

Analiza senzitivacije na uobičajene aeroalergene i korelacija s kliničkim simptomima u odrasloj populaciji

Zdilar, Ana Marija

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:105:513465>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-11**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Ana Marija Zdilar

**Analiza senzitivacije na uobičajene aeroalergene i
korelacija s kliničkim simptomima u odrasloj
populaciji**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Odjelu za kliničku imunologiju, reumatologiju i pulmologiju u Kliničkoj bolnici Sveti Duh pod vodstvom doc.dr.sc. Marine Ikić Matijašević i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

POPIS KRATICA

IgE – imunoglobulin E

AD – atopijski dermatitis (engl. *atopic dermatitis*)

FLG – gen za filagrin

KAD – kontaktni alergijski dermatitis

AR – alergijski rinitis (engl. *allergic rhinitis*)

FEV1 – forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi (engl. *forced expiratory volume in one second*)

IGC – inhalacijski glukokortikoid (engl. *Inhaled glucocorticoid*)

FABA – β 2-agonisti brzog i produljenog djelovanja (engl. *fast-acting beta2-agonist*)

SAC – sezonski alergijski konjunktivitis (engl. *seasonal allergic conjunctivitis*)

PAC – cjelogodišnji alergijski konjunktivitis (engl. *perennial allergic conjunctivitis*)

VKC – proljetni keratokonjunktivitis (engl. *vernal keratoconjunctivitis*)

AKC – atopijski keratokonjunktivitis (engl. *atopic keratoconjunctivitis*)

SE – sedimentacija eritrocita

CRP – C-reaktivni protein

KKS – kompletna krvna slika

SPT – kožni ubodni test (engl. *skin prick test*)

IDT – intradermalni test (engl. *intradermal test*)

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD.....	1
1.1. Alergija	1
1.2. Alergijske bolesti	1
1.2.1. Atopijski dermatitis	2
1.2.2. Kontaktni alergijski dermatitis	4
1.2.3. Alergijski rinitis	6
1.2.4. Astma.....	8
1.2.5. Alergijski konjunktivitis	10
1.2.6. Alergijski angioedem.....	12
1.2.7. Urtikarija.....	14
1.3. Etiologija alergijskih bolesti	16
1.4. Epidemiologija alergijskih bolesti u Hrvatskoj.....	16
1.5. Alergološka dijagnostika	17
2. CILJ RADA	19
3. ISPITANICI I METODE	20
3.1. Ispitanici	20
3.2. Metode	20
3.2.1. Instrument istraživanja	20
3.2.2. Kožni ubodni test alergenima.....	20
3.2.3. Obrada podataka i statistička analiza dobivenih rezultata	22
3.2.4. Etička pitanja	22
4. REZULTATI.....	25
4.1. Demografske karakteristike ispitanika.....	25
4.2. Analiza senzitivacije na uobičajene alergene.....	27

4.3. Klinički simptomi i znakovi bolesti prisutni kod ispitanika	28
4.4. Alergijske bolesti	30
4.5. Učestalost alergijskih i nealergijskih bolesti u ispitanika.....	32
4.6. Obiteljska atopijska anamneza	35
4.7. Alergija na hranu, lijekove i insekte u ispitanika	37
4.8. Korištenje lijekova za alergiju.....	38
4.9. Prevalencija pušača među ispitanicima	39
5. RASPRAVA.....	41
6. ZAKLJUČCI.....	47
7. ZAHVALE.....	49
8. LITERATURA.....	50
9. ŽIVOTOPIS	57

SAŽETAK

Analiza senzitivacije na uobičajene aeroalergene i korelacija s kliničkim simptomima u odrasloj populaciji

Ana Marija Zdilar

Uvod. Alergije su jedne od najčešćih kroničnih bolesti današnjice koje utječu na svakodnevni život više od 60 milijuna ljudi u Europi. Procjenjuje se da između 30 i 40% osoba u svijetu boluje od jedne ili više alergijskih bolesti te da je broj oboljelih u stalnom porastu.

Cilj istraživanja. Odrediti dominantni aeroalergen u našoj populaciji, obrazac senzitivacije na najčešće aeroalergene (monosenzitivacija ili polisenzitivacija) i odrediti simptome alergije u odrasloj senzibiliziranoj populaciji te navedeno usporediti s podacima dostupnim u literaturi.

Metode. Ovo istraživanje provedeno je od siječnja 2024. do svibnja 2024. godine u Kliničkoj bolnici Sveti Duh u Ambulanti za alergološku dijagnostiku. U istraživanju je sudjelovalo ukupno 100 bolesnika starijih od 18 godina koji su ispunili upitnik o alergijskim simptomima i bolestima te im je proveden kožni ubodni test na petnaest inhalacijskih alergena.

Rezultati. U istraživanju su analizirana 83 pacijenta starija od 18 godina, od kojih je 78% bilo žena, s prosječnom dobi od 38 godina. Rezultati su pokazali da je 56.6% ispitanika imalo pozitivne kožne ubodne testove na barem jedan aeroalergen, pri čemu su najčešći bili ambrozija, pelud trava, grinje i lijeska. Utvrđeno je da su pacijenti najčešće polisenzibilizirani, što je u skladu s drugim istraživanjima. Najčešći simptomi kod ispitanika bili su kihanje, curenje i svrbež nosa, dok je 43.4% ispitanika već imalo dijagnozu alergijske bolesti, pri čemu su najčešće bile alergijski rinitis i astma. Analiza je pokazala da ispitanici s pozitivnim kožnim testom češće imaju obiteljsku anamnezu atopijskih bolesti te da češće prijavljuju alergiju na hranu.

Zaključak. Ovo istraživanje naglašava važnost cjelovitog pristupa u dijagnostici i liječenju alergijskih bolesti obzirom na visoku prevalenciju senzibilizacije na inhalacijske alergene i simptoma alergije u našoj populaciji.

Ključne riječi: alergijske bolesti, kožni ubodni test, inhalacijski alergeni

SUMMARY

Analysis of sensitization to common aeroallergens and correlation with clinical symptoms in the adult population

Ana Marija Zdilar

Introduction. Allergies are among the most common chronic diseases today, affecting the daily lives of over 60 million people in Europe alone. It is estimated that 30-40% of the global population is afflicted by one or more allergic diseases, with the prevalence showing a consistent upward trend.

