

Učestalost senzibilizacije na pelude u odrasle populacije s atopijom u Zagrebu i okolici

Mehulić, Muharem

Doctoral thesis / Disertacija

2008

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:105:114990>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-13**



Repository / Repozitorij:

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





Središnja medicinska knjižnica

Mehulić, Muharem (2008) *Učestalost senzibilizacije na pelude u odrasle populacije s atopijom u Zagrebu i okolici*. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.

<http://medlib.mef.hr/537>

University of Zagreb Medical School Repository

<http://medlib.mef.hr/>

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Muharem Mehulić

**Učestalost senzibilizacije na pelude u
u odrasle populacije s atopijom u
Zagrebu i okolici**

DISERTACIJA



Zagreb, 2008.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Muharem Mehulić

**Učestalost senzibilizacije na pelude u
odrasle populacije s atopijom u
Zagrebu i okolici**

DISERTACIJA

Zagreb, 2008.

Disertacija je izrađena u Alergološkoj ambulanti Klinike za plućne bolesti „Jordanovac“ u Zagrebu

Voditelj rada: prof. dr. sc. Fadila Pavičić

Ovaj rad namijenjen je onima koji žele znati više o peludnim alergijama!

Zahvaljujem na dugogodišnjoj pomoći u pripremi podataka za ovaj rad medicinskoj sestri u mirovini Ljubici Vrbančić i kolegi dr. Davoru Plavecu na vrijednim savjetima u izradi disertacije.

Lektor hrvatskog jezika prof. Marija Gazari
Lektor engleskog jezika mr. sc. Lidija Štefić

Rad sadrži	stranica	162
	slika	15
	grafikona	7
	tablica	3
	CD	1

KRATICE

- SZO - Svjetska zdravstvena organizacija
- HLZ - Hrvatski liječnički zbor
- IRB - Institut «Ruđer Bošković»
- HZZO - Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje
- ISSAC- International Study of Asthma and Allergies in
Childhood
- EAACI- European Academy of Allergy and Clinical Immunology
- ARIA - Allergic rhinitis and its impact on asthma
- SPT - skin prick test
- IgE - imunoglobulin E
- FEV1 - forsirani ekspiracijski volumen i 1. sekundi
- PEF - vršni ekspiracijski protok
- SAR - sezonski alergijski rinitis
- NO - dušični oksid
- RAST - radioalergosorbent test
- EU - Europska unija
- EAN - European Aeroallergen Network
- OAS - oralni alergijski sindrom
- Sur. suradnici
- St. stoljeće

SADRŽAJ	Strana
1. UVOD	1
1.1. Povijesni pregled	2
1.1.1. Razvoj alergologije u Hrvatskoj	6
1.2. Osnovni pojmovi i definicije	7
1.3. Alergijske reakcije	9
1.4. Alergijske bolesti	11
1.4.1. Alergijske bolesti dišnih putova, jedna bolest ?	13
1.4.2. Alergijski rinitis	18
1.4.3 . Alergijska astma	19
1.5. Alergeni	22
1.5.1. Aeroalergeni	23
1.5.2. Uloga aerobiologije kod peludnih alergija	26
1.6. Pelud	32
1.6.1. Građa peluda	32
1.7. Botanički odnosi peluda	35
1.7.1. Trave	37
1.7.2 . Drveće	38
1.7.3 . Korovi	39
1.7.3.1. Ambrozija – limundžik	40
1.7.3.2. Ambrozija u Europi i našoj zemlji	43
1.8. Peludni kalendari	46
1.9. Patofiziologija senzibilizacije	49
1.10. Botanički odnosi i imunološke križne reakcije	51

1.11. Peludne alergije	54
1.11.1. Epidemiološki aspekti peludnih alergija	55
1.12. Alergija - bolest modernog društva	57
1.12.1. Situacija u Hrvatskoj	59
1.12.2. Utjecaj različitih faktora na razvoj alergije	63
1.12.2.1. Genetski faktori u razvoju alergije	65
1.12.2.2. Utjecaj okoliša	67
1.12.2.3. Udruženost različitih utjecaja u razvoju atopije	69
1.12.2.4. Alergija i infekcije - Higijenska hipoteza	71
1.13. Dijagnoza respiratornih alergija	74
1.13.1. Kožni ubodni test	75
1.13.2. Određivanje IgE u serumu	79
1.13.2.1. Ukupni IgE	80
1.13.2.2. Specifični IgE	80
1.13.3. Bronhoprovokativni test	81
1.13.4. Ispitivanje okoliša	82
2. HIPOTEZA I CILJEVI RADA	83
2.1. Hipoteza	83
2.2. Ciljevi rada	83
3. ISPITANICI I METODE	84
3.1. Ispitanici	84
3.2. Metode	85
3.2.1. Kožno alergološko testiranje	85
3.2.2. Serumski ukupni i specifični IgE	88

3.3. Statistička raščlamba	88
4. REZULTATI	90
4.1. Karakteristike ispitivane populacije	90
4.2. Atopija, rezultati kožnog testiranja i specifičnog IgE	93
4.3. Senzibilizacija na pojedinačne alergene, pelude stabala, trava i korova u atopičara	101
4.3.1. Senzibilizacija na pelude stabala	101
4.3.2. Senzibilizacija na pelude trava	103
4.3.3. Senzibilizacija na pelude korova	105
5. RASPRAVA	108
6. ZAKLJUČCI	126
7. SAŽETAK	129
8. SUMMARY	132
9. LITERATURA	135
10. ŽIVOTOPIS	16

1. UVOD

Alergije se nameću zadnjih 40 godina kao bolesti modernog načina življenja od kojih pobolijeva sve više ljudi. Za dramatičan porast ovih bolesti koji se bilježi od druge polovice XX. Stoljeća (st.) nema jedinstvenog objašnjenja. Pitamo se je li to posljedica sveukupnih promjena u ljudskoj civilizaciji, ekonomskih, političkih, kulturoloških, meteoroloških, ekoloških ili drugih nepoznatih čimbenika. Alergije nisu više samo problem industrijaliziranih zemalja. Visoka je učestalost atopijskog ekcema i težih oblika astme i u zemljama u razvoju. Nadalje, one postaju sve veći društveni problem, opterećujući društvo ekonomski, izostajanjem s posla, iz škole, svakodnevnih aktivnosti, ali i troškovima liječenja. Nadalje, one postaju razlogom otežanog socijalnog kontakta sve većem broju ljudi. Porast alergijskih bolesti najčešće se vezuje uz promjene u okolišu, koje na neki način potiču bolest kod ljudi s genetskom predispozicijom. Naravno, nužna je i kritičnost te razmatranje i drugih mogućnosti koje bi imale utjecaja na iskazane pokazatelje rasta učestalosti. Od značaja bi bili u prvom redu povećana briga ljudi za zdravlje, veće tehnološke mogućnosti dijagnostike, bolja zdravstvena skrb, ali i nekritičko proglašavanje alergijom i onoga što objektivno nije. Bez realnih podataka zasnovanih na osnovi objektivnih mjerenja, moguće je iz raznih pobuda manipulirati ljudima, dok osobe od struke neće imati valjane argumente za ispravan pristup u tretiranju alergijskih bolesti. Bez obzira na takvu učestalost i mogući dojam o alergijskim bolestima, ne smije se olako postaviti dijagnoza samo temeljem

simptoma, što je još uvijek dio kliničke prakse. Uz dobru anamnezu neophodni su i alergološki testovi za ispravnu dijagnozu i liječenje.

Procjenu učestalosti alergijskih bolesti i senzibilizacije na pojedine alergene nužno je provesti i kod nas da bi se u širem smislu moglo planirati i provoditi prevenciju i liječenje alergija i na taj način unaprijediti zdravstvenu skrb populacije.

1.1. Povijesni pregled

Poznato je iz drevnih egipatskih zapisa da je kralj Menes 3.000 godina prije Krista ubijen ubodom stršljena. Za izmijenjenu reaktivnost organizma nakon prvog dodira sa stranom tvari ili živim organizmom iskustveno se znalo još u staroj kineskoj medicini i na čemu se temeljilo cijepljenje protiv velikih boginja (1). Pojava preosjetljivosti bila je poznata već Hipokratu, Dioskuridu i Galenu (2), međutim prvi poznati pisani dokument opisa pacijenta s nazalnom alergijom bio je u knjizi pisanoj od Perzijanca, Zararia Al Razia (865-925. god.), «Disertacija o uzroku korize koja se javlja u proljeće kada ruže otpuštaju svoj četvrti miomiris» (3). Za pojavu astme u kontaktu s nekim tvarima (hrana, mirisi) znali su i liječnici srednjeg vijeka. Pojavu promijenjene reaktivnosti organizma nakon ponovljenog davanja iste tvari sporadično su započeli proučavati liječnici XVII. i XVIII. st., opažanjem simptoma sličnih serumskoj bolesti prilikom ponavljanja transfuzija janjeće krvi (Denis, 1667.).

Početak XIX. st. u sveopćem razvoju znanosti izvode se pokusi i na području alergologije. Bostok 1819. god. opisuje peludnu groznicu od koje je patio, a Blackley 1873. god. klasičnim pokusima na sebi (inhalacija peluda i kožni testovi) prvi dokazuje da peludna groznica nastaje zbog preosjetljivosti na pelud (2). Artus je (1903.) spoznao pokusima da i netoksične tvari (mlijeko, serum) mogu prouzročiti pojavu sistemske preosjetljivosti, ili pak ako se daju subkutano, lokalnu reakciju poznatu kao Arthusov fenomen (2). Tvorac temelja današnje alergologije Clement von Pirquet je (1903.) na temelju kliničkih promatranja postavio načela koja su postala osnova za razumijevanje alergijskih bolesti. Izučavao je serumsku bolest i cijepljenje protiv boginja i alergijske pojave kod morbila i tuberkuloze, a 1906. god. koncipirao je novi pojam, kojemu je dao naziv „alergija“. Godine 1910. von Pirquet uveo je u medicinu kožni tuberkulinski test. Noon i Freeman počeli su iste 1910. god. liječiti peludnu groznicu desenzibilizacijom pomoću intrakutanih injekcija alergena, a Coocke je počeo raditi intrakutane testove u dijagnostičke svrhe. Prausnitz i Küstner 1921. god. opisali su metodu za pasivni prijenos kožne preosjetljivosti krvnim serumom, (Prausnitz-Küstnerova reakcija) te time potvrdili hipotezu o postojanju reagina, protutijela koja izazivaju alergijsku reakciju. Coca i Grove (1925.) uvode pojam atopična alergija, a tvari koje ju izazivaju nazivaju atopenima. Smatraju alergiju nasljednom i tvrde da se specifična osjetljivost javlja već nakon prvog kontakta, a posredovana je humoralnim alergijskim protutijelima koja nazivaju atopičnim reaginima. U atopičnu alergiju svrstavaju alergijski rinitis i bronhalnu astmu. U prvoj polovici XX. st. izvode se mnogobrojni

pokusi i dokazuje preosjetljivost posredovana stanicama i prijenos te preosjetljivosti s jedinke na jedinku ispranim stanicama (Landsteiner i Chase). Von Pirquet u knjizi «Alergija životnih razdoblja» pod pojmom alergije smatra promjenu reaktivnosti organizma nastalu nakon ulaska u organizam njemu tuđe tvari, a Doerr je u alergiju uključivao sve reakcije antigen-antitijelo, bez obzira na to manifestiraju li se kao povećana osjetljivost organizma ili kao zaštita. Sredinom XX. st. mnogi autori, (Rich, Canneti, Gastinel) zastupaju hipotezu da se alergije i stečeni imunitet temelje na različitim mehanizmima i da su to dva posve neovisna fenomena (2).

U senzibiliziranih jedinki, životinja i ljudi primijećuje se pojava alergijskih reakcija u različitom vremenu od ponovljenog kontakta, te se reakcije po tome dijele u rane i kasne. Dalje opažanje bilo je da se kasne reakcije na tuberkulin ne mogu prenositi serumom sa senzibilizirane osobe na zdravu jedinku, dok se rani tip preosjetljivosti, nazvan i anafilaktički može prenijeti serumom. Do novih spoznaja u imunologiji dolazi i za II. svjetskog rata kada se silom prilika u liječenju ratnih stradalnika koristi transplantacija organa. Razvoj medicinske znanosti u šezdesetim godinama XX. st, posebno transplantacijske imunologije pokazao je da su alergologija i imunologija isprepletene i da se zasnivaju na istim fiziološkim i patofiziološkim principima. Na dotadašnjim opažanjima Coombs i Gell 1963. god. predlažu podjelu alergijskih reakcija prema imunološkim mehanizmima na četiri tipa (4). Šezdesetih i sedamdesetih godina XX. st. mnogi znanstvenici su radili na otkrivanju prirode reaginskih protutijela. Među mnogima je i Ishizaka, za kojeg se najčešće veže spoznaja o imunoglobulinima E klase, objavljuje

radove 1966. god. o novom imunoglobulinu, za kojeg se do tada pretpostavljalo da postoji kao reaginsko protutijelo (5). Godine 1968. Međunarodni referalni centar za imunoglobuline Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) je odlučio da postoji dovoljno podataka za objavu postojanja petog imunoglobulina, klase E (IgE), koji se mogao povezati s klasičnim reaginskim protutijelima. Sredinom sedamdesetih godina XX. st., Pepys je IgE protutijelima posredovane reakcije na inhalirajuće alergene nazvao atopijskom alergijom (6). Zadnjih nekoliko desetljeća prati se veliki napredak imunologije i alergologije, a ranije pretpostavljene razlike i odvojenost humoralne i celularne imunosti više ne stoje. Danas se zna da je imunosni odgovor dinamička pojava priređena od dendritičnih stanica i T pomoćničkih limfocita i posredovana s nekoliko tipova efektornih stanica, protutijelima, kemokinima i citokinima. Značajan napredak u našem znanju o strukturi i biokemijskim svojstvima mnogih klinički važnih alergena učinjen je zadnja dva desetljeća, determinirane su sekvence aminokiselina genskih kodova velikog broja antigena što je omogućilo i produkciju čistih antigena. Ovaj napredak omogućio je proizvodnju antigena za imunomodulaciju, monoklonalnih i poliklonalnih protutijela koja se koriste u istraživanju, dijagnostici i liječenju. Uz moćne protuupalne lijekove, na raspolaganju su i rekombinirana humana monoklonalna anti-IgE protutijela i antagonisti kemokinskih receptora. Svakim danom sve je bliže i otkrivanje genske mape gena koji potiču i moduliraju alergijske odnosno imunološke reakcije.

1.1.1. Razvoj alergologije u Hrvatskoj

U Hrvatskoj se prate i primjenjuju najnovija dostignuća na polju imunologije i alergologije već desetljećima. Ranih tridesetih godina XX. st. o alergijama pišu kod nas Vuletić V. (Liječnički vijesnik, Zagreb, 12, 1931.), Podvinec S. (Mtschr. Ohrheilk. u Lar., Rhin. 65, 1175, 1931.), Šercer A. i Vuletić V. (Liječnički vjesnik, Zagreb, 7, 1934.). Iza II. svjetskog rata o alergijama pišu Kogoj (Alergija u dermatovenerologiji), Sokolić (Eksperimentalna podloga alergiji), Vrhovac (Endokrini sistem i alergija), Vuletić (Alergija s osobitim obzirom na bronhijalnu astmu), Hahn (Alergija i digestivni trakt), Ibler (Alergija i tuberkuloza), Lopašić (Alergija u neuropsihijatriji), Podvinec (Alergija u rinolaringologiji), Čupar (Alergija u stomatologiji), Kesić (Profesionalna alergijska oboljenja) (7). Službena edukacija iz alergologije kod nas je započela organiziranjem simpozija od strane Jugoslavenske akademije znanosti i umjetnosti u Zagrebu 1951. god. pod vodstvom Frana Kogoja, a 1952. god. tiskani su radovi pod naslovom «Simposion o alergiji» (7). Osniva se 1952. god. Sekcija za alergologiju i kliničku imunologiju (SAKI) Zbora liječnika Hrvatske (ZLH) u Zagrebu.

Napredak u praktičnoj primjeni suvremenih saznanja iz alergologije i posebno za bolesti dišnih putova krajem 50-ih godina XX. st. uvode u kliničku praksu Mimica i Köhler-Kubelka (8-10). Od kasnih šezdesetih naša medicinska znanost na polju alergologije i imunologije prati najnovija dostignuća u svijetu i ista primjenjuje u praksi u više klinika. Također istražuje se vrsta i količina peluda u zraku u nekim krajevima Hrvatske (11). Pri Institutu Ruđer Bošković

(IRB) ustanovljuje se 1973. god. stalna postaja za praćenje količine peluda. Već od sredine sedamdesetih naša klinička praksa u alergologiji je u korak s najnaprednijom svjetskom medicinom, a provode se i istraživanja o polinozama uz mjerenje specifičnih IgE radioalergosorbent testom (RAST) (12). Dalji veliki napredak u širenju znanja iz alergologije i imunologije bio je početak rada dvogodišnjeg postdiplomskog studija iz alergologije i kliničke imunologije 1979. god. pri Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Ovaj studij postao je rasadnikom nekoliko stotina alergologa.

1.2. Osnovni pojmovi i definicije

Riječ **alergija** je grčkog porijekla (*allos*-drugi + *ergon*-djelo), označava osjetljivost, odbojnost organizma prema tvari koja je već jednom bila u njemu (13), a sinonimi su, promijenjena reaktivnost, reakcija preosjetljivosti, hipersenzitivnost, hiperergija.

Riječ **senzibilizacija** dolazi iz latinskog (*sensibilitas*, atis, f.), a znači senzibilnost, osjetljivost i u medicinskom rječniku zadržala je to značenje, s tim da se u imunologiji i alergologiji pod tim pojmom podrazumijeva stvaranje **preosjetljivosti** na neki **antigen**.

Antigen dolazi od grčkih riječi, *anti*-protiv + *genos*-rod, suprotna, protivna tvar koja u organizmu izaziva stvaranje protutvari, odnosno protutijela.

Pelud (podrijetlom češka riječ – *pel, pyl*; nastavak -ud dodao je na češku riječ Bogoslav Šulek; Akademski riječnik) je fini žuti prašak u prašnicima biljki; koristi se jednako kod nas i riječ **polen**, raširena u svijetu preko engleskog jezika, a dolazi od latinske riječi *pollen*, koja označava prah od brašna u mlinu i cvijetni prah (13).

Da bi se izbjegli nesporazumi u komunikaciji i koristile jasne oznake alergijskih pojava među znanstvenicima, liječnicima u praksi i pacijentima, udruženje Europska akademija za alergologiju i imunologiju (EAACI - *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*) je preko svojih sekcija i Izvršnog odbora 2001. god. prihvatila revidiranu nomenklaturu za alergiju s definicijama pojmova (14). U listopadu 2003. god. Svjetska alergološka organizacija, (sekcija SZO) preko svog odbora za nazivlje (*Nomenclature Review Committee*), predložila je revidiranu nomenklaturu za globalnu uporabu (15). Nazivlje se koristi neovisno o zahvaćenom organu ili dobnoj skupini kojoj pacijent pripada i osnovano je na mehanizmima koji potiču i posreduju alergijsku reakciju.

Alergija je reakcija preosjetljivosti koja je pokrenuta specifičnim imunskim mehanizmima (15). Može biti posredovana protutijelima ili stanicama, a najčešća protutijela uključena u alergijsko zbivanje su IgE klase.

Alergeni su antigeni koji uzrokuju alergijsku reakciju (14).

Hipersenzitivnost je pojava objektivno reproducibilnih simptoma ili znakova koji su izazvani izlaganjem definiranom stimulusu u dozi tolerantnoj za normalnu osobu (15).

Atopija je latinizirana riječ (atopicus, a, um) od grčkog a- privativan, tj. koji isključuje + topos- mjesto, a znači, onaj koji se ne nalazi na pravom mjestu. Atopija je osobna i/ili obiteljska sklonost, osjetljivosti i stvaranju protutijela imunoglobulina klase E (IgE protutijela) u odgovoru na uobičajeno izlaganje alergenima, obično bjelančevinama, češće se javlja u djetinjstvu i u adolescenciji. Kao posljedica toga, kod takvih osoba mogu se razviti tipični simptomi astme, rinokonjuktivitisa ili ekcema. Pojam atopija, rezerviran je za genetsku sklonost IgE senzibilizaciji na alergene koji se obično nalaze u okolišu i s kojima svatko dolazi u dodir, ali na koje većina ljudi ne producira, na duže vrijeme IgE protutijelima posredovani, odgovor. Atopija je u stvari klinička definicija za jaki odgovor senzibiliziranih osoba posredovan IgE protutijelima. Pojam atopija ne može se upotrijebiti bez dokaza IgE senzibilizacije, bilo nalazom IgE protutijela u serumu i/ili pozitivnog kožnog prick testa (15).

1.3. Alergijske reakcije

Alergijskom reakcijom se može smatrati samo ona reakcija pri kojoj se:

1) identificira antigen 2) utvrđuje uzročna veza između kontakta s tim antigenom i pojave oštećenja te 3) ustanovi kojim je imunološkim mehanizmom oštećenje uzrokovano (4).

Alergijske reakcije prema imunološkim mehanizmima koji uzrokuju oštećenje tkiva po Coombs-u i Gell-u od 1975. godine dijele se na četiri osnovna tipa:

Tip I: anafilaktične reakcije, ili reakcije ovisne o reaginima

Tip II: citotoksične (ili stimulacijske) reakcije ovisne o protutijelima

Tip III: reakcije preosjetljivosti uzrokovane imunokompleksima

Tip IV: kasne ili stanicama posredovane preosjetljivosti (16).

Ova klasifikacija temeljena je na početnim zbivanjima kada nastaje reakcija antigena i protutijela ili antigena i senzibilizirajućih stanica, a takve čiste reakcije se nalaze u eksperimentalnim prilikama. Međutim, alergijske reakcije u kliničkoj praksi uključuju sekundarno zbivanje s različitim imunološkim mehanizmima tako da te reakcije najčešće u razvoju bolesti postaju reakcije dvaju ili više tipova preosjetljivosti.

U najvećeg broja pacijenata alergije su posredovane IgE protutijelima, a one koje to nisu, ili alergije neposredovane IgE protutijelima, potaknute su različitim primarnim imunološkim mehanizmima, npr. imunoglobulinima G klase (IgG), imunim kompleksima i stanicama. IgE posredovane alergije obično imaju svoju bifazičnu prirodu, nakon rane ili neposredne reakcije, javlja se nakon tri do šest sati kasna ili odgođena reakcija, koja je karakterizirana uključivanjem u upalu stanica. Kasnu reakciju karakterizira i prolongirana hiperreaktivnost, koja u slučaju produžene ekspozicije, dovodi do strukturnih i funkcionalnih promjena koje su dalje uzrokom karakteristične simptomatologije za bolest.

Alergijske reakcije u plućima su dinamičan proces koji uključuje sav humoralni i celularni imunološki sustav. Najčešće su to primarno rane

alergijske reakcije posredovane s IgE protutijelima. Nakon spajanja alergena s IgE protutijelima nastaje rana alergijska reakcija koja dalje potiče stvaranje upalnih infiltrata u kojima se nađu različite imunokompetentne stanice, eozinofili, T limfociti, mastociti, oslobađaju se medijatori citokini i kemokini, uključuje se u reakciju i komplement. Tako IgE protutijela mogu potaknuti obje alergijske reakcije, ranu i kasnu. Time i rana IgE posredovana astma može postati i kasna ili odgođena (kasna faza rane reakcije).

1.4. Alergijske bolesti

Alergijske bolesti su kronična upalna stanja uzrokovana imunskim mehanizmima, a kao posljedica senzibilizacije na različite vanjske agense- alergene. Alergijske bolesti se klinički manifestiraju kao rinitis, astma, konjuktivitis, urtikarija, gastrointestinalna alergija, atopijski ekcem, alergijski kontaktni dermatitis i ponekad kao anafilaksija koja ugrožava život (14,15).

Alergijski rinitis je klinički definiran kao simptomatski poremećaj nosa, nastao najčešće s IgE protutijelima posredovanom upalom nakon izlaganja sluznice nosa alergenu (17). Ako su simptomi sezonski, npr. peludom izazvani alergijski rinitis, odgovarajući naziv bio bi **sezonski alergijski rinitis (SAR)**. Kada se alergija posredovana IgE protutijelima manifestira očnim simptomima, nazivamo je **alergijski konjuktivitis**, obično je udružen sa alergijskim rinitisom, te u tom slučaju takvo stanje zovemo **alergijski**

rinokonjuktivitis (15). Pored IgE posredovanog konjuktivitisa, alergijska je bolest i **kontaktni alergijski konjuktivitis** koji uključuje Th1 limfocitima posredovanu alergiju (14). **Polinoza** ili polenoza, nazivana i polenska groznica ili **peludna hunjavica** i **peludna groznica** su ranije dosta korišteni pojmovi za sindrom koji karakterizira sezonski alergijski rinitis, sinusitis, konjuktivitis, a u nekih bolesnika udružena je i s bronhalnom astmom (18).

Astma je kronična upala koja nastaje u dišnim putovima pri njihovom izlaganju različitim čimbenicima. Kronično upaljeni dišni putovi su preosjetljivi, postaju suženi i prolaz zraka je ograničen (bronhospazam, čepovi sluzi i progresija upale) pri izlaganju dišnih putova različitim rizičnim čimbenicima (19). U većini slučajeva astma je potaknuta od IgE protutijela, i pravi izraz za tu astmu bio bi **IgE posredovana alergijska astma** (15).

Dermatitis je lokalna upala kože. **Ekcem** je predloženi termin koji zamjenjuje raniji naziv «atopijski ekcem/dermatitis sindrom». **Atopijski ekcem** je upala kože kod djece i mlađih osoba s atopijskom konstitucijom, posredovana s IgE protutijelima, kod kojih osnovu za bolest predstavlja genetska predispozicija za osjetljivost ciljnog organa (15).

Alergijska urtikarija je upalna reakcija posredovana imunološkim mehanizmima, obično je posredovana IgE protutijelima, mada može biti vezana i uz stvaranje imunih kompleksa (15). **Alergijska kontaktna urtikarija** je ona koja se razvija lokalno na mjestu kontakta s alergenom, a posredovana je s IgE protutijelima (15), npr. alergija na rukama osoba alergičnih na lateks koje nose gumene rukavice (20) ili urtike na nogama

atopičara, senzibiliziranih na pelude trava nakon šetnje po livadi (osobno iskustvo).

Alergija na hranu je odgovarajući izraz kada su imunološki mehanizmi dokazani. Ako su u reakciju uključena IgE protutijela, tada je odgovarajući naziv, **IgE posredovana alergija na hranu**.

Alergija na lijekove je reakcija kada su imunološki mehanizmi dokazani, posredovana protutijelima ili stanicama. Reakcija može biti neposredna (rana) ili odgođena (kasna), što upućuje i na vjerojatni imunološki mehanizam, to jest posredovana IgE protutijelima ili stanicama (15).

Alergija na ubod ili ugriz insekata je pojava preosjetljivosti na otrov i slinu insekata posredovana imunološkim mehanizmima (15). Kada su u reakciju preosjetljivosti uključena IgE protutijela, tada se naglašava da se radi o **IgE posredovanoj alergiji na otrov ili slinu insekata** (15).

Anafilaksija je opća reakcija preosjetljivosti organizma koja ugrožava život. Izraz alergijska anafilaksija koristi se kada je reakcija posredovana imunološkim mehanizmima. Ako bi anafilaktična reakcija bila posredovana IgE protutijelima, zove se **IgE posredovana alergijska anafilaksija** (14).

1.4.1. Alergijske bolesti dišnih putova, jedna bolest ?

Zbog rastućeg broja dokaza (epidemioloških, patoanatomskih, patofizioloških, kliničkih i terapijskih) koji su ukazivali na pandemijsku

učestalost alergijskih bolesti dišnih putova, u prvom redu alergijskog rinitisa i astme, i nemogućnosti kontrole tih bolesti postojećim strategijama, SZO je inicirala koncept jedinstvene alergijske bolesti dišnog sustava *Allergic Rhinitis and its Impact on Astma* (ARIA) (17). Ovom inicijativom učinjen je odmak od ranijeg gledanja na alergijsku astmu i rinitis kao dviju zasebnih bolesti prema shvaćanju o jedinstvenoj alergijskoj bolesti dišnog sustava. Koncept jedinstvene alergijske bolesti dišnog sustava (u izvorniku: *one airway, one disease*) ima svoje začetke još iz doba antičkog liječništva kada je uočeno da bolesti gornjeg dišnog sustava pogoršavaju simptome astme. Opsežno istraživanje pojavnosti i učestalosti atopije ukazalo je na čvrstu vezu bolesti gornjeg i donjeg dijela dišnog sustava te na visoku učestalost istovremene pojavnosti alergijskog rinitisa i astme. Također je istraživanje primjene novih lijekova (topički kortikosteroidi i leukotrijenski antagonisti) ponudilo neke od odgovora i ukazalo da bi pretpostavljena veza na koju su ukazali još antički liječnici mogla biti jedan od odgovora za rezultate liječenja u tih bolesnika (17).

Danas se smatra da je respiratorni trakt kontinuiran i interaktivan. Bolesti gornjeg i donjeg dijela dišnog sustava su refleksija sistemskog upalnog odgovora u dišnim putovima. Mada postoje razlike između tih dviju bolesti, smatra se da su gornji i donji dišni putovi zahvaćeni zajedničkim upalnim procesom koji se podržava i pojačava međusobno povezanim mehanizmima. Tako se alergijske bolesti dišnih putova manifestiraju kao sistemske, a potvrda toga mišljenja su nalazi da bronhalna provokacija vodi u upalu nosa, a nazalna provokacija vodi ka bronhalnoj upali (17,21).

Nadalje, u velikog broja bolesnika s alergijskim rinitisom moguće je utvrditi prisustvo pokazatelja upale u bronhima i hiperreakivnosti čak i kada oni nemaju simptoma i znakova bolesti donjeg dijela dišnog sustava (22,23). Upalni procesi šire se izvan lokalnog dijela gdje započinju, pojačavajući odgovor u drugim dijelovima dišnog sustava preko sistemske cirkulacije (23). Novije studije o upalnim procesima kod astme i rinitisa pokazuju da su isti mehanizmi i upalne stanice prisutne u sluznici nosa i bronha (24).

U skladu s novim shvaćanjem, udružene bolesti dišnih putova, ranije klasificirane tri bolesti, rinitis, sinusitis i astma, promatraju se u smislu preklapanja kliničkih i patoloških osobina. Ovo je vodilo redefiniciji ovih bolesti i promjenama u razmišljanju o njihovoj dijagnostici i liječenju. Razlozi za pristup alergijskom rinitisu i astmi kao jedinstvenoj alergijskoj bolesti dišnih putova nalaze se u slijedećem: 1) zajednički cilijarni epitel 2) povezanost obiju bolesti s alergijom 3) sudjelovanje istih alergena u etiologiji obiju bolesti 4) postojanje obiteljske veze s atopijom 5) pretpostavljeni zajednički patofiziološki mehanizam (sino-bronhalni refleks). ARIA za stav o jedinstvenoj alergijskoj bolesti dijeli temeljne dokaze na one povezane s:

- 1) epidemiologijom 2) patoanatomijom 3) patofiziologijom
- 4) kliničkom slikom 5) liječenjem (17).

O visokoj uzajamnoj pojavnosti astme i rinitisa govore brojne studije, među inim je i Huovinena i sur. koji su našli rinitis u visokom postotku (do 90%) ispitanika s alergijskom astmom i do u 75% ispitanika s nealergijskom astmom (25). Corren (26) nalazi da osobe s trajnom astmom u 78% slučajeva imaju i alergijski rinitis, dok oni s alergijskim rinitisom su tri puta

većeg rizika za razvoj astme od normalne populacije. Atopija u ranoj dobi pokazala se kao prediktivni faktor za razvoj respiratornih simptoma kasnije u životu, dok alergijski rinitis prethodi početku astme kod skoro polovice djece s atopijom (27,28). Najčešće citirana studija da rinitis predstavlja nezavisni rizični čimbenik za astmu je ona Settipanea i sur. (28). Leynaert (29) i Corren (30) su utvrdili da ekspozicija nosa na alergen povećava bronhalnu reaktivnost kod pacijenata s alergijskim rinitisom, bez obzira imaju li ili ne astmu, te liječenjem nazalnih simptoma, značajno se reduciraju bronhalna reaktivnost i simptomi astme. Daljnja istraživanja su pokazala da perenijalni (cjelogodišnji) rinitis je nezavisan rizični čimbenik za astmu u osoba bez atopije (31), kao i za početak astme kod odraslih i to bez obzira jesu li ili nisu atopičari (32).

Nosna i bronhalna sluznica građom su vrlo slične, i kako se kod atopičara početna alergijska reakcija zbiva po istim imunološkim mehanizmima u svim dišnim putovima, to se i u novijim tumačenjima alergologa i imunologa sluznica gornjih i donjih dišnih putova shvaća kao jedinstveni ciljni organ za atopijske bolesti (17).

Patofiziološko proučavanje sugerira postojanje velike povezanosti između astme i rinitisa. Specifičnost funkcije i strukture dišnog sustava, jedinstvena respiracijska sluznica od nazofarinksa do terminalnih bronhiola i raširenost limfnog sustava, stvara mogućnost da se na svim tim razinama može zbivati imunološka reakcija s karakterističnom simptomatologijom.

Istovjetnost građe obaju dijelova dišnog sustava ukazuje da bi i patofiziološki mehanizmi nastanka alergijske bolesti trebali biti istovjetni ili slični. Na to

ukazuje obiteljska povezanost s atopijom u obje bolesti, što pretpostavlja određenu zajedničku genetsku predispoziciju (33). Simptome u objim bolestima izazivaju isti pokretači, a povezuje ih i senzibilizacija na zajedničke alergene. U objim bolestima moguće je utvrditi istovjetne markere upale u sluznici (biokemijske, stanične, histopatološke, funkcionalne). Važnu ulogu u regulaciji na obje razine igra dušični oksid (NO) koji djeluje kao važan posrednik vazodilatacije i upale te kao neurotransmiter (34). Osim što ta dva dijela dišnog sustava pokazuju istovjetne patofiziološke mehanizme postavlja se i pitanje postojanja veze između patofizioloških zbivanja na obje razine.

Predloženo je nekoliko mehanizama koji povezuju rinitis i astmu, a mogu se podijeliti na indirektne i direktne (26). Indirektni mehanizam koji povezuje rinitis i astmu prouzročen je opstrukcijom nosa te izostankom njegove pripremne i zaštitne funkcije u disanju. Izostanak disanja kroz nos kod rinitisa dovodi do veće izloženosti bronhalne sluznice fizikalnim (kalorijsko opterećenje), kemijskim (djelovanje dišnih iritansa) štetnim utjecajima i smanjenju podražaja putem NO iz nosa i paranazalnih sinusa te naposljetku i biološkim štetnostima (direktna izloženost alergenima, virusima) indirektno prouzrokujući astmu ili pogoršanje simptoma. Direktne mehanizmi koji povezuju rinitis i astmu bili bi, a) postnazalni iscjedak upalnih stanica ili posrednika upale, b) resorpcija upalnih stanica ili posrednika upale u sistemnu cirkulaciju te c) nazo-bronhalni refleksi.

Kada se sagledava klinička slika i razmatra dijagnoza alergijske astme ili rinitisa, treba učiniti evaluaciju stanja gornjeg i donjeg dijela dišnog sustava. Uz alergijski rinitis i alergijsku astmu javljaju se upale sinusa i konjunktiva, a

ako je uzročni alergen pelud nastaje sindrom polinoze. Peludna groznica je najučestalija alergijska bolest, često prethodi astmi te su tada udružene kao jedna bolest (17).

Terapijske intervencije su također podastrle dokaze u prilog konceptu jedinstvene alergijske bolesti dišnog sustava. Uočeno je u više studija da primjena intranazalnih kortikosteroida kao terapije rinitisa ima povoljan učinak na astmu te da smanjuje simptome astme, smanjuje potrebnu količinu lijekova za astmu, smanjuje bronhalnu hiperreaktivnost te smanjuje rizik od pogoršanja astme i broj hospitalizacija (35,36). Greiff i sur. (35) utvrdili su također i povoljan učinak topičkih kortikosteroida primijenjenih u terapiji astme na nosne simptome u bolesnika s rinitisom i astmom. Iz više je studija (36,37) poznato i da liječenje sinuitisa povoljno djeluje na simptome astme. Iz navedenih radova zaključuje se da bolja kontrola alergijskog rinitisa rezultira boljom kontrolom koegzistirajuće astme.

1.4.2. Alergijski rinitis

Simptome preosjetljivosti koji se javljaju u nosu kao svrbež, kihanje, pojačana sekrecija i začepljen nos, a kada su imunološki posredovani, zovemo alergijski rinitis. Rinitis, definiran kao simptomatski poremećaj, je upala sluznice nosa, može biti **trajni** i **povremeni** ili **sezonski**, te **nealergijski** i **alergijski**, a dalje se dijeli na **posredovani IgE protutijelima** i **ne-posredovani IgE protutijelima** (14,15,17). Klasificiran je po ARIA-i (17)

dijeli se na **intermitentni** čiji simptomi traju manje od 4 dana u tjednu ili manje od 4 tjedna, te na **perzistentni** sa simptomima više od 4 dana u tjednu i više od 4 tjedna.

