

# Mukoidne impakcije u astmi

---

**Babić, Valentina**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:343146>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-04-03**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Valentina Babić**

**Mukoidne impakcije u astmi**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2024.**

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

## **Popis i objašnjenje kratica korištenih u radu**

AERD- eng. aspirin exacerbated respiratory disease

AHR- hiperreaktivnost dišnih puteva (eng. airway hyperresponsiveness)

CLC- Charcot-Leyden kristal

CRSwNP- kronični rinosinusitis s nazalnim polipima (eng. chronic rhinosinusitis with nasal polyps)

CT- kompjuterizirana tomografija (eng. computed tomography)

DNK- deoksiribonukleinska kiselina

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

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

EDN- neurotoksin izveden iz eozinofila (eng. eosinophil-derived neurotoxin)

EET- eozinofilna izvanstanična zamka (eng. eosinophil extracellular trap)

EEToza- (eng. eosinophil extracellular trap (EET) cell death).

EPO- eozinofilna peroksidaza ( eng. eosinophil peroxidase)

FeNO- frakcija izdahnutog dušikov dioksid (eng. fractional exhaled nitric oxide)

FEV1- forsirani ekspiratoni volumen u prvoj sekundi (engl. forced expiratory volume in the first second)

FVC- forsirani vitalni kapacitet (engl. forced vital capacity)

He- helij

ICP- inhalacijski kortikosteroid ( eng. inhaled corticosteroid)

IgE- imunoglobulin E

IL- interleukin

IL-4R $\alpha$ - interleukin 4 receptor  $\alpha$

MI- mukoidna impakcija

MR- magnetska rezonanca

MUC5AC- mucin 5AC

MUC5B- mucin 5B

NET- neutrofilna izvanstanična zamka (eng. neutrophil extracellular trap)

NK- eng. natural killer

RNK- ribonukleinska kiselina

PEF- vršni ekspiratorni protok zraka (eng. peak expiratory flow)

TCEP- eng. tris(2-carboxyethyl) phosphine

# Sadržaj

Sažetak

Summary

1.	Uvod .....	1
2.	Astma .....	2
2.1.	Epidemiologija.....	2
2.2.	Etiologija .....	2
2.3.	Patogeneza.....	2
2.4.	Podjela astme .....	3
2.5.	Klinička slika .....	5
2.6.	Dijagnostika .....	5
2.7.	Liječenje.....	6
3.	Mukoidne impakcije .....	6
3.1.	Uloga mukoidnih impakcija u fatalnoj astmi .....	6
3.2.	Mukoidne impakcije u teškoj astmi.....	7
4.	Biologija mukoidnih impakcija.....	8
4.1.	Utjecaj sluzi na stvaranje MI .....	8
4.2.	Utjecaj mucina na stvaranje MI .....	10
4.3.	Utjecaj eozinofila na stvaranje MI .....	13
4.4.	Utjecaj neutrofila na stvaranje MI.....	14
5.	Posljedice mukoidnih impakcija na kliničku sliku .....	15
6.	Liječenje mukoidnih impakcija .....	16
7.	Zaključak .....	18
8.	Zahvale.....	19
9.	Literatura .....	20
10.	Životopis .....	26

Sažetak

## **Mukoidne impakcije u astmi**

Valentina Babić

Astma je jedna od najčešćih kroničnih bolesti dišnog sustava, prisutna u svim dobnim skupinama, karakterizirana upalom i suženjem dišnih puteva. Mukoidne impakcije (MI) igraju ključnu ulogu u fatalnoj astmi i u opstrukciji dišnih puteva kod bolesnika s teškim oblikom astme. MI u bolesnika s astmom sastoje se od sluzi, fibrina i raznih upalnih stanica. Problem proizvodnje sluzi središnji je uzrok stvaranja MI. Sluz koja se proizvodi kod astme tipa 2 pokazuje znatno viši modul elastičnosti što je čini puno viskoznijom i težom za iskašljavanje što doprinosi stvaranju MI. Glavni mucini u plućima, MUC5B i MUC5AC, određuju viskoelastična svojstva sluzi na temelju međusobnog omjera. Eozinofili, dominantne stanice u upali tipa 2 povezanoj s astmom, doprinose stvaranju MI oslobađanjem proupalnih citokina, citotoksičnih proteina i oksidansa koji oštećuju epitel i povećavaju viskoznost sluzi. EEToza, proces stvaranja eozinofilnih izvanstaničnih zamki (EET), dodatno pogoršava situaciju stvaranjem Charcot-Leyden kristala koji mijenjaju fizička svojstva sluzi. Novija istraživanja istaknula su ključnu ulogu neutrofila u formiranju mukoidnih impakcija, osobito kod teške astme. Neutrofilni se često nalaze u većem broju u sputumu bolesnika s teškom astmom, pridonoseći upali putem oslobađanja proupalnih citokina i abnormalne aktivnosti NLRP3 (eng. NOD-like receptor protein 3) inflammasoma, stvaraju neutrofilne izvanstanične zamke (NET) i lipoksine. Mukoidne impakcije mogu uzrokovati opstrukciju protoka zraka, što dovodi do dispneje, smanjene oksigenacije krvi i povećanog rizika od bakterijskih infekcija. Hidratacija, ovlaživanje zraka i fleksibilna bronhoskopija ključni su koraci u početnom liječenju, dok biološki lijekovi poput benralizumaba značajno smanjuju broj mukoidnih impakcija. Novi mukolitici poput tris (2-karboksietil) fosfina (TCEP), također pokazuju obećavajuće rezultate u razgradnji sluzi i poboljšanju klirensa.

**Ključne riječi:** astma, mukoidne impakcije, opstrukcija dišnih puteva

## Summary

### **Mucoid impactions in asthma**

Valentina Babić

Asthma is one of the most common chronic respiratory diseases, present in all age groups, characterized by inflammation and narrowing of the airways. Mucoid impactions (MI) play a key role in fatal asthma and in airway obstruction in patients with severe asthma. MI in asthma patients consist of mucus, fibrin, and various inflammatory cells. Mucus production is the central cause of MI formation. Mucus produced in type 2 asthma shows a significantly higher modulus of elasticity, making it much more viscous and difficult to expectorate, contributing to MI formation. The main mucins in the lungs, MUC5B and MUC5AC, determine the viscoelastic properties of the mucus based on their mutual ratio. Eosinophils, the dominant cells in type 2 inflammation associated with asthma, contribute to MI formation by releasing pro-inflammatory cytokines, cytotoxic proteins, and oxidants that damage the epithelium and increase mucus viscosity. EETosis, the process of forming eosinophilic extracellular traps (EET), further exacerbates the situation by creating Charcot-Leyden crystals that alter the physical properties of the mucus. Recent studies have highlighted the key role of neutrophils in the formation of mucoid impactions, especially in severe asthma. Neutrophils are often found in greater numbers in the sputum of patients with severe asthma, contributing to inflammation by releasing pro-inflammatory cytokines and abnormal activity of the NLRP3 (NOD-like receptor protein 3) inflammasome, forming neutrophil extracellular traps (NETs), and lipoxins. Mucoid impactions can cause airway obstruction, leading to dyspnea, reduced blood oxygenation and an increased risk of bacterial infections. Hydration, air humidification, and flexible bronchoscopy are key steps in initial treatment, while biological drugs like benralizumab significantly reduce the number of mucoid impactions. New mucolytics such as tris (2-carboxyethyl) phosphine (TCEP) also show promising results in mucus breakdown and clearance improvement.

Key words: asthma, mucoid impactions, airway obstruction



## 1. Uvod

Astma je, uz kroničnu opstruktivnu plućnu bolest (KOPB), jedna od najčešćih kroničnih bolesti dišnog sustava, kako u odraslih tako i u djece (1). Astma je karakterizirana upalom i suženjem dišnih puteva, što dovodi do simptoma poput zviždanja u plućima, kašlja, nedostatka zraka i stezanja prsnog koša. Utječe na osobe svih dobnih skupina i može varirati u težini od blage do ozbiljne, pa čak i po život opasne. Jedna od komplikacija astme jest stvaranje mukoidnih impakcija (MI), odnosno sluznih čepova, koje su često povezane s teškom astmom. Osim u astmi, mukoidne impakcije pronalazimo i kod alergijske bronhopulmonalne aspergiloze, plastičnog bronhitisa te rjeđe kod hiper-IgE sindroma, egzogene lipoidne pneumonije, plućne alveolarne proteinoze i kronične eozinofilne pneumonije (2). Mukoidna impakcija odnosi se na nakupljanje žilavog, sličnog sluzi sekreta unutar dišnih puteva, posebno u bronhiolima. Mukoidne impakcije su povezane s teškim pogoršanjima (egzacerbacijama) astme, komplicirajući kontrolu i liječenje osnovne bolesti.