Aim. To determine the dominant aeroallergen in our population, the pattern of sensitization to the most common aeroallergens (monosensitization or polysensitization), and to identify allergy symptoms in the adult sensitized population.

Methods. This study was conducted from January 2024 to May 2024 at the Clinical Hospital Sveti Duh in the Allergy Diagnostic Outpatient Clinic. A total of 100 patients over 18 years of age participated in the study, completing a questionnaire on allergic symptoms and diseases, and underwent a skin prick test for fifteen aeroallergens.

Results. The study analysed 83 patients over 18 years of age, of whom 78% were women, with an average age of 38 years. The results showed that 56.6% of participants had positive skin prick tests for at least one aeroallergen, with the most common being ragweed, grass pollen, dust mites, and hazelnut. It was found that patients were most commonly polysensitized, consistent with other studies. The most common symptoms among participants were sneezing, runny nose, and nasal itching, while 43.4% of participants already had a diagnosis of allergic disease, most commonly allergic rhinitis and asthma. The analysis showed that participants with positive skin prick tests more frequently had a family history of atopic diseases and were more often allergic to food.

Conclusion. This study emphasizes the importance of a comprehensive approach to the diagnosis and treatment of allergic diseases, considering the high prevalence of sensitization to aeroallergens and allergy symptoms in our population.

Keywords: allergic diseases, skin prick test, inhalant allergens

1. UVOD

1.1. Alergija

Alergija je termin koji opisuje neprikladnu i pretjeranu reakciju imunološkog sustava na uobičajene i bezopasne antigene prisutne u okolišu. Najčešće je riječ o reakciji koja uključuje sintezu antigen-specifičnog imunoglobulina E (IgE), odnosno reakciju preosjetljivosti tip I što se naziva i atopijom. Važno je napomenuti da alergija i atopija nisu sinonimi; pojam alergija odnosi se na sve oblike imunoreakcije na antigene, dok se atopija odnosi samo na one oblike koji su posredovani s IgE. Antigeni koji izazivaju alergijsku reakciju nakon izlaganja imunološkom sustavu, nazivaju se alergenima. Često su to proteini ili polisaharidi koji mogu samostalno izazvati alergijsku reakciju (pravi alergeni) ili tek nakon što se vežu za proteinske nosače (hapteni) (1). Alergije su jedne od najčešćih kroničnih bolesti današnjice koje utječu na svakodnevni život više od 60 milijuna ljudi u Europi. Također, većina alergijskih stanja započinje u djetinjstvu i doseže vrhunac tijekom visoko produktivnih godina pojedinaca. Početkom 20. stoljeća alergije su se smatrale rijetkim bolestima, no posljednjih nekoliko desetljeća broj oboljelih se značajno povećao. Industrijski i tehnološki razvoj doveo je do okolišnih promjena i promjena načina života što je promijenilo intenzitet, vrstu i raznolikost izloženosti vanjskim alergenima i imunološki odgovor organizma. Alergije mogu zahvatiti gotovo svaki organ tijela pa njihove manifestacije obuhvaćaju širok raspon fenotipova, a značajan postotak (15% do 20%) pacijenata boluje od teških oblika alergijskih bolesti koje mogu biti životno ugrožavajuće (2).

1.2. Alergijske bolesti

Alergijske bolesti predstavljaju skupinu poremećaja posredovanih prirođenim i stečenim imunološkim odgovorom koji uzrokuje imunološku preosjetljivost prema stranim i inače bezopasnim molekulama okoliša. Procjenjuje se da 30-40% osoba u svijetu boluje od jedne ili više alergijskih bolesti te da je broj oboljelih u stalnom porastu. Klinička prezentacija alergijskih bolesti varira u težini od blagih kožnih osipa do najtežih reakcija poput anafilaktičkog šoka. Simptomi proizlaze iz imunološke upale koja zahvaća različite organe, posebno kožu, dišni sustav, probavni sustav i krvne žile. U alergijske bolesti ubrajamo: astmu, atopijski dermatitis, kontaktni alergijski dermatitis, alergijski rinitis, alergijski konjunktivitis, urtikariju i angioedem. Većina pacijenata pokazuje koincidenciju simptoma alergije u više zahvaćenih organa. Najčešće udruženi simptomi su simptomi astme, alergijskog rinitisa i konjunktivitisa koji se često javljaju simultano (3,4).

1.2.1. Atopijski dermatitis

Atopijski dermatitis (AD) je česta, kronična i recidivirajuća upalna bolest, popraćena simptomima svrbeža i bolnosti kože, koja pogađa jednu od 10 osoba tijekom života (5,6).

Epidemiologija

Tijekom posljednjih desetljeća učestalost AD je sve veća s prevalencijom od 2% do 10% u odraslih osoba, odnosno do 20% u djece. Atopijski dermatitis je jedan od najčešćih dermatoloških oboljenja kože, pri čemu se prve manifestacije javljaju ranije u djetinjstvu, često prethodeći drugim alergijskim bolestima kao što su astma ili alergijski rinitis. Atopijski dermatitis se u 60% djece javlja tijekom prve godine, a u 85% do pete godine života. Također, ima tendenciju regresije s dobi, pa se kod oko 50% djece kožni simptomi povuku do sedme godine života, a kod 70% prije adolescencije. Ipak, kod 30% djece AD perzistira do odrasle dobi (5,7).

Patofiziologija

Patofiziologija AD je složena i multifaktorijalna. Rezultat je kombinacije genetskih poremećaja, defekata u epidermalnoj barijeri, disregulacije imunološkog odgovora, disbioze mikrobiote kože i djelovanja okolišnih čimbenika. Dva glavna faktora rizika koji se povezuju s razvojem AD su obiteljska anamneza atopije, koja je prisutna u 70% bolesnika, i mutacija u genima filagrina (FLG). Gen FLG omogućuje formiranje profilagrina, koji se dalje razgrađuje u monomere filagrina. Nedostatak ovih monomera kompromitira epidermalnu barijeru, omogućavajući alergenima i bakterijama da potaknu pojačan imunološki odgovor. Brojne kompleksne promjene na genetskoj razini te urođeni i stečeni imunološki odgovor pružaju osnovu za opisivanje različitih fenotipova i endotipova AD te razvoj novih dijagnostičkih i terapijskih pristupa (7–9).