Dijagnoza alergijskog rinitisa primarno se postavlja na osnovi anamneze, karakteristične kliničke slike i dijagnostičkih testova (17). Od testova obvezan je kožni alergijski test, koji se po potrebi dopunjava pretragama kao što su bakteriološki i citološki (eozinofili) nalazi brisa nosa i sputuma, ukupni i specifični IgE i funkcija pluća. Nespecifična nazalna hiperreaktivnost je važna osobina alergijskog rinitisa. Definirana je kao povećani nazalni odgovor na normalne podražaje rezultirajući s kihanjem, nazalnom kongestijom i/ili sekrecijom. Rjeđe se u rutinskoj dijagnostici rinitisa koriste provokativni testovi. Uglavnom u istraživačke svrhe koristi se mjerenje otpora prolazu zraka kroz nos, maksimalni inspiratorni vršni protok kroz nos i nespecifični i specifični provokativni test alergenom na nosnu sluznicu.

1.4.3. Alergijska astma

Astma je kronična upalna bolest dišnih putova, u kojoj su dišni putovi preosjetljivi i pri izlaganju različitim podražajima reverzibilno se sužavaju (14,15,19). Upalni simptomi su obično udruženi s rasprostranjenom, ali promjenljivom opstrukcijom dišnih putova i povećanim odgovorom dišnih putova na različite stimulanse. Opstrukcija je često reverzibilna, spontano ili

uz lijekove. Astma se javlja s ponavljajućim epizodama piskanja u prsima, osjećajem otežanog disanja, nedostatka zraka i pritiska u prsima, te kašljem najčešće noću ili rano ujutro. Kronično upaljeni dišni putovi su hiperreaktivni, pri izlaganju različitim rizičnim faktorima postaju suženi, prolaz zraka je otežan i smanjen (19). Bitna činjenica je i da se alergijska astma češće javlja u nekim obiteljima. Najčešći rizični čimbenici za astmu su izlaganje alergenima (grinje, životinje s krznom, žohari, peludi i plijesni), iritansi radne sredine, duhanski dim, zagađenja zraka, virusne infekcije, fizički napor, jaka emocionalna uzbuđenja, kemijski iritansi i lijekovi.

Dijagnoza astme postavlja se primarno na osnovi simptoma, a mjerenje funkcije pluća, posebno reverzibilnost, uveliko potvrđuje vjerojatnost dijagnoze (19). Anamnestički podaci koji upućuju na astmu su: ponavljanje piskanja u prsima, naglašenije i češće pri izdisanju, produžen izdisaj, kašalj, koji se obično pogoršava noću i pred jutro, ponavljanje otežanog disanja, ponavljanje osjećaja pritiska u prsima. Dakle, u dijagnozi astme potrebno je voditi računa o sljedećem:

- Simptomi se javljaju ili se pogoršavaju noću i bude pacijenta
- Simptomi se pojavljuju ili pogoršavaju sezonski (cvjetanje ili polinacija)
- Podaci o atopijskim bolestima, alergijskom ekcemu, rinitisu ili astmi u krvnih srodnika također su značajni u anamnezi za dijagnozu alergijske astme
- Nužno je u dijagnosticiranju astme uzeti u obzir i pojavljivanje ili pogoršavanje simptoma u prisutnosti životinja s krznom, kemijskih aerosola, grinja kućne prašine (*Dermatophagoides pteronyssinus*), pelud,

pri uzimanju lijekova (aspirin, beta blokatori), fizičkom vježbanju, promjeni temperature, respiratornim (virusnim) infekcijama, pušenju i jakim emocionalnim stresovima

- Simptomi nestaju ili su blaži nakon uzimanja lijekova za astmu
- «Prehlada» pacijenta koja se spušta na donje dišne putove ili traje više od 10 dana.

Smanjeni protok zraka i reverzibilnost, mjereni spirometrom kao forsirani ekspiratorni volumen u 1. sekundi (**FEV₁**) i forsirani vitalni kapacitet (**FVC**) ili smanjeni vršni ekspiratorni protok (**PEF**, od *peak expiratory flow*) upućuju na astmu.

Spirometrija je metoda izbora u mjerenju ograničenja protoka zraka u dišnim putovima i njihove reverzibilnosti u postavljanju dijagnoze astme. Porast forsiranog ekspiratornog volumenog u prvoj sekundi (FEV₁) od $\geq 12\%$ (i ≥ 200 mL) nakon primjene bronhodilatatora pokazuje reverzibilnost ograničenja protoka zraka u dišnim putovima što je karakteristično za astmu.

Vršni ekspiratorni protok važan je u dijagnozi i praćenju astme. Poboljšanje PEF-a od 60 L/min (ili $\geq 20\%$ od vrijednosti PEF-a prije uzimanja bronhodilatatora) nakon inhalacije bronhodilatatora ili dnevna varijabilnost od 20% (ili kod dva puta dnevnog mjerenja promjena više od 10% u pacijenata koji ne uzimaju lijek) upućuje na astmu.

Koncentracije dušičnog oksida (NO) u izdahnutom zraku veća od očekivanih normalnih vrijednosti, upućuje na upalno zbivanje u dišnim putovima.

Bronhoprovokacijski testovi, uglavnom nespecifični, izvode se u ispitivanju bronhalne reaktivnosti, a rjeđe se izvode specifični s alergenima, obično u istraživanju patofiziologije astme, farmaceutske industriji, a ponekad i u dijagnosticiranju profesionalne alergije (38).

Laboratorijska obrada za astmu uključuje:

- kožno alergološko testiranje, (*skin-prick test*) na uobičajene inhalacijske alergene
- u slučaju potrebe i dopunsko testiranje na pojedinačne pelude
- bris nosa i sputum bakteriološki i citološki (broj eozinofila)
- broj eozinofila u krvi
- ukupni i specifični IgE.

Rjeđe se u rutinskoj praksi određuju ostali imonoglobulini seruma, IgG (IgG₁-IgG₄), IgA, IgM, mjerenje razine histamina, medijatora (PGD₂, PGF_{2α}, leukotrijena, PAF, NCF, ECP), mjerenje *in vitro* korelata celularne imunološke reaktivnosti i histamina oslobođenog iz bazofila u prisutnosti antigena, citološka analiza periferne krvi te nazalnog (nazalni ispirak) i traheobronhalnog aspirata ili bronhoalveolarnog lavata (BAL).

1.5. Alergeni

Da bi osoba s predispozicijom za alergiju mogla postati alergična, nužan je prethodni kontakt s antigenom, u ovom slučaju alergenom, na koji se imunskim odgovorom razvija senzibilizacija, iza koje ponovljeni kontakt i s malom količinom tog istog alergena dovodi do manifestne alergijske reakcije odnosno hipersenzitivnosti (14,15). Iz toga slijedi, izbjegavanje kontakta s alergenom trebalo biti sastavni dio brige simptomatskih pacijenata u prevenciji egzacerbacije bolesti.

Široki je spektar antigena alergena koje se iz praktičnih razloga prema izvoru može podijeliti na sljedeće:

aeroalergeni

ubodi kukaca

alergeni hrane

kontaktni alergeni

lijekovi

profesionalni alergeni (39).

1.5.1. Aeroalergeni

Za atopijske alergijske bolesti dišnog sustava bitni alergeni su oni koji se udišu (aeroalergeni). Već je eksperimentom na sebi Blackley (1873.) potvrdio uzročnu vezu između inhalacije peluda, rinitisa i kožnog testa. Mada se stoljećima opažala veza pojave astme s udisanjem različitih aerosola, prašine, peluda i drugih tvari, eksplicitne dokaze o tome pružili su u drugoj polovici XX. st. specifični bronhoprovokativni testovi (40).

Reproduktivni partikli sjemena mnogih biljaka i plijesni kao i određenih algi, bakterija, aktinomiceta i protozoa redovito se prenose zrakom. Prirodni aerosoli koji u sebi imaju značajne alergene za čovjeka, variraju u pojavi ovisno o zemljopisnoj regiji, klimatskim prilikama i cikličnom rastu biljaka. Proučavanje čestica u zraku olakšano je njihovom karakterističnom morfologijom. Biološki otpad, uključujući dlake sisavaca, izlučevine i raspadne produkte artropoda mogu također biti aeroalergeni. Europski domovi najčešće su infestirani s dva roda piroglifida *Dermatophagoides* i *Euroglyphus*, a aktualne su i grinje drugih rodova (uključuje 17 rodova i 47 vrsta među kojima su najpoznatije vrste *Dermatophagoides pteronyssinus* i *Dermatophagoides farinae*), te skladišnih grinja, (*Acarus*, *Glyciphagus*, *Lepidoglyphus*, *Thyrophagus*) (41).

Produkti izgaranja, vulkanski procesi, različite industrijske aktivnosti i domaćinstva izbacuju obilje anorganskih tvari u zrak. Nadalje, velika količina hidrokarbonata dobivena od biljaka ili ispušnih plinova, redovito podliježe fotoaktivaciji, formiranju tvari koje smanjuju vidljivost i tvari koje mogu biti iritansi sluznica. Da bi ove čestice zadovoljile kriterije da ih zovemo aeroalergeni, uz svoju alergogenost moraju zadovoljiti i fizička svojstva, a to su promjer i masa čestica, (dovoljno sitni i lagani da bi bili suspendirani u zraku), te topivost čestica.

Aeroalergeni se prema mjestu nalaska dijele na unutarnje i vanjske.

Unutarnji aeroalergeni

plijesni

insekti

Vanjski aeroalergeni

peludi

spore plijesni

grinje

animalni alergeni

epidermis i izlučevine kućnih životinja

biljni (dijelovi biljaka) alergeni

različite kemikalije

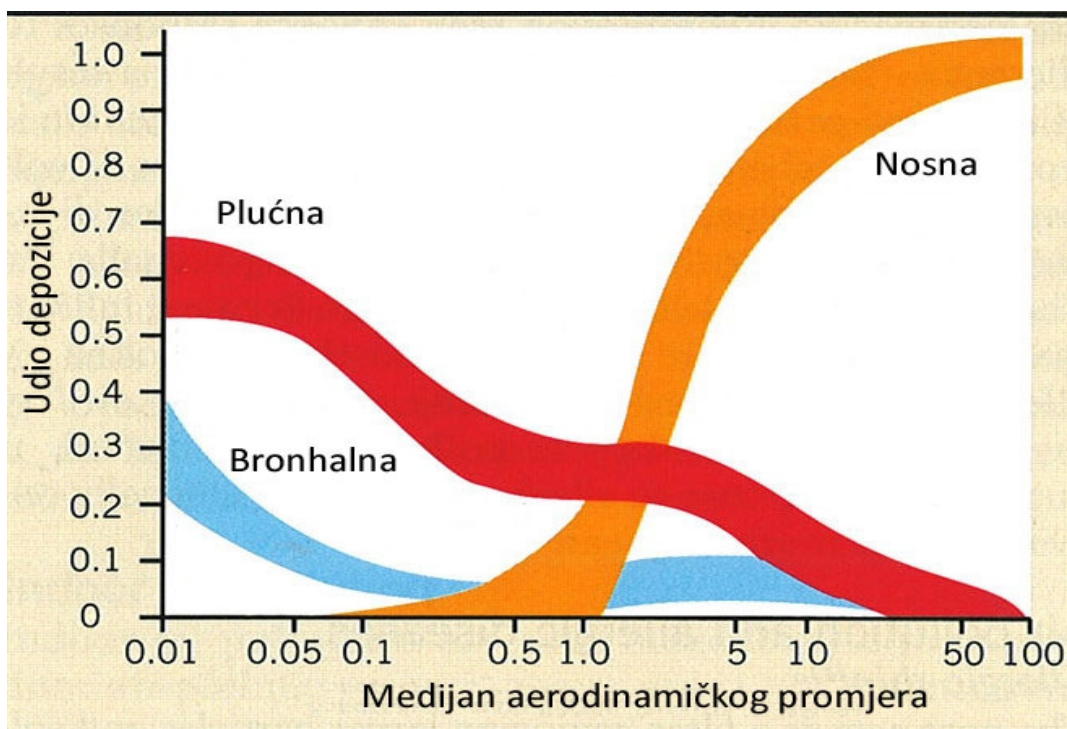
kao posebna skupina izdvojeni su profesionalni alergeni (39).

Unutarnji aeroalergeni vezani su uz ljudsku aktivnost u stanu, kući ili na poslu. Često su cjelogodišnji ili produženog godišnjeg trajanja. Pod mikroskopom su amornog izgleda i neprepoznatljivi za identifikaciju.

Alergeni vanjskih prostora vezani su uz prirodne izvore i dijelom uz produkte ljudske aktivnosti. Javljaju se regionalno ovisno o flori i fauni, a njihov period rasprostiranja i prevladavanja u zraku je obično sezonski. Mikroskopski se često raspoznaju kao zasebne čestice, peludna zrnca ili njihovi dijelovi i spore plijesni.

Većina u zraku nađenih atopijskih alergena su proteini koji su pridruženi biološkim česticama veličine 2 do 60 μm . Veći promjeri zrnaca peluda u zraku i veće spore plijesni prilikom prolaska kroz gornje dišne putove u udahnutoj struji zraka, udaraju u sluznicu gdje se zaustavljaju i završavaju svoje prodiranje supraglotično. Rezultati direktnog testiranja udisanjem zrnaca peluda ambrozije koja su bila označena radioaktivnim izotopima pokazali su da čestice veće od 18-20 μm ne prolaze ispod račvanja dušnika na bronhe (42). Čestice iz zraka promjera većeg od 10 μm uglavnom se zadržavaju u početnim dijelovima dišnih putova, a aerosoli s česticama manjim od 5 μm obično prolaze sve do završnih ogranaka bronha, dok manje od 1 μm prolaze do terminalnih bronhiola. Na slici 1 grafički je prikazano pretpostavljeno odlaganje udahnutih čestica u dišnim putovima prema veličini

inhaliranih čestica, koja je izražena u aerodiamičkom dijametri. Čestice veće od 10 μm uglavnom se odlažu u gornjim dišnim putovima i obrnuto, manje čestice se odlažu uglavnom u donjim dišnim putovima (43).



Slika 1 Pretpostavljeno odlaganje čestica iz zraka u dišnim putovima

1.5.2. Uloga aerobiologije kod peludnih alergija

Aerobiologija se bavi izučavanjem tvari koje se nađu u zraku, u smislu izvora, koncentracije u okolišu, udaljenosti i načina prenošenja od izvora postanka, metodama mjerenja koncentracije, impakcije na sluznicu čovjeka. Sve to zahtijeva multidisciplinarni rad botaničara, biljnih patologa,

meteorologa, inženjera za zaštitu okoliša i liječnika. Potrebu za određivanjem specifičnih čestica u zraku uvidjeli su već znanstvenici u počecima razvoja alergologije, kao Blackleyjevo ispitivanje alergije na pelude trava krajem XIX.st. i Marcha koji je najveću pažnju poklonio ispitivanju alergije na pelud ambrozije (42).

U zraku se nalaze različite tvari ovisno o mnogim čimbenicima, u prvom redu ovisno o okolišu. Među značajnim čimbenicima su geografski položaj, klimatsko područje, strujanje zraka, nadmorska visina, blizina mora i rijeka, vegetacija i njena vrsta, industrija, naseljenost područja i urbaniziranost.

Alergogene biljke su uglavnom one koje se oprašuju vjetrom, tj. vjetar prenosi u peludnim zrnima muške gamete do tučka ženskog cvijeta iste vrste gdje je ženska gameta. Za oprašivanje vjetrom potrebno je daleko više peluda nego za biljke koje se oprašuju insektima, a taj pelud je i sitniji i aerodinamičan što pogoduje raznošenju na veće udaljenosti. Biljke koje se oprašuju vjetrom zovu se anemofilne (grčki; *anemos*-vjetar, *filos*-prijatelj) i među njima se uglavnom nalazi alergogeni pelud, dok one koje oprašuju insekti obično nisu alergogene.

Najučestaliji alergogeni peludi iz praktičnih razloga se dijele na pelude drveća ili stabala, trava i korova. S ovom podjelom podudara se i sezona cvjetanja, odnosno polinacije ovih biljaka u kontinentalnim područjima Hrvatske i srednje Europe. Krajem zime i u proljeće je vrijeme cvjetanja drveća i pojave njihovog peluda u zraku. Kraj proljeća i početak ljeta je doba cvjetanja trava i tada je i njihov pelud dominantan u zraku, a krajem ljeta i početkom jeseni cvjetaju korovi i tada je koncentracija njihovog peluda u zraku najveća (44).

Određivanje vrste i mjerenje količine peluda, odnosno koncentracije čestica u zraku već desetljećima provodi se s dvije osnovne metode, gravimetrijska i volumetrijska. Gravimetrijska metoda zasniva se na spontanom taloženju zrnaca peluda na ljepljivu površinu stakalca, zaštićenog od kiše i sunca (npr. Durhamov aparat za gravimetrijsko određivanje vrste i količine peluda u zraku). Na standardnoj površini takva stakalca mikroskopom se zatim klasificiraju i broje zrnca. Nedostatci te jednostavne metode su dobivanje ukupnog broja zrnaca i bez podataka o dnevnim varijacijama. Dalja nepouzdanost ove metode prikupljanja uzoraka peludnih zrnaca iz zraka ogleda se i u činjenici da se sitnija zrnca od 20 μm slabo ili nikakako ne talože na stakalcu. Kako bi se doskočilo tim nedostacima razvijene su složenije volumetrijske metode. Među više razvijenih modela aparature, najviše korišteni u svijetu pa i kod nas u novije vrijeme, je Hirstov aparat. Tu se određeni volumen zraka zadanom brzinom usmjereva na ljepljivu površinu koja je pokretna. Ovim aparatom sakupljaju se čestice promjera većeg od 5 μm s učinkovitošću koja prelazi 50% bez obzira na vremenske prilike (42).

Na stalnoj postaji u vrtu IRB u Zagrebu gravimetrijskom metodom praćen je tjedni broj i sastav peludnih zrnaca tijekom petnaest godina (1973-1987). Utvrđeno je da se pelud nađe u zraku tijekom cijele godine, a veličina i sastav emisije ovisile su o meteorološkim, fizikalnim i vegetacijskim čimbenicima. U peludnom spektru po tadašnjim mjerenjima podjednako je bio zastupljen pelud drvenastih (*arboreal pollen*) i zeljastih vrsta (*non-arboreal pollen*). Drvenaste vrste s visokom emisijom peluda i znatnom

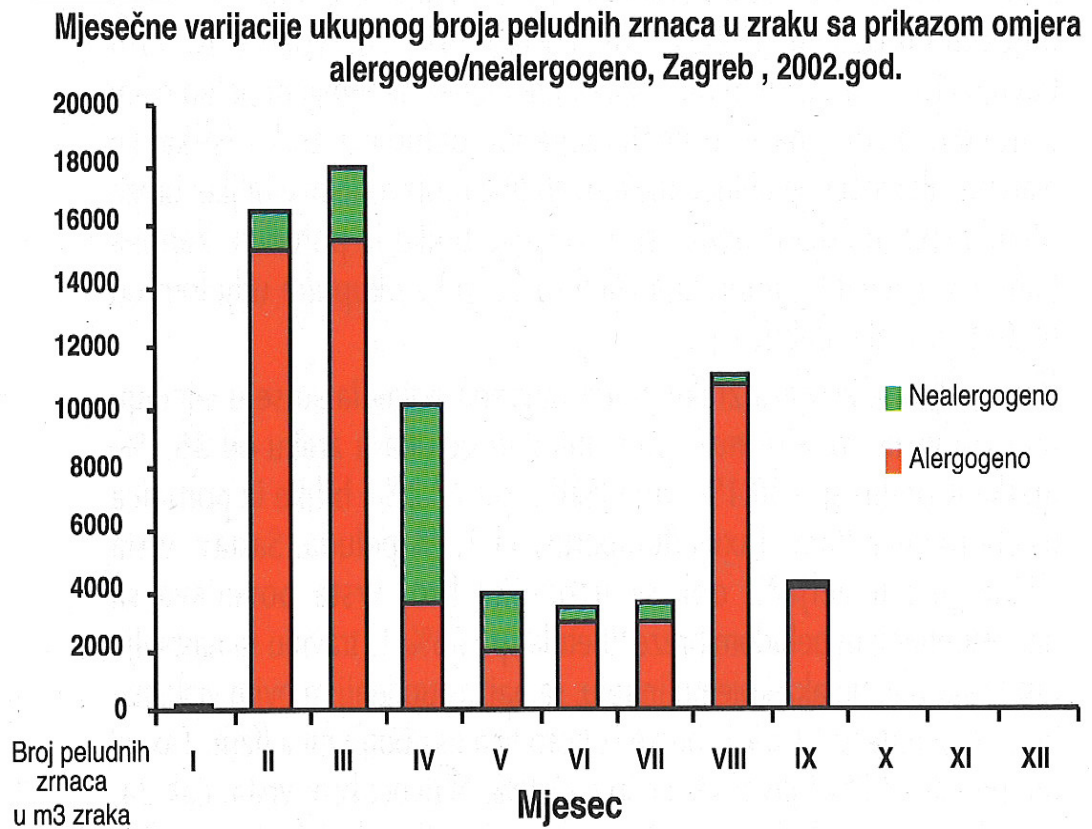
peludnom agresivnošću bile su: *Corylus avellana*, *C. olurna*, *C. maxima*, *Betula verrucosa*, *B. americana*, *B. papyrifera*, *Castanea sativa*, *Sambucus nigra*, *Fraxinus sp. div.*, *Tilia sp.* Breza i lijeska su bile kvantitativno zastupljene s 36% od ukupnog peluda. Velike količine peluda nađene su i za porodice *Pinaceae*, *Taxaceae* i *Cupressaceae*, koje nisu smatrane alergogenima (45). Od alergogenih zeljastih vrsta biljaka nađeni su peludi porodica *Poaceae*, *Asteraceae*, *Cychoiaceae*, *Urticaceae*, *Plantaginaceae*, *Amaramthaceae* i druge. Alergološki značajne vrste smatrane su *Poa annua*, *Poa pratensis*, *Dactylis glomerata*, *Phleum pratense*, *Secale cereale*, *Hordeum sp.*, koje su u ukupnom zbroju peludnih zrnaca zastupljene s 35%. Pelud *Ambrosia elatior* bio je zastupljen sa 8 do 15% u ukupnom peludnom spektru, Artemizije sp. s 1% (45).

Zadnjih nekoliko godina Gradski zavod za javno zdravstvo grada Zagreba uz potporu Skupštine grada provodi skupljanje peluda volumetrijskom metodom na više mjesta u cilju dobivanja objektivnih podataka o vremenu polinacije i koncentracije peluda, alergijskih biljaka u zraku. Tijekom 2002. god u zraku grada Zagreba bio je identificiran pelud 35 vrsta/roda/pododica biljaka, od kojih se smatralo da je 13 alergogenih. Ukupno je bilo izbrojano 71.286 peludnih zrnaca. Najviše peludnih zrnaca bilježi se u ožujku, zatim, veljači, kolovozu pa travnju. U svim mjesecima prevladava alergogeni pelud osim u travnju, kada se nađe više nealergogenog peluda. Nađeno je najviše alergogenog peluda breze, zatim lijeske, pa zeljastih biljaka iz porodice *Urticariaceae*, te *Ambrosia species* (46). Na slici 2 prikazani su nalazi ukupnog broja i postotnog udjela izbrojanih peludnih zrnaca tijekom 2002.

god. alergogenih i nealergogenih biljaka, a na slici 3 grafički odnos alergogenog i nealergogenog peluda po mjesecima. Komparacija sadašnjih mjerenja i onih prije 30 godina mada je interesantna, nije znanstveno valjana, jer podaci nisu dobiveni istim metodama.

ALERGOGENE BILJKE (AB) Ukupan broj peludnih zrnaca		%
Taxus / Juniperus	3.602	5.05
Alnus sp.	3.883	5.45
Fraxinus sp.	780	1.09
Betula sp.	14.448	20.27
Corylus sp.	11.106	15.58
Poaceae	3.074	4.31
Urticaceae	7.975	11.19
Artemisia sp.	659	0.92
Ambrosia sp.	9.243	12.97
Carpinus sp.	824	1.15
Castanea sp.	1.362	1.91
Sambucus sp.	227	0.31
Chenopodiaceae	241	0.33
UKUPNO (AB)	57.424	80.53
NEALERGOGENE BILJKE (NAB)		
Salix sp.	4.397	6.17
Populus sp.	598	0.84
Acer sp.	2.051	2.88
Ulmus sp.	88	0.13
Juglans sp.	543	0.77
Rosaceae	166	0.24
Aesculus sp.	1.094	1.54
Cyperaceae	41	0.05
Quercus sp.	2.467	3.47
Platanus sp.	656	0.93
Fagus sp.	51	0.07
Asteraceae	226	0.32
Plantago sp.	479	0.68
Tilia sp.	141	0.19
Pinus sp.	431	0.61
Robinia sp.	92	0.13
Brassicaceae	21	0.02
Morus sp.	17	0.02
Ligustrum sp.	27	0.03
Piceassp.	209	0.30
Umbelliferae	56	0.07
Abies ssp.	11	0.01
UKUPNO (NAB)	13.862	19.47
SVEUKUPNO	71.286	100

Slika 2 Izbrojana peludna zrnca u zraku grada Zagreba 2002. god. (46)



Slika 3 Mjesečne varijacije ukupnog broja peludnih zrnaca u zraku sa prikazom omjera alergogeno/nealergogeno, Zagreb, 2002. god.

Treba imati rezervu prema svrstavanju nekih biljaka u alergogene, jer su moja zapažanja u višegodišnjem radu u alergološkoj obradi desetaka tisuća pacijenata drugačija, npr. bazga i kesten nisu alergogeni, dok neke biljke svrstane u nealergogene, nalazio sam da uzrokuju senzibilizaciju, npr. hrast (*Quercus* sp.) i trputac ili bokvica (*Plantago* sp.) . Zbog nedostatka paralelnih aerobioloških i kliničkih studija, nekim peludima se pridaje veći ili manji značaj izražavanjem njihovog kvantiteta, a ne alergogenosti.

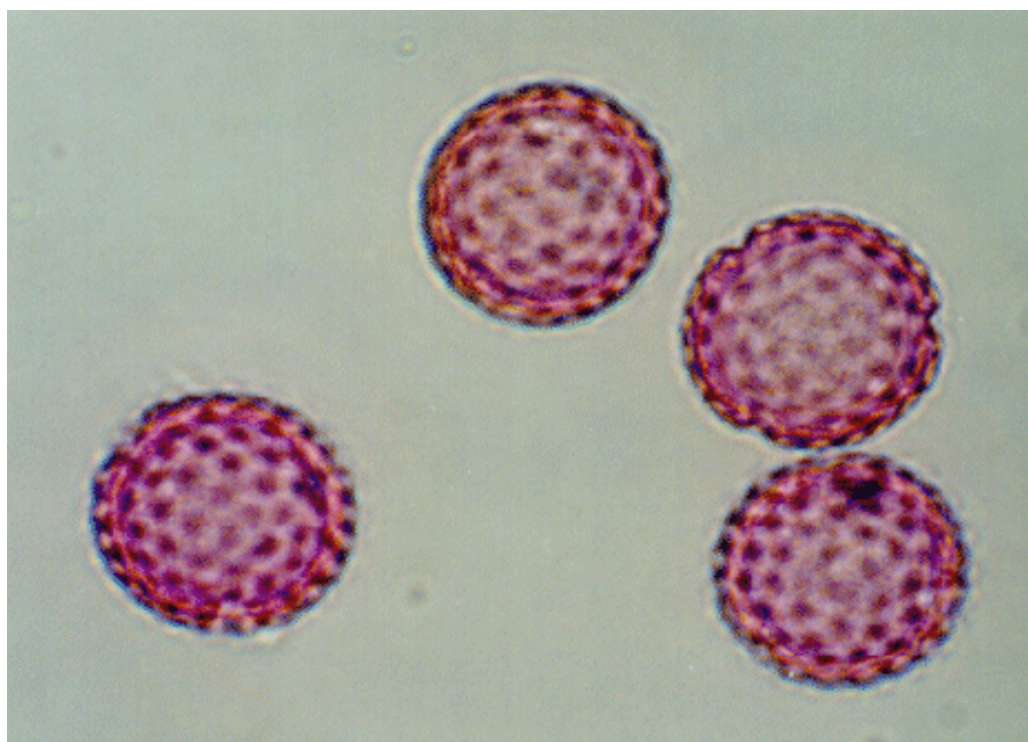
1.6. Pelud

Pelud ili polen je cvijetni prah koji nosi muške zametne gene biljaka. Peludni prah je niske gustoće, lako se rasprši i biljke koje se oprašuju vjetrom stvaraju ga u izobilju, što su pretpostavke za održavanje vrste. Veličina peludnih zrnaca varira u veličini od 10 do preko 200 μm . Među 250.000 dobro opisanih biljnih vrsta koje produciraju pelud, manje od 100 njih je značajno za peludne alergije. Pelud se dijeli prema podrijetlu na peludi drveća, trava i korova. Razlozi podjele peluda nisu samo njihovo podrijetlo, već i sezona pojavljivanja. Mada postoje i vremenska preklapanja cvjetanja, odnosno polinacije, među pojedinim biljkama iz ove tri velike skupine, stabala, trava i korova, u kontinentalnom dijelu Hrvatske uglavnom stabla cvjetaju od kraja zime do početka ljeta, trave cvjetaju od sredine proljeća i ljeti, a korovi od sredine ljeta do sredine jeseni. Ova gruba vremenska podjela polinacije navedenih skupina biljaka, ovisna je i o klimatskim prilikama tijekom godine, nadmorskoj visini i geografskoj širini.

1.6.1. Građa peluda

Zrnce peluda nosi muške spolne gamete u jezgri, a uz to i neke za vrstu specifične spojeve za prepoznavanje, koji se na vlažnoj podlozi tučka otpuštaju i bivaju identificirani, prije nego se peludnoj cjevčici dozvoli urastanje u tučak, što su preduvjeti za oplodnju. Uz ove za vrstu specifične

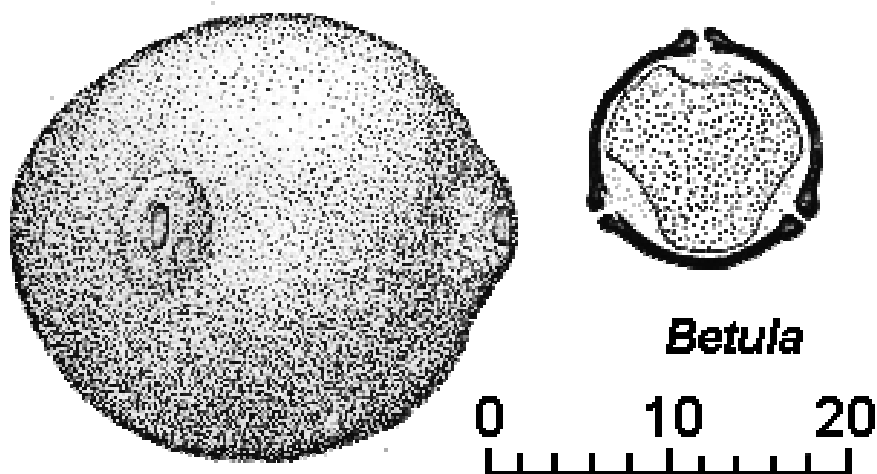
proteine iz peludnog zrnca otpušta se i velik broj proteina i enzima, kojih je ista funkcija i slična molekulska građa u srodnim rodovima ili čak porodicama. Zrnca peluda alergogenih biljaka su prosječne veličine 10-50 μm , male gustoće, oblika većinom sferičnog, ovalnog, elipsoidnog ili lobuliranog. Na slici 4 vide se zrnca peluda ambrozije.



Slika 4 Zrnca peluda ambrozije, uvećanje oko 2.000 puta

Peludna zrnca građena su od vanjske ovojnice (ektine) i unutarje (intine), unutar koje su citoplazma, škrobna zrnca i jezgra s genetskim materijalom. Vanjska ovojnica može biti glatke ili naborane površine sa šiljatim izdancima. Na eksini se nalaze otvori, pore, kojih može biti jedna,

dvije, tri ili više, i kroz koje izrasta peludna cjevčica kroz koju izlaze muški gameti u tučak pri oplodnji. Na slici 5 grafički je prikaz građe peluda breze.



Slika 5 Grafički prikaz peluda breze, veličina izražena u mikronima

Mišljenje je da je cijelo peludno zrnce osnova za alergijsku ekspoziciju, mada i sub-mikronske čestice (npr. škrobna zrnca) često oslobođene iz peluda za grmljavine su važne kao alergeni. Peludni alergeni se nekoliko desetljeća proučavaju imunokemijskim i biokemijskim metodama. Alergeni su izolirani i njihove fizikalno-kemijska i imunokemijska svojstva su ispitivana. Važan korak u ispitavanjima je učinjen s razvojem monoklonalnih antitijela usmjerenih protiv specifičnih alergena i vezanjem na određene epitope na IgE-protutijelima. Većina alergena su proteini ili glikoproteini i biokemijska struktura mnogih od njih je dokazana, grupirani su i numerirani prema izvoru,

alergogenoj potenciji, molekularnoj težini i biokemijskom sastavu. Tako postoji 12 grupa alergena peluda trava, poznata je i numerirana po tome i biokemijska struktura pojedinačnih vrsta (43).

1.7. Botanički odnosi peluda

Alergogeni peludi su iz praktičnih razloga podijeljeni prema podrijetlu na peludi trava, korova i stabala. Ova podjela ima značaja i za pojavu alergijskih bolesti kod atopičara, naime cvjetanje ovih biljaka uglavnom je sezonsko te time i pojava bolesti vezana uz njih je sezonska. U tabeli na slici 6 su navedene najučestalije alergogene biljke u kontinentalnom dijelu Hrvatske iz sve tri grupe prema osobnoj spoznaji temeljenoj na kožnom alergološkom testiranju više desetaka tisuća pacijenata.

Pelud trava	Pelud stabala	Pelud korova
<i>Alopecurus pratensis</i> /livadni repak/	<i>Corylus avellana</i> /lijeska/	<i>Ambrosia elatior</i> /limundžik/
<i>Agrostis alba</i> /rosulja/	<i>Betula verrucosa</i> /bijela breza/	<i>Artemisia ulgaris</i> /divlji pelin/
<i>Dactylis glomerata</i> /rdobrada	<i>Alnus incana</i> /joha/	<i>Rumex acetosa</i> /kiselica/
<i>Phleum pratensae</i> /livadna mačica/	<i>Quercus rubor</i> /hrast Lužnjak/	<i>Plantago lanceol.</i> /trputac/
<i>Lolium perenne</i> /ljulj/	<i>Alnus incana</i> /joha siva/	<i>Toraxacum offic.</i> /maslačak/
<i>Poa pratensis</i> /livadarka, vlasnjača/	<i>Pinus nigra</i> /crni bor/	<i>Parietaria officinalis</i> /crkvina/
<i>Secale cereale</i> /raž/	<i>Robinia pseudoacacia</i> /bagrem/	<i>Urtica dioica</i> /kopriva/
<i>Zeamayus</i> /kukuruz/	<i>Salix alba</i> /bijela vrba/	<i>Artemisia absintium</i> /pelin/
<i>Triticum sativa</i> /pšenica/	<i>Populus alba</i> /topola/	<i>Humulus lupulus</i> /divlji hmelj/
	<i>Platanus acerifolia</i> /platana/	
	<i>Sambucus nigra</i> /bazga/	
	<i>Aesculus hippocastanum</i> /divlji kesten/	

Slika 6 Najučestalije alergogene biljke u kontinentalnom dijelu Hrvatske

1.7.1. Trave

U europskom podneblju sve trave pripadaju jednoj porodici, Gramine, od preko 10.000 vrsta, podijeljenih u 600 rodova od kojih se preko 400 biljaka oprašuje vjetrom (47). Ova porodica se može podijeliti u dvije podporodice, Pooideae i Panicoideae. Podporodica Pooideae sastoji se od dvije grupe, Phragmitiformes i Festuciformes. Grupa Festuciformes može se podijeliti u određeni broj rodova koji uključuju Festuceae i Hordeae koji sadrže većinu od široko rasprostranjenih trava. Za pelude trava smatra se da su najčešći uzrok polinoza širom svijeta (47). Od alergija na pelude u Europi, alergija na pelude trava procjenjuje se najučestalijom, mada postoje znatne regionalne razlike. Od peluda trava koji se nađe u zraku najčešća su zrnca koja stvaraju *Phleum pratenseae*, *Dactylis glomerata* i *Alopecurus pratensis*. Također i kultivirana raž (*Secale cereale*) producira veliku količinu peluda koji je potentan alergen (48). Treba naglasiti da uglavnom svi alergogeni peludi trava pokazuju visoki stupanj unakrsne reaktivnosti (49,50).

U sjevernoj, centralnoj i istočnoj Europi, sezona cvjetanja trava je od početka svibnja do kraja srpnja, a u mediteranskom podneblju počinje i završava mjesec dana ranije (44). Cvjetanje se javlja i ranije dva do tri tjedna u nizinama nego u planinskim područjima. Sezona cvjetanja ovisi i o klimatskim, odnosno meteorološkim prilikama, a maksimalna koncentracija peludnih zrnaca trava javlja se u zraku jedan do dva mjeseca nakon početka glavne sezone cvjetanja, u Europi je to uglavnom u lipnju.

Mada se smanjuje ukupan godišnji broj peludnih zrnaca u zraku, vjerojatno zbog promjena u poljoprivrednoj praksi, uvođenja novih kultura i smanjivanja travnatih površina, ne čini se da je učestalost senzibilizacije na pelude trava u padu.

Alergeni trava uzrokuju uglavnom nazalne i konjuktivalne simptome. Djukanović sa sur. (51) dao je podatke da prirodna izloženost peludima trava može izazvati egzacerbaciju astme, te tako inducirati upalni odgovor s T limfocitima, mastocitima i eozinofilima.