Razumijevanje odnosa između astme i mukoidnih impakcija ključno je za zdravstvene stručnjake i pojedince pogođene ovim stanjima. Dok je mnoštvo radova ukazalo na važnost imunološkog sustava i upale u pokretanju patologije astme, ovaj rad je usmjeren na važnost sluzi kao uzroka trajne opstrukcije dišnih puteva i okidača za pogoršanje bolesti. Biti će riječi o nastanku mukoidnih impakcija i njihov utjecaj na kliničku sliku astme, načinima okrivanja MI te o mogućnostima liječenja kako bi se spriječile egzacerbacije astme te u najgorem slučaju smrt.

## 2. Astma

Astma je heterogena plućna bolest koja zahvaća preko 300 milijuna stanovnika na svijetu (3). Astmu karakterizira varijabilna opstrukcija protoka zraka i hiperreaktivnost dišnih puteva, što dovodi do epizodične i reverzibilne bronhokonstrikcije, zbog pretjeranog odgovora sužavanja dišnih puteva na mnoge okolišne okidače.

### 2.1. Epidemiologija

Unatoč sve većim saznanjima o astmi i dalje je jedna od značajnih izvora morbiditeta i mortaliteta u svijetu. Prema službenim procjenama Svjetske zdravstvene organizacije za 2019. g., u svijetu su od astme bolovala 262 milijuna ljudi, a iste godine je od astme umrla 461.000 osoba. U Republici Hrvatskoj prema rezultatima iz projekta *EUROSTAT Morbidity Statistics* godišnja stopa incidencije astme (novooboljeli u godini dana) u Hrvatskoj iznosi 3,0/1.000 stanovnika, odnosno 12.000 osoba novooboljelih od astme u jednoj godini. Prevalencija astme (ukupan broj oboljelih) u Hrvatskoj iznosi 5.048,1/100.000 stanovnika, odnosno 5,0% ukupnog broja stanovništva (4).

### 2.2. Etiologija

Poznato je da astma u djetinjstvu i astma u odrasloj dobi dijele mnoge iste uzroke i okidače. Iako postoje snažniji dokazi o ulozi okolišnih čimbenika kao okidača nego uzroka, sve je više dokaza o interakciji između okolišnih i genetskih čimbenika kao potencijalnom uzroku pojave astme. Trenutačni dokazi upućuju na to da je astma složeni multifaktorski poremećaj i da se njezina etiologija sve više pripisuje interakcijama između genetske osjetljivosti, čimbenika domaćina i izloženosti okolišu. To uključuje čimbenike okoliša (zagađenje zraka, pelud, plijesan i drugi aeroalergeni te vrijeme), čimbenike domaćina (pretilost, pušenje, prehrambeni čimbenici, infekcije, alergijska osjetljivost) i genetske čimbenike (lokusi osjetljivosti na astmu na genima) (5).

### 2.3. Patogeneza

Astma je kronična bolest dišnog sustava čije je glavno obilježje opstrukcija dišnih puteva, uzrokovana smanjenjem njihovog promjera. Ovo sužavanje nastaje

zbog kronične upale stijenke dišnih puteva, koja uključuje infiltraciju i aktivaciju različitih imunoloških stanica, kao što su dendritične stanice, eozinofili, neutrofilni limfociti, urođene limfoidne stanice i mastociti. Složeno međudjelovanje između ovih imunoloških stanica i susjednih strukturnih stanica, poput epitelnih stanica, dovodi do razvoja astmatskih simptoma, uključujući hiperreaktivnost dišnih puteva (AHR) koja je većinom reverzibilna nakon upotrebe bronhodilatatora (6). Međutim, kod težih oblika astme, opstrukcija dišnih puteva ne normalizira se uvijek nakon terapije. U takvih pacijenata, prisutnost dugotrajnih sluzni čepovi u manjim dišnim putevima mogu objasniti trajnu opstrukciju dišnih puteva (7). Osim toga, kod pacijenata s teškom astmom, drugi mehanizmi, uključujući remodeliranje dišnih puteva (koje uključuje hiperplaziju glatkih mišića dišnih puteva, metaplaziju vrčastih stanica i pretjerano subepitelno taloženje kolagena), također mogu značajno doprinijeti patogenezi astme. Neki od podražaja ili okidača napadaja astme uključuju virusne infekcije gornjih dišnih puteva, pelud, grinje, plijesni, životinjsku dlaku, druge alergene iz okoliša, profesionalne kemikalije, duhanski dim, hladan zrak, tjelovježbu, gastroezofagealni refluks, infekcije sinusa, emocionalne čimbenike i lijekovi kao što su aspirin, nesteroidni protuupalni lijekovi i beta blokatori.

## 2.4. Podjela astme

Astma je heterogena u smislu težine, prirodnog tijeka i osjetljivosti na liječenje, a ta heterogenost odražava temeljne mehanizme. Povijesno gledano, identificirana su samo dva glavna oblika astme: alergijska i nealergijska astma, no pokazalo se da je to previše pojednostavljeno. Noviji pristup astmi bio je grupiranje pacijenata na temelju vidljivih kombinacija kliničkih, bioloških i fizioloških karakteristika u takozvane fenotipove. Jednostavno rečeno, fenotipovi se definiraju kao vidljive karakteristike koje proizlaze iz kombinacije nasljednih i okolišnih utjecaja. Posljednjih godina, klasifikacija fenotipova astme razvila se u endotipove astme kao što su T2 ili T2-high i ne-T2 ili T2-low (6). U tablici 1 navedena je podjela astme na endotipove i fenotipove te su za svaki tip navedena karakteristična obilježja. Endotipovi su definirani temeljnim patofiziološkim mehanizmima, koji mogu dovesti do izravnih razlika u odgovoru na uobičajene terapije kao što su inhalacijski kortikosteroidi (ICS) ili specifični biološki lijekovi (8). Endotip T2 astme karakterizira složena interakcija nekoliko puteva: eozinofilna upala s interleukinom (IL)-4, IL-5 i IL-

13, alergija s IgE, urođeni imunološki put s timičnim stromalnim limfopoetinom (TSLP), IL-25 i IL-33, te visoke razine prostaglandina D2 (PGD2), izdahnutog dušikovog oksida (FeNO) i periostina . Endotip ne-T2 astme obično je povezan s neutrofilnom ili paucigranulocitnom upalom i može uključivati različite upalne procese kao što je upalni put vođen IL-17, ili biti neovisan o bilo kojem specifičnom upalnom procesu (8). Pacijenti mogu imati astmu s visokim T2 u ranoj fazi i kasnije prijeći u ne-T2 astmu s niskim T2 upalnim odgovorom ili obrnuto (3).

Tablica 1. Endotipovi i fenotipovi astme. Preuzeto iz: Kuruvilla i sur., 2019. (8)

Endotip	Fenotip	Kliničke karakteristike	Molekularni mehanizmi
<b>T2 high</b>	Atopijski	Dobro definiran, rani početak, osjetljiv na steroide	Alergijska senzibilizacija
	Kasni početak	± popratni CRSwNP, steroidno neosjetljiv	Enterotoksin <i>Staphylococcus aureus</i>
	AERD	Početak u odrasloj dobi	Deregulirani metabolizam arahidonske kiseline
<b>T2 low</b>	Neatopijski	Početak u odrasloj dobi-paucigranulocitni ili neutrofilni	NLRP3/1L-1 $\beta$ , izmijenjena ekspresija mikro-RNK, Th17
	Pušači	Starije odrasle osobe	Oksidativni stres, miješani Th2 visok/Th2 nizak
	Povezano s pretilošću	Ženski spol	Oksidativni stres, neutrofili, povećana urođena imunosa aktivacija
	Starije osobe	> 50 godina na početku	Imunosenescencija, Th1/Th17 upala

## 2.5. Klinička slika

Astma je karakterizirana promjenjivim simptomima i znakovima, varirajući u težini i učestalosti. Izmjenjuju se razdoblja odsutnosti ili minimalnih simptoma sa egzacerbacijama bolesti. Klinička slika astme uključuje epizode dispneje (subjektivna kratkoća daha), kašlja, piskanja (eng. wheezing), osjećaja stezanja u prsima što je povezano s opstrukcijom zraka. Ovi simptomi često imaju tendenciju pogoršanja noću ili rano ujutro, te se mogu pogoršati prilikom izlaganja različitim okidačima, poput alergena, hladnog zraka, fizičkog napora ili respiratornih infekcija (9). U težim slučajevima, pacijenti mogu pokazivati znakove tahipneje (ubrzanog disanja) i tahikardije (ubrzanog rada srca), te simptome hipoksije (niska koncentracija kisika u krvi), što se može očitovati cijanozom, plavkastim obojenjem usana i noktiju. Također, kod dugotrajnog i nekontroliranog tijeka bolesti, može doći do remodeliranja dišnih puteva, što dodatno otežava disanje i smanjuje učinkovitost terapije.

