CI 0,375-1,515, p=0,427	OR 0,786, 95% CI 0,533-1,159, p=0,224	OR 1,258, 95% CI 0,695-2,277, p=0,448	OR 0,662, 95% CI 0,440-0,996, p=0,048
Mačka u kući zadnjih 12 mj.	OR 1,303, 95% CI 0,735-2,1310, p=0,365	OR 1,636, 95% CI 0,674-3,975, p=0,277	OR 0,665, 95% CI 0,309-1,431, p=0,296	OR 0,654, 95% CI 0,363-1,178, p=0,158	OR 1,041, 95% CI 0,419-2,583, p=0,932	OR 1,243, 95% CI 0,669-2,130, p=0,491
Druge krznene životinje u kući zadnjih 12 mj.	OR 6,292, 95% CI 0,908-43,581, p=0,062	OR 8,930, 95% CI 0,250-319,465, p=0,230	OR 5,464, 95% CI 0,420-70,997, p=0,194	OR 0,671, OR 0,294-1,532, p=0,344	OR 1,142, 95% CI 0,312-4,183, p=0,841	OR 1,051, 95% CI 0,455-2,425, p=0,907
Ptice u kući zadnjih 12 mj.	OR 1,298, 95% CI 0,543-3,104, p=0,558	OR 1,732, 95% CI 0,467-6,425, p=0,411	OR 0,572, 95% CI 0,167-1,962, p=0,374	OR 1,770, 95% CI 0,963-3,254, p=0,066	OR 0,937, 95% CI 0,402-2,181, p=0,880	OR 1,050, 95% CI 0,542-2,036, p=0,884
Ostale životinje u kući zadnjih 12 mj.	OR 0,485, 95% CI 0,101-2,337, p=0,367	OR 0,190, 95% CI 0,009-4,061, p=0,287	OR 0,540, 95% CI 0,062-4,730, p=0,578	OR 1,496, 95% CI 0,814-2,749, p=0,195	OR 0,923, 95% CI 0,35-2,430, p=0,871	OR 1,453, 95% CI 0,773-2,732, p=0,246
Pas u kući u 1. godini	OR 0,894, 95% CI 0,396-2,019, p=0,788	OR 1,070, 95% CI 0,246-4,643, p=0,928	OR 2,533, 95% CI 1,044-6,150, p=0,040	OR 0,755, 95% CI 0,447-1,277, p=0,295	OR 1,706, 95% CI 0,724-4,022, p=0,222	OR 1,068, 95% CI 0,625-1,825, p=0,811
Mačka u kući u 1. godini	OR 1,312, 95% CI 0,592-2,905, p=0,504	OR 1,151, 95% CI 0,364-3,636, p=0,811	OR 0,756, 95% CI 0,263-2,173, p=0,603	OR 0,722, 95% CI 0,380-1,372, p=0,320	OR 1,022, 95% CI 0,362-2,883, p=0,967	OR 0,776, 95% CI 0,398-1,513, p=0,457
Druge krznene životinje u kući u 1. godini	OR 0,513, 95% CI 0,076-3,464, p=0,493	OR 0,217, 95% CI 0,006-8,060, p=0,408	OR 0,285, 95% CI 0,024-3,312, p=0,316	OR 0,768, 95% CI 0,209-2,822, p=0,691	OR 1,060, 95% CI 0,140-8,030, p=0,955	OR 0,146, 95% CI 0,017-1,272, p=0,081
Ptice u kući u 1. godini	OR 2,418, 95% CI 0,661-8,852, p=0,182	OR 0,241, 95% CI 0,019-3,027, p=0,270	OR 2,883, 95% CI 0,597-13,930, p=0,188	OR 1,247, 95% CI 0,442-3,521, p=0,677	OR 0,514, 95% CI 0,109-2,426, p=0,400	OR 1,686, 95% CI 0,561-5,062, p=0,352
Ostale životinje u kući u 1. godini	OR 0,704, 95% CI 0,079-6,263, p=0,753	OR 2,683, 95% CI 0,094-76,264, p=0,563	OR 1,050, 95% CI 0,067-16,394, p=0,972	OR 0,825, 95% CI 0,313-2,175, p=0,697	OR 1,610, 95% CI 0,304-8,526, p=0,576	OR 0,736, 95% CI 0,244-2,219, p=0,586
Kontakt s psom zadnjih 12 mj.	OR 0,925, 95% CI 0,598-1,433, p=0,728	OR 0,884, 95% CI 0,443-1,767, p=0,728	OR 1,240, 95% CI 0,738-2,084, p=0,416	OR 1,246, 95% CI 0,892-1,742, p=0,197	OR 0,884, 95% CI 0,538-1,454, p=0,627	OR 1,471, 95% CI 1,038-2,085, p=0,030

Kontakt s mačkom zadnjih 12 mj.	OR 1,275, 95% CI 0,817-1,989, p=0,284	OR 0,798, 95% CI 0,375-1,698, p=0,558	OR 1,210, 95% CI 0,719-2,036, p=0,474	OR 1,070, 95% CI 0,722-1,587, p=0,736	OR 1,071, 95% CI 0,598-1,919, p=0,818	OR 0,550, 95% CI 0,357-0,849, p=0,007
Kontakt sa životinjama s farme zadnjih 12 mj.	OR 0,811, 95% CI 0,488-1,347, p=0,418	OR 1,138, 95% CI 0,477-2,716, p=0,771	OR 1,058, 95% CI 0,589-1,900, p=0,851	OR 0,689, 95% CI 0,371-1,281, p=0,239	OR 0,595, 95% CI 0,210-1,686, p=0,329	OR 1,252, 95% CI 0,670-2,337, p=0,481
Kontakt s ostalim životinjama zadnjih 12 mj.	OR 1,026, 95% CI 0,392-2,685, p=0,959	OR 0,531, 95% CI 0,104-2,710, p=0,447	OR 0,601, 95% CI 0,162-2,225, 95% CI 0,446	OR 0,871, 95% CI 0,459-1,652, p=0,673	OR 1,346, 95% CI 0,475-3,816, p=0,576	OR 0,739, 95% CI 0,369-1,476, p=0,391
Kontakt s psom u 1. godini	OR 1,116, 95% CI 0,643-1,934, p=0,697	OR 2,205, 95% CI 0,939-5,178, p=0,069	OR 0,539, 95% CI 0,276-1,053, p=0,071	OR 0,979, 95% CI 0,643-1,491, p=0,920	OR 0,810, 95% CI 0,421-1,557, p=0,527	OR 1,065, 95% CI 0,691-1,642, p=0,774
Kontakt s mačkom u 1. godini	OR 1,490, 95% CI 0,876-2,634, p=0,142	OR 1,454, 95% CI 0,612-3,456, p=0,396	OR 2,054, 95% CI 1,113-3,791, p=0,021	OR 1,137, 95% CI 0,768-1,684, p=0,520	OR 0,858, 95% CI 0,477-1,542, p=0,608	OR 1,230, 95% CI 0,818-1,850, p=0,320
Kontakt sa životinjama s farme u 1. godini	OR 0,635, 95% CI 0,345-1,168, p=0,144	OR 1,320, 95% CI 0,461-3,782, p=0,605	OR 0,662, 95% CI 0,322-1,364, p=0,264	OR 1,197, 95% CI 0,716-2,001, p=0,494	OR 0,964, 95% CI 0,439-2,120, p=0,928	OR 1,341, 95% CI 0,789-2,280, p=0,278
Kontakt s ostalim životinjama u 1. godini	OR 0,989, 95% CI 0,403-2,428, p=0,981	OR 0,716, 95% CI 0,151-3,403, p=0,674	OR 0,366, 95% CI 0,105-1,274, p=0,114	OR 1,717, 95% CI 0,792-3,720, p=0,171	OR 0,593, 95% CI 0,171-2,048, p=0,408	OR 1,024, 95% CI 0,451-2,329, p=0,954

5.4.3.4. Utjecaj čimbenika unutarnjeg okoliša na pojavu AD-a

Nadalje je analizirana povezanost čimbenika unutarnjeg okoliša (energija za kuhanje i grijanje-električna struja, drvo, ugljen, prisustvo tepiha, pernatih jastuka i više djece u sobama u prvoj godini života te tijekom posljednjih 12 mjeseci) s vjerojatnošću razvoja simptoma AD-a. Rezultati logističke regresije prikazani su u tablici 30.

U PPLP nije nađena povezanost navedenih varijabli s pojavnošću AD-a ikada tijekom života, no aktivnost bolesti tijekom posljednjih 12 mjeseci bila je značajno manja u djece koja su imala tepih u sobi. Navedeni čimbenik djelovao je protektivno i na vjerojatnost dijagnoze AD-a (tablica 30).

U Gradu Zagrebu, značajno manji omjer izgleda za razvoj simptoma AD-a imala su djeca koja su u prvoj godini života imala pernati jastuk. Za simptome bolesti tijekom posljednjih 12 mjeseci, kao i dijagnozu AD-a, nije nađena povezanost s promatranim čimbenicima (tablica 30).

Tablica 30. Povezanost AD-a i čimbenika unutarnjeg okoliša.

	PPLP			Grad Zagreb		
	AD ikada	AD zadnjih 12 mj.	Dijagnoza AD-a	AD ikada	AD zadnjih 12 mj.	Dijagnoza AD-a
Zajednička soba tijekom zadnjih 12 mj.	OR 0,735, 95% CI 0,453-1,192, p=0,212	OR 1,078, 95% CI 0,492-2,362, p=0,851	OR 0,780, 95% CI 0,442-1,377, p=0,391	OR 0,977, 95% CI 0,683-1,398, p=0,898	OR 1,039, 95% CI 0,582-1,854, p=0,897	OR 0,880, 95% CI 0,607-1,277, p=0,501
Zajednička soba u 1. godini	OR 1,743, 95% CI 0,700-4,340, p=0,233	OR 0,742, 95% CI 0,140-3,943, p=0,726	OR 3,229, 95% CI 0,726-14,360, p=0,124	OR 1,003, 95% CI 0,548-1,836, p=0,993	OR 0,379, 95% CI 0,144-1,001, p=0,050	OR 1,171, 95% CI 0,613-2,237, p=0,633
Energija za kuhanje-drvo, ugljen zadnjih 12 mj.	OR 0,820, 95% CI 0,385-1,747, p=0,607	OR 0,236, 95% CI 0,053-1,050, p=0,058	OR 1,503, 95% CI 0,597-3,786, p=0,387	OR 1,312, 95% CI 0,593-2,901, p=0,503	OR 0,938, 95% CI 0,306-2,870, p=0,910	OR 1,760, 95% CI 0,769-4,029, p=0,181
Energija za kuhanje-električna struja 12 mj.	OR 0,799, 95% CI 0,382-1,668, p=0,550	OR 1,557, 95% CI 0,409-5,285, p=0,477	OR 0,965, 95% CI 0,377-2,467, p=0,940	OR 1,093, 95% CI 0,672-1,778, p=0,719	OR 1,779, 95% CI 0,815-3,887, p=0,148	OR 1,526, 95% CI 0,920-2,532, p=0,101
Energija za kuhanje-struja zadnjih u 1. godini	OR 685, 95% CI 0,430-1,090, p=0,110	OR 0,971, 95% CI 0,465-2,027, p=0,937	OR 0,925, 95% CI 0,539-1,589, p=0,779	OR 0,744, 95% CI 0,506-1,092, p=0,131	OR 1,044, 95% CI 0,571-1,910, p=0,888	OR 0,882, 95% CI 0,594-1,310, p=0,535
Energija za kuhanje-drvo, ugljen 1. godini	OR 1,025, 95% CI 0,480-2,190, p=0,948	OR 3,038, 95% CI 0,704-13,122, p=0,136	OR 0,602, 95% CI 0,234-1,549, p=0,293	OR 0,901, 95% CI 0,424-1,915, p=0,786	OR 1,112, 95% CI 0,411-3,004, p=0,835	OR 0,738, 95% CI 0,334-1,631, p=0,453
Tepih zadnjih 12 mj.	OR 0,622, 95% CI 0,372-1,041, p=0,071	OR 0,337, 95% CI 0,137-0,829, p=0,018	OR 0,517, 95% CI 0,275-0,973, p=0,041	OR 1,308, 95% CI 0,899-1,903, p=0,161	OR 0,786, 95% CI 0,442-1,399, p=0,414	OR 1,300, 95% CI 0,880-1,921, p=0,187
Tepih u 1. godini	OR 0,910, 95% CI 0,562-1,473, p=0,701	OR 2,228, 95% CI 0,994-4,993, p=0,052	OR 0,933, 95% CI 0,525-1,657, p=0,812	OR 0,965, 95% CI 0,694-1,342, p=0,833	OR 1,609, 95% CI 0,960-2,699, p=0,071	OR 0,876, 95% CI 0,622-1,234, p=0,449
Pernati jastuk zadnjih 12 mj.	OR 0,821, 95% CI 0,463-1,455, p=0,498	OR 0,783, 95% CI 0,298-2,058, p=0,620	OR 0,979, 95% CI 0,502-1,911, p=0,950	OR 1,008, 95% CI 0,682-1,488, p=0,969	OR 0,839, 95% CI 0,454-1,551, p=0,576	OR 0,795, 95% CI 0,525-1,204, p=0,278

Pernati jastuk u 1. godini	OR 0,788, 95% CI 0,445-1,396, p=0,414	OR 1,974, 95% CI 0,773-5,042, p=0,155	OR 0,737, 95% CI 0,372-1,458, p=0,380	OR 0,567, 95% CI 0,344-0,934, p=0,026	OR 0,867, 95% CI 0,387-1,944, p=0,729	OR 0,758, 95% CI 0,453-1,268, p=0,291
Pušenje majke zadnjih 12 mj.	OR 0,981, 95% CI 0,519-1,852, p=0,952	OR 1,105, 95% CI 0,433-2,820, p=0,834	OR 0,700, 95% CI 0,322-1,522, p=0,368	OR 1,389, 95% CI 0,480-1,994, p=0,046	OR 1,188, 95% CI 0,641-2,203, p=0,584	OR 1,054, 95% CI 0,679-1,637, p=0,814
Vlaga zadnjih 12 mj.	OR 0,852, 95% CI 0,437-1,662, p=0,637	OR 0,861, 95% CI 0,304-2,443, p=0,777	OR 1,090, 95% CI 0,651-1,826, p=0,743	OR 1,079, 95% CI 0,725-1,607, p=0,708	OR 1,150, 95% CI 0,643-2,057, p=0,636	OR 0,998, 95% CI 0,811-1,229, p=0,987
Vlaga u 1. godini	OR 2,094, 95% CI 1,005-4,362, p=0,048	OR 2,023, 95% CI 0,656-6,237, p=0,217	OR 0,736, 95% CI 0,431-1,255, p=0,259	OR 1,173, 95% CI 0,795-1,731, p=0,420	OR 1,020, 95% CI 0,582-1,789, p=0,945	OR 0,986, 95% CI 0,503-1,935, p=0,968
Plijesan zadnjih 12 mj.	OR 1,397, 95% CI 0,613-3,183, p=0,426	OR 1,616, 95% CI 0,446-5,860, p=0,462	OR 1,022, 95% CI 0,664-1,573, p=0,920	OR 1,337, 95% CI 0,795-2,247, p=0,273	OR 1,255, 95% CI 0,596-2,642, p=0,549	OR 1,236, 95% CI 0,926-1,649, p=0,150
Plijesan u 1. godini	OR 0,576, 95% CI 0,237-1,397, p=0,221	OR 0,614, 95% CI 0,138-2,732, p=0,519	OR 0,805, 95% CI 0,664-1,573, p=0,259	OR 0,933, 95% CI 0,543-1,604, p=0,801	OR 1,173, 95% CI 0,538-2,556, p=0,687	OR 2,893, 95% CI 0,664-1,199, p=0,450

5.4.3.5. Utjecaj prehrane na pojavu AD-a

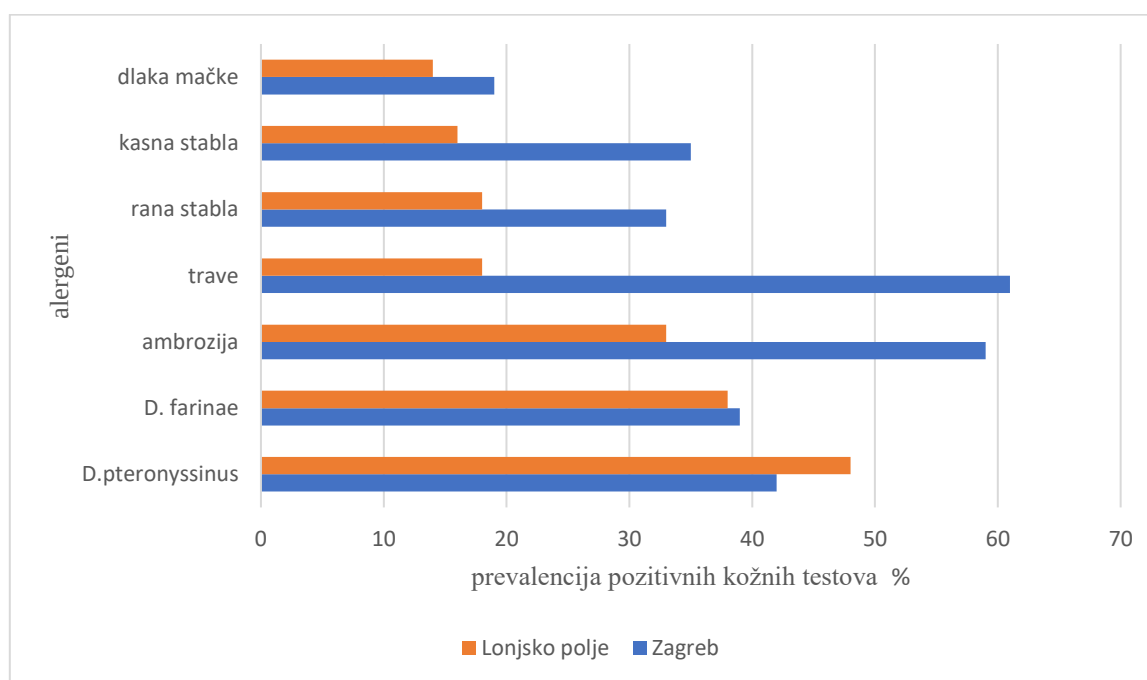
U Gradu Zagrebu, konzumacija kuhanog zelenog povrća bila je protektivni čimbenik za simptome AD-a tijekom posljednjih 12 mjeseci (tablica 31). Konzumacija ostalih namirnica nije bila povezana sa simptomima AD-a niti u jednoj regiji.

Tablica 31. Povezanost prehrane i simptoma AD-a.

	PPLP			Grad Zagreb		
	AD ikada	AD zadnjih 12 mj.	Dijagnoza AD-a	AD ikada	AD zadnjih 12 mj.	Dijagnoza AD-a
Meso	OR 0,956, 95% CI 0,718-1,272, p=0,756	OR 1,291, 95% CI 0,830-2,008, p=0,258	OR 1,022, 95% CI 0,724-1,443, p=0,902	OR 1,188, 95% CI 0,956-1,475, p=0,119	OR 0,814, 95% CI 0,595-1,112, p=0,196	OR 1,139, 95% CI 0,907-1,430, p=0,262
Riba	OR 1,028, 95% CI 0,849-1,245, p=0,779	OR 0,839, 95% CI 0,617-1,143, p=0,266	OR 1,022, 95% CI 0,813-1,284, p=0,854	OR 0,919, 95% CI 0,803-1,050, p=0,214	OR 0,908, 95% CI 0,741-1,113, p=0,354	OR 0,881, 95% CI 0,765-1,014, p=0,077
Svježe voće	OR 0,821, 95% CI 0,663-1,018, p=0,072	OR 0,906, 95% CI 0,650-1,263, p=0,561	OR 0,867, 95% CI 0,675-1,112, p=0,261	OR 0,992, 95% CI 0,860-1,144, p=0,912	OR 0,989, 95% CI 0,788-1,241, p=0,925	OR 1,020, 95% CI 0,877-1,186, p=0,800
Sirovo zeleno povrće	OR 1,030, 95% CI 0,878-1,209, p=0,717	OR 0,946, 95% CI 0,744-1,203, p=0,650	OR 0,923, 95% CI 0,764-1,115, p=0,407	OR 0,991, 95% CI 0,891-1,102, p=0,864	OR 1,036, 95% CI 0,884-1,214, p=0,666	OR 1,004, 95% CI 0,899-1,122, p=0,939
Kuhano zeleno povrće	OR 1,054, 95% CI 0,862-1,288, p=0,608	OR 1,257, 95% CI 0,918-1,722, p=0,154	OR 1,039, 95% CI 0,822-0,315, p=0,748	OR 1,094, 95% CI 0,953-1,256, p=0,202	OR 0,250, 95% CI 0,003-1,557, p=0,047	OR 1,066, 95% CI 0,923-1,232, p=0,386
Hamburger	OR 1,019, 95% CI 0,786-1,320, p=0,888	OR 1,115, 95% CI 0,741-1,677, p=0,602	OR 0,852, 95% CI 0,496-1,218, p=0,379	OR 1,052, 95% CI 0,872-1,268, p=0,597	OR 0,951, 95% CI 0,710-1,274, p=0,737	OR 0,915, 95% CI 0,742-1,128, p=0,405
Voćni sok	OR 0,973, 95% CI 0,837-1,130, p=0,717	OR 0,829, 95% CI 0,656-1,047, p=0,116	OR 0,987, 95% CI 0,830-1,173, p=0,881	OR 0,958, 95% CI 0,868-1,058, p=0,402	OR 0,971, 95% CI 0,831-1,134, p=0,709	OR 0,974, 95% CI 0,877-1,080, p=0,615
Gazirana pića	OR 0,965, 95% CI 0,808-1,152, p=0,691	OR 1,055, 95% CI 0,796-1,397, p=0,711	OR 0,838, 95% CI 0,671-1,047, p=0,120	OR 1,069, 95% CI 0,918-1,244, p=0,391	OR 1,100, 95% CI 0,878-1,404, p=0,382	OR 1,013, 95% CI 0,862-1,191, p=0,873

5.5. Preosjetljivost na alergene

U ovom dijelu studije, ispitivana je učestalost preosjetljivosti na sedam inhalacijskih alergena: *D. pteronyssinus*, *D. farinae*, ambroziju, peludi trava, ranih i kasnih stabala te dlaku mačke, u poduzorku kojeg je činilo 208 djece Grada Zagreba i 200 djece PPLP. U PPLP, na barem jedan od testiranih alergena bilo je senzibilizirano 36% djece, a u Gradu Zagrebu, njih 47%. Najčešći senzibilizirajući alergeni u Gradu Zagrebu bili su alergeni trava i ambrozije, a slijedile su grinje, kasna stabla, rana stabla i na kraju dlaka mačke, dok su u PPLP dominantni alergen bile grinje, a slijedile su ambrozija, trave, rana i kasna stable te dlaka mačke, kako prikazuje slika 31.



Slika 31. Usporedba prevalencija pozitivnih kožnih testova na aeroalergene u Gradu Zagrebu i PPLP.

Razlika u prevalencijama senzibilizacije na alergene trava između PPLP i Grada Zagreba bila je statistički značajna ($p < 0,001$).

U sljedećem se koraku nelinearnom logističkom regresijom ispitala prediktorska vrijednost ukupnog broja pozitivnih testova na 6 kriterijskih varijabli, alergijskih simptoma, pojedinačno.

Utvrđeno je da je broj pozitivnih alergena dobar prediktor pojavnosti alergijskog rinitisa, i to samo u Zagrebu, dok za PPLP to nije bilo značajno. Naime, u PPLP broj pozitivnih testova nije bio dobar prediktor pojavnosti simptoma kriterijskih varijabli atopijskih bolesti, osim u slučaju ikad prisutnog AD-a (Tablica 32).

Tablica 32. Prediktorna vrijednost alergijske senzibilizacije na inhalacijske alergene i alergijskih simptoma.

	Ukupni uzorak		Grad Zagreb		PPLP	
	χ^2	p	χ^2	p	χ^2	p
Piskanje u prsima ikada tijekom života	1,155	0,282	0,119	0,729	0,377	0,052
Piskanje u prsima zadnjih 12 mjeseci	1,908	0,167	1,179	0,179	0,460	0,523
Dijagnoza astme	0,520	0,470	0,143	0,705	0,256	0,612
AR ikada tijekom života	18,21	<0,001	13,79	<0,001	3,259	0,071
AR zadnjih 12 mjeseci	7,55	0,006	5,179	0,022	1,367	0,242
Dijagnoza AR-a	29,30	<0,001	27,39	<0,001	2,326	0,127
AD ikada tijekom života	8,315	0,039	3,168	0,075	3,688	0,055
AD zadnjih 12 mjeseci	0,377	0,539	0,336	0,561	0,342	0,558
Dijagnoza AD-a	9,330	0,022	3,288	0,069	4,447	0,035

Nakon što su logističkim regresijama provjereni odnosi broja pozitivnih testova na alergene, pristupilo se neparametrijskoj korelaciji između zbirnih odgovora na pojedini alergen. Za potrebe ovog istraživanja i za potrebe obrade podataka, kreiran je „indeks atopije“, kojeg je činio zbroj odgovora na 9 kriterijskih pitanja vezanih uz simptome triju promatranih atopijskih bolesti. Raspon indeksa je time mogao biti od 0 do 9. U PPLP, prosječno je bilo $0,98 \pm 1,61$ pozitivnih testova (od 7 testova), a u Zagrebu $1,44 \pm 1,98$, uz medijan u obje skupine =0). Kako se radilo o rangovima i nepravilnoj distribuciji varijabli, upotrijebljena je neparametrijska

statistika i dokazana je statistički značajno veća vrijednost i „indeksa atopije“ i broja pozitivnih testova na alergene u zagrebačkoj regiji (tablica 33).

Tablica 33. Rezultati razlika između skupina za varijable „indeks atopije“ i broj pozitivnih alergena.

	Suma rangova PPLP	Suma rangova Grad Zagreb	U	Z	p
Indeks atopije	6112	11093	3337	-2,18	0,029
Broj pozitivnih alergena	19268	25283	9677	-2,05	0,040

5.6. Vremenski trendovi u prevalencijama alergijskih bolesti u Gradu Zagrebu u razdoblju 2002.-2018. godine

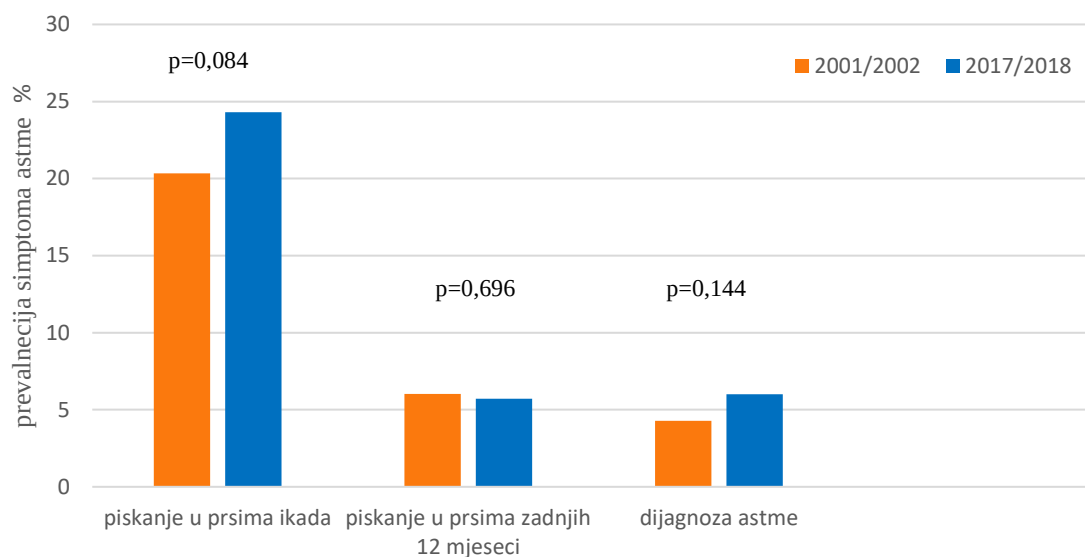
Drugi je važan cilj disertacije bio ispitati vremenske trendove u prevalencijama alergijskih simptoma u djece Grada Zagreba tijekom 16-godišnjeg razdoblja. U ovom dijelu istraživanja, uključeni su podaci o 1047 djece dobi 10 godina iz prvog ISAAC istraživanja u Gradu Zagrebu, provedenog tijekom školske godine 2001./2002. (166), te podaci dobiveni u 454 djece iste dobne skupine u školskoj godini 2017./2018. Demografski podaci o djeci iz prethodnog istraživanja objavljeni su u ranijim radovima, a oni dobiveni tijekom školske godine 2017./2018. u tablici 34.

Tablica 34. Demografske karakteristike djece dobne skupine 10 godina u Gradu Zagrebu u školskoj godini 2017./2018.