1.7.2. Drveće

Alergogena drveća ili stabla koja se oprašuju vjetrom prema porijeklu se dijele u dvije velike grupe. Prva je predstavljena redom *Fagales* koji sadrži porodice *Betulaaceae*, *Corylaceae* i *Fagaceae*. Druga grupa drveća sadrži različite nesrodne porodice od kojih su kao alergogene u našem mediteranskom podneblju *Oleaceae* i *Cupressaceae*.

Od drveća, pelud breze (*Betula*) je najjači alergen (s najvećim alergogenim potencijalom), slijede peludi johe i lijeske u sjevernoj, centralnoj i istočnoj Europi dok u području Mediterana je to pelud masline (*Olea europaea*) i čempresa (*Cupressus*).

Breza je glavni izvor alergogenog peluda u sjevernoj Europi (52). U zapadnoj Europi glavna sezona cvjetanja obično počinje krajem ožujka, a u centralnoj i istočnoj Europi u prvoj polovici travnja, sjevernije sezona cvjetanja nastupa

kasnije, ovisno o zemljopisnoj širini, od kraja travnja do kraja svibnja na sjeveru Europe (53,54). Najviše vrijednosti broja peludnih zrnaca u zraku su od prvog do trećeg tjedna od početka cvjetanja. Trajanje glavne sezone cvjetanja značajno ovisi o temperaturi i varira od dva do osam tjedana. Skraćivanje i produženje vremena cvjetanja s godišnjim promjenama niske i visoke produkcije peluda opaženo je u različitim regijama Europe (54).

Iz porodice *Corylace*, lijeska i joha prve otpuštaju pelud u Europi (prosinac-travanj), slijede breza, grab i hmelj. Kao posljedica ranijeg cvjetanja i križne reaktivnosti, između breze, lijeske i johe, lijeska i joha mogu djelovati kao okidači alergijske senzibilizacije na alergene peluda breze, a da klinički simptomi postaju više naglašeni kasnije, tijekom sezone cvjetanja breze. Pelud slatkog kestena javlja se u lipnju i srpnju u srednjoj i zapadnoj Europi i planinskim dijelovima južne Europe. Slično, početak polinacije hrasta počinje u proljeće, kratko prije polinacije bukve, koje je obično dosta blago, te može produžiti peludnu hunjavicu na brezu u zapadnoj, srednjoj i istočnoj Europi.

1.7.3. Korovi

Zadnjih 10-15 godina u Srednjoj Europi pa i kod nas u kontinentalnom dijelu Hrvatske sve su učestalije alergije na pelude korova, u prvom redu na pelud ambrozije (*Ambrosia elatior* poznata i kao *Ambrosia artemisifolia* ili limundžik) kao najučestaliji i najozbiljniji uzrok polinoza (55). Mnogi korovi koji

stvaraju pelud i uzrokuju zdravstvene tegobe pripadaju porodicama koje nisu srodne, npr. *Urticaceae*, *Chonopodiaceae*, *Plantaginaceae* i *Compositae*.

Parietaria je glavni alergogeni rod *Urticaceae* porodice (koprive) i uglavnom je to biljka mediteranske regije (44,46).

Od porodice *Compositae*, najznačajnije alergogene biljke u Europi su iz rodova *Artemisia* i *Ambrosia*. Najučestalija vrsta od porodice *Artemisie* je *Artemisia vulgaris* (pelin), te *Artemisia annua* i *Artemisia verlotorum*, koji rastu uglavnom u južnoj Europi. Pelin se nađe kao samonikla zeljasta biljka i u urbanim i u ruralnim područjima, na zapuštenom zemljištu. Cvjeta od kraja lipnja do kraja kolovoza u sjeverozapadnoj Europi, a u mediteranskoj regiji tri do četiri tjedna kasnije (53), u kontinentalnom području Hrvatske, cvjeta od sredine srpnja. Kasnije cvjetanje pelina u mediteranskom podneblju nego u srednjoj, sjeveroj i zapadnoj Europi je u opreci s ranijim cvjetanjem drugih alergogenih biljaka, npr. trava, u istoj zemljopisno-klimatskoj regiji. *Artemisia annua* i *Artemisia verlotorum* obično cvjetaju od rujna do kraja listopada. Učestalost senzibilizacije na pelin među pacijentima koji pate od polinoze u Europi je oko 3-10% (56). Uz pelud pelina povezana je i alergija na hranu, poznata kao *Artemisia-celer* sindrom (57).

1.7.3.1. Ambrozija – limundžik

Ambrosia elatior dolazi od grčkih riječi (*a-ne* + *brotos*-čovjek, smrtnik) doslovno, besmrtnost i (*elatiao*-polet, uzlet) (13), u grčkoj mitologiji označavala se tim pojmom i hrana bogova koja im daje vječnu mladost i besmrtnost (58).

Rod ambrozija ubraja se u porodicu glavočika ili *Compositae*, a obuhvaća oko 20 vrsta od kojih je kao alergogena biljka najznačajnija *Ambrosia elatior* kod nas je poznata kao obični limundžik. Rod ambrozija raširen je kao korov širom svijeta, vjerojatno je podrijetlom kao domicilna biljka iz južnih predjela Sjeverne Amerike, odakle je slučajno prenesen u ostale dijelove svijeta. U Europi je poznato nekoliko vrsta roda ambrozije koje se nisu nikad proširile na velika područja, već su ostale izolirane kolonije, to su *A. maritima*, nađena u mediteranskim predjelima, te *Ambrosia coronopifolia*, *Ambrosia psyllostachy* i *Ambrosia trifida*, a nađu se sporadično uz obalu Sjevernog mora i na Mediteranu. Za ove vrste ambrozije nije poznato da bi bile značajnijim uzrokom alergijskih bolesti.

Kada se govori o ambroziji misli se na *Ambrosiju artemisifoliju*, zvana i *Ambrosia elatior*, engleski naziv short ragweed ili samo ragweed. U Europu je uvezena s pošiljkama kontaminiranog sjemena početkom XX. stoljeća. Danas je najraširenija u istočnoj, zatim u srednjoj Europi, u južnoj nešto manje, a zadnjih godina primijećena je i na sjeveru i zapadu našeg kontinenta.

U Europi prvo se proširila po Mađarskoj, a zatim se javila tijekom II. svjetskog rata u dolini Rhone u Francuskoj. Kasnije se *ambrozija* postupno javlja u sjevernoj Italiji, istočnoj Austriji, Bugarskoj, Hrvatskoj, Sloveniji i drugim srednjoeuropskim i istočnoeuropskim zemljama (59-63).

To je uspravna zeljasta biljka koja naraste oko 1-1,5 m visine. Stabljika je u donjem dijelu često drvenasta, listovi su u nasuprotnim parovima, gusto razgranati i s kopljastim režnjevima, koji su s donje strane zeleni. Cvjetovi su

mali, žućkasti, smješteni u male glavice, s time da su različiti spolovi smješteni u odvojenim glavicama. Muške glavice su viseće i smještene u nježne, vršne, klasu slične grozdaste cvjetove. Otpuštaju ogroman broj peludnih zrnaca u kojima su muške zametne gamete. Ženske glavice su ispod muških i često su pojedinačne (slika 7). Plod ambrozije sa sjemenom je okrugli, veličine oko 5 mm, ima prsten od pet do sedam zubaca poput trna. Ambrozija raste na suhim poljima i pašnjacima, uz ceste, te na pustom zemljištu, kao samonikla biljka, ponekad kao korov javlja se i među kultiviranim biljkama. Oprašuje se vjetrom i među ostalim i po tome se razlikuje od ostalih rodova u porodici Composita. Ambroziji pogoduje suha klima i otvoreni okoliš i vrlo je prilagodljiva novim uvjetima okoliša. Svaka stabljika ambrozije stvara nekoliko desetaka tisuća sjemenki koje mogu opstati u tlu i u nepovoljnim uvjetima i preko 30 godina, a odolijeva i mrazu. Ovisno o klimatskim prilikama može biti jednogodišnja ili višegodišnja biljka, kod nas je uglavnom jednogodišnja. Uglavnom cvjeta u kasno ljeto i u jesen i njena sezona cvjetanja je vrlo duga u usporedbi s drugim biljkama. Izračunato je da svaka biljka godišnje oslobađa stotine miliona peludnih zrnaca koja izgledaju kao loptice s izdancima što strše iz površine, prikazana na slici 4. Imaju aerodinamični oblik i mogu se vjetrom prenijeti i do 300 km udaljenosti. Na slici 7 je stabljika limundžika u punom cvatu krajem kolovoza.

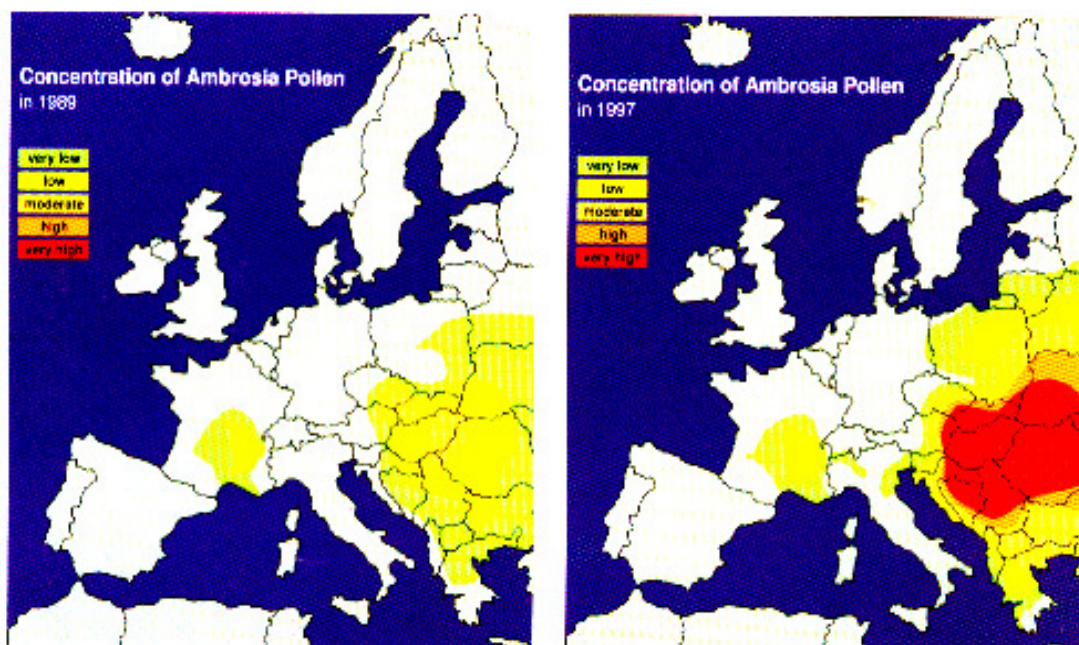


Slika 7. Ambrosia elatior

1.7.3.2. Ambrozija u Europi i našoj zemlji

Ovaj korov je veoma viabilan. Podatci upućuju na širenje u Francuskoj, Austriji, Mađarskoj, Italiji, Sloveniji i dalje po Balkanu i prema istoku, više od 20 km u radijusu godišnje (64-66). Širenje ambrozije po Europi je nevjerovatno brzo u odnosu na druge samonikle biljke, ranije neopaženo, ali zadnjih dvadesetak godina sve vidljivije. Kako je to npr. bilježeno u Beču u kasnim osamdesetim godinama u kojemu tada nije bilo ambrozije, najveća koncentracija peluda ambrozije u zraku donesenog vjetrom, bila je u ponoć, a desetak godina kasnije vršna koncentracija peluda bila je već od kasnog popodneva do rane večeri, po tome se posredno izračunala brzina širenja.

Naime limundžik otpušta pelud danju oko podneva, a zabilježena najveća koncentracija peluda ambrozije šest sati ranije u zraku Beča, upućivala je na približavanje ambrozije s istoka od Mađarske. Po tom proračunu, brzina širenja bila je oko 6-20 km godišnje. Na slici 8 pokazane su zabilježene koncentracije peluda ambrozije u 1989. i 1997. godini na kojima je uočljivo brzo širenje po Europi u 8-9 godina (64).



Slika 8. Brzina širenja ambrozije po Europi, između 1989. i 1997. godine

Sjeme ambrozije se prenosi najčešće duž cesta sa zemljom na gumama vozila. Tuneli, mostovi ili sela mogu biti u ulozi zapreka, te zadržati širenje biljke nekoliko godina, ali iznenada ona počinje bujati s druge strane tunela ili sela. Prije nekoliko desetljeća u Europi i kod nas bila je sporadičan korov, a to možemo zaključiti i indirektno po tome što njen pelud nije bio značajan

alergen za atopičare i alergologe. U svojim radovima sve do 60-ih godina XX. st. alergolozi je ne spominju u Europi pa ni kod nas kao uzročni alergen polinoza, već daju komentare kako je ona vrlo proširena u Americi. Sredinom sedamdesetih godina Čvorišćec nalazi senzibilizaciju na ambroziju u 2-3% bolesnika s respiratornom alergijom (12). Zadnjih 10-15 god. u našoj zemlji sve je češći uzročnik kasnojletnih i jesenjih polinoza. Čini se da pelud ambrozije izaziva ozbiljnije simptome od drugih alergogenih biljaka kod atopičara. Prije 20-30 godina zapažalo se širenje vrste *Ambrosia elatior* u okolici gradova pa i Zagreba. Tada je mjerenjem peluda u zraku na postaji IRB od 1973. do 1987. godine, gravimetrijska metoda uzorkovanja, njen pelud bio je zastupljen sa 8 do 15% u ukupnom peludnom spektru (45).

U godišnjem izvješću (2002. god.) laboratorija za aerobiologiju, Zavoda za javno zdravstvo grada Zagreba o praćenju koncentracije peluda u zraku Zagreba i okolice, kvantitativnim mjerenjem volumetrijskom metodom uzorkovanja, pelud *Ambrosiae species* nađen je u 13% od ukupne količine peluda (67). Mada se nameće komparacija koncentracija peluda u zraku iz razdoblja 70-ih i 80-ih godina sa sadašnjim mjerenjima, ona nije pouzdana jer su u prvom slučaju uzorkovanja provedena gravimetrijskom, a u drugom slučaju volumetrijskom metodom.

U našoj zemlji ambrozija je najraširenija u sjevernim ravničarskim krajevima (Panonska nizina) i skoro da je prekrila najveći dio pustopoljina sjeveroistočne Slavonije. Sve više se širi i oko drugih gradova po ostalim krajevima Hrvatske pa i po Dalmaciji. Ambrozija se širi i prema obali Jadranskog mora, te već se nađe sporadično i na otocima. U provedenom

istraživanju u Splitu kod pacijenata s respiratornim smetnjama koji su se javili na preglede od VIII-X. mjeseca nađena je znatna učestalost senzibilizacije na pelud ambrozije, u njih 46,4% (69).

Suzbijanje širenja ambrozije bilo je predmetom i zakonskih mjera i kampanja iskorijenjivanja, npr. u Mađarskoj se ta kampanja počela provoditi prije više godina. Organizirana su takmičenja među djecom s nagradama za one koji skupe više biljaka. Duž putova postavljani su poster i koji su pokazivali ambroziju i tekst koji je informirao javnost zašto je ta biljka tako opasna i preporuka da je svatko treba ukloniti tamo gdje je vidi. U Kanadi kazne su značajne za one u čijim vrtovima bi se našla ambrozija. Gradska policija ima sporazum s poštarima da javljaju ako bi uočili taj korov u nekom vrtu. Porastom alergije na limundžik i u našoj zemlji zadnjih nekoliko godina povećana je briga za njeno širenje i provode se akcije za suzbijanje.

Ovo brzo širenje i od strane gradskih i općinskih vlasti shvaćeno je ozbiljno i pokrenute su kampanje za uništavanje ovog korova.

1.8. Peludni kalendari

Osnovni postulat alergije je, bez alergena nema niti alergijske reakcije, iz čega slijedi da je najbolja prevencija alergijskih bolesti izbjegavanje kontakta s alergenom. Atopičari trebaju izbjegavati kada je moguće boravak tamo gdje bi se mogao pojaviti pelud u zraku na koji su senzibilizirani. Kako

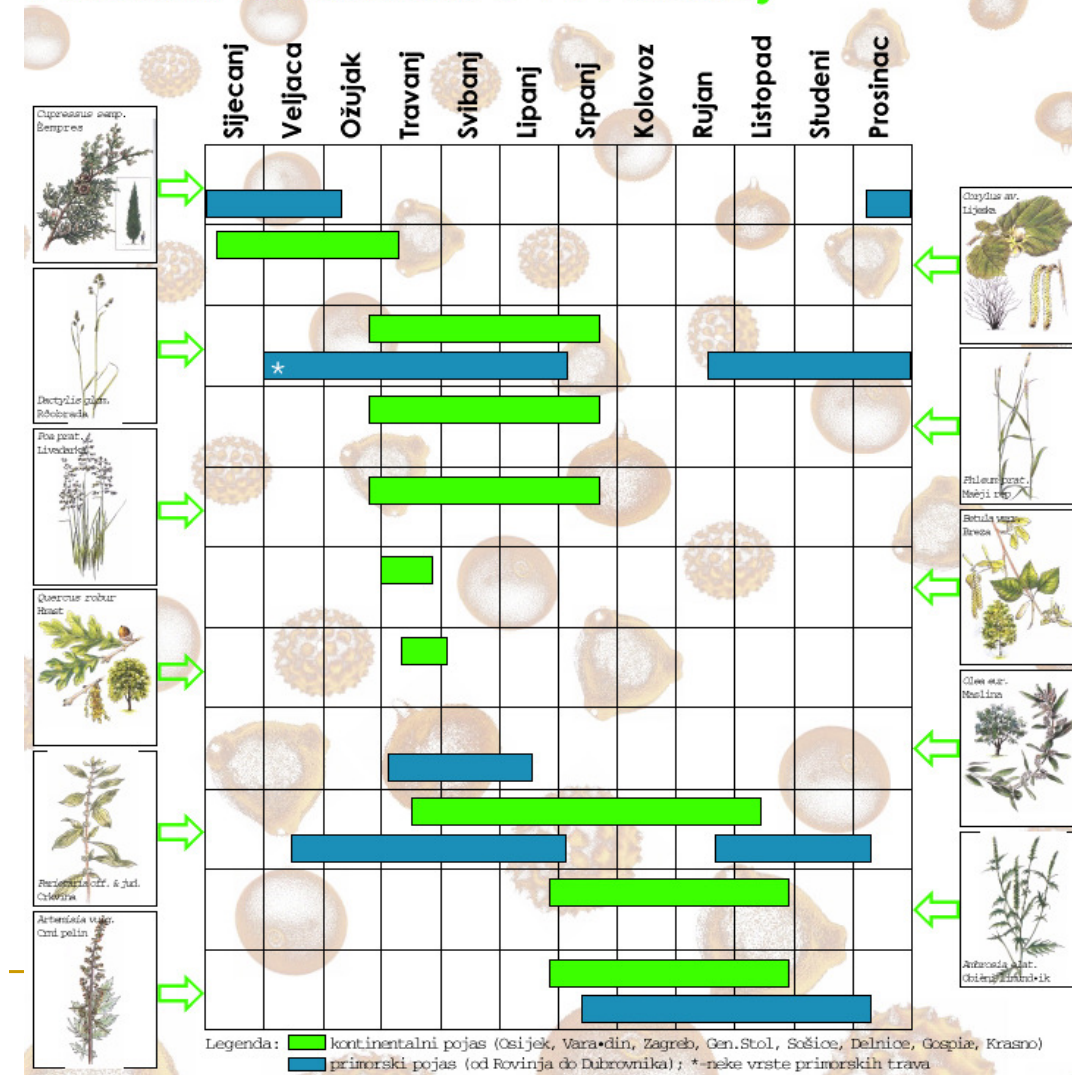
bi se to postiglo nužno je poznavanje vremena i mjesta pojave peluda u zraku, a ako se ne može izbjeći kontakt, poduzeti mjere za suzbijanje ili ublažavanje simptoma. U cilju poboljšanja kvalitete življenja alergičnih osoba ukazala se potreba praćenja i izrade mapa pojave peluda u zraku takozvanih peludnih kalendara. Pojava peluda u zraku određena je florom područja, na što opet utječe zemljopisni položaj, klima, nadmorska visina, a za samu polinaciju bitni su godišnje doba, trenutna meteorološka situacija i doba dana ili noći. Različiti su npr. sastav i broj vrsta peluda u našim kontinentalnim i primorskim krajevima. Peludni kalendari rade se na temelju podataka o vrsti i broju zrnaca peluda i vremenu pojave i trajanja u zraku određene zemljopisne regije. Nastali su u suradnji pacijenata s polinozom, liječnika alergologa, fitofenologa i aerobiologa i predstavljaju dobru orijentaciju o pojavi alergogenog peluda. Zbog sve većeg broja atopičara i povećane mobilnosti ljudi, u cilju poboljšanja kvalitete življenja alergičnih osoba, osim peludnih kalendara, već 15 god. odgovarajuće službe u zemljama EU prate i koncentraciju peluda u zraku, tzv. *pollen monitoring*, podaci se sabiru u bazi podataka European Aeroallergen Network (EAN), odakle se šalju u nacionalne centre.

Peludni kalendari rade se u našoj zemlji već 30 god. (70), a zadnjih šest godina ponovno se prati koncentracija peluda u zraku o čemu se također obavještava javnost putem medija (68).

Fenološko promatranje alergogenih biljaka i međunarodna aerobiološka mreža sada nas obavještava o broju i vrsti peludnih zrnaca u zraku i predviđanju peludnih alergija. S druge strane, klasificiranje većine

alergogenih peluda nastalo je brojnim imunološkim, kliničkim i botaničkim, odnosno palinološkim studijama. Kliničke i palinološke studije pokazuju da se mapa peluda u Europi mijenja, dijelom kao kulturološka promjena, npr. uvoz novih biljaka za parkove, poljoprivredni uzgoj novih kultura, a dijelom kao neželjeni uvoz pri trgovačkoj razmjeni, npr. ambrozija. Mape broja peludnih zrnaca u zraku određene regije su tek vodič za moguću ekspoziciju i trebaju se redovito obnavljati.

- Peludni kalendari u Hrvatskoj



Slika 9. Peludni kalendar u Hrvatskoj, usmena dozvola autora Plavec D.

1.9. Patofiziologija senzibilizacije

Većina alergogenih biljaka različitih klimatskih zona jednog dijela svijeta nađene su također i u ostalim dijelovima svijeta sa sličnim uvjetima, šireći se prirodnim putem ili prenesene po čovjeku. U svijetu, peludni kalendari i praćenje koncentracije peluda u zraku bez podataka o učestalosti senzibilizacije populacije na pelud ne postižu željene rezultate. U zemljama EU postoje podatci o prevalenciji senzibilizacije na pojedine pelude i bolesti njima izazvane (44). Alergijska reakcija kod atopičara slijedi kada peludna zrnca padnu na respiratorni epitel, koji je vlažan, što dovodi do oslobađanja sadržaja peluda (71). Broj zrnaca nužan da izazove reakciju senzibilizirane osobe je nepoznat, pretpostavlja se da je to koncentracija 20 peludnih zrnaca u m³ zraka. Za izazivanje simptoma polinoze potrebna je veća koncentracija peluda u zraku u početku sezone polinacije nego na kraju sezone. U Cardiffu (Wales), kod 10% pacijenata s polinozom javljaju se simptomi pri pojavi 10 zrnaca u m³ zraka, dok je u Londonu peludnu hunjavicu izazivalo 10-50 zrnaca, a 50 zrnaca u m³ zraka izazivalo je polinozu kod svih pacijenata senzibiliziranih na određeni pelud (72,73). U Turku (Finska), manje od 30 peludnih zrnaca trava u m³ zraka značajno je koreliralo s nazalnim simptomima na početku sezone cvjetanja trava (74).

Peludna hunjavica predstavlja zaseban fenotip pacijenata s rinitisom, konjuktivitisom i astmom gdje se simptomi različitih šok organa javljaju obično u isto vrijeme i pod utjecajem rane imunološke reakcije. Antigeni iz peludnih zrnaca brzo se oslobađaju, kada peludno zrnce dođe na sluznicu

nosa, konjunktiva, usta ili dišnih putova i induciraju pojavu simptoma peludne alergije u senzibiliziranih pacijenata. Zrnca peluda tipično su opisana kao prevelika da bi došla disanjem u pluća i različita su tumačenja kako dolazi do polenske astme. Newman i sur. (75) prepostavljaju da postoje najmanje tri načina kako se udisanjem peludnih zrnaca može provocirati napad astme.

Prvo, čestice peluda koje su prevelike da bi došle udisanjem u pluća odlažu se na sluznicu nosa na kojoj se ne iskazuju kao alergeni, nego se mogu dalje transportirati u pluća, što zahtijeva da ponovno postanu aerosoli. Drugo, možda male, znatno sitnije čestice, dijelovi peludnog zrnca ili drugih dijelova biljaka mogu doći u bronhe i izazvati upalni odgovor. Treće, najvjerojatnije objašnjenje, mali dio peluda i dijelova peluda (oko 5%), mada prevelike čestice, ipak prolazi orofarinks i ulazi u donje dišne putove gdje izaziva lokalnu alergijsku upalu koja pokreće ranu alergijsku reakciju, suženje dišnih putova i dugoročno bronhalnu osjetljivost. Unatoč svojoj aerodinamičnosti, mali broj peludnih zrnaca dopire u donje dišne putove (76,77), što se npr. događa pri disanju na usta. Naime, iako su dišni putovi većeg promjera od većine peludnih zrnaca sve do alveola, zrnca peluda prodiru samo u gornje dijelove dišnih putova, a zbog svoje veličine, težine i zakona fizike rijetko dođu do manjih bronha. Ovo su potvrdili i brojni eksperimentalni priređeni udisanjem čestica koje su bile obilježene radioizotopima (78). Zbog turbulentnog strujanja udahnutog zraka u velikim dišnim putovima, taloženje čestica vrlo učinkovito uklanja one kojima je promjer veći od 4-6 μm , tako da kroz nos u pluća ulazi ih mala količina mada im je promjer manji od promjera eritrocita. Prema tome velika količina prašine i drugih čestica u zraku otklanja

se prije no što zrak konačno stigne u pluća. Čestice čiji je promjer manji od 0,5 μm ostaju obično suspendirane u zraku alveola i dišnih putova, pa se izdahom veći dio njih odstranjuje iz pluća, a manji dio difundira u intersticij kroz respiracijski epitel ili u krvotok (79). Ipak, ima čvrstih dokaza o postojanju sitnih čestica u zraku koje su nosači peludnih alergena, znatno su manje od peludnih zrnaca i odlažu se i u donjim dišnim putovima (80,81). Postojanje ovih sitnih čestica ranih sedamdesetih godina kao nosača alergena prvo se dokazalo za pelud ambrozije (82-84). Kasnije je dokazano postojanje čestica nosača alergena peluda trava (85,86), peluda crvenog hrasta (87) i japanskog cedra (88).

1.10. Botanički odnosi i imunološke križne reakcije

Atopičari mogu stvarati antitijela prema alergenima koja su specifična prema peludu odgovarajuće biljke i/ili zajednička za pelud srodnih vrsta biljaka. Zato jedinka može pokazivati osjetljivost ograničenu na pelud jedne vrste i jaču ili slabiju osjetljivost na pelud nekoliko srodnih vrsta, građom srodnih alergena, što je poznato kao križna reaktivnost. Atopičari odgovaraju na izlaganje alergenima peluda stvaranjem ne samo za vrstu specifičnog antitijela, već se stvaraju antitijela specifična prema pojedinim građevnim sastavnicama peluda različitih vrsta što je važno u shvaćanju križne

reaktivnosti peludnih alergena različitih biljnih vrsta. Ovo ima praktičnu važnost u pripremljanju preparata za dijagnostiku i liječenje alergija.

Križna reaktivnost javlja se kada dva ili više alergena dijele iste epitope ili u nekim slučajevima imaju vrlo slične epitope, a posljedica toga je vezanje istih IgE protutijela. Tako, pacijenti senzibilizirani na jedan alergen mogu također reagirati i na drugi antigen, a da nisu ranije došli u kontakt s tim antigenom i bili na njega senzibilizirani. Biljke bližeg botaničkog odnosa imaju i više imunogene sličnosti alergena na svojim peludnim zrnima. Smatra se da su antigenske razlike peluda između vrsta jednog roda biljaka klinički zanemarive. Alergeni pelud drveća reda *Fagales* zbog visoke srodnosti između članova različitih porodica pokazuje visoki stupanj alergijske križne reaktivnosti (89). Kod korova poznate su križne reakcije različitih vrsta *Composita*, kao npr. različitih vrsta artemizija i ambrozije.

Poznate su unakrsne reakcije između različitih vrsta hrane, te hrane i peluda, kao i nekih vrsta peluda međusobno. Serološka ili kožnim testom dokazana križna reakcija nije nužno udružena s kliničkom slikom te ako ih nema ne isključuju križnu reaktivnost. U takvim slučajevima poželjno je dokazati križnu reaktivnost provokativnim testom, ako je moguće. Kod alergičnih osoba na pelude kod kojih se javlja reaktivnost na prehrambene namirnice simptomi su svrbež i oticanje usta i ždrijela. Te osobe često prestaju uzimati hranu koja im izaziva smetnje. Pojavu nazivamo alergijski oralni sindrom (OAS). Poznavanje križne reaktivnosti je naročito važno kod nepodudarnosti anamnestičkih podataka s nalazima testova i kod evaluacije potrebe za proširenjem obrade s dodatnim kožnim i serološkim testovima. Često je OAS

dijagnosticiran na osnovi tipičnih simptoma kod osoba alergičnih na neki pelud, a u nejasnim slučajevima dopunskom alergološkom obradom uključivo i određivanjem specifičnih IgE protutijela i eventualno provokacijskim testovima.

Najpoznatije križne simptomatski manifestne reakcije, te neke od neobičnih križnih reakcija između peluda i hrane navedene su na slici 10 (89,90).

vodeći alergeni na koje se javljaju simptomi	češći križno-reaktivni alergeni
Peludi trava	međusobno križno reagiraju
ambrozija	Artemizija
Lijeska	jabuka, lješnjak, mrkva, krumpir,
Breza	celer, višnja, breskva
Pelin	celer, mrkva, komorač (anis), gorušica, peršin, korijander
Trave	krumpir, rajčica, pšenica, kikiriki
Kravlje mlijeko	kozje mlijeko, ovčje mlijeko, teleće meso
kikiriki	stablo oraha, sojino zrno, zeleni grah, zeleni grašak, leća
Leća	kikiriki, soja

Slika 10. Najčešće križne alergijske reakcije između peluda i hrane

1.11. Peludne alergije

Kao izvor peludnih antigena praktički je važan relativno mali broj biljnih vrsta koje se oprašuju vjetrom. Da bi pelud kakve biljke izazvao alergiju, potrebno je (prema Thommenu): (1) da bude raznošen vjetrom, (2) da bude oslobođen u velikim količinama, (3) da biljka koja ga stvara bude jako rasprostranjena, (4) da njezin pelud sadrži alergene sposobne da potaknu proizvodnju protutitijela kod osobe s predispozicijom (91). Kada se osoba s predispozicijom za razvoj atopije nađe u području u kojemu su ispunjeni navedeni uvjeti dolazi do senzibilizacije te osobe ili pak, ako je već senzibilizirana do pojave simptoma peludne alergije.

Alergije uzrokovane peludom, nazivaju se peludnim ili polenskim alergijama, peludne ili polenske hunjavice ili groznice i polenoze ili polinoze, kako je preneseno iz engleskog jezika, čine oko 20% svih alergija, zahvaćaju sluznicu očiju i dišnih putova. Kliničke manifestacije bolesti su konjuktivitis, rinitis (kao SAR) i astma, mogu se javiti kod pojedine osobe svaka za sebe ili udružene dvije ili sve tri zajedno.

Izbjegavanje ekspoziciji peludu kao način prevencije i liječenja bolesti nastalo je iskustveno i decenijama je bilo opće prihvaćeno i prije nego se znalo razjasniti patofiziologiju astme i polenske hunjavice. Zbog ograničenja koja nameće sveopća raširenost aeroalergena, nije značajnije egzaktno istraživana metoda isključivanja kontakta s peludom u prevenciji i liječenju. Iz medicinske prakse i znanja koje nam daje imunologija i alergologija i danas se savjetuje atopičarima izbjegavanje boravka vani u blizini biljaka u

polinaciji, kondicioniranje zraka te uporaba filtera za pelud u automobilima. Peludne alergije se smatraju sezonskima i to, prema navedenoj podjeli skupina biljaka mogu biti proljetne, od kraja zime do početka ljeta na pelud stabala; ljetne, na pelude trava od sredine proljeća do sredine ljeta; i jesenje, na pelude korova od sredine ljeta do kraja jeseni.

1.11.1. Epidemiološki aspekti peludnih alergija

Već se u prvoj polovici XX. stoljeća procjenjuje učestalost senzibilizacije na aeroalergene, prvo u bolesnika s alergijskim bolestima, kasnije i u općoj populaciji. Desetljećima se opaža da atopijske bolesti imaju obiteljsku distribuciju i zaključuje da uz okoliš, faktori naslijeđa imaju ulogu u njihovoj pojavi. Po Vuletiću (92) znalo se za «baštinjenu alergičnu dispoziciju» kod pojedinih alergoza već prije osamdeset godina, podatci se razilaze po različitim autorima, pa npr. kod bronhalne astme Coca 1928. god. od 180 slučajeva nalazi „baštinjenje alergične dispozicije“ u 18.9%, a kod peludne groznice od 251 istraženih u 37,1% slučajeva. Po Mygindu i Weeke (93) ranije studije pokazivale su prevalenciju alergijskog rinitisa od 1%-2%, dok istraživanja zadnjih desetljeća pokazuju učestalost od 10% kod djece do 30% kod odraslih. Velike razlike u podacima koje iznose studije od prije nekoliko desetljeća i danas mogu se pripisati i boljim dijagnostičkim tehnikama, ali i povećanoj zdravstvenoj skrbi u društvu te podizanju obrazovnog nivoa i

samosvijesti pacijenata o svom zdravlju. Ovo su naravno razlozi koji otežavaju objektivnu procjenu promjene učestalosti ovih bolesti.

Sredinom sedamdesetih po Čvorišćecu, daleko najučestaliji alergeni koji izazivaju alergije dišnih putova su grinje i kućna prašina, a od peluda to su peludi trava, obična rdobrada (*Dactylis glomerata*), livadna mačica (*Phleum pratense*), obična raž (*Secale cereale*), ljekovita rosulja (*Agrostis alba*), livadni repak (*Alopecurus pratensis*) i livadna vlasnjača (*Poa pratensis*). Za peludi drveća navodi da su rjeđe uzrok polinoza, a pelud ambrozije sporadično (12). Na simpoziju «Klinička imunologija u nas» održanom pri HAZU (JAZU) 1989. godine Čvorišćec iznosi podatke o povećanju broja zrnaca peluda ambrozije od 1973. do 1983. god. za 50 puta (18), a to prati i povećanje učestalosti senzibilizacije na taj alergen (94).

Osim kvantitativnih i kvalitativnih podataka dobivenih mjerenjem koncentracije peluda u zraku, značajni podatci o uzročnim alergenima polinoza i njihovoj geografskoj distribuciji dobiveni su proučavanjem učestalosti pozitivnih kutanih reakcija izazvanih peludnim alergenima. Uspoređujući učestalost pozitivnih kožnih reakcija s alergenom peluda korova *Parietariae officinalis* (crkvina, drenjak) u kontinentalnom i u mediteranskom području, dobiveni su sasvim oprečni rezultati. Dok je u Zagrebu nađena pozitivna kožna reakcija u 10% bolesnika, ali bez kliničke važnosti, u Dubrovniku je taj alergen bio i klinički važan u 92% bolesnika s polinozom (95). Istraživanjem geografske distribucije alergena u Hrvatskoj dobiveni su rezultati o učestalosti peludnih vrsta uzduž obale Jadrana, od Istre do Dubrovnika. Utvrđeno je da je najzastupljeniji pelud u Istri i

Hrvatskom primorju pelud trava, a da učestalost pozitivnih kožnih testova na alergene peluda korova *Parietaria officinalis* postaje sve veća u srednjoj Dalmaciji, te osobito na području Dubrovnika gdje se pojavljuje gotovo kao monoalergen (96,97).

1.12. Alergija - bolest modernog društva

Od prvih podataka koje imamo o učestalosti alergijskih bolesti dišnih putova tridesetih godina XX. stoljeća bilježi se njihov značajan rast. Tako se npr. učestalost alergijskog rinitisa u Švicarskoj za sedam desetljeća praćenja povećava za 1,5% po dekadi, od 1% početkom XX. st. na 13,5% koliko je iznosila 1994. god. (98,99). Rast učestalosti atopijskih bolesti u pobolijevanju stanovništva u razvijenim zapadnim zemljama, dostigao je takve razmjere da su u današnje vrijeme svrstane među najčešće kronične bolesti i postaju sve više, osim zdravstvenog, i socioekonomski problem. Opsežna epidemiološka istraživanja provedena krajem XX. st. u Europi pokazuju da oko 1/3 ukupnog stanovništva ima ili je imalo znakove alergijske bolesti (99,100).

Brojne studije koje upućuju na povećanje učestalosti alergijskih bolesti u drugoj polovici XX. stoljeća nalaze konzistentnu vezu između zapadnjačkog načina življenja u industrijski razvijenim zemljama i atopije (89). U Italiji početkom 21. stoljeća učestalost alergijskog rinitisa u mlađih odraslih ljudi dostigla je 15% (101). Durham i sur. (102) su u epidemiološkoj studiji o

učestalosti alergijskog rinitisa u šest zemalja EU našli neočekivano visoku učestalost od oko 23% sveukupno, u rasponu od 17% u Italiji do 29% u Belgiji, s time da oko 45% ispitanika nije imalo ranije postavljenu dijagnozu.