Klinička slika

Klinička slika AD razlikuje se ovisno o dobi bolesnika te najčešće uključuje crvenilo, suhu kožu i svrbež. U dojenčadi se AD prepoznaje ubrzo nakon rođenja u obliku kseroze i pojave eritematoznog papularnog osipa. Osip zahvaća ponajprije ekstenzorne strane ekstremiteta te se širi i progredira u crvenilo, ljuštenje i eksudaciju koja zahvaća obraze, čelo, vlasište, bradu, područje iza ušiju i dorzume šaka i stopala. Tijekom vremena, lezije mogu zahvatiti čitavo tijelo uz poštedu područja pelenske i periorbitalne regije. Uslijed svrbeža, pojavljuju se kruste i ekskoriacije kože koje kasnije mogu dovesti do sekundarnih infekcija. U djetinjstvu se klinička slika mijenja. Zahvaćene su ekstenzorne i fleksorne strane okrajina te se stvaraju papule i karakteristične lezije na pregibima velikih zglobova poput laktova, koljena, zapešća, vrata i skočnih zglobova. Kod starije djece i odraslih pojavljuje se lihenifikacija, hiperpigmentacija i

ekskorijacija te se promjene najčešće pojavljuju u pregibima. Zahvaćene mogu biti i šake, stopala i vjeđe (5,9).

Dijagnoza

Atopijski dermatitis se dijagnosticira na temelju osobne i obiteljske anamneze, kliničke prezentacije, morfologije lezija i distribucije kožnih promjena. Definitivni biomarker za dijagnozu ne postoji, već se koriste dijagnostički kriteriji. Hanifin i Rajka 1980. godine su predložili prve kriterije AD koji se sastoje od četiri glavna (svrbež; tipična morfologija i distribucija; kronični ili kronično relapsirajući dermatitis; osobna ili obiteljska anamneza atopije) i 23 manja kriterija od kojih su potrebna tri glavna i tri sporedna kriterija za dijagnozu bolesti. Kriteriji Američke akademije za dermatologiju dijele kriterije u tri kategorije: osnovni kriteriji koji moraju biti prisutni, a uključuju svrbež, dermatitis, kronični ili kronično-recidivirajući tijek bolesti i kožne promjene s tipičnom distribucijom; važni kriteriji koji potvrđuju dijagnozu: rani početak bolesti, osobna ili obiteljska anamneza atopije te suhoća kože; udruženi kriteriji (nespecifični, ali pomažu dijagnosticiranju AD-a): atipični vaskularni odgovor, keratosis pilaris, hiperlinearnost dlanova, pityriasis alba, okularne i periorbitalne promjene, druge regionalne promjene (npr. perioralne promjene/lezije periaurikularne regije), te lihenifikacija/prurigo promjene. Kriteriji ističu važnost isključivanja drugih stanja kao što su scabies, seboroični dermatitis, iritirajući ili alergijski kontaktni dermatitis, ihtioza, kožni T-stanični limfom, psorijaza, fotosenzibilne dermatoze, imunodeficijencije i eritrodermije drugih uzroka. Također, važno je i alergološko testiranje jer 80% pacijenata ima IgE posredovanu preosjetljivost na hranu ili inhalacijske alergene kao što su pelud, životinjska dlaka ili grinje (5,6,10).

Liječenje

Liječenje AD obuhvaća edukaciju pacijenata, pravilnu njegu kože i izbjegavanje čimbenika koji pogoršavaju stanje bolesti. Također postoje mnoge terapijske mogućnosti poput lokalne terapije lijekovima, fototerapije, sistemskih lijekova, imunoterapije, te psihosocijalne pomoći. Lokalni kortikosteroidi su prva linija liječenja uz koje se često koriste i inhibitori kalcineurina kao što su pimekrolimus i takrolimus za liječenje dermatitisa na licu, vratu, pregibima i genitalnoj regiji. Ultraljubičasta fototerapija siguran je i učinkovit tretman za umjereni do teški AD kada prva linija liječenja nije odgovarajuća. Za teške oblike kod kojih nema poboljšanja nakon lokalne terapije i fototerapije, preporučuje se svakodnevna njega kože emolijensima i primjena sustavnog immunosupresivnog liječenja. Kod komplikacija AD u obliku sekundarnih infekcija, koriste se antistafilokokni lokalni ili sistemni antibiotici. Glavni ciljevi terapije su smanjiti svrbež, obnoviti zaštitnu barijeru kože, smanjiti upalu, spriječiti infekcije, tretirati komplikacije, smanjiti učestalost recidiva te poboljšati opću kvalitetu života pacijenata (5,6).

1.2.2. Kontaktni alergijski dermatitis

Kontaktni dermatitis je upalno stanje kože izazvano izlaganjem različitim agensima iz okoliša. Karakteriziran je pojavom svrbeža, eritema, vezikula i ljuskanja kože. Postoje dva glavna oblika kontaktnog dermatitisa: kontaktni iritativni dermatitis i kontaktni alergijski dermatitis (KAD). Kontaktni alergijski dermatitis je posljedica alergijske reakcije na određeni kontaktni alergen, koji dovodi do senzibilizacije imunološkog sustava (11,12).

Epidemiologija

Kontaktni alergijski dermatitis je česta kožna bolest čija prevalencija u općoj populaciji Europe iznosi između 10% i 27%. Kontaktni iritativni dermatitis je češći oblik bolesti i čini 80% kontaktnog dermatitisa, a 20% ga čini KAD. Visokorizične populacije za razvijanje KAD su sanitarni radnici, zdravstveni djelatnici, radnici prehrambene industrije i frizeri, a nikal je identificiran kao najčešći kontaktni alergen (13,14). Kontaktni alergijski dermatitis u djece je u porastu i čini 20% svih dječjih dermatitisa (15), dok njegova prevalencija u dermatološkim klinikama iznosi između 15% i 71% (16).