## 2.6. Dijagnostika

Dijagnoza astme postavlja se na temelju kliničke slike zajedno s testovima plućne funkcije (10). Anamnezom se utvrđuju pacijentovi simptomi, potencijalni okidač koji dovodi do simptoma, prisutnost drugih bolesti koje se mogu povezati s astmom, prisutnost alergija i astme u obitelji. Ključni dijagnostički alat je spirometrija s bronhodilatatorom, kojom se mjeri, između ostalog, forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi (FEV1) i forsirani vitalni kapacitet (FVC). Reverzibilna opstrukcija dišnih puteva, koja podrazumijeva poboljšanje FEV1 za najmanje 12% i 200 ml nakon primjene bronhodilatatora, potvrđuje dijagnozu astme. U dijagnozi i praćenju astme koristi se i kućno mjerenje dnevne varijabilnosti vršnoga ekspiracijskog protoka zraka (PEF, engl. peak expiratory flow) na način da je večernja vrijednost PEF-a  $\geq 10\%$  u odnosu na jutarnju vrijednost ( $\geq 20\%$  u bolesnika koji uzima bronhodilatator) dostatna za potvrdu varijabilnosti, najbolje praćeno monitoringom PEF-a tijekom 10 – 14 dana. Dodatni testovi uključuju metakolinški ili histaminski test provokacije, koji procjenjuje hiperreaktivnost dišnih puteva, te testove na alergije, kao što su kožni testovi ili krvni testovi (specifični IgE) kako bi se identificirale alergije koje mogu biti okidači astme. Mjerenje frakcije izdahnutog dušikovog oksida (FeNO) može ukazivati na upalu dišnih puteva što može pridonijeti odabiru terapije (9).

## 2.7. Liječenje

Pristup liječenju astme je individualiziran za svakog pacijenta. Ciljevi liječenja su kontrola simptoma, poboljšanje plućne funkcije i prevencija egzacerbacija. Glavni pristupi uključuju upotrebu lijekova, promjene u načinu života i praćenje simptoma. Lijekovi se dijele na temeljnu terapiju (eng. controller) i olakšivače (eng. reliever). Temeljna terapija uključuje inhalacijske kortikosteroide, kombinaciju inhalacijskih kortikosteroida i dugodjelujućih beta-agonista. Olakšivači su najčešće kratkodjelujući beta2-agonisti (SABA) ili brzodjelujući beta2-agonisti (FABA) koji se koriste za brzo olakšanje simptoma tijekom pogoršanja astme zajedno s IKS-om. Bitno je napomenuti da postoji dodatna terapija kao što su leukotrijenski modifikatori i biološki lijekovi za tešku astmu. Praćenje simptoma je ključno, a uključuje vođenje dnevnika simptoma, redovite preglede kod liječnika i korištenje PEF metra u kućnim uvjetima. Također je važno izbjegavanje okidača astme poput alergena, iritansa i respiratornih infekcija. Promjene u načinu života, uključujući redovitu tjelovježbu, uravnoteženu prehranu, održavanje zdrave tjelesne težine i upravljanje stresom, mogu značajno pomoći u kontroli astme. Edukacija pacijenata o prirodi bolesti, pravilnoj upotrebi inhalera i prepoznavanju simptoma pogoršanja, kao i izrada osobnog plana za liječenje astme (OPLA), ključni su za učinkovito liječenje. Kombinacijom ovih pristupa, astma se može učinkovito kontrolirati, omogućujući pacijentima da vode normalan i aktivan život.

## 3. Mukoidne impakcije

### 3.1. Uloga mukoidnih impakcija u fatalnoj astmi

U svojoj najblažoj formi, opstrukcija dišnih puteva je privremena i uzrokuje osjećaj nedostatka zraka i zviždanja u prsištu samo u određenim situacijama, poput vježbanja ili izlaganju iritansima, primjerice hladnom zraku. U težim oblicima astme, opstrukcija dišnih puteva postaje trajna, čak i uz intenzivno liječenje, te u rijetkim slučajevima može dovesti do smrti. Liječnici su još u 1880-ima sluzne čepove, odnosno mukoidne impakcije naveli na obdukcijским nalazima kao uzrok smrti kod astmatičara (11). Prije više od 60 godina, Dunnill je detaljno opisao 20 slučajeva

fatalne astme, primjetivši "upečatljiv prizor s brojnim sivim, sjajnim, sluznim čepovima raspršenima po dišnim putevima". Posljedice ovih sluznih čepova vidljive su i opisane u obdukcijским nalazima. Pluća su izrazito hiperinflirana, toliko napuhana da ispunjavaju cijelu prsnu šupljinu i "ne kolabiraju kada se oslobodi negativni intratorakalni pritisak" (12). Kada pacijenti s astmom umru sa simptomima bronhoopstrukcije, njihovi nalazi pluća mogu se podijeliti u tri kategorije: endobronhalno gušenje sluzi, iznenadna smrt s praznim dišnim putevima i blaga začepjenost dišnih puteva sa sluzi. Endobronhalno gušenje sluzi obično se javlja kod pacijenata koji umru u astmatskom statusu, s dišnim putevima ispunjenim viskoznom sadržajem, dok se iznenadna smrt s praznim dišnim putevima može objasniti prekomjernom bronhokonstrikcijom. Blaga opstrukcija dišnih puteva sa sluzi uključuje umjereno nakupljanje sluzi, pri čemu pacijenti izgledaju relativno asimptomatično prije naglog pogoršanja i smrti (13). U istraživanjima na obdukcijским nalazima koristili su se silikonski odlijevi radi analize mjesta opstrukcije dišnih puteva i stupnja skraćivanja dišnih puteva pacijenata koji su umrli od astme (fatalna astma) u odnosu na astmatičare koji nisu umrli od respiratornog uzroka (nefatalna astma). Ovo je istraživanje pokazalo da su veći, proksimalni dišni putevi izgubljeni iz plućnih odlijeva kod pacijenata s fatalnom astmom, dok su odlijevi koji nisu umrli od posljedice astme pokazali opstrukciju manjih distalnih dišnih puteva. Svi pacijenti s astmom u ovom istraživanju su imali gubitaka fraktalne dimenzije (mjera strukturne kompleksnosti), što se može pripisati heterogenosti ventilacije odnosno gubitku mogućnosti ventilacije određenih dijelova pluća. Zanimljivo je da je ovaj gubitak fraktalne dimenzije bio u značajnoj korelaciji s površinom mukoznih žlijezda i hiperplazijom glatkih mišića u ovih pacijenata, ali ne i s lokalnom eozinofilnom infiltracijom ili trajanjem astma(14,15).