Pregledom literature nalaze se različita epidemiološka istraživanja, a njihova evaluacija, daje podatke o učestalosti određenih atopijskih fenotipova u različitim dijelovima svijeta. Multicentrične studije koje su bile reprezentativne što se tiče uzoraka populacije i koje su provedene ili se provode u višegodišnjem razmaku s točno definiranim pojmovima vezanim uz alergiju, među inim dale su podatke o učestalosti alergija u općoj populaciji i po pojedinim skupinama vezano uz dob, spol, naslijeđe, mjesto življenja, zanimanje, socijalni status, vremensko pojavljivanje, komorbiditet, utjecaj okoliša itd.

Među značajnijim je studijama i Međunarodna studija za astmu i alergije u djetinjstvu (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) (ISSAC) kao studija presjeka kroz populaciju koja se provodi širom svijeta i donosi podatke o značajnim razlikama u učestalosti određenih atopijskih fenotipova kod djece starosti 6 i 13 godina na različitim kontinentima i zemljama pa i unutar pojedinih zemalja (103). Neke od studija, koristeći standardne upitnike sugeriraju da je učestalost nekih fenotipova u određenim grupama jednostavno porasla i ne može se objasniti povećanom brigom ili promjenama u dijagnostičkim metodama (104). Dugoročna longitudinalna istraživanja, uključujući i kohorte od rođenja, koncipirana su kako bi rasvijetlila prirodni tijek bolesti te opisala povezanost između fenotipova i genetike, faktora okoliša ili čimbenika načina življenja, kako bi se moglo

postaviti hipotezu o uzročnim odnosima (105). Intervencijske studije se provode kako bi se ispitala uloga različitih faktora okoliša, npr. u Velikoj Britaniji, Njemačkoj, Nizozemskoj, Kanadi, Australiji (106).

U ispitivanju populacije, kumulativna učestalost alergijskih bolesti kod djece kretala se oko 25-30%, atopijskog dermatitisa 15-20%, astme 7-11% i alergijskog rinitisa i konjuktivitisa 15-20% (107). Zadnja tri desetljeća povećala se učestalost atopijskih bolesti dva do tri puta, npr. bronhalne astme, alergijskog rinitisa i atopijskog ekcema (108-110).

Podatci iz više studija provedenih u Europi i svijetu osim što upućuju na porast učestalosti alergijskih bolesti pokazuju i vrlo velike razlike u učestalosti među pojedinim zemljama, npr. astma se nađe kod djece od 3% u Albaniji do 22-40 % u Velikoj Britaniji (111).

Pouzdana podataka o alergijskim bolestima za zemlje u razvoju su manjkavi, pretpostavlja se da su znatno manje zastupljene u ukupnom pobolijevanju stanovništva. Za istočnoeuropske zemlje podaci su nepotpuni, ali i kao takvi upućuju na znatno manju učestalost alergijskih bolesti nego na zapadu i sjeveru Europe (99-111).

1.12.1. Situacija u Hrvatskoj

Prva epidemiološka ispitivanja kroničnih opstruktivskih bolesti pluća, astme i bronhitisa, u našoj zemlji počela su davne 1966. godine, uključivši i bronhalnu astmu (112). Po Mimici je tada učestalost bronhalne astme

iznosila 1%, a sedam godina kasnije od istog autora, u ispitivanoj populaciji u Remetincu u Zagrebu, 3% gradskog stanovništva imalo je pozitivnu anamnezu za astmu, odnosno 1% seoskog stanovništva, od kojih je 67% imalo FEV₁/FVC manji od 70% (113). O sadašnjem stanju zdravlja opće populacije naše zemlje podatci su sabirani i jedini službeno važeći su u godišnjim ljetopisima, statističkim godišnjacima HZZO-a. Godine 1987. na prvom mjestu nalaze se bolesti dišnog sustava, na koje otpada 23% svih registriranih bolesti (114). Od ukupnog broja registriranih bolesnika u općoj praksi na one s kroničnim bronhitisom, emfizemom i astmom 1987. godine otpadalo je 111.812 bolesnika ili 9% bolesti dišnog sustava, odnosno 2% svih registriranih bolesnika koji su se obratili liječniku opće medicine. U zajedničkoj grupaciji kroničnih opstruktivnih plućnih bolesti, sama bronhalna astma evidentirana je 1987. godine u 0,66% od svih oboljelih, odnosno 2,9% u grupaciji respiratornih bolesti. Alergijski rinitis registriran je 1987. godine u 0,3% svih oboljelih (114). Podatci iz Ljetopisa za 2005. god. (115), „Utvrđene bolesti ili stanja u djelatnosti opće medicine u Hrvatskoj u 2005. godini“ (tabela 5) pokazuju da su te godine u primarnoj zdravstvenoj zaštiti za sve dobne skupine utvrđene 7.645.839 bolesti ili stanja, od čega su bolesti pluća uključivši i upale gornjih dišnih putova i gripu, 1.800.285 slučaja. Bronhitisa, emfizema, astme i drugih kroničnih opstruktivnih bolesti pluća bilo je 113.199. Ova statistika ne odgovara realnom stanju morbiditeta populacije od plućnih bolesti. Nema npr. izdvojene kategorije astme i kroničnog opstruktivnog bronhitisa u morbiditetu, a alergijske bolesti dišnih putova se sada u

statističkom ljetopisu i ne spominju, ali je gripa svrstana u istu statističku grupu bolesti.

Učestalost alergijskih bolesti dišnih putova ne može se procijeniti iz danih statističkih pokazatelja iz više razloga. Sami statistički upitnici su nesistematični i popunjavanje istih je površno, te iz toga i dalja statistička obrada je manjkava. Nesređenosti podataka pridonosilo je i različito nazivlje za iste bolesti i stanja o kojima se vodila evidencija. U našoj zemlji podatci o učestalosti i rasprostranjenosti alergijskih bolesti su nepotpuni pa niti za respiratorne alergije nemamo objektivne pokazatelje. U istraživanjima koja se zadnjih nekoliko godina u okviru ISAAC studije provode u Zagrebu i okolici nađena je učestalost alergijskih bolesti u školske djece desetogodišnjaka, za astmu oko 6,02%, alergijski rinitis 12,13%, polinozu 9,84%, konjuktivitis 7,55%, atopijski ekcem 7,83% do 11,27% (116). U Primorsko-goranskoj županiji Banac i sur. provode također u okviru ISAAC studije ispitivanje učestalosti atopijskih bolesti kod djece od 6-7 godina i starijih od 13-14 godina, preliminarni rezultati upućuju na nešto veću učestalost respiratornih alergijskih bolesti nego kod zagrebačke djece (117).

Epidemiološki pokazatelji u nas o pobolijevanju, incidenciji, prevalenciji i mortalitetu odrasle populacije od respiratornih alergija ne postoje, jer nije razvijen odgovarajući sustav praćenja zdravstvene statistike. Nepoznati su podatci o pobolijevanju u općoj populaciji odraslih osoba, mada su provedena ispitivanja učestalosti atopije u određenih skupina odrasle populacije i djece Zagrebačke županije (116,118,119) i preosjetljivosti u primorskom i dalmatinskom pojasu na pelude mediteranskih biljaka, najviše

Parietarije (120,121). Značajni su i radovi o preosjetljivosti određenih skupina na neke alergene radnog okoliša (122,123).

U *Zdravstveno-statističkom ljetopisu* izdanom 2007. godine za 2005. godinu navedeni su zbirni podaci pregledanih i liječenih bolesnika po specijalističkim djelatnostima, npr. na pulmologiji, otorinolaringologiji, kožnim bolestima, okulistici, a među njima su i oni s alergijskim bolestima (115). Iz tih podataka ne može se razabrati koji je udio alergijskih bolesti u pobolijevanju stanovništva, jer nisu izdvojene u zasebni entitet, a zbog svoje prirode, zahvaćaju više sustava organa, a i alergologija se do sada tretirala kao multidisciplinarna znanost.

Porast učestalosti alergijskih bolesti pa i astme u Hrvatskoj prati se već više od 50 godina, prema podacima Vuletića (92) sredinom XX. stoljeća nisu predstavljale ozbiljniji zdravstveni i socioekonomski problem, a Mimica (112) šezdesetih godina nalazi alergijsku astmu u 1-3% populacije. Nedoumicu izazivaju već navedeni podatci koje daje Čvorišćec za 1987. godinu (18) o bolestima dišnih putova po kojima je od kroničnog bronhitisa, emfizema i astme pobolijevalo 2% od svih registriranih bolesnika koji su se javili u opću praksu, odnosno od astme je bolovalo svega 0,66% bolesnika. Zadnjih godina ISSAC-studije koje se provode kod nas za mlađu i stariju djecu pokazuju prevalenciju od 6-8% te populacije (116,117,124,). Vjerojatno će promjena čimbenika okoliša i načina življenja i kod nas i dalje utjecati na rast učestalosti atopijskih bolesti i to dok se ne postigne granica koja je određena genetskom predispozicijom naše populacije.

Za očekivati je da će započete višegodišnje studije praćenja alergije u više zemalja u budućnosti pokazati kakav će trend biti na globalnoj razini (125).

1.12.2. Utjecaj različitih faktora na razvoj alergije

Za traženje mogućih uzroka rastućoj učestalosti atopijskih bolesti Ring (126) hipotetički nalazi u razlozima, koji su uglavnom vezani uz zapadnjački način življenja, uz naravno i genetsku predispoziciju:

- izloženost alergenima
- povećanje alergijske dijagnostike i svijesti o alergijama
- povećana starosna dob majki
- viši socioekonomski status
- smanjenje broja članova obitelji
- smanjena stimulacija imunološkog sustava
- poboljšanje higijenskog statusa (manje parazita)
- zagađenje okoliša.

Urbanizacija i zapadnjački način življenja, u značenju, ekspozicija povećanom aerozagađenju, unutar i izvan kuće/stana u pozitivnoj su korelaciji s alergijama općenito pa i respiratornim. Moguća je i interakcija između različitih inhalirajućih alergena pa i peluda i faktora okoliša, što može povećati rizik od atopijske senzibilizacije. Nadalje, odnos između ekspozicije alergenima, celularne infiltracije, upale dišnih putova i kliničkih simptoma je kompleksan, a pretpostavlja se da razni drugi čimbenici mogu sudjelovati u

razvoju astme, pa se smatra i pretilost kao mogući dodatni čimbenik za astmu, što sve nadalje utječe na simptome već senzibiliziranih osoba (127,128).

Nudi se nekoliko objašnjenja za porast prevalencije alergija dišnih putova.

a/ Već navedeni brojni radovi nedvojbeno pokazuju da je porast alergija vezan uz urbanizaciju življenja gdje su i veća aerozagađenja koja povećavaju osjetljivost dišnih putova na aeroalergene (128,129) mada na primjeru istraživanja provedenih u Njemačkoj (Istočnoj i Zapadnoj) nakon ujedinjenja taj stav zaslužuje dodatno preispitivanje (130). Neobični su i nalazi da su osobe koje žive u urbaniziranim sredinama u većem riziku dobivanja alergijskih respiratornih smetnji izazvanih peludnim alergenima nego osobe koje žive u ruralnim sredinama (128,131).

b/ Peludna zrnca u zraku mogu se spojiti s drugim česticama, stvarajući složenije spojeve, za koje se pretpostavlja da su veće alergogenosti (132). Pretpostavlja se da aerozagađenja mogu utjecati na alergijski odgovor na peludne alergene, tako što se T-stanični odgovor na glavni proteinski alergen skreće u pravcu Th2 odgovora u prisutnosti adjuvantnog djelovanja polutanata kao što su npr. dizelske ispušne čestice, ozon, dušikovi spojevi i hlapljive organske tvari (133).

c/ Oštećenja sluznice dišnih putova i oštećeni mukocilijarni klirens potaknuti aerozagađenjima mogu olakšati pristup udahnutog alergena stanicama imunog sustava.

d/ Kada su posrijedi alergije na pelud smatra se da je razvoj biljaka (vegetacija) pod utjecajem aeroxagađenja i uvjeta okoliša, te time isti čimbenici posredno utječu i na njihovu alergogenost.

e/ Općenito, zagađenje okoliša različitim kemijskim pa i biološkim agensima (lijekovi, pesticidi, deterdženti, virusi) koji se unose u organizam dovode do moguće interakcije s genetski zadanim procesima u organizmu i promoviraju sazrijevanje nezrele jedinke u atopičnu konstituciju, ili kod odraslog atopičara promoviraju alergijsku bolest.

f/ Još je nepoznanica utjecaj uzimanja genetski izmijenjene hrane na razvoj fetusa, imunološko sazrijevanje jedinke i mogući utjecaj na već imunološki zrele osobe. U prilog takvom razmišljanju ide i uočena pojava promjene reaktivnosti, odnosno pojava alergije na tvari s kojima se godinama prije toga bilo u kontaktu bez ikakvih smetnji, kao i suprotna pojava, prestanak preosjetljivosti na neke tvari na koje je godinama postojala alergija.

1.12.2.1. Genetski faktori u razvoju alergije

Zbog veće učestalosti alergijskih bolesti u nekim obiteljima, već više od stotinu godina opće prihvaćeno je mišljenje da naslijeđe ima bitnu ulogu kod alergija. Ovo zapažanje o atopijskim bolestima, Coca je 1928. god. i objektivizirao (prema Vuletiću) (92). Našao je za astmu da je u 18,9% od 180 slučajeva i za peludnu hunjavicu u 37,1% od 251 istraženog slučaja obiteljska bolest, nasuprot nalaza astme i peludne hunjavice (1924) kod 7% osoba bez obiteljske atopije u anamnezi. Dokaz za teoriju o naslijeđu atopijske predispozicije potvrdila su istraživanja atopijskog statusa blizanaca,

gdje je utvrđena podudarnost nalaza među jednojajčanim blizancima u usporedbi s dvojajčanim (134). O povezanosti IgE odgovora i specifične kromosomske regije (kromosom 11q13) prvi nas je izvjestio Cookson sa sur. (135). Kasnije je otkriveno nekoliko gena na kromosomu 5q važnih za razvoj upalne reakcije kod astme i atopije, uključujući i one koji su povezani s produkcijom interleukina IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-12, IL-13 i granulocitno-makrofagnog faktora stimulacije rasta (GM-CSF) (136). Defekt u poticanju okoliša na razvoj Th1 imunološkog odgovora i prirođenog Th1 sazrijevanja su primjeri faktora okoliša i nasljedstva koji imaju značaja u razvoju atopije (137,138). Zadnjih nekoliko desetljeća prihvaćeno je mišljenje da je veliki broj gena vezan za različite manifestacije alergije i astme. Geni za astmu i atopiju polagano se identificiraju. Genetika atopije i astme može se istraživati saznavanjem uloge poznatih gena (geni kandidati) za različite upalne i imune mehanizme u povezanosti s astmom i alergijom. Drugi pristup je poziciono kloniranje, gdje je prvi stupanj u identifikaciji gena otkrivanje regije kromosoma vezane za obitelji s astmom i alergijom i s mogućnošću identifikacije novog gena. Razvoj moderne genetske epidemiologije i novi pogledi humane genetike pri istraživanju kompleksnosti bolesti, doveo je do sasvim novih molekula, za koje se nikada nije mislilo da bi bile uključene u mehanizme bolesti. Primjer za to je novije otkriće gena *ADAM33*, čiji produkt nije poznat i nije jasno koja je njegova fiziološka funkcija, a svejedno leži u osnovi bronhalne hiperreaktivnosti i promjena dišnih putova kod kronične astme koje zovemo remodeliranje (139).

1.12.2.2 Utjecaj okoliša

O utjecaju okoliša na rast učestalosti pobolijevanja od alergijskih bolesti pisalo se već u začetcima stvaranja alergologije kao znanosti (18). Tumačenja za porast učestalosti bila su slična današnjim, uglavnom su se pripisivala povećanoj industrijalizaciji i urbanizaciji. Razmatranja o patofiziološkoj podlozi porasta alergijskih bolesti bila su spekulativna, ali lucidna, npr. zapažanje da je alergija češća u gradu nego na selu tumačilo se time da povremena izloženost gradskog stanovništva alergenima pogoduje povećanom porastu alergija u odnosu na seosko stanovništvo koje je trajno u kontaktu s istim alergenima (140). Evidentan porast učestalosti atopije i astme zadnjih desetljeća usmjerio je pozornost na faktore okoliša u razvoju senzibilizacije i klinički manifestne bolesti (141,142).

Alergija je vezana i uz prebivalište, socijalni status, kulturu stanovanja, posao, ranije bolesti, cijepljenja, i drugo. Pokušava se egzaktno rasvijetliti priroda tih pojavnosti i dokazati uzročnost povezanosti između izlaganja alergenima i razvoja atopije (127,131,132,133).

Učestalost astme u nekim zemljama u razvoju je izrazito niska (143). Ranije mišljenje koje se nametalo o aerezagađenju i inače zagađenju okoliša, kao uzroku porasta alergijskih respiratornih bolesti i astme dovelo se u pitanje spoznajom da veliki broj zemalja u razvoju ima viši stupanj zagađenja, a nižu stopu alergije i astme. U potvrdi ove tvrdnje posebno mjesto zauzimaju radovi koji su se bavili ispitivanjem i komparacijom astme u Istočnoj i Zapadnoj Njemačkoj. Prije ujedinjenja Istočna Njemačka je bila znatno zagađenija od Zapadne Njemačke, a imala je znatno nižu učestalost astme

od Zapadne Njemačke koja je bila manje zagađena (130). Ovo saznanje je u suprotnosti sa shvaćanjem o industrijskom zagađenju okoliša kao uzroku porasta učestalosti, a važnije je o kojoj vrsti zagađenja se radi. Naime aerozagađenje ozonom, dušikovim dioksidom, hlapljivim organskim spojevima i dizelskim ispušnim česticama, koji imaju potentnu adjuvantnu aktivnost značajno je važnije (130,133,144). Potvrdu o utjecaju zapadnjačkog načina življenja na porast atopije nalaze i Yemaneberhan i sur. (145). Porast astme i alergije u tim zemljama neki tumače većom ekspozicijom prašinskim grinjama (146).

Novija istraživanja dala su nove podatke i vode nas u nova saznanja. Mišljenje je da različiti pre- i perinatalni događaji svakako imaju utjecaj na budući razvoj imunog sustava, a time i na atopiju (129). Potvrđen je utjecaj na fetalni imuni sistem nekih prenatalnih rizičnih čimbenika kao što su: pušenje majke, redoslijed rođenja, majčina prehrana, uzimanje antioksidansa, a istraživanje je provedeno ispitivanjem krvi pupkovine (147). Ispitivanja utjecaja prehrane dojenčadi na razvoj atopije promijenila su naše uobičajeno mišljenje da dojenje štiti djecu od razvoja alergije, naprotiv, pokazalo se da su češće alergijske bolesti u djece hranjene majčinim mlijekom, koje po svoj prilici stimulira stvaranje IgE protutijela kod dojenčadi (148). Kontakt s kućnim ljubimcima godinama je shvaćan kao rizični faktor za atopiju i još uvijek se u preporukama za preglede, dijagnosticiranje i prevenciju alergijskih bolesti nalazi i standardni upit o kontaktu sa životinjama (17,19). Međutim javljaju se i drugačiji, pa i oprečni stavovi o ekspoziciji životinjskim antigenima zasnovani na opažanjima da je manje alergije u

ruralnim sredinama. Još uvijek nije jasno radi li se o poticanju alergijskih bolesti ili naprotiv poželjnom djelovanju u smislu suprimiranja alergije drugim mehanizmima (149,150). Novija istraživanja pokazuju da bi kontakt sa životinjama u ranom djetinjstvu mogao imati zaštitnu ulogu od atopije (150,151).

1.12.2.3. Udruženost različitih utjecaja u razvoju atopije

Epidemiološka zapažanja i studije još od prvih alergologa nedvojbeno su o naslijeđivanju atopijske predispozicije. Više novijih istraživanja identificiralo je gene odgovorne za astmu i atopiju i pridružene mehanizme koji reguliraju upalne procese. Otkriće gena *ADAM33* (139) povezanog s astmom i bronhalnom hiperreaktivnošću objašnjava neke patološke procese uključujući i promjene na dišnim putovima. Za genetsku stranu razvoja alergije za očekivati je da su podjednako zaslužna oba roditelja, osim ako se u budućnosti ne otkrije možebitna povezanost sa spolnim kromosomima, na što upućuju neki podatci o većim zaslugama majčine strane za obiteljsko nasljeđe alergije (152). Poznato je već desetljećima da je nužna promocija naslijeđene atopijske sklonosti fenotipa od strane okoliša, u što je uključen i fetalni razvoj, te time majka ima veću ulogu od oca u razvoju eventualne atopije djeteta. Danas je opće prihvaćeno da su fetusi izloženi alergenima i iritansima kao što su duhanski dim (141), a istraživanjem Devereuxa i sur. (147) o djelovanju alergena na proliferaciju mononukleara krvi pupkovine novorođenčadi, potvrđen je utjecaj i drugih čimbenika na prenatalni razvoj atopije. Sve više je mišljenja da je i

naglašavana uloga okoliša u razvoju alergije ograničena samo na genetski predisponirane jedinke u smislu pojave defekta ili manjka stimulacije u poticanju na razvoj Th1 imunološkog odgovora i prirođenog Th1 sazrijevanja te time i na ekspresiju Th2 odgovora, odnosno fenotipa atopije. Tako je potvrđeno i ono što je očekivano, da atopija u obitelji i pušenje majke pojačavaju proliferativni odgovor mononukleara na alergen, a značajno je smanjuju viši red rođenja i uzimanje tijekom trudnoće većih doza vitamina E kao antioksidansa (137). Ovi nalazi upućuju na mišljenje da bi prenatalni razvoj imunološkog sustava imao veći značaj nego što se pretpostavljalo. Tako i prihvaćeno gledište kako je red rođenja značajan za atopiju zbog pretpostavljenih učestalijih infekcija u obitelji s više djece, nije u potpunosti točno već je značajna i uloga antenatalnih čimbenika na razvoj atopije.

Ranije opće prihvaćeno mišljenje da je dojenje najbolji način prehrane novorođenčadi, u svjetlu uloge u zaštiti ili promoviranju atopije izazvalo je puno dvojbi i rasprava. Novija istraživanja sugeriraju da dojenje nema pozitivan utjecaj u zaštiti od pojave atopije, već nasuprot toga podaci upućuju na povećani rizik (148).

Neupitan je i već je ranije prihvaćen i potvrđen mnogim istraživanjima stav da izloženost inhalirajućim alergenima u najranijoj dječjoj dobi promovira atopijski status. Vrlo snažna povrda tome je rad Kihlstroma i sur. (153), koji pokazuje da rana ekspozicija peludu breze promovira razvoj atopijskog statusa s visokom razinom specifičnog IgE i istim peludom inducirane astme. Novija istraživanja sugeriraju da izlaganje djece u ranoj dobi kontaktu sa životinjama može prevenirati razvoj atopije (151). Ostaje upitno, je li to

posljedica kontakta sa životinjskim alergenima ili su za to zaslužni mikroorganizmi ili endotoksin kojima je jedinka izložena pri kontaktu sa životinjama.

Mnogi mehanizmi u podlozi alergija su još nejasni, kao i zašto su neki alergeni više alergogeni nego drugi i to još k tome u različito doba života istih jedinki. Novija identifikacija intrinzičnih bioloških aktivnosti određenih alergena, npr. proteolitičke enzimatske aktivnosti grinje *Dermatophagoides pt.*, peluda i alergena plijesni, daje najmanje jedno objašnjenje da na osnovi takve intrinzične biološke aktivnosti treba dati prednost specifičnom alergenu za penetriranje kroz epitel i pojačavanje imunog odgovora aktiviranjem «opasnih» signala na antigen prezentirajućim stanicama (154).

1.12.2.4. Alergija i infekcije – higijenska hipoteza

Od kada se prati znatni rast učestalosti alergijskih bolesti u razvijenim industrijskim zemljama zapadnjačkog načina življenja, pokušavaju se naći i uzročno posljedične veze između tih dviju pojavnosti, atopije i načina življenja. Krajem osamdesetih godina Strachan (155) uočava manje atopije među djecom u višečlanim obiteljima, a Kramer među djecom koja borave u vrtićima (156). Zatim, manje atopije nađeno je u djece koja rastu na poljoprivrednim imanjima (157) i djece koja dolaze u dodir s više životinja i peradi (158). Atopija je naglašeno i obratno povezana s brojnošću obitelji, tumačenje za to uvjerljivo zapažanje je, da je u brojnijim obiteljima očekivano više infekcija, koje indirektno čine zaštitnu ulogu od atopije u ranom životu (159). Evidentno niža stopa atopije kod onih koji su bili u bližem kontaktu sa

životinjama navela je na teoriju o zaštitnoj ulozi tog kontakta, odnosno uvodi se u alergologiju pojam «higijenska hipoteza» ili tzv. higijenska teorija (160). U potvrdu te hipoteze je i zapažanje da je niska stopa učestalosti alergije u zemljama s nižim standardom (130), ili u zemljama u razvoju gdje su i opći higijenski standardi niži (143,145,161).

Neki radovi iznose i zapažanje da je učestalost atopije kod osoba neke zajednice obrnuto proporcionalna s prokuženošću infekcijama i vakcinacijama pripadnika te zajednice, kao npr. s mikobakterijama i parazitima (138,162).

Izvešća o mogućoj zaštitnoj ulozi ekspozicije infekciji u razvoju atopije, sugeriraju da postoje neki stimulansi koji je reduciraju ili blokiraju. Više studija sugerira da ekspozicija endotoksinu (sastojak staničnog zida Gram-negativnih bakterija) i drugi sastojci bakterija mogu biti važni u zaštiti od atopijskih bolesti djece (149,163). Ovo zapažanje uklapalo bi se u higijensku hipotezu. Držanje kućnih životinja ima zaštitnu ulogu od atopije, što se tumači povećanjem nivoa endotoksina u kućnoj prašini (164). Nakon deset godina od promoviranja «higijenske hipoteze» Strachan (165) rezimira njene dosege i zaključuje da je značajna uloga u učestalosti astme brojnost obitelji te time dodatno potkrijepljuje tu hipotezu, naime u brojnijim obiteljima očekivano je manje higijene, odnosno više ekspozicije različitim biološkim agensima. Vjerojatno i nepatogene bakterije crijevne flore imaju značaja u sazrijevanju imunog sustava jedinke u neatopijskom smjeru. Mada patofiziološki mehanizam nije jasan, imunološki se proces objašnjava kao prevaliranje utjecaja T2 pomoćničkih limfocita (Th2 subpopulacija T limfocita) i njihovih

citokina, a na račun smanjenog djelovanja T1 pomoćničkih limfocita (Th1) i njihovih citokina. Po rođenju djeteta u normalnim prilikama sazrijeva uz ravnotežu Th1/Th2 limfocita omogućujući i podnošljivost prema stranom. Djeca atopičari ne postižu ravnotežu već kod njih preteže Th2 limfocitni odgovor na antigen, što dovodi do povećane produkcije imunoglobulina E klase. Izgleda da bakterijske i virusne infekcije tijekom ranog djetinjstva utječu na sazrijevanje imunog sustava prema Th1 staničnom odgovoru, što je protuteža proalergijskog Th2 staničnog odgovora (166). Važno istraživanje Camporota i sur. (167) o utjecaju antigena *Micobacteria vacce* na specifičnu reaktivnost, pokazalo je da se cijepljenjem ovom klicom može utjecati na alergijski odgovor. Potvrdu higijenske hipoteze daje nam i novije istraživanje, epidemiološka studija, o utjecaju ekspozicije mikrobnj flori u ranom djetinjstvu (dječji vrtići, brojnija obitelj, kućne životinje), koja ukazuje na zaštitu od atopije u kasnijoj dobi (168). Mada je sve više dokaza koji podupiru higijensku teoriju, ima i osporavanja, npr. ispitivanje atopije školske djece na farmama na Novom Zelandu nije potvrdilo higijensku hipotezu (169). Nadalje, osporavanje ove teorije, a i potvrda već spomenutog mišljenja i nalaza o utjecaju brojnosti obitelji na atopiju, odnosno reda rođenja, je nalaz niže razine IgE u krvi pupkovine u djece kasnije rođene u odnosu na prvorođenu (127,165,169). Zamjerke su vidljive i iz studija koje navode podatke o utjecaju virusnih infekcija u ranom životu na učestaliju pojavu astme tijekom života (170).

1.13. Dijagnoza respiratornih alergija

Pod respiratornim alergijama uglavnom podrazumijevamo alergijski rinitis i astmu. U dijagnosticiranju tih bolesti osim karakteristične simptomatologije odnosno kliničke slike, mora se voditi računa i o mjestu prebivanja, okolišu, poslu, uvjetima življenja, vremenu, godišnjem dobu pojavljivanja, za što se uzima ciljana anamneza. Uz anamnezu i kliničku sliku od najveće važnosti za procjenu alergijskog statusa pacijenta su već desetljećima primjenjivani kožni alergološki testovi. Od početaka alergologije u ispitivanjima se koriste kožni testovi. Prvo, sve do 80-ih god. XX. st. koristio se intradermalni test, a zadnjih 25 godina u svijetu pa i kod nas opće prihvaćeno je testiranje metodom uboda ili *skin-prick test* (SPT) ili prick test. Ovaj test je više specifičan od intradermalnog, nije rizičan, bolje korelira sa bronhoprovokativnim testovima, manje je bolan i jeftiniji. Kožni intradermalni test je osjetljiviji i rezerviran je za alergene negativne pri SPT-u, te za testiranje preosjetljivosti na lijekove i insekte kod kojih se i pri vrlo malom titru specifičnih IgE mogu javljati anafilaktičke reakcije.

Osim kožnih alergoloških testiranja u dijagnosticiranju se koriste in vivo nazalni i bronhoprovokativni specifični i nespecifični testovi.

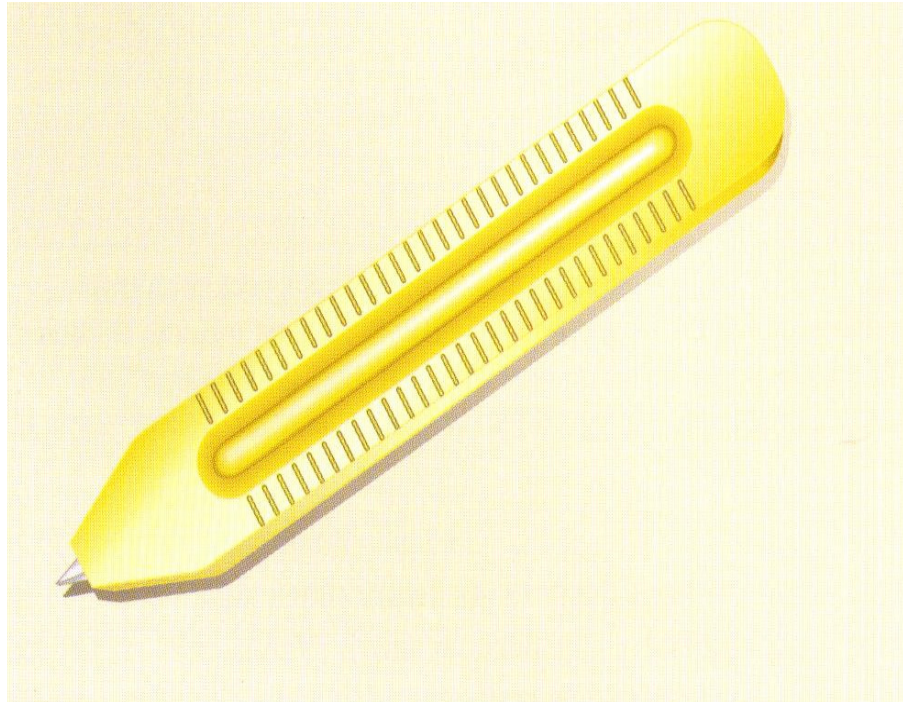
U rutinskoj obradi pacijenata za dijagnozu alergije važni su i in vitro testovi, određivanja ukupnog i specifičnog IgE, broja eozinofila u krvi, iskašljaju i brisu nosa.

U dijagnostici alergija dišnih putova rjeđe se koriste testovi ekspozicije i analiza okoliša npr kod profesionalnih bolesti dišnih putova.

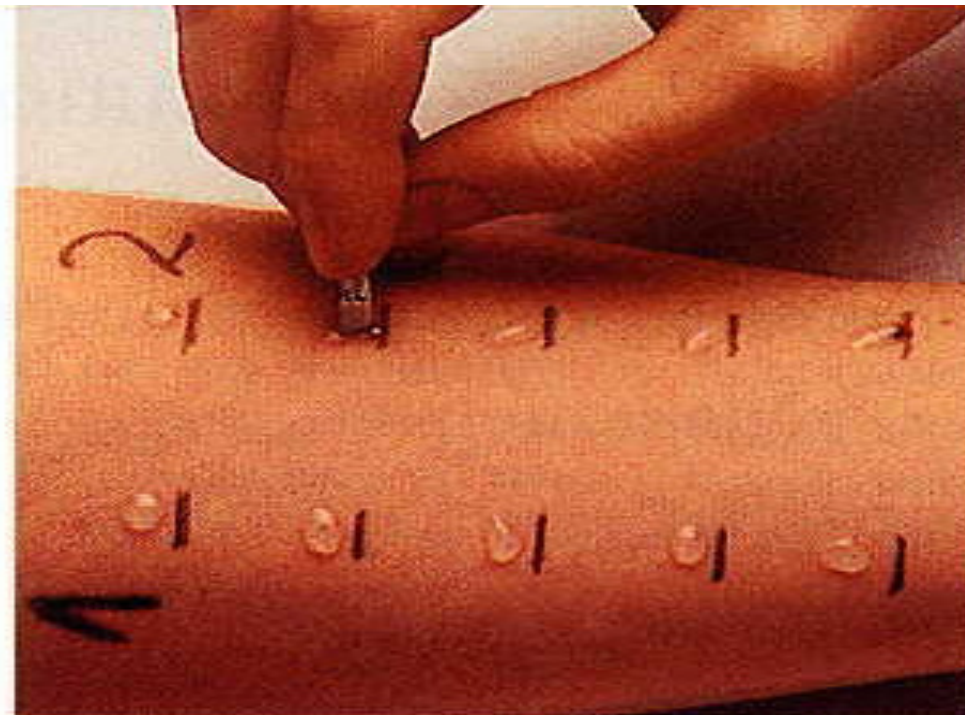
Osim navedene obrade koja se odnosi na reakcije I tipa, u dišnim putovima javljaju se i reakcije tipa II, III i IV tipa po Coombsu i Gellu, koje izazivaju druge bolesti, vakulitise, ekstrinzični alergijski alveolitis, granulomske upale i zahtijevaju dodatnu imunološku obradu.

1.13.1. Kožni ubodni test

Danas se u većini alergoloških ambulanti pa i kod nas koristi kožni alergološki test ubodom lancetom, SPT. To je semikvantitativna metoda za otkrivanje in vivo specifičnih IgE antitijela, odnosno senzibiliziranih osoba. Vrlo je osjetljiv, specifičan, brz, reproducibilan, jeftin, neznatno bolan i ne iziskuje skupu tehnologiju. Test je siguran i skoro da nema neželjenih reakcija. U višegodišnjem osobnom iskustvu na više desetaka tisuća testiranih pacijenata nije bilo niti jedne specifične sistemske reakcije. Koriste se standardizirani alergenski pripravci i metode preporučeni od strane SZO i EAACI s alergenima karakterističnim za zemljopisno područje populacije gdje se testiranje izvodi (171-173). U više radova dokazana je visoka specifičnost tog testa u procjeni senzibilizacije, odnosno atopije (99,174,175), a neki objavljeni radovi u procjeni senzibilizacije oslanjaju se samo na SPT (176-178). Kožno alergološko testiranje, SPT izvodi se ubodom lancetom u kožu volarne strane podlaktice kroz kap nanešene otopine alergena (171-173). Sterilna lanceta se koristi jednokratno za svaki alergen, ima vrh dužine 1 mm sa graničnikom koji sprječava prodiranje dublje u kožu, slika 11.



Slika 11. Lanceta za izvođenje prick testa



Slika 12. Tehnika izvođenja prick testa

Pri izvođenju kožnog testa nužno je učiniti negativnu i pozitivnu kontrolu uz testiranje alergenima i međusobno kompariranje nalaza. Negativna kontrola se izvodi otapalom čime se provjerava nespecifična histamino-liberacija nastala npr. zbog fizikalne traume kože ili dermatografizma. Pozitivna kontrola najčešće se izvodi histaminskom otopinom koncentracije 1 mg/ml i time se provjerava normoreaktivnost kože. Već nekoliko minuta po testiranju na koži se javlja crvenilo, svrbež, pečenje i induracija na mjestu uboda kroz kap histaminske otopine a kod senzibiliziranih i na mjestu alergena na koji su preosjetljivi. Na slici 12 prikazana je tehnika izvođenja prick testa. Prvo se na volarnoj strani podlaktice označe mjesta za nanešenje kapljica tekućine kojom testiramo. Kroz kapljice vrhom lancete probode se epidermis kože pod kutom od 90°, pri čemu kod ispravno izvedenog testa ne smije doći do krvarenja. Test se očitava nakon 15-20 minuta od izvođenja, treba naglasiti da se histaminska reakcija javlja ranije i prije nestaje od alergijskih. Značajno pozitivnom reakcijom smatra se ona induracija koje je srednji promjer 3 mm i više a crvenilo 10 mm i više. Pri tome se naravno mora voditi računa o nalazu reakcije negativne i pozitivne kontrole. Naime, reakcija na neki alergen nije pozitivna, ukoliko nalaz induracije nije veći od negativne kontrole i nije jednak ili veći od pozitivne kontrole (171-173). Test se ne izvodi na koži na kojoj bi bile promjene aktivnog ekcema, na mjestu lokalne primjene kortikosteroida ili imunomodulacijskih masti (171-173). Kromolini i antihistaminici trebaju biti izostavljeni najmanje tri dana iz terapije (171-173). U manjeg broja pacijenata atopičara na mjestu rane kožne reakcije, može se javiti i kasna ili odgođenja reakcija u vidu induracije, eritema i svrbeža. Ove

su reakcije obično duljeg trajanja od ranih i traju od 3-24 sata. Na slici 13 je nalaz pozitivnog prick testa za grupne polene trava, pozocija uboda V, također na poziciji uboda II očekivano pozitivana reakcija na kontrolni histamin.