Patofiziologija

Kontaktni alergijski dermatitis reakcija je preosjetljivosti odgođenog tipa posredovana T-stanicama ili tip IV alergije po Coombsu i Gellu koja se javlja nakon senzibilizacije na određeni alergen (11). Upalni odgovor podijeljen je na fazu senzibilizacije i fazu elicitacije. Faza senzibilizacije, koja obično traje 10 do 14 dana, započinje prilikom prvog kontakta s alergenom koji prolazi kroz epidermalnu kožnu barijeru. Alergeni aktiviraju imunološki sustav oslobađajući niz citokina (IL-1 α , IL-1 β , TNF- α , GM-CSF, IL-8 i IL-18) iz epidermalnih keratinocita. Oni potiču vazodilataciju, regrutaciju stanica i infiltraciju. Langerhansove stanice i dendritičke stanice dermisa dolaze u susret alergenu i prenose ga do drenirajućih limfnih čvorova te aktiviraju hapten-specifične T stanice, koje uključuju Th1, Th2, Th17 i regulatorne T stanice. Faza elicitacije javlja se prilikom ponovnog izlaganja istom alergenu kada se antigen-specifične T stanice aktiviraju i regrutiraju na mjesto izlaganja, uzrokujući upalnu kaskadu citokina i staničnih infiltrata koji proizvode kliničke simptome KAD unutar jednog do četiri dana. Ozbiljnost reakcije i brzina pojave simptoma alergijskog kontaktnog dermatitisa raste s ponavljanim izlaganjem (14,17).

Kinička slika

Kožne lezije KAD prolaze kroz nekoliko različitih kliničkih faza. U eritematoznoj fazi pojavljuje se crvenilo kože nejasnih rubova ili edem kože, dok je *stadium madidans* karakteriziran erozijama i pojačanim vlaženjem. U trećoj fazi pojavljuju se kruste, nakon čega slijedi završna, skvamozna faza, kada se popravlja rožnati sloj kože. Kontaktni alergijski dermatitis može se

pojaviti u tri morfološka oblika: akutni, subakutni ili kronični dermatitis. Akutni KAD razvija se 24-48 sati nakon kontakta s alergenom i najčešće je karakteriziran svrbežnim eritematoznim papulama i vezikulama koje su praćene edemom i iscjerkom. Kožne lezije su inicijalno asimetrične i ograničene na područje kontakta, ali s vremenom diseminiraju. U subakutnoj fazi pojavljuju se lezije s izraženijim krastama, ljuskama i hiperpigmentacijom, a ukoliko one perzistiraju razvija se kronični KAD. Tipične značajke kroničnog oblika su simetrična pojava i nejasni rubovi lezije. Također, mogu se pojaviti udaljene lezije, koje su najčešće papulovezikularne. Glavna karakteristika kroničnog KAD je epidermalna reakcija s lihenifikacijom, te pojava suhe, ljuskave i zadebljane kože (12,17,18).

Dijagnoza

Detaljna anamneza, klinička slika i epikutani test ključni su za postavljanje dijagnoze. Važno je razjasniti kada su se lezije pojavile, kako su se razvijale tijekom vremena i koji su mogući uzročnici. Također, korisno je detaljno ispitati kojim zanimanjem i hobijima se bolesnik bavi, koristi li zaštitnu opremu te s kojim je alergenima u kontaktu. Posebno je važno pratiti poboljšanje kože tijekom godišnjeg odmora ili bolovanja jer to može govoriti u prilog djelovanju alergena na radnom mjestu. Povijest atopije, posebno AD, može pridonijeti razvoju bolesti, a u dijagnozi je važna i pozitivna obiteljska anamneza na druge kožne bolesti poput psorijaze. Epikutani test (patch test) je zlatni standard za dijagnozu alergijskog kontaktnog dermatitisa gdje se testiraju svi potencijalni alergeni s kojima je pacijent u kontaktu. U slučaju pozitivnog rezultata epikutanog testa i pozitivne korelacije s poviješću dermatitisa pacijenta, može se postaviti dijagnoza KAD (12,17).

Liječenje

Jedna od najvažnijih mjera u liječenju je identifikacija i izbjegavanje kontakta s odgovornim alergenom što je često teško zbog poslovnih ili okolišnih okolnosti. U tim slučajevima, pacijente treba educirati o zaštitnim mjerama poput nošenja odgovarajuće odjeće i zaštitnih krema. Ako izbjegavanje alergena nije moguće, koriste se farmakološke metode. Kontaktni alergijski dermatitis se najčešće liječi topičkim kortikosteroidima. Na područjima s tanjim epidermisom, poput lica ili intertriginoznih područja, topički inhibitori kalcineurina dobar su izbor terapije jer ne uzrokuju atrofiju kože i smanjuju kroničnu upalu. Osobe s kroničnim oblikom bolesti mogu se liječiti i fototerapijom uz uporabu PUVA tretmana. Također, koriste se i imunosupresivni lijekovi poput ciklosporina, azatioprina ili mikofenolata, te sistemski retinoidi koji su vrlo uspješni u liječenju ekcema. U slučaju sistemskog akutnog dermatitisa, kratkotrajno se koriste sistemski kortikosteroidi (17,19).

1.2.3. Alergijski rinitis

Alergijski rinitis (AR) je kronična upala sluznice nosa uzrokovana preosjetljivošću tipa 1, posredovana stvaranjem IgE na inhalacijske alergene (20). Tipični simptomi AR uključuju začepljenje nosa, rinoreju, kihanje i svrbež (21).