Astma u majke	20 (4,4%)
AR u majke	87 (19,2%)
AD u majke	49 (10,2%)
Astma u oca	25 (5,5%)
AR u oca	69 (15,2%)
AD u oca	28 (6,2%)
Vrtić	425 (95,5%)
Dojenje	414 (91,8%)
Cijepljenje protiv hripavca	449 (100%)
Infekcija parazitima	17 (3,8%)
Pas u 1. godini	42 (9,3%)
Pas tijekom zadnjih 12 mj.	97 (21,4%)
Mačka u 1. godini	31 (6,8%)
Mačka tijekom zadnjih 12 mj.	43 (9,5%)
Pušenje tijekom trudnoće	139 (30,6%)
Vlaga tijekom 1. godine	230 (50,7%)
Vlaga tijekom zadnjih 12 mj.	302 (66,5%)
Plijesan u 1. godini	36 (7,9%)
Plijesan tijekom zadnjih 12 mj.	40 (8,8%)

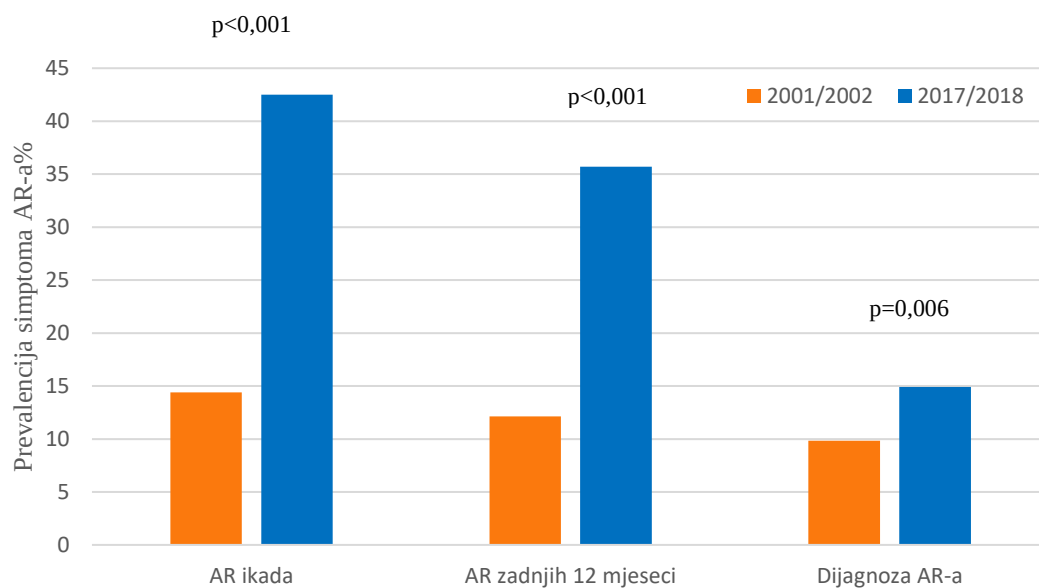
5.6.1. Usporedba prevalencije alergijskih simptoma

Prevalencija piskanja u prsima tijekom ikada u gradu Zagrebu u školskoj godini 2017./2018. bila je 24,30%, piskanja u prsima tijekom posljednjih 12 mjeseci 5,70%, a dijagnoze astme 6%. U odnosu na prevalencije iz školske godine 2001./2002., nije bilo značajne razlike (slika 32).



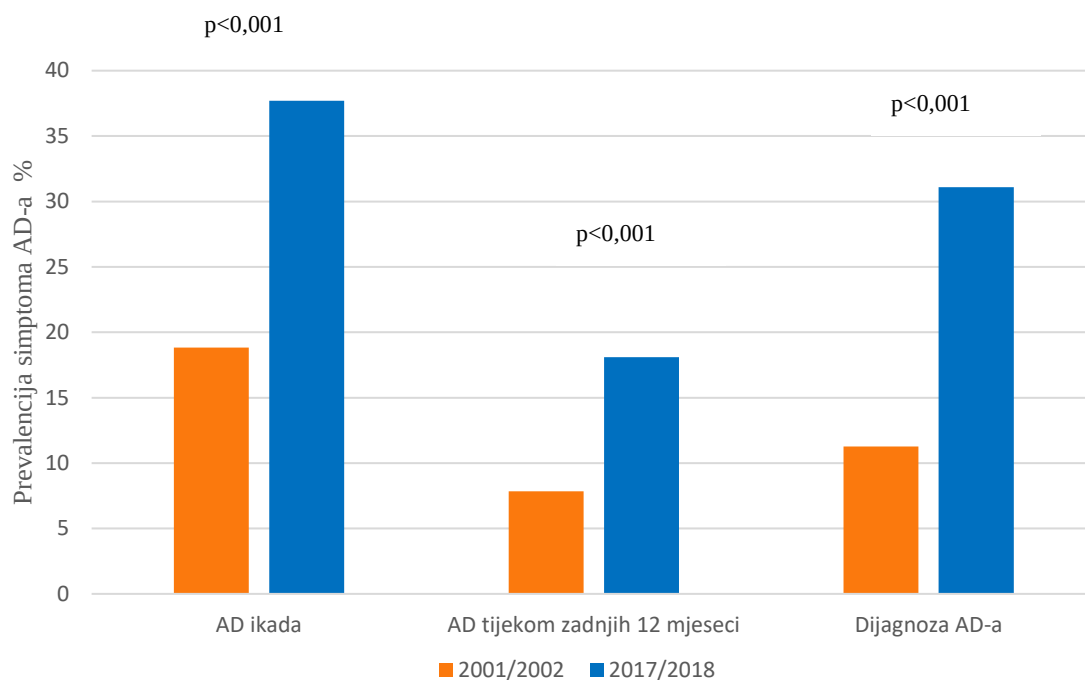
Slika 32. Usporedba prevalencija simptoma astme u djece Grada Zagreba u školskoj godini 2001./2002. i 2017./2018.

Prevalencija simptoma AR-a ikada u Gradu Zagrebu u školskoj godini 2017./2018. bila je 42,50%, AR-a tijekom posljednjih 12 mjeseci 35,70%, a dijagnoze AR-a 14,90%. U odnosu na prevalencije iz školske godine 2001./2002., uočen je značajan porast prevalencije AR-a (slika 33).



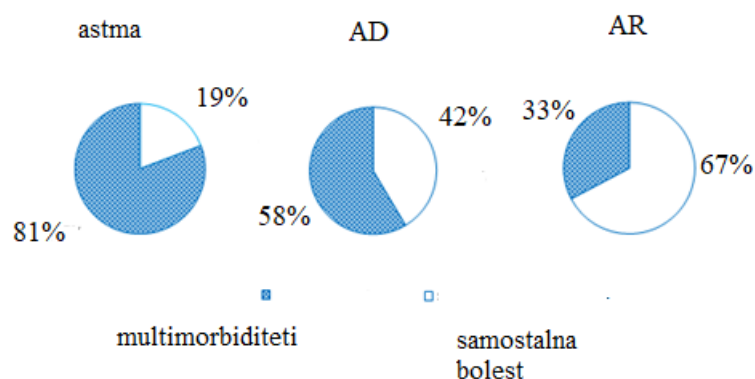
Slika 33. Usporedba prevalencija simptoma AR-a u djece Grada Zagreba u školskoj godini 2001./2002. i 2017./2018.

Prevalencija simptoma AD-a ikada u Gradu Zagrebu u školskoj godini 2017./2018. bila je 37,70%, AD-a tijekom posljednjih 12 mjeseci 18,10%, a dijagnoze AD-a 31,10%. U odnosu na prevalencije iz školske godine 2001./2002., uočen je značajan porast prevalencije AD-a (slika 34).



Slika 34. Usporedba prevalencija simptoma AD-a u djece Grada Zagreba u školskoj godini 2001./2002. i 2017./2018.

Analiza pojavnosti samostalnih (*engl. single disease*) i međusobno pridruženih alergijskih bolesti u populaciji školske djece Grada Zagreba u dobi 10 godina pokazala je da se AR najčešće javljao samostalno (u 67% slučajeva), dok su se AD u 52% slučajeva, te astma u 81% javljali udruženi s drugim alergijskim entitetima (slika 35).



Slika 35. Udio samostalnih alergijskih bolesti i alergijskih multimorbiditeta u astmi, AR-u i AD-u.

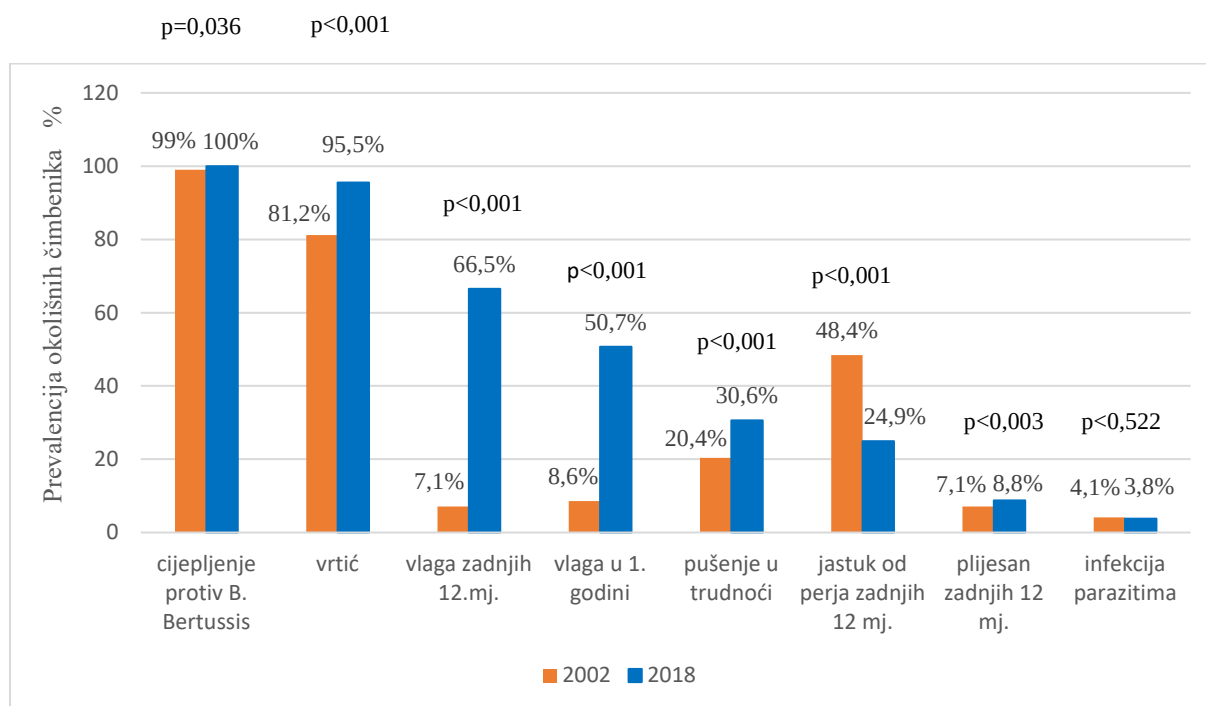
5.6.2. Alergijska senzibilizacija u Gradu Zagrebu u školskoj godini 2017./2018.

U Gradu Zagrebu kožnim ubodnim testom testirano je 208 djece iz dobi 6-13 godina. Od ukupno testiranih, 47% djece imalo je pozitivan kožni test na barem jedan aeroalergen. U usporedbi s istraživanjem iz 2001. godine, učestalost alergijske senzibilizacije bila je slična, no glavni senzibilizirajući alergen sada su bile trave i ambrozija, dok su u ranije istraživanju, to bile grinje.

5.6.3. Usporedba izloženosti nekim rizičnim čimbenicima u Gradu Zagrebu 2018. godine sa životnim okolnostima prije 16 godina

Nadalje je uspoređena učestalost izloženosti rizičnim čimbenicima koji su se u prvoj fazi studije u gradu Zagrebu iz školske godine 2001./2002., pokazali rizičnima ili protektivnima za razvoj alergijskih bolesti. U promatranom razdoblju, značajno je porasla učestalost cijepljenja protiv hripavca, polaćenja vrtića, prisustvo vlage u donovima tijekom posljednjih 12 mjeseci te

tijekom prve godine života, pušenja u trudnoći, te prisustva plijesni tijekom posljednjih 12 mjeseci, dok je zabilježena manja upotreba pernatih jastuka tijekom posljednjih 12 mjeseci (slika 36).



Slika 36. Usporedbna izloženosti nekim čimbenicima rizika u prvoj i drugoj ISAAC studiji u Gradu Zagrebu.

5.6.4. Povezanost okolišnih čimbenika i alergijskih simptoma

Nakon usporedbe prevalencije izloženosti rizičnim i protektivnim čimbenicima, provedena je logistička regresija kojom je analizirana povezanost okolišnih čimbenika iz tablice 34 i pojave alergijskih simptoma.

Logističkom regresijom nađena je pozitivna povezanost AR-a u majke i oca te života s psom tijekom posljednjih 12 mjeseci sa simptomima astme ikada. AR u majke te prisustvo plijesni u kućama, bili su čimbenici rizika za razvoj simptoma astme tijekom posljednjih 12 mjeseci. AR

u majke bio je čimbenik rizika za dijagnozu astme. Ostali čimbenici iz tablice 34 nisu bili značajni u ovoj regresijskoj analizi.

U regresijskom modelu za AR, AR u majke bio je povezan sa rizikom razvoja simptoma AR-a ikada, dok je život s mačkom tijekom posljednjih 12 mjeseci djelovao protektivno na simptome AR-a tijekom posljednjih 12 mjeseci. AR u majke i oca bili su čimbenici rizika za dijagnozu AR-a.

U regresijskom modelu za simptome AD-a, majčin AD i očev AR bili su povezani s rizikom razvoja AD-a ikada, kao i s dijagnozom astme. Nije nađena povezanost okolišnih čimbenika sa simptomima AD-a tijekom zadnjih 12 mjeseci. Regresijska analiza prikazana je u tablici 35.

Tablica 35. Povezanost pojedinih čimbenika naslijeđa i okoliša s alergijskim simptomima u poduzorku djece Grada Zagreba dobne skupine 10 godina.

	Piskanje u prsima ikada	Piskanje u prsima zadnjih 12 mj.	Dijagnoza astme	AR ikada	AR zadnjih 12 mj.	Dijagnoza AR-a	AD ikada	AD zadnjih 12 mj.	Dijagnoza AD-a
Astma u majke	OR 1,612 95% CI 0,448-5,803, p=0,465	OR 1,555, 95% CI 0,041-32,482, p=0,933	OR 8,909, 95% CI 0,698-113,636, p=0,092	OR 1,657, 95% CI 0,507-5,418 p=0,404	OR 1,488, 95% CI 0,102-21,621, p=0,771	OR 2,769, 95% CI 0,519-14,772 p=0,233	OR 0,637, 95% CI 0,178-2,283, p=0,489	OR 0,415, 95% CI 0,079-2,170, p=0,297	OR 1,152, 95% CI 0,347-3,824, p=0,817
AR u majke	OR 2,813, 95% CI 1,608-4,921, p=0,001	OR 4,167, 95% CI 1,284-13,527, p=0,018	OR 3,082, 95% CI 1,178-8,065, p=0,022	OR 1,689, 95% CI 1,018-2,803 p=0,043	OR 2,354, 95% CI 0,860-6,438 p=0,095	OR 2,371, 95% CI 1,257-4,473 p=0,008	OR 0,941, 95% CI 0,545-1,624, p=0,827	OR 1,068, 95% CI 0,4932,314, p=0,868	OR 1,327, 95% CI 0,775-2,273, p=0,303
AD u majke	OR 1,250, 95% CI 0,530-2,947, p=0,610	OR 0,483, 95% CI 0,038-6,211, p=0,577	OR 0,105, 95% CI 0,010-1,107, p=0,061	OR 0,987, 95% CI 0,461-2,112 p=0,973	OR 1,323, 95% CI 0,262-6,692 p=0,735	OR 0,418, 95% CI 0,118-1,481, p=0,177	OR 5,124, 95% CI 2,199-11,943, p=0,001	OR 1,922, 95% CI 0,749-4,93, p=0,174	OR 2,752, 95% CI 1,275-5,943, p=0,010
Astma u oca	OR 2,372, 95% CI 0,890-6,327, p=0,084	OR 0,516, 95% CI 0,053-5,069, p=0,570	OR 2,128, 95% CI 0,506-8,950, p=0,303	OR 1,559, 95% CI 0,645-3,767 p=0,324	OR 1,433, 95% CI 0,250-8,223, p=0,686	OR 1,744, 95% CI 0,572-5,315, p=0,328	OR 2,516, 95% CI 0,976-6,485, p=0,056	OR 0,748, 95% CI 0,205-2,734, p=0,661	OR 1,123, 95% CI 0,433-2,912, p=0,812
AR u oca	OR 2,527, 95% CI 1,338-4,773, p=0,004	OR 1,696, 95% CI 0,397-7,248, p=0,476	OR 5,595, 95% CI 2,068-15,132, p=0,001	OR 1,497, 95% CI 0,844-2,654, p=0,167	OR 1,477, 95% CI 0,512-4,257, p=0,470	OR 2,841, 95% CI 1,414-5,706, p=0,003	OR 1,983, 95% CI 1,087-3,617, p=0,026	OR 1,572, 95% CI 0,703-3,516, p=0,271	OR 2,095, 95% CI 1,159-3,787, p=0,014
AD u oca	OR 1,547, 95% CI 0,615-	OR 0,278, 95% CI 0,028-2,801,	OR 0,303, 95% CI 0,033-2,755,	OR 1,140, 95% CI 0,493-	OR 1,275, 95% CI	OR 1,188, 95% CI	OR 2,083, 95% CI	OR 2,894, 95% CI	OR 2,362, 95% CI

	3,892, p=0,354	p=0,277	p=0,289	2,633, p=0,759	0,282-5,770, p=0,752	0,429-3,289, p=0,740	0,849-5,108, p=0,109	0,848-9,878, p=0,090	0,993-5,622, p=0,052
Vrtić	OR ,317, 95% CI 0,686- 16,038, p=0,136	OR 1,098, 95% CI 0,043- 28,357, p=0,955	OR 0,420, 95% CI 0,070-2,525, p=0,343	OR 1,745, 95% CI 0,608- 5,004, p=0,300	OR 2,182, 95% CI 0,303- 15,710, p=0,439	OR 4,173, 95% CI 0,495-35,129, p=0,300	OR 3,033, 95% CI 0,898-10,245, p=0,074	OR 0,371, 95% CI 0,047-2,951, p=0,349	OR 1,724, 95% CI 0,515-5,768, p=0,377
Pas u kući u 1. godini	OR 0,834, 95% CI 0,351- 1,980, p=0,680	OR 7,548, 95% CI 0,989- 57,647, p=0,051	OR 3,455, 95% 0,988-12,079, p=0,052	OR 1,003, 95% CI 0,479- 2,100, p=0,994	OR 0,853, 95% CI 0,172-4,236, p=0,846	OR 0,550, 95% CI 0,171-1,776, p=0,318	OR 0,663, 95% CI 0,289-1,521, p=0,332	OR 2,312, 95% CI 0,524- 10,199, p=0,269	OR 1,001, 95% CI 0,436-2,299, p=0,998
Pas u kući zadnjih 12 mj.	OR 2,033, 95% CI 1,127- 3,667, p=0,018	OR 0,812, 95% CI 0,208-3,163, p=0,764	OR 1,961, 95% CI 0,682-5,639, p=0,211	OR 1,200, 95% CI 0,712- 2,021, p=0,493	OR 1,677, 95% CI 0,556-5,052, p=0,359	OR 1,441, 95% CI 0,707-2,937, p=0,315	OR 0,837, 95% CI 0,474-1,478, p=0,539	OR 1,545, 95% CI 0,604-3,95, p=0,364	OR 0,764, 95% CI 0,425-1,373, p=0,368
Mačka u kući u 1. godini	OR 0,525, 95% CI 0,165- 1,673, p=0,276	OR 12,273, 95% CI 0,823- 183,006, p=0,069	OR 0,883, 95% CI 0,148-5,259, p=0,892	OR 1,093, 95% CI 0,452- 2,640, p=0,844	OR 1,880, 95% CI 0,406-8,717, p=0,420	OR 1,635, 95% CI 0,481-5,561, p=0,431	OR 0,831, 95% CI 0,312-2,215, p=0,712	OR 0,520, 95% CI 0,081-3,345, p=0,491	OR 0,792, 95% CI 0,286-2,188, p=0,652
Mačka u kući zadnjih 12 mj.	OR 1,446, 95% CI 0,622- 3,362, p=0,392	OR 1,672, 95% CI 0,256- 10,931, p=0,592	OR 1,593, 95% CI 0,336-7,540, p=0,557	OR 0,737, 95% CI 0,350-1,550 p=0,421	OR 0,277, 95% CI 0,087-0,883, p=0,030	OR 0,892, 95% CI 0,307-2,59, p=0,833	OR 0,827, 95% CI 0,372-1,836, p=0,640	OR 1,500, 95% CI 0,412-5,462, p=0,539	OR 1,133, 95% CI 0,515-2,495, p=0,756
Pušenje u trudnoći	OR 1,253, 95% CI 0,743- 2,112, p=0,398	OR 0,805, 95% CI 0,207-3,137, p=0,755	OR 0,718, 95% CI 0,244-2,114, p=0,548	OR 1,235, 95% CI 0,799- 1,910, p=0,343	OR 1,584, 95% CI 0,659-3,806, p=0,304	OR 1,511, 95% CI 0,816-2,797, p=0,189	OR 0,934, 95% CI 0,586-1,486, p=0,772	OR 1,228, 95% CI 0,590-2,557, p=0,583	OR 1,073, 95% CI 0,665-1,729, p=0,773
Vlaga u 1. godini	OR 0,672, 95% CI 0,368- 1,226, p=0,195	OR 3,734, 95% CI 0,877- 15,903, p=0,075	OR 1,351, 95% CI 0,417-4,379, p=0,616	OR 1,034, 95% CI 0,636- 1,678, p=0,894	OR 1,015, 95% CI 0,409-2,524, p=0,974	OR 1,071, 95% CI 0,532-2,158, p=0,847	OR 1,314, 95% CI 0,780-2,213, p=0,304	OR 0,866, 95% CI 0,401-1,968, p=0,713	OR 0,942, 95% CI 0,554-1,602, p=0,827
Vlaga zadnjih 12 mj.	OR 0,723, 95% CI 0,394- 1,329, p=0,297	OR 2,185, 95% CI 0,496-9,628, p=0,302	OR 0,649, 95% CI 0,201-2,101, p=0,471	OR 1,106, 95% CI 0,660- 1,854, p=0,703	OR 2,220, 95% CI 0,866-5,688, p=0,097	OR 1,063, 95% CI 0,503-2,245, p=0,873	OR 0,748, 95% CI 0,429-1,306, p=0,307	OR 1,372, 95% CI 0,595-3,163, p=0,458	OR 0,981, 95% CI 0,556-1,733, p=0,949
Plijesan u 1. godini	OR 0,889, 95% CI 0,333- 2,376, p=0,814	OR 14,505, 95% CI 1,076- 195,524, p=0,044	OR 1,162, 95% CI 0,166-8-148, p=0,880	OR 1,098, 95% CI 0,455- 2,651, p=0,836	OR 3,818, 95% CI 0,470- 31,025, p=0,210	OR 1,909, 95% CI 0,542-6,722, p=0,314	OR 1,242, 95% CI 0,486-3,173, p=0,651	OR 0,315, 95% CI 0,072-1,374, p=0,124	OR 0,677, 95 %CI 0,245- 1,869, p=0,451
Plijesan zadnjih 12 mj.	OR 1,242, 95% CI 0,448- 3,444, p=0,667	OR 2,481, 95% 0,280-21,998, p=0,414	OR 1,194, 95% CI 0,189-7,523, p= 0,851	OR 0,908, 95% CI 0,400- 2,063, p=0,818	OR 0,507, 95% CI 0,109-2,349, p=0,385	OR 0,402, 95% CI 0,106-1,529, p=0,181	OR 1,215, 95% CI 0,519-2,846, p=0,654	OR 3,067, 95% CI 0,818- 11,491, p=0,096	OR 1,609, 95% CI 0,672-3,851, p=0,286

6. Rasprava

Alergijske bolesti smatraju se bolestima zapadne civilizacije, a predviđanja kako će uskoro svaki drugi Europljanin razviti neki od alergijskih entiteta, svrstala su ova oboljenja među tri prioriteta Svjetske zdravstvene organizacije za razvoj preventivnih strategija (181). Među mnogobrojnim studijama usmjerenima na zaštitnu ulogu okoliša u prevenciji alergijskih bolesti, najkonzistentniji su rezultati istraživanja ruralnih područja, iako mehanizmi zaštite nisu u potpunosti jasni (145-149). U ovom su presječnom istraživanju uspoređivane prevalencije simptoma astme, AR-a, AD-a i njihove kliničke ekspresije, u djece koja su odrastala u ruralnom, biološki raznolikom području PPLP, te u urbanom području Grada Zagreba. Cilj je istraživanja bio istražiti učestalost alergijskih bolesti kao i njihovu povezanost s rizičnim i protektivnim čimbenicima urbanog i ruralnog područja naše genotipske populacije, o čemu u literaturi nema podataka (166-175). Drugi je važan cilj disertacije bio utvrditi vremenske trendove u prevalenciji alergijskih simptoma u školske djece Grada Zagreba tijekom 16-godišnjeg razdoblja. Ovo je ujedno i prva studija u RH koja je uspoređivala prevalencije alergijskih simptoma u urbanom i ruralnom području, kao i prva studija vremenskih trendova u epidemiologiji alergijskih bolesti analitičkog tipa (166-175).

Istraživanje je potvrdilo našu hipotezu o zaštitnoj ulozi ruralnog okoliša PPLP u razvoju alergijskih simptoma, a zaštitni učinak je bio izraženiji za simptome AD-a i AR-a u usporedbi sa simptomima astme, što je i rezultat studije seoskog života u Alpama-GABRIELA (146). Između dviju regija, Grada Zagreba i PPLP, u našem su istraživanju zabilježene i značajne demografske razlike, kao i razlike u izloženosti nekim okolišnim čimbenicima i osobitostima životnog stila. Pojedine razlike bile su očekivane, poput starije dobi roditelja i njihovog duljeg školovanja u Gradu Zagrebu. Značajno više djece u PPLP živi i živjelo je tijekom prve godine života s mačkom, psom i drugim krznanim životinjama, a zabilježen je i veći broj braće i sestara

u obiteljima. U Gradu Zagrebu, zabilježena je i veća učestalost atopije u roditelja, što se očitovalo višom prevalencijom astme u očeva i AD-a u majki. U kućanstvima u PPLP, značajno su češće u prvoj godini života djeteta, kao i u sadašnjosti, korišteni drvo, ugljen i plin za grijanje i kuhanje, jastuci od perja tijekom prve godine života i u sadašnjosti, a u kućanstvima ispitanici češće imaju tepihe. Navedene osobitosti mogu se objasniti nižim ekonomskim stupnjem razvoja, kao i sklonošću tradicionalnom stilu života ruralnog područja (179, 182). U Gradu Zagrebu, djeca su češće pohađala jaslice i vrtić, što je skladu s većim stupnjem nezaposlenosti u ruralnom području, kao i većem udjelu domaćinstava u kojima žive višegeneracijske obitelji (179). Međutim, u PPLP zabilježena je i viša prevalencija nekih nepovoljnih čimbenika, poput više prevalencije pušenja članova obitelji te pušenja majki tijekom trudnoće i prve godine života djeteta, kraćeg dojenja, te češće konzumacije gaziranih pića. Opažene razlike u učestalosti pušenja, dojenja i konzumaciji gaziranih pića u naših ispitanika, mogu se objasniti razlikama u stupnju obrazovanja roditelja između dviju regija. Drugi su mogući razlog i socioekonomske promjene, koje sve više zahvaćaju i seoska područja, u smislu prihvaćanja modernog načina života (179, 182, 183).

U daljnjoj raspravi, rezultati će se analizirati zasebno za svaki alergijski entitet, a zatim će se analizirati vremenski trendovi u Gradu Zagrebu tijekom 16-godišnjeg razdoblja.