Slika 13. Nalaz pozitivnog kožnog testa, urtike na poziciji II-histamin i na poziciji V- grupni peludi trava, ostalo negativno

Treba imati na umu da u ispitivanju alergije kožnim testom kod bolesnika se javljaju značajne varijacije reaktivnosti kože koje se ne moraju podudarati sa

težinom simptoma bolesti. Također treba voditi računa o tome da pozitivna reakcija ne znači i alergijsku bolest, kao što i negativan nalaz istu ne isključuje. Kliničke indikacije za ponovljeno testiranje su: a/ promjena simptoma bolesti, b/ izloženost novim alergenima, nepodudarnost s nalazom specifičnog IgE i c/ procjena učinka specifične imunoterapije nakon 3-5 godina liječenja.

1.13.2. Određivanje IgE u serumu

Atopijskih bolesti nema bez protutijela IgE. Do kliničke manifestacije tih bolesti dolazi pri alergijskim reakcijama koje se javljaju nakon vezanja antigena (alergena) sa IgE koji se nalazi na bazofilima i mastocitima pri čemu se iz tih stanica izlučuju biološki aktivni amini, u prvom redu histamin i serotonin. Prema tome određivanje ukupnih i specifičnih IgE u serumu je bitno u alergološkoj dijagnostici. Postoji nekoliko in vitro metoda za određivanje ukupnog i specifičnog IgE. Osnovni princip ovih testova temelji se na visokoj specifičnosti reakcije antigen-protutijelo. Visoka osjetljivost i upotreba različitih biljega omogućuje detekciju i kvantifikaciju vrlo malih količina pojedinačnih analita (npr. IgE) i iz male količine seruma. Kao biljezi u različitim imunotestovima su, izotopi, enzimi, kemiluminiscentne molekule, slobodni radikali itd. Ovisno o biljegu metode detekcije su dobile ime.

1.13.2.1. Ukupni IgE

Koncentracija ukupnog IgE u pupkovini je oko 1 nanogram/mL, kod djece dostiže «normalnu vrijednost» u pubertetu i zadržava se cijeli život u očekivanoj vrijednosti do 200 nanograma/mL kod zdravih osoba, a u alergičnih osoba često su znatno više. Nalazi u rasponima referentnih vrijednosti ne isključuju alergiju, kao što niti povišene vrijednosti IgE često ne znače alergiju zbog drugih utjecaja, u prvom redu parazitarne infekcije (179,180). Za određivanje ukupnog IgE koriste se najčešće

a/ radioimunosorbentni test (RIST- Radio Immuno Sorbent test,

b/ Fluoroimunotest (FIA- Fluoro Immuno test,

c/ fluoroenzimimunotest (FEIA-CAP System, Fluoro Enzyme Immuno Assay).

1.13.2.2. Specifični IgE

Povišene vrijednosti IgE u serumu upućuju na moguću atopijsku etiologiju. Međutim za potvrdu dijagnoze potrebna je detekcija specifičnog IgE protutijela i njegova kvantifikacija. Također, kada su nalazi alergološke obrade po učinjenom SPT dubiozni, ili pak želimo potvrdu tih nalaza u daljoj obradi određuje se specifični IgE (181). Određivanje specifičnog IgE u serumu treba se izvoditi provjerenom tehnikom i može se primijeniti za svaku dob (182,183). Kvantitativni specifični test ima veliku realnu valjanost, pozitivan test pokazuje prisustvo IgE, specifičnog za testirani alergen. Specifičnost i osjetljivost se kreću u rasponu 85-95%. Specifični IgE otkriva senzibilizaciju na sumnjivi alergen i korisna je pomoć u dijagnozi, jer samo osobe koje su senzibilizirane na neki alergen, mogu razviti alergijsku bolest

posredovanu s IgE protutijelima u vezi s tim alergenom. Specifični IgE test treba biti nastavak kliničke anamneze i SPT-a i radi se u istim indikacijama i njihovi nalazi trebali bi biti podudarni i zamjenjivi. U praksi oba testa se ocjenjuju u kombinaciji s kliničkom anamnezom. U slučaju neslaganja kliničke slike, anamneze, SPT-a ili specifičnog IgE testa, ponovljeno ispitivanje sa specifičnim IgE testom i/ili SPT-om treba biti provedeno, a da bi se potvrdila ili isključila moguća atopijska alergija (184,185).

Za određivanje specifičnog IgE koriste se uglavnom

a/ radioalergosorbentni test, (RAST- Radio Allergo Sorbentni test) i

b/ radioalergosorbentni test na hidrofilnom polimernom nosaču – imuno CAP sistem (CAP System RAST).

1.13.3. Provokativni testovi

Provokativni testovi provode se u kliničkoj praksi u razjašnjenju manje jasnih dijagnostičkih slučajeva u kontroliranim uvjetima. To je in vivo primjena nespecifičnih stimulusa ili specifičnih alergena na slunicu oka, nosa, bronha ili probavnog trakta u kontroliranim uvjetima. Provode se u istraživačke svrhe, izučavanju patofiziologije atopije i u farmaceutskoj industriji. Nazalni provokativni test jednostavan je i siguran. Rezultati se procjenjuju na osnovi mjerenja protoka zraka i otpora ili određivanjem otpuštenih citokina u nazalnom sekretu.

Bronhoprovokativni test se izvodi kod nepodudarnih nalaza pri obradi smetnji od strane dišnih putova. Nespecifični bronhoprovokacijski test radi se da bi se ispitala reaktivnost donjih dišnih putova. Najčešće je priređen udisanjem aerosola metakolina (186). Specifični bronhoprovokacijski test rijetko se izvodi u praksi dijagnosticiranja alergijske podloge tegoba od strane dišnih putova, uglavnom se provodi u istraživačke svrhe i pod nadzorom liječnika, standardiziranom metodom i standardiziranim ekstraktima od vrlo niskih koncentracija uz rastuće doze ili koncentracije (187).

1.13.4. Ispitivanje okoliša

Ispitivanje okoliša odnosi se na prikupljanje podataka o rizičnim biološkim agensima alergogenog sadržaja u zraku, u prvom redu peluda, te o kemijskim i fizikalnim tvarima koje se nađu u zraku obitavališta, doma, radnog mjesta naselja ili šire. Ovo ispitivanje je korisno ja ponekad i nužno da bi se potvrdila klinički važna ekspozicija ispitivanim alergenima i pratilo mjere uklanjanja ili izbjegavanja alergena. Posebno mjesto kod profesionalnih oboljenja zauzima ispitivanje zraka iz okoliša, radnog mjesta.

2. HIPOTEZA I CILJEVI RADA

2.1. Hipoteza

Posljednjih dvadeset godina došlo je do promjene u strukturi učestalosti senzibilizacije na pojedine aeroalergene u odrasle populacije s atopijom u Zagrebu i široj okolini. Peludi nekih biljaka koje su ranije smatrane alergogenim (kesten, lipa, bor, vrba, bagrem, topola, platana, bazga), ne izazivaju senzibilizaciju prema rezultatima kožnog testiranja (SPT), a nasuprot tome druge biljke (hrast, joha, trputac ili bokvica) izazivaju senzibilizaciju mada se ne smatraju alergogenim.

2.2. Ciljevi rada

1. Utvrditi strukturu učestalosti senzibilizacije na pojedine pelude u odrasle populacije s dišnim smetnjama u Zagrebu i široj okolini.
2. Utvrditi postoje li promjene u senzibilizaciji odrasle populacije s dišnim smetnjama na pojedine aeoralergene u Zagrebu i široj okolini od 1991. do 2004. godine.
3. Utvrditi postojanje eventualne promjene učestalosti senzibilizacije na pelud ambrozije u posljednjih petnaest godina u odrasle populacije s dišnim smetnjama u Zagrebu i okolini.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ispitanici

Uzorak istraživanja je prigodni i čine ga pacijenti koji su obrađivani u Alergološkoj ambulanti Klinike za plućne bolesti Jordanovac od početka 1991. do kraja 2004. godine, a upućeni su od liječnika opće prakse ili specijalista otorinolaringologa ili pulmologa. Provedenom retrogradnom analizom zdravstvenih kartona alergološke ambulante u vremenu od 1991. do 2004. godine izlučen je 5591 ispitanik koji je alergološki testiran na standardnu seriju inhalacijskih alergena u tom razdoblju. Ispitanici su podijeljeni prema godinama testiranja te susljedno svrstani u tri skupine (1991.-1994. [1992], N=1272; 1995.-1999. [1997], N=1481; 2000.-2004. [2002] godine, N=2838).

U istraživanju su se koristili slijedeći podaci ispitanika:

identifikacijski podaci (prezime i ime, ambulantni broj, broj testa, identifikacijski broj), dob, spol, stručna sprema, zaposlenje, mjesto stanovanja, uputna dijagnoza, alergija u obitelji, ranija alergija, kontakt sa životinjama, ranije liječenje, dominantni simptomi, ukupni IgE seruma, nalaz SPT-a za probir i SPT na pojedinačne pelude trava, korova i stabala ukoliko je proveden kao i nalaz specifičnog IgE ukoliko je učinjen.

U planiranju provođenja ovog istraživanja zatražena je i dobivena suglasnost Etičkog povjerenstva, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

3.2. Metode

3.2.1. Kožno alergološko testiranje

Kožni ubodni test, se izvodio alergenima Imunološkog zavoda iz Zagreba. Testiranje se provodilo s 15-20 najučestalijih inhalacijskih alergena uz obveznu usporednu negativnu kontrolu otapalom (puferska otopina) i pozitivnu kontrolu histamin hidrokloridom u koncentraciji od 1 mg/mL. Dodatno testiranje pojedinačnim peludima (alergenima) trava, korova ili stabala provodilo se u slučaju pozitivnog ili dubioznog nalaza na grupne pelude (smjesa) trava, korova i stabala. Također dopunsko testiranje pojedinačnim peludima provodilo se i u slučaju ako bi ispitanik-pacijent davao podatak o pojavi tegoba za boravka u prirodi ili pri promjeni mjesta boravka. Test se provodio na volarnoj strani podlaktice lancetom vrška dužine 1 mm okomitim ubodom kroz kap otopine nanešenog alergena, odnosno pozitivne i negativne kontrole na standardizirani način. Kožna reakcija očitavala se nakon 15-20 minuta. izmjeren je najduži promjer urtike (D) i okomiti na polovici njegove dužine (d) u mm te izražen srednji promjer urtike ($D+d/2$). Procjena rezultata SPT-a, odnosno njegovo očitavanje je bilo po kriterijima EAACI (171-173), uzimajući obvezatno u obzir negativnu i pozitivnu kontrolu u procjeni nalaza. Nalaz se upisivao u formulare, slike 14 i 15 za najčešće inhalacijske alergene i pojedinačne pelude trava, korova i stabala. Testiranje

je provodila ista osoba, obučena medicinska sestra, a očitavanje nalaza isti liječnik.

"JORDANOVAČ"
 Alergološka ambulanta
 Zagreb, Jordanovac 104
 01/2385-100

Pacijent:
 rođenje: spol: M Ž
 zanimanje: Š

IZ ANAMNEZE PODACI

a) astma
 b) bronhitis
 c) urtikarija
 d) ekcem
 e) migrene

f) polenska hujjavica
 g) trajna hujjavica
 h) osjetljivost na hranu
 i) osjetljivost na lijekove
 j)

HIPOSENZIBILIZACIJA da ne
 god.
 Alergen

KOŽNO TESTIRANJE

Atopijski skrining Inhalacionih alergena Prick
 Opunski set inhalacionih alergena Intradermalno
 Kutanalni alergeni - skrining
 Pojedinačni alergeni - dopuna

broj	Alergeni Inhalacioni skrining test	Indukcija u mm			broj	Opunski set inha. adonih alergena	Indukcija u mm			broj	Kutanalni alergeni skrining	Indukcija u mm		
		eritem	eritem	reakcija			eritem	eritem	reakcija			eritem	eritem	reakcija
1	Kontrolna atopina				21	Ovčje vuna				33	Mlijeko			
2	Histamin				22	Dišak goveca				34	Mješavina mesa			
3	Kućna prašina				23	Dišak konja				35	Mješavina riba			
4	Dermatophagoides pt				24	Dišak zecca				36	Jaja			
5	Pošni trava				25	Pamuk				37	Brašno			
6	Poleni korova				26	Sintetika				38	Orasi			
7	Poleni stabala				27	Mješavina bakterija				39	Kava			
8	Životinjska dlaka				28	Candida				40	Čokolada			
9	Dišak mačke				29	Mucor				41	Povrće - grupni 1			
10	Dišak psa				30	Penicilium				42	Povrće - grupni 2			
11	Dišak konja				31	Duhan				43	Voće - grupni 1			
12	Perje				32	Paraziti žila				44	Voće - grupni 2			
13	Perje goveda													
14	Mješavina plijesni													
15	Alternaria alternata													
16	Aspergillus fumigatus													
17	Clostridium perfringens													
18	Posteljina prašina biljna													
19	Posteljina prašina životinjska													
20	Insekti													

Ocjena nalaza kožne reakcije:
 0 - negativna
 0+ - dubiozna
 1+ - s ili bez pozitivna
 2+, 3+, 4 - pozitivna, klinički značajna

Alergeni Imunološkog zavoda Zagreb

Komentar:

Slika 14. Lista za kožno alergološko testiranje uobičajenim inhalacijskim alergenima.

KLINIKA ZA PLUĆNE BOLESTI
 - JORDANOVAČ -
 Alergološka ambulanta,
 Zagreb, Jordanovac 104
 Telefon: 01/2385-100

Broj Datum 198

Pacijent

rođen-8 spol: M Z

zanimanje

KOŽNO TESTIRANJE POJEDINAČNIM POLENIMA

DOPUNSKI SET Prick Intraidermano

broj	POLENI TRAVA	indukcija u mm edem u mm reakcija	broj	POLENI KOROVA	indukcija u mm edem u mm reakcija	broj	POLENI STABALA	indukcija u mm edem u mm reakcija
1.	ALOPEGURIUS PRATENSIS Ljvinski repak		1.	AMBROSIA ELIATOR Ljvunčik		1.	CORYLUS AVELLANA Lješica	
2.	AGROSTIS ALBA Rokija		2.	ARTEMISIA VULGARIS Divji pelin		2.	BETULA VERRUCCIA Bijela breza	
3.	ANTHOXANTUM ODORATUM Mirisavica		3.	SOLIDAGO CANADENSIS Zlatnica		3.	SAMBUCUS NIGRA Bazga	
4.	CYMODOX DACTYLON Zubača		4.	RUMEX ACETOSELLA Kiselica		4.	TILIA CORDATA Lipa	
5.	DACTYLIS GLOMERATA Rabrovača, Olovika		5.	PLANTAGO LANCEOLATA Tupovac, Bolvica		5.	PINUS NIGRA Crni bor	
6.	FESTUCA ELIATOR Mađji rep		6.	PARIETARIA JUDEICA Otkovna, Šerenica		6.	ROBINIA PSEUDOCACIA Bagrčin	
7.	LOLIUM PERENNE Ljubi		7.	TARAXACUM OFFICINALE Maslačik		7.	SALIX ALBA Bijela vrbica	
8.	PHLEUM PRATENSE Ljvovna mačica		8.	URTICA DIOICA Kopriva		8.	POPULUS ALBA Topola	
9.	POA PRATENSIS Ljvovčarka - vranjčica		9.	ARTEMISIA ABSINTHIUM Pelin		9.	PLATANUS ACERIFOLIA Platan	
10.	SECALE CEREALE Raž		10.	HUMULUS LUPULUS Divji hmelj		10.	ALNUS INCANA Joha sive	
11.	TRITICUM SATIVA Pšenica		11.	CANNABIS SATIVA Konoplja		11.	QUERCUS ROBUR Hrast lužnjak	
12.	ZEAMAYS Kukuruz		12.	PARIETARIA OFFICINALIS Otkovna		12.	AESCULUS HIPOCASTANUM Divji kestjen	

Alergeni

Imunološki zavoda Zagreb

Komentar:

Ocjena nalaze kožne reakcije:
 0 - negativna
 0+ - dubiozna
 1 - slabo pozitivna
 2+, 3+, 4+ - pozitivna, klinički značajna

Ujahnik:

Slika 15. Lista za testiranje pojedinačnim peludima trava, korova i stabala.

3.2.2. Serumski ukupni i specifični IgE

Koncentracije serumskog ukupnog i specifičnog IgE se određivalo standardiziranom enzimo-imunološkom metodom (Pharmacia AB Diagnostic, Upsala, Švedska), a rezultati su izraženi u internacionalnim jedinicama u mL seruma – IU/mL za ukupni IgE, dok su za specifični IgE izražene u kUA/L, s time da koncentracije specifičnog IgE ispod 0,35 kUA/L su uzimane kao negativan nalaz, a iznad 0,35 kUA/L, uzimane su kao značajne za procjenu senzibilizacije. Koncentracija ukupnog i/ili specifičnog IgE određivala se kod pacijenata–ispitanika kod kojih je anamneza upućivala na moguću alergijsku podlogu tegoba, a SPT je bio negativan, zatim kao potvrda nalaza pozitivnog SPT-a, a obavezno kod onih pacijenata koji su bili podvrgnuti liječenju hiposenzibilizacijom.

3.3. Statistička raščlamba

Statistička raščlamba provedena je u statističkom programskom paketu Statistica for Windows, Kernel release 5.5 A (StatSoft, Inc. Tulsa, OK) (StatSoft, Inc. (2000). STATISTICA for Windows [Computer program manual]. Tulsa, OK: StatSoft, Inc., 2300 East 14th Street, Tulsa, OK 74104, phone: (918) 749-1119, fax: (918) 749-2217, email: info@statsoft.com, WEB: <http://www.statsoft.com>). Korišteni su moduli Basic Statistics and Tables, Nonparametric Statistics, te Nonlinear Estimation. Iz modula Basic Statistics

and Tables korištena je deskriptivna statistika za opis karakteristika i mjerenih varijabli pojedinih ispitivanih podskupina i za prikaz istih u obliku tablica. Za opis kontinuiranih varijabli korištena je aritmetička sredina i standardna devijacija ako su varijable slijedile normalu raspodjelu, odnosno medijan i interkvartilni raspon (IQR) u suprotnom. Za usporedbu istih među podskupinama korištena je analiza varijance ili Kruskal-Wallis ANOVA. Za usporedbu raspodjele kategorijskih varijabli među skupinama korišten je χ^2 test. Kategorijske varijable prikazane su kao učestalost (%) i 95%-tni raspon pouzdanosti (CI). Kako bi se utvrdila povezanost pojedinih varijabli koje su dijelom kategorijske, a dijelom kontinuirane sa pripadnošću ispitivanim skupinama provedena je logistička regresijska analiza i to univarijantno te multivarijantni modeli. Multivarijantni modeli dobiveni su na osnovi univarijantne povezanosti pojedinih varijabli. Rezultati logističke regresijske analize korišteni su kako bi se izračunali prediktivni čimbenici za atopiju. Rezultati logističke regresijske analize prikazani su kao omjeri šansi (OR) uz 95%-tne CI. Kao statistički značajna korištena je razina značajnosti $P < 0,05$.

4. REZULTATI

4.1. Karakteristike ispitivane populacije

Provedenom retrogradnom analizom zdravstvenih kartona alergološke ambulante u vremenu od 1991. do 2004. godine izlučen je 5591 ispitanik koji je alergološki testiran na standardnu seriju inhalacijskih alergena u tom razdoblju. Ispitanici su podijeljeni prema godinama testiranja te susljedno svrstani u tri skupine (1991-1994. [1992], N=1272; 1995-1999. [1997], N=1481; 2000-2004. [2002] godine, N=2838). Nakon što su svi kartoni detaljno pregledani utvrđeno je da u njih 3014 (1992, N=478; 1997, N=667; 2002, N=1869) nedostaju podatci o simptomima bolesti, pa su isključeni iz analize. U analizu je po skupinama uključeno 794 ispitanika u skupini 1992, 814 u skupini 1997, te 969 u skupini 2002. Osnovne karakteristike ispitanika po skupinama prikazane su u tablici 1.

Iz tablice 1 je vidljivo da je udio žena i ispitanika s višom razinom edukacije u ispitivanim skupinama statistički značajno rastao od razdoblja 1991.-1994. do 2000.-2004. godine ($\chi^2=31,35$, $P<0,0001$ za raspodjelu prema spolu; $\chi^2=218,04$, $P<0,0001$ za raspodjelu prema razini edukacije). Također je utvrđena statistički značajna razlika u prosječnoj dobi ispitanika odnosno u prosječnoj godini rođenja u vrijeme testiranja ($P<0,0001$ za obje). Ispitanici skupine 1997 bili su mlađi od ostalih dviju skupina, ali su pripadali sličnoj kohorti prema rođenju kao i ispitanici skupine 2002. Statistički se

značajno razlikuje i raspodjela razine ukupnog IgE te simptoma zbog kojih su se bolesnici javili na testiranje ($\chi^2=8,52$, $P=0,0141$ za raspodjelu IgE; $\chi^2=156,72$, $P<0,0001$ za raspodjelu prema tipu simptoma). Značajnost razlike razine ukupnog IgE među testiranim skupinama proizlazi iz razlike koju pokazuje značajno manji udio povišenog IgE u skupini 2002, dok značajnost razlike za tip simptoma proizlazi iz skupine 1992 u kojoj se značajno više bolesnika javilo na testiranje zbog simptoma donjih dišnih putova. Pad udjela povišenog ukupnog IgE u skupini 2002 najvjerojatnije je posljedica razlike u dobnoj i spolnoj raspodjeli (najstariji i najviše žena) te raspodjeli prema tipu simptoma (manji udio bolesnika sa simptomima donjeg dišnog sustava). Ti čimbenici temeljem logističke regresijske analize pokazuju statistički značajan negativan (dob i spol) odnosno pozitivan (tip simptoma) nezavisan učinak na udio povišenog IgE u ispitivanim skupinama (OR za svako desetljeće starosti, 0,83, 95%-tni CI, 0,76-0,90, $P=0,00001$; OR za žene, 0,64, 95%-tni CI, 0,51-0,81, $P=0,00024$; OR za tip simptoma, 1,20, 95%-tni CI, 1,04-1,38, $P=0,0109$).

Tablica 1 Osnovne karakteristike ispitivanih skupina (N=2577)

Karakteristika	Skupina 1992 N=794	Skupina 1997 N=814	Skupina 2002 N=969	P-vrijednost
Spol, žene, broj (%)	371 (46,7)	463 (56,9)	577 (59,6)	<0,0001
Dob, prosječno (SD) [raspon], god.	42,1 (15,2) [15-81]	39,1 (14,4) [15-78]	42,9 (15,5) [17-89]	<0,0001
Godina rođ. prosjek god.	1950.	1958.	1959.	<0,0001
Stručna sprema, Broj i (%)				
I	2 (0,3)	5 (0,6)	0	
II	156 (19,6)	103 (12,7)	71 (7,3)	
III	141 (17,8)	145 (17,8)	83 (8,6)	
IV	212 (26,7)	305 (37,5)	302 (31,2)	<0,0001
V	16 (2,0)	68 (8,4)	65 (6,7)	
VI	72 (9,1)	64 (7,9)	166 (17,1)	
Nepoznato	195 (24,6)	176 (21,6)	282 (29,1)	
Ukupni IgE >125 kU/L, broj i (%)*	195 (48,6) [n=401]	230 (52,9) [n=435]	138 (42,2) [n=327]	0,0141
Simptomi, broj (%)				
DDS	689 (86,8)	507 (62,5)	698 (72,1)	
GDS-T	38 (4,8)	114 (14,1)	100 (10,3)	
GDS-P	50 (6,3)	165 (20,4)	147 (15,2)	
Oči	12 (1,5)	22 (2,7)	6 (0,6)	<0,0001
Koža	5 (0,6)	1 (0,1)	17 (1,8)	

Kratice: I - nezavršena osnovna škola, II - osnovna škola, III - trogodišnja srednja škola, IV - četverogodišnja srednja škola, V - viša škola (studij), VI - visoka škola (studij), DDS, donji dišni sustav; GDS-T, trajni simptomi gornjeg dišnog sustava; GDS-P, povremeni (sezonski) simptomi gornjeg dišnog sustava.

*Broj bolesnika je u svakoj skupini manji od ukupnog jer nisu poznati rezultati razine ukupnog IgE za sve bolesnike. To znači da svako desetljeće starosti smanjuje šansu za 17% da će osoba imati IgE veći od 125 kU/L, a ženski spol smanjuje tu šansu za dodatnih 36%.

4.2. Atopija, rezultati kožnog testiranja i specifičnog IgE

U tablici 2 prikazani su rezultati kožnog testiranja na opće inhalacijske alergene i nalazi pozitivnog specifičnog IgE na iste (izvršeni prema indikaciji) te broj bolesnika s atopijom u ispitivanim skupinama. Kako je raspodjela prema spolu u ispitivanim skupinama bila značajno različita isti rezultati, ali prema spolu prikazani su u tablici 3. U tablici 3 su izostavljeni podatci o broju pozitivnih kožnih testova jer se vrlo malo razlikuju od senzibilizacije (pozitivan kožni test i/ili pozitivan specifični IgE).

Iz tablica 2 i 3 uočljivo je da konzistentni trend pokazuju jedino broj pozitivnih kožnih testova i senzibilizacija na alergene životinjske dlake i plijesni čiji udio pada od 1992 do 2002 s oko 9,7% testiranih ispitanika (25% atopičara) na 3,1% testiranih (6,7% atopičara; $P < 0,00001$ za trend; grafikon 1). Zbog malog broja očitovanja, razlika nije statistički značajna kada se zasebno promatra senzibilizacija na plijesni u muškaraca ($\chi^2=3,27$, $P=0,19455$).

Tablica 2 Rezultati kožnog testiranja na opće inhalacijske alergene i nalazi pozitivnog specifičnog IgE na iste (izvršeni prema indikaciji) te broj bolesnika s atopijom u ispitivanim skupinama (N=2577)

Senzibilizacija na	Skupina 1992 N=794	Skupina 1997 N=814	Skupina 2002 N=969	P-vrijednost
SPT pozitivan				
broj i %				
pozitivan (%)	194 (24,4)	235 (28,9)	202 (20,9)	0,00045
Grinje	104 (13,1)	137 (16,8)	170 (17,5)	0,02838
Pelud stabala	142 (17,9)	202 (24,8)	201 (20,7)	0,00283
Pelud trava	134 (16,9)	236 (29,0)	249 (25,7)	<0,00001
Pelud korova	58 (7,3)	37 (4,6)	21 (2,2)	<0,00001
Životinjske dlake	19 (2,4)	11 (1,4)	6 (0,6)	0,00679
Plijesni				
Spec. IgE pozitivan				
broj i (%)*				
Grinje	194 (24,4)	236 (29,0)	205 (21,2)	0,00066
Pelud stabala	104 (13,1)	137 (16,8)	170 (17,5)	0,02838
Pelud trava	142 (17,9)	205 (25,2)	203 (21,0)	0,00158
Pelud korova	134 (16,9)	237 (29,1)	249 (25,7)	<0,00001
Životinjske dlake	58 (7,3)	37 (4,6)	24 (2,5)	0,00001
Plijesni	19 (2,4)	11 (1,4)	6 (0,6)	0,00679
Atopija, broj i (%)	307 (38,7)	450 (55,3)	447 (46,1)	<0,00001

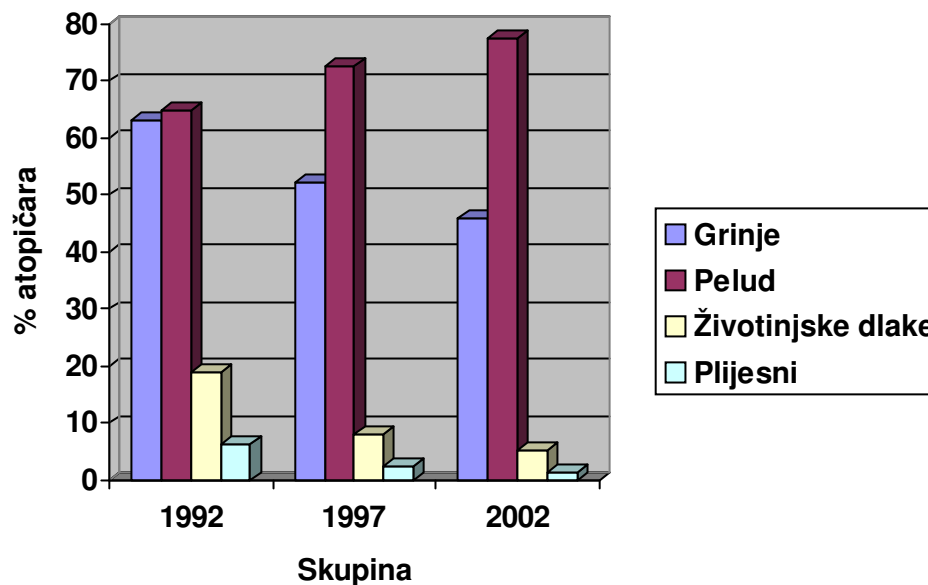
*Senzibilizacija predstavlja nalaz pozitivnog kožnog testa i/ili pozitivnog specifičnog IgE.

Tablica 3 Rezultati kožnog testiranja na opće inhalacijske alergene i nalazi pozitivnog specifičnog IgE na iste (izvršeni prema indikaciji) te broj bolesnika s atopijom u ispitivanim skupinama prema spolu (N=2577)

	Skupina 1992 N=794		Skupina 1997 N=814		Skupina 2002 N=969		P-vrijednost
	M n=423	Ž n=371	M n=351	Ž n=463	M n=391	Ž n=577	
Senzibilizacija, broj (%)*							
Grinje	118 (27,9)	76 (20,5)	116 (33,1)	120 (25,9)	102 (26,1)	103 (17,9)	M, 0,09746 Ž, 0,00622
Pelud stabala	70 (16,6)	34 (9,2)	70 (19,9)	67 (14,5)	88 (22,5)	82 (14,2)	M, 0,09896 Ž, 0,03933
Pelud trava	96 (22,7)	46 (12,4)	98 (27,9)	107 (23,11)	115 (29,4)	88 (15,3)	M, 0,07404 Ž, 0,00008
Pelud korova	86 (20,3)	48 (12,9)	111 (31,6)	126 (27,2)	130 (33,3)	118 (20,5)	M, 0,00005 Ž, <0,00001
Životinjske dlake	33 (7,8)	25 (6,7)	20 (5,7)	17 (3,7)	11 (2,8)	13 (2,3)	M, 0,00753 Ž, 0,00222
Plijesni	8 (1,9)	11 (3,0)	4 (1,1)	7 (1,5)	2 (0,5)	4 (0,7)	M, 0,19455 Ž, 0,02235
Atopija, broj (%)	184 (43,5)	123 (33,2)	207 (59,0)	243 (52,5)	225 (57,5)	221 (38,2)	M, 0,00001 Ž, <0,00001

Kratice: M-muškarci, Ž-žene.

*Senzibilizacija je nalaz pozitivnog kožnog testa i/ili pozitivnog specifičnog IgE.



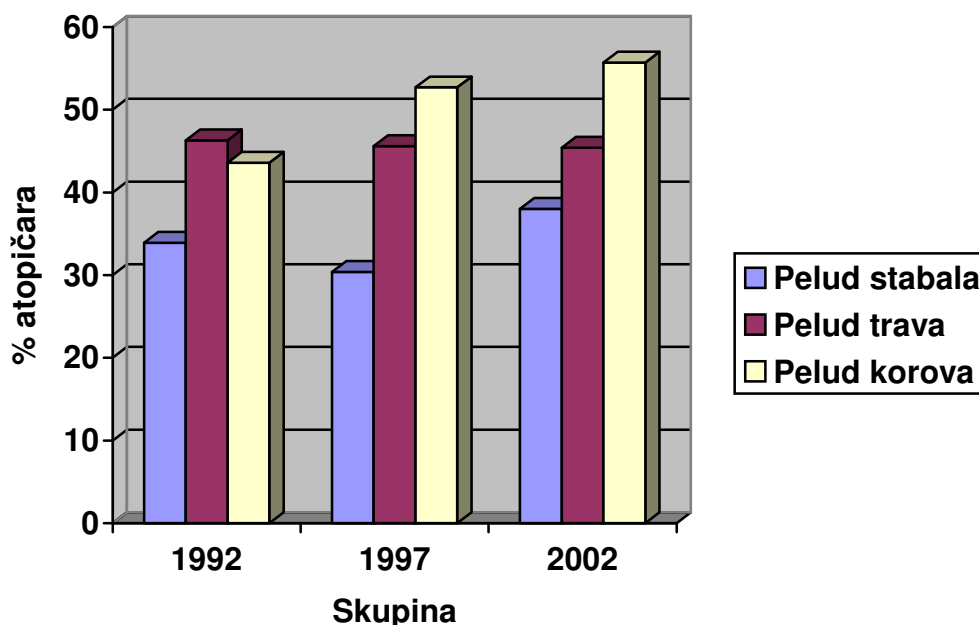
Grafikon 1 Udio senzibiliziranih na pojedine inhalacijske alergene u podskupini atopičara prema skupinama (N=1204; skupina 1992, n=307; skupina 1997, n=450; skupina 2002, n=477); udio senzibiliziranih na pelud značajno raste ($P=0,00014$ za trend), dok udio senzibiliziranih na grinje značajno opada ($P<0,00001$ za trend).

Iako to nije vidljivo iz tablica 2 i 3, udio bolesnika sa senzibilizacijom na pelud unutar skupine atopičara raste i to od 64,8% u skupini 1992, na 72,7% u skupini 1997, te na 77,6% u skupini 2002 ($P=0,00014$ za trend; grafikon 1).

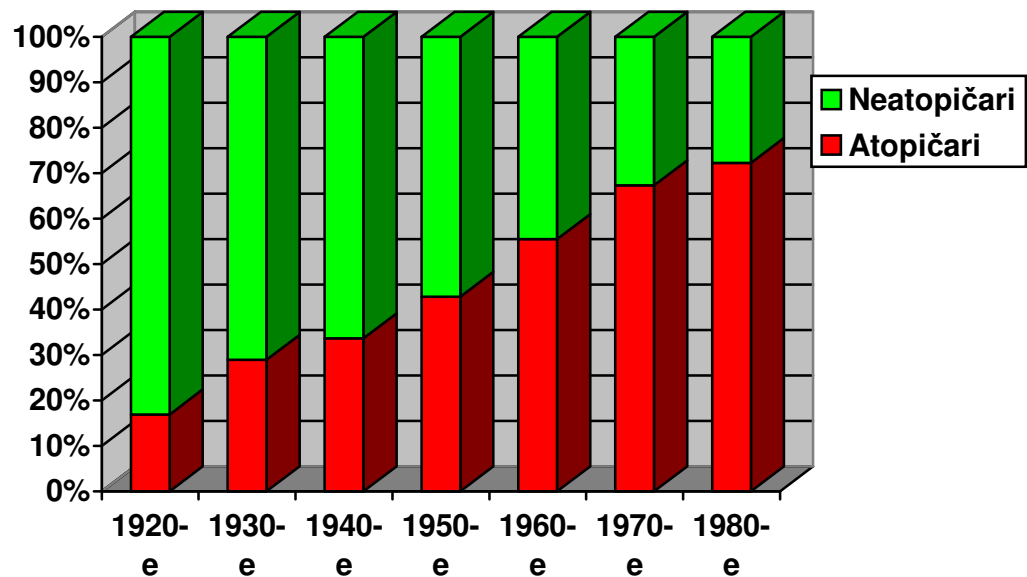
Na grafikonu 2 prikazana je dinamika za pojedine podskupine peluda (stabla, trave, korovi) iz koje je vidljivo da je porast udjela senzibilizacije na pelud posljedica porasta udjela senzibilizacije na pelud korova (43,7%, 52,7%, 55,7%; $P=0,00188$ za trend). Promjene u ostale dvije podskupine

peluda (stabla [33,9%, 30,4%, 38%] i trave [46,3%, 45,6%, 45,4%]) nisu bile statistički značajne ($P=0,13076$, $P=0,9722$, za trend).

Također je prisutan i suprotan trend što se tiče senzibilizacije na grinje kućne prašine gdje udio u skupini atopičara pada od 63,2% u skupini 1992, na 52,4% u skupini 1997, te na 45,9% u skupini 2002 ($P<0,00001$ za trend; Grafikon 1).