Epidemiologija

Alergijski rinitis predstavlja globalni zdravstveni problem koji pogađa oko 400 milijuna ljudi diljem svijeta. Prevalencija se povećala tijekom godina zbog porasta urbanizacije i okolišnog onečišćenja koji su ujedno i jedni od glavnih uzroka bolesti. Od AR boluje otprilike 25% djece i 40% odraslih, a 80% simptoma razvije se prije 20. godine života s vrhuncem pojavnosti između 20. i 40. godine (22). Stopa incidencije kod djece u prvih 5 godina iznosi 17,2%, s vrhuncem postavljanja dijagnoze između 24. i 29. mjeseca života (23). Razne studije pokazale su spolno-specifične razlike u prevalenciji AR, s većim udjelom muške populacije u djetinjstvu, a ženske u adolescenciji (24). Alergijski rinitis povezan je s drugim bolestima kao što su astma i AD (25). Procjenjuje se da je prevalencija astme među pacijentima s rinitisom čak 40%, a približno 80% pacijenata s astmom ima istovremeno i rinitis. Također, bolesnici kojima je dijagnosticiran i rinitis i astma obično pate od težeg oblika bolesti koju je zahtjevnije i skuplje liječiti (26).

Patofiziologija

Alergijski rinitis rezultat je reakcije preosjetljivosti tipa 1 koja se javlja unutar nosne sluznice kao odgovor na aeroalergene poput grinja, peludi, plijesni ili dlake kućnih ljubimaca. Alergijski odgovor dijelimo na dvije faze: ranu i kasnu. Rana faza počinje unutar 20 minuta od izlaganja alergenu. Ulaskom antigena u nosnu sluznicu, aktivirane Th2 stanice proizvode citokine (IL-4 i IL-13), koji potiču B stanice na proizvodnju alergenspecifičnih IgE koji se zatim vežu za mastocite. Kod ponovnog kontakta, alergen prolazi kroz epitel sluznice nosa i veže se na IgE protutijela na mastocitima. U odgovoru na reakciju antigen-antitijelo, degranulacijom mastocita oslobađaju se kemijski medijatori kao što su histamin, leukotrieni i prostaglandini. Oni podražuju osjetne živčane završetke i krvne žile nosne sluznice uzrokujući kihanje, vodenastu rinoreju i oticanje sluznice. Nakon 4-6 sati izlaganja alergenima, započinje kasna faza alergijskog odgovora. U ovoj fazi, djelovanjem citokina poput IL-4 i IL-5 dolazi do aktivacije i infiltracije upalnih stanica poput eozinofila, bazofila, neutrofila i monocita, te do upale nosne sluznice i posljedičnih simptoma AR (22,27).

Klinička slika

Alergijski rinitis karakteriziran je prisutnošću nazalnih i nenazalnih simptoma. Nazalni simptomi uključuju prednju ili stražnju rinoreju, kihanje, začepljenost i/ili svrbež nosa. Ovi

simptomi mogu trajati satima nakon izlaganja alergenu, a posljedično tome sluznica postaje reaktivnija i osjetljivija na sam alergen, kao i na druge alergijske podražaje. Nenazalne simptome često karakteriziraju očni simptomi poput svrbeža, crvenila očiju i suzenja što nazivamo alergijskim rinokonjunktivitisom. Ostali simptomi uključuju svrbež nepca, postnazalno curenje i kašalj (22). U kliničkoj praksi klasifikacija AR temelji se na smjernicama alergijskog rinitisa i njegovog utjecaja na astmu (ARIA) i dijeli se prema trajanju i težini simptoma (28). Simptomi bolesti koji traju manje od 4 dana u tjednu ili manje od 4 uzastopna tjedna, klasificiraju se kao intermitentni AR. Kada simptomi traju više od 4 dana u tjednu ili 4 uzastopna tjedna, to se smatra perzistentnim oblikom bolesti. Ovisno o težini simptoma, AR može se klasificirati kao blag ili kao umjeren do težak. Blagi oblik definira se kao stanje u kojem nema značajnih simptoma i svakodnevne aktivnosti mogu se normalno obavljati. S druge strane, umjeren do težak AR karakteriziran je prisutnošću jednog ili više simptoma poput poremećaja u spavanju, nemogućnosti obavljanja svakodnevnih aktivnosti i sporta, problema na poslu ili u školi, te prisutnošću neugodnih simptoma koji narušavaju kvalitetu života (22).

Dijagnoza

Anamneza, klinička slika i rezultati dijagnostičkih testova temelj su dijagnoze AR. Potrebna je prisutnost najmanje dva od sljedećih simptoma u trajanju od najmanje sat vremena dnevno kroz više dana da bi dijagnosticirali AR, a to su vodenasta rinoreja, kihanje, začepjenost nosa, nazalni pruritus i konjunktivitis. Također, provode se alergijski testovi za potvrdu bolesti. Najčešće su upotrebljavani kožni ubodni (prick) test i alergen-specifični IgE test. Dodatni dijagnostički postupci mogu uključivati intradermalne testove, citološku analizu brisa nosne sluznice, te određivanje broja eozinofila u perifernoj krvi (22,25,29).

Liječenje

Liječenje AR sastoji se od izbjegavanja alergena, farmakoterapije i alergen-specifične imunoterapije. Farmakoterapijsko liječenje temelji se na intranazalnim ili sistemskim kortikosteroidima, antihistaminicima, nazalnim dekonjestivima i antagonistima leukotrienskih receptora koji ublažavaju simptome. Intranazalni kortikosteroidi djeluju kao prva linija farmakoterapije za blagi i umjeren-teški AR, a najučinkovitiji su u liječenju osnovnog problema oboljelih, što je nosna kongestija. Sistemski kortikosteroidi preporučuju se samo kratkotrajno pacijentima koji ne reagiraju na drugu terapiju. Kod bolesnika rezistentnih na liječenje konvencionalnom farmakoterapijom ili kod teških oblika bolesti, koristi se imunoterapija. Imunoterapija ima potencijal modificiranja bolesti i može pridonijeti dugotrajnoj remisiji nakon prekida terapije. U situacijama gdje se unatoč primjeni farmakoterapije i dalje javlja nosna opstrukcija, moguće je kao alternativu razmotriti kirurške postupke. Ti postupci

uključuju redukciju donjih nosnih školjki ili septoplastiku kako bi se olakšalo disanje i ublažili simptomi (22,25,30).

1.2.4. Astma

Astma je heterogena kronična respiratorna bolest koja je obično karakterizirana simptomima poput zvučnih fenomena; zviždanja ili piskanja, dispnejom, stezanjem u prsima i kašljem kao i različitim stupnjem ograničenja protoka zraka u izdisaju. Simptomi i ograničenje protoka zraka mijenjaju se tijekom vremena i u intenzitetu, a često su potaknuti čimbenicima poput vježbanja, izlaganja alergenima ili iritansima, promjenom vremena ili zbog virusnih respiratornih infekcija (31).