### 3.2. Mukoidne impakcije u teškoj astmi

Unatoč važnosti mukoidnih impakcija u patofiziologiji opstrukcije protoka zraka kod fatalne astme, uloga MI u patofiziologiji opstrukcije protoka zraka kod teške astme donedavno je bila slabije istražena. Nedovoljno razumijevanje uloge MI kao mehanizma opstrukcije protoka zraka kod teške astme, ali i u blažim oblicima, bila je posljedica različitosti metodologija u istraživanjima. Novije metode pokazuju prisutnost MI kod progresivne opstrukcije dišnih puteva od blagog do teškog oblika

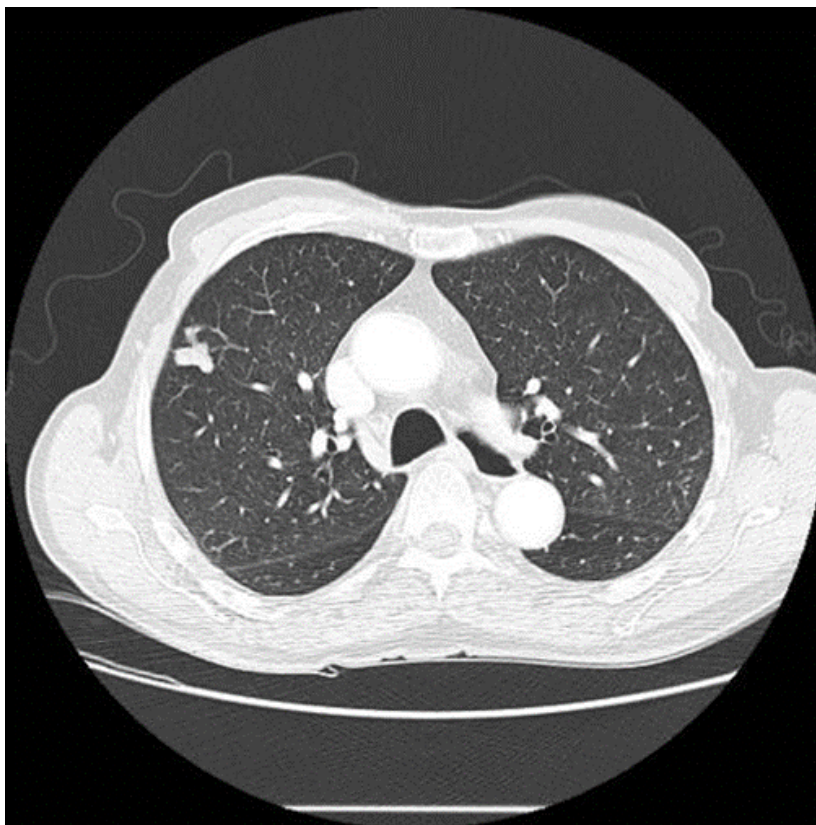
astme. Koristeći metodu kvantificiranja sluznih čepova temeljenu na vizualnoj procjeni CT snimaka od strane iskusnih torakalnih radiologa, Dunican i sur. pronašli su snažnu obrnuto proporcionalnu vezu između rezultata CT-a i prisutnosti MI s FEV1 vrijednosti (7). Slika 1. pokazuje primjer CT toraksa na kojem je vidljiva MI. Većina ispitanika s teškom astmom i značajnom opstrukcijom imala je najmanje u četiri segmenta pluća, dok su neki imali MI u više od polovice segmenata. To upućuje na uzročnu posljedičnu vezu između MI i opstrukcije protoka zraka jer MI mogu uzrokovati regionalnu i široko rasprostranjenu ograničenost protoka zraka (7). U ovom i u istraživanju Svenningsena i sur. (11), izraženost, odnosno broj MI, bila je u dobroj korelaciji s niskom plućnom funkcijom i ireverzibilnom opstrukcijom dišnih puteva na terapiju inhalacijskim bronhodilatatorima ili na inhalacijskim ili sistemskim kortikosteroidima. U navedenim istraživanjima ispitivali su se imunološki čimbenici koji su prisutni kod bolesnika s MI, uključujući biomarkere T2 upale kao što su eozinofilija u sputumu, visoki IL-5 i IL-13 te visoki FeNO (14, 16). Primjena snimanja hiperpolariziranom  $^3\text{He}$  magnetskom rezonancom (MR) omogućila je ispitivanje opstrukcije dišnih puteva visoke rezolucije, otkrivajući specifične ispade plućne ventilacije u astmatičara, koja se nazivaju heterogenost ventilacije (VH). Heterogenost ventilacije pokazala se kao neovisna odrednica hiperreaktivnosti dišnih puteva i dobar pokazatelj učestalosti egzacerbacija (16,17). Važno je napomenuti da iako se pokazalo da bronhodilatatori poboljšavaju VH u astmatičara, značajni defekti ventilacije i dalje postoje u bolesnika s nekontroliranom eozinofilijom, čak i nakon bronhodilatatora (11).

## 4. Biologija mukoidnih impakcija

### 4.1. Utjecaj sluzi na stvaranje MI

MI u bolesnika s astmom sastoje se od sluzi, fibrina i različitog broja upalnih stanica, uključujući makrofage, neutrofile, eozinofile i T-limfocite. U zdravim plućima sluz ima važnu ulogu u održavanju zdrave funkcijske barijere i izmjene plinova. Iako nedostatak sluzne barijere čini pluća osjetljivijima, prekomjerna proizvodnja sluzi može pogoršati simptome astme i doprinijeti pojavi/pogoršanju simptoma. Razumijevanje biologije sluzi u astmi ključna je za razvoj novih terapija koje ciljaju specifične mehanizme bolesti i poboljšavaju kontrolu simptoma kod pacijenata.





Slika 1. CT toraksa: mukoidna impakcija

Kako bi se spriječila stalna iritacija epitelne barijere i aktivacija imunološkog odgovora onečišćivačima ili alergenima, sluz djeluje na način da zadržava onečišćujuće tvari prilikom svakog udisaja. Sluz oblaže provodne dišne puteve sve do terminalnih bronhiola i čini ključnu komponentu mukocilijarnog sustava koji pomiče sluz pomoću cilijarnog epitela prema gore suprotno gravitaciji do vrha traheje. U zdravim plućima sluz se uglavnom sastoji od vode i složene mješavine glikoproteina (mucina), drugih proteina, iona, lipida i staničnog otpada. Njegov točan sastav varira ovisno o okolišu i patofiziološkim uvjetima. Važno je da sastav sluzi bude dobro uravnotežen i precizno reguliran kako bi se osigurala likvidnost koja omogućuje pravilno funkcioniranje tog sustava. Upravo je problem proizvodnje sluzi središnji uzrok stvaranja MI. Glavni izazov u istraživanju MI u bolestima tipa 2 je nedostatak odgovarajućih modela koji se koriste izvan ljudskih dišnih puteva, kao i teškoće u dobivanju uzoraka od pacijenata. Iako ljudske kulture epitelnih stanica mogu biti relevantne i korisne za proučavanje molekularnih procesa koji se događaju u dišnim putevima, one ne stvaraju trodimenzionalnu organizaciju dišnih puteva te nedostaje interakcija s različitim imunološkim, živčanim i endokrinim signalima tijekom duljeg

vremenskog razdoblja. Dok bolesnici s hipersekretornim bolestima sluzi, kao što je cistična fibroza, spontano proizvode velike količine sputuma, to nije nužno slučaj kod astme. Korištenje hipertonične fiziološke otopine za poticanje proizvodnje sputuma također ometa biofizička svojstva sputuma (14,18), koji se zatim često kontaminira slinom. Iako mnoga ispitivanja lokalnog upalnog okruženja tijekom astme koriste inducirani ili spontani sputum za kvantifikaciju eozinofilije dišnih puteva, ovaj inducirani oblik sluzi po definiciji nije reprezentativan za impakcije koje začepljuju dišne puteve. Kako bi se na ispravan način proučile MI, MI treba dohvatiti s mjesta opstrukcije, što je zahtjevno budući da je potrebno koristiti invazivne metode prikupljanja, kao što je bronhoskopija (14,19), kao i ograničavajuća količina uzorka koji se može prikupiti. Sluz koja se proizvodi kod astme tipa 2 pokazuje znatno viši modul elastičnosti (20) što je čini puno ljepljivijom/viskoznijom i težom za iskašljavanje. Tako nastaje žilava impakcija/tvar koju mukocilijarni sustav ne može pomaknuti, ne može se iskašljati i ostaje zaglavljena u dišnom sustavu. Iako je povećana proizvodnja sluzi svakako nužna i povezana je s opstrukcijom, hipersekrecija sluzi i iskašljavanje sputuma samo po sebi se ne bi smjeli smatrati sinonimima za MI ili kliničkom zamjenom za njih. Puno veći problem je u kvaliteti, a ne u kvantiteti sluzi u astmi, tj. promjena u kvaliteti je relevantniji pokazatelj bolesti (23). Kada astmatičari iskašlju sputum, često opisuju sluz kao vrlo elastičnu i viskoznu, često je uspoređujući s osušenim ljepljivom. Ispitivanje MI kod astmatičara uključenih u Severe Asthma Research Program (SARP) pomoću CT snimki pokazalo je da simptomi nisu bili u korelaciji s hipersekrecijom sluzi i, obrnuto, da bolesnici s hipersekrecijom sluzi nisu bili skloni stvaranju MI (16).