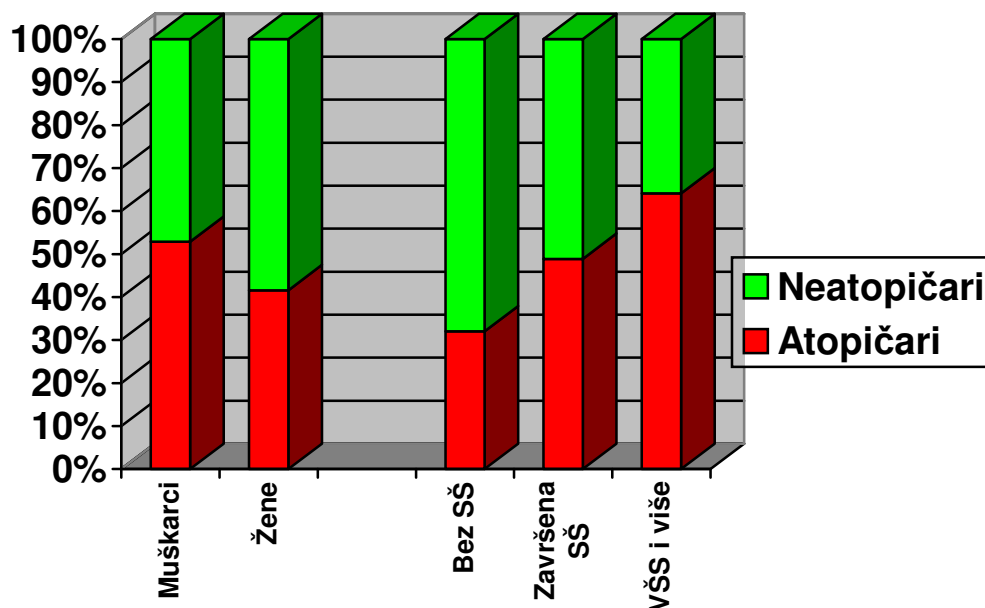
Grafikon 2 Udio senzibiliziranih na pojedine skupine peluda u podskupini atopičara prema skupinama (N=1204; skupina 1992, n=307; skupina 1997, n=450; skupina 2002, n=477); udio senzibiliziranih na pelud korova značajno raste ($P=0,00188$ za trend)



Grafikon 3 Udio atopičara u podskupinama prema desetljeću rođenja (N=2577; P<0,0001)

Rizični čimbenici za atopiju i senzibilizaciju izlučeni su temeljem multivarijantne logističke regresije kako bi se ocijenio njihov nezavisni utjecaj. Temeljem tako korištenih modela kao nezavisni čimbenici za atopiju izlučeni su desetljeće rođenja (OR, 1,43, 95%-tni CI, 1,31-1,55, P<0,0001; grafikon 3), spol (OR, 0,60, 95%-tni CI, 0,48-0,75, P<0,0001), razina edukacije (OR, 1,08, 95%-tni CI, 1,02-1,14, P=0,00647), te mjesto stanovanja (OR, 1,23, 95%-tni CI, 1,09-1,38, P=0,00065). Kao što je vidljivo iz grafikona 3 počevši od osoba rođenih dvadesetih godina konstantno raste udjel atopičara i to s 16,9% (OR, 1), na 28,9% kod ljudi 1930-ih godišta (OR, 2), 33,6% 1940-ih godišta (OR, 2,49), 42,8% 1950-ih godišta (OR, 3,67), 55,5% 1960-ih godišta (OR, 6,12), 67,3% 1970-ih godišta (OR, 10,12), te 72,3% 1980-ih godišta

(OR, 12,8) ($P < 0,00001$ za linearni trend). Na grafikonu 4 prikazan je udio atopičara u muškaraca i žena te prema razini edukacije.



Grafikon 4 Udio atopičara u muškaraca i žena te u podskupinama prema razini edukacije (bez srednje škole [Bez SŠ], završena trogodišnja ili četverogodišnja srednja škola [Završena SŠ], visokoškolsko obrazovanje [VŠS i više]) (N=2577); $P < 0,00001$ za udio atopičara u žena u odnosu na muškarce, $P < 0,00001$ (za linearni trend) za udio atopičara na pojedinoj razini edukacije

Udio atopičara u žena bio je značajno manji nego u muškaraca (41,6 : 52,9%, $P < 0,00001$). Iz grafikona 4 vidljiv je linearni trend povećanja udjela atopičara prema porastu razine edukacije testiranih osoba i to s 32% u onih bez završene srednje škole (OR, 1), na 48,9% (OR, 2,03) u onih sa

završenom srednjom školom, te na 64,1% (OR, 3,79) u onih s završenim bilo kojim oblikom visokoškolskog obrazovanja ($P < 0,00001$ za linearni trend). Linearni trend porasta udjela atopičara i prema mjestu stanovanja počevši od sela i manjeg grada s 42,9% (OR, 1), preko predgrađa i okolice grada Zagreba s 58,5% (OR, 1,88), grada Zagreba s 51,4% (OR, 1,41), primorja s 61% (OR, 2,08), industrijske zone grada Zagreba s 71,4% (OR, 3,33) do sjevernog dijela Zagreba s 90,9% atopičara (OR, 13,33; $P < 0,00001$ za linearni trend).

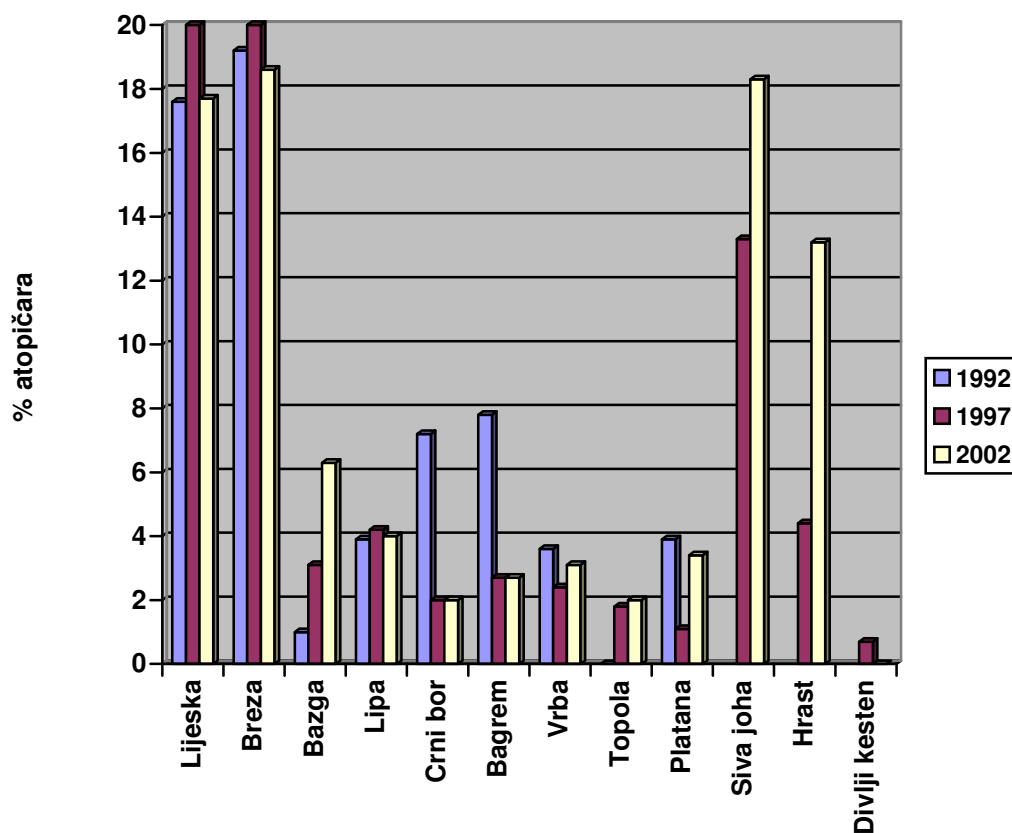
Dob u trenutku testiranja ili petogodišnje razdoblje u kojem su bolesnici testirani nisu bili statistički značajni čimbenici rizika od atopije ($P = 0,738$ i $P = 0,556$). Kada se promatraju rizični čimbenici za senzibilizaciju na pojedine alergene, za grinje kućne prašine izlučeni su desetljeće rođenja (OR, 1,39, 95%-tni CI, 1,28-1,51, $P < 0,0001$) i spol (OR, 0,67, 95%-tni CI, 0,55-0,82, $P = 0,0001$), za pelud stabala, trava i korova desetljeće rođenja (OR, 1,21; 1,62; 1,38; $P < 0,0001$ za sve), spol (OR, 0,66; 0,64; 0,76; $P < 0,008$ za sve), razina edukacije (OR, 1,19; 1,18; 1,17; $P < 0,0001$ za sve) te mjesto stanovanja (OR, 1,23; 1,26; 1,16; $P < 0,05$ za sve). Za senzibilizaciju na životinjsku dlaku izlučeni su kao rizični čimbenici razina edukacije (OR, 1,13, 95%-tni CI, 1,01-1,27, $P = 0,0417$) i mjesto stanovanja (OR, 1,30, 95%-tni CI, 1,03-1,64, $P = 0,0258$, dok je za senzibilizaciju na plijesni izlučeno razdoblje testiranja (OR, 0,45, 95%-tni CI, 0,26-0,77, $P = 0,00324$).

4.3. Senzibilizacija na pojedinačne alergene, pelude stabala, trava i korova u atopičara

4.3.1. Senzibilizacija na pelude stabala

Na grafikonu 5 prikazan je udjel senzibiliziranih atopičara na pojedinačne alergene peluda stabala prema razdobljima testiranja (topola, siva joha, hrast i divlji kesten testirani su samo u dva posljednja razdoblja testiranja, 1997 i 2002).

Iz grafikona 5 je vidljivo da je statistički značajan porast udjela zabilježen za senzibilizaciju na pelud bazge (0,98%, 3,11%, 6,26%, $P=0,00012$ za trend), sivu johu (13,33%, 18,34%, $P<0,00001$ za trend), i hrast (4,44%, 13,2%, $P<0,00001$ za trend). Značajan pad udjela zabilježen je za senzibilizaciju na pelud crnog bora (7,17%, 2%, 2%, $P=0,00045$ za trend), te bagrema (7,82%, 2,67%, 2,68%, $P=0,00137$ za trend). Za alergene peluda lijeske (17,6%, 20%, 17,7%, $P=0,868$ za trend), breze (19,2%, 20%, 18,6%, $P=0,744$ za trend), lipe (3,9%, 4,2%, 4%, $P=0,973$ za trend), vrbe (3,6%, 2,4%, 3,1%, $P=0,827$ za trend), topole (1,8%, 2%, $P=0,686$ za trend), platane (3,9%, 1,1%, 3,4%, $P=0,969$ za trend) i divljeg kestena (0,7%, 0%, $P=0,708$ za trend) nije utvrđena značajna promjena udjela u skupini atopičara tijekom testiranih razdoblja.



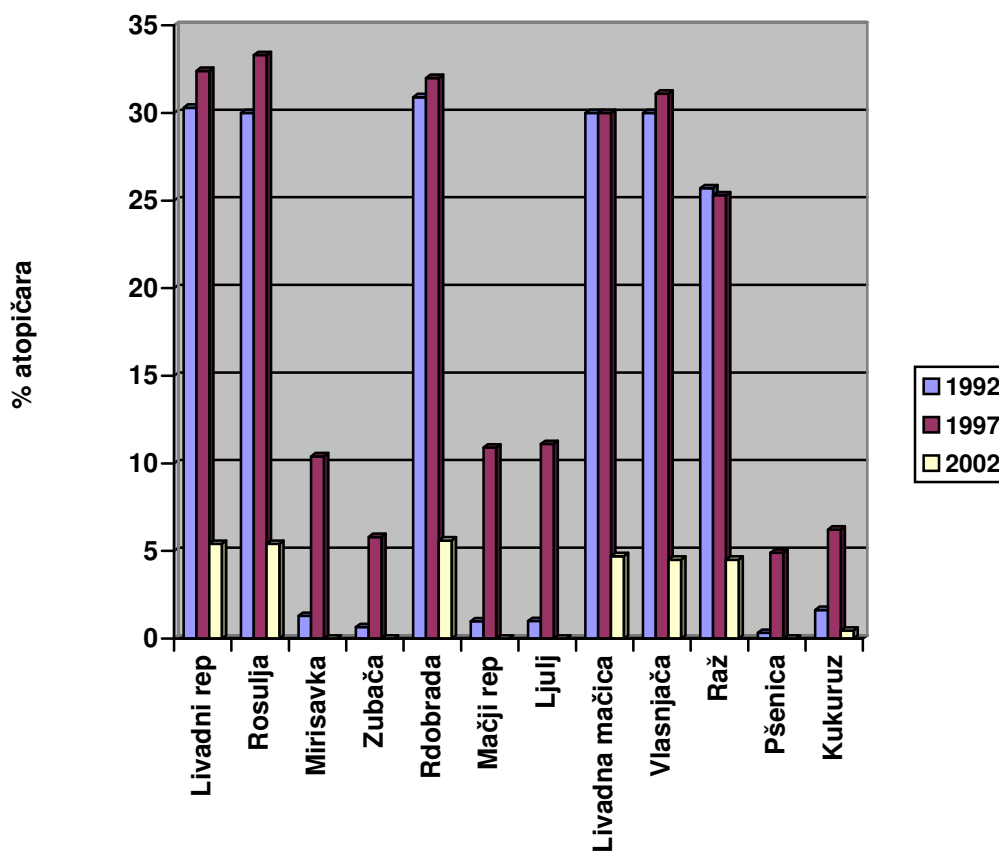
Grafikon 5 Udio senzibiliziranih na pojedinačne pelude stabala u skupinama prema razdobljima testiranja (1992, 1997, 2002) (N=2577); značajan porast udjela zabilježen za senzibilizaciju na pelude bazge ($P=0,00012$), sive joha ($P<0,00001$) i hrasta ($P<0,00001$), a značajan pad udjela za senzibilizaciju na pelude crnog bora ($P=0,00045$) i bagrema ($P=0,00137$).

**Topola, siva joha, hrast i diviji kesten testirani su samo u posljednja dva razdoblja (1997 i 2002).*

4.3.2. Senzibilizacija na pelude trava

Na grafikonu 6 prikazan je udjel senzibiliziranih atopičara na pojedinačne alergene peluda trava prema razdobljima testiranja iako te rezultate treba promatrati u svjetlu činjenice da trave zbog svoje visoke križne reaktivnosti nisu testirane pojedinačno u razdoblju 2002. u slučaju da je test na grupni alergenski pripravak trava bio nedvosmisleno pozitivan.

Iz grafikona 6 je vidljivo da je statistički značajan porast udjela zabilježen za senzibilizaciju na pelude mirisavke (1,30%, 11,44%, $P < 0,00001$ za trend), zubače (0,65%, 5,78%, $P < 0,00001$ za trend), mačjeg repka (0,98%, 10,89%, $P < 0,00001$ za trend), ljulja (0,98%, 11,11%, $P < 0,00001$ za trend), pšenice (0,33%, 4,89%, $P < 0,00001$ za trend), te kukuruza (1,63%, 6,22%, $P < 0,00001$ za trend). Za alergene peluda livadnog repka (30,3%, 32,4%, $P = 0,684$ za trend), rosulje (30%, 33,3%, $P = 0,600$ za trend), rdojade (30,9%, 32%, $P = 0,498$ za trend), livadne mačice (30%, 30%, $P = 0,678$ za trend), vlasnjače (30%, 31,1%, $P = 0,820$ za trend) i raži (25,7%, 25,3%, $P = 0,692$ za trend) nije utvrđena značajna promjena udjela u skupini atopičara tijekom testiranih razdoblja. Također je za alergene livadnog repka, rosulje, rdojade, livadne mačice, vlasnjače i raži utvrđena vrlo visoka unakrsna reaktivnost (OR, 67-409, $P < 0,0001$).



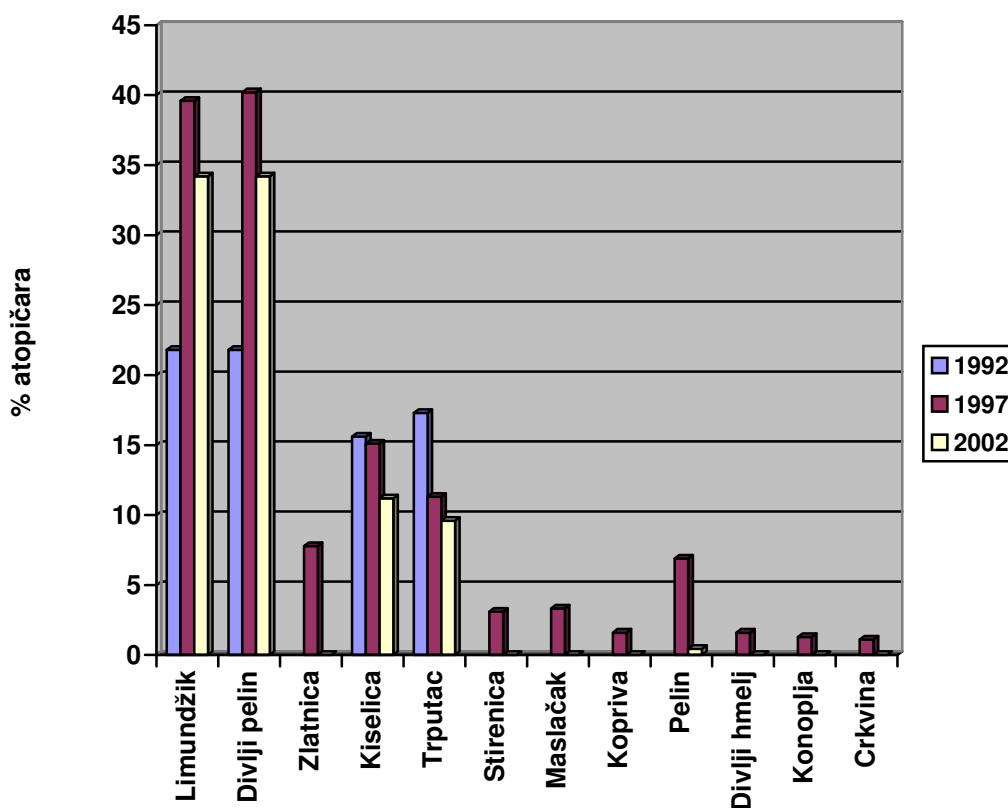
Grafikon 6 Udio senzibiliziranih na pojedinačne pelude trava u skupinama prema razdobljima testiranja (1992, 1997, 2002) (N=2577); značajan porast udjela zabilježen za senzibilizaciju na pelude mirisavke ($P < 0,00001$), zubače ($P < 0,00001$), mačjeg repka ($P < 0,00001$), ljulja ($P < 0,00001$), pšenice ($P < 0,00001$), te kukuruza ($P < 0,00001$).

**U razdoblju 2002 pojedinačni su alergeni trava testirani samo u slučaju da rezultat testiranja na grupni alergenski pripravak trava nije bio nedvosmisleno pozitivan.*

4.3.3. Senzibilizacija na pelude korova

Na grafikonu 7 prikazan je udjel senzibiliziranih atopičara na pojedinačne alergene peluda korova prema razdobljima testiranja (zlatnica, stirenica, maslačak, kopriva, pelin, divlji hmelj, konoplja i crkvina testirani su samo u dva posljednja razdoblja testiranja, 1997 i 2002).

Iz grafikona 7 je vidljivo da je statistički značajan porast udjela zabilježen za senzibilizaciju na pelud limundžika (21,82%, 39,56%, 34,23%, $P=0,00431$ za trend), i divljeg pelina (21,82%, 40,22%, 34,23%, $P=0,00496$ za trend). Statistički značajan pad udjela zabilježen je za zlatnicu (7,78%, 0%, $P<0,00001$ za trend), trputac (17,26%, 11,33%, 9,62%, $P=0,00264$ za trend) i pelin (6,89%, 0,45%, $P<0,00001$ za trend). Za alergen kiselice (15,64%, 15,11%, 11,19%, $P=0,0566$ za trend) utvrđen je pad udjela koji je bio na granici statističke značajnosti. Dinamiku udjela za alergene peluda stirenice (3,1%, 0%, $P=0,253$ za trend), maslačka (3,3%, 0%, $P=0,246$ za trend), koprive (1,6%, 0%, $P=0,306$ za trend), divljeg hmelja (1,6%, 0%, $P=0,567$ za trend), konoplje (1,3%, 0%, $P=0,596$ za trend) i crkvine (1,1%, 0%, $P=0,629$ za trend) u kojih nije utvrđena značajna promjena udjela u skupini atopičara tijekom testiranih razdoblja nije moguće tumačiti zbog malog broja očitovanja i samo dva testirana razdoblja (1997 i 2002).



Grafikon 7 Udjel senzibiliziranih na pojedinačni pelud korova u skupinama prema razdobljima testiranja (1992, 1997, 2002) (N=2577); značajan porast udjela zabilježen za senzibilizaciju na pelud limundžika ($P=0,00431$), i divljeg pelina ($P=0,00496$), a značajan pad udjela zabilježen je za zlatnicu ($P<0,00001$), trputac ($P=0,00264$) i pelin ($P<0,00001$). *Zlatnica, stirenica, maslačak, kopriva, pelin, divlji hmelj, konoplja i crkvina testirani su samo u dva posljednja razdoblja testiranja (1997 i 2002).

Utvrđena je izrazita križna reaktivnost za senzibilizaciju na limundžik i divlji pelin (OR, $>10^6$, osjetljivost, 99,25%; specifičnost, 100%, $P<0,00001$) te slaba za zlatnicu, kiselicu i trputac s limundžikom i divljim pelinom (OR, 6-20,

P<0,00001). Umjerena križna reaktivnost utvrđena je za senzibilizaciju na kiselicu i trputac (OR, 32, P<0,00001).

5. RASPRAVA

Alergijski poremećaji predstavljaju epidemiju XXI. stoljeća. Tijekom posljednjih nekoliko desetljeća zabilježeno je povećanje pojavnosti astme i drugih atopijskih bolesti (alergijskog rinitisa i atopijskog dermatitisa) (104). Astma i ostale alergijske bolesti danas se smatraju jednim od najznačajnijih javnozdravstvenih problema, ponajprije u razvijenim državama. U SAD-u otprilike 10 milijuna odraslih i skoro 5 milijuna djece boluje od astme (188). Međutim, s obzirom na pretpostavljeni veliki broj čimbenika koji utječu na pobol od alergijskih poremećaja, teško je prikupiti dokaze o stvarnim promjenama u njihovoj pojavnosti. Na primjer, očiti porast učestalosti alergijskih poremećaja može biti uzrokovan boljom društvenom i profesionalnom osviještenosti o tim stanjima. Spoznaje o patofiziologiji tih poremećaja su svakim danom jasnije, pa u tom smislu i dijagnostika obuhvaća reakcije u sve ranijoj, klinički latentnoj fazi bolesti (189). Također zbog dostupnije zdravstvene zaštite u smislu prirasta broja zdravstvenih ustanova koje obavljaju alergološka ispitivanja, sve je više pojedinaca koji se javljaju na alergološku obradu (190).

Ova je studija stoga provedena u istoj ustanovi kojoj gravitira ista populacija (Zagreb i okolica Zagreba s oko milijun stanovnika) u posljednjih petnaestak godina. Tijekom tih petnaestak godina (1991–2004. god.) klinička alergološka praksa u samoj ustanovi nije se bitno mijenjala provodili su je isti kliničari korištenjem istih metoda u dijagnostici alergijskih bolesti. Stoga je za očekivati da su čimbenici koji su vezani uz promjenu kliničke prakse zapravo

konstantni u ispitivanom razdoblju. No značajno se povećao broj javljanja u ambulantu tijekom navedenog razdoblja (s 318 godišnje u periodu 1991.-1994. god. na 568 godišnje u periodu 2000.-2004. god.) novoregistriranih alergološki obrađivanih pacijenata.

Ova studija se temelji na petnaestogodišnjem periodu istraživanja koje je podijeljeno na tri jednakovrijedna razdoblja od kojih svako obuhvaća po pet godina. Iako se čini da je za epidemiološko istraživanje koje ispituje promjenu pojavnosti kroničnih bolesti takav period često uzak za dobivanje konkretnih rezultata, promatranjem rezultata ostalih studija iz tog područja vidi se da je period dovoljno dug kako bi se utvrdile statistički značajne promjene (191). Valja uzeti u obzir da je populacija Republike Hrvatske relativno mala (oko 4,4 milijuna stanovnika) u odnosu na brojnost stanovništva u ostalim europskim državama te da je za očekivati da apsolutni broj oboljelih od alergijskih poremećaja bude značajno manji u odnosu na sličnu populaciju u drugim zemljama, obuhvaćena populacija od 2577 bolesnika pokazala se dovoljno velikom.

Iako se ne radi o slučajnom uzorku iz kojega je gotovo podjednak broj bolesnika isključen, zbog nedostatka ključnih podataka o bolesti u njihovim zdravstvenim kartonima, veličine skupina ($n=794$, $n=814$ i $n=969$; za skupine 1992, 1997 i 2002 susljedno) bile su podjednake za pojedina 5-godišnja ispitivana razdoblja. Populacija uključena u studiju je gotovo podjednako zahvaćala muške i ženske ispitanike (žene 46,7%, 56,9% i 59,6% ; za skupine 1992, 1997 i 2002 susljedno), te usporedive dobne skupine širokog raspona dobi (15-81 godinu, 15-78 godina, 17-89 godina; za skupine 1992,

1997 i 2002 susljedno) te time je omogućen dobar uvid u eventualne promjene atopijskih bolesti i senzibilizacije uz odgovarajuća postojeća ograničenja u interpretaciji dobivenih rezultata. Razlike u prosječnoj dobi među ispitivanim skupinama su statistički značajne ($P < 0,001$), ali klinički nisu relevantne (prosječna dob - 42,1, 39,1 i 42,9 godina; za skupine 1992, 1997 i 2002 susljedno).

Iz rezultata je vidljivo da je udio žena i ispitanika s višom razinom edukacije u ispitivanim skupinama statistički značajno rastao prema 2004. godini ($P < 0,001$ za oba) što može predstavljati trend povećane zabrinutosti žena za svoje zdravlje odnosno bolje educiranosti o alergijskim bolestima osoba više razine edukacije, ali može govoriti u prilog promjena u spolnoj raspodjeli atopijskih bolesti odnosno u prilog promjena raspodjele edukacijske razine tijekom ispitivanog petnaestogodišnjeg razdoblja.

Također je iz tablice 1 vidljivo da postoje statistički značajne razlike za raspodjelu povišenog ukupnog IgE ($P = 0,014$) te raspodjelu simptoma alergijske bolesti ($P < 0,001$) uz značajni pomak prema blažim simptomima (manji udio simptoma donjeg dišnog sustava [86,8% na 72,1%], a veći udio simptoma gornjeg dišnog sustava [11,1% na 25,5%], posebice povremenih [6,3% na 15,2%]). Promjena u raspodjeli povišenog ukupnog IgE uvjetovana je razlikom u dobnoj i spolnoj raspodjeli među ispitivanim skupinama ($P < 0,001$ za oba čimbenika). Svako desetljeće starosti smanjuje šansu za 17% (OR 0,83), a ženski spol za dodatnih 36% (OR 0,64) da će osoba imati povišeni ukupni IgE (> 125 kU/L). Rezultati ove studije su sukladni s rezultatima drugih autora koji su također pokazali da u odrasle populacije

razina ukupnog IgE pada s dobi (192), a Jarvis (193) je u svom istraživanju pokazao da su muškarci u dobi od 20-44 godine imali viši ukupni IgE nego žene iste dobi.

Prvi korak u istraživanju atopijskog poremećaja je otkrivanje postojanja alergijske preosjetljivost na više načina (kožni test, specifična IgE protutijela). Važnost potonjih su istraživali Schoefer i sur. (189) putem izračuna prediktivnosti alergijske preosjetljivosti na pojavost simptoma alergijskih bolesti. Navedena skupina je istraživala odraslu populaciju tijekom desetogodišnjeg razdoblja. Analizirani su specifični IgE (na pelud trava i breze, grinje, epitel mačke i *Cladosporium*) u 4178 odrasle osobe, te susljednih 2656 koji su ponovno pregledani 2004/05. godine. Rezultati su pokazali da je alergijska preosjetljivost bila važan predviđač za pojavost alergijskog rinitisa (OR 7,95; 95% CI, 4,64-13,62) i astme (OR 1,82; 95% CI, 1,29-2,57). Prisutnost specifičnih IgE protutijela na vanjske alergene (pelud trava i breze) bila je povezana s alergijskim rinitisom, a na unutrašnje alergene (grinje i epitel mačke) uz astmu, dok za atopijski dermatitis nije utvrđen specifični IgE koji bi bio glavni predviđač.

Studija Hetmana (194) je oblikovana kako bi se odredile IgE vrijednosti u različitim alergijskim bolestima i kod zdravih ispitanika. Geometrijska sredina IgE u kontrolnoj skupini je bila 41 IU/mL (raspon 15 - 111 IU/mL) a u atopijskoj grupi 142 IU/mL (raspon 36-556 IU/mL). Najviše vrijednosti su nađene u bolesnika s astmom i alergijskim rinitisom i atopijskim dermatitisom te astmom i atopijskim dermatitisom. Najniže vrijednosti su bile kod bolesnika s urtikarijom. IgE je bio značajno viši kod muškaraca i to osobito u grupi od

21-40 godina i iznad 60 godina. Postojala je korelacija između razine IgE i broja pozitivnih kožnih testova.

Posljednje određivanje referentnih vrijednosti za IgE je bilo 1981. godine. Od tada je primijećen porast učestalosti astme i rinitisa u zemljama sa zapadnjačkim stilom života. Cilj studije Camposa i suradnika (195) je bio obnoviti referentne vrijednosti za ukupni IgE u odrasloj populaciji. Podatci su potvrdili valjanost referentnih vrijednosti prikupljenih 1981. godine. Geometrijska sredina ukupnog IgE kod zdrave populacije je bila 46,65 kU/L (95% CI, 15,5-77,8) u odnosu na 204,29 kU/L (95% CI, 93,3-515) kod alergičara.

Prethodno citirani podatci u svezi razine IgE sukladni su s podacima ove studije pokazujući da usprkos povećanju udjela senzibiliziranih nije došlo do promjene razina ukupnog IgE u senzibiliziranih osoba te je moguće da su te razine u senzibiliziranih osoba već ranije dosegle svoj genetski potencijal.

U svim je skupinama utvrđen visoki udio senzibiliziranih osoba (38,7%, 55,3% i 46,1%; za skupine 1992, 1997 i 2002 susljedno) što je u skladu s očekivanjima jer su bolesnici i upućeni na alergološku obradu u ambulantu u Klinici Jordanovac zbog respiratornih tegoba s mogućom alergijskom etiologijom (visoka prijetestna vjerojatnost za pozitivnu alergijsku senzibilizaciju). Uz to je utvrđena statistički značajna promjena udjela senzibiliziranih na različite vrste alergena većinom uvjetovana statistički značajnim promjenama udjela senzibilizacije u žena (na grinje, pelud stabala, pelud trava te plijesni). Na ostale je alergene (pelud korova i životinjske dlake) statistička značajnost utvrđena za oba spola. Muški je spol u okviru

multivarijatne logističke regresije potvrđen i kao značajni nezavisni rizični čimbenik za atopiju u okviru ove studije (OR 1,67) povećavajući tako rizik za atopiju u muškaraca za 67% u odnosu na žene.

Podatci iz literature pokazuju slične rezultate u djece gdje više dječaka oboli od astme (196). No ima i suprotnih rezultata koji ukazuju da je astma češća u žena u odnosu na muškarce (197). Nadalje, zabilježeno je više smrtnih ishoda od astme u žena, te se na njih odnosi 65% sveukupnih smrtnih ishoda zbog astme (198). Najveći stupanj smrtnosti zabilježen je kod afroamerikanki, skoro 2,5 puta veći nego kod bijelkinja (199). Huurre je u svojoj studiji (200) procjenjivao pojavnost astme i alergijskog rinitisa od rođenja do rane odrasle dobi.

Također je procjenjivana učestalost tih bolesti u dobi od 16, 22 i 32 godine. Učestalost astme od 16. godine do 32. godine se promijenila s 3 % na 5% (muškarci s 3,3% na 4,9%; žene s 2,7% na 5,1%); a za alergijski rinitis sa 17,5% na 26,0% (muškarci s 18,7% na 27,8%; žene sa 16,2% na 24,5%). Sveukupna pojavnost astme je bila otprilike 2,1 novih slučajeva godišnje na 1000 osoba-godina (95% CI, 1,6-2,8). Postojala je tendencija veće pojavnosti astme kod dječaka prije 16. godine, a spolna razlika se promijenila u periodu od 17. do 22. godine. U ranoj odrasloj dobi (od 23. do 32. godine), pojavnost je bila podjednaka za oba spola. Pojavnost alergijskog rinitisa kod muškaraca je bila 13,4 na 1000 osoba u ispitivanim godinama (95% CI, 11,8-14,8), neznatno više nego kod žena, 11,4 (95% CI, 10,1-12,8).

Slična je pojavnost (veća u muškaraca) vidljiva u ovoj studiji osim što se ovdje bolesnici više javljaju zbog smetnji vezanih uz donji dišni sustav (uz

astmu, otprilike 80%), ali udio bolesnika sa smetnjama gornjeg dišnog sustava (uz rinitis, otprilike 20%) raste kroz praćeni petnaestogodišnji interval. To ne treba čuditi jer simptomi donjeg dišnog sustava značajno više brinu bolesnike te se oni zbog njih i češće javljaju liječniku što potvrđuje i rad Francillona i suradnika (190).

Govaere (201) je napravio studiju na 2021 belgijskom školarcu u dobi od 3,4 do 14,8 godina. Rezultati su pokazali da sveukupna osjetljivost i osjetljivost na grinju, pelude trava i stabala je značajno rasla s dobi. Muški spol je bio skloniji preosjetljivosti (prilagođeni OR 2,0; 98% CI, 1,6-2,4). Nakon osme godine života muška predominacija je ostala, ali je zabilježen značajni porast preosjetljivosti kod ženske populacije. Ti podatci pokazuju značajan porast učestalosti s dobi i značajno smanjenje omjera muški/ženski spol u senzibilizaciji nakon osme godine, iako je još uvijek bila prisutna muška predominacija.

Poznato je da stupanj obrazovanja pojedinca utječe na pobol od astme, međutim mehanizmi ove povezanosti nisu poznati. Studija Cakmaka i suradnika (202) je proučavala povezanost između hospitalizacije zbog astme i dnevne koncentracije peluda u deset većih kanadskih gradova. Rezultati studije su pokazali da postoji povezanost između aeroalergena i hospitalizacije zbog astme u grupi s najnižim, ali ne i u grupi s najvišim stupnjem obrazovanja. Također studija je pokazala da su muškarci u mlađoj dobnoj skupini osjetljiviji na aeroalergene što se reflektira češćim hospitalizacijama zbog astme. Slični rezultati su dobiveni i u studiji učinjenoj od strane Ellison-Loschmann (203) i suradnika. Ta studija je istraživala

povezanost između socioekonomskog statusa i učestalosti i pojavnosti astme i kroničnog bronhitisa korištenjem podataka iz studije European Community Respiratory Health Survey. Učestalost i pojavnost astme bez atopije su bili povezani s nižim stupnjem edukacije.

Ne ima i studija koje pokazuju oprečnu vrstu povezanosti između atopije i stupnja edukacije. Provedena jedanaestogodišnja studija (204) na 2819 ispitanika u dobi od 15 do 70 godina u zapadnoj Norveškoj pokazala je pojavnosti respiratornih simptoma koje su se smanjivale s porastom razine obrazovanja. Kumulativna pojavnost astme je bila 5,3%, 4,1% i 1,8% za osobe s primarnim stupnjem edukacije, sekundarnim stupnjem i fakultetskim obrazovanjem. U zaključku, ljudi s nižim stupnjem edukacije su imali veći rizik od razvoja astme i respiratornih tegoba.

Naši rezultati pokazuju da je najveći udio bolesnika s alergijom u osoba koje se javljaju liječniku zbog respiratornih simptoma u skupini 20-godišnjaka (72,3%) te da se taj udio smanjuje u starije populacije na 16,9% u 80-godišnjaka. Slični su podatci poznati i iz drugih studija koje su se bavile razlozima za javljanje liječniku u skupini atopičara. Alergije se pojavljuju u svim dobnim grupama, dok većina studija pokazuje da su najčešće zahvaćeni ljudi u dvadesetim godinama života. Slični podatci o porastu alergijskih poremećaja kod sve mlađe odrasle populacije već su objavljeni. Tako je Soti (205) objavio da je kod bolesnika u dobi od 19 do 29 godina prosjek pojavnosti alergije bio 135 slučajeva na godinu; dobna skupina od 30 do 60 godina imala je pojavnost od 89 slučajeva godišnje, a dobna skupina od

60 do 80 godina imala je prosječnu pojavnost od 24 slučaja godišnje (omjer stopa 5,6) što je usporedivo s našim podacima (OR 6,4).

Jedno od objašnjenja porasta pojavnosti alergijskih poremećaja bi mogao biti veća procijepljenost populacije. Naime, predloženo je da cijepljenje može doprinijeti razvoju alergijske bolesti smanjujući kliničke infekcije u djetinstvu ili putem neposrednog IgE-poticajućeg učinka cjepiva. Dokaz potencijalne uloge imunizacije u razvoju alergijske bolesti je nepotpun. Nekoliko je studija potvrdilo povezanost između cijepljenja i astme. Tim istraživača s Novog Zelanda je pratio 1265 djece rođenih 1977. godine. Od djece koja su bila cijepljena 23 % ih je imalo epizode astmatskog napadaja. Ukupno 23 djece nije primilo DTP cjepivo i niti jedan od njih nije razvio astmu (206). Studija provedena u Velikoj Britaniji je dobila slične rezultate o povezanosti astme i cjepiva protiv hripavca (207). Međutim, postoje i studije koje ne podržavaju takav stav. Iz Roostove (208) studije moglo bi se zaključiti da izloženost MMR-cjepivu ili prirodnoj MMR-infekciji u djetinstvu ne povećava rizik za preosjetljivost na česte alergene kao i na alergijske respiratorne bolesti. Obzirom da je procijepljenost naše populacije izrazito visoka već više od pedesetak godina linearni trend povećanja učestalosti atopije koji se zamijetio u ovom ispitivanju ne bi bilo moguće povezati sa stopom procijepljenosti.