6.1. Učestalost simptoma astme

Ovo istraživanje pokazalo je nisku do umjerenu prevalenciju dijagnosticirane astme (7,7; 7,2%), kao i simptoma astme tijekom posljednjih 12 mjeseci (7,7; 7,2%) u oba istraživana područja. Prevalencija piskanja u prsima ikada tijekom života, bila je očekivano viša (>20%) u odnosu na druge dvije varijable vezane uz simptome astme. Unutar potonje, dio bolesnika je zacijelo imao prolazno virusno piskanje u prsima, koje doživi i do 40% djece iz opće populacije (75, 76). Prevalencija simptoma astme tijekom posljednjih 12 mjeseci, kao i dijagnosticirane astme u Gradu Zagrebu, usporediva je s gradovima drugih srednjoeuropskih zemalja, poput

Budimpešte i Katovica, te pripada rangu II prema ISAAC klasifikaciji (I <5%; II 5 do <10%; III 10 do <20%; IV $\geq$ 20%) (3). Navedena su istraživanja, kao i naše istraživanje, provedena pomoću ISAAC upitnika (72-74). U Katovicama je 2019. godine prevalencija piskanja u prsima ikada bila 20,8%, piskanja u prsima tijekom posljednjih 12 mjeseci 7,2%, a dijagnosticirane astme 7,3%, dok je prevalencija dijagnosticirane astme u Budimpešti 2020. godine bila 6,5%, što je sukladno našim rezultatima (72-74). Rezultati dobiveni za ruralno područje PPLP, slični su onima dobivenima u ruralnim područjima Ukrajine (7,3%) i Bjelorusije (8,1%) (72). Život u ruralnom okolišu PPLP je u našem istraživanju u najstarijoj dobnoj skupini bio neovisni čimbenik povezan s nižim rizikom dijagnoze astme, kao i trenutne aktivnosti bolesti u odnosu na djecu Grada Zagreba, što u mlađim dobnim skupinama nije dokazano. Zaštitna uloga ruralnog okoliša u razvoju astme nađena je u mnogim istraživanjima (144-149, 182), iako postoje i oprečni rezultati (183,184). SAFFA studija urbanog i ruralnog područja Afrike, dokazala je nižu prevalenciju simptoma astme u ruralnom (1%) u odnosu na urbano područje (9%) (185). Nadalje, studija među adolescentima u urbanom i ruralnom području Argentine dokazala je zaštitnu ulogu trenutnog života u ruralnom području, (OR=0,15, 95% CI 0,03-0,81), kao i života u ruralnom području u trajanju od barem pet godina (OR=0,32, 95% CI 0,12-0,84) na trenutnu aktivnost astme (148), što je sukladno i našim rezultatima, prema kojima su adolescenti u PPLP imali nižu trenutnu aktivnost bolesti u usporedbi s urbanim područjem. Također je proveden niz velikih multicentričnih studija među djecom koja odrastaju u seoskim domaćinstvima ruralnih područja Alpi (145-147). Navedena se istraživanja u odnosu na naše istraživanje razlikuju po tome što su analizirala zasebno ruralni život te ruralni život na tradicionalnim seoskim gospodarstvima, a dodatne poduzorke su činili ispitanici s manjim ili većim stupnjem ekspozicije raznovrsnim domaćim životinjama (145-147). U studiji PARSIFAL, koja je uključila 14 893 djece Austrije, Njemačke, Švicarske, Nizozemske i Švedske, tradicionalni život u seoskim domaćinstvima bio je povezan s nižim omjerima izgleda

za razvoj simptoma astme tijekom posljednjih 12 mjeseci, kao i dijagnoze astme (145). Ipak, u toj je multicentričnoj studiji među pojedinim zemljama najkonzistentnija zaštitna uloga ruralnog okoliša dokazana za razvoj AR-a i alergijske senzibilizacije, a manje je konzistentna bila za astmu (145). Studija GABRIELA dokazala je niže omjere šansi za razvoj svih simptoma astme u ruralnom području (trenutni simptomi astme, atopijsko i neatopijsko piskanje u prsima te teška egzacerbacija astme), no navedeni je učinak ponajviše ovisio o intenzitetu kontakta s domaćim životinjama i sudjelovanju djece u poljoprivrednim poslovima (146). Kako su u PPLP gospodarstva organizirana na način da su područja ispaše stoke udaljena od kućanstava, to je mogući uzrok da je zaštitni utjecaj ruralnog okoliša na simptome astme u našoj studiji dokazan samo u najstarijoj dobnoj skupini. Dodatno, u nekim su europskim studijama zabilježeni trendovi gubitka razlika u obolijevanju od astme između urbanog i ruralnog područja (183, 184). Na Cipru je primjerice tijekom razdoblja od osam godina, došlo do dramatičnijeg rasta obolijevanja od astme u ruralnim, u odnosu na urbana područja, kao i do smanjenja razlika u prevalencijama oboljelih između ta dva područja (184). U Poljskoj su djeca ruralnih područja imala niži rizik razvoja alergijske senzibilizacije i sveukupnog obolijevanja od alergijskih bolesti, ali ne i od pojedinačnih alergijskih entiteta (186). Navedeni su se rezultati tumačili socioekonomskim promjenama koje su zahvatile ruralna područja Poljske nakon pristupanja te zemlje Europskoj Uniji (EU), što se očituje ponajprije u smanjenju izloženosti stanovništva domaćim životinjama (183, 186). Iako nije poznato jesu li socioekonomske promjene nakon ulaska RH u EU uzrokovale slične promjene u selima PPLP, češća konzumacija gaziranih pića, pušenje, kraće dojenje, kao i niska prevalencija života s drugim životinjama izuzev mačke i psa, pokazatelji su usvajanja modernih životnih stilova u tom području. U prilog mogućoj ulozi promjena životnoga stila u etiologiji astme u PPLP govori i činjenica da je ruralni okoliš imao zaštitni učinak u najstarijoj dobnoj skupini, dok u mlađim dobnim skupinama, taj učinak nije bio vidljiv.

U Gradu Zagrebu su djeca tijekom 12-mjesečnog razdoblja češće bila hospitalizirana zbog simptoma astme u odnosu na djecu PPLP, što govori u prilog težoj kliničkoj slici u toj skupini djece, koja se očituje češćim i težim egzacerbacijama bolesti. U prilog težoj kliničkoj slici astme u urbanim područjima govore i podaci iz literature. U studiji Marfortta i sur., predškolska djeca koja žive u gradovima imala su viši rizik rane pojave sipnje, kao i viši prediktivni indeks astme (187). Prema istraživanju Lawsons i sur., koje je također dokazalo urbano-ruralni gradijent u učestalosti simptoma astme, u urbanom su području djeca češće izbivala iz škole zbog simptoma astme (182). Nadalje, tijekom jednogodišnjeg praćenja djece s astmom u ruralnom području Kolumbije, autori su zamijetili manju potrebu za salbutamolom, manje posjeta hitnoj službi te prosječno bolje nalaze plućne funkcije u usporedbi s urbanim područjem (149).

Konačno, naši rezultati govore u prilog dobroj medicinskoj skrbi za oboljele oba područja. Naime, učestalost posjeta liječniku i liječniku specijalistu zbog simptoma astme bile su niske (6-9%), a posjete hitnoj službi izrazito niske (<1%), čime se može isključiti utjecaj kvalitete skrbi za bolesnike na dobivene rezultate (73). S obzirom na prevalenciju simptoma bolesti i dijagnosticirane astme u našem istraživanju, možemo zaključiti da se u oba istraživana područja astma dijagnosticirala s adekvatnom učestalošću, što je u suprotnosti s rezultatima studije BUPAS, u kojoj je nađena niska prevalencija dijagnosticirane astme u odnosu na prevalenciju simptoma bolesti i u urbanim, i u ruralnim područjima (73). S ciljem razmišljanja uočenih epidemioloških pokazatelja, kao i identifikacije potencijalno modificirajućih okolišnih čimbenika, ovom je istraživanju provedena i analiza povezanosti mnogobrojnih čimbenika okoliša i simptoma astme, posebno za urbano, a posebno za ruralno područje.

6.1.1. Utjecaj perinatalnih čimbenika i čimbenika ranog razvoja na razvoj simptoma astme

U PPLP, djeca su rjeđe pohađala vrtić u odnosu na djecu Grada Zagreba, no u toj je ruralnoj populaciji, pohađanje vrtića bilo čimbenik rizika za pojavu piskanja u prsima tijekom života djeteta. Prema higijenskoj hipotezi, navedeni se čimbenik smatra protektivnim u razvoju atopije, uslijed kontakta nezrelog imunološkog sustava s brojnim mikroorganizmima iz okoline (188). Naime, tijekom rane dojenačke dobi, imunološki odgovor fiziološki je usmjeren prema Th2 imunološkom obrascu, a kontakt s mikroorganizmima (virusi, bakterije), koji potiču Th1 odgovor, smatra se ključnim u uspostavi neatopijskog imunološkog odgovora (95). No, slično kao i u našem istraživanju, u radu objavljenom 2018. godine, pohađanje vrtića bilo je povezano s piskanjem u prsima u djece do dobi od 6 godina (189). Jedno od mogućih objašnjenja uočene povezanosti jest izloženost vrtićke djece respiratornim virusima, od kojih su posebice rinovirusi povezani sa sipnjom (128). U Gradu Zagrebu nije nađena statistički značajna povezanost ovog čimbenika s pojavom piskanja u prsima, što se može objasniti podatkom da su djeca u Gradu Zagrebu češće dojena, a upravo je dojenje u logističkoj regresiji bilo čimbenik koji je djelovao protektivno na pojavu piskanja u prsima ikada tijekom života. Složeni zaštitni mehanizmi dojenja uključuju epigenetiku, modulaciju crijevne mikrobiote, stimulaciju rasta pluća te poticanje maturacije imunološkog sustava (143, 167, 190). U metaanalizi 42 studije objavljenoj 2021. godine, dojenje je bilo povezano s nižim rizikom obolijevanja od astme čak i u djece u dobi od sedam godina (191). Dojenje smanjuje rizik razvoja astme i u rizičnim kohortama, primjerice u djece izložene antibioticima, te u one s pozitivnom obiteljskom anamnezom astme (192). I u PPLP, učinak dojenja je bio protektivan, no nije dosegao razinu statističke značajnosti. Navedena razlika dobivena za urbano i ruralo područje može biti posljedica činjenice da su u Gradu Zagrebu djeca dulje dojena.

U PPLP djeca su češće bila izložena duhanskom dimu tijekom trudnoće, u prvoj godini života djeteta te u sadašnjosti. Prevalencija izloženosti duhanskom dimu bila je visoka i u Gradu Zagrebu (>20%). Međutim, u Gradu Zagrebu je dokazan značajan rizični utjecaj pušenja majki tijekom prve godine života djeteta za razvoj piskanja u prsima tijekom života djeteta, što je u skladu s podacima iz literature, koji ukazuju na značajnu patogenetsku ulogu duhanskog dima u razvoju astme (80-82, 85). Mehanizmi djelovanja duhanskog dima dominantno su epigenetski (80, 85). Tako je ekspozicija duhanskom dimu kao posljedicu pušenja majke povezana s deregulacijom JUN 2 kinaze, dovodeći do smanjenja plućne funkcije (82). U studiji SAFFA, koja je ispitala rizične čimbenike alergijskih bolesti u urbanom i ruralnom okolišu, također je uočena povezanost izloženosti duhanskom dimu i pojave astme u urbanom području (185). Nadalje, prema velikoj metaanalizi objavljenoj 2012. godine, postnatalna ekspozicija duhanskom dimu kao posljedicu majčinog pušenja, povezana je s naj snažnijim rizikom pojave piskanja u prsima u djeteta, i to u djece mlađe od 2 godine (OR = 1,70, 95% CI = 1,24–2,35), one u dobi 3-4 godine (OR = 1,65, 95% CI = 1,20–2,68), kao i u starije djece (5-18 godina) (OR = 1,18, 95% CI = 0,99–1,40) (193), što je u skladu i s našim rezultatima u kojima je rizičan učinak pasivnog pušenja vidljiv sve do školske dobi. Značajan utjecaj izloženosti duhanskom dimu u Gradu Zagrebu, koji nije dokazan za PPLP, najvjerojatnije je bio posredovan istodobnim djelovanjem i drugih nepovoljnih čimbenika iz okoliša, poput većeg stupnja onečišćenja zraka urbanog područja. Slične razlike u značaju pojedinih čimbenika okoliša u urbanom i ruralnom području bile su rezultat i SAFFA studije iz 2019. godine, koja je analizirala čimbenik okoliša u ruralnom i urbanom području Afrike (185). Autori te studije ponudili su objašnjenje kako je moguće da multipli okolišni čimbenici ruralnog okoliša (ponajprije raznolikost mikrobioma) imaju značajan epigenetski protektivni učinak u razvoju alergijskih bolesti i time neutraliziraju pojedine rizične čimbenike iz okoliša, dok u urbanom području oni rizični postaju još značajniji (185). S druge strane, u ruralnom okolišu

brojni protektivni mehanizmi okoliša neutraliziraju ulogu svakog pojedinačnog čimbenika, i kao samostalni čimbenici više nisu relevantni (185).

U Gradu Zagrebu, prisustvo starijeg brata i sestre bili su povezani s nižim rizikom razvoja piskanja u prsima ikada tijekom života, što je u skladu s higijenskom hipotezom i ISAAC studijama, prema kojoj je veličina obitelji obrnuto proporcionalna riziku razvoja astme (167, 188). Iako su djeca u PPLP češće živjela u većim obiteljima, u njih nije dokazana značajnost ovog čimbenika na pojavu simptoma astme, ali jest zajedničkog korištenja spavaćih soba s drugim ukućanima, što je također u skladu s higijenskom hipotezom (188). Prema higijenskoj hipotezi, izloženost parazitima smatra se također protektivnim u razvoju alergijskih bolesti (188). No, prema našoj studiji, djeca koja nisu preboljela crijevnu infekciju parazitima u Gradu Zagrebu imala su niži rizik razvoja sipnje tijekom posljednjih 12 mjeseci. Prema rezultatima SAFFA studije, djeca koja su primala antiparazitarnu terapiju, također su imala niži rizik razvoja alergijskih bolesti (185). S obzirom na nisku učestalost parazitarne infekcije i manji broj ispitanika u PPLP, značajnost ovog čimbenika u tom području nije dokazana. U PPLP je infekcija *B. pertussis* bila čimbenik rizika za razvoj simptoma astme. I literaturni podatci ukazuju na tu povezanost. Naime, prevalencija hripavca u SAD-u rasla je usporedo s porastom prevalencije alergijskih bolesti, a toksini *B. pertussis* značajni su adjuvanti u različitim modelima alergijskih bolesti (194). Dodatno, u ranijoj ISAAC studiji u Gradu Zagrebu iz 2002. godine, infekcija *B. pertussis* bila je čimbenik rizika za razvoj alergijskih bolesti u cjelini, a cijepljenje čimbenik zaštite (167). Kako naši novi podatci ukazuju na porast učestalosti cijepljenja protiv *B. pertussis* u Gradu Zagrebu, taj je čimbenik mogao utjecati na rezultat da u ovom ponovljenom istraživanju u Gradu Zagrebu nije dokazana rizična uloga ove infekcije u razvoju simptoma astme.

6.1.2. Utjecaj izloženosti životinjama na razvoj astme

Zaštitni učinak ruralnih područja u razvoju alergijskih bolesti, povezuje se upravo s izloženošću domaćim životinjama, posebice kravama i njihovim staništima (3, 4, 46, 147, 182). U studiji GABRIELA, dokazana je zaštitna uloga izloženosti kravama u razvoju simptoma astme i to s omjerom izgleda OR 0,84, 95% CI 0,69-1,03, a on je bio još izraženiji u slučaju da su djeca sudjelovala u poljoprivrednim poslovima i kultivaciji (OR 0,79), boravila u staništima životinja i konzumirala nepasterizirano svježe mlijeko (146). Opisani zaštitni učinak dokazan je za sve varijable vezane uz simptome astme, uključujući i atopijsko i neatopijsko piskanje u prsima (146). Suprotno tomu, izloženost alergenima mačke i psa nije bila povezana niti s protektivnim niti sa zaštitnim djelovanjem u ovom području (146). Nije u potpunosti jasno je li protektivni učinak izloženosti kravama i njihovim staništima posredovan imunomodulatornim učinkom alergena, koji ovisi o dobi djeteta i količini alergeničnih čestica, ili pak životinje na krznu prenose raznoliki mikrobiom iz vanjskog okoliša (46, 146, 195). Kako je u našem istraživanju učestalost kontakta s drugim životinjama izuzev mačke i psa bila niska (kontakt sa životinjama s farme 27%, a s drugim životinjama 5%), nije dokazana njihova povezanost sa simptomima astme u ruralnom području. Navedena povezanost nije dokazana za simptome astme niti u studiji ruralnih područja u Argentini iz 2017. godine, koja je, kao i naša studija, koristeći sličnu metodologiju, unatoč tomu dokazala postojanje urbano-ruralnog gradijenta u učestalosti simptoma astme (182). U ruralne djece PPLP, kontakt s mačkom tijekom prve godine te život s psom tijekom posljednjih 12 mjeseci bili su zaštitni čimbenici povezani s nižim rizikom razvoja piskanja u prsima ikada tijekom života. Međutim, život s psom u prvoj godini života bio je povezan s rizikom dijagnoze astme. Prema velikoj metaanalizi iz 2021. godine (196), izloženost alergenima mačaka češće se povezuje sa zaštitnim učinkom na razvoj alergijskih bolesti u odnosu na izloženost alergenima psa (196), što je u skladu i s našim rezultatima. Alergeni mačaka imaju posebna svojstva, koja se očituju u indukciji protektivnih

IgG4 molekula u osoba koje su s njima u kontaktu, a postoje i dokazi da je ta tolerancija trajna (197, 198). Vezano uz izloženost psima, nedavna metaanaliza, objavljena 2020. godine, zabilježila je protektivnu ulogu ekspozicije psima u razvoju simptoma astme, no samo u rodnim kohortama, a ne i u istraživanju među adolescentima (199). S druge strane, studija objavljena u Švedskoj 2016. godine, koja je pratila predškolsku i školsku djecu rođenu između 2001. i 2010. godine, dokazala je zaštitni učinak izloženosti alergenima psa na pojavu astme tijekom prve godine života u školske djece i djece starije od tri godine, ali ne i u mlađe djece (200). Smatra se da protektivni učinak izloženosti alergenima psa ovisi i o broju pasa, njihovom spolu, kao i periodu izloženosti i količini alergena, o čemu u našoj studiji ne možemo zaključivati (201, 202). Dodatno, istraživanja uloge alergena kućnih ljubimaca u ruralnim područjima ukazuju na to da je zaštitni učinak izloženosti alergenima psa značajan tek uz izloženost drugim domaćim životinjama, a prema studiji GABRIELA, ta ekspozicija mora biti redovita (203). S obzirom na to da su život i izloženost drugim životinjama, izuzev mačke i psa, u PPLP tijekom posljednjih 12 mjeseci, kao i u prvoj godini života bile niske, moguće je da je to jedan od razloga izostanka očekivanog konzistentnog zaštitnog učinka izloženosti mačkama i psima na simptome astme u ovoj analizi. Ipak, izloženost mačkama tijekom prve godine života, koja je u ruralnom području bila češća u odnosu na urbano područje, možemo smatrati relevantnim čimbenikom ruralnog okoliša u uočenoj zaštiti u razvoju simptoma astme. Potrebno je napomenuti i da svjetska literatura o utjecaju ovog čimbenika okoliša na simptome astme pruža oprečne rezultate, pa čak i na razini interakcija okoliša i polimorfizama gena (203, 204). Naime, u populaciji studije Alergija i endotoksini (ALEX, od engl. *Allergy and Endotoxin*), nađena je obrnuta povezanost izloženosti kravama i njihovim staništima sa simptomima astme, no studija nije uspjela pronaći povezanost ovih okolišnih čimbenika sa SNP do danas poznatih glavnih gena kandidata uključenih u patogenezu astme (204). U Gradu Zagrebu, kontakt sa životinjama je bio povezan s rizičnim učinkom na razvoj simptoma astme, izuzev kontakta s ostalim životinjama u prvoj

godini života. Ovaj rezultat našim istraživanjem nije moguće u potpunosti objasniti, te se on djelomično razlikuju od rezultata novijih studija izloženosti životinjama u urbanom okolišu (98, 204). No, kako su ove studije dominantno prospektivnog tipa, njihovi rezultati nisu u potpunosti usporedivi s našim rezultatima. Prema studiji Astme u urbanom okolišu (*od engl. The Urban Environment and Childhood Asthma, URECA*), izloženost alergenima mačke, miša i žohara tijekom prve 3 godine života u visokorizičnim urbanim kohortama djelovala je protektivno na razvoj simptoma astme do dobi 7 godina, a koncentracija alergena u kućanstvima bila je obrnuto proporcionalna s rizikom razvoja astme (98). U urbanim sredinama protektivni učinak kontakta s kućnim ljubimcima vidljiv je i u djece neopterećene obiteljskom anamnezom atopije (204). No, prema ranijoj globalnoj ISAAC studiji, izloženost alergenima mačke i psa bila je povezana s rizikom razvoja astmatskih simptoma (3). Takav dizajn istraživanja, kakav je i naše studije, ostavlja mogućnost da su obitelji s pozitivnom obiteljskom anamnezom alergije i astme namjerno izbjegavale izloženost kućnim ljubimcima, što se pogrešno može shvatiti kao pozitivna povezanost (3). Stoga su potrebna daljnja prospektivna istraživanja kako bi se rasvijetlila uloga ovog okolišnog čimbenika u našoj populaciji.

6.1.3. Utjecaj čimbenika unutarnjeg okoliša na simptome astme

Prisustvo vlage u domaćinstvima Grada Zagreba bilo je prisutno u značajno većem broju domaćinstava u usporedbi s domaćinstvima PPLP. Međutim, i u PPLP i u Gradu Zagrebu, izloženost plijesnima bila je rizični čimbenik za simptome astme ikada tijekom života, što je u skladu s brojnim literaturnim podacima (101-104), i u suprotnošću s onim istraživanjima koja upućuju na imunomodulatornu i zaštitnu ulogu plijesni (205). Metaanaliza Tischera i sur. iz 2011. godine (101), koja je uključila djecu iz osam europskih rodni kohorti dokazala je da je ekspozicija vlazi i/ili plijesni tijekom prve dvije godine života povezana s rizikom razvoja astme u djece do druge godine života, ali i u školske djece (6-8 godina: OR, 1,09; 95% CI 0,90-1,32, 3-10 godina: OR 1,10; 95% CI 0,90-1,34), što je i okvirna dob naših ispitanika. U švedskoj

rodnoj kohorti objavljenoj 2017. godine, prisustvo vlage i plijesni u dojenčadi u dobi dva mjeseca, bilo je čimbenik rizika za razvoj astme sve do dobi 16 godina, a posebice perzistentne astme (102). Rizični učinak izloženosti plijesni ovisan je i o količini plijesni prisutne u kućanstvu (103).

U PPLP su prisustvo tepiha i jastuka u domovima bili povezani s nižim rizikom astme, što se može objasniti rezultatima drugih istraživača koji su pokazali da je pokućstvo u ruralnim područjima bogato endotoksinima (205). Korištenje električne struje za kuhanje bilo je u PPLP čimbenik rizika za razvoj simptoma astme, što se smatra osobitošću zapadnog načina života (185). I prema rezultatima SAFFA studije, ovaj je izvor energije bio čimbenik rizika za razvoj simptoma astme, ali samo u urbanom području (185). Međutim, u toj je studiji učestalost korištenja električne energije u ruralnom području bila znatno manja u odnosu na naše istraživanje, pa rezultati nisu u potpunosti usporedivi (185). Dijeljenje spavaće sobe s drugim ukućanima u PPLP pokazalo se protektivnim u razvoju simptoma astme tijekom posljednjih 12 mjeseci, što je u skladu s higijenskom hipotezom, prema kojoj se smatra da su ta djeca izložena raznolikijem mikrobiomu (188). Međutim, istraživanje Luijka i sur. iz 2014. godine pokazalo je rizičnu ulogu ovakve organizacije života (206). Naime, dijeljenje kreveta i spavaćih soba s drugim ukućanima do druge godine života prema ovom je prospektivnom istraživanju bilo povezano s rizikom pojave piskanja u prsima i astme u djece do dobi šest godina (206).

6.1.4. Uloga onečišćenja zraka u razvoju simptoma astme

Onečišćenje zraka je čimbenik koji dovodi do slabije kontrole astme mehanizmima oksidativnog stresa, ali i direktnom stimulacijom proinflammatoryh citokina. Smatra se da je onečišćenje zraka uključeno i u samu patogenezu astme (111-115). Ekspozicija ozonu primjerice povećava bronhalnu hiperreaktivnost (111), a NO₂ proinflammatory odgovor u plućima (112). Između PPLP i Grada Zagreba, zabilježen je jasan gradijent u koncentraciji NO₂, s višim koncentracijama u Gradu Zagrebu, što je moglo utjecati na viši rizik dijagnoze astme i piskanja

u prsima, kao i na višu prevalenciju hospitalizacije zbog pogoršanja astme u urbanom području. U skladu s navedenim objašnjenjem su i rezultati Krmpotić i sur. iz 2011. godine, koji su pokazali kako je porast koncentracije dušikovog dioksida bio povezan s rizikom hospitalizacije u Gradu Zagrebu među odraslom populacijom, i to s omjerom rizika 1,22, a učinak onečišćenja zraka pojavio se s odgodom od nekoliko dana (207).

6.1.5. Povezanost načina prehrane sa simptomima astme

Istraživanja pokazuju da je mediteranski način prehrane povezan s nižim rizikom razvoja astme, što obuhvaća teoriju o ulozi lipida te teoriju o ulozi antioksidansa u prevenciji alergijskih bolesti (208). S druge strane, posebice se štetnima smatraju krajnji proizvodi glikacije, koji nastaju metaboliziranjem brze hrane životinjskog porijekla i njihovim vezanjem za jednostavne šećere (130). Oni imaju važnu ulogu u patogenezi astme, budući da su receptori za AGE važni medijatori Th2 imunološkog odgovora, ali i neutrofilne upale u nealergijskoj astmi (130). U ovom su istraživanju djeca u PPLP češće konzumirala meso, ribu, voćne sokove i gazirana pića, dok su u Gradu Zagrebu djeca značajno češće konzumirala kuhano zeleno povrće. I u studiji SAFFA nađene su slične razlike između urbanog i ruralnog područja, a objašnjene su socioekonomskim razlikama, kao i razlikama u stupnju obrazovanja roditelja (185). Konzumacija mesa je u PPLP bila povezana s nižim rizikom simptoma astme. Umjerena konzumacija mesa prema literaturi se ne povezuje s rizikom razvoja astme u djece, dok je nebalansirana prehrana izrazito bogata konzumacijom mesa dokazani čimbenik rizika (209). Unatoč podacima iz literature, prema kojima se konzumacija ribe povezuje s protektivnim djelovanjem u razvoju astme (208), u ovom istraživanju ta povezanost nije dokazana. U Gradu Zagrebu, konzumacija sirovog zelenog povrća, bila je čimbenik koji pospješuje kontrolu trenutne aktivnosti bolesti, što je dokazano i u drugim studijama (210-212). U metaanalizi Seyedrezazadeh i sur. koja je uključila 23 studije u djece i odraslih, povećani dnevni unos voća i povrća bio je značajno povezan sa smanjenjem rizika razvoja astme za 12-16% (210).

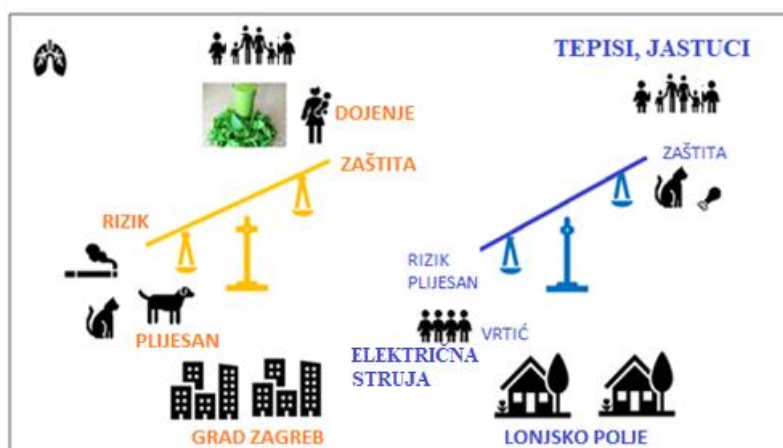
Adherencija mediteranskoj dijeti bogatoj sirovim povrćem bila je povezana s pozitivnim efektom na prevenciju astme i aktivnosti bolesti upravo u urbanom području Grčke (211). Također, u ISAAC studiji u Grčkoj, konzumacija hrane bogate antioksidansima, izražena kao antioksidativni indeks (*engl. Antioxidant Eating Index*) bila je čimbenik zaštite u pojavi astme ikada tijekom života (212). Dodatno, konzumacija voća i povrća u djece s astmom korelira s nižim koncentracijama frakcije izdahnutog dušikovog dioksida (FENO) (213), a sirovo zeleno povrće ima i antioksidativna svojstva, čime se smanjuje oksidativni stres u bolesnika s astmom (214). Sirovo povrće je i izvor vlakana, koji razgradnjom u probavnom sustavu dovodi do produkcije kratko-lančanih masnih kiselina, uključenih u epigenetsku regulaciju međudjelovanja mikrobiote i imunoloških stanica (133). Utjecaj mikrobioma sluznice crijeva na razvoj astme naziva se i osovinom crijevo-pluća (*engl. gut-lung axis*) (99).

6.1.6. Uloga obiteljske anamneze atopije u razvoju astme

U ovom je istraživanju dokazana povezanost astme s obiteljskom anamnezom atopije u oba istraživanja područja. Naslijeđe je ekstenzivno proučavan i dokazan čimbenik rizika za razvoj atopije i alergijskih bolesti (76, 215, 216). Studija Paaso i sur. iz 2014. godine pokazala je da je obiteljska anamneza astme značajniji čimbenik rizika za razvoj trajnog astmatskog fenotipa u odnosu na prolazni astmatsku fenotip (76). Utjecaj astme u majke na pojavu astmatskih simptoma u djeteta smanjuje se s rastom djeteta (nakon dobi 13 godina), dok utjecaj astme u oca ostaje nepromijenjen tijekom života (76). Prema studiji Bjerga i sur., u slučaju jednog roditelja s astmom, rizik se u djeteta kreće u omjerima šansi između 2 i 3 (215), što je u skladu i s našim rezultatima, dok je povezanost astme u majke i rizika dijagnoze astme u djeteta u Gradu Zagrebu bila i nešto viša (OR 5,597). Važnost naslijeđa za razvoj astme u ruralnim područjima dokazana je u studiji Krautenbachera i sur., koji su pokazali kako su pojedini SNP u ruralnim područjima bolji prediktori razvoja astme od okolišnih čimbenika (216). To se posebice odnosi na lokuse za IL-33, a autori smatraju kako djeca koja obolijevaju

od astme u ruralnim područjima, imaju visokonasljedne oblike bolesti (216). I u našem je istraživanju obiteljska anamneza atopije bila značajan rizični čimbenik za razvoj astme u ruralnom području. No, i taj rezultat treba razmatrati s oprezom, s obzirom na to da se u pitanjima vezanima uz obiteljsku anamnezu ne krije samo naslijeđe, već i zajednički okoliš, kako komentiraju Krautenbacher i sur. u svom radu (216).