#### 4.2. Utjecaj mucina na stvaranje MI

Mucini prisutni u sluzi igraju važnu ulogu u određivanju viskoelastičnih svojstava sluzi. Postoje polimerizirajući i nepolimerizirajući oblici te izlučeni mucini i stanično vezani mucini. Iako se mucini vezani za stanice mogu odvojiti sa površine stanice ili izravno izlučiti, njihova funkcionalna uloga u sluzi je nejasna. Tako da će više riječi biti o izlučenim polimernim oblicima. Izlučeni polimerni mucini u dišnim putevima sintetiziraju se u specijaliziranim stanicama u površinskom epitelu (vrčaste stanice) i submukoznim žlijezdama (21,22). Prethodno oblikovane makromolekule

pohranjuju se u dehidriranom obliku unutar sekretornih granula i otpuštaju se reguliranom sekrecijom konstitutivno i kao odgovor na niz vanjskih izazova. Stoga je epitel pripremljen za brzi odgovor na mnoštvo okolišnih znakova, bez potrebe za de novo sintezom mucina, što u slučaju polimernih mucina traje jedan do dva sata (23). U normalnim uvjetima proizvodnja mucina učinkovito štiti dišne puteve. Međutim, u okolnostima u kojima dolazi do hiperplazije i metaplazije sekretornih stanica mucina, postoji povećana sposobnost proizvodnje, s potencijalno teškim, čak i po život opasnim, patološkim posljedicama. To je osobito vidljivo kod astme, kod koje akutni odgovor može izazvati masivnu hipersekreciju, koja u kombinaciji s kontrakcijom glatkih mišića može u potpunosti zatvoriti dišne puteve, rezultirajući smrtnošću (24).

Mucini su složeni glikoproteini karakterizirani prisutnošću najmanje jedne velike regije polipeptida bogate ostacima serina i treonina, nazvane mucinska domena. Ove hidroksilirane aminokiseline su mjesta kovalentnog vezanja, preko veznog šećera N-acetilgalaktozamina, raznolikog niza O-glikana, od kojih su mnogi sialirani. Kao posljedica toga, mucini su polianionski, a visok postotak (obično više od 70%) njihove mase čine ugljikohidrati. Glikanski lanci su grupirani u specifičnim, velikim središnjim domenama i daju važna strukturna i biološka svojstva molekulama, uključujući otpornost na proteazu, sekvestraciju patogena i vezanje iona i vode. Štoviše, opsežna glikozilacija proširuje polipeptid mucina, što rezultira proširenom domenom u otopini. Takva struktura važna je za formiranje reoloških svojstava, kao što su viskoznost i elastičnost, koja određuju uloge sluznog gela. Uz glikozilirane domene, podskup izlučenih mucina (polimerni mucini) posjeduje domene bogate cisteinom na svojim N i C završecima koje su odgovorne za stvaranje polimera posredovano stvaranjem disulfidnih veza što je osobito važno za stvaranje gela ovih makromolekula (25).

Postoje dva primarna mucina koja se mogu naći u plućima, a to su MUC5B i MUC5AC. Oni imaju različite obrasce ekspresije, pri čemu se MUC5B izlučuju u visokim razinama u submukoznim žlijezdama i sekretornim stanicama u distalnim dišnim putevima, dok MUC5AC izlučuju vrčaste stanice (25). Zdrava pluća obično imaju visoke razine MUC5B, međutim, uobičajena značajka astmatične sluzi je poremećaj u ovom omjeru, pri čemu dolazi do značajnog povećanja razine MUC5AC, osobito kod pacijenata s eozinofilnim fenotipom astme. Visoke razine

obojenja MUC5AC uočene su u MI u slučajevima astme sa smrtnim ishodom (26). U istraživanju s mišjim modelima, pokazuje kako je mišji MUC5B potreban za mukocilijarni klirens, za kontrolu infekcija u dišnim putevima i za održavanje imunološke homeostaze u plućima miša, dok MUC5AC ne pokazuje takvu ulogu. Nedostatak MUC5B uzrokovalo je nakupljanje materijala u gornjim i donjim dišnim putevima. Ovaj nedostatak je dovelo do kronične infekcije višestrukim bakterijskim vrstama, uključujući *Staphylococcus aureus*, i upale koja se nije uspjela normalno riješiti. Apoptotski makrofagi su se nakupljali, fagocitoza je bila oslabljena, a proizvodnja interleukina-23 (IL-23) bila je smanjena u MUC5B  $-/-$  miševa (27). U drugom istraživanju mišjim modelima, važnost MUC5AC u stvaranju MI pokazana je kroz eksperiment u kojem su miševi bez ovog gena (MUC5AC  $-/-$ ) izloženi ekstraktu *Aspergillus oryzae* kako bi se potaknula alergijska upala i hiperreaktivnost dišnih puteva (AHR). Rezultati su pokazali da su ovi miševi imali značajno smanjenje bronhopstrukcije za čak 74%, što se pretpostavljalo da su MI, iako nije zabilježeno značajno smanjenje broja eozinofila u dišnim putevima (28). Dobro dokazana promjena u omjeru MUC5AC:MUC5B ima veliki značaj za biofizička i upalna svojstva sluzi. Ova dva mucina imaju različita strukturna i funkcionalna svojstva, a MUC5AC može aktivno doprinijeti patogenoj žilavosti sluzi. Elektronska mikroskopija pokazuje jasne ultrastrukturne razlike ovih mucina. Mucini 5B postoje kao dugački linearni polimeri koji ne stupaju u značajnu međusobnu interakciju. Razlikovna značajka MUC5AC od MUC5B je njegova visoka razgranatost, koja se pretvara u ljepljiviji i čvršći sloj. MUC5AC se znatno bolje veže za hidrofobne površine, stvarajući gušće i viskoelastičnije slojeve u usporedbi s MUC5B. Ova saznanja mogu pružiti objašnjenje zašto i kako MUC5AC stvara stabilan, "vezani" sloj sluzi u plućnim bolestima koje karakterizira opstrukcija sluzi, te bi mogla pomoći u razvoju strategija za intervencije s učinkovitijim terapijskim sredstvima (29).

Mucini su podložni opsežnom ukriženom povezivanju, zbog domena bogatih cisteinom, na njihovim aminokiselinskim (N) i karboksilnim (C) krajevima. Ditiotreitol može smanjiti grananje MUC5AC, što ukazuje na to da disulfidne veze pridonose stvaranju polimera ovih mucina (29). Proizvodnja oksidativnih spojeva, poput tiocijanata, pomoću peroksidaza u granulocitima ili kao što je eozinofilna peroksidaza (EPO) u eozinofilima, pokazuje povezivanje tiolne skupine kako bi se povećao modul elastičnosti sluzi (7). Reverzija ovih disulfidnih unakrižnih veza može smanjiti modul

elastičnosti sluzi i olakšati njezino iskašljavanje (30). Osim unakrsnog povezivanja, mnogi čimbenici poput citokina i epitelnih faktora rasta mogu inducirati pojačanu proizvodnju mucina u astmi. Međutim, tijekom astme dolazi do trajne promjene ekspresije gena mucina, pri čemu IL-13 inducira ekspresiju MUC5AC. IL-13, lokalno proizveden od strane imunoloških stanica kao što su urođene ILC2 stanice i Th2 stanice, veže se na IL-4R $\alpha$  na epitelnim stanicama. Izaziva signalnu kaskadu i pojačanu epitelnu ekspresiju anionskog otopljenog nosača pendrina koji prenosi anione u sekrete dišnih puteva (14,31). Ex vivo kultura epitelnih stanica ljudskih dišnih puteva pokazala je da čak i dvodnevna stimulacija IL-13 izaziva promjenu sekretornih stanica u stanice koje proizvode sluz, uz regulaciju MUC5AC i MUC2. To je bilo popraćeno promjenama u putevima koji su uključeni u proizvodnju mucina, kao što su glikozilacija, nosači otopljenih tvari i proteini u interakciji s mucinom, što ukazuje na opću promjenu u sluzi koju proizvode te stanice nakon stimulacije IL-13, potencijalno stvarajući sluz žilavijom. Ove promjene utjecale su i na druge funkcije, kao što su obrana dišnog sustava i proizvodnja cilija (32).