U Dornerovoj studiji (209) uočena učestalost alergija kod populacije iz Beča je bila 27,6% za muškarce i 32,2% za žene i godinu dana prije 19,6% za muškarce i 22,4% za žene. Ljudi s višim stupnjem obrazovanja kao i oni koji žive u gradskim područjima su češće zahvaćeni u odnosu na ljude s

nižim socio-ekonomskim statusom i u seoskim područjima. U Austriji je primijećen dvostruki porast učestalosti alergijskog rinitisa, 3,6-struki porast astme i 4,6-struki porast atopijskog ekcema, određenog tijekom regrutiranja vojnika u periodu između 1986. i 2003/04. godine.

Podatci ovog rada su osim za spolnu raspodjelu u skladu s navedenima iz Dornerove studije (209) jer je uočen porast atopije u mlađim dobnim skupinama uz povećani rizik u onih s višom razinom edukacije (u nas to znači i viši socio-ekonomski status) te najniži rizik od atopije u stanovnika sela. Iznenaduje najviši rizik (OR 13,33) od atopije u onih koji stanuju u sjevernom dijelu Zagreba (podsljemenska zona) koji je viši i od onog u industrijskoj zoni (OR 3,33). Jedan od mogućih razloga mogao bi biti mali broj pacijenata iz te regije, ali i činjenica da je izloženost peludu visoka u području u kojem postoji i relativno visoko zagađenje zraka cestovnim prometom što može potencirati razvoj senzibilizacije te potaknuti njene simptome.

Cilj Dottorinijeve studije (210) bio je ocijeniti longitudinalno kožnu reaktivnost na najčešće aeroalergene i alergijske simptome u urbanoj populaciji u centralnoj Italiji s niskom razinom zagađenja zraka. U periodu od 1998-1999. godine, u studiju je bilo uključeno 788 ispitanika. Ti isti ispitanici su sudjelovali u prijašnjoj epidemiološkoj studiji izvedenoj 1984.-1985. godine, kada im je dob bila između 14 i 64 godina. Rezultati su pokazali da je 24,9% ispitanika imalo pozitivan kožni test na najmanje jedan alergen, dok je u prijašnjoj studiji taj udio iznosio 18,1%. Porast kožne reaktivnosti između dva perioda je bio statistički značajan te je većinom opažen kod ispitanika

mlađih od 40 godina. Najveći porast je zabilježen za alergen *Dermatophagoides pteronyssinus*. Također je zabilježen porast broja ispitanika koji su se žalili na simptome alergijskog poremećaja, od 341 (43,3%) na 380 (48,2%). Međutim, povećanje je bilo značajno samo kod ispitanika koji su imali pozitivnu povezanost između simptoma alergije i reaktivnosti kožnog testa te je bio veći za rinokonjunktivitis nego za simptome vezane uz astmu. Za razliku od Dottorinijeve studije u ovom radu zapaženo je smanjenje učestalosti senzibilizacije na grinje uz povećanje učestalosti senzibilizacije na pelude, posebice korova.

Fasce (211) je istraživao prirodni tijek senzibilizacije kod 340 djece koja su se javila zbog simptoma astme. Studija je pokazala da je senzibilizacija česta pojava u djece s astmom, te da višestruka senzibilizacija predstavlja prirodan tijek alergije.

Brojne studije su izvijestile o vezi između kontakta s kućnim ljubimcima i smanjenog rizika od astme i alergija (157,158,160). Predloženo je da je taj „protektivni učinak ljubimaca“ rezultat modificiranog odgovora Th2 limfocita, ili zbog povećane količine bakterija u domovima koji drže ljubimce. Rezultati Waserove studije (212) su pokazali da je kontakt s psima inverzno povezan s dijagnozom rinitisa, astme kao i preosjetljivosti na alergen mačje dlake i pelud trava. Za rani i trenutni kontakt s mačkama je pokazano da smanjuje rizik od wheezinga i preosjetljivosti na pelud trava.

U drugoj studiji je pokazano da je učestalost astme, rinitisa i kožne alergije značajno češća u obiteljima sa životinjama nego u onima koje nisu držale kućne ljubimce (213).

Kako u ovom radu nije bilo dovoljno podataka o držanju kućnih ljubimaca nije niti bilo moguće poređenje s navedenim studijama, ali u prilog higijenskoj teoriji mogao bi govoriti podatak da je najniži rizik za atopiju u ispitanika obuhvaćenih ovim radom bio u stanovnika sela i manjeg grada (OR 0,71 u odnosu na grad Zagreb).

Povećana mobilnost Europljana je vodila ka potrebi za prikazivanjem izloženosti sezonskim inhalacijskim alergenima tijekom putovanja. Tijekom posljednjih desetak godina, aeropalinologijske i alergološke studije su naglasile potrebu za tim istraživanjem tako da sada široke međunarodne mreže pružaju redovite bioprognoze o polinaciji. Europa je geografski složen kontinent sa širokim rasponom klima i vegetacija. Posljedično tome, kalendari polinacije se razlikuju od jednog do drugog područja. Pelud trave je daleko najčešći uzrok polinoze u Europi. U sjevernoj Europi, pelud breze je najveći uzrok tog poremećaja. Klinički i kulturalni čimbenici pokazuju da se mapa polinacije također mijenja kao rezultat kulturoloških čimbenika (npr. uvoz bilja za oplemenjivanje parkova i zasijavanje velikih poljoprivrednih površina industrijskim kulturama) kao i češćim međunarodnim putovanjima.

U Stevensovoj studiji (214) cilj je bio ocijeniti relativnu učestalost preosjetljivosti na četiri česta inhalacijska alergena u dvije atopijske populacije koje su imale astmu i/ili rinitis. Jedna je bila istraživana u periodu od 1975. do 1979. godine, a druga populacija je ocjenjivana između 1992. i 1995. godine. U bolesnika koji su imali respiratornu alergiju učestalost preosjetljivosti na pelud breze je značajno porasla sa 13% na 34%. Nasuprot tome, učestalost preosjetljivosti na grinje kućne prašine, pelude trava i

korova je ostao isti. Porast nije bio povezan s porastom broja peludnih zrnaca breze. U istraživanju ovog rada u sličnom vremenskom razdoblju od petnaestak godina utvrđena slična promjena za senzibilizaciju na grinje, dok s druge strane utvrđen je porast senzibilizacije na pelud korova, posebice ambrozije što bi moglo biti povezano s porastom broja peludnih zrnaca tijekom sezone polinacije u kontinentalnom dijelu Hrvatske što je posljedica njenog brzog širenja.

Naglašeno je već da je alergija vezana osim uz naslijeđe i uz izloženost vanjskim utjecajima. Godinama se ističe da je njen porast dug industrijalizaciji i sve višem općem standardu (127,131,132,133,215,216). Povezanost između zagađivača zraka i atopije se može proučavati unutar tri različita okružja. *In vitro* izloženost peluda zagađivačima zraka potiče morfološke promjene i izgleda da olakšava izlaz alergena iz zrnca peluda (217). Na životinjskom modelu, zagađivači zraka, osobito čestice ispušnih plinova, mogu potaknuti IgE odgovor (218). Epidemiološka istraživanja također pokazuju da zagađivači zraka potiču simptome kod bolesnika (219). Nasuprot tome, o mogućnosti zagađivača zraka da mogu ili ne mogu potaknuti *de novo* alergijske bolesti se još uvijek raspravlja. Neka istraživanja predlažu da zagađivači zraka, osobito čestice dizelskih ispušnih plinova, mogu potaknuti alergijsku preosjetljivost i razvoj atopijskih bolesti (218).

U domaćinstvima, ostali zagađivači mogu biti uključeni: hlapljivi organski spojevi imaju proupalne osobine i potiču T-staničnu senzibilizaciju. Često komentirana povezanost između pasivnog izlaganja duhanskom dimu u domu ili na radnom mjestu i atopijske preosjetljivosti pokazuje diskordantne

rezultate (220). Veliki je broj različitih čimbenika koji mogu potaknuti razvoj alergijske bolesti u i razlikuju se od osobe do osobe te stoga je vrlo teško proučavati izolirano neke pojave vezano uz izloženost pojedinačnom čimbeniku rizika.

Nekako se čini da naši rezultati odražavaju sliku višestrukih čimbenika rizika za razvoj atopijske bolesti te uključuju niži rizik u osoba koje su izložene većem infektivnom opterećenju (žive na selu) uz istovremeno manje zagađenje zraka, te viši rizik u osoba s višim socioekonomskim statusom koji (mlađi) žive u značajno više industrijaliziranom okolišu uz viši rizik u onih koji su izloženi višem stupnju zagađenja prometom (gradsko stanovništvo, industrijske zone, podsljemenska zona).

Što se tiče mjesta stanovanja, Bibi i sur. (221) su napravili istraživanje u kojem su pokazali da alergijski odgovor mjeren sa SPT-om je značajno češći kod djece astmatičara iz gradskih područja u odnosu na seoska mjesta, iako su oba mjesta bila blizu jedan drugom. Nadalje, djeca astmatičari koja su živjela u gradu su pokazala jači alergijski odgovor na unutrašnje i vanjske alergene. Alergijski odgovor u djece ima smjer porasta s povećanjem životne dobi i u urbanim i ruralnim sredinama. Slično istraživanje napravio je i Krawczyk (222) u kojem je cilj bio ocijeniti imunološke i kliničke parametre u bolesnika s astmom iz seoskih i gradskih područja u istočnom dijelu Poljske. Značajni poremećaji u respiratornim parametrima nađeni su u 23% bolesnika koji su živjeli u gradu i 50% pojedinaca iz seoskih područja. Razina specifičnog IgE na pelud trava je bila suprotno tome značajno viša u

gradskog stanovništva, dok je razina specifičnog IgE na grinju kućne prašine bila slična u obje grupe.

Promatranje djece koja su odrasla u seoskom okruženju, one koja su pohađala kolektiv i one koja imaju starije rođake vodilo je ka hipotezi da bi izloženost infekciji mogla biti zaštitna u razvoju alergije (higijenska hipoteza). Time je stvorena mogućnost za manipulaciju okolišnim čimbenicima u pokušaju da se zaustavi trend rasta učestalosti astme i ostalih alergijskih poremećaja. Eduard i suradnici (223) su objavili da je učestalost astme bila 4,0% u poljodjelaca, 5,7% u seoske populacije te 7,6% u gradske populacije. Najjači predviđač za atopiju u seoskih ispitanika je bio redoviti kontakt sa životinjama na selu (224). Cilj drugog istraživanja (225) je bio analizirati povezanost života na selu, pozitivnog kožnog testa i IgE-a kod odrasle populacije uzimajući u obzir različite načine izloženosti tijekom života. Studija je uključila 805 odraslih pojedinaca iz EGEA studije (*Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma*). Rezultati su pokazali da život na selu štiti od astme i alergije u odrasloj dobi.

Sve veća urbanizacija i smanjenje broja farmera u južnoj Njemačkoj bi mogao biti povezan s porastom učestalosti alergijskih bolesti. U Filipiakovoj studiji (226) kod usporedbe seoske populacije sa gradskom, gradska je imala povećan rizik za alergijski rinitis (OR = 1,5; 95% CI, 1,2-1,9), atopijsku preosjetljivost (OR = 1,2; 95% CI, 1,0-1,4) i preosjetljivost na pelud (OR = 1,5; 95% CI, 1,2-1,9). Nije bilo razlike u riziku od astme (OR = 1,0; 95% CI, 0,6-1,6), a smanjen rizik je bio za preosjetljivost na grinju kućne prašine (OR = 0,8; 95% CI, 0,7-1,0). Stanovnici prigradskih naselja se nisu razlikovali od

gradskog stanovništva. Alergijski rinitis uzrokovan preosjetljivošću na pelud je bio 2,5 puta veći kod gradskog u odnosu na seosko stanovništvo (95% CI, 1,8-3,6). Vrlo slične rezultate čak i što se tiče izlučenih omjera rizika od atopije utvrdili smo i u našoj studiji. Posebice je interesantno zapažanje da se podudaraju i rezultati dobiveni za prigradsko stanovništvo grada Zagreba.

Kang i suradnici (227) su istraživali klinička obilježja i aeroalergenske preosjetljivosti u 592 stanovnika Chicaga s astmom. Aeroalergenska preosjetljivost je primijećena u 85% ispitanika. Preosjetljivost na grinju kućne prašine je bila najčešća (76%), nakon čega je slijedila preosjetljivost na žohare (48%), ambroziju (45%), ostale korove (42%), dlaku mačke (40%). 20% ispitanika je bilo osjetljivo samo na unutrašnje alergene, dok je 4% bilo preosjetljivo samo na vanjske alergene.

Pojavnost i težina alergijskog rinokonjuktivitisa i astme korelira s koncentracijom peluda u zraku. U posljednjih nekoliko godina opažen je porast ljudi preosjetljivih na pelud u Osječko-Baranjskoj županiji. To korelira s izloženosti korovu i s porastom koncentracije peluda u zraku (228). Naši su rezultati podudarni s onima utvrđenim u Osječko-baranjskoj županiji te pokazuju povećanje senzibilizacije na pelud korova uz istovremeni porast koncentracije peluda ambrozije na području grada Zagreba i okolice (68).

U našoj državi Cvitanović i sur. (229) su istraživali preosjetljivost na ambroziju na bolesnicima koji su živjeli u južnim dijelovima Hrvatske u mediteranskoj klimi. Rezultati su pokazali značajan broj bolesnika (56/120, 47%) koji su potražili medicinsku pomoć zbog alergijskih simptoma u kasno ljeto i ranu jesen jer su bili preosjetljivi na *Ambrosia elatior* što pokazuje da

navedeni alergen postaje značajan i u područjima gdje do sada to nije bio. Jedan od dodatnih razloga za razvoj simptoma na ambroziju u tom području mogla bi biti i križna reaktivnost na korove potvrđena u ovom ispitivanju zbog izrazitog značaja alergena crkvine (korov) u tom podneblju.

U području oko Lyona u Francuskoj koncentracija peluda je porasla od nekoliko stotina zrnaca tijekom 1987. godine do 1200 zrnaca/m³ u 2000. god. (230). Također broj dana s koncentracijom peluda dovoljno visokom da uzrokuje simptome alergije kod preosjetljivih osoba se povećao od 10 dana u 1987. godini na 30 dana u 2002. godini.

Ambrozija je treća po redu najčešća vrsta peluda koji se javlja u zraku Zagreba i okolice. Od ukupno izbrojanih peludnih zrnaca na nju otpada 2002. god. 14,3% a 17,7% u 2003. godini (68). Ti podatci dodatno govore u prilog ekspanzivnom širenju izrazito agresivnog alergena, što može biti podloga povećanju udjela senzibiliziranih osoba (12) kako na ambroziju tako i na pelud korova koji su pokazali umjerenu do izrazito visoku križnu reaktivnost u senzibiliziranih osoba u ovoj studiji.

Na temelju podataka ove studije vidljivo je da veliki broj čimbenika osim genetske predispozicije i izloženosti samom alergenu utječe na stopu senzibilizacije i pojavu simptoma. Uza sve nedostatke ove studije koji su prvenstveno temeljeni na selekcijskoj pristranosti na više razina (bolesnici su trijažirani na razini primarne i sekundarne zdravstvene zaštite) te je zbog nepotpunosti podataka u njihovim zdravstvenim kartonima izgubljeno još oko 60% pacijenata inicijalnog uzorka, podatci dobiveni ovom studijom svejedno

su vrlo ilustrativni te su u velikom broju segmenata sukladni do sada provedenim istraživanjima u drugim zemljama odnosno na globalnoj razini.

Iz rezultata ovog istraživanja vidljivi su vodeći čimbenici važni u pojavnosti senzibilizacije i simptoma na vodeće aeroalergene poznati iz dosadašnje literature (dob, spol, mjesto stanovanja, izloženost zagađenju zraka i infektivnim agensima, socioekonomski status), ali su vidljive i neke posebnosti vezane uz socioekonomski razvoj naše zemlje te klimatsko-geografsko okruženje u kojem je istraživanje provedeno. Dobiveni rezultati predstavljaju značajan doprinos našim znanjima iz područja alergologije, ali zbog metodoloških nedostataka zahtijevaju i potvrdu koju je potrebno osigurati kroz dobro dizajnirane i provedene epidemiološke studije presjeka kroz populaciju te longitudinalne studije kohorti. Kako alergijske bolesti imaju i velik socioekonomski značaj za očekivati je da će za provođenje istih radi razvoja učinkovitih strategija prevencije biti zainteresirani i odgovorni za stvaranje i provođenje zdravstvenih mjera u Republici Hrvatskoj.

6. ZAKLJUČCI

Sukladno postavljenim hipotezama i ciljevima, a na temelju dobivenih rezultata može se zaključiti:

1. Utvrđen je statistički značajan porast udjela senzibiliziranih osoba koje se javljaju na alergološku obradu zbog respiratornih simptoma sugestivnih na alergijsku bolest u proučavanom petnaestogodišnjem razdoblju (s 38,7 na 46,1%; $P < 0,001$) u populaciji koja gravitira Klinici za plućne bolesti Jordanovac (Zagreb i okolica) s oko milijun stanovnika. Dob u trenutku testiranja ili petogodišnje razdoblje u kojem su bolesnici testirani nisu bili statistički značajni čimbenici rizika od atopije ($P = 0,738$ i $P = 0,556$).

2. Udio atopičara statistički značajno raste s desetljećem rođenja (OR za svako desetljeće 1,43; $P < 0,001$), s razinom edukacije (OR za stupanj edukacije 1,08; $P = 0,006$) te mjestom stanovanja (OR za sjeverni dio Zagreba/selo, manji grad 13,33; $P < 0,001$). Također je utvrđeno da ženski spol predstavlja statistički značajno manji rizik za atopijski status (OR 0,60; $P < 0,001$).

3. Kao rizični čimbenici za senzibilizaciju na pelude stabala, trava i korova utvrđeni su desetljeće rođenja (OR, 1,21; 1,62; 1,38; $P < 0,0001$ za sve), spol (OR, 0,66; 0,64; 0,76; $P < 0,008$ za sve), razina edukacije (OR, 1,19; 1,18;

1,17; $P < 0,0001$ za sve) te mjesto stanovanja (OR, 1,23; 1,26; 1,16; $P < 0,05$ za sve).

4. Utvrđeno je da od senzibiliziranih osoba udio preosjetljivih na pelud statistički značajno raste od perioda 1991.-1994. prema periodu 2000.-2004. godine (sa 64,8% na 77,6%; $P < 0,001$ za trend) uz značajan porast udjela senzibiliziranih na pelude korova (s 43,7% na 55,7%; $P = 0,002$ za trend) dok se udio senzibiliziranih na druge dvije grupe peluda (trava i stabala) nije statistički značajno povećavao (trave, s 46,3% na 45,4%; $P = 0,972$ za trend; stabla, s 33,9% na 38%; $P = 0,131$ za trend). Utvrđen je statistički značajan pad udjela senzibiliziranih osoba na grinje (sa 63,2% na 45,9%; $P < 0,001$ za trend).

5. Statistički značajan porast udjela zabilježen je za senzibilizaciju na pelud bazge, sivu johu i hrast ($P < 0,001$ za sve). Značajan pad udjela zabilježen je za senzibilizaciju na pelud crnog bora i bagrema ($P < 0,002$ za oba). Za alergene peluda lijeske, breze, lipe, vrbe, topole, platane i divljeg kestena nije utvrđena značajna promjena udjela u skupini atopičara tijekom testiranih razdoblja ($P > 0,68$ za sve).

6. Statistički značajan porast udjela zabilježen je za senzibilizaciju na pelud mirisavke, zubače, mačjeg repa, ljulja, pšenice i kukuruza ($P < 0,001$ za sve). Za alergene peluda livadnog repka, rosulje, rdojade, livadne mačice, vlasnjače i raži nije utvrđena značajna promjena udjela u skupini atopičara

tijekom testiranih razdoblja ($P > 0,49$ za sve). Za alergene livadnog repa, rosulje, rdobrade, livadne mačice, vlasnjače i raži utvrđena je vrlo visoka unakrsna reaktivnost (OR, 67-409, $P < 0,001$).

7. Statistički značajan porast udjela zabilježen je za senzibilizaciju na pelud limundžika (21,82%, 39,56%, 34,23%, $P = 0,004$ za trend), i divljeg pelina (21,82%, 40,22%, 34,23%, $P = 0,005$ za trend). Statistički značajan pad udjela zabilježen je za zlatnicu, trputac i pelin ($P < 0,003$ za sve). Utvrđena je izrazita križna reaktivnost za senzibilizaciju na limundžik i divlji pelin (OR, $> 10^6$, osjetljivost, 99,25%; specifičnost, 100%, $P < 0,001$) te slaba za zlatnicu, kiselicu i trputac s limundžikom i divljim pelinom (OR, 6-20, $P < 0,001$). Umjerena križna reaktivnost utvrđena je za senzibilizaciju na kiselicu i trputac (OR, 32, $P < 0,001$).

8. Usprkos svim ograničenjima ove studije koja prvenstveno proizlaze iz selekcijske pristranosti, temeljem rezultata ove studije moguće je zaključiti da je vidljiva značajna promjena u udjelu senzibilizacije na različite alergene te na različite skupine peludnih alergena uz značajnu promjenu spektra senzibilizacije u ispitivanom petnaestogodišnjem razdoblju. Navedene rezultate je potrebno provjeriti provođenjem odgovarajuće epidemiološke studije.

7. SAŽETAK

Alergije se nameću posljednjih 40 godina kao bolesti modernog načina življenja od kojih pobolijeva sve više ljudi. Za dramatičan rast prevalencije ovih bolesti koji se bilježi od druge polovice XX. stoljeća nema jedinstvenog objašnjenja. Postavlja se pitanje je li to posljedica sveukupnih promjena u civilizaciji čovjeka, ekonomskih, kulturoloških, meteoroloških, ekoloških ili drugih nepoznatih čimbenika.

Cilj rada temeljio se na hipotezi da je u posljednjih godina došlo do promjene u strukturi učestalosti senzibilizacije na pojedine aeroalergene u odrasle populacije s atopijom u Zagrebu i široj okolini, te se željelo utvrditi strukturu učestalosti senzibilizacije na pojedine pelude u odrasle populacije s dišnim smetnjama, utvrditi postoje li promjene u senzibilizaciji odrasle populacije s dišnim smetnjama na pojedine aeroalergene te utvrditi postojanje eventualne promjene učestalosti senzibilizacije na pelud ambrozije u ispitivanom razdoblju.

Provedenom retrogradnom analizom zdravstvenih kartona alergološke ambulante u vremenu od 1991. do 2004. godine izlučen je 5591 ispitanik koji je alergološki testiran u tom razdoblju. U analizu je po skupinama uključeno 794 ispitanika u skupini 1991.-1994. god., 814 u skupini 1995.-1999. god., te 969 u skupini 2000.-2004. god. čiji su kartoni sadržavali sve potrebne podatke o dobi, spolu, stručnoj spremi, mjestu stanovanja, uputnoj dijagnozi, dominantnim simptomima, nalazu SPT-a, ukupnom i specifičnom IgE. Statistička raščlamba provedena je u statističkom programskom paketu

Statistica, Kernel release 5.5 A (StatSoft, Inc. Tulsa, OK). Kao statistički značajna korištena je razina značajnosti $P < 0,05$.

Kao rizični čimbenici za senzibilizaciju na pelud stabala, trava i korova utvrđeni su desetljeće rođenja (OR, 1,21; 1,62; 1,38; $P < 0,0001$ za sve), spol (OR, 0,66; 0,64; 0,76; $P < 0,008$ za sve), razina edukacije (OR, 1,19; 1,18; 1,17; $P < 0,0001$ za sve) te mjesto stanovanja (OR, 1,23; 1,26; 1,16; $P < 0,05$ za sve). Utvrđeno je da udio senzibiliziranih osoba na pelud statistički značajno raste od razdoblja 1991.-1994. prema razdoblju 2000.-2004. godine (sa 64,8% na 77,6%; $P < 0,001$ za trend) uz značajan porast udjela senzibiliziranih na pelud korova (s 43,7% na 55,7%; $P = 0,002$ za trend) dok se udio senzibiliziranih na druge dvije grupe peluda (trava i stabala) nije statistički značajno povećavao (trave, s 46,3% na 45,4%; $P = 0,972$ za trend; stabla, s 33,9% na 38%; $P = 0,131$ za trend). Utvrđen je statistički značajan pad udjela senzibiliziranih osoba na grinje (sa 63,2% na 45,9%; $P < 0,001$ za trend).

Statistički značajan porast udjela zabilježen za senzibilizaciju na pelud limundžika (21,82%, 39,56%, 34,23%, $P = 0,004$ za trend), i divljeg pelina (21,82%, 40,22%, 34,23%, $P = 0,005$ za trend). Utvrđena je izrazita unakrsna reaktivnost za senzibilizaciju na limundžik i divlji pelin (OR, $> 10^6$, osjetljivost, 99,25%; specifičnost, 100%, $P < 0,001$).

Usprkos svim ograničenjima ove studije koja prvenstveno proizlaze iz selekcijske pristranosti temeljem rezultata ove studije moguće je zaključiti da

je vidljiva značajna promjena u udjelu senzibilizacije na različite alergene te na različite skupine peludnih alergena uz značajnu promjenu spektra senzibilizacije u ispitivanom petnaestogodišnjem razdoblju. Navedene rezultate je potrebno provjeriti provođenjem odgovarajuće epidemiološke studije.

8. SUMMARY

Allergic disorders have during the last 40 years noticeably gained importance as disorders associated to modern lifestyle with increasing prevalence. For their dramatic increase in prevalence during the second half of twentieth century we still have no distinctive explanation. The questions regarding the cause of that increase in prevalence are raised. Is that a consequence of global changes in civilized living, economic, political, cultural, meteorological, and ecological or other unknown factors?

The aim of this research is based on the hypothesis that during last 15 years there had been a change in the structure of prevalence of sensitization to different aeroallergens in adult population of Zagreb and its surroundings with atopy. Specific goals were to determine the structure of prevalence of sensitization to different pollens in adult population with respiratory symptoms, as well as to determine whether there are changes in sensitization in adult population with respiratory symptoms to different aeroallergens, and to determine the changes in prevalence of sensitization to ragweed during the investigated time period.

Retrospective analysis of medical records from Allergy Clinic in the period between 1991 and 2004 have identified 5591 patients. We included 794 patients during years 1991-1994, 814 patients during 1995-1999, and 969 patients during 2000-2004 as 3 time dependent subgroups. These patients were included based on having all relevant data in their medical charts: age, gender, education level, residence, referral diagnosis, dominant

symptoms, result of skin-prick test (SPT), total and specific IgE. Statistical analysis was done using Statistica, Kernel release 5.5 A (StatSoft, Inc. Tulsa, OK). As statistically significant $P < 0.05$ was considered.

As risk factors for sensitization to pollens of trees, grasses and weeds we determined the decade of birth (OR, 1.21; 1.62; 1.38; $P < 0.0001$ for all), female gender (OR, 0.66; 0.64; 0.76; $P < 0.008$ for all), level of education (OR, 1.19; 1.18; 1.17; $P < 0.0001$ for all), and place of residence (OR, 1.23; 1.26; 1.16; $P < 0.05$ for all). We determined that the proportion of sensitized individuals to pollen was significantly increased from the period 1991-1994 towards 2000-2004 (64.8% to 77.6%; $P < 0.001$ for the trend) with a significant increase in the proportion of sensitized individuals to weed pollen (43.7% to 55.7%; $P = 0.002$ for the trend) while the proportion of sensitized to other two groups of pollen (grasses and trees) was not significantly different (grasses, 46.3% to 45.4%; $P = 0.972$ for the trend; trees, 33.9% to 38%; $P = 0.131$ for the trend). We also determined a significant decrease in the proportion of sensitized individuals to mites (63.2% to 45.9%; $P < 0.001$ for the trend).

A significant increase in the proportion of sensitized individuals was determined for sensitization to ragweed pollen (21.82%, 39.56%, 34.23%, $P = 0.004$ for the trend), and to mugwort (21.82%, 40.22%, 34.23%, $P = 0.005$ for the trend). Pronounced and significant cross-reactivity was determined for the sensitization between ragweed and mugwort (OR, $> 10^6$; sensitivity, 99.25%; specificity, 100%; $P < 0.001$).

Despite all its limitations primarily based on the selection bias the results of this study are conclusive about the significant change in the proportion of sensitization to different aeroallergens and different pollen groups and individual pollen species during the investigated 15-year time interval. These results have to be verified by the well planned epidemiological survey.

9. LITERATURA

1. Mravunac B. Vakcinacija. U: Medicinska enciklopedija, JLZ, Zagreb: 1970; knj 6: 512-16.
2. Banič S. Alergija. U: Medicinska enciklopedija, JLZ, Zagreb: 1967; knj 1: 76-84.
3. Frankland AW. Aerobiology in medicine U: Grana 1991; 30: 19-23.
4. Dekaris D. Atopija. U: Temeljna alergologija. Zagreb: Školska knjiga 1983; str. 25-6.
5. Ishizaka K. Twenty years with IgE: From the identification of IgE to regulatory factors for the IgE response. J Immunol. 1985; 135: I-IX.
6. Pepys J. Atopy. In: Gill. PGH, Coombs RRA, Lachmann PJ. Editors. Clinical aspect of immunology. 3. izd. Oxford: Blackwell Scientific, 1975:877-902.
7. Simposion o alergiji. Urednik Kogoj F. Jugoslavenska akademija; Zagreb: 1952.
8. Mimica M, Köhler-Kubelka N. Intradermoreactions chez l'adulte dans differentes maladies internes. Acta Allergologica. 14/1959, 276-73.
9. Köhler-Kubelka N. O produkciji naših alergena. Zdravstvene novine. 1959;12: 56-7.
10. M. Mimica. Klinički tipovi i patogeneza bronhalne astme, Radovi medicinskog fakulteta u Zagrebu. 1964;12: 165-84.
11. Volarić-Mršić I. Istraživanje polena u uzduhu u nekim krajevima Hrvatske. Acta Bot Croat. 1972; 29: 83-94.

12. Čvorišćec B. Vrijednosti nekih imunoloških i drugih pretraga u prepoznavanju i liječenju bolesti respiracijskog trakta (doktorska disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet; 1976.
13. Klaić B. Rječnik stranih riječi. Nakladni Zavod MH; Zagreb: 1986. p. 46.
14. Johansson SGO, Hourihane JOB, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, Kowalski ML, Mygind N, Ring J, Cauwenberge van P, Hage-Hamsten van M, Wutrich B. Nomenclature for allergy, An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56: 813-24.
15. Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Fridmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, Motala C, Ortega Martell JA, Platts-MillsTAE, Ring J, Thien F, Cauwenberge Van P and Williams HC. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Comimittee of the World Allergy Organization. *Allergy*. 2004; 113:832-6.
16. Coombs RRA, Gell PGH. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. U: Gell PGH, Coombs RRA, Lachmann PJ (eds). *Clinical aspects of immunology*. Blackwell Scientific Publ., Oxford – London –Edinburgh – Melbourne, 1975: 761-82.
17. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 108 (5 Suppl): S147-334.
18. Čvorišćec B, Beritić T, Buneta D, Radošević Z, Lovašen-Eberhardt Ž. *Pulmologija*. U: Dekaris D, Čulo F. *Klinička imunologija u nas*. Naprijed, Zagreb, 1990: 315-36.

19. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NIH Publication No 02-3659 Issued January, 1995 (Updated 2007).
20. Poley GE, Slater JE. Latex allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 105: 1054-62.
21. Braunstahl GJ, Kleinjan A, Overbeek SE, Prins JB, Hoogsteden HC, Fokkens WJ. Segmental bronchial provocation induces nasal inflammation in allergic rhinitis patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:2051-7.
22. Gudelj I, Plavec D, Sušac A, Cvianović S, Tudorić N. Reaktivnost bronha u bolesnika sa sezonskim alergijskim rinitisom. *Liječ Vjes.* 2002;124:305-9.
23. Chakir J, Laviolette M, Turcotte H, Boutet M, Boulet LP. Cytokine expression in the lower airways of non-asthmatic subjects with allergic rhinitis: influence of natural allergen exposure. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 106: 904-10.
24. Jani AL, Hamilos DL. Current Thinking on the Relationship Between Rhinosinuitis and Astma. *Journal of Asthma.* 2005; 1: 1-7.
25. Huovinen E, Kaprio J, Laitinen LA, Koskenvuo M. Incidence and prevalence of asthma among adult Finnish men and women of the Finnish Twin Cohort from 1975 to 1990, and their relation to hay fever and chronic bronchitis. *Chest.* 1999;115:928-36.
26. Corren J. Allergic rhinitis and asthma: how important is the link? *J. Allergy Clin Immunol.* 1997; 99: 5781-786.
27. Nickel R, Lau S, Niggemann B, Gruber C, von Mutius E, Illi S, Kulig M, Wahn U. MAS Group. Messages from German Multicentre Allergy Study. *Pediatric Allergy Immunol.* 2002;13(suppl. 15):7-10.

28. Settipane RJ, Hagy GW, Settipane GA. Long term-risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. *Allergy Proc.* 1994;15:21-5.
29. Leynaert B, Neukirch C, Demoly P et al. Epidemiologic evidens for asthma and rhinitis comorbidity. *J Allergy Clin Immunol.* 2000, 106: 201-05.
30. Corren J, Adinoff AD, Irvin CG. Changes in bronchial responsiveness following nasal provocation with allergen. *J Allergy Clin Immunol.* 1992, 89: 611-8.
31. Keynaert B, Bousquet J, Neukirch C, Liard R, Neukirch F. Perennial rhinitis: An independent risk factor for asthma in nonatopic subjects: results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol.* 1999, 104: 301-4.
32. Guera S, Sherrill DL, Martinez FD, Barbee RA. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 109: 419-25.
33. Sandford AJ, Shirakawa T, Moffatt MF, Daniels SE, Ra C, Faux JA, Young RP, Nakamura Y, Lathrop GM, Cookson WO, et al. Localisation of atopy and beta subunit of high-affinity IgE receptor (Fc epsilon RI) on chromosome 11q. *Lancet.* 1993;341:332-4.
34. Lane AP, Prazma J, Baggett HC, Rose AS, Pillsbury HC. Nitric oxide is a mediator of neurogenic vascular exudation in the nose. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;116:294-300.
35. Greiff L, Andersson M, Svensson C, Linden M, Wollmer P, Brattsand R, Persson CG. Effects of orally inhaled budesonide in seasonal allergic rhinitis. *Eur Respir J.* 1998;11:1268-73.

36. de Benedictis FM, del Giudice MM, Severini S, Bonifazi F. Rhinitis, sinusitis and asthma: one linked airway disease. *Paediatric Respir Rev.* 2001;2(4):358-64.
37. Tosca MA, Cosentino C, Palleschini E, Caligo G, Milanese M, Ciprandi G. Improvement of clinical and immunopathologic parameters in asthmatic children treated for concomitant chronic rhinosinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;91:71-8.
38. Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer H, Cocroft DW, O'Byrne PM, Anderson SD, Juniper EF, Malo J-M. Airway responsiveness. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. *Eur Resp J.* 1993; 6 (suppl.):53-83.
39. Kanceljak-Macan B, Macan J, Plavec D. Alergeni vanjskih i unutrašnjih prostora i dišni sustav. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2000; 51: 321-33.
40. Moscato G, Cirila AM, Innocenti A, Maestrelli P, Paggiaro PL, Rossi A, Brunetti G, Toma G, Vetrugno T. Specific bronchostimulation tests in occupational medicine. *G Ital Med Lav.* 1982;4(4-5):159-68.
41. Macan J, Mustac M, Talijancić A, Cvitanović S, Milković-Kraus S. Exposure and allergy to dust mites in general and working environment in Croatia. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2004;55(2-3):183-92.
42. Solomon WR, Mathews KP. Aerobiology and inhalant allergens. U *Allergy principles and practice*, second edition, Mosby, 1983; 1143-1202.
43. Thompson PJ, Stewart GA, Samet JM. Allergens and pollutants. U: *Holgate ST et al. Allergy*, second edition; Mosby 2001; 213-42.