Značaj pojedinih okolišnih čimbenika u razvoju simptoma astme u našoj studiji sažeto prikazuje slika 37.



Slika 37. Udio protektivnih i rizičnih čimbenika za razvoj astme u Gradu Zagrebu i PPLP.

6.2. Učestalost simptoma alergijskog rinitisa

U ovom su istraživanju utvrđene visoke prevalencije simptoma AR-a, kako u djece PPLP, tako i u djece Grada Zagreba. Za urbano područje Grada Zagreba, utvrđene su prevalencije AR-a ikada tijekom života od 40,60%, AR-a tijekom posljednjih 12 mjeseci od 35%, te dijagnosticiranog AR-a od 15,70%. Ove visoke prevalencije pripadaju rangu III-IV prema ISAAC-ovoj klasifikaciji (2). Visoke prevalencije simptoma AR-a utvrđene su i u drugim gradovima Srednje Europe, poput Budimpešte, u kojoj je prevalencija AR-a tijekom posljednjih 12 mjeseci bila 29,3%, i Katovica, u kojima je iznosila 25,6% (73, 74). Podaci dobiveni za ruralno područje Lonjskog polja pokazuju prevalenciju simptoma AR-a ikada u PPLP od 35%, dok je prevalencija simptoma AR-a tijekom posljednjih 12 mjeseci bila 29%, a postavljene dijagnoze AR-a 15,20%. Ove prevalencije usporedive su s rezultatima dobivenima u ruralnom području Poljske 2012. godine, nakon pristupanja te zemlje EU. Tako je prevalencija simptoma AR-a tijekom posljednjih 12 mjeseci u Poljskoj iznosila je 25,50%, a dijagnosticiranog AR-a 7,70%, i bila je u porastu u odnosu na razdoblje prije pristupanja EU 2003. godine (186). Iz navedenih se rezultata može zaključiti da RH, kao i neke od zemalja Srednje Europe, poput Poljske, pokazuju visoke prevalencije simptoma AR-a, i u urbanim, i u ruralnim područjima. Uočene manje razlike u odnosu na druge srednjoeuropske zemlje (73, 74, 182), mogu se protumačiti činjenicom da su istraživanja provedena u razmaku od nekoliko godina. Unatoč utvrđenim visokim prevalencijama simptoma bolesti u oba zemljopisna područja, dokazana je statistički značajna razlika u prevalenciji simptoma AR-a tijekom posljednjih 12 mjeseci između djece PPLP i Grada Zagreba. Naši su rezultati i u ovom dijelu usporedivi s rezultatima drugih istraživača (145-147, 186). U studiji PARSIFAL, djeca koja su odrastala na farmama imala su manji rizik razvoja alergijskog rinokonjunktivitisa izraženog kao "simptomi tijekom posljednjih 12 mjeseci" te dijagnoze AR-a (145). I studija GABRIELA dokazala je značajan protektivni učinak ruralnog okoliša na razvoja simptoma AR-a (146). Urbano-ruralni gradijent

u prevalenciji simptoma AR-a dokazan je i među djecom u Kolumbiji 2018. godine te u SAFFA studiji (185, 218). U istraživanju Aberle i sur. u Brodsko-posavskoj županiji je 2009. godine također dokazan niži rizik alergijskog konjunktivitisa u ruralne djece (168). Rezultat naše studije, kojim je protektivni učinak ruralnog okoliša na aktivnost bolesti dokazan u svim dobnim skupinama, a protektivni učinak obzirom na dijagnozu AR-a samo u najstarijoj dobnoj skupini, može se objasniti činjenicom da se AR češće dijagnosticira u adolescenata nego u mlađe djece, kod koje se respiratorni simptomi iz gornjih dišnih puteva češće smatraju prehladom (218). Dodatno, za prirodni tijek AR-a tipičan je vrhunac pojavnosti u adolescenata, dok je u mlađoj školskoj dobi rjeđi (218). Nadalje, analiza razlike u AR-u pokazuje i razliku u težini kliničke slike između dva područja. Djeca Grada Zagreba, češće su koristila lijekove, a obitelji djece su češće posjećivale ljekarne zbog simptoma AR-a. Kao i u našoj studiji, protektivni učinak ruralnog okoliša na kliničku ekspresiju bolesti dokazan je i u kolumbijskoj studiji, u kojoj su djeca koja boluju od AR-a također uzimala manje lijekova za kontrolu bolesti (218). Jedan od elemenata kojim se može objasniti veća aktivnost AR-a među urbanom djecom, kao i viša prevalencija dijagnoze AR-a, jest veći stupanj onečišćenja zraka u urbanoj sredini. Naime, satelitskim snimanjem, zabilježen je gradijent u koncentraciji NO₂, s najvišim koncentracijama u području Grada Zagreba i tendencijom smanjenja prema PPLP. Poznato je da čimbenici onečišćenja zraka sudjeluju u fragmentaciji čestica peludi te njihovoj lakšoj penetraciji u dišne puteve, doprinoseći alergijskoj senzibilizaciji ili pogoršanju simptoma bolesti (111-119). Onečišćavajući čimbenici djeluju i na nespecifičnu imunost, usmjeravajući imunološki odgovor u atopijskom smjeru (219). Dokazano je da čak i niske koncentracije NO₂ imaju sinergistički efekt s alergenima peludi na proinflamatorne nazalne puteve (218). Dodatno, istraživanja su pokazala da urbana područja produciraju 189% više peludi korova *Ambrosia elatior* u usporedbi s ruralnim područjima, a tomu posebice pridonosi emisija CO₂ (220, 221). Emisija CO₂ dovodi i do elongacije peludne sezone ambrozije, kao i pojačane alergeničnosti

uslijed povećanja koncentracije glavnog alergena u česticama peludi (222, 223). Naši rezultati također govore u prilog ulozi sinergističkog učinka onečišćenja zraka i peludi ambrozije u nastanku simptoma AR-a u Gradu Zagrebu. Iz rezultata dobivenih upitnikom, vidljivo je da su u Gradu Zagrebu simptomi AR-a tijekom 12-mjesečnog razdoblja bili najizraženiji tijekom polinacije ambrozije, uz značajnu povezanost alergijske senzibilizacije i simptoma AR-a. Učestalost simptoma bila je značajno niža u PPLP. Pelud ambrozije i onečišćenje zraka imali su sinergistički učinak na pojavnost AR-a i u Budimpešti, u kojoj je zabilježen visok stupanj onečišćenja zraka, a prevalencija simptoma AR-a u djece bila je također najviša u vrijeme polinacije ambrozije (73). Stoga se problem onečišćenja zraka i alergeničnosti peludi ambrozije može smatrati važnim javnozdravstvenim problemom urbanog područja srednjoeuropskih zemalja i tzv. panonskog bazena (224). Sljedeće razdoblje izraženijih simptoma AR-a u Gradu Zagrebu bilo je razdoblje polinacije trava i stabala, a između dva područja dokazana je značajna razlika u alergijskoj senzibilizaciji na alergene trava, koja je bila učestalija u urbane djece, što je također u skladu s literaturom. Iz navedenih se rezultata može zaključiti da je peludna sezona ujedno i najvažniji pokretač simptoma AR-a u Gradu Zagrebu.

6.2.1. Utjecaj čimbenika ranog razvoja na razvoj AR-a

Kao i za simptome astme, u urbanom području Grada Zagreba, dojena djeca imala su manji rizik razvoja AR-a, dok je u PPLP također rizik u dojene djece bio manji, no razlika nije bila značajna. Najvjerojatiji uzrok ovoj razlici je u istodobnoj stimulaciji drugim protektivnim čimbenicima iz okoliša PPLP, ali i u duljem dojenju u Gradu Zagrebu. U Sjedinjenim Američkim Državama, dojenje dulje od 4 mjeseca djelovalo je protektivno na rizik pojave AR-a do dobi tri godine (225). Zaštitna uloga dugotrajnog dojenja (>12 mjeseci) dokazana je i u studiji Alergijskog rinitisa u kohortnoj studiji u djece (*engl. Allergic Rhinitis Cohort Study for Kids*) (226), a smatra se da imunosupresivni čimbenici u majčinom mlijeku štite od razvoja atopije (227). Promicanje dojenja se stoga može smatrati važnim čimbenikom prevencije razvoja AR-a, uz

napomenu kako se odgađanje uvođenja krute hrane ne smatra povoljnom preventivnom mjerom, obzirom da upravo uvođenje krute hrane u dojenačkoj dobi djeluje na uspostavu biološki raznolikog mikrobioma u crijevu (147). Sukladno rezultatima dobivenima za simptome astme, prisustvo brata ili sestre blizanca djelovalo je protektivno na razvoj AR-a ikada tijekom života u PPLP, dok u Gradu Zagrebu nije nađena ovakva povezanost. Stoga se veći broj djece u obiteljima, kao obilježje PPLP, može smatrati specifičnim čimbenikom zaštite ovog specifičnog okoliša u AR-u, što je u skladu s higijenskom hipotezom i ISAAC studijama (188, 167). Izostanak povezanosti s ovim čimbenikom u Gradu Zagrebu može se tumačiti manjom učestalošću obitelji s većim brojem djece. Promatrajući povezanost između simptoma AR-a i pohađanja vrtića i jaslica, u PPLP su sukladno rezultatima dobivenima za simptome astme, djeca koja su polazila jaslice imala veću učestalost simptoma AR-a tijekom 12-mjesečnog razdoblja. Ovi se rezultati mogu objasniti činjenicom da je dio djece koja su polazila vrtić vjerojatno imao i običnu prehladu, koju su roditelji mogli protumačiti alergijskim simptomima. No, kao i naša studija, podaci iz literature pokazuju kako virusne infekcije, kojima su sklona vrtićka djeca, mogu dovesti do pojave ili pogoršanja AR-a. Studija Hagrehed Engmana i sur. pokazala je da su respiratorne infekcije i polaženje vrtića neovisni čimbenici rizika za pojavu simptoma AR-a tijekom posljednjih 12 mjeseci kao i dijagnoze AR-a (1,15; CI 0,92-1,44; OR 1,75, CI 0,94-3,23) (228). Tijekom prehlade, dolazi do akumulacije mastocita u sluznici nosa, oštećenja međustaničnih spojeva i veće osjetljivosti na onečišćenja i alergene (229). U osoba s AR-om, povećava se ekspresija proteina ICAM-1, koji je najvažniji receptor za RV, zbog čega su upravo bolesnici s AR-om podložniji virusnim infekcijama (230). U Gradu Zagrebu nije nađena povezanost ovog čimbenika organizacije života s pojavnosću AR-a, a općenito je učestalost pohađanja kolektiva u ovom okolišu bila viša. Moguće objašnjenje jest u podatku da su djeca u Gradu Zagrebu značajno duže dojena, pa je taj čimbenik, za kojeg je u ovoj i drugim ranije navedenim studijama (225-227) dokazano da ima protektivni učinak na razvoj AR-a,

mogao smanjiti štetan utjecaj polazjenja vrtića u predškolske djece na pojavu AR-a. U PPLP je prema našim rezultatima pušenje majki tijekom prve godine života djeteta bilo značajan čimbenik rizika za razvoj simptoma AR-a. Postnatalna ekspozicija duhanskom dimu prema metaanalizi objavljenoj 2022. godine čimbenik je rizika za razvoj AR-a čak i u adolescenata (231). Ova je metaanaliza uključila ukupno devet studija, od kojih je u šest dokazana rizična uloga izloženosti duhanskom dimu u razvoju AR-a, u djece mlađe od deset godina (OR=1,21; 95% CI: 0,91-1,60) i u starijih od deset godina (OR=1,17; 95% CI=1,05-1,30) (231). Uzrok povezanosti izloženosti duhanskom dimu u našoj studiji s rizikom razvoja AR-a samo u PPLP može se tražiti u većoj prevalenciji pušenja u ruralnom području te za simptome AR-a u ovom istraživanju značajnoj izloženosti organskim plinovima u kućanstvima, što će biti prikazano u daljnjem tekstu.

6.2.3. Uloge obiteljske anamneze atopije u AR-u

Prema literaturnim podacima, naslijeđe je značajan čimbenik rizika za razvoj alergijskog rinitisa, no u studijama je uglavnom analizirana samo atopija roditelja, ali ne i pojedinačni alergijski entiteti (232). Naša je studija također potvrdila da djeca s obiteljskom anamnezom atopije imaju viši rizik razvoja AR-a, i u Gradu Zagrebu i u PPLP. U Multicentričnoj studiji alergija (*engl. Multicentric Allergy Study, MAS*), omjer izgleda za razvoj AR-a bio je 3,56 u slučaju oba roditelja s atopijom, a u slučaju jednog roditelja, razlika više nije bila statistički značajna (232). U ISAAC studiji provedenoj u Španjolskoj među školskom djecom, atopija roditelja također je bila značajan čimbenik rizika za razvoj AR-a (OR 1,8; 95% CI 1,31–2,59), što je također u skladu s našim rezultatima (233). U našem su se istraživanju omjeri izgleda kretali između 1,5 i 4,0, no dokazali smo i rizičnu ulogu samo jednog roditelja s atopijom u razvoju AR-a, i u djece PPLP i u djece Grada Zagreba.

6.2.4. Uloga izloženosti životinjama u nastanku simptoma AR-a

Unatoč činjenici da je PPLP područje izrazite biološke raznolikosti, kontakt s mačkom tijekom posljednjih 12 mjeseci i životinjama s farme u prvoj godini života u PPLP bio je povezan s rizikom razvoja AR-a. U studiji ruralnog okoliša GABRIELA, izloženost mački i psu nije bio značajan čimbenik u razvoju AR-a, ali je bila povezana s nižim rizikom atopijske senzibilizacije (146). Suprotno tome, u studiji Ojwanga i sur. iz 2020. godine, koja je također koristila ISAAC upitnik za prikupljanje podataka, prisustvo mačke i psa bilo je povezano s nižim rizikom razvoja AR-a do dobi pet godina (234), dok uloga drugih domaćih životinja u razvoju AR-a u ovoj kohorti nije dokazana (234). U danskoj nacionalnoj rodnoj kohortnoj studiji iz 2023. godine, općenito je nađena slaba zaštitna povezanost izloženosti životinjama s alergijskim bolestima, no ona je ovisila o tipu životinje, njenom staništu (kućna ili izvan kuće), obiteljskoj anamnezi atopije, razvoju alergijske senzibilizacije i vremenu ekspozicije (235). Izloženost alergenima mačke bila je čimbenik rizika za razvoj AR-a u nerazvijenim zemljama prema ISAAC studiji iz 2012. godine (236). Prema studiji provedenoj u Kini, kontakt s kućnim ljubimcima ima epigenetski utjecaj (237). U toj je studiji upravo kontakt s kućnim ljubimcima tijekom ranog djetinjstva bio povezan s hipometilacijom promotorske regije gena *ADAM33*, što je koreliralo s višim brojem eozinofila u perifernoj krvi te rizikom razvoja AR-a (OR 1,423) u djece dobne skupine 3-6 godina (237). Promatrajući naše rezultate, rizična uloga ekspozicije alergenima mačke u sadašnjosti u PPLP mora se tumačiti ne samo u kontekstu modulacije imunološkog odgovora, već i alergijske senzibilizacije na taj alergen, koja je bila viša u odnosu na djecu Grada Zagreba. Posljedično alergijskoj senzibilizaciji dio eksponiranih ispitanika mogao je razviti alergijske simptome, što ovisi i o drugim čimbenicima okoliša, poput veće izloženosti duhanskom dimu i organskim plinovima u kućanstvima ruralnog područja. Prevalencija izloženosti životinjama s farme bila je u PPLP niska (27%). Kako njihova zaštitna uloga ovisi i o prevalenciji ekspozicije pojedinim životinjama u zajednici (236), to je mogući razlog zbog

čega je ovaj rezultat u suprotnosti s očekivanim zaštitnim učinkom izloženosti alergenima domaćih životinja, dokazanog u studijama ruralnog okoliša poput GABRIELA i PASTURE (146,147). U studiji SAFFA također nije dokazan protektivni učinak izloženosti životinjama na simptome AR-a u ruralnom području (185). U Gradu Zagrebu je izloženost psu tijekom posljednjih 12 mjeseci bila čimbenik rizika za razvoj AR-a, dok je izloženost pticama i drugim životinjama bila čimbenik zaštite. ISAAC studija objavljena 2012. godine, koja je istraživala ulogu izloženosti alergenima mačke i psa u razvoju alergijskih simptoma također je dokazala rizičnu ulogu izloženosti psu tijekom posljednjih godinu dana na trenutnu aktivnost AR-a, kao i teškog oblika AR-a (237). Rizična uloga izloženosti alergenima psa u sadašnjosti u Gradu Zagrebu moguće je posljedica i alergijskih simptoma zbog alergijske senzibilizacije i trenutne ekspozicije alergenima psa (235), no u ovom istraživanju nije provedeno kožno testiranje navedenim alergenom, te o tome ne možemo zaključivati. Ukupna prevalencija izloženosti alergenima psa u Gradu Zagrebu je bila veća u odnosu na alergen mačke, te se time može tumačiti značaj samo ovog rizičnog čimbenika u provedenoj analizi. I u danskoj je kohortnoj studiji izloženost pticama bio umjereni čimbenik zaštite razvoja AR-a, kao i u našem istraživanju, no izloženost pticama i drugim životinjama je u populaciji rijetka te se ne mogu donositi jasni zaključci o njihovoj ulozi u razvoju AR-a (235). Potrebna su daljnja prospektivna istraživanja kako bi se bolje rasvijetlila uloga rane ekspozicije alergenima životinja u razvoju AR-a, a za trenutnu je ekspoziciju i pojavu simptoma važan podatak o alergijskoj senzibilizaciji i drugim okolišnim čimbenicima (235).

6.2.5. Uloga unutarnjeg okoliša u razvoju AR-a

U PPLP, korištenje drva i ugljena bilo je povezano s rizikom razvoja simptoma AR-a. Sagorijevanje drva i ugljena povezano je s visokim koncentracijama slobodnih čestica, ugljičnog monoksida, formaldehida, NO₂ i policikličkih aromatskih ugljikohidrata u kućanstvu, koji mogu biti uključeni u patogenezu alergijskog rinitisa (188, 213). U studiji

Bidasseye i sur. iz 2019. godine je kao i u našem istraživanju korištenje drva za kuhanje u ruralnom području bilo povezano s rizikom razvoja AR-a (238), dok ISAAC studija provedena u Španjolskoj 2010. godine nije našla povezanosti ovog čimbenika okoliša sa simptomima AR-a u školske djece (233). Prema podacima ISAAC studija, korištenje električne energije, kao obilježja zapadne kulture, povezano je s rizikom razvoja AR-a (239), što je dokazano i u SAFFA kohortnoj studiji (186), no u našoj studiji za simptome AR-a nije potvrđeno. Od čimbenika unutarnjeg okoliša, istraživani su i utjecaj prisustva tepiha i pernatih jastuka u sobama djece, primarno kao izvora grinja u kućanstvima. Prisustvo tepiha u spavaćim sobama djelovalo je protektivno na simptome AR-a u PPLP, što se može objasniti činjenicom da se u pokucstvu ruralnih područja nalazi raznolikiji mikrobiom u usporedbi s urbanim područjima (163). Redovita ekspozicija niskim koncentracijama endotoksina u ruralnim područjima štiti od astme i drugih alergijskih bolesti uzrokovanih grinjama, što je dokazano na životinjskim modelima ekspozicije grinjama (240). Zaštitni učinak endotoksina iz ruralnog okoliša proizlazi iz aktivacije DC i supresije Th2 inflamatornih puteva (241). Slično rezultatima za PPLP, u Gradu Zagrebu, korištenje jastuka od perja tijekom prve godine života bilo je negativno povezano sa simptomima AR-a ikada tijekom života. Naime, sintetski materijali češće su povezani s rizikom razvoja alergijskih bolesti u odnosu na posteljinu od perja, suprotno ranijim stavovima (242). Smatra se da sintetski materijali sadrže i više koncentracije alergena grinja, kao i epitela mačke i psa (242). ISAAC studija provedena u Španjolskoj, također pokazuje protektivnu ulogu pernatih jastuka u prevenciji AR-a (233). Prema nedavno objavljenoj studiji Kojima i sur. iz 2022. godine, koja je istraživala ulogu izloženosti alergenima grinja i endotoksinima u okolišu u razvoju AR-a, izloženost alergenima grinja u urbanom okolišu također nije bila povezana s rizikom razvoja AR-a (243), a podjednaki rezultat pokazalo je četverogodišnje prospektivno praćenje 2531 norveške djece koja su tijekom prve dvije godine života bila izložena pernatoj posteljini (244). Iako je naš rezultat sukladan navedenim istraživanjima, egzaktno objašnjenje

za protektivan učinak ovog okolišnog čimbenika na simptome AR-a u Gradu Zagrebu dao bi podatak o količini endotoksina i alergena grinja prisutnih u okolišu (243). Tako je primjerice u ranijim istraživanjima dokazano da koncentracija endotoksina u urbanom okolišu od 3000 IU/m² ima protektivan učinak na razvoj AR-a (243). Daljnja istraživanja, koja bi uključila prikupljanje te vrste podataka, omogućila bi bolje razumijevanje navedenih povezanosti. Međutim, naši rezultati, dobiveni i za simptome astme i za simptome AR-a, ne upućuju na dobrobit izbjegavanja alergena unutarnjeg prostora, posebice u ruralnom okolišu.

6.2.6. Uloga prehrane u razvoju AR-a

Analiza logističkom regresijom pokazala je da je konzumacija hamburgera u PPLP bila povezana s rizikom razvoja simptoma AR-a ikada tijekom života, kao i s aktivnošću bolesti (tablica 22), a u tom su ambijentu djeca češće konzumirala i gazirana pića. I drugi istraživači pronašli su povezanost brze hrane i simptoma AR-a. Tako porast konzumacije masti za 10% dovodi do značajnog porasta simptoma alergijskog rinitisa (OR 1,27) (245). U SAFFA afričkoj kohortnoj studiji, konzumacija brze hrane u ruralnom je području bila povezana s alergijskom senzibilizacijom na inhalacijske alergene (185), dok je sinteza podataka faze III ISAAC studije pokazala da konzumacija brze hrane tri ili više puta tjedno značajno povećava rizik alergijskog rinokonjunktivitisa (132). S druge strane, ISAAC studija u Brodsko-posavskoj županiji nije dokazala povezanost prehrane s rizikom AR-a (168).

Svježe voće i povrće posjeduje antioksidativnu aktivnost i blokira sintezu krajnjih proizvoda glikacije (246). U Gradu Zagrebu, djeca su češće konzumirala svježe povrće, a njegova je konzumacija, kao i kod simptoma astme, djelovala protektivno na razvoj i aktivnost AR-a. I u SAFFA studiji urbana je populacija uzimala više svježeg voća i povrća, no protektivni učinak nije dokazan, zbog istodobne konzumacije krajnjih proizvoda glikacije (185). Značaj konzumacije mediteranske prehrane (visoki unos povrća, voća i ribe, a nizak unos mesa i masnoća), bio je značajan protektivni čimbenik u astmi, ali ne i u AR-u u školske djece koja su

sudjelovala u ISAAC istraživanju u urbanom području Grčke (211). Istraživanje provedeno na Kreti je pak dokazalo protektivnu ulogu ovog tipa prehrane na pojavu AR-a (212).

Odnos okolišnih čimbenika u razvoju AR-a u Gradu Zagrebu i PPLP sažeto prikazuje slika 38.



Slika 38. Omjer čimbenika rizika i zaštite u razvoju AR-a u Gradu Zagrebu i PPLP.

6.3. Učestalost simptoma AD-a

Ovo je istraživanje u oba zemljopisna područja utvrdilo visoke prevalencije simptoma AD-a, kao i dijagnoze AD-a. Dobivene prevalencije simptoma AD-a, sukladno onima za AR, pripadaju rangu III-IV prema ISAAC-ovoj klasifikaciji (2). Posebice je visoka dobivena prevalencija dijagnoze AD-a u djece Grada Zagreba, koja doseže gotovo 30%. Prevalencije simptoma AD-a u Gradu Zagrebu, više su od onih dobivenih u gradovima Srednje Europe, poput Budimpešte i Krakova, u kojima je AD dijagnosticiran u 12,80%, odnosno 20,50% djece (73, 74). Noviji podaci o prevalenciji AD-a u ruralnim regijama nisu dostupni, no urbanizacija se smatra prediktivnim čimbenikom razvoja AD-a (246). U SAD-u je život u velikim gradovima bio neovisan čimbenik rizika povezan s razvojem AD-a (OR 1,67, 95% CI 1,19-2,35) (247). U kineskim su gradovima djeca u urbanim područjima također češće obolijevala od AD-a, a prevalencija je padala s udaljenošću od centra grada (248). U SAFFA kohortnoj

studiji, prevalencija AD-a u urbanom području također je bila viša (25%) u odnosu na ruralno područje (2%) (185). Schram i sur. analizirali su 26 studija AD-a u urbanom i ruralnom okolišu, a zaštitna uloga ruralnog okoliša potvrđena je u njih 19 (249). U našoj je studiji život djece u urbanom okolišu Grada Zagreba bio čimbenik rizika razvoja AD-a. Naime, u ukupnom uzorku, život u PPLP bio je neovisni čimbenik povezan s nižim rizikom razvoja AD-a, kao i postavljene dijagnoze AD-a. Očekivano, zaštitni učinak na trenutnu prevalenciju bolesti, bio je vidljiv samo u najmlađoj dobnoj skupini, što je u skladu s prirodnim tijekom bolesti, u kojem je aktivna forma bolesti češća u mlađe djece (25). U našem je istraživanju dokazana i protektivna uloga života u PPLP na stupanj kliničke ekspresije bolesti, što se očitovalo u rjeđoj upotrebi terapije potrebne za postizanje kontrole AD-a. Navedeno se može tumačiti razlikom u stupnju onečišćenja zraka, tj. u gradijentu koncentracije NO₂ između Zagreba i PPLP. Studija Dotteruda i sur. pokazala je viši relativni rizik razvoja AD-a u zagađenim u odnosu na nezagađena područja (RR 3,0, 95% CI 2,5–3,5) (250). U studiji provedenoj u njemačkim gradovima 2009. godine, onečišćenje zraka bilo je povezano s rizikom dijagnoze AD-a, kao i duljinom trajanja simptoma (251). Podaci iz literature također ukazuju na ulogu porasta koncentracije NO₂ u incidenciji AD-a, kao i posjetama liječniku zbog simptoma AD-a (252). Tako je u istraživanju objavljenom 2021. godine u Kini, koje je pratilo koncentracije NO₂ i drugih anorganskih plinova od 2013. do 2018. godine, zabilježena viša incidencija simptoma AD-a pri višim koncentracijama NO₂, a pogoršanja su trajala između jednog i četiri dana od ekspozicije (252). Učinak NO₂ pojačavao se pri istodobnoj izloženosti drugim anorganskim plinovima, poput ugljičnog monoksida, dioksida i sumporovih oksida, a izraženiji je bio u djece (252). Pretpostavljeni mehanizmi djelovanja NO₂ u AD-u jesu oksidativni stres, disfunkcija kožne barijere te imunološka disfunkcija (253). S ciljem identifikacije drugih rizičnih i protektivnih čimbenika u populaciji, u istraživanju je analiziran niz drugih čimbenika okoliša, kao i obiteljska atopijska anamneza.

6.3.5. Uloga čimbenika ranog razvoja i ranog djetinjstva u nastanku AD-a

Sukladno rezultatima dobivenima za AR i astmu, pohađanje vrtića u PPLP bilo je čimbenik rizika razvoja AD-a ikada tijekom života. U studiji Hagerhed-Engman-a i sur., polazjenje vrtića bio je rizični čimbenik povezan sa svim alergijskim entitetima, pa i s AD-om (OR 1,61) (228). Polazjenje vrtića u Istočnoj je Njemačkoj bio jedan od čimbenika koji su doprinosili višoj incidenciji i prevalenciji AD-a u odnosu na Zapadnu Njemačku (254). Među čimbenike koji mogu biti uzrok ovakvoj povezanosti ubrajaju se kvaliteta zraka unutarnjeg okoliša te stres djeteta, koji zatim potiče psihoneuroimunološke promjene, a studije su pokazale i da stres oštećuje epidermalnu barijeru (255). Prema higijenskoj hipotezi, infekcije parazitima smatraju se protektivnim u razvoju alergijskih bolesti, zahvaljujući njihovom imunoregulatornom učinku. Tako je primjerice eradikacijska terapija u Vijetnamu (256), Venezueli (257) i Gabonu (258) dovela do porasta učestalosti AD-a u populaciji. S druge strane, nedavno objavljena metaanaliza koja je ispitivala povezanost infekcija parazitima s pojavnosću atopijskih bolesti, pokazala je suprotne rezultate. Infekcija *Ascarisom* bila je povezana s rizikom pojave piskanja u prsima u djece (RR 1,41), kao i većim rizikom atopijskih bolesti u odraslih (RR 1,37) (259). U našem je istraživanju infekcija parazitima također bila povezana s rizikom simptoma astme, kako je ranije opisano, ali i čimbenik rizika za razvoj AD-a. Kao i u našoj studiji, u istraživanju Nascimento Silva i sur. koje je uključilo 1195 djece niskog socioekonomskog statusa, infekcija crijevnim parazitima, prema podacima ISAAC upitnika bila je čimbenik rizika razvoja AD-a, no samo blage forme bolesti (260).