Epidemiologija

Astma je jedna od najčešćih nezaraznih bolesti koja pogađa ljude različitih dobnih skupina te je najčešća kronična bolest djece. Diljem svijeta oko 300 milijuna ljudi boluje od astme što ju čini globalnim zdravstvenim problemom. Postoji velika geografska varijacija u prevalenciji astme, težini bolesti i smrtnosti. Prevalencija astme veća je u zemljama s visokim dohotkom, dok se većina mortaliteta zbog astme javlja u zemljama s niskim ili srednjim dohotkom. Učestalost i prevalencija astme je veća u djece, a morbiditet i mortalitet su veći u odraslih. Astma je u djetinjstvu nešto češća kod dječaka, a kod odraslih je češća kod žena. Do te razlike u spolnoj prevalenciji dolazi oko puberteta što sugerira da spolni hormoni mogu igrati ulogu ulogu u etiologiji astme (32). Prevalencija astme u Hrvatskoj iznosi 5% ukupnog broja stanovništva što je otprilike 200.000 oboljelih. Kao i kod incidencije, stopa prevalencije je viša u mlađim dobnim skupinama (33).

Patofiziologija

Astma je kronična bolest karakterizirana upalom, hiperreaktivnošću i remodeliranjem dišnih putova, koji dovode do djelomične ili potpune reverzibilne bronhoopstrukcije. Glavni patološki proces u alergijskoj astmi je upala, koju uzrokuju pomoćnički T limfociti i specifični Th2 citokini poput IL-4, IL-5 i IL-13, u doticaju s alergenom. Također, dolazi do aktivacije B stanica i proizvodnje IgE, te regrutacije i aktivacije upalnih stanica poput eozinofila i mastocita. Kod ponovne izloženosti, alergen se veže na IgE, te dolazi do degranulacije mastocita i izlučivanja medijatora upale poput histamina, leukotriena i interleukina. IL-5 potiče proizvodnju i nakupljanje eozinofila u plućima koji također otpuštaju medijatore upale. U astmatičnim dišnim putevima nalazimo hiperinflaciju pluća, hipertrofiju glatkih mišića, edem sluznice, odvajanje

epitelnih stanica, oštećenje cilija te hipersekreciju sluzi u bronhima, koji dovode do fibroze i remodeliranja pluća (33–35).

Klinička slika

Tipični simptomi astme uključuju ponavljajuće epizode zvučnih fenomena poput zviždanja, stezanja u prsima, nedostatka zraka i kašlja. Kod nekih bolesnika kašalj može biti jedini simptom. Simptomi većinom prate cirkadijani ritam i pogoršavaju se tijekom noći i u ranijim jutarnjim satima. Postoje četiri tipa astme; intermitentna, blaga, umjerena i teška. Intermitentna astma javlja se kod osoba koje imaju simptome manje od 2 puta tjedno uz manje od 2 buđenja mjesečno tijekom noći, dok kod blage astme imaju malo učestalije simptome. Teška astma dijagnosticira se kada pacijent ima simptome tijekom svakog dana, uz buđenje svake noći, za razliku od umjerene astme u kojoj to nije slučaj. Znakovi astme uključuju zviždanje, tahipneju, tahikardiju i korištenje pomoćne respiratorne muskulature pri disanju. Teška egzacerbacija astme može dovesti do respiratornog zatajenja, promjene svijesti i cijanoze. Kod pacijenata s dugotrajnom nekontroliranom astmom hiperinflacija pluća može promijeniti stijenku prsnog koša i uzrokovati bačvasti prsni koš. Simptomi i znakovi su većinom nespecifični i reverzibilni sa pravodobnim liječenjem. Osobe koje boluju od astme često istovremeno imaju rinitis i sinusitis, pri čemu je AR prepoznat kao faktor rizika za pojavu astme (34,36,37).

Dijagnoza

Za dijagnozu astme ključna je anamneza, klinički status i rezultati testova plućne funkcije. Budući da su simptomi često nespecifični i promjenjivi, fizikalni pregled bitan je u procjeni prisutnosti komorbiditeta ili patoloških stanja koji oponašaju astmu. U bolesnika bez simptoma fizikalni pregled pluća može biti uredan, a piskanje u prsima može biti čujno samo u forsiranom izdisaju. Blagi bronhospazam se uglavnom očituje piskanjem samo u izdisaju, a kod jačeg stupnja bronhokonstrukcije, piskanje je čujno i pri udisaju i izdisaju. Kada anamneza i fizički pregled ukazuju na astmu kao vjerojatnu dijagnozu, sljedeći korak je spirometrija; temeljna metoda procjene bolesti dišnih putova. Znakovi opstrukcije dišnih putova uključuju smanjen forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi (FEV1) i smanjen omjer FEV1 prema forsiranom vitalnom kapacitetu. Spirometrija prije i poslije primjene bronhodilatatora omogućuje procjenu reverzibilnosti gdje povećanje FEV1 veće od 12% i 200 mL sugerira da se radi o astmi. Vršni ekspiratorni protok bitan je u dijagnostici i praćenju astme s prikazom dnevne varijabilne opstrukcije protoka zraka. Povišene razine eozinofila, IgE ili specifičnog IgE za alergene mogu upućivati da se radi o alergijskoj astmi. Frakcijski izdahnuti dušikov oksid mjera je eozinofilne upale dišnih putova, čije visoke vrijednosti potvrđuju dijagnozu astme i njenu osjetljivost na kortikosteroide (36,38).