#### 4.3. Utjecaj eozinofila na stvaranje MI

Prevladavajuća vrsta stanica u upali tipa 2, koja je snažno povezana s lošom funkcijom pluća i učestalim pogoršanjima astme, su eozinofili (7). Eozinofilna upala povezana s nižim FEV1 primijećena je čak i kod osoba koje se čine zdravima. Uočena je povezanost između postotka eozinofila u sputumu i krvi, prisutnosti mukoidnih impakcija te teže opstrukcije dišnih puteva. Točnije, među ispitanicima s visokim razinama sluzi, 71% je imalo eozinofiliju u sputumu (eozinofili u sputumu > 2%), dok je 66% imalo sistemsku eozinofiliju (eozinofili > 300  $\times$  10<sup>9</sup>/L periferne krvi). Zanimljivo je da je 90% grupe s visokom razinom sluzi koristilo ICS u visokim dozama, a 23% je bilo na sistemskoj terapiji kortikosteroidima tijekom procjene, za koju se očekuje da smanji upalu tipa 2 (33,34). Eozinofili mogu ispoljavati svoje biološke učinke u plućima preko raznih citokina, citotoksičnih proteina kao što su glavni bazični protein (MBP), eozinofilna peroksidaza (EPO), eozinofilni kationski protein (ECP), neurotoksin izveden iz eozinofila (EDN) kao i preko reaktivnih oblika kisika (35). Oksidansi također mogu nastati nakon reakcije EPO s vodikovim peroksidom u prisutnosti halidnih supstrata poput bromida ili klorida, posebno

hipotiocijanatne kiseline. Ovi oksidansi i bazični proteini mogu izravno oštetiti epitel te značajno utjecati na patogenost sluzi, čineći je izuzetno viskoznom, oksidacijom cisteina i induciranjem poprečnih veza između polimera (7). Još jedan odgovor eozinofila tijekom upale je EEToza (stanična smrt putem eozinofilnih izvanstaničnih zamki). To je brz i nelitički proces u kojem eozinofili otpuštaju ekstracelularne zamke (EET) sastavljene od DNA vlakana i granularnih proteina, poput MBP-1 i ECPa. EETozu pokreću citokini kao što su interleukin-5 (IL-5) i interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) te stimulansi lipopolisaharidi (LPS), komponentu komplementa 5a (C5a) i eotaksin-1 (36). EEToza je također povezana s proizvodnjom Charcot-Leyden kristala (CLCa), bipiramidalnih struktura formiranih od kristaliziranog galektina-10, proteina prisutnog u eozinofilima. Prisutnost CLC-a može promijeniti fizička svojstva sluzi, čineći je elastičnijom i težom za iskašljavanje, što doprinosi začepljenju sluzi koje se opaža kod astme i pogoršava simptome. Uočeno je da su CLCi prisutni kod astmatičnih pacijenata, i uglavnom se nalaze unutar sluznih čepova (37).

#### 4.4. Utjecaj neutrofila na stvaranje MI

T2 astma i uloga eozinofila puno su više istraživana nego non-T2 astma jer je lakše inducirati upalu tipa 2 primjenom nekog alergena, a uz to postoji biološka terapija za T2 astmu. Dok se eozinofili tradicionalno naglašavaju u kontekstu astme, nedavne studije istaknule su ključnu ulogu neutrofila u formiranju i patofiziologiji mukoidnih impakcija, osobito kod teške astme. Istraživanja pokazuju da se neutrofilni često nalaze u većem broju u sputumu bolesnika s teškom astmom. Ovi pacijenti obično imaju lošu kontrolu astme i često navode pojačanu proizvodnju sputuma. Ovo stanje, poznato kao neutrofilna astma, karakterizirano je neutrofilijom u sputumu (neutrofilni čine više od 60% stanica sputuma) i povezano je sa starijom životnom dobi, kasnijom pojavom astme i većom prevalencijom u muškaraca. Ovi pacijenti također imaju tendenciju da se radi o težem obliku astme i imaju veći rizik od hospitalizacije i egzacerbacija (38). Postoji nekoliko mehanizama kojima neutrofilni pridonose pogoršavanju upale dišnih puteva i začepljenje sluzi.

Neutrofilni oslobađaju razne proupalne medijatore poput interleukina (IL-8) i tumor nekrotizirajući faktor alfa (TNF- $\alpha$ ), koji dodatno regrutiraju neutrofile u pluća i potiču

upalu. Istraživanja su pokazala abnormalnu aktivnost NLRP3 inflammasoma, intracelularnog kompleksa uključenog u upalne odgovore. Aktivacija NLRP3 inflammasoma dovodi do oslobađanja proupalnih citokina poput IL-1 $\beta$  i IL-18, koji doprinose upali i pogoršanju simptoma astme (39).

Neutrofilne izvanstanične zamke (NET) jedan su od načina neutrofilne imunološke funkcije protiv mikroorganizama, ali neuravnotežena proizvodnja može biti povezana s povećanjem upale tkiva i oštećenja tkiva (40). NETovi su izvanstanične mrežaste vlaknaste strukture sastavljene od dekondeziranog kromatina, histona i drugih citoplazmatski proteini neutrofila, koji su izbačeni u izvanstanično okruženje (41). Izvanstanična DNK iz neutrofila u obliku NETa nalazi se u značajno većim koncentracijama u sputumu kod pacijenata s teškom astmom u usporedbi s onima s blažim oblicima astme (42). Ovi pacijenti pokazuju značajno nižu kontrolu astme, češću povijest kronične hipersekrecije sluzi i češće korištenje sistemskih kortikosteroida od pacijenata s blagim oblicima astme.

Još jedan način kako neutrofili djeluju je proizvodnja lipoksina uz pomoć lipooksigenaze. Lipoksini su proizvedeni kao rezultat metabolizma omega-6 masne kiseline arahidonske kiseline i djeluju kao protuupalni medijatori te potiču rezoluciju upale (43). Lipoksini inhibiraju promet eozinofila i kemotaksu neutrofila, migraciju u tkiva i toksičnu degranulaciju tih stanica, uz podršku funkciji NK stanica (44). Međutim, lipoksini su smanjeni kod teške astme, što može doprinijeti povećanoj staničnoj upali u dišnim putevima(45).

## 5. Posljedice mukoidnih impakcija na kliničku sliku

Razumijevanje ozbiljnih posljedica MI naglašava važnost rane detekcije i sveobuhvatnog pristupa kako bi se održala optimalna funkcija disanja i spriječile komplikacije. MI mogu uzrokovati opstrukciju protoka zraka, što dovodi do dispneje. Ovo se može manifestirati kao uporan kašalj, kratkoća daha, piskanje u prsima i bol u prsima. Kada su dišni putevi opturirani dolazi do smanjene oksigenacije krvi i cijanoze. Nakupljena sluz i začepljeni dišni putevi pružaju savršeno okruženje za bakterijsku kolonizaciju i infekciju, čineći domaćina osjetljivijim na infekcije i egzacerbacije, što bi rezultiralo daljnjom upalom i proizvodnjom sluzi, produljavajući ciklus (14). U težim slučajevima, MI mogu dovesti do atelektaze, stanja u kojem

dolazi do kolapsa dijelova pluća zbog opstrukcije dišnih puteva. To smanjuje sposobnost pluća da se potpuno šire, što dovodi do smanjenja plućne funkcije i dodatnog respiratornog distresa (2).

## 6. Liječenje mukoidnih impakcija

Mukoidne impakcije predstavljaju značajan izazov u liječenju astme, no napredak u biološkim lijekovima, mukoliticima nove generacije i personaliziranim pristupima donosi novu nadu. Liječenje MI zahtijeva višestruki pristup ovisno o težini simptoma i odgovoru na početne terapije. Prva linija liječenja uključuje nekoliko osnovnih koraka koji mogu pomoći u olakšavanju simptoma. Hidratacija je ključna jer pomaže u smanjenju viskoznosti sluzi, čineći je lakšom za iskašljavanje. Zatim ovlaživanje zraka korištenjem ovlaživača može dodatno pomoći u održavanju vlažnosti dišnih puteva, olakšavajući izbacivanje sluzi.

Ako početne mjere ne daju zadovoljavajuće rezultate, mogu se primijeniti naprednije tehnike. Fleksibilna bronhoskopija omogućuje mehaničko uklanjanje MI i može pružiti dodatne dijagnostičke informacije. Uzorci sluzi dobiveni bronhoskopijom mogu se poslati na mikrobiološku analizu kako bi se identificirali uzročnici i odredila naprednija i preciznija antimikrobna terapija (2,46).