6.3.6. Uloga obiteljske atopijske anamneze u AD-u

U ovom je istraživanju obiteljska anamneza atopije bila čimbenik rizika obolijevanja od AD-a, i u ruralnom području PPLP, kao i u Gradu Zagrebu, a omjeri šansi u slučaju jednog roditelja s atopijom prema našoj studiji kretali su se između 2 i 3. Roduit i suradnici pokazali su da djeca

roditelja s atopijom imaju i do pet puta veći rizik razvoja ranog-perzistentnog AD-a (38). Švicarska je kohortna studija pokazala da je u bijelaca obiteljska anamneza bila najvažniji čimbenik razvoja AD-a, čak i neovisno o mutaciji gena za protein filagrin (261). U Gradu Zagrebu je 2015. godine provedeno istraživanje među studentima, te je nul mutacija gena za filagrin (R501X, 2282del4, R2447X and S3247X) nađena u samo 2,6 % ispitanika (262). Neovisno o niskoj prevalenciji navedenih mutacija, uloga naslijeđa se u defektu kožne barijere u AD-u u našoj populaciji ne može zanemariti, obzirom da je izuzev gena za filagrin, u integritet kožne barijere uključeno više od 50 gena (263).

6.3.7. Uloga izloženosti životinjama u razvoju AD-a

Smatra se da izloženost kućnim ljubimcima tijekom ranog djetinjstva može imati povoljni učinak u prevenciji AD-a. Prema metaanalizi Pelluchia i sur., koja je uključila 26 rodni kohorti, djeca koja su u ranom djetinjstvu bila izložena alergenima psa ili drugih kućnih ljubimaca, imala su 25% niži rizik razvoja AD-a, dok za alergene mačke taj efekt nije dokazan (264). U našem je istraživanju u urbanom području kontakt s psom tijekom posljednjih 12 mjeseci i u prvoj godini života bio čimbenik rizika razvoja AD-a, dok su kontakt s mačkom i trenutni život s psom djelovali protektivno na simptome AD-a. Suprotno tome, u studiji Li sur., provedenoj u urbanom području Kine, rana ekspozicija alergenima psa bila je povezana s alergijskom senzibilizacijom na ovaj alergen, ali ne i s pojavom AD-a, tj. na pojavu AD-a djelovala je protektivno do dobi od pet godina (265). U kohortnoj studiji Bisgaard i sur. u Kopenhagenu i Manchesteru, ekspozicija alergenima mačke bila je čimbenik rizika za razvoj AD-a, no samo u djece s dokazanom mutacijom filagrina, dok učinak izloženosti alergenima psa nije bila povezana s navedenom mutacijom (266). Kako je poznato da je mutacija filagrina u Gradu Zagrebu niska (263), to je mogući uzrok da naši rezultati vezani uz alergen mačke nisu u skladu s navedenim kohortama (264-266). Metaanaliza Langan i sur. dokazala je niži rizik razvoja AD-a u djece koja su imala mačku (OR 0,76; 95% CI 0,62-0,92) i psa (0,68; 95% CI

0,53-0,87) (267). Iako nije lako objasniti razliku u utjecaju kontakta i života s psom u prvoj godini života i u sadašnjosti na simptome AD-a u našem istraživanju, valja istaknuti da taj učinak ovisi i o broju životinja, količini alergena i duljini ekspozicije, te drugim čimbenicima kojima su djeca od prve godine života do adolescencije izložena, što može dovesti do diskrepancije u rezultatima među različitim istraživanjima (268). U ruralnom području PPLP, život s psom u kući djelovao je kao čimbenik rizika za razvoj AD-a, što je suprotno literaturnim podacima iz ruralnog okoliša. Prema studiji Roduita i sur., već prenatalna ekspozicija alergenima životinja s farme i mačkama bila je čimbenik zaštite razvoja AD-a u ranom djetinjstvu (269). Međutim, prema rezultatima Wisconsin kohortne studije, koja je pratila rizik razvoja AD-a među djecom koja žive na farmama, tip ekspozicije životinjama određivao je rizik razvoja simptoma AD-a. Tako su djeca koja žive s više različitih vrsta životinja imala niži rizik AD-a, a ona koja ne žive u takvim kućanstvima imala su rizik jednak djeci koja žive izvan seoskih gospodarstava (270). Kako je učestalost života s domaćim životinjama u PPLP bila niska, ta je činjenica moguće objašnjenje izostanka protektivnog učinka izloženosti životinjama na razvoj AD-a u ruralne djece. Valja naglasiti da presječna istraživanja uglavnom uključuju školsku djecu i adolescente, u kojih se mogu javiti i kasniji oblici AD-a, a čini se da je zaštitni učinak izloženosti alergenima životinja značajan samo za rane oblike AD-a, povezane s drugim alergijskim entitetima (270). U populaciji PPLP, djeca s AD češće su bila senzibilizirana na inhalacijske alergene, te se stoga prema analizi Seo-a i sur. mogu ubrojiti u pacijente s kasnije otkrivenim AD-om (39). Konačno, mikrobiom pojedinih životinja se također razlikuje u pojedinim regijama svijeta, što treba uzeti u obzir u tumačenju rezultata (271).

6.3.7.1. Uloga unutarnjeg okoliša u razvoju AD-a

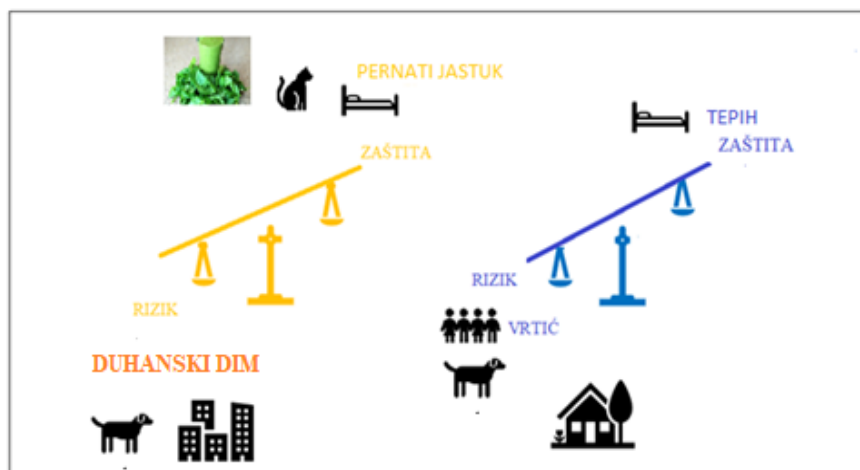
I u PPLP i u Gradu Zagrebu, izloženost alergenima unutarnjeg prostora, dominantno grinjama što potječu iz tepiha i pernatih jastuka u sobama djece, bili su čimbenici zaštite u razvoju AD-a. Suprotno tomu, prema studiji Chie-a i suradnika, izloženost tepisima bila je čimbenik rizika

za razvoj alergijske senzibilizacije na grinje, što je bilo povezano s rizikom razvoja AD-a (271). S druge strane, prema australskoj studiji, izbjegavanje alergena grinja bilo je čimbenik rizika za razvoj AD-a (96). Dizajn ove studije nije mogao egzaktno izmjeriti količinu alergeničnih čestica u okolišu niti prisutnih endotoksina, no kako su ranije studije pokazale da čestice prašine ruralnog okoliša sadržavaju raznolikiji mikrobiom u odnosu na urbana područja, to je jedno od mogućih objašnjenja protektivnog učinka izloženosti tepisima u PPLP u razvoju AD-a (164). Dodatno, u istraživanju Trikamjee i sur., koje je nastavak SAFFA studije, uspoređivane su koncentracije endotoksina, alergena grinja, mačke, psa i miša, žohara, kikirikija i plijesni u domovima urbanog i ruralnog okoliša (272). I u urbanom i u ruralnom okolišu, kućanstva zdravih ispitanika sadržavala su više koncentracije endotoksina, a koncentracije endotoksina bile su značajno više u ruralnim kućanstvima (272). Koncentracije alergena kućnih ljubimaca i grinja također su bile više u ruralnom okolišu, no nisu pokazale povezanosti s AD-om (272). U studiji Chie i sur. je kao i u našoj studiji dokazana rizična uloga izloženosti vlazi i plijesni u razvoju AD-a (271), a dokazana je i u velikoj studiji Respiratornog zdravlja u Sjevernoj Europi (273). U Gradu Zagrebu je izloženost duhanskom dimu bila čimbenik rizika za razvoj AD-a, što nije dokazano za PPLP, vjerojatno zbog istodobne stimulacije čimbenicima onečišćenja zraka u urbanom području. Izloženost duhanskom dimu je u studiji Kantora i sur. bila čimbenik rizika za razvoj AD-a sve do adolescencije (274).

6.3.7.2. Uloga prehrane u razvoju AD-a

Konsumacija kuhanog zelenog povrća u Gradu Zagrebu bila je čimbenik kontrole AD-a tijekom posljednjih 12 mjeseci. U grčkoj studiji GAN, češća konzumacija voća i povrća bila je povezana s manjim omjerima šansi oboljevanja od svih triju varijabli AD-a i predstavljala je najznačajniji čimbenik prevencije AD-a (275). Mehanizam djelovanja najvjerojatnije uključuje smanjenje oksidativnog stresa (275), obzirom da je u norveškoj studiji pokazano da djeca s alergijskim bolestima imaju nižu koncentraciju antioksidansa u krvi (276). U istraživanju Nosratija i sur.,

obogaćivanje prehrane povrćem najsnažnije je dovelo do smanjenja simptoma u bolesnika s AD-om (277). Odnos protektivnih i rizičnih čimbenika AD-a sažeto prikazuje slika 39.



Slika 39. Odnos protektivnih i rizičnih čimbenika za razvoj AD-a u Gradu Zagrebu i PPLP.

6.4. Alergijska senzibilizacija

U našoj je studiji, kao i u studijama Karelija i SAFFA, dokazana statistički znajno viša prevalencija alergijske senzibilizacije na inhalacijske alergene u urbanom u odnosu na ruralno područje (4, 185). Vezano uz pojedinačne alergene, statistički značajna razlika dokazana je za alergene trava. Navedeni se rezultat može tumačiti karakteristikama urbanih područja, kod kojih onečišćenje zraka dovodi do fragmentacije peludi i produljenja peludne sezone, čime se facilitira proces alergijske senzibilizacije (111-119, 218). Osim razlike u prevalenciji alergijske senzibilizacije na inhalacijske alergene, u kohorti testirane djece, rezultati pokazuju da su djeca Grada Zagreba imala veći indeks atopije, što se očituje u povezanosti alergijske senzibilizacije i pojave alergijskih simptoma. U Gradu Zagrebu, posebice su simptomi alergijskog rinitisa bili povezani s alergijskom senzibilizacijom na peludi. Navedeni podaci ukazuju na ključnu ulogu

okolišnih čimbenika u ekspresiji bolesti, čak i u senzibiliziranih bolesnika. Tako je primjerice poznato da se u ruralnim područjima alergijska senzibilizacija i piskanje u prsima javljaju odvojeno, dok je u urbanim područjima češća pojava alergijske astme (278).

6.5. Stanje u epidemiologiji alergijskih bolesti u gradu Zagrebu s odmakom vremena (2002.-2018. godina)

S ciljem uvida u vremenske trendove u kretanjima alergijskih bolesti tijekom 16-godišnjeg razdoblja u Gradu Zagrebu, u ovom su dijelu istraživanja uspoređivane prevalencije simptoma astme, AR-a i AD-a u djece dobne skupine 10 godina, tijekom školske godine 2017./2018. s rezultatima prve ISAAC studije, provedene tijekom školske godine 2001./2002, koristeći jednaku metodologiju.

Tijekom školske godine 2017./2018., u djece dobne skupine 10 godina, utvrđena je trenutna prevalencija simptoma astme od 5.7%. U usporedbi s podacima proizašlima iz prve ISAAC studije u Gradu Zagrebu (166), u niti jednoj od varijabli koje opisuju simptome astme nije dokazana statistički značajna promjena tijekom promatranog razdoblja. Poznato je da je prevalencija dječje astme dosegla svoj plato u najrazvijenijim zemljama svijeta, poput Australije i Ujedinjenog Kraljevstva, dok se porast učestalosti astme u manje razvijenim zemljama prema Fazi 3 ISAAC istraživanja iz 2006. godine tek očekivao (66). Međutim, rezultati našeg istraživanja nisu u skladu s navedenim predviđanjima, a slične rezultate pokazuju i druge europske zemlje, poput Poljske i Mađarske (73, 74). Rezultati tih istraživanja, kao i naši dobiveni rezultati, upućuju na zaključak kako je gradijent u prevalenciji astme iz 1998. godine, u smjeru najviše prevalencije na sjeveru i zapadu Europe (Finska 19%, Ujedinjeno Kraljevstvo 35%), a najniže na jugu Europe (Albania 2,65 %), konstantan (2).

Praćenje učestalosti pojedinih, u prvoj ISAAC studiji utvrđenih rizičnih čimbenika za razvoj alergijskih bolesti u Gradu Zagrebu (67-69), pokazalo je da je porasla učestalost vlage i plijesni u kućanstvima, pušenja u trudnoći te polazjenja vrtića. Prema logističkoj regresiji, kao i tijekom školske godine 2011./2002., djeca s astmom češće su bila izložena plijesnima, dok se ostali čimbenici u logističkoj regresiji nisu pokazali značajnima unutar poduzorka djece dobi 10 godina. Unatoč porastu prevalencije izloženosti plijesnima i njihove očite povezanosti sa simptomima astme, prevalencija simptoma astme u Gradu Zagrebu ostala je stabilna. Navedeni rezultat može se objasniti stabilnom prevalencijom alergijske senzibilizacije na alergene grinja u Gradu Zagrebu tijekom promatranog perioda. Naime, alergijska senzibilizacija na alergene grinja značajno je povezana s rizikom razvoja astme (279-281), a atopija i astma dijele i neke zajedničke SNP, uglavnom povezane s interakcijama imunološkog sustava i endotoksina (282). Umjesto ranije dominantnih alergena grinja, sada su glavni senzibilizirajući alergeni postali peludi trava i ambrozije, koji su u patogenezi astme manje važni od cijelogodišnjih alergena.

Suprotno astmi, naše je istraživanje zabilježilo eksponencijalni porast svih triju varijabli AR-a tijekom posljednjih 16 godina. Tijekom perioda od 10 godina, i u kineskim je gradovima došlo do porasta AR-a u školske djece (283-285). Iako je i u našoj studiji AR pokazao značajnu nasljednu komponentu, za očekivati je bilo da su upravo okolišni čimbenici zaslužni za uočeni eksponencijalni porast AR-a u Gradu Zagrebu. Iako je u populaciji porasla prevalencija polazjenja vrtića, pušenja tijekom trudnoće, izloženosti vlazi i plijesnima, oni se u logističkoj regresiji nisu pokazali povezanima sa simptomima AR- u ovom poduzorku. S druge strane, čimbenik čiju ulogu u porastu prevalencije AR-a ne možemo zanemariti jest onečišćenje zraka, kao što je dokazano u Budimpešti (73) i kineskoj regiji Dejang (286). Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, koncentracije PM₁₀ i NO₂ bile su iznad dozvoljenih u 2018. godini, dok je 2015. godine u Gradu Zagrebu donijet akcijski plan smanjenja onečišćenja zraka (284, 285). Naime, čak i niske koncentracije NO₂ imaju sinergistički učinak s česticama

peludi na razvoj alergijske senzibilizacije (287). Nadalje, pokazalo se da nazalni epitel na stimulaciju česticama dizel goriva luče veće količine IL-8 (286). Stoga je naša hipoteza da je porast prevalencije simptoma AR-a u Gradu Zagrebu posljedica sinergističkog djelovanja onečišćenja zraka i čestica peludi, čemu u prilog govori porast prevalencije alergijske senzibilizacije na peludi trava i ambrozije tijekom promatranog perioda od 16 godina, kao i najveća aktivnost bolesti tijekom peludne sezone navedenih alergena.

U našoj je urbanoj kohorti tijekom 16- godišnjeg razdoblja došlo i do eksponencijalnog porasta prevalencije AD-a. U periodu od 1995.-2001. godine, u Rumunjskoj je također došlo do porasta prevalencije AD-a s 11,5% na 16,2% (288). Logistička regresija uloge okolišnih čimbenika, kao i za AR, nije rasvijetlila uzrok uočenom porastu prevalencije AD-a. Međutim, porast onečišćenja zraka također igra ulogu u patogenezi AD-a i ne možemo isključiti ulogu onečišćenja zraka u uočenim vremenskim trendovima (289, 290).

AD se smatra početkom alergijskog hoda, međutim u našoj studiji, porast prevalencije AD-a doveo je do porasta prevalencije AR-a, ali ne i astme. Ovi su rezultati sukladni novijim studijama koje pokazuju da je europsko naslijeđe polimorfizama češće povezano s progresijom od AD-a prema AR-u, nego od AD-a prema astmi (291). Dodatno, dokazano je i da alergijski multimorbiditeti i samostalna alergijska bolest nemaju jednaku genetičku osnovu (292). AR se uglavnom javlja kao samostalna bolest, što je sukladno i našim rezultatima, dok je astma alergijski entitet koji se najčešće javlja udružen s drugim alergijskim bolestima. Polimorfizmi tih gena ulaze u različite interakcije s okolišem, što također može biti uzrok divergentnih epidemioloških trendova (292).

Naše je istraživanje potvrdilo hipotezu o zaštitnom utjecaja života u biološki raznolikom području PPLP na razvoj alergijskih simptoma i alergijske senzibilizacije. Čini se kako veći broj braće i sestara u obiteljima, kao i češće korištenje tepiha u kućanstvima imaju specifični zaštitni učinak u ovom ruralnom području. Gradijent u onečišćenju zraka, koje je izraženije u

Gradu Zagrebu, najvjerojatnije također igra značajnu ulogu u alergijskoj epidemiji urbanog područja. Istraživanje je potvrdilo od ranije poznate rizične čimbenike okoliša poput izloženosti duhanskom dimu, vlazi i plijesni, te konzumacije brze hrane, kao i protektivnu ulogu dojenja te konzumacije zelenog povrća. Daljnja istraživanja trebalo bi usmjeriti na visokorizične populacije djece (djeca s članovima obitelji s atopijom u prvom koljenu), kao i na studije interakcije gena i okoliša. Kako naše istraživanje ne ukazuje na dobrobit izbjegavanja alergena unutarnjeg okoliša (primarno grinja), daljnja istraživanja trebalo bi usmjeriti i na detaljniju analizu imunološkog sustava i koncentracije alergena grinja, kao i prisutnosti endotoksina. Iako rezultati nisu konzistentni za sva tri alergijska entiteta, u našem istraživanju nema jasnih dokaza o dobrobiti izbjegavanja alergena životinja, te su također potrebna daljnja istraživanja.

Ograničenja studije. Ova studija ima nekoliko ograničenja. Ona primarno proizlaze iz dizajna studije temeljenog na subjektivnim odgovorima roditelja bolesnika, a ne na objektivnim dijagnostičkim pokazateljima, stoga prevalencija simptoma može biti nešto viša od stvarne. To se posebice odnosi na mogućnost da su roditelji djece s alergijama motiviraniji za sudjelovanje u istraživanju u odnosu na roditelje zdrave djece. Drugo ograničenje proizlazi iz mogućnosti zaboravljanja pojedinih podataka, posebice vezanih uz daleku prošlost ili rano djetinjstvo (*engl. recall bias*). Kako je riječ o presječnom istraživanju, moguće je da su roditelji svjesno izbjgavali neke od okolišnih čimbenika, primjerice životinje ili izvore prašine, zbog atopije u obitelji, a o se zatim može tumačiti kao pozitivna povezanost sa simptomima alergijskih bolesti. U ovom je istraživanju teško sa sigurnošću utvrditi točno vrijeme ekspozicije pojedinom okolišnom čimbeniku, a nije moguće odrediti količinu alergena ili duljinu ekspozicije, što otežava tumačenje rezultata. Iz analize velikog broja okolišnih čimbenika koji se međusobno isprepliću, nije lako procijeniti ulogu pojedinačnog čimbenika rizika na razvoj alergijskih simptoma. Različita kombinacija manje i više izraženih čimbenika okoliša kojima

su djeca u ova dva područja bila izložena mogla je utjecati na razlike u značajnosti pojedinačnih rizičnih ili protektivnih čimbenika na pojedine alergijske entitete.

7. Zaključci:

1. Prevalencija simptoma astme tijekom posljednjih 12 mjeseci i dijagnosticirane astme u Gradu Zagrebu bila je 7,20%, a u PPLP 7,70%.
2. Zaštitna uloga života u ruralnom području PPLP na pojavu simptoma astme i dijagnoze astme dokazana je u najstarijoj dobnoj skupini (OR 0,446, $p=0,001$; OR 0,440, $p=0,017$). Navedeni su rezultati u skladu s hipotezom istraživanja.
3. Zaštitni mehanizmi ruralnog okoliša u astmi bili su prisustvo tepiha (OR 0,039, $p=0,022$) i više članova obitelji u spavaćim sobama (OR 0,080, $p=0,029$) te konzumacija mesa (OR 0,025, $p=0,012$), dok su u Gradu Zagrebu to bili konzumacija sirovog zelenog povrća (OR 0,751, $p=0,044$) i dojenje (OR 0,363, $p=0,038$).
4. S oprezom se može zaključiti da izloženost alergenima mačaka može imati protektivno djelovanje u razvoju astme (OR 0,452, $p=0,008$), no samo u ruralnom području, te su potrebna daljnja istraživanja.
5. Rizični čimbenici okoliša u astmi bili su izloženost plijesni u oba područja (OR 2,498, $p=0,022$; OR 2,044, $p=0,001$), infekcija *B. pertussis* (OR 4,574, $p=0,021$) i kuhanje na električnu struju (OR 3,105, $p=0,007$) u ruralnom području.
6. U urbanom području to su bili izloženost duhanskom dimu u prvoj godini života (OR 1,702, $p=0,029$) i sadašnjosti (OR 2,409, $p=0,001$) te infekcija crijevnim parazitima (OR 2,756, $p=0,019$).
7. AR ikada tijekom života zabilježen je u 36,30% djece u PPLP, tijekom posljednjih 12 mjeseci u njih 29%, a dijagnozu AR-a imalo je 15,70% djece. U Gradu Zagrebu, AR ikada tijekom života imalo je 40,60% djece, tijekom posljednjih 12 mjeseci njih 35%, a dijagnozu AR-a imalo je 15,70% djece.

8. U svim dobnim skupinama djeca u PPLP imala su niži rizik obolijevanja od trenutnih simptoma AR-a, kao i od dijagnoze AR-a u najstarijoj dobnj skupini ($p < 0,001$). Navedeni su rezultati u skladu s postavljenom hipotezom.
9. U Gradu Zagrebu protektivni čimbenici okoliša u AR-u bili su dojenje (OR 0,855, $p = 0,046$), prisustvo pernatih jastuka (OR 0,585, $p = 0,026$), ptica (OR 0,060, $p = 0,003$) i drugih životinja (OR 0,260, $p = 0,007$), konzumacija kuhanog (OR 0,751, $p = 0,043$) i sirovog zelenog povrća (OR 0,759, $p = 0,024$) te korištenje električne struje (OR 0,389, $p = 0,009$).
10. U PPLP su veći broj braće i sestara (OR 0,280, $p = 0,044$) te prisustvo tepiha djelovali protektivno na pojavu AR-a (OR 0,544, $p = 0,013$).
11. Čimbenici rizika za AR u PPLP bili su pušenje majki tijekom prve godine života (OR 2,885, $p = 0,002$), kuhanje na drvo i ugljen (OR 2,241, $p = 0,028$), polaganje jaslca (OR 2,097, $p = 0,038$), kontakt s mačkom (OR 1,728, $p = 0,045$), kao i konzumacija hamburgera (OR 1,226, $p = 0,015$; OR 1,226, $p = 0,015$, OR 1,351, $p = 0,048$).
12. U Gradu Zagrebu je čimbenik rizika za AR bilo prisustvo psa (OR 1,625, $p = 0,012$).
13. Simptomi AR-a u Gradu Zagrebu bili su najizraženiji tijekom sezone cvatnje ambrozije, najvjerojatnije kao posljedica sinergističkog djelovanja s čimbenicima onečišćenja zraka.
14. U PPLP, AD ikada tijekom života imalo je 26,20% djece, tijekom posljednjih 12 mjeseci njih 13%, a dijagnozu AD-a 16,60% djece. U Gradu Zagrebu AD ikada imalo je 35,10% djece, tijekom posljednjih 12 mjeseci njih 17,50%, a dijagnozu AD-a 29,30% djece.
15. Djeca u Gradu Zagrebu imala su značajno višu prevalenciju simptoma AD-a ikada ($p = 0,001$) te dijagnoze AD-a ($p < 0,001$) u odnosu na djecu PPLP. Navedeni su rezultati također u skladu s hipotezom rada.
16. Prisustvo tepiha u kućanstvima zaštitni je mehanizam ruralnog okoliša u razvoju AD-a (OR 0,337, $p = 0,018$), dok su polaganje jaslca (OR 1,215, $p = 0,024$), vrtića (OR 1,770, $p = 0,008$),

izloženost vlazi (OR 2,094, $p=0,048$) i crijevnim parazitima (OR 1,879, $p=0,042$) te kontakt s mačkom (OR 2,054, $p=0,021$) bili čimbenici rizika u toj regiji.

17. U Gradu Zagrebu su dijeljenje sobe s drugim ukućanima (OR 0,379, $p=0,050$), prisustvo pernatih jastuka (OR 0,567, $p=0,026$), kontakt s mačkom (OR 0,050, $p=0,007$) te konzumacija kuhanog zelenog povrća (OR 0,250, $p=0,047$) bili čimbenici zaštite u AD-u.

18. Izloženost duhanskom dimu (OR 1,389, $p=0,046$), crijevnim parazitima (OR 1,879, $p=0,042$) i plijesni (OR 0,893, $p=0,001$) bile su čimbenici rizika.

19. U Gradu Zagrebu, djeca su bila češće senzibilizirana na inhalacijske alergene nego u PPLP (47% prema 36%). U PPLP, senzibilizirana djeca češće su bila asimptomatska, što je također u skladu s postavljenom hipotezom.

20. Tijekom 16-godišnjeg razdoblja, u Gradu Zagrebu je došlo do porasta prevalencije AR-a za i AD-a, ali ne i simptoma astme. Uočene promjene nismo uspjeli objasniti logističkom regresijom, dok onečišćenje zraka najvjerojatnije igra ulogu u uočenim epidemiološkim trendovima.

21. U prevenciji alergijskih bolesti u našoj populaciji trebalo bi poticati dojenje i konzumaciju zelenog povrća, a izbjegavati izloženosti duhanskom dimu, vlazi i plijesni, te konzumaciju brze hrane. Pitanje izloženosti životinjama i parazitima ostaje nejasno.

8. Sažetak

Uvod: Istraživanja pokazuju kako život u ruralnoj sredini ima zaštitni utjecaj na razvoj alergijskih bolesti.

Cilj: Cilj studije bio je usporediti prevalenciju simptoma astme, alergijskog rinitisa (AR) i atopijskog dermatitisa (AD) u školske djece Grada Zagreba i ruralne sredine Parka prirode Lonjsko polje (PPLP).

Materijali i metode: Prevalencija alergijskih simptoma utvrđena je pomoću upitnika Međunarodne studije alergije i astme u djece. Za analizu povezanosti čimbenika okoliša i alergijskih simptoma, korištena je multivarijatna logistička regresija.

Rezultati: U istraživanje je uključeno 1741 dijete. U prevalenciji simptoma astme između dvaju područja nije nađeno značajne razlike. U Gradu Zagrebu je značajno više djece imalo simptome AR-a tijekom posljednjih 12 mjeseci (35%) u odnosu na PPLP (29%) ($p < 0,001$). U Gradu Zagrebu je zabilježena značajno viša prevalencija simptoma AD-a ikada (35,10%) u odnosu na PPLP (26,29%), ($p = 0,001$), a značajno više djece imalo je i dijagnozu AD-a (29,30%) u odnosu na PPLP (16,60%), ($p = 0,001$). Veći broj braće i sestara u kućanstvima, prisustvo tepiha i jastuka, te niži stupanj onečišćenja zraka, pretpostavljeni su čimbenici zaštite ruralnog okoliša.

Zaključak: Istraživanje je dokazalo zaštitni učinak života u PPLP na razvoj simptoma AR i AD-a.

Ključne riječi: astma, alergijski rinitis, atopijski dermatitis, urbani okoliš, ruralni okoliš, epidemiologija alergijskih bolesti

9. Summary

Prevalence of allergic symptoms in the city of Zagreb and Lonjsko Polje

Iva Topalušić, 2024

Background: Rural environment might have a protective effect in allergy.

Aim: The aim of the study was to compare the prevalence of asthma, atopic dermatitis (AD) and allergic rhinitis (AR) symptoms in the city of Zagreb and Natural Park Lonjsko polje (NPLP) and the role of environmental factors.