Liječenje

Prvi korak u terapiji alergijske astme, kao i kod svih ostalih alergijskih bolesti, je izbjegavanje kontakta s alergenima i okidačima. Farmakološka terapija dijeli se na terapiju kontrole i terapiju brzog olakšavanja tegoba. Inhalacijski glukokortikoidi (IGC) čine osnovu kontrolne terapije. Primarni mehanizam djelovanja im je povećanje proizvodnje IL-10 koji inhibira upalne citokine, aktivaciju T-stanica i drugih upalnih stanica poput eozinofila i mastocita, što smanjuje upalu dišnih putova. Dobrom kontrolom bolesti postiže se bolja plućna funkcija, bolja kvaliteta života, smanjuje se broj hospitalizacija i smrtnost. Stoga, IGC su uvijek dio terapije astme, a kod teže kontrolirane astme primjenjuju se u kombinaciji s LABA (dugodjelujući β 2-agonist) u jednom inhalatoru ili s β 2-agonistima brzog i produljenog djelovanja (FABA). Kao lijekovi koji postižu brzo olakšavanje tegoba koriste se β 2-agonisti brzog i kratkog djelovanja (SABA) i FABA. Nepravilna primjena lijekova za kontrolu bolesti, uz čestu uporabu bronhodilatatora po potrebi, rezultira povećanom upalom u dišnim putovima i smanjenim odgovorom na bronhodilatatore, što povećava rizik od ozbiljnih komplikacija i smrtnosti. Cilj liječenja astme je smanjenje potrebe ili potpuna eliminacija uporabe lijekova za brzo olakšanje simptoma kod svakog pacijenta. Dodatni lijekovi za liječenje astme koji se u pojedinih bolesnika dodaju uz postojeću temeljnu terapiju su antagonisti leukotrijenskih receptora i antagonisti muskarinskih receptora dugog djelovanja (LAMA) u bolesnika koji nisu postigli odgovarajuću kontrolu astme. Teofilin u niskim dozama može poboljšati kontrolu astme kada se primijeni uz temeljnu terapiju IGC (34,39–41).

1.2.5. Alergijski konjunktivitis

Alergijski konjunktivitis je podtip neinfektivnog konjunktivitisa koji je karakteriziran akutnom, povremenom ili kroničnom upalom konjunktive, a najčešće je uzrokovan alergenima prisutnima u zraku. Jednostavni alergijski konjunktivitis može se klasificirati u 3 podtipa: akutni, sezonski i cjelogodišnji. Također, alergijski konjunktivitis obuhvaća širok raspon stanja, uključujući sezonski alergijski konjunktivitis (SAC), cjelogodišnji alergijski konjunktivitis (PAC), proljetni keratokonjunktivitis (VKC) i atopijski keratokonjunktivitis (AKC) (42).

Epidemiologija

Alergijski konjunktivitis je često stanje u kliničkoj praksi, čija je prevalencija u porastu. Jednostavni alergijski konjunktivitis često ostaje neprepoznat i neliječen, što može značajno utjecati na kvalitetu života pojedinaca. Međutim, procjenjuje se da pogađa otprilike 10% do 30% opće populacije. Najčešće se javlja kod osoba mlađih od 20 godina, a prevalencija obično opada kod starije populacije. Alergijski konjunktivitis je često je povezan s drugim alergijskim

stanjima poput alergijskog rinitisa, atopijskog dermatitisa i astme. Proljetni keratokonjunktivitis se češće javlja kod muškaraca i pacijenata između 5 i 10 godine života, koji boluju od atopije ili astme. Otprilike 95% pacijenata doživi remisiju do kasne adolescencije, dok preostali pojedinci mogu razviti AKC. Atopijski keratokonjunktivitis je kronično stanje koje se obično ne pojavljuje prije adolescencije, a doseže vrhunac prevalencije između 30. i 50. godine života. Češće se javlja kod muškaraca i osoba koje su bolovale od AD ili astme. Pogoršava se tijekom zime i ima relativno nisku stopu izlječenja. Sezonski alergijski konjunktivitis i PAC su jedni od najčešćih oblika alergijskog konjunktivitisa. Sezonski alergijski konjunktivitis ili konjunktivitis peludne groznice bilateralna je akutna bolest obično uzrokovana vanjskim alergenima poput peludi trava i stoga se pojavljuje samo u određenim razdobljima godine. Cjelogodišnji alergijski konjunktivitis je također je bilateralan, ali je kroničan, s razdobljima pogoršanja i remisije, i obično je uzrokovan alergenima zatvorenih prostora poput grinja ili dlake kućnih ljubimaca. Razlika između ova dva stanja je u periodičnosti simptoma; SAC je obično teži od proljeća do jeseni, dok se PAC javlja tijekom cijele godine, ali u blažem obliku (43,44).

Patofiziologija

Jednostavni alergijski konjunktivitis, uključujući akutni, sezonski i perzistentni oblik, reakcija je preosjetljivosti tipa I posredovana IgE koja nastaje izravnim kontaktom između alergena i očne površine. Ta interakcija dovodi do degranulacije mastocita i naknadnog oslobađanja upalnih modulatora. Točan mehanizam nastanka VKC-a nije u potpunosti razjašnjen dok AKC nastaje kombinacijom reakcija preosjetljivosti tipa IV (odgođeni tip) i tipa I na izloženost očnom alergenu (43).

Klinička slika

Alergijski konjunktivitis obično ne djeluje na vid, ali značajno smanjuje kvalitetu života pogođenih pacijenata, posebno djece i adolescenata. Međutim, teži oblici bolesti mogu oštetiti vid ako dođe do komplikacija koje zahvaćaju rožnicu. Stoga je važna rana dijagnostika i adekvatno liječenje kako bi se poboljšala kvaliteta života pacijenata, smanjio broj recidiva i izbjegle moguće komplikacije. Alergijski konjunktivitis obično se pojavljuje bilateralno s uobičajenim simptomima kao što su svrbež, osjećaj stranog tijela u oku, konjunktivna hiperemija i pojava seroznog ili mukoznog iscjetka. Simptomi se mogu diferencirati u one koji se manifestiraju u ranijoj i kasnijoj fazi bolesti. Rani znakovi javljaju se spajanjem histamina s njegovim receptorima i uključuju: suženje, svrbež, crvenilo i edem oka. Kasni znakovi javljaju se nekoliko sati kasnije i karakterizirani su infiltracijom epitela raznim stanicama: limfocitima, neutrofilima, bazofilima i eozinofilima. Ova kasna faza dovodi do kronične upale, te se manifestira fotofobijom, bolom u oku, oštećenjem vida i iscjetkom (44).