Budući da neki astmatičari ne odgovaraju na osnovnu terapiju i skloniji su češćim egzacerbacijama, rade se nova istraživanja i razvijaju se novi biološki lijekovi koji specifično ciljaju efektorske stanice, citokine ili molekule uključene u patofiziologiju astme (6). Budući da IL-5 ima važnu ulogu u diferencijaciji, aktivaciji i preživljavanju eozinofila, inhibicija IL-5 ili njegovog signalnog puta pokazala se kao dobra opcija u liječenju astme. Jedan od takvih lijekova je benralizumab. Benralizumab je protutijelo protiv IL-5 receptora koji se nalazi na eozinofilima, značajno smanjuje ne samo eozinofile u perifernoj krvi, već i eozinofile u dišnim putevima. Učinak benralizumaba na MI nije bilo poznato, sve do istraživanja koje su proveli Sakai i sur. (47). Rezultati su pokazali da se broj MI značajno smanjio nakon uvođenja benralizumaba. Broj MI bio je u korelaciji s postotkom eozinofila u sputumu i ECPa u supernatantima sputuma. Nadalje, postoji značajna korelacija između smanjenja sluznih čepova i



promjena u simptomima ili rezultatu FEV1 (47). Zabilježeni su i učinci drugih bioloških lijekova na MI kao što je dupilumab, anti-IL-4 receptorsko protutijelo i mepolizumaba, anti-IL-5, koji dovode do značajnog poboljšanja MI (6).

Postoji još jedan noviji pristup, a to je primjena tris (2-karboksietil) fosfina (TCEP). TCEP je novi mukolitik koji može brzo razgraditi disulfidne veze u mucinu, što može pomoći u učinkovitijem uklanjanju MI. Morgan i sur. pokazali su na modelu miša s alergijom da dovodi do rezolucije MI i poboljšava klirens sluzi (30).

## 7. Zaključak

Mukoidne impakcije predstavljaju značajan izazov u upravljanju teškom astmom zbog svoje uloge u opstrukciji dišnih puteva i pogoršanju simptoma bolesti. Ključno je razumjeti biološke mehanizme koji dovode do stvaranja ovih impakcija, uključujući ulogu sluzi, mucina, eozinofila i neutrofila. Razmatranje utjecaja mukoidnih impakcija na kliničku sliku astme pokazuje da one mogu dovesti do ozbiljnih komplikacija poput atelektaze i bakterijskih infekcija što dodatno otežava liječenje. Rano otkrivanje i sveobuhvatan pristup liječenju, uključujući primjenu bioloških lijekova poput benralizumaba, dupilumaba, mepolizumaba i TCEP-a, ključni su za poboljšanje ishoda. Također, kliničari imaju problem ranog otkrivanja MI zbog nedostupnih smjernica i dugog asimptomatskog tijeka bolesti što dovodi do poteškoća u daljnjem liječenju. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se razvile učinkovitije terapijske strategije za sprječavanje i liječenje MI, čime bi se što više smanjila učestalost egzacerbacija i poboljšala kvaliteta života pacijenata. Stoga, MI zahtijevaju poseban fokus u kliničkoj praksi i istraživanju zbog svog značajnog utjecaja na tijek i prognozu astme. Integracija novih saznanja i terapija u kliničku praksu može značajno doprinijeti boljoj kontroli bolesti i smanjenju rizika od fatalnih ishoda. Rad potvrđuje potrebu za personaliziranim pristupom u liječenju astme s naglaskom na prepoznavanje i ciljano tretiranje mukoidnih impakcija.

## 8. Zahvale

Svojoj mentorici, doc. dr. sc. Mariji Gomerčić Palčić, zahvaljujem se na stručnom vodstvu, ukazanom razumijevanju i savjetima koji su mi pomogli u izradi ovog rada.

Veliku zahvalnost osjećam prema svojim roditeljima i sestri, moj uspjeh je ujedno i njihov. Bili su mi ogromna podrška u mojem obrazovnom putu, uvijek spremni za razgovor kad god mi je bilo teško. Bez njihove vjere u mene i njihove nesebične žrtve, ja ne bih bila tu gdje jesam.

Hvala i mojim prijateljima i kolegama, koji su me poticali i bodrili, te pružali pomoć i savjete kada god je to bilo potrebno. Njihova podrška i druženje učinili su ovaj period mog života nezaboravnim i mnogo lakšim.

## 9. Literatura

1. Asthma [Internet]. [cited 2024 May 13]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma>
2. Panchabhai TS, Mukhopadhyay S, Sehgal S, Bandyopadhyay D, Erzurum SC, Mehta AC. Plugs of the Air Passages: A Clinicopathologic Review. *Chest*. 2016 Nov;150(5):1141–57. doi: 10.1016/j.chest.2016.07.003
3. Habib N, Pasha MA, Tang DD. Current Understanding of Asthma Pathogenesis and Biomarkers. *Cells*. 2022 Sep 5;11(17):2764. doi: 10.3390/cells11172764
4. Svjetski dan astme 2022. [Internet]. [cited 2024 May 14]. Available from: <https://www.hzjz.hr/sluzba-javno-zdravstvo/svjetski-dan-astme-2022-g/>
5. Dharmage SC, Perret JL, Custovic A. Epidemiology of Asthma in Children and Adults. *Front Pediatr*. 2019;7:246. doi: 10.3389/fped.2019.00246
6. Hammad H, Lambrecht BN. The basic immunology of asthma. *Cell*. 2021 Mar 18;184(6):1469–85. doi: 10.1016/j.cell.2021.02.016
7. Dunican EM, Elicker BM, Gierada DS, Nagle SK, Schiebler ML, Newell JD, et al. Mucus plugs in patients with asthma linked to eosinophilia and airflow obstruction. *J Clin Invest*. 2018 Mar 1;128(3):997–1009. doi: 10.1172/JCI95693
8. Kuruvilla ME, Lee FEH, Lee GB. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019 Apr;56(2):219–33. doi: 10.1007/s12016-018-8712-1
9. GINA-2024-Strategy-Report-24\_05\_22\_WMS.pdf [Internet]. [cited 2024 May 23]. Available from: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24\\_05\\_22\\_WMS.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.pdf)
10. Ralston SH, Penman ID, Strachan MWJ, Hobson R, editors. Davidson's principles and practice of medicine. 23rd ed. Elsevier Health Sciences; 2018.

11. Svenningsen S, Haider E, Boylan C, Mukherjee M, Eddy RL, Capaldi DPI, et al. CT and Functional MRI to Evaluate Airway Mucus in Severe Asthma. *Chest*. 2019 Jun;155(6):1178–89. doi: 10.1016/j.chest.2019.02.403
12. Dunnill MS. The pathology of asthma, with special reference to changes in the bronchial mucosa. *J Clin Pathol*. 1960 Jan;13(1):27–33. doi: 10.1136/jcp.13.1.27
13. Reid LM. The presence or absence of bronchial mucus in fatal asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1987 Sep;80(3 Pt 2):415–6. doi: 10.1016/0091-6749(87)90064-9
14. Aegerter H, Lambrecht BN. The Pathology of Asthma: What Is Obstructing Our View? *Annu Rev Pathol*. 2023 Jan 24;18:387–409. doi: 10.1146/annurev-pathol-042220-015902
15. Boser SR, Park H, Perry SF, Ménache MG, Green FHY. Fractal geometry of airway remodeling in human asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Oct 1;172(7):817–23. doi: 10.1164/rccm.200411-1463OC
16. Mummy DG, Carey KJ, Evans MD, Denlinger LC, Schiebler ML, Sorkness RL, et al. Ventilation defects on hyperpolarized helium-3 MRI in asthma are predictive of 2-year exacerbation frequency. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Oct;146(4):831-839.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2020.02.029
17. Downie SR, Salome CM, Verbanck S, Thompson B, Berend N, King GG. Ventilation heterogeneity is a major determinant of airway hyperresponsiveness in asthma, independent of airway inflammation. *Thorax*. 2007 Aug;62(8):684–9. doi: 10.1136/thx.2006.069682
18. King M, Dasgupta B, Tomkiewicz RP, Brown NE. Rheology of cystic fibrosis sputum after in vitro treatment with hypertonic saline alone and in combination with recombinant human deoxyribonuclease I. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Jul;156(1):173–7. doi: 10.1164/ajrccm.156.1.9512074
19. Markovetz MR, Subramani DB, Kissner WJ, Morrison CB, Garbarine IC, Ghio A, et al. Endotracheal tube mucus as a source of airway mucus for rheological