Methods: The prevalence of allergic symptoms was assessed using the International Study of Asthma and Allergy in Childhood questionnaire. Significance of the environmental factors was tested using logistic regression.

Results: 1741 children participated in the study. Between two regions, there was no significant difference in the prevalence of asthma symptoms. In the city of Zagreb, there was a higher prevalence of current AR symptoms (35%) comparing with the rural region (29%), ($p=0.001$). In all age groups, children from NPLP had lower risk for current AR symptoms, and of diagnosed AR in the oldest age group ($p<0.001$). Prevalence of AD symptoms ever-in-the-lifetime was also higher in the urban region (35.10% vs. 26.20%, $p=0.001$), as well as the prevalence of diagnosed AD (29.30 % vs. 16.60%, $p=0.001$). Logistic regression showed different role of the environmental factors in allergic entities in two regions, however, higher number of siblings and using carpets and feather pillows were more present in NPLP, and associated with lower risk of allergy.

Conclusion: This study showed a protective effect of living in NPLP on the symptoms of AR and AD.

Key words: asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis, urban and rural environment, epidemiology of allergic diseases

10. Literatura:

1. Haahtela T. A biodiversity hypothesis. *Allergy* 2019;74:1445–56.
2. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998;351:1225-32.
3. Haahtela T, Laatikainen T, Alenius H, Auvinen P, Fyhrquist N, Hanski I i sur. Hunt for the origin of allergy - comparing the Finnish and Russian Karelia. *Clin Exp Allergy* 2015; 45:891-901.
4. Stein MM, Hrusch CL, Gozdz J, Igartua C, Pivniouk V, Murray SE i sur. Innate Immunity and Asthma Risk in Amish and Hutterite Farm Children. *N Engl J Med* 2016;375:411-421.
5. WWF. Living Planet Report-2018. Pristupljeno: 1.5.2022. Dostupno na: <https://www.worldwildlife.org/pages/living-planet-report-2018>.
6. Haahtela T, Alenius H, Lehtimäki J, Sinkkonen A, Fyhrquist N, Heikki H. Immunological resilience and biodiversity for prevention of allergic diseases and asthma. *Allergy* 2021;76:3613–26.
7. Donovan GH, Gatzliolis D, Longley I, Douwes J. Vegetation diversity protects against childhood asthma: results from a large New Zealand birth cohort. *Nat Plants* 2018;4:358-64.
8. Depner M, Genuneit J, Horak E, Loss G, Strunz-Lehner C. Protection from childhood asthma and allergy in Alpine farm environments—the GABRIEL Advanced Studies. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1470-77.
9. Koskinen JP, Kiviranta H, Vartiainen E, Jousilahti P, Vlasoff T, Von Hertzen L i sur. Common environmental chemicals do not explain atopy contrast in the Finnish and Russian Karelia. *Clin Transl Allergy* 2016;6:14-18.

10. Morgan WJ, Crain EF, Gruchalla RS, O'Connor GT, Kattan M, Evans R i sur. Results of a home-based environmental intervention among urban children with asthma. *N Engl J Med* 2004;351:1068-80.
11. Krusche J, Basse S, Schaub B. Role of early life immune regulation in asthma development. *Semin Immunopathol* 2020;42:29-42.
12. Wild C. Complementing the Genome with an ‘‘Exposome’’: The Outstanding Challenge of Environmental Exposure Measurement in Molecular Epidemiology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1847-50.
13. Granuma B, Oftedala B, Agierb L, Sirouxb V, Birdc P, Casas M. Multiple environmental exposures in early-life and allergy-related outcomes in childhood. *Environment International* 2020;144:1060038. doi: 10.1016/j.envint.2020.106038. Epub 2020 Aug.
14. Deckers J, De Bosscher K, Lambrecht BN, Hammad H. Interplay between barrier epithelial cells and dendritic cells in allergic sensitization through the lung and the skin. *Immunol Rev* 2017;278:131-144.
15. Shamji MH, Valenta R, Jardetzky T, Verhasselt V, Durham SR, Würtzen PA i sur. The role of allergen-specific IgE, IgG and IgA in allergic disease. *Allergy* 2021;76:3627–41.
16. Agache I, Eguiluz-Gracia I, Cojanu C, Laculiceanu A, Del Giacco S, Zemelka-Wiacek M. Advances and highlights in asthma in 2021. *Allergy* 2021;76:3390–3407.
17. Akdis CA, Arkwright PD, Brüggen MC, Busse W, Gadina M, Guttman-Yassky E i sur. Type 2 immunity in the skin and lungs. *Allergy* 2020;75:1582-1605.
18. Sugita K, Steer CA, Martinez-Gonzalez I, Altunbulakli C, Morita H, Castro-Giner F i sur. Type 2 innate lymphoid cells disrupt bronchial epithelial barrier integrity by targeting tight junctions through IL-13 in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:300-10.
19. Hong H, Liao S, Chen F, Yang Q, Wang DY. Role of IL-25, IL-33 and TSLP in triggering united airway diseases toward type 2 inflammation. *Allergy* 2020;75:2794-2804.

20. Breiteneder H, Diamant Z, Eiwegger T, Fokkens WJ, Traidl-Hoffmann C, Nadeau K i sur. Future research trends in understanding the mechanisms underlying allergic diseases for improved patients care. *Allergy* 2019;74:2293-2311.
21. Siraganian RP. Mast cell signal transduction from the high-affinity IgE receptor. *Curr Opin Immunol* 2003;15:639-46.
22. Sallmann E, Reininger B, Brandt S, Duschek N, Hoflehner E, Garner-Spitzer E i sur. High-affinity IgE receptors on dendritic cells exacerbate Th2-dependent inflammation. *J Immunol* 2011;187:164-71.
23. Gabryszewski SJ, Hill DA. One march, many paths: Insights into allergic march trajectories. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2021;127:293-300.
24. Muraro A, Lemanske RF, Hellings PW, MD, Akdis CA, Bieber T, Casale TB. Precision medicine in patients with allergic diseases: Airway diseases and atopic dermatitis—PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1347-58.
25. Nomura T, Gianni W, Kabashima K, Guttman-Yasski E. Endotypic variations of atopic dermatitis by age, race and ethnicity. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:1840-52.
26. Sanmartín R, Lorente F, Salvador-Rupérez E, Hernández-Martín A, Rello L i sur. Prevalence of FLG loss-of-function mutations R501X, 2282del4, and R2447X in Spanish children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2020;37:98-102.
27. Kader AH, Azeem M, Jwayed SA, Al-Shehhi A, Tabassum A, Ayoub MA. Current insights into immunology and novel therapeutics of atopic dermatitis. *Cells* 2021;10:1-27.
28. Guttman-Yassky E, Waldman A, Ahluwalia J, Ong PY, Eichenfield L. Atopic dermatitis: Pathogenesis. *Semin Cutan Med Surg* 2017;36:100–3.

29. Cabanillas B, Brehler AC, Novak N. Atopic dermatitis phenotypes and the need for personalized medicine. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2017;17:309–15.
30. Yang EJ, Sekhon S, Sanchez IM, Beck KM, Bhutani T. Recent Developments in Atopic Dermatitis. *Pediatrics* (Internet) 2018 Oct (pristupljeno 10.11.2022.);142(4):e20181102. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30266868/>
31. Eyerich K, Novak N. Immunology of atopic eczema: Overcoming the Th1/Th2 paradigm. *Allergy* 2013;68:974–82.
32. Suárez-Fariñas M, Dhingra N, Gittler J, Shemer A, Cardinale I, de Guzman Strong C i sur. Intrinsic atopic dermatitis shows similar TH2 and higher TH17 immune activation compared with extrinsic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:361–70.
33. Moyle M, Cevikbas F, Harden JL, Guttman-Yassky E. Under-standing the immune landscape in atopic dermatitis: The era of biologics and emerging therapeutic approaches. *Exp Dermatol* 2019;28:756–68.
34. Klasa B, Cichocka-Jarosz E. Atopic dermatitis-current state of research on biological treatment. *JMC* 2020;24:53-66.
35. Vol T, Nega M, Buschmann J, Kaesler S, Guenova E, Peschel A i sur. Natural *Staphylococcus aureus*—Derived peptidoglycan fragments activate NOD2 and act as potent costimulators of the innate immune system exclusively in the presence of TLR signals. *FASEB J* 2010;24:4089–102.
36. Lee E, Hong SJ. Phenotypes of allergic diseases in children and their application in clinical situations. *Korean J Pediatr* 2019;62:325-33.
37. Amat F, Saint-Pierre P, Bourrat E, Nemni A, Couderc R. Early onset atopic dermatitis in children: which are the phenotypes at risk of asthma? Results from the ORCA cohort. *Plos PLoS One* (Internet). 2015 Jun 24 (pristupljeno 5.7.2022.);10(6):e0131369. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26107938/>.

38. Roduit C, Frei R, Depner M, Karvonen AM, Renz H, Braun-Fahrländer C i sur. Phenotypes of atopic dermatitis depending on the timing of onset and progression in childhood. *JAMA Pediatr* 2017;171:655-62.
39. Seo E, Yoon J, Jung S, Lee J, Lee BH, Yu J. Phenotypes of atopic dermatitis identified by cluster analysis in early childhood. *J Dermatol* 2019;46:117-23.
40. Paternoster L, Savenije OEM, Heron J, Evans DM, Vonk JM, Brunekreef B i sur. Identification of atopic dermatitis subgroups in children from 2 longitudinal birth cohorts. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:964-71.
41. Lee E, Lee SH, Kwon JW, Kim YH, Cho HJ, Yang SI i sur. Atopic dermatitis phenotype with early onset and high serum IL-13 is linked to the new development of bronchial hyperresponsiveness in school children. *Allergy* 2016;71:692-700.
42. 2021 GINA main report- Global Strategy for Asthma Management and Prevention. (Pristupljeno 7.5.2022.). Dostupno na: <https://ginasthma.org/gina-reports/>
43. Gaillard EA, Kuehni CE, Turner S, Goutaki M, Holden KA, De Yong CM. European Respiratory Society clinical practice guidelines for the diagnosis of asthma in children aged 5–16 years. *Eur Respir J* 2021 Nov 4;58(5):2004173. doi: 10.1183/13993003.04173-2020.
44. Dharmage SC, Perret JL, Custovic A. Epidemiology of Asthma in Children and Adults. *Front Pediatr* 2019;7:246-56.
45. Licari A, Castagnoli R, Brambilla I, Marseglia A, Tosca MA, Marseglia GL i sur. Asthma endotyping and biomarkers in childhood asthma. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2018; 31: 44–55.
46. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995;332:133-8.
47. Von Mutius E. Biodiversity: The new kid on the block? *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:1215-6.

48. Fuchs O, Bahmer T, Rabe KF, von Mutius E. Asthma transition from childhood into adulthood. *Lancet Respir Med* 2017;5:224-34.
49. Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes. *Clin Exp Allergy* 2021;42:650-8.
50. Sze E, Bhalla A, Nair P. Mechanisms and therapeutic strategies for non-T2 asthma. *Allergy* 2020;75:311-25.
51. Zounemat Kermani N, Saqi M, Agapow P. U-BIOPRED Project Team. Type 2-low asthma phenotypes by integration of sputum transcriptomics and serum proteomics. *Allergy* 2021;76:380-3.
52. Saunders SP, Floudas A, Moran T. Dysregulated skin barrier function in Tmem79 mutant mice promotes IL-17A-dependent spontaneous skin and lung inflammation. *Allergy* 2020;75:3216-27.
53. Samitas K, Zervas E, Gaga M. T2 low asthma: current approach to diagnosis and therapy. *Curr opinion Pulm Med* 2017;23:48-55.
54. Dykewicz MS, Wallace DV, Baroody F. Treatment of seasonal allergic rhinitis: an evidence-based focused 2017 guideline update. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;119:489–511.
55. Devillier P. In allergic rhinitis, work, classroom and activity impairments are weakly related to other outcome measures. *Clin Exp Allergy* 2016;46:1456–64.
56. Greiner AN, Hellings PW, Rotiroti G, Scadding GK. Allergic rhinitis. *Lancet* 2011;378:2112-22.
57. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A i sur. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update. *Allergy* 2008; 63 (Suppl 86):8–16.
58. Lambrecht BN, Hammad H. Allergens and the airway epithelium response: gateway to allergic sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:499–507.

59. Cayrol C. Environmental allergens induce allergic inflammation through proteolytic maturation of IL-33. *Nat Immunol* 2018; 19:375–85.
60. Hammad H, Lambrecht B N. Barrier epithelial cells and the control of type 2 immunity. *Immunity* 2015;43:29–40.
61. Roan F, Obata-Ninomiya K, Ziegler SF. Epithelial cell-derived cytokines: more than just signaling the alarm. *J Clin Invest* 2019;129:1441–51.
62. Ihara F. Identification of specifically reduced Th2 cell subsets in allergic rhinitis patients after sublingual immunotherapy. *Allergy* 2018;73:1823–32.
63. Castano R, Maghni K, Castellanos L, Trudeau C, Malo J-L, Gautrin D. Proinflammatory mediators in nasal lavage of subjects with occupational rhinitis. *Otolaryngol Neck Surg* 2010;143:301-3.
64. Hox V, Steelant B, Fokkens W, Nemery B, Hellings PW. Occupational upper airway disease: how work affects the nose. *Allergy* 2014;69:282-91.
65. Zhang Y, Lan F, Zhang L. Advances and highlights in allergic rhinitis. *Allergy* 2021;76:3383–9.
66. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F i sur. International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J* 1995; 8: 483-91.
67. Asher MI, Montefort S, Bjoerksten B, KW Lai C, Strachan DP, Weiland SK i sur. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;368:733-43.
68. Mallol J, Crane J, Von Mutius E, Odhiambo J, Keil U, Stewart A. International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC) phase three:a global synthesis. *Allergol Immunopathol* 2013;41:73-85.

69. Ellwood P, Asher MI, Billo NE, Bissel K, Chiang CY, Ellwood E. The Global Asthma Network rationale and methods for Phase I global surveillance: prevalence, severity, management and risk factors. *Eur Respir J*. 2017 Jan 11;49(1):1601605. doi: 10.1183/13993003.01605-2016 (Epub ahead of print).
70. Del-Rio-Navarro BE, Berber A, Reyes-Noriega N, Navarrete-Rodriguez EM, Garcia-Amarez R, Merida-Palacio J. Have asthma symptoms in Mexico changed in the last 15 years? Time trends from the International study of asthma and allergies in childhood to the Global Asthma Network. *Allergol Immunopathol* 2021;49:1-10.
71. Garcia-Amarez R, Reyes-Noriega N, Del-Rio-Navarro BE, Berber A, Navarrete-Rodriguez EM, Ellwood P. Prevalence and risk factors associated with allergic rhinitis in Mexican school children: Global Asthma Network Phase I. *World Allergy Organization Journal* 2020 Dec 5;14(1):100492. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100492 (Epub ahead of print).
72. Brozdek G, Lawson J, Shpakou A, Fedortsiv O, Hryshchuk L, Rennie D i sur. Childhood asthma prevalence and risk factors in three Eastern European countries—the Belarus, Ukraine, Poland Asthma Study (BUPAS): an international prevalence study, *BMC Pulm Med* 2016;16:1-11.
73. Sultesz M, Horvath A, Molnar D, Katona G, Mezei G, Hirschberg A i sur. Prevalence of allergic rhinitis, related comorbidities and risk factors in schoolchildren. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2020;16:98-109.
74. Brozek G, Jankowski M, Jarosinska A, Zejda J, Kocot K i sur. Prevalence of asthma, respiratory symptoms and allergic diseases in children aged 6–9 in Katowice (Poland). *Eur Respir J* 2019;54:10-15.
75. Ortiz AR, Barnes CK. Genetics of allergic diseases. *Immunol Allergy Clin North Am* 2015 ;35:19–44.

76. Paaso E M, Jaakkola M S, Rantala A K. Allergic diseases and asthma in the family predict the persistence and onset-age of asthma: a prospective cohort study *Respiratory Research* 2014; 15:152-61.
77. Holloway J, Yang Rosenwasser LJ, Holagte ST. The potential of genetics in allergy. U:WAO white book on Allergy, Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, Lockey RF, Blaiss MS, ur. World Allergy Organization, str. 81-86. Pristupljeno 5.7.2022. Dostupno na <https://www.worldallergy.org/UserFiles/file/WhiteBook2-2013-v8.pdf>.
78. Potaczek DP, Harb H, Michel S, Alhamwe BA, Renz H, Tost J. Epigenetics and allergy: from basic mechanisms to clinical applications. *Epigenomics* 2017;9:539–71.
79. Laulajainen-Hongisto A, Lyly A, Hanif T, Dhaygude K, Kankainen M, Renkonen R i sur. Genomics of asthma, allergy and chronic rhinosinusitis: novel concepts and relevance in airway mucosa *Clin Transl Allergy* 2020;10:45-61.
80. Chhabra D, Sharma S, Kho AT. Fetal lung and placental methylation is associated with in utero nicotine exposure. *Epigenetics* 2014;9:1473–84.
81. Breton CV, Siegmund KD, Joubert BR. Prenatal tobacco smoke exposure is associated with childhood DNA CpG methylation. *PLoS ONE* 2014;9:e99716. Pristupljeno: 5.3.2021. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24964093/>.
82. Bauer T, Trump S, Ishaque N, Thürmann L, Gu L, Bauer M i sur. Environment-induced epigenetic reprogramming in genomic regulatory elements in smoking mothers and their children. *Mol Syst Biol* 2016;12:861-79.
83. Magnaye KM, Clay SM, Nicodemus-Johnson J, Naughton KA, Huffman J, Altman MC i sur. DNA methylation signatures in airway cells from adult children of asthmatic mothers reflect subtypes of severe asthma. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 2022 Jun 14 (Pristupljeno 7.5.2022.);119(24):e2116467119. Epub 2022 Jun 6. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35666868/>.

84. Wang IJ, Chen SL, Lu TP, Chuang EY, Chen PC. Prenatal smoke exposure, DNA methylation, and childhood atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2013;43:535–43.
85. Loss GJ, Depner M, Hose AJ, Genuneit J, Karvonen AM, Hyvarinen A i sur. The Early Development of Wheeze. Environmental Determinants and Genetic Susceptibility at 17q21. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:889–97.
86. Murrison LB, Brandt EB, Myers JB, Hershey GKK. Environmental exposures and mechanisms in allergy and asthma development. *J Clin Invest* 2019;129:1504-15.
87. Campbell DE, Boyle RJ, Thornton CA, Prescott SL. Mechanisms of allergic disease—environmental and genetic determinantsfor the development of allergy. *Clin & Experim Allergy* 2015;45:844–58.
88. Yu JC, Khodadadi H, Malik A, Davidson B, da Silva Lopes Salles E, Bhatia J i sur. Innate Immunity of Neonates and Infants. *Front in Immunol* 2018;9:1-15.
89. Warner JA, Warner JO. Early life event sin allergic sensitisation. *British Med Bull* 2000;56:883-93.
90. Thornton CA, Holloway JA, Popplewell EJ, Shute JK, Boughton J, Warner JO. Fetal exposure to intact immunoglobulin E occurs via the gastrointestinal tract. *Clin Exp Allergy* 2003;33:306–11.
91. Prescott SL, Macaubas C, Smalla-Combe T, Holt BJ, Sly PD, Holt PG. Development of allergen-specific T-cell memory in atopic and normal children. *Lancet* 1999;353:196–200.
92. Pastor-Vargas C, Maroto AS, Diaz-Perales A, Villalba M, Esteban V, Ruiz-Ramos M i sur. Detection of major food allergens in amniotic fluid: initial allergenic encounter during pregnancy. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27:716-20.
93. AAgard K, Ma J, Antony KM. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med* 2014;6:237-65.

94. Morgan WJ, Crain EF, Gruchalla RS, O'Connor GT, Kattan M, Evans R i sur. Results of a home-based environmental intervention among urban children with asthma. *N Engl J Med* 2004;351:1668-80.
95. Custovic A, Simpson BM, Simpson A, Hallam C, Craven M, Brutsche M i sur. Manchester Asthma and Allergy Study: low-allergen environment can be achieved and maintained during pregnancy and in early life. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:252-8.
96. Woodcock A, Lowe LA, Murray CS, Simpson BM, Pipis SD, Kissen P i sur. Early life environmental control: effect on symptoms, sensitization, and lung function at age 3 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:433-9.
97. Lodrup Carlsen KC. Does pet ownership in infancy lead to asthma or allergy at school age? Pooled analysis of individual participant data from 11 European birth cohorts. *PLoS One*. 2012; (Pristupljeno 5.7.2023); 7(8):e43214. Epub 2012 Aug 29. Dostupno na: <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/22952649/>:
98. O'Connor G, Lynch S, Bloomberg G, Kattan M, Wood R, Gergen P i sur. Earlylife home environment and the risk of developing asthma among inner-city children. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:1468-75.
99. Smits HH, van der Vlugt LE, Von Mutius E, Hiemstra PS. Childhood allergies and asthma: New insights on environmental exposures and local immunity at the lung barrier. *Curr Opinion in Immunol* 2016;42:41-7.
100. Fujimura KE, Johnson CC, Ownby DR, Cox MJ, Brodie EL, Havstad SL i sur. Man's best friend? The effect of pet ownership on house dust microbial communities. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:410–2.
101. Tischer CG, Hohmann C, Thiering E, Herbarth O, Müller A, Henderson J i sur. Meta-analysis of mould and dampness exposure on asthma and allergy in eight European birth cohorts: an ENRIECO initiative. *Allergy* 2011;66:1570–9.

102. Thacher JD, Gruzieva O, Pershagen G, Melén E, Lorentzen JC, Kull I i sur. Mold and dampness exposure and allergic outcomes from birth to adolescence: data from the BAMSE cohort. *Allergy* 2017;72:967–74.
103. Reponen T, Vesper S, Levin L, Johansson E, Ryan P, Burkle J i sur. High environmental relative moldiness index during infancy as a predictor of asthma at 7 years of age. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107:120–6.
104. Van Dyken SJ, Mohapatra A, Nussbaum JC, Molofsky AB, Thornton EE i sur. Chitin activates parallel immune modules that direct distinct inflammatory responses via innate lymphoid type 2 and $\gamma\delta$ T cells. *Immunity* 2014;40:414–24.
105. Lannero E, Wickman M, van Hage M, Bergstrom A, Pershagen G, Nordvall L. Exposure to environmental tobacco smoke and sensitisation in children. *Thorax* 2008;63:172–6.
106. Feleszko W, Ruszczyński M, Jaworska J, Strzelak A, Zalewski BM, Kulus M. Environmental tobacco smoke exposure and risk of allergic sensitisation in children: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2014;99:985–92.
107. Saulyte J, Regueira C, Montes-Martinez A, Khudyakov P, Takkouche B. Active or passive exposure to tobacco smoking and allergic rhinitis, allergic dermatitis, and food allergy in adults and children: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2014 Mar 11; (Pristupljeno 5.7.2023.);11(3):e1001611. Dostupno na: <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/24618794/>.
108. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, Pine-Abata H, Chen Y, Cook DG i sur. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2012;129:735–44.
109. Kearley J, Silver JS, Sanden C, Liu Z, Berlin AA, White N i sur. Cigarette smoke silences innate lymphoid cell function and facilitates an exacerbated type I interleukin-33-dependent response to infection. *Immunity* 2015;42:566–79.

110. Hernandez ML, Lay JC, Harris B, Esther CR Jr, Brickey WJ i sur. Atopic Asthmatics but not atopics without asthma have enhanced inflammatory response to ozone. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:537–44.
111. Holz O, Mücke M, Paasch K, Böhme S, Timm P, Richter K i sur. Repeated ozone exposures enhance bronchial allergen responses in subjects with rhinitis or asthma. *Clin Exp Allergy* 2002;32:681–9.
112. Naclerio R, Ansotegui IJ, Bousquet J, Canonica GW, D'Amato G, Rosario N i sur. International expert consensus on the management of allergic rhinitis (AR) aggravated by air pollutants: Impact of air pollution on patients with AR: Current knowledge and future strategies. *PLoS Med*. 2014 Mar 11; (Pristupljeno 6.5.2022.);11(3):e1001611. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32256939/>.
113. Traffic-related air pollution: a critical review of the literature on emissions, exposure, and health effects — Special Report. Health Effects Institute. Pristupljeno 6.5.2022. Dostupno na: <https://www.healtheffects.org/publication/>.
114. Li N, Georas S, Alexis N, Fritz P, Xia T, Williams MA i sur. A work group report on ultrafine particles (American Academy of Allergy, Asthma & Immunology): Why ambient ultrafine and engineered nanoparticles should receive special attention for possible adverse health outcomes in human subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:386-96.
115. London NR, Tharakan A, Rule AM, Lane AP, Biswal S, Ramanathan M. Air pollutant-mediated disruption of sinonasal epithelial cell barrier function is reversed by activation of the Nrf2 pathway. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:1736–8.
116. Loxham M, Davies DE. Phenotypic and genetic aspects of epithelial barrier function in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1736–51.

117. Zhao R, Guo Z, Zhang R, Deng C, Xu J, Dong W i sur. Nasal epithelial barrier disruption by particulate matter $\leq 2.5 \mu\text{m}$ via tight junction protein degradation. *J Appl Toxicol* 2018;38:678–87.
118. Liew FY, Pitman NI, McInnes IB. Disease-associated functions of IL-33: the new kid in the IL-1 family. *Nat Rev Immunol* 2010;10:103–10.
119. Kumar RK, Herbert C, Foster PS. Mouse models of acute exacerbations of allergic asthma. *Respirology* 2016;21: 842–9.
120. Liu X, Li M, Wu Y, Zhou Y, Zeng L, Huang T. Anti-IL-33 antibody treatment inhibits airway inflammation in a murine model of allergic asthma. *Biochem Biophys Res Commun* 2009;386:181–5.
121. Mizutani N, Nabe T. Interleukin-33 and alveolar macrophages contribute to the mechanisms underlying the exacerbation of IgE-mediated airway inflammation and remodelling in mice. *Immunology* 2013;139:205–18.
122. Ziska HE. Climate, Carbon Dioxide, and Plant-Based Aero-Allergens: A Deeper Botanical Perspective. *Front Allergy* 2021 Aug 20;2:714724. doi: 10.3389/falgy.2021.714724.
123. Zeng Z, Ziegler AD, Searchinger T, Yang L, Chen A, Ju K i sur. A reversal in global terrestrial stiling and its implications for wind energy production. *Nat Clim Change* 2019;9:979–85.
124. Shea KM, Truckner RT, Weber RW, Peden DB. Climate change and allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:443–53.
125. Liu L, Pan Y, Zhu Y, Song Y, Su X, Yang L i sur. Association between rhinovirus wheezing illness and the development of childhood asthma: a meta-analysis. *BMJ Open* 2017 Apr 3 (Pristupljeno 6.6.2022) ;7(4):e013034. Dostupno na: <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/28373249/>.

126. Rubner FJ, Jackson DJ, Evans MD, Gangnon RE, Tisler CJ, Pappas TE i sur. Early life rhinovirus wheezing, allergic sensitization, and asthma risk at adolescence. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:501-7.
127. Heymann PW, Nguyen HT, Steinke JW, Turner RB, Woodfolk JA, Platts-Mills TAE i sur. Rhino virus infection results in stronger and more persistent genomic dysregulation: Evidence for altered innate immune response in asthmatics at baseline, early in infection, and during convalescence. *PLoS One* 2017 May 26; (Pristupljno 6.6.2022); 12(5):e0178096. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28552993/>.
128. Beale J, Jayaraman A, Jackson DJ, Macintyre JDR, Edwards MR, Walton RP i sur. Rhinovirus-induced IL-25 in asthma exacerbation drives type 2 immunity and allergic pulmonary inflammation. *Sci Transl Med* 2014;6(256):256ra134. doi: 10.1126/scitranslmed.3009124.
129. Han M, Rajput C, Hong JY, Lei J, Hinde JL, Wu Q i sur. The innate cytokines IL-25, IL-33, and TSLP cooperate in the induction of type 2 innate lymphoid cell expansion and mucous metaplasia in rhinovirus-infected immature mice. *J Immunol* 2017;199:1308–18.
130. Perkins TN, Donnell ML, Oury TD. The axis of the receptor for advanced glycation endproducts in asthma and allergic airway disease. *Allergy* 2021;76:1350-66.
131. Smith PK. Do advanced glycation end-products cause food allergy? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2017;17:325-31.
132. Ellwood P, Asher MI, García-Marcos L, Williams H, Keil U, Robertson C i sur. Do fast foods cause asthma, rhinoconjunctivitis and eczema? Global findings from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. *Thorax* 2013;68:351-60.