44. D' Amato G, Spieksma FThM, Liccardi G, Jager S, Russo M, Kontou-Fili K, Nikkesls H, Wuthrich B, Bonini S. Pollen-related allergy in Europe (Position paper). *Allergy*. 1998; 53: 567-78.
45. Lovašen-Eberhardt Ž. Godišnje kretanje i sastav polena na području Zagreba u vremenu od 1973. do 1978. godine. *Sec Cong Ecol Yugosl. Zadar 1979*: str. 229-024.
46. Peternel R, Čulig J, Mitić B, Vukušić I, Šostar Z. Analiza polena u zraku grada Zagreba i Zagrebačke županije «Polen monitoring». *Liječ nov*. 2003;18:29-30.
47. D'Amato G, Spieksma FThM, Bonini S editors. *Alergenic pollen and pollinosis in Europe*. Oxford: blackwell Scientific, 1991.
48. Laffer S, Vrtala S, Kraft D, Scheiner O, Duchene M. cDNA cloning of a major allergen of rye (*Secale cereale*) and timothy grass (*Phleum pratense*). *Allergy*. 1992;47 (Suppl):25.
49. Martin BG, Mansfield LE, Nelson HS. Cross-allergenicity among the grasses. *Ann Allergy*. 1987;59:149-54.
50. Aalberse RC. Clinically significant cross-reactivities among allergens. *Int Arch Allergy Immunol*. 1992;99:261-4.
51. Djukanovic R, Feather I, Gratziau C, et al. Effect of natural allergen exposure during the gras-pollen season on airways inflammatory cells and asthma symptoms. *Thorax*. 1996;51:575-81.
52. D'Amato G. European pollen types of allergological interest and monthly appearance of pollination in Europe. U D'Amato G, Spieksma FThM, Bonini

- S editors Alergenic pollen and pollinosis in Europe. Oxford: blackwell Scientific. 1991: 66-78.
53. Spieksema FThM. Regional European pollen calendars. U D'Amato G, Spieksema FThM, Bonini S editors Alergenic pollen and pollinosis in Europe. Oxford: blackwell Scientific. 1991: 49-65.
 54. Spieksema FThM, Emberlin JC, Hjelmross M, Jäger S, Leuschner RM. Atmospheric birch (*Betula*) pollen in Europe: trends and fluctuation in annual quantities and the starting dates of the season. *Grana*. 1995;34:51-5.
 55. Comtois P. Ragweed (*Ambrosia* sp.): the Phoenix of allergophytes. 6th Internat Congress on Aerobiology Perugia, Italy. 1998.
 56. Ipsen H, Forgramen H, Løwenstein H, Ingemann L. Immunochemical and biological characterization of mugwort (*Artemisia vulgaris*) pollen extract. *Allergy*. 1985;40:289-94.
 57. Pauli G, Bessot JC, Braun PA, Dietemann-Molard A, Kopferschmitt-Kubler MC, Thierry R. Celery allergy: clinical and biological study of 20 cases. *Ann Allergy*. 1998;60:243-6.
 58. Opća enciklopedija JLZ Zagreb 1977; knj I str 131.
 59. Charpin H, Mallea M, Renard M, Charpin J, Les Ambrosiaceés dans la région Marseillaise. *Rev Fr Allerg*. 1981;21:195-8.
 60. Gallesio MT. Compositae, *Ambrosia*. In: D'Amato G, editor. Pollini allergenici e pollinosi in Italia. *G It Allergol Immunol Clin*. 1991;5:467-70.
 61. Pizzulin Sauli M, Larese Filon F, Rizzi Longo L. Ragweed presence in Trieste: clinical and aerobiological data. *Aerobiologia*. 1992;8:16-20.

62. Jäger S. Allergenic significance of Ambrosia (ragweed). In: D'Amato G, Spieksma FThM, Bonini S, editors. Allergenic pollen and pollinosis in Europe. Oxford: Blackwell Scientific, 1991:125-7.
63. Yankova R, Baltadjieva D, Peneva R, Zlatev V. Pollen grains of Ambrosia in the air of Sofia, Bulgaria. *Aerobiologia*. 1996;12:273-7.
64. Jager S. Global Aspects of Ragweed in Europe. 6th Internat Congress on Aerobiology Perugia, Italy. 1998.
65. Jager S. Ragweed (Ambrosia) sensitisation rates correlate with the amount of inhaled airborne pollen. A 14-year study in Vienna, Austria. *Aerobiologia*. 2000;16:149-53.
66. Peeters AG. Ambrosia sp. Pollen in Switzerland . *Aerobiologia*. 2000;16:295-7.
67. Peternel R. Godišnje izvješće (2002. god) Laboratorija za aerobiologiju, Zavod za javno zdravstvo Grada Zagreba; Zagreb 2003. god.
68. Peternel R, Čulig J, Mitić B, Vukušić I, Šostar Z. Analysis of airborne pollen concentrations in Zagreb, Croatia, 2002. *Ann Agric Environ Med*. 2003; 10: 107-12.
69. Cvitanović S. Preosjetljivost na polen Ambrosia elatior u području Županije splitsko-dalmatinske. U: Knjiga radova U Knjiga radova, Godišnji sastanak Hrvatskog društva za alergologiju i kliničku imunologiju Hrvatskog ljelničkog zbaora; Cavtat 2004; str. 17
70. Lovašen-Eberhardt Ž. Godišnje kretanje i sastav polena na području Zagreba u vremenu od 1973. do 1978. godine. *Sec Cong Ecol Yugosl*. Zadar 1979: str. 229-024.

71. Kljaić-Turkalj M, Čvorišćec B, Tudorić N, Stipić-Marković A, Tuđman Z, Palaček I. Uloga okoliša u nastanku alergijskih bolesti dišnog sustava. *Medicus*. 1997; 6: 5-12.
72. Davies RR, Smith LP. Forecasting the start and severity of the hay fever season. *Clin Allergy*. 1973;3:263-7.
73. Hyde HA. Atmospheric pollen allergens. *Int Arch Allergy Immunol*. 1972;2:152-79.
74. Rantio-Lehtimäki A, Koikikko A, Kupias R, Makinen Y, Pohjola A. Significance of sampling height of airborne particles for aerobiological information. *Allergy*. 1991;46: 68-76.
75. Newman LJJR, Sporik RB, Platts-Milles TAE. The role of house-dust mite and other allergens in asthma. U Busse WW, Holgate ST. *Asthma and Rhinitis*. 1995; 933-45.
76. Michel FB, Marty JP, Quet L, Cour P. Penetration of inhaled pollen into the respiratory tract. *Am Rev Respir Dis*. 1977;115:609-16.
77. Dankaart WFJM, Smithius LOMJ, Blaauw PJ, Spieksema FThM, The appearance of pollen in the lower airways. *Grana*. 1991;30:113-4.
78. O'Brodovich H, Coates G. Pulmonary clearance of Thec 99 DTPA: A noninvasive assessment of epithelial integrity. *Lung*. 1987;165:1-16.
79. Guyton AC. *Medicinska fiziologija, Medicinska knjiga*; Beograd-Zagreb: 1981. str.533-534.
80. Solomon WR. Airborne allergens associated with small particle fraction. *Grana*. 1986;25:85-7.

81. Emberlin J. Interreaction between pollutants and aeroallergens. In: Wardlaw A, editor. Air pollution and allergic disease. Clin Exp Allergy. 1995;25 Suppl 3:33-9.
82. Solomon WR, Burge HA, Muilenberg ML. Allergen carriage by atmospheric aerosol. I. Ragweed pollen determinants in smaller micronic fractions. J Allergy Clin Immunol. 1983;72:443-7.
83. Habenicht HA, Burge HA, Muilenberge ML, Solomon WR. Allergen carriage by atmospheric aerosol. II. Ragweed pollen determinants in submicronic fractions. J Allergy Clin Immunol. 1984; 74:64-7.
84. Agarwal MK, Swanson MC, Reed CE, Yunginger JW. Airborne ragweed allergens: association with various particle sizes and short ragweed plant parts. J Allergy Clin Immunol. 1984;74:687-93.
85. Schuhmacher MJ, Griffith RD, O'Rourke MK. Recognition of pollen and other particulate aeroantigens by immunoblot microscopy. J Allergy Clin Immunol. 1988;82:608-16.
86. Spieksma FThM, Kramps JA, van der Linden AC, et al. Evidence of grass-pollen allergenic activity in the smaller micronic atmospheric aerosol fraction. Clin Exp Allergy. 1990;20:273-80.
87. Fernandez-Caldas E, Swanson MC, Pravda J, Welsh P, Yunginger JW, Reed CE. Immunochemical demonstration of red oak pollen aeroallergens outside the oak pollination season. Grana. 1989;28:205-9.
88. Takahashi Y, Sakaguchi M, Inouye S, Miyazawa H, Imaoka K, Katagiri S. Existence of exine-free airborne allergen particles of Japanese cedar (*Cryptomeria japonica*) pollen. Allergy. 1991;46:588-93.

89. Bielory L. Complementary and alternative medicine population based studies: a growing focus on allergy and asthma. *Allergy*. 2002; 57:655-8.
90. Bruijnzeel-Koomen CAFM, Ortolani C, Aaas K et al. Advers reactions to foods: position paper. *Allergy*. 1995; 50: 623-35.
91. Dekaris D. Atopija. U: Temeljna alergologija. Zagreb: Školska knjiga 1983; str. 33.
92. Vuletić V. Alergija s osobitim obzirom na bronhijalnu astmu, U: Simposion o alergiji. Izdavački zavod jugoslavenske akademije 1952; 79-94.)
93. Mygind N, Weeke B. Allergic and nonallergic rhinitis. U *Allergy principles and practice*, second edition, Mosby, 1983; 1101-1117.
94. Palaček I. Sket-Janković N, Lovašen-Eberhardt Ž, Čvorišćec B. Specifična imunoterapija bolesnika preosjetljivih na alergen *Ambrosia artemisifolia*. Zbornik radova VII kongresa alergologa i kliničkih imunologa Jugoslavije, Igalo 1984; str. 169-73.
95. Sindik N. Polinoze na području Dubrovnika. *Liječ Vjes*. 1986; 108: 26-9.
96. Sindik N, Sirotković-Restović M, Kitarelić B, Balić J, Peharda –Saboloć V, Kavurić-Hafner K, Grakalić-Ćukon A, Čvorišćec B. Dijagnostika polinoze na području Dalmacije, Hrvatskog primorja i Istre s posebnim osvrtom na polen *Parietaria*. Zbornik radova VIII kongresa alergol i klin imunologa Jug. Novi Sad 1988; str 13.
97. Cvitanović S, Marušić M, Zekan I, Kohler-Kubelka N. Allergy induced by *Parietaria offitinalis* polen in Southern Croatia. *Allergy*. 1986; 41: 543-5.

98. Wuthrich B, Schindler C, Leuendberger P, Ackerman-Liebrich U. Prevalence of atopy and pollinosis in the adult population in Switzerland (SAPALDIA Study). *Int Arch Allergy Immunol.* 1995; 106: 149-56.
99. European Allergy White Paper. Allergic diseases as a public health problem in Europe. Brussels: UCB Institut of Allergy; 1997. p. 8-116.
100. European Allergy White Paper, Update. Brussels: UCB Institut of Allergy; 1999. p. 7-53.
101. Olivieri M, Verlato G, Corsico A, et al. Prevalence and features of allergic rhinitis in Italy. *Allergy.* 2002; 57:600-6.
102. Durham SR, Strachan DP, Bauchau V. The prevalence and diagnosis of allergic rhinitis: a cross-sectional population-based epidemiological study in six European countries. *Allergy.* 2002; 57: 239-40.
103. Asher MI, Keil U, Anderson HR i sur. International studi of asthma and allergies in childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur resp J.* 1995; 8: 483-91.
104. Aberg N, Hesselmar B, Aberg B, Eriksson B. Increase of asthma, allergyc rhinitis and ekcema in Swedish schoolchildren between 1979 and 1991. *Clin Exp Allergy.* 1995; 25: 815-9.
105. Bergmann RL, Bergman KE, Lau Schadendorf S, Wahn U. Atopic diseases in infancy. The German Multicenter Atopy Study (MAS-90). *Pediatr Allergy Immunol.* 1994; 5 Suppl 1: 19-25.
106. Archad SH, Matthews S, Gant C, Hide DW. Efect of allergen avoidanse on development of allergic disorders in infancy. *Lancet.* 1992; 339: 1439-97.

107. Selnes A, Bolle R, Holt J, Lund E. Cumulative incidences of asthma and allergy in north-Norwegian schoolchildren in 1985 and 1995. *Pediatr Allergy Immunol.* 2002; 13(1): 58-63.
108. Downs SH, Marks GB, Sporik R, Belosouva EG, Car NG, Peat JK. Continued increase in the prevalence of asthma and atopy. *Arch Dis Child.* 2001; 84: 20-3.
109. Magnus P, Jaakkola JJ. Sekular trend in the occurrence of asthma among children and young adults: critical appraisal of repeated cross sectional surveys. *BMJ.* 1997; 314: 1795-9.
110. Schultz L. Atopic dermatitis: an increasing problem. *Pediatr Allergy Immunol.* 1996; 7: 51-3.
111. 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.
112. Mimica M. Bronhalna astma i opstruktivni kronični bronhitis. Suvremene teme iz pneumoftizilogije. Republički zavod za zaštitu zdravlja SRH. Zagreb 1966: str. 115.
113. Mimica M, Šarić M, Malinar M, Mađarić M. Kronična nespecifična bolest pluća u Hrvatskoj. *Lij vjes.* 1978; 100: 280-4.
114. Statistički godišnjak o narodnom zdravlju i zdravstvenoj zaštiti u SFRJ, Savezni zavod za zdravstvenu zaštitu, Beograd 1988; str 114-128).
115. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2005. godinu. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2006. str. 29-31, 122-125, 181-182.

116. Stipić Marković A, Pevec B, Radulović Pevec M, Čvorišćec B. ISAAC faza I u populaciji školske djece u Zagrebu. U: Knjiga radova. Cavtat: Godišnji sastanak Hrvatskog društva za alergologiju i kliničku imunologiju Hrvatskog liječničkog zbora 2004; str. 10-13.
117. Banac S i sur. Porast prevalencije atopijskih bolesti u Hrvatskoj: ISAAC faza I Promorsko-goranske županije. U: Knjiga radova. Cavtat: Godišnji sastanak Hrvatskog društva za alergologiju i kliničku imunologiju Hrvatskog liječničkog zbora 2004; str. 10-13.
118. Peternel R, Milanović SM, Hrga I, Mileta T, Culig J. Incidence of Betulaceae pollen and pollinosis in Zagreb, Croatia, 2002-2005. *Ann Agric Environ Med.* 2007;14(1):87-91.
119. Kanceljak-Macan B, Plavec D, Pavlović M, Štilinović L. Prevalencija pokazatelja atopije u odrasloj populaciji zagrebačke županije. *Liječ vjes.* 1996; 118: 259-63.
120. Sindik N, Restović-Sirotković M, Skiterelić B, Balić J, Kavurić-Hafner K, Peharda-Sabolić V. Polinoze u primorskom pojasu. *Rad HAZU (Med Znan)* 1994;466(27):81-5.
121. Cvitanović S, Marušić M, Juričić M, et al. Hypersensitivity to *Parietaria officinalis* pollen in newcomers to the area with the plant. *Allergy.* 1993;48:592-7.
122. Žuškin E, Mustajbegović J, Kern J, Ivanković D, Kanceljak B. Učinci organskih aerosola na dišni sustav profesionalno izloženih osoba. *Liječ Vjes.* 2003; 125: 151-6.

123. Macan J, Kanceljak-Macan B. Prevalence of sensitization to *Dermatophagoides pteronyssinus* in several industrial populations. *Arh hig toksikol.* 1995; 46: 399-404.
124. Stipić-Marković A, Pevec B, Radulović-Pevec M, Custović A. Prevalence of asthma, allergic rhinitis and conjunctivitis, and atopic eczema symptoms: ISAAC in school population of Zagreb Croatia. *Acta Med Croat.* 2003; 57: 281-5.
125. Clayton Tadd, ISAAC Introduction, <http://isaac.auckland.ac.nz/ISAACIntro.php>
126. Ring J. Allergy and Modern Society: Does "Western Life Style" Promote the Development of Allergies? *Int Arch Allergy Immunol.* 1997; 113(1-3): 7-10.
127. Arif AA, Delclos GL, Lee ES, Tortolero SR, Whitehead LW. Prevalence and risk factors of asthma and wheezing among US adults: an analysis of the NHANES III. *Eur Respir J.* 2003; 827-33.
128. Wickman M, Bylin G, Lindfors A, Strand V. Allergen exposure and pollutants of the indoor and outdoor environment. Interaction in allergic disease. In: Oehling AK, Huerta López JG, editors. *Progress in allergy and clinical immunology.* Seattle WA: Hogrefe & Huber, 1997: 150-2.
129. Halken S, Høst A. The lessons of noninterventional and interventional prospective studies on the development of atopic disease during childhood. *Allergy.* 2000; 55: 793-802
130. Weiland SK, Von Mutius E, Hirsch T, Duhme H, Fritzsche C, Werner B, Husing A, Stender M, Renz H, Leupold W, Keil U. Prevalence of respiratory and atopic disorders among children in the East and West Germany five years after unification. *Eur Respirat J.* 1999; 14: 862-70.

131. D'Amato G, Liccardi G. The increasing trend of seasonal respiratory allergy in urban areas. *Allergy*. 2002;71:35-6.
132. Emberlin J. Interaction between air pollutants and aeroallergens. In: Wardlaw A, editor. *Air pollution and allergic disease*. *Clin Exp Allergy*. 1995;25 Suppl 3:33-9.
133. Ring J, Eberlein-Koenig B, Behrendt H. Environmental pollution and allergy. *Ann allergy Asthma Immunol*. 2001;87(Suppl):2-6.
134. Dafi DL, Martin NG, Battistutta D, Hopper JL, Mathewa JD. Genetics of asthma and hay fever in Australian twins. *Am Rev Respirat Dis*. 1990; 142: 1351-8.
135. Cookson WO, Sharp PA, Faux JA, Hopkin JM. Linkage between immunoglobulin E responses underlying asthma and rhinitis and chromosome 11q. *Lancet* 1989; 1: 1292-5.
136. Marsh DG, Maestri NE, Freidhoff LR. A genome-wide search for asthma susceptibility loci in ethnically diverse populations. *Nature Genet*. 1997; 15: 389-92.
137. Wjst M. Is the increase in allergic asthma associated with inborn Th1 maturation or with an environmental Th1 trigger defect? *Allergy*. 2004; 59: 148-50.
138. de Meer G, Janssen NAH, Brunekref B. Early childhood environment related to microbial exposure and the occurrence of atopic disease at school age. *Allergy*. 2005; 60 (5): 619–25.

139. Van Eerdewegh P, Little RD, Dupuis J, et al. Association of the ADAM33 gene with asthma and bronchial hyper-responsiveness. *Nature*. 2002; 418(6896):426-30.
140. Podvinec S. Alergija u rinolaringologiji. U: Simpozij o alergiji str.159-76.
141. Von Mutius E. Environmental factors influencing the development and progression of pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 109 (6 suppl): S 525-32.
142. Cakmak S, Dales RE, Burnett RT, Judek S, Coates F, Brook JR. Effect of airborne allergens on emergency visits by children for conjunctivitis and rhinitis. *Lancet*. 2002; 359(9310): 9478.
143. Chyn-Yeung M, Zhan X, Tu DH, Li B, He GX, Kauppinen R, Nieminen M, Enarson DA. Prevalence of asthma and asthma-like symptoms among adults in rural Beijing, China. *Eur Respirat J*. 2002; 19(5): 853-8.
144. Nikolai T. Epidemiology of pollution-induced airway disease: urban/rural differences in East and West Germany. *Allergy*. 1997; 52: (suppl 38): 26-9.
145. Yemaneberhan H, Bekele Z, Venn A, Lewis S, Parry E, Britton J. Prevalence of wheeze and asthma and relation to atopy in urban and rural Ethiopia. *Lancet*. 1997; 350(9071): 85-90.
146. Wahn U, Lau S, Bergmann R, Kulling M, Bergman K, Bauer CP, Guggenmoos-Holzmann I. Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitisation during the first three years of life. *J Allergy Clin Immunol*. 1997; 99: 763-9.
147. Devereux G, Barker RN, Seaton A. Antenatal determinants of immune responses to allergens. *Clin Exp Allergy*. 2002; 32(1): 43-50.

148. Sears MR, Green JM, Willan AR, et al. Long-term relation between breastfeeding and the development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study. *Lancet*. 2002; 360(9337): 901-7.
149. Lau S et al. Longitudinal study on the relationship between cat allergen and endotoxin exposure, sensitization, cat-specific IgG and development of asthma in childhood-report of the German Multicentre Allergy Study (MAS 90). *Allergy*. 2005; 60: 766-73.
150. Koskela HO, Livanainen KK, Remes ST, Pekkanen J. Pet and pollen-induced upper airway symptoms in farmers and nonfarmers. *Eur Resp J*. 2003; 22: 135-40.
151. Celedon JC, Litonjua AA, Ryan L, Platts-Mills T, Weiss ST, Gold DR. Exposure to cat allergen, maternal history of asthma and wheezing in the first 5 years of life. *Lancet*. 2002; 360(9335): 781-2.
152. Yang KD, Ou CY, Hsu TY, Chang JC, Chuang H, Liu CA, Liang HM, Kuo HC, Chen RF, Huang EY. Interaction of maternal atopy, CTLA-4 gene polymorphism and gender on antenatal immunoglobulin E production. *Clin Exp Allergy*. 2007;37(5):680-7.
153. Kihlstrom A, Lilja G, Pershagen G, Hedlin G. Exposure to aero-allergen in early life. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(1): 78-84.
154. Holgate ST. Preface. U: Holgate ST, Arshad SH. *The year in Allergy 2003*. Oxford: Clinical Publishing Services 2003. p. IX-X.
155. Strachan DP. Hay fever, hygiene and household size. *Br Med J*. 1989; 259: 1259-60.

156. Kramer U, Heinrich J, Wjst M, Wichmann HE. Age of entry to day nursery and allergy in later childhood. *Lancet*. 1999; 353: 450-4.
157. Braun-Fahrlander C, Gassner M, Grize L, Neu U, Sennhauser FH, Varonier HS, Vuille JC, Wuthrich B. Prevalence of hay fever and allergic sensation in farmers' children and their peers living in the same rural community. *Clin Exp Allergy*. 1999; 29: 28-34.
158. Alm JS, Swartz J, Lilja G, Scheynius A, Persagen G. Atopy in children of families with an anthroposophic lifestyle. *Lancet*. 1999; 353: 1485-8.
159. Cullinan P, Harris JM, Newman Taylor AJ, Jones M., Taylor P, Dave JR, Mills P, Moffat SA, White CW, Figg JK, Moon AM, Barnes MC. Can early infection explain the sibling effect in adult atopy? *Eur Respir J*. 2003; 22: 956-61.
160. Riedler J, Braun-Fahrlander C, Eder W, Schreuer M, Waser M, Maisch S, Carr D, Schierl R, Nowak D, von Mutius E; ALEX Study Team. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy; a cross-sectional survey. *Lancet*. 2001; 358: 1129-33.
161. Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ, Barker DJ, Heyes CB, Shiell AW, Goudiaby A. Measles and atopy in Guinea Bissau. *Lancet*. 1996; 347: 1792-6.
162. Strannegard IL, Larsen IO, Wennergren G, Stennegard O. Prevalence of allergy in children in relation to prior BCG vaccination and infection with atypical mycobacteria. *Allergy*. 1998; 53: 249-54.
163. Von Mutius E, Braun-Fahrlander C, Schierl, Riedler J, Ehlermann S, Maisch S, Waser M, Nowak D. Exposure to endotoxin or other bacterial components might protect against the development of atopy. *Clin Exp Allergy*. 2000; 30: 1230-4.

164. Nafstad P, Magnus P, Gaarder PI, Jaakkola JJK. Exposure to pets and atopy-related diseases in the first 4 years of life. *Allergy*. 2001; 56: 307-12.
165. Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the "hygiene hypothesis". *Thorax*. 2000; 55(Suppl 1): S2-S10.
166. Savelkoul HFJ, Neijens HJ. Immune responses during allergic sensitization and the development of atopy. *Allergy*. 2000; 55: 989-97.
167. Camporota L, Corkhill A, Long H, Lordan J, Stanciu L i sur. The effect of *Mycobacterium vaccae* on allergen-induced airway responses in atopic asthma. *Eur Resp J*. 2003; 21: 287-93.
168. Zuany-Amorim C, Sawicka E, Manlius C. Suppression of airway eosinophilia by killed *Mycobacterium vaccae*-induced allergen-specific regulatory T cells. *Nat Med*. 2002;8(6):625-9.
169. Wickens K, Lane JM, Fitzharris P, i sur. Farm residence and exposures and the risk of allergic diseases in New Zealand children. *Allergy*. 2002; 57(12): 1171-9.
170. Green RM, Custovic A, Sanderson G, Hunter J, Johnston SL, Woodcock A. Synergism between allergens and viruses and risk of hospital admission with asthma: a case-control study. *Br Med J*. 2002; 324(7340): 736-6.
171. Dreborg S. Skin test used in type I allergy testing. Position Paper prepared by the Subcommittee on Skin Tests of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy*. 1989; 44 (Suppl 10): 1-59.
172. EAACI Subcommittee on Allergen Standardization and Skin Tests. Position Paper: Allergen standardization and skin tests. *Allergy*. 1993;48 (suppl): 48-82.

173. Dreborg S. Skin testing in allergen standardization and research. Dolen WK, editor. *Skin Testing. Immunol Allergy Clinics N Am.* 2001; 21: 329-54.
174. Tschopp JM, Sistek D, Schindler C, et al. Current allergic asthma and rhinitis: diagnostic efficiency of three commonly used atopic markers (IgE, skin prick tests, and Phadiatop). *Allergy.* 1998;53:608-13.
175. Ricci G, Capelli M, Miniero R, Menna G, Zannarini L, Dillon P, Masi M. A comparison of different allergometric tests, skin prick test, Pharmacia UniCap and ADVIA Centaur, for diagnosis of allergic diseases in children. *Allergy.* 2003;58:38-45.
176. Neijens HJ, Dreborg S. Allergen exposure and development of atopic disease: progress and challenges. *Pediatrics Allergy Immunol.* 1995; 6: 5-7.
177. Illi S, Garcia-Marcos L, Hernando V, Guillen JJ, Liese A, Von Mutius E. Reproducibility of skin prick test results in epidemiologic studies: a comparison of two devices. *Allergy.* 1998;53:353-8.
178. Linneberg A, Jorgensen T, Nielsen NH, Madsen F, Frolund L, Dirksen A. The prevalence of skin-test-positive allergic rhinitis in Danish adults: two cross-sectional surveys 8 years apart. The Copenhagen Allergy Study. *Allergy.* 2000;55:767-2.
179. Kjellman NM, Johansson SG, Roth A. Serum IgE levels in healthy children quantified by sandwich technique (PRIST). *Clin Allergy.* 1976; 6(1): 51-59.
180. Zetterstrom O, Johansson SG. IgE concentrations measured by PRIST in serum of healthy adults and patients with respiratory allergy. <a diagnostic approach. *Allergy.* 1981; 36(8): 537-47.

181. Dolen WK. Skin testing and immunoassays for allergen-specific IgE: a workshop report. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1999;82:407-12.
182. Ahlstedt S. Understanding the usefulness of specific IgE tests in allergy. *Clin Exp Allergy.* 2002;32:11-6.
183. Yman L. Standardization of in vitro methods. *Allergy.* 2001; 56(suppl 67): 70-4.
184. Sanz ML, Prieto I, Garcia BE, et al. Diagnostic reliability considerations of specific IgE determination. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 1996;6:152-61.
185. Yunginger JW, Ahlstedt S, Eggleston PA. et al. Quantitative IgE antibody assays in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105:1077-84.
186. Mehulić M. Bronhalna reaktivnost i kožna preosjetljivost u zdravih i bolesnika s astmom.(magistarski rad) 1999. Med. fakultet Zageb.
187. Medillo G, Aas K, Cartier A, Davies RJ, Debelic M, Dreborg S, Kerrebun KF, Lassen A, Pinto Mendes J, Rizzo A, Rosenthal RR, Tateishi S, Corsico R. Guidelines for the standardization of bronchial provocation test with allergens. *Allergy.* 1991;46:321-29.
188. Redd SC. Asthma in the United States: burden and current theories. *Environ Hlth Perspect.* 2002; 110(Suppl 4): 557-60.
189. Schoefer Y, Schäfer T, Meisinger C, Wichmann HE, Heinrich J; KORA study group. Predictivity of allergic sensitization (RAST) for the onset of allergic diseases in adults. *Allergy.* 2008; 63(1): 81-6.
190. Francillon C, Burnand B, Frei P, Duc J, Lantin JP, Leimgruber A, Pécoud A. Referral pattern to the allergist for hay fever in a health-care system with open access to specialists. *Allergy.* 1995; 50(12): 959-963.

191. Zöllner IK, Weiland SK, Piechotowski I, Gabrio T, von Mutius E, Link B, Pfaff G, Kouros B, Wuthe J. No increase in the prevalence of asthma, allergies, and atopic sensitisation among children in Germany: 1992–2001. *Thorax*. 2005; 60: 545-8.
192. Mediaty A, Neuber K. Total and specific serum IgE decreases with age in patients with allergic rhinitis, asthma and insect allergy but not in patients with atopic dermatitis. *Immunity & Ageing*. 2005;2:9:10.1186/1742-4933-2-9.
193. Jarvis D, Luczynska C, Chinn S, Burney P. The association of age, gender and smoking with total IgE and specific IgE. *Clin Exp Allergy*. 1995; 25(11): 1083-91.
194. Hetman S, Kivity S, Greif J, Fireman EM, Topilsky M. IgE values in the allergic and healthy Israeli population. *Ann Allergy*. 1988; 61(2): 123-8.
195. Campos A, Reyes J, Blanquer A, Liñares T, Torres M. Total serum IgE: adult reference values in Valencia (1981-2004). Usefulness in the diagnosis of allergic asthma and rhinitis. *Allergol Immunopathol*. 2005; 33(6): 303-6.
196. Morbidity and Mortality Report, NCHS, U.S. CDC, 2003.
197. Morbidity and Mortality Report, National Center for Health Statistics (NCHS), U.S. CDC, 2003.
198. New Asthma Estimates: Tracking Prevalence, Health Care and Mortality, NCHS, CDC, 2001.
199. Asthma: A Concern for Minority Populations, NIAID, NIH 2001
200. Huurre TM, Aro HM, Jaakkola JJ. Incidence and prevalence of asthma and allergic rhinitis: a cohort study of Finnish adolescents. *J Asthma*. 2004; 41(3): 311-7.

201. Govaere E, Van Gysel D, Massa G, Verhamme KM, Doli E, De Baets F. The influence of age and gender on sensitization to aero-allergens. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007; 18(8): 671-8.
202. Cakmak S, Dales RE, Judek S, Coates F. Does socio-demographic status influence the effect of pollens and molds on hospitalization for asthma? Results from a time-series study in 10 Canadian cities. *Ann Epidemiol.* 2005; 15(3): 214-8.
203. Ellison-Loschmann L, Sunyer J, Plana E, Pearce N, Zock JP, Jarvis D, Janson C, Antó JM, Kogevinas M; European Community Respiratory Health Survey. Socioeconomic status, asthma and chronic bronchitis in a large community-based study. *Eur Respir J.* 2007; 29(5): 897-905.
204. Eagan TM, Gulsvik A, Eide GE, Bakke PS. The effect of educational level on the incidence of asthma and respiratory symptoms. *Respir Med.* 2004; 98(8): 730-6.
205. Soti L, Petz Z, Endre L, Rethi L, DuBuske LM. An Age-stratified Assessment Of The Incidence Allergic Diseases Among Patients From Western Hungary. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 119(1): S23-S23.
206. Kemp T, Pearce N, Fitzharris P et al. Is infant immunization a risk factor for childhood asthma or allergy? *Epidemiology.* 1997; 8: 678.
207. Odent MR, Culpin EE, Kimmel T. Letter to the editor. Pertussis vaccination and asthma: Is there a link? *JAMA.* 1994; 272: 592-3.
208. Roost HP, Gassner M, Grize L, Wuthrich B, Sennhauser FH, Varonier HS, Zimmermann H, Braun-Fahrlander Ch; SCARPOL-team. Influence of MMR-

- vaccinations and diseases on atopic sensitization and allergic symptoms in Swiss schoolchildren. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004; 15(5): 401-7.
209. Dorner T, Lawrence K, Rieder A, Kunze M. Epidemiology of allergies in Austria. Results of the first Austrian allergy report. *Wien Med Wochenschr.* 2007; 157(11-12): 235-42.
210. Dottorini ML, Bruni B, Peccini F, Bottini P, Pini L, Donato F, Casucci G, Tantucci C. Skin prick-test reactivity to aeroallergens and allergic symptoms in an urban population of central Italy: a longitudinal study. *Clinical & Experimental Allergy.* 2007; 37(2): 188–96.
211. Fasce L, Tosca MA, Olcese R, Milanese M, Erba D, Ciprandi G. The natural history of allergy: the development of new sensitizations in asthmatic children. *Immunol Lett.* 2004; 93(1): 45-50.
212. Waser M, von Mutius E, Riedler J, Nowak D, Maisch S, Carr D, Eder W, Tebow G, Schierl R, Schreuer M, Braun-Fahrlander C; The ALEX Study team. Exposure to pets, and the association with hay fever, asthma, and atopic sensitization in rural children. *Allergy.* 2005; 60(2): 177-84.
213. Bener A, Mobayed H, Sattar HA, Al-Mohammed AA, Ibrahim AS, Sabbah A. Pet ownership: its effect on allergy and respiratory symptoms. *Allerg Immunol.* 2004; 36(8): 306-10.
214. Stevens WJ, Ebo DG, Hagendorens MM, Bridts CH, De Clerck LS. Is the prevalence of specific IgE to classical inhalant aeroallergens among patients with respiratory allergy changing? Evidence from two surveys 15 years apart. *Acta Clin Belg.* 2003; 58(3): 178-82.

215. Burney PGJ. Evidens for increase in atopic disease and possible causes. *Clin Exp Allergy*. 1993; 23: 484-92.
216. D'Amato G. Environmental urban factors (air pollution and allergens) and the rising trends in allergic respiratory diseases. *Allergy*. 2002; 57: 30-6.
217. Chehregani A, Kouhkan F. Diesel exhaust particles and allergenicity of pollen grains of *Lilium martagon*. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2008; 69(3): 568-73.
218. Selgrade MJK. Air pollution and respiratory disease: extrapolating from animal models to human health effects. *Immunopharmacology*. 2000; 48(3): 319-24.
219. Dockery DW, Pope CA. Acute respiratory effects of particulate air pollution. *Annu Rev Public Health*. 1994; 15: 107-32.
220. Boutin-Forzano S, Hammou Y, Gouitaa M, Charpin D. Air pollution and atopy. *Allerg Immunol*. 2005; 37(1): 11-6.
221. Bibi H, Shoseyov D, Feigenbaum D, Nir P, Shiachi R, Scharff S, Peled R. Comparison of positive allergy skin tests among asthmatic children from rural and urban areas living within small geographic area. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002; 88(4): 416-20.
222. Krawczyk P, Chocholska S, Mackiewicz B, Trembas-Pietras E, Wegrzyn-Szkutnik I, Milanowski J. Differences in clinical test results of patients with bronchial asthma and living environment. Research in rural and urban areas in the eastern part of Poland. *Ann Univ Mariae Curie Skłodowska [Med]* 2003; 58(1): 452-8.

223. Eduard W, Omenaas E, Bakke PS, Douwes J, Heederik D. Atopic and non-atopic asthma in a farming and a general population. *Am J Ind Med.* 2004; 46(4): 396-9.
224. Radon K, Windstetter D, Eckart J, Dressel H, Leitritz L, Reichert J, Schmid M, Praml G, Schosser M, von Mutius E, Nowak D. Farming exposure in childhood, exposure to markers of infections and the development of atopy in rural subjects. *Clin Exp Allergy.* 2004; 34(8): 1178-83.
225. Kauffmann F, Oryszczyn MP, Maccario J. The protective role of country living on skin prick tests, immunoglobulin E and asthma in adults from the Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma, bronchial hyper-responsiveness and atopy. *Clin Exp Allergy.* 2002; 32(3): 379-86.
226. Filipiak B, Heinrich J, Schäfer T, Ring J, Wichmann HE. Farming, rural lifestyle and atopy in adults from southern Germany-results from the Monica/Kora study Augsburg. *Clin Exp Allergy.* 2001; 31(12): 1829-38.
227. Kang BC, Johnson J, Veres-Thorner C. Atopic profile of inner-city asthma with a comparative analysis on the cockroach-sensitive and ragweed-sensitive subgroups. *J Allergy Clin Immunol.* 1993; 92(6): 802-11.
228. Prus V, Culjak Z. Ragweed hypersensitivity in Osijek-Baranja region. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2004; 55(2-3): 155-8.
229. Cvitanović S, Znaor Lj, Kanceljak-Macan B, Macan J, Gudelj I, Grbić D. Allergic Rhinitis and Asthma in Southern Croatia: Impact of Sensitization to *Ambrosia elatior*. *Croat Med J.* 2007; 48: 68-75.
230. Thibaudon M, Lachasse C. Ambrosia pollen under high surveillance. *Allerg Immunol.* 2004; 36: 337-41.

10. ŽIVOTOPIS

Mehulić Muharem, rođen je 1949. u Sanici kod Ključa, gdje je završio osnovnu školu. Srednju medicinsku školu, farmaceutskog usmjerenja završio je u Banjoj Luci 1969. godine. Diplomirao je na Medicinskom fakultetu, Sveučilišta u Zagrebu 1979. godine. Poslijediplomski studij iz Alergologije i kliničke imunologije završio je 1981. godine. Magistrirao je 1999. godine na Medicinskom fakultetu, Sveučilišta u Zagrebu, s radom na temu "Bronhalna reaktivnost i kožna preosjetljivost u zdravih i bolesnika s astmom". Stručno se usavršavao u inozemstvu, u Brompton Hospital i St. Bartholomew's Hospital u Londonu, tijekom 1983. i 1984. godine. Specijalistički ispit iz pneumoftizologije položio je 1984. godine, a subspecijalistički 2007. godine i stekao naziv specijaliste uže specijalnosti-pulmolog. Od 1980. do danas radi u Klinici za plućne bolesti "Jordanovac" u Zagrebu, kao odjelni liječnik, a od 2000. godine je voditelj pulmološkog odjela. Ujedno je i voditelj Alergološke ambulante u istoj klinici već 25 godina, gdje je uveo nove metode u dijagnosticiranju i liječenju alergije i astme. Sudjelovao je u radu više domaćih i međunarodnih simpozija, kongresa i sastanaka. Autor je više znanstvenih i stručnih članaka objavljenih u časopisima koji se citiraju u Pub Med-u i CC-u. Član je Hrvatskog pulmološkog društva, Hrvatskog društva za alergologiju i kliničku imunologiju, HLZ-a, Liječničke komore, European Respiratory Society, UCB Institute of Allergy, European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Služi se engleskim jezikom. Oženjen je i otac četvoro djece.