- study. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2019 Oct 1;317(4):L498–509. doi: 10.1152/ajplung.00238.2019
20. Abrami M, Biasin A, Tescione F, Tierno D, Dapas B, Carbone A, et al. Mucus Structure, Viscoelastic Properties, and Composition in Chronic Respiratory Diseases. *Int J Mol Sci*. 2024 Feb 5;25(3):1933. doi: 10.3390/ijms25031933
  21. Hovenberg HW, Davies JR, Carlstedt I. Different mucins are produced by the surface epithelium and the submucosa in human trachea: identification of MUC5AC as a major mucin from the goblet cells. *Biochem J*. 1996 Aug 15;318 ( Pt 1)(Pt 1):319–24. doi: 10.1042/bj3180319
  22. Wickström C, Davies JR, Eriksen GV, Veerman EC, Carlstedt I. MUC5B is a major gel-forming, oligomeric mucin from human salivary gland, respiratory tract and endocervix: identification of glycoforms and C-terminal cleavage. *Biochem J*. 1998 Sep 15;334(Pt 3):685–93. doi: 10.1042/bj3340685
  23. Sheehan JK, Kirkham S, Howard M, Woodman P, Kutay S, Brazeau C, et al. Identification of molecular intermediates in the assembly pathway of the MUC5AC mucin. *J Biol Chem*. 2004 Apr 9;279(15):15698–705. doi: 10.1074/jbc.M313241200
  24. Rogers DF. Airway mucus hypersecretion in asthma: an undervalued pathology? *Curr Opin Pharmacol*. 2004 Jun;4(3):241–50. doi: 10.1016/j.coph.2004.01.011
  25. Thornton DJ, Rousseau K, McGuckin MA. Structure and function of the polymeric mucins in airways mucus. *Annu Rev Physiol*. 2008;70:459–86. doi: 10.1146/annurev.physiol.70.113006.100702
  26. Bonser LR, Zlock L, Finkbeiner W, Erle DJ. Epithelial tethering of MUC5AC-rich mucus impairs mucociliary transport in asthma. *J Clin Invest*. 2016 Jun 1;126(6):2367–71. doi: 10.1172/JCI84910
  27. Roy MG, Livraghi-Butrico A, Fletcher AA, McElwee MM, Evans SE, Boerner RM, et al. Muc5b is required for airway defence. *Nature*. 2014 Jan 16;505(7483):412–6. doi: 10.1038/nature12807

28. Evans CM, Raclawska DS, Ttofali F, Liptzin DR, Fletcher AA, Harper DN, et al. The polymeric mucin Muc5ac is required for allergic airway hyperreactivity. *Nat Commun.* 2015 Feb 17;6:6281. doi: 10.1038/ncomms7281
29. Carpenter J, Wang Y, Gupta R, Li Y, Haridass P, Subramani DB, et al. Assembly and organization of the N-terminal region of mucin MUC5AC: Indications for structural and functional distinction from MUC5B. *Proc Natl Acad Sci.* 2021 Sep 28;118(39):e2104490118. doi: 10.1073/pnas.2104490118
30. Morgan LE, Jaramillo AM, Shenoy SK, Raclawska D, Emezienna NA, Richardson VL, et al. Disulfide disruption reverses mucus dysfunction in allergic airway disease. *Nat Commun.* 2021 Jan 11;12(1):249. doi: 10.1038/s41467-020-20499-0
31. Nakao I, Kanaji S, Ohta S, Matsushita H, Arima K, Yuyama N, et al. Identification of pendrin as a common mediator for mucus production in bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Immunol Baltim Md 1950.* 2008 May 1;180(9):6262–9. doi: 10.4049/jimmunol.180.9.6262
32. Jackson ND, Everman JL, Chioccioli M, Feriani L, Goldfarbmuren KC, Sajuthi SP, et al. Single-Cell and Population Transcriptomics Reveal Pan-epithelial Remodeling in Type 2-High Asthma. *Cell Rep.* 2020 Jul 7;32(1):107872. doi: 10.1016/j.celrep.2020.107872
33. Dunican EM, Watchorn DC, Fahy JV. Autopsy and Imaging Studies of Mucus in Asthma. Lessons Learned about Disease Mechanisms and the Role of Mucus in Airflow Obstruction. *Ann Am Thorac Soc.* 2018 Nov;15(Suppl 3):S184–91. doi: 10.1513/AnnalsATS.201807-485AW
34. Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma--present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol.* 2015 Jan;15(1):57–65. doi: 10.1038/nri3786
35. Giembycz MA, Lindsay MA. Pharmacology of the eosinophil. *Pharmacol Rev.* 1999 Jun;51(2):213–340. doi:

36. Yousefi S, Gold JA, Andina N, Lee JJ, Kelly AM, Kozlowski E, et al. Catapult-like release of mitochondrial DNA by eosinophils contributes to antibacterial defense. *Nat Med*. 2008 Sep;14(9):949–53. doi: 10.1038/nm.1855
37. Persson EK, Verstraete K, Heyndrickx I, Gevaert E, Aegerter H, Percier JM, et al. Protein crystallization promotes type 2 immunity and is reversible by antibody treatment. *Science*. 2019 May 24;364(6442):eaaw4295. doi: 10.1126/science.aaw4295
38. Moore WC, Hastie AT, Li X, Li H, Busse WW, Jarjour NN, et al. Sputum neutrophil counts are associated with more severe asthma phenotypes using cluster analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Jun;133(6):1557-1563.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2013.10.011
39. Swanson KV, Deng M, Ting JPY. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics. *Nat Rev Immunol*. 2019 Aug;19(8):477–89. doi: 10.1038/s41577-019-0165-0
40. Delgado-Rizo V, Martínez-Guzmán MA, Iñiguez-Gutierrez L, García-Orozco A, Alvarado-Navarro A, Fafutis-Morris M. Neutrophil Extracellular Traps and Its Implications in Inflammation: An Overview. *Front Immunol*. 2017;8:81. doi: 10.3389/fimmu.2017.00081
41. Pires RH, Felix SB, Delcea M. The architecture of neutrophil extracellular traps investigated by atomic force microscopy. *Nanoscale*. 2016 Aug 7;8(29):14193–202. doi: 10.1039/c6nr03416k
42. Lachowicz-Scroggins ME, Dunican EM, Charbit AR, Raymond W, Looney MR, Peters MC, et al. Extracellular DNA, Neutrophil Extracellular Traps, and Inflammasome Activation in Severe Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 May 1;199(9):1076–85. doi: 10.1164/rccm.201810-1869OC
43. Duvall MG, Levy BD. DHA- and EPA-derived resolvins, protectins, and maresins in airway inflammation. *Eur J Pharmacol*. 2016 Aug 15;785:144–55. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.11.001



44. Duvall MG, Barnig C, Cernadas M, Ricklefs I, Krishnamoorthy N, Grossman NL, et al. Natural killer cell-mediated inflammation resolution is disabled in severe asthma. *Sci Immunol.* 2017 Mar 10;2(9):eaam5446. doi: 10.1126/sciimmunol.aam5446
45. Planagumà A, Kazani S, Marigowda G, Haworth O, Mariani TJ, Israel E, et al. Airway lipoxin A4 generation and lipoxin A4 receptor expression are decreased in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 Sep 15;178(6):574–82. doi: 10.1164/rccm.200801-061OC
46. Soyer T, Yalcin Ş, Emiralioğlu N, Yilmaz EA, Soyer O, Orhan D, et al. Use of serial rigid bronchoscopy in the treatment of plastic bronchitis in children. *J Pediatr Surg.* 2016 Oct;51(10):1640–3. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2016.03.017
47. Sakai N, Koya T, Murai Y, Tsubokawa F, Tanaka K, Naramoto S, et al. Effect of Benralizumab on Mucus Plugs in Severe Eosinophilic Asthma. *Int Arch Allergy Immunol.* 2023;184(8):783–91. doi: 10.1159/000530392

## 10. Životopis

Rođena sam 03.06.1999. u Zaboku. Živim u Mihovljanu gdje sam ujedno i pohađala osnovnu školu. Nakon završenog srednjoškolskog obrazovanja u Srednjoj školi Zlatar gdje sam upisala opću gimnaziju, s odličnim uspjehom, 2018. godine upisala sam Medicinski fakultet u Zagrebu. Tijekom srednjoškolskog i fakultetskog obrazovanja, većinu svog slobodnog vremena provela sam radeći u privatnom obrtu mojih roditelja. Na taj način stekla sam radnu etiku, funkcioniranje u timu, dobre komunikacijske vještine te kroz razne razgovore stekla sam širu sliku našeg društva što će mi vjerujem pridonijeti u radu s pacijentima. Osim toga, u slobodno vrijeme igram tenis, bicikliram, plešem te aktivno pratim nogomet. Aktivno se služim engleskim jezikom i imam položenu vozačku dozvolu B kategorije.