133. Hosseini B, Berthon BS, Wark P, Wood LG. Effects of Fruit and Vegetable Consumption on Risk of Asthma, Wheezing and Immune Responses: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2017;9:341-367.
134. Haahtela T, Holgate S, Pawankar R, Akdis CA, Benjaponpitak S, Caraballo L i sur. WAO Special Committee on Climate Change and Biodiversity. The biodiversity hypothesis and allergic disease: world allergy organization position statement. *World Allergy Organ J* 2013;6:3-13.
135. Yao J, Sbihi H. Prevalence of non-food allergies among non-immigrants, long-time immigrants and recent immigrants in Canada. *Can J Public Health* 2016;107:461-6.
136. Ruokolainen L, Paalanen L, Karkman A, Laatikainen T, von Hertzen L, Vlasoff T i sur. Significant disparities in allergy prevalence and microbiota between the young people in Finnish and Russian Karelia. *Clin Exp Allergy* 2017;47:665-74.
137. Ruokolainen L, von Hertzen L, Fyhrquist N, Laatikainen T, Lehtomäki J, Auvinen P i sur. Green areas around homes reduce atopic sensitization in children. *Allergy* 2015;70:195-202.
138. Salava A, Lauerma A. Role of skin microbiome in atopic dermatitis. *Clin Transl Allergy* 2014;4:33-40.
139. Bisgaard H, Li N, Bonnelykke K, Chawes BL, Skov T, Paludan-Müller G. Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:646-52.
140. Musso P, Chiappini E, Bernardini R. Human Microbiome and Allergic Diseases in Children: Pathogenetic Role and Therapeutic Options. *Curr Pediatr Rev* 2020;16:89-94.
141. Huang YJ, Marsland BJ, Bunyavanich S, O'Mahony L, Leung DY, Muraro A i sur. The microbiome in allergic disease: Current understanding and future opportunities-2017 PRACTALL document of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and

- the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1099-110.
142. Hilty M, Burke C, Pedro H, Cardenas P, Bush A, Bossley C i sur. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS One* 2010;5:1-9.
 143. Fyhrquist N, Ruokolainen L, Suomalainen A, Lehtimäki S, Veckman V, Vendelin J i sur. *Acinetobacter* species in the skin microbiota protect against allergic sensitization and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:1301-9.
 144. Brand S, Teich R, Dicke T, Harb H, Yildirim AÖ, Tost J i sur. Epigenetic regulation in murine offspring as a novel mechanism for transmaternal asthma protection induced by microbes. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:618-25.
 145. Alfvén T, Braun-Fahrlander C, Brunekreef B, von Mutius E, Riedler J, Scheynius A i sur. Allergic diseases and atopic sensitization in children related to farming and anthroposophic lifestyle – the PARSIFAL study. *Allergy* 2006; 61:414–21.
 146. Illi S, Depner M, Genuneit J, Horak E, Loss G, Strunz-Lehner C i sur. Protection from childhood asthma and allergy in Alpine farm environments-the GABRIEL Advanced Studies. *J Allergy Clin Immunol* 2012 ;129:1470-7.
 147. Depner M, Taft DH, Kirjavainen PV, Kalanetra KM, Karvonen AM, Peschel S i sur. PASTURE study group. Maturation of the gut microbiome during the first year of life contributes to the protective farm effect on childhood asthma. *Nat Med* 2020;26:1766-75.
 148. Han YY, Badellino HA, Forno E, Celedón JC. Rural residence, farming environment, and allergic diseases in Argentinean adolescents. *Pediatr Pulmonol* 2017;52:21-8.
 149. Sanchez J, Sánchez A, Cardona R. Clinical differences between children with asthma and rhinitis in rural and urban areas. *Colomb Med* 2018;49:169-74.

150. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: a review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:41- 58.
151. Eiwegger T, Hung L, Diego KES, O'Mahony L, Upton J. Recent developments and highlights in food allergy. *Allergy* 2019;74:2355-67.
152. Frei R, Steinle J, Birchler T, Loeliger S, Roduit C, Steinhoff D, Seibl R i sur. MHC class II molecules enhance toll-like receptor mediated innate immune responses. *PLoS One*. 2010;5:8808-14.
153. Roduit C, Wohlgensinger J, Frei R, Bitter S, Bieli C, Loeliger S i sur. Prenatal animal contact and gene expression of innate immunity receptors at birth are associated with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:185-92.
154. Riedler J, Braun-Fahrlander C, Eder W, Schreuer M, Waser M, Maisch S i sur. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet* 2001;358:1129-33.
155. Douwes J, Cheng S, Travier N, Cohet C, Niesink A, McKenzie J i sur. Farm exposure in utero may protect against asthma, hay fever and eczema. *Eur Respir J*. 2008;32:603- 611.
156. Ege MJ, Bieli C, Frei R, van Strien RT, Riedler J, Ublagger E. Prenatal farm exposure is related to the expression of receptors of the innate immunity and to atopic sensitization in school-age children. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:817- 23.
157. Pfefferle PI, Büchele G, Blümer N, Roponen M, Ege MJ, Krauss-Etschmann S i sur. Cord blood cytokines are modulated by maternal farming activities and consumption of farm dairy products during pregnancy: the PASTURE Study. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:108-15.

158. Schaub B, Liu J, Höppler S, Schleich I, Huehn J, Olek S i sur. Maternal farm exposure modulates neonatal immune mechanisms through regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:774-82.
159. Frei R, Ferstl R, Roduit C, Ziegler M, Schiavi E, Barcik W i sur. Exposure to nonmicrobial N- glycolylneuraminic acid protects farmers' children against airway inflammation and colitis. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:382-90.
160. Frei R, Roduit C, Ferstl R, O'Mahony L, Lauener RP. Exposure of children to rural lifestyle factors associated with protection against allergies induces an anti-Neu5Gc antibody response. *Front Immunol* 2019;10:1628-35.
161. Peters M, Kauth M, Scherner O, Gehlhar K, Steffen I, Wentker P i sur. Arabinogalactan isolated from cowshed dust extract protects mice from allergic airway inflammation and sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:648-56.
162. Kääriö H, Nieminen JK, Karvonen AM, Huttunen K, Schröder PC, Vaarala O i sur. Circulating Dendritic Cells, Farm Exposure and Asthma at Early Age. *Scand J Immunol* 2016;83:18-25.
163. Ege MJ, Mayer M, Normand A-C, Genuneit J, Cookson WO, Braun-Fahrlander C i sur. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *N Engl J Med* 2011;364:701-9.
164. Haahtela T, Alenius H, Lehtimäki J, Sinkkonen A, Fyhrquist N, Hyöty H i sur. Immunological resilience and biodiversity for prevention of allergic diseases and asthma. *Allergy* 2021;76:3613-26.
165. Roslund M, Puhakka R, Grönroos M, Nurminen N, Oikarinen S, Gazali AM i sur. Biodiversity intervention enhances immune regulation and health-associated Commensal microbiota among daycare children. *Sci Adv* 2020;6:1-10.

166. Stipić Marković A, Čvorišćec B, Pevec B, Radulović Pevec M. Prevalencija simptoma astme, alergijskog rinitisa i konjunktivitisa te atopijskog ekcema: ISAAC u populaciji školske djece u Zagrebu. *Acta Med Croat* 2003; 57; 281-5.
167. Stipić Marković A, Pevec B, Radulović Pevec M, Čustović A, Predović J. Allergic diseases in relationship with environmental factors in a population of school children in Zagreb, Croatia. *Arh Hig Rada Toksikol* 2004;55:221-8.
168. Stipić Marković A, Pevec B, Radulović Pevec M, Turkalj M, Zimić L, Čvorišćec B. Skin reactivity to inhalant allergens in Zagreb school children. *Period Biol* 2007;109:161-4.
169. Aberle N, Kljajić Bukvić B, Blekić M, Bardak A, Gudelj A, Čančarević G i sur. ISAAC II. Prevalencija alergijskih bolesti i predisponirajući čimbenici za astmu dječje dobi na području Brodsko-posavske županije. U: Zbornik radova Prvog kongresa hrvatskih alergologa i kliničkih imunologa s međunarodnim sudjelovanjem. Stipić Marković A, ur. Zagreb, 2009., str 23.
170. Banac S. Prevalence of allergic childhood asthma on the islands of Cres-Losinj. *Paediatrica Croatica*, 1994;38: 7-13.
171. Banac S, Lah Tomulic K, Ahel V, Rozmanic V, Simundic N, Zubovic S i sur. Prevalence of asthma and allergic diseases in Croatian children is increasing: survey study. *Croat Med J* 2004; 45: 721-6.
172. Munivrana H, Vorko-Jovic A, Munivrana S. The prevalence of allergic diseases among Croatian school children according to the ISAAC Phase One questionnaire. 2007; 13:505-9.

173. Drkulec V, Tesari H, Tomić Rajić M. Prevalencija astme, alergijskog rinitisa / rinokonjunktivitisa i atopijskog dermatitisa u školske djece Požeško-slavonske županije (I-SAAC I). U: Zbornik radova Prvog kongresa hrvatskih alergologa i kliničkih imunologa s međunarodnim sudjelovanjem. Stipić Marković A, ur. Zagreb, 2009., str 28.
174. Banac S, Rožmanić V, Manestar K, Korotaj-Rožmanić K, Lah-Tomulić K, Vidović I, Šerer M i sur. Rising trends in the prevalence of asthma and allergic diseases among school children in the north west coastal part of Croatia. *Journal of Asthma* 2013;50:8;810-11.
175. Banac S. Epidemiološki aspekti alergijskih bolesti u djece. *Paediatr Croat* 2012; 56: 71-6.
176. Popis stanovništva u Republici Hrvatskoj. Pristupljeno: 5.7.2022. Dostupno na: <https://popis2021.hr/>
177. Lonjsko polje. Pristupljeno: 5.7.2022. Dostupno na: https://pp-lonjsko-polje.hr/wp-content/uploads/2019/05/2-Knjiga-II_Obrazlozenje_i_obvezni_prilozi-NN37_2010.pdf.
178. Lonjsko polje. Pristupljeno: 5.7.2022. Dostupno na: <https://pp-lonjsko-polje.hr/>.
179. Kvaliteta života obitelji na različitim ruralnim područjima: primjer četiriju općina Sisačkomoslavačke županije. *Sociologija i prostor* 2016;54:19-44.
180. Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, Bresciani M, Burbach G, Darsow U i sur. The skin prick test – European standards. *Clin Transl Allergy* 2013;3:1-10.
181. The European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). Advocacy Manifesto Tackling the Allergy Crisis in Europe—Concerted Policy Action Needed. June 2015 Version. Pristupljeno: 2.5.2022. Dostupno na: <http://www.eaaci.org/outreach/public-declarations.html>.
182. Lawson JA, Rennie DC, Cockcroft DW, Dyck R, Afanasieva A, Oluwole O, Afsana J. Childhood asthma, asthma severity indicators, and related conditions along an urban-rural gradient: a cross-sectional study. *BMC Pulm Med* 2017;5:4-10.

183. Kolokotroni O, Middleton N, Nicolaou N, Pipis S, Priftis KN, Milton DK i sur. Temporal changes in the prevalence of childhood asthma and allergies in urban and rural areas of Cyprus: results from two cross sectional studies. *BMC Public Health*. 2011 Nov 11;11:858. doi: 10.1186/1471-2458-11-858.
184. Mazur A, Szylling A, Bielecka T, Strzelak A, Kulus M. Is the "farm effect" hypothesis still current? Atopy and allergic diseases in rural and urban children in Poland. *J Asthma* 2018;55:1147-55.
185. Levin ME, Botha M, Basera W, Facey-Thomas HE, Gaunt B, Gray CL. Environmental factors associated with allergy in urban and rural children from the South African Food Allergy (SAFFA) cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145:415-26.
186. Sozanska B, Blaszczyk M, Pearce N, Cullinan P. Atopy and allergic respiratory disease in rural Poland before and after accession to the European Union. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1347–53.
187. Marfortt DA, Josviack D, Lozano A, Cuestas E, Agüero L, Castro-Rodriguez JA. Differences between preschoolers with asthma and allergies in urban and rural environments. *J Asthma* 2018;55:470-76.
188. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989;299:1259-60.
189. Ochoa Sangrador C, Vázquez Blanco A. Day-care center attendance and risk of Asthma- A systematic review. *Allergol Immunopathol* 2018;46:578-84.
190. Miliku K, Azad MB. Breastfeeding and the Developmental Origins of Asthma: Current Evidence, Possible Mechanisms, and Future Research Priorities. *Nutrients* 2018;10:995-8.
191. Xue M, Dehaas E, Chaudhary N, O'Byrne P, Satia I, Kurmi OP. Breastfeeding and risk of childhood asthma: a systematic review and meta-analysis. *ERJ Open Res* 2021 Dec 13;7(4):00504-2021. doi: 10.1183/23120541.00504-2021.

192. Huo X, Chu S, Hua L. The effect of breastfeeding on the risk of asthma in high-risk children: a case-control study in Shanghai, China. *BMC Pregnancy Childbirth* 2018; 18:341-9.
193. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, Pine-Abata H, Chen Y, Cook DG i sur. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2012;129:735-44.
194. Rubin K, Glazer S. The pertussis hypothesis: *Bordetella pertussis* colonization in the etiology of asthma and diseases of allergic sensitization. *Medical Hypotheses* 2018;120: 101–15.
195. Ege MJ, Frei R, Bieli C, Schram-Bijkerk D, Waser M, Benz MR i sur. Not all farming environments protect against the development of asthma and wheeze in children. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1140-7.
196. Gao X, Yin M, Yang P, Li X, Di L, Wang W. Effect of Exposure to Cats and Dogs on the Risk of Asthma and Allergic Rhinitis. A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy* 2020;0:1-12.
197. Riedler J, Braun-Fahrlander C, Eder W, Schreuer M, Waser M, Maisch S i sur. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet* 2001;358:1129-33.
198. Jhun I, Phipatanakul W. Early exposure to dogs and farm animals reduces risk of childhood asthma. *Evid Based Med* 2016; 21: 80-2.
199. Renand A, Archila LD, McGinty J, Wambre E, Robinson D, Hales BJ. Chronic cat-allergen exposure induces a TH2 cell-dependent IgG4 response related to low-sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136: 1627–35.
200. Kelly LA, Erwin EA, Platts-Mills TAE. The indoor air and asthma: the role of cat allergens. *Curr Opin Pulm Med.* 2012;18: 29–34.

201. Fall T, Ekberg S, Lundholm C, Fang F, Almqvist C. Dog characteristics and future risk of asthma in children growing up with dogs. *Sci Rep*. 2018 Nov 15;8(1):16899. doi: 10.1038/s41598-018-35245-2.
202. Waser M, von Mutius E, Riedler J, Nowak D, Maisch S, Carr D i sur. ALEX Study team. Exposure to pets, and the association with hay fever, asthma, and atopic sensitization in rural children. *Allergy* 2005;60:177-84.
203. Ege MJ, Strachan DP, Cookson WO, Moffatt MF, Gut I, Lathrop i sur. Gene-environment interaction for childhood asthma and exposure to farming in Central Europe. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:138-44.
204. Lodge CJ, Allen KJ, Lowe AJ, Hill DJ, Hosking CS, Abramson JM I sur. Perinatal cat and dog exposure and the risk of asthma and allergy in the urban environment: a systematic review of longitudinal studies. *Clin Dev Immunol*. 2012 (Pristupljeno: 5.1.2022.);2012: e176484. Epub 2011 Nov 30. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22235226/>.
205. Schram D, Doekes G, Boeve M, Douwes J, Riedler J, Ublagger E i sur. Bacterial and fungal components in house dust of farm children, Rudolf Steiner school children and reference children. *Allergy* 2005; 60:611-8.
206. Verhulst FC, Hofman A, Jaddoe VW, de Jongste JC, van IJendoorn MH, Duijts L i sur. Is parent-child bed-sharing a risk for wheezing and asthma in early childhood? *Eur Respir J* 2015;45:661-9.
207. Krmpotic, D, Luzar-Stiffler, V, Rakusic N, Markovic A S, Hrga I, Pavlovic M. Effects of Traffic Air Pollution and Hornbeam Pollen on Adult Asthma Hospitalizations in Zagreb. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;156:62–8.

208. Vassilopoulou E, Guibas GV, Papadopoulos NG. Mediterranean-Type Diets as a Protective Factor for Asthma and Atopy. *Nutrients*. 2022 Apr 27;14(9):1825. doi: 10.3390/nu14091825.
209. Hose AJ, Pagani G, Karvonen AM, Kirjavainen PV, Roduit C, Genuneit J, Schmaußer-Hechfellner E i sur. Excessive Unbalanced Meat Consumption in the First Year of Life Increases Asthma Risk in the PASTURE and LUKAS2 Birth Cohorts. *Front Immunol*. 2021 Apr 27;12:651709. doi: 10.3389/fimmu.2021.651709.
210. Seyedrezazadeh E, Moghaddam MP, Ansarin K, Vafa MR, Sharma S, Kolahdooz F. Fruit and vegetable intake and risk of wheezing and asthma: A systematic review and meta-analysis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014;72:411–28.
211. Alphantonogeorgos G, Panagiotakos DB, Grigoropoulou D, Yfanti K, Papoutsakis C, Papadimitriou A i sur. Investigating the associations between Mediterranean diet, physical activity and living environment with childhood asthma using path analysis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2014;14:226–33.
212. Papadopoulou A, Panagiotakos DB, Hatziagorou E, Antonogeorgos G, Matziou V N, Tsanakas J N i sur. Antioxidant foods consumption and childhood asthma and other allergic diseases: The Greek cohorts of the ISAAC II survey. *Allergol Immunopathol* 2015;43: 353–60.
213. Cardinale F, Tesse R, Fucilli C, Loffredo MS, Iacoviello G, Chinellato I. Correlation between exhaled nitric oxide and dietary consumption of fats and antioxidants in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1268–70.
214. Lawson JA, Janssen I, Bruner M W, Madani K, Pickett W. Urban-rural differences in asthma prevalence among young people in Canada: The roles of health behaviors and obesity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107:220–8.

215. Burke W, Fesinmeyer M, Reed K, Hampson L, Carlsten C. Family history as a predictor of asthma risk. *Am J Prev Med*. 2003;24:160–9.
216. Krautenbacher N, Kabesch M, Horak E, Braun-Fahrlander C, Genuneit J, Boznanski A. Asthma in farm children is more determined by genetic polymorphisms and in non-farm children by environmental factors. *Pediatr Allergy Immunol* 2021;32:295–304.
217. Sánchez J, Sánchez A, Cardona R. Clinical differences between children with asthma and rhinitis in rural and urban areas. *Colomb Med (Cali)* 2018;49:169-74.
218. Koehler C, Paulus M, Ginzkey C, Hackenberg S, Scherzad A, Ickrath P i sur. The Proinflammatory Potential of Nitrogen Dioxide and Its Influence on the House Dust Mite Allergen Der p 1. *Int Arch Allergy Immunol* 2016;171:27–35.
219. Ziska LH, Gebhard DE, Frenz DA, Faulkner S, Singer BD: Cities as harbingers of climate change: common ragweed, urbanization and public health. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:290–5.
220. Ziska L, Knowlton K, Rogers C, Dalan D, Tierney N, Elder MA. Recent warming by latitude associated with increased length of ragweed pollen season in central North America. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:4248–51.
221. Kuparinen A, Katul G, Nathan R, Schurr FM: Increases in air temperature can promote wind-driven dispersal and spread of plants. *Proc Biol Sci* 2009;276:3081–7.
222. Singer BD, Ziska LH, Frenz DA, Gebhard DE, Straka JG: Increasing Amb a1 content in common ragweed (*Ambrosia artemisiifolia*) pollen as a function of rising atmospheric CO2 concentration. *Funct Plant Biol* 2005;32:667–70.
223. Ambrosia pollen map in Europe, 2018. Pristupljeno: 5.4.2022., Dostupno na: www.polleninfo.org.

224. Codispoti CD, Levin L, LeMasters GK, Ryan P, Reponen T, Villareal M i sur. Breast-feeding, aeroallergen sensitization, and environmental exposures during infancy are determinants of childhood allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1054-60.
225. Han DH, Shin JM, An S, Kim JS, Kim DY, Moon S. Long-term Breastfeeding in the Prevention of Allergic Rhinitis: Allergic Rhinitis Cohort Study for Kids (ARCO-Kids Study). *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology* 2019;3:301-7.
226. Xanthou M. Immune protection of human milk. *Biol Neonate* 1998;74:121-33.
227. Hagerhed-Engman L, Bornehag CG, Sundell J, Aberg N. Day-care attendance and increased risk for respiratory and allergic symptoms in preschool age. *Allergy* 2006;6:447-53.
228. Hellings PW, Fokkens WJ. Allergic rhinitis and its impact on otorhinolaryngology. *Allergy* 2006;61:656-64.
229. Tantilipikorn P. The relationship between allergic rhinitis and viral infections. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;22:249-52.
230. Li X, Jing R, Feng S, Zhang H, Zhang J, Li J i sur. Association between prenatal or postpartum exposure to tobacco smoking and allergic rhinitis in the offspring: An updated meta-analysis of nine cohort studies. *Tob Induc Dis.* 2022 Apr 11;20:37. doi: 10.18332/tid/146905.
231. Lau S, Matricardi PM, Wahn U, Lee YA, Keil T. Allergy and atopy from infancy to adulthood: Messages from the German birth cohort MAS. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019;122:25-32.
232. Batlles-Garrido J, Torres-Borrego J, Rubí-Ruiz T, Bonillo-Perales A, González-Jiménez Y, Momblán-De Cabo J i sur. Prevalence and factors linked to allergic rhinitis in 10 and 11-year-old children in Almería. Isaac Phase II, Spain. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2010;38:135-41.

233. Ojwang V, Nwaru BI, Takkinen HM, Kaila M, Niemelä O, Haapala AM i sur. Early exposure to cats, dogs and farm animals and the risk of childhood asthma and allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2020;31:265-72.
234. Pinot De Moira A, Pearce N, Pedersen M, Nybo Andersen AM. The influence of early-life animal exposure on the risk of childhood atopic dermatitis, asthma and allergic rhinoconjunctivitis: findings from the Danish National Birth Cohort. *Int J Epidemiol* 2023. Apr 5. doi: 10.1093/ije/dyad040. Epub ahead of print.
235. Brunekreef B, Von Mutius E, Wong G, Odhiambo J, García-Marcos L, Foliaki S; ISAAC Phase Three Study Group. Exposure to cats and dogs, and symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema. *Epidemiology*. 2012;23:742-50.
236. Zhang Y, Tan M, Qian X, Li C, Yue L, Liu Y, Shi S. Interaction between early-life pet exposure and methylation pattern of ADAM33 on allergic rhinitis among children aged 3-6 years in China. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2021;17:44-9.
237. Bidassey-Manilal S, Mbonane TP, Rathebe PC, Senekane MF. Household Fuel Use and Prevalence of Self-reported Allergic Rhinitis in Rural Areas of Mpumalanga, South Africa. *Open Innovations* 2019;12: 241-6.
238. Foliaki S, Annesi-Maesano I, Tuuau-Potoi N, Waqatakirewa L, Cheng S, Douwes J i sur. Risk factors for symptoms of childhood asthma, allergic rhinoconjunctivitis and eczema in the Pacific: an ISAAC Phase III study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12:799-806.
239. Fuss P, Bal K, Jerzyńska J, Podlecka D, Stelmach W, Stelmach I. Association between environmental exposure and CD4+CD25+ regulatory T cells. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2019;47:43-6.
240. Schuijs MJ, Willart MA, Vergote K, Gras D, Deswarte K, Ege MJ i sur. Farm dust and endotoxin protect against allergy through A20 induction in lung epithelial cells. *Science* 2015;349:1106-10.

241. Nam HS, Park CS, Crane J, Siebers R. Endotoxin and House Dust Mite Allergen Levels on Synthetic and Buckwheat Pillows. *J Korean Med Sci* 2004;19:505-8.
242. Kojima R, Shinohara R, Kushima M, Horiuchi S, Otawa S, Miyake K i sur. The Japan Environment And Children's Study Group. Exposure to House Dust Mite Allergen and Endotoxin in Early Life and Sensitization and Allergic Rhinitis: The JECS. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19:14796-800.
243. Nafstad P, Nystad W, Jaakkola JJ. The use of a feather quilt, childhood asthma and allergic rhinitis: a prospective cohort study. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1150-4.
244. Kim SY, Sim S, Park B, Kim JH, Choi HG. High-Fat and Low-Carbohydrate Diets Are Associated with Allergic Rhinitis But Not Asthma or Atopic Dermatitis in Children. *PLoS One*. 2016 Feb 26; (Pristupljeno 5.3.2022.); 11(2):e0150202. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26919190/>.
245. Nicolaou N, Siddique N, Custovic A. Allergic disease in urban and rural populations: increasing prevalence with increasing urbanization. *Allergy* 2015;60:1357–60.
246. Shaw TE, Currie GP, Koudelka CW, Simpson EL. Eczema prevalence in the United States: data from the 2003 National Survey of Children's Health. *J Invest Dermatol* 2011; 131:67–73.
247. Feng Xu, Shuxian Yan, Fei Li, Minqiang Cai, Weihang Chai, Minmin Wu. Prevalence of Childhood Atopic Dermatitis: An Urban and Rural Community-Based Study in Shanghai, China. *PLoS One*. 2012; (Pristupljeno 6.6.2023.); 7(5):e36174. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22563481/>. Epub 2012 May 1.
248. Schram ME, Tedja AM, Spijker R, Bos JD, Williams HC. Is there a rural/urban gradient in the prevalence of eczema? A systematic review. *Br J Dermatol* 2010;162:964–73.

249. Dotterud LK, Odland JO, Falk ES. Atopic dermatitis and respiratory symptoms in Russian and northern Norwegian school children: a comparison study in two arctic areas and the impact of environmental factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:131–6.
250. Krämer U, Sugiri D, Ranft U, Krutmann J, von Berg A, Berdel D i sur. GINIplus and LISAplus study groups. Eczema, respiratory allergies, and traffic-related air pollution in birth cohorts from small-town areas. *J Dermatol Sci* 2009;56:99-105.
251. Zhang L, Jing D, Lu Q, Shen S. NO₂ exposure increases eczema outpatient visits in Guangzhou, China: an indication for hospital management. *BMC Public Health* 2021;21:506-10.
252. Wang H, Li XB, Chu XJ, Cao NW, Wu H, Huang RG i sur. Ambient air pollutants increase the risk of immunoglobulin E-mediated allergic diseases: a systematic review and meta-analysis. *Environ Sci Pollut Res Int* 2022;29:49534-52.
253. Cramer C, Link E, Bauer CP, Hoffmann U, von Berg A, Lehmann I i sur. LISA plus study group. Association between attendance of day care centres and increased prevalence of eczema in the German birth cohort study LISAplus. *Allergy* 2011;66:68-75.
254. Gallay C, Meylan P, Mermoud S, Johanssen A, Lang C, Rivolta C. Genetic predisposition and environmental factors associated with the development of atopic dermatitis in infancy: a prospective birth cohort study. *Eur J Pediatr* 2020;179:1367–77.
255. Lynch NR, Hagel I, Perez M, Di Prisco MC, Lopez R, Alvarez N. Effect of anthelmintic treatment on the allergic reactivity of children in a tropical slum. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:404–11.
256. Van den Biggelaar AH, Rodrigues LC, van Ree R, van der Zee JS, Hoeksma-Kruize YC, Souverein JH i sur. Long-term treatment of intestinal helminths increases mite skin-test reactivity in Gabonese schoolchildren. *J Infect Dis* 2004;189:892–900.

257. Flohr C, Tuyen LN, Lewis S, Quinnell R, Minh TT, Liem HT i sur. Poor sanitation and helminth infection protect against skin sensitization in Vietnamese children: a cross-sectional study. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1305–11.
258. Arrais M, Maricoto T, Nwaru BI, Cooper PJ, Gama JMR, Brito M i sur. Helminth infections and allergic diseases: Systematic review and meta-analysis of the global literature. *J Allergy Clin Immunol* 2022;149:2139-52.
259. Silva MT, Souza VM, Bragagnoli G, Pereira TG, Malagueño E. Atopic dermatitis and ascariasis in children aged 2 to 10 years. *J Pediatr (Rio J)* 2010;86:53-8.
260. Gallay C, Meylan P, Mermoud S, Johanssen A, Lang C, Rivolta C. Genetic predisposition and environmental factors associated with the development of atopic dermatitis in infancy: a prospective birth cohort study. *Eur J Pediatr* 2020;179:1367–77.
261. Sabolić Pipinić I, Varnai VM, Turk R, Breljak D, Kezić S, Macan J. Low frequency of filaggrin null mutations in Croatia and their relation with allergic diseases. *Int J Immunogenetics* 2013;3:192-8.
262. Kypriotou M, Huber M, Hohl D. The human epidermal differentiation complex: cornified envelope precursors, S100 proteins and the 'fused genes' family. *Exp Dermatol* 2012;21:643-9.
263. Pelucchi C, Galeone C, Bach JF, La Vecchia C, Chatenoud L. Pet exposure and risk of atopic dermatitis at the pediatric age: a meta-analysis of birth cohort studies. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:616-22.
264. Li C, Chen Q, Zhang X, Li H, Liu Q, Fei P, Huang L, Yao Z. Early Life Domestic Pet Ownership, and the Risk of Pet Sensitization and Atopic Dermatitis in Preschool Children: A Prospective Birth Cohort in Shanghai. *Front Pediatr* 2020;24:192-7.
265. Bisgaard H, Simpson A, Palmer CNA, Bønnelykke K, McLean I, Mukhopadhyay S i sur. Gene-environment interaction in the onset of eczema in infancy: Filaggrin loss-of-

function mutations enhanced by neonatal cat exposure. *PLoS Med.* 2008 Jun 24 (Pristupljeno: 4.6.2022.);5(6):e131.

Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18578563/>.

266. Langan SM, Flohr C, Williams HC. The role of furry pets in eczema: a systematic review. *Arch Dermatol* 2007;143:1570-7.
267. Hesselmar B, Hicke-Roberts A, Lundell AC, Adlerberth I, Rudin A, Saalman R, Wennergren G, Wold AE. Pet-keeping in early life reduces the risk of allergy in a dose-dependent fashion. *PLoS One.* 2018 Dec 19 (Pristupljeno 3.4.2022.);13(12):e0208472. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30566481/>.
268. Roduit C, Wohlgensinger J, Frei R, Bitter S, Bieli C, Loeliger S i sur.; PASTURE Study Group. Prenatal animal contact and gene expression of innate immunity receptors at birth are associated with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:179-85.
269. Steiman CA, Evans MD, Lee KE, Lasarev MR, Gangnon RE, Olson BF, Barnes KL, Bendixsen CG, Seroogy CM, Gern JE. Patterns of farm exposure are associated with reduced incidence of atopic dermatitis in early life. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146:1379-86.
270. Handl S, Dowd SE, Garcia-Mazcorro JF, Steiner JM, Suchodolski JS. Massive parallel 16S rRNA gene pyrosequencing reveals highly diverse fecal bacterial and fungal communities in healthy dogs and cats. *FEMS Microbiol Ecol* 2011;76:301-10.
271. Huang CF, Chie WC, Wang IJ. Effect of environmental exposures on allergen sensitization and the development of childhood allergic diseases: A large-scale population-based study. *World Allergy Organ J.* 2021 Jan 6;14(1):100495. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100495.

272. Trikamjee T, Basera W, Botha M, Facey-Thomas HE, Gaunt B, Genuneit J i sur. Associations between Environmental dust composition and Atopic Dermatitis in urban and rural settings. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32:1013-21.
273. Wang J, Janson C, Malinovschi A, Holm M, Franklin KA, Modig L, Johannessen A, Schlünssen V, Gislason T, Jogi NO, Norbäck D. Asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis in association with home environment - The RHINE study. *Sci Total Environ* 2022 Dec 20;853:158609. doi: 10.1016/j.scitotenv.2022.158609. Epub 2022 Sep 8.
274. Kantor R, Kim A, Thyssen JP, Silverberg JI. Association of atopic dermatitis with smoking: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75:1119-25.
275. Antonogeorgos G, Priftis KN, Panagiotakos DB, Ellwood P, García-Marcos L, Liakou E i sur. Exploring the Relation between Atopic Diseases and Lifestyle Patterns among Adolescents Living in Greece: Evidence from the Greek Global Asthma Network (GAN) Cross-Sectional Study. *Children (Basel)*2021;8:932-6.
276. Bakkeheim E , Mowinckel P, Carlsen KH, Burney P, Carlsen KCL. Altered oxidative state in schoolchildren with asthma and allergic rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;22:178–85.
277. Nosrati A, Afifi L, Danesh MJ, Lee K, Yan D, Beroukhim K i sur. Dietary modifications in atopic dermatitis: patient-reported outcomes. *J Dermatolog Treat* 2017;28:523-38.
278. Nicolaou N, Siddique N, Custovic A. Allergic disease in urban and rural populations: increasing prevalence with increasing urbanization. *Allergy* 2005;60:1357-60.
279. Illi S, von Mutius E, Lau S, Niggemann B, Gruber C, Wahn U i sur. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet* 2006;368:763–70.

280. Simpson A, John SL, Jury F, Niven R, Woodcock A, Ollier WE i sur. Endotoxin exposure, CD14, and allergic disease: an interaction between genes and the environment. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:386–92.
281. Ha J, Lee SW, Yon DK. Ten-year trends and prevalence of asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis among the Korean population, 2008– 2017. *Clin Exp Pediatr* 2020;63:278-83.
282. Zhang Y, Zhang L. Increasing Prevalence of Allergic Rhinitis in China. *Allergy Asthma Immunol Res* 2019;11:156-69.
283. Wang XD, Zheng M, Lou HF, Wang CS, Zhang Y, Bo MY I sur. An increased prevalence of self-reported allergic rhinitis in major Chinese cities from 2005 to 2011. *Allergy* 2016;71:1170–80
284. Report on air pollution in the city of Zagreb in 2018. Pistupljeno 6.4.2022. Dostupno na: <https://eko.zagreb.hr/>
285. Air quality in the Republic of Croatia. Pristupljeno 5.6.2022. Dostupno na: <http://iszz.azo.hr/iskzl/>
286. Ozturk AB, Bayraktar R, Gogebakan B, Mumbuc S, Bayram H. Comparison of inflammatory cytokine release from nasal epithelial cells of non-atopic non-rhinitic, allergic rhinitic and polyp subjects and effects of diesel exhaust particles in vitro. *Allergol Immunopathol* 2017;45:473-81.
287. Koehler C, Paulus M, Ginzkey C, Hackenberg S, Scherzad A, Ickrath P i sur. The Proinflammatory Potential of Nitrogen Dioxide and Its Influence on the House Dust Mite Allergen Der p 1. *Int Arch Allergy Immunol* 2016;171:27–35.
288. Chereces-Panta P, C. Man S, Dumitrescu D, Mirestean I, Iacob D, Ichim G. Epidemiological Survey 6 Years Apart: Increased Prevalence of Asthma and Other Allergic

Diseases in Schoolchildren Aged 13-14 Years in Cluj-Napoca, Romania (Based on Isaac Questionnaire). *J Clin Med* 2011;6:10-6.

289. Guo Q, Liang F, Tian L, Schikowski T, Liu W, Pan X. Ambient air pollution and the hospital outpatient visits for eczema and dermatitis in Beijing: a time-stratified case-cross-over analysis. *Environ Sci Process Impacts* 2019;21:163–73.
290. Woo YR, Park SY, Choi K , Hong ES, Kim S, Sung Kim H. Air Pollution and Atopic Dermatitis (AD): The Impact .of Particulate Matter (PM10) on an AD Mouse-Model. *Int J Mol Sci* 2020;21:6079-7001.
291. Gabryszewski SJ, Chang X, Dudley JW, Mentch F, March M, Holmes JH. Unsupervised modeling and genome-wide association identify novel features of allergic march trajectories. *J Allergy Clin Immunol* 2021;147:677-685.
292. Lemonnier N, Melén E, Jiang Y, Stéphane Joly S, Ménard C, Aguilar D i sur. Novel whole blood gene expression signature for asthma, dermatitis, and rhinitis multimorbidity in children and adolescents. *Allergy* 2020;00:1–13.

11. Životopis

Dr. Iva Topalušić rođena je u Zagrebu 1. kolovoza 1989. godine, gdje je završila osnovnu školu i opću gimnaziju. Na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu diplomirala je 2014. godine. Od 2015. godine zaposlena je u Klinici za pedijatriju Klinike za dječje bolesti Zagreb, gdje je u prosincu 2020. godine položila specijalistički ispit iz pedijatrije, te i danas radi kao odjelni liječnik pedijatar na Zavodu za pulmologiju, imunologiju, alergologiju i reumatologiju. Tijekom specijalizacije položila je sve propisane ispite na Poslijediplomskom specijalističkom studiju "Pedijatrija" Medicinskog fakulteteta Sveučilišta u Zagrebu. 2015. godine upisala je Poslijediplomski doktorski studij "Biomedicina i zdravstvo" na kojem je položila sve ispite te stekla uvjete za obranu doktorske disertacije. Nekoliko godina aktivno sudjeluje u dodiplomskoj nastavi Medicinskog fakulteteta Sveučilišta u Zagrebu za studente medicine na engleskom jeziku. Autor je većeg broja sažetaka, te stručnih i znanstvenih članaka, te je aktivno sudjelovala na brojnim stručnim i znanstvenim skupovima u zemlji i inozemstvu. Članica je Hrvatskog liječničkog zbora, Hrvatskog pedijatrijskog društva, Hrvatskog društva za alergologiju i kliničku imunologiju, Hrvatskog društva za pedijatrijsku pulmologiju te Europske akademije za alergologiju i kliničku imunologiju.

Prilog 1: Upitnik

Međunarodna studija alergije i astme u djece (ISAAC)

UPITNIK

Škola

Ime i prezime djeteta

Adresa

Telefon

1. OSNOVNI UPITNIK

Obrazac 1.1: Demografski podaci

1. Je li Vaše dijete dječak ili djevojčica?

Dječak ☐

Djevojčica ☐

2. Datum rođenja Vašeg djeteta:

____/____/____
Dan / Mjesec / Godina

3. U kojoj je zemlji rođeno Vaše dijete?

4. Godina rođenja djetetove majke:

5. U kojoj je zemlji rođena majka?

6. Godina rođenja djetetova oca:

7. U kojoj je zemlji rođen otac?

8. Koliko godina su roditelji djeteta proveli na školovanju ili stručnom usavršavanju? (ukupan broj godina; npr. osnovna škola 8 + srednja škola 4 = 12 godina)

Majka _____ godina

Otac _____ godina

9. Tko je odgovorio na postavljena pitanja?

Otac ☐

Majka ☐

Druga osoba ☐

10. Datum popunjavanja upitnika:

____/____/____
Dan / Mjesec / Godina

Obrazac 1.2: Upitnik o piskanju u psima

1. Je li Vaše dijete ikada imalo piskanje (hripanje, sviranje, fućkanje) u psima (bilo kada u prošlosti)?
- Da ☐
Ne ☐

AKO JE ODGOVOR «NE» ODMAH PREDITE NA PITANJE BR. 6

2. Je li Vaše dijete imalo piskanje (hripanje, sviranje, fućkanje) u psima zadnjih 12 mjeseci?
- Da ☐
Ne ☐

AKO JE ODGOVOR «NE» ODMAH PREDITE NA PITANJE BR. 6

3. Koliko puta, zadnjih 12 mjeseci, je Vaše dijete imalo razdoblja kad mu je piskalo u psima?
- Nikada ☐
1-3 x ☐
4-12 x ☐
Više od 12 x ☐

4. Koliko puta, prosječno, je Vaše dijete loše spavalo po noći ili se probudilo zbog piskanja u psima, zadnjih 12 mjeseci?
- Nikad se nije probudilo sa piskanjem ☐
Manje od jedamput u tjednu ☐
Barem jedamput ili više tjedno ☐

5. Je li piskanje i teško disanje, zadnjih 12 mjeseci, bilo ikada toliko teško da je dijete moglo izgovoriti samo riječ ili dvije između udisaja?
- Da ☐
Ne ☐
-

6. Je li Vaše dijete ikada imalo dijagnozu astme?
- Da ☐
Ne ☐

7. Zadnjih 12 mjeseci, da li se čulo piskanje u psima Vašeg djeteta za vrijeme ili nakon fizičkog napora (trčanja, igre, sportskih aktivnosti i sl.)?
- Da ☐
Ne ☐

8. Zadnjih 12 mjeseci, je li Vaše dijete u noći kašljalo suho (izuzevši kašalj zbog prehlade ili infekcije u dišnom sustavu)?
- Da ☐
Ne ☐

Obrazac 1.3: Upitnik o alergijskom rinitisu

SVA PITANJA O RINITISU ODNOSI SE NA ONA RAZDOBLJA KADA VAŠE DIJETE NEMA PREHLADU ILI "GRIPU".

1. Je li Vaše dijete ikada imalo curenje iz nosa i začepljen nos Da ☐
i onda kada NIJE imalo gripu ili se prehladilo? Ne ☐

AKO JE ODGOVOR «NE» ODMAH PREDITE NA PITANJE BR. 6

2. Je li Vaše dijete imalo curenje iz nosa i začepljen nos Da ☐
i onda kada NIJE imalo gripu ili se prehladilo, zadnjih 12 mjeseci? Ne ☐

AKO JE ODGOVOR «NE» ODMAH PREDITE NA PITANJE BR. 6

3. Zadnjih 12 mjeseci, jesu li problemi u nosu Da ☐
bili popraćeni svrbežom i suženjem očiju? Ne ☐

4. U kojim mjesecima, zadnjih 12 mjeseci,
su se javljali problemi u nosu?

Siječanj ☐	Svibanj ☐	Rujan ☐
Veljača ☐	Lipanj ☐	Listopad ☐
Ožujak ☐	Srpanj ☐	Studen ☐
Travanj ☐	Kolovoz ☐	Prosinac ☐

5. Zadnjih 12 mjeseci, koliko su smetnje
u nosu utjecale na svakodnevne aktivnosti djeteta
(školu, igru, zabavu)?

Ni najmanje ☐
Malo ☐
Umjereno ☐
Jako ☐

6. Je li Vaše dijete ikada imalo dijagnozu alergijskog rinitisa? Da ☐
Ne ☐

Obrazac 1.4: Upitnik o atopijskom dermatitisu

1. Je li Vaše dijete ikada imalo osip po koži koji je svrbio, povremeno je nestajao i ponovo se pojavljivao? Da ☐
Ne ☐

AKO JE ODGOVOR «NE» ODMAH PREDITE NA PITANJE BR. 7

2. Je li Vaše dijete imalo kožni osip sa svrbežom, zadnjih 12 mjeseci? Da ☐
Ne ☐

AKO JE ODGOVOR «NE» ODMAH PREDITE NA PITANJE BR. 7

3. Je li taj kožni osip sa svrbežom, bilo kada, zahvatio slijedeća mjesta na tijelu: Da ☐
Ne ☐

pregibe lakta, područje iza koljena,
ispred gležnja, ispod stražnjice,
oko vrata, ušiju i očiju?

4. U kojoj godini života se prvi put pojavio taj osip sa svrbežom?

S manje od 2 godine života ☐
Između 2 i 4 godine života ☐
U 5 godini života ili više ☐

5. Zadnjih 12 mjeseci, je li se taj osip, bilo kada, kompletno povukao? Da ☐
Ne ☐

6. Je li Vaše dijete ikada imalo dijagnozu atopijskog dermatitis? Da ☐
Ne ☐

2. DOPUNSKI UPITNIK

Obrazac 2.1: Dodatna pitanja o respiraciji

Kašalj i iskašljavanje

1. Zadnjih 12 mjeseci, je li bilo uobičajeno da Vaše dijete izgleda kao da je puno «šlajma» ili da iskašljava sluz onda kada ima prehladu?

Da ☐

Ne ☐

2. Zadnjih 12 mjeseci, je li bilo uobičajeno da Vaše dijete izgleda kao da je puno «šlajma» ili da iskašljava sluz onda kada nije prehladeno?

Da ☐

Ne ☐

AKO JE NA OBA PITANJA ODGOVOR «NE» MOLIM PRESKOČITE PITANJA BR. 3 I BR. 4

3. Je li Vaše dijete izgledalo kao da je puno «šlajma» ili je iskašljavalo sluz većinu dana u tjednu (tj. 4 ili više dana tjedno) kroz barem 3 mj. godišnje?

Da ☐

Ne ☐

AKO JE ODGOVOR «NE» MOLIM PRESKOČITE PITANJE BR. 4

4. Koliko godina ove smetnje traju? _____ godina

Piskanje u prsima i nedostatak zraka

1. Zadnjih 12 mjeseci je li se u prsima Vašeg djeteta čulo piskanje u toku fizičkog opterećenja ili nakon opterećenja?

Da ☐

Ne ☐

2. Zadnjih 12 mjeseci je li se u prsima Vašeg djeteta

Da ☐

čulo piskanje iako nije prije toga imao fizičko opterećenje? Ne ☐

3. Zadnjih 12 mjeseci je li se u prsima Vašeg djeteta
čulo piskanje ili sviranje kada je bilo prehladeno?
(tu ne spada otežano disanje na nos zbog prehlade) Da ☐
Ne ☐

4. Zadnjih 12 mjeseci je li se u prsima Vašeg djeteta
čulo piskanje ili sviranje kada nije bilo prehladeno? Da ☐
Ne ☐

5. Je li se Vaše dijete probudilo sa teškim disanjem
(manjkom zraka), bilo kada u toku njegovog života? Da ☐
Ne ☐

6. Je li se Vaše dijete probudilo sa pritiskom u prsima,
bilo kada u toku njegovog života? Da ☐
Ne ☐

Obrazac 2.2: Liječenje astme

1. Zadnjih 12 mjeseci, je li Vaše dijete koristilo
ikakve lijekove, tablete, «pumpice» za piskanje ili astmu? Da ☐
Ne ☐

AKO JE ODGOVOR «DA», MOLIM NAVEDITE LIJEKOVE:

«Službeni» lijekovi Kako često? (zaokružite)

_____ Kod poteškoća / redovito

_____ Kod poteškoća / redovito

_____ Kod poteškoća / redovito

(«Redovito» znači svaki dan kroz najmanje 2 mjeseca godišnje)

«Alternativni» lijekovi Kako često?

_____ Kod poteškoća / redovito

_____ Kod poteškoća / redovito

2. Zadnjih 12 mjeseci, je li Vaše dijete koristilo
ikakve lijekove, tablete, «pumpice» ili drugo
za piskanje ili astmu, prije, za vrijeme ili nakon napora? Da ☐
Ne ☐

AKO JE ODGOVOR «DA», MOLIM NAVEDITE LIJEKOVE:

«Službeni» lijekovi

«Alternativni» lijekovi

3. Zadnjih 12 mjeseci, koliko puta je Vaše dijete posjetilo zdravstvene djelatnike, bilo koje specijalnosti, zbog astme ili piskanja u prsima?

a) Zbog epizoda piskanja?

	Nikada	1-3 x	4-12 x	Više od 12 x
Neke zdravstvene radnike	☐	☐	☐	☐
Sestre	☐	☐	☐	☐
Liječnike	☐	☐	☐	☐
Bolničku hitnu službu	☐	☐	☐	☐

b) Zbog redovnih kontrolnih pregleda astme?

Neke zdravstvene radnike	☐	☐	☐	☐
Sestre	☐	☐	☐	☐
Obiteljskog liječnika	☐	☐	☐	☐
Specijaliste	☐	☐	☐	☐
Bolničku hitnu službu	☐	☐	☐	☐

4. Zadnjih 12 mjeseci, koliko puta je Vaše dijete primljeno u bolnicu zbog piskanja ili astme?

Niti jednom ☐
1x ☐
2x ☐
Više od 2x ☐

5. Je li Vaše dijete ikada dobivalo injekcije alergena (hiposenzibilizacija) za sprječavanje ili liječenje astme? Da ☐
Ne ☐

6. Zadnjih 12 mjeseci, koliko dana (ili dijelova dana) je Vaše dijete izostalo iz škole zbog piskanja ili astme?

Niti jednom ☐

1 – 5 x ☐

6 – 10 x ☐

Više od 10 x ☐

Obrazac 2.3: Liječenje alergijskog rinitisa

1. Zadnjih 12 mjeseci, je li Vaše dijete upotrebljavalo ikakve lijekove, sprejeve za nos ili bilo što za proljetnu hunjavicu ili ikakvu bolest nosa? Da ☐
Ne ☐

AKO JE ODGOVOR «DA», MOLIM NAVEDITE LIJEKOVE:

«Službeni» lijekovi Kako često? (zaokružite)

_____ Kod poteškoća / redovito

_____ Kod poteškoća / redovito

_____ Kod poteškoća / redovito

(«Redovito» znači svaki dan kroz najmanje 2 mjeseca godišnje)

«Alternativni» lijekovi Kako često?

_____ Kod poteškoća / redovito

_____ Kod poteškoća / redovito

2. Zadnjih 12 mjeseci, koliko puta je Vaše dijete posjetilo zdravstvenog djelatnika zbog proljetne hunjavice ili problema u nosu ?

Nijedamput 1-3 x 4-12x Više od 12x

Ljekarnika	☐	☐	☐	☐
Nekog zdravstvenog djel.	☐	☐	☐	☐
Sestru	☐	☐	☐	☐
Obiteljskog liječnika	☐	☐	☐	☐
Specijalista	☐	☐	☐	☐
Hitnu službu u bolnici	☐	☐	☐	☐

3. Zadnjih 12 mjeseci, koliko dana (ili dijelova dana) je Vaše dijete izostalo iz škole zbog proljetne hunjavice ili smetnji u nosu?

- Nikada ☐
- 1- 5 x ☐
- 6-10 x ☐
- Više od 10 x ☐

Obrazac 2.4 : Liječenje atopijskog dermatitisa

1. Zadnjih 12 mjeseci, je li Vaše dijete upotrebljavalo ikakve lijekove, kreme, tablete ili bilo što za osip sa svrbežom kože ili za atopijski dermatitis? Da ☐ Ne ☐

AKO JE ODGOVOR «DA», MOLIM NAVEDITE LIJEKOVE:

«Službeni» lijekovi	Kako često? (zaokružite)
_____	Kod poteškoća / redovito
_____	Kod poteškoća / redovito
_____	Kod poteškoća / redovito

(«Redovito» znači svaki dan kroz najmanje 2 mjeseca godišnje)

«Alternativni» lijekovi	Kako često?
_____	Kod poteškoća / redovito
_____	Kod poteškoća / redovito

2. Zadnjih 12 mjeseci, koliko puta je Vaše dijete posjetilo
zdravstvenog djelatnika zbog osipa sa svrbežom ili zbog atopijskog dermatitisa?

	Nikada	1-3 x	4-12x	Više od 12x
Ljekarnika	☐	☐	☐	☐
Nekog zdravstvenog djel.	☐	☐	☐	☐
Sestru	☐	☐	☐	☐
Obiteljskog liječnika	☐	☐	☐	☐
Specijalista	☐	☐	☐	☐
Hitnu službu u bolnici	☐	☐	☐	☐
Nekog drugog (napišite) _____				

3. Zadnjih 12 mjeseci, je li Vaše dijete bilo
hospitalizirano zbog osipa sa svrbežom ili
zbog atopijskog dermatitisa?

Da ☐

Ne ☐

4. Zadnjih 12 mjeseci, koliko dana (ili dijelova dana)
je Vaše dijete izostalo iz škole zbog osipa sa
svrbežom ili atopijskog dermatitisa?

Nikada ☐
1- 5 x ☐
6-10 x ☐
Više od 10 x ☐

Obrazac 2.5: Čimbenici rizika

DJETINJSTVO

1. Koliko je Vaše dijete težilo kod poroda?

Manje od 1500 g ☐
1500 do 1999 g ☐
2000 do 2499 g ☐
2500 do 3499 g ☐
Više od 3500 g ☐
Ne znam ☐

2. Je li Vaše dijete rođeno unutar 3 tjedna od predviđenog dana?

Da ☐

Ne, više od 3 tjedna prerano ☐

Ne, više od 3 tjedna prekasno ☐
Ne znam ☐

3. Je li Vaše dijete blizanac?

Da ☐
Ne ☐

4. Je li Vaše dijete ikada dojeno?

Da ☐
Ne ☐

Ako jest, koliko dugo?

Manje od 6 mjeseci ☐
6-12 mjeseci ☐
Više od jedne godine ☐

Ako jest, koliko dugo je dojeno
bez da mu je dodana druga hrana ili sokovi?

Manje od 2 mjeseca ☐
2-4 mjeseca ☐
5-6 mjeseci ☐
Više od 6 mjeseci ☐

5. Ima li Vaše dijete stariju braću ili sestre?

Ako ima, koliko starije braće? _____
koliko starijih sestara? _____
(*ovdje nemojte upisivati blizance*)

4. Ima li Vaše dijete mlađu braću ili sestre?

Ako ima, koliko mlađe braće ? _____
koliko mlađih sestara ? _____
(*ovdje nemojte upisivati blizance*)

5. Je li Vaše dijete ikada bilo čuvano (u kolektivu, tj. zajedno sa drugom djecom) ili išlo u jaslice?

Da ☐
Ne ☐ Ako da, od koje godine života ? _____

6. Je li Vaše dijete ikada išlo u dječji vrtić?

Da ☐

Ne ☐ Ako da, od koje godine života ? _____

BOLESTI KOJE JE DIJETE PREBOLJELO I CIJEPLJENJE KOJE JE PRIMILO

7. Je li majka djeteta ikada imala koju od navedenih bolesti?

Astmu ☐
Alergijski rinitis ☐
Atopijski dermatitis ☐

8. Je li otac djeteta ikada imao koju od navedenih bolesti?

Astmu ☐
Alergijski rinitis ☐
Atopijski dermatitis ☐

9. Je li Vaše dijete bilo cijepljeno protiv sljedećih bolesti?

Hripavac (pertusis) Da ☐

(samo ili u kombinaciji
s difterijom i tetanusom; DI-TE-PER) Ne ☐

Ospice (morbili) Da ☐

(samo ili u kombinaciji
s mumpsom i rubeolom; Mo-Pa-Ru, MRP) Ne ☐

Tuberkuloza Da ☐

(BCG) Ne ☐

Ako ne znate pojedinačne nazive cjepiva, evo male pomoći:

Navedena cjepiva su obavezna u Hrvatskoj. Dakle, ako je Vaše dijete primilo sva obavezna cjepiva (bez obzira na zakašnjenja), možete za sva tri odgovoriti: Da.

10. Je li Vaše dijete ikada imalo koju od sljedećih bolesti?

Ospice Da ☐ Pazite!!! Ospice su u današnje vrijeme
Ne ☐ rijetke, a ljudi ih često zamjene s
vodenim kozicama

Hripavac Da ☐
(Magareći kašalj) Ne ☐

Tuberkuloza Da ☐
Ne ☐

Crijevne parazitarne infekcije Da ☐
(npr. dječje gliste) Ne ☐

DOM

Molim da na svako pitanje odgovorite o kući u kojoj dijete živi sada ali i o kući u kojoj je dijete živjelo u prvoj godini života. Ako ste preselili opišite uvjete u kući u kojoj je dijete provelo većinu vremena u prvoj godini života.

11. Je li Vaše dijete spavalo u sobi sa drugim osobama
(odraslima ili djecom)?

	U sadašnjosti	U prvoj godini života
Da	☐	☐
Ne	☐	☐

12. Koji od kućnih ljubimaca živi u djetetovoj kući?

	U sadašnjosti	U prvoj godini života
Pas	☐	☐
Mačka	☐	☐
Druge životinje s dlakom	☐	☐
Ptice	☐	☐
Ostale	☐	☐

13. Ima li Vaše dijete barem jedamput tjedno kontakt sa bilo kojom od
slijedećih životinja ?

	U sadašnjosti	U prvoj godini života
Pas	☐	☐
Mačka	☐	☐
Životinje sa farme	☐	☐
Druge životinje	☐	☐

14. Je li djetetova majka pušila ili puši ?

	U sadašnjosti	U prvoj godini života	U trudnoći
Da	☐	☐	☐
Ne	☐	☐	☐

17. Puši li netko sada u kući Vašeg djeteta? Da ☐
Ne ☐

18. Kakav izvor energije koristite za kuhanje?
(označite toliko kockica koliko treba)

	U sadašnjosti	U prvoj godini života
Električna struja	☐	☐
Plin	☐	☐
Drva ili ugljen	☐	☐
Drugo	☐	☐

19. Kakav izvor energije koristite za grijanje?
(označite toliko kockica koliko treba)

	U sadašnjosti	U prvoj godini života
Električna struja	☐	☐
Plin	☐	☐
Drva	☐	☐
Ugljen	☐	☐
Lož ulje	☐	☐
Drugo	☐	☐

21. Ima li kuća Vašeg djeteta klima uređaj?

	U sadašnjosti	U prvoj godini života
Da	☐	☐
Ne	☐	☐

22. Ima li kuća Vašeg djeteta znakove vlage na zidovima?

	U sadašnjosti	U prvoj godini života
Da	☐	☐
Ne	☐	☐

23. Ima li kuća Vašeg djeteta vidljive pljesni ili gljivice na zidovima?

	U sadašnjosti	U prvoj godini života
Da	☐	☐
Ne	☐	☐

24. Kakav je pod u spavaćoj sobi Vašeg djeteta bio a kakav je sada ?

	U sadašnjosti	U prvoj godini života
Tapison	☐	☐
Tepih	☐	☐
Goli pod	☐	☐

26. Kakav jastuk je Vaše dijete imalo ili ima ?

	U sadašnjosti	U prvoj godini života
Spužvasti	☐	☐
Od sintetičkih vlakana	☐	☐
Od perja	☐	☐
Ostalo	☐	☐
Ne upotrebljava jastuk	☐	☐

27. Opišite okoliš doma Vašeg djeteta.

	U sadašnjosti	U prvoj godini života
Seoski, blizina polja	☐	☐
Predgrađe / grad sa puno zelenila	☐	☐
Predgrađe / grad sa malo zelenila	☐	☐
Gradski bez zelenila	☐	☐

33. Kako često Vaše dijete, prosječno, jede ili pije nešto od slijedećih namirnica?

	Nikad	Manje od 1 x tjedno	1-2 x tjedno	3-6 x tjedno	Jedamput dnevno ili češće
Meso	☐	☐	☐	☐	☐
Ribu	☐	☐	☐	☐	☐
Svježe voće	☐	☐	☐	☐	☐
Sirovo zeleno povrće	☐	☐	☐	☐	☐
Kuhano zeleno povrće	☐	☐	☐	☐	☐
Hamburger i sl.	☐	☐	☐	☐	☐
Voćni sok	☐	☐	☐	☐	☐
Gazirana pića	☐	☐	☐	☐	☐

34. Tko je odgovorio na postavljena pitanja?

Otac	☐
Majka	☐
Druga osoba	☐

Prilog 2: Obrazac za kožni ubodni test

Škola _____

Prezime i ime _____

Datum rođenja _____

KOŽNI UBODNI TEST

INHALACIJSKI ALERGENI

histamin	
Dermatophagoides pteronyssinus	
Dermatophagoides farinae	
dlaka mačke	
pelud stabala I (rana)	
pelud stabala II (kasna)	
Ambrosia artemisifolia	
pelud trava	
pufer	

Interpretacija testa _____

Potpis i faksimil liječnika _____