Dijagnoza

Dijagnosticiranje alergijskog konjunktivitisa temelji se uglavnom na anamnezi pacijenta i fizičkom pregledu. Temeljita anamneza je od iznimne važnosti kako bi se utvrdio mogući alergen. Ako nije jasno identificiran alergen provodi se kožno testiranje. Također, možemo koristiti i test provociranja konjunktivalnih alergena gdje se alergen nanosi na konjunktivalnu sluznicu kako bi se procijenila imunoreaktivnost pacijenta na alergen. Kod težih oblika bolesti možemo provesti i fluorescentno bojanje rožnice kako bi se utvrdile ozljede i mogući ožiljci rožnice (43,44).

Liječenje

Nefarmakološki tip liječenja alergijskog konjunktivitisa uključuje izbjegavanje poznatih alergena, korištenje hladnih obloga i kapi za oči, što dovodi do smanjenja simptoma. Od farmakološke terapije za blage akutne oblike kratkotrajno se koriste antihistaminske i vazokonstriktorne kapi. Kombinacija antihistaminika i stabilizatora mastocita često se preporučuje za liječenje SAC-a i PAC-a. Antihistaminici djeluju tako da blokiraju histaminske receptore i smanjuju osjećaj pečenja, crvenila i oticanja spojnice. Također, mogu se primjenjivati sistemski ili lokalno kao kapi. Stabilizatori mastocita su ključni lijekovi u liječenju alergijskog konjunktivitisa jer sprječavaju degranulaciju mastocita, čime inhibiraju lanac alergijske reakcije. U refraktornim slučajevima ili kao adjuvantna terapija u početnim fazama teških alergija mogu se primijeniti kortikosteroidi koji inhibiraju sintezu prostaglandina i leukotriena. Međutim, treba ih koristiti kratkotrajno i uz odgovarajući nadzor zbog mogućih ozbiljnih nuspojava poput glaukoma, katarakte i defekata rožnice. Sistemski antihistaminici i kortikosteroidi koriste se samo u slučajevima refrakternog alergijskog konjunktivitisa kada pacijenti imaju i sistemske simptome. Nesteroidni antireumatici djeluju na sličan način kao i kortikosteroidi, no zbog nuspojava imaju također ograničenu primjenu (43–45).

1.2.6. Alergijski angioedem

Angioedem je stanje dobro ograničenog, akutnog oticanja potkožnog tkiva koje nastaje zbog povećane propusnosti mikrovaskularnog sustava djelovanjem histamina ili bradikininina. Otekline obično zahvaća područje oko očiju, usne, jezika, ekstremiteta i sluznice gastrointestinalnog trakta. Alergijski angioedem posredovan je histaminom i češće se javlja nego angioedem posredovan bradikininom koji se dijeli na hereditarni, angioedem induciran inhibitorima angiotenzin-konvertirajućeg enzima i stečeni angioedem (46,47).

Epidemiologija

Angioedem zahvaća 15% opće populacije i češće se javlja kod žena nego kod muškaraca. Nakon astme, najčešći je uzrok hospitalizacije među svim alergijskim poremećajima. Potencijalno je opasno stanje jer može doći do laringealnog edema kojemu je stopa smrtnosti između 25% i 40%. Također, intestinalni angioedem može biti bolan i oponašati akutni abdomen. Angioedem prati 46% svih anafilaktičkih reakcija, a respiratorni simptomi poput otežanog disanja i stridora javljaju se u 67% svih slučajeva anafilaksije (48–50).

Patofiziologija

Patofiziologija angioedema uključuje nagli porast propusnosti stijenke krvnih žila u koži i potkožju, što omogućuje lokalnu ekstravazaciju plazme i posljedično oticanje tkiva. Histaminom posredovan angioedem se obično klasificira kao tip I alergijske reakcije, te se još naziva i alergijski ili IgE-posredovani angioedem. U ovoj skupini angioedema, određeni alergen potiče reakciju preosjetljivosti vezanjem na IgE, što zauzvrat dovodi do oslobađanja histamina i drugih vazoaktivnih tvari u mastocitima. Simptomi se počinju razvijati unutar par minuta do sat vremena nakon izlaganja alergenu. Većina slučajeva alergijskog angioedema uzrokovana je ubodima pčela i stršljena, lijekovima, hranom, posebno jajima, školjkama i orašastim plodovima (49,51).

Klinička slika

Klasični znakovi histaminom posredovanog angioedema su osip i crvenilo površinskih slojeva kože i intersticijski edem potkožnih, mukoznih i submukoznih slojeva kože. Također, svrbež može biti prisutan. Akutni napadi angioedema su obično samolimitirajući; otekline obično popušta ili nestaje tijekom 24 sata. Ti napadaji se mogu često ponavljati, a kada traju više od 6 tjedana, smatraju se kroničnima. Alergijski angioedem najčešće nastaje kod osoba s poviješću atopije poput pacijenata s alergijskim rinitisom, astmom ili atopijskim dermatitisom, a napadi izazvani hranom ili lijekovima mogu se pojaviti i u odsutnosti atopije. Oticanje može nastati na bilo kojem dijelu tijela, ali predilekcijska mjesta alergijskog angioedema su najčešće u području lica, posebno usne i periorbitalno područje, a rjeđe u području genitalija. Angioedem crijevne stijenke može uzrokovati bol u trbuhu, mučninu te manje često opstrukciju lumena crijeva. Otekline može zahvatiti i grlo ili grkljan, što može rezultirati otežanim disanjem ili stridorom, a u nekim slučajevima pacijenti mogu razviti i anafilaksiju, potencijalno smrtonosnu sistemsku alergijsku reakciju. Također, bolesnici a angioedemom u 50% slučajeva imaju i urtikariju (51).

Dijagnoza

Dijagnoza histaminom posredovanog angioedema može se postaviti putem laboratorijske analize pokazatelja degranulacije mastocita poput povišene serumske razine triptaze. Prick testiranje ili analiza specifičnog IgE u serumu mogu potvrditi dijagnozu ako anamneza sugerira da se radi o senzibilizaciji na sumnjivi alergen. Ako laboratorijski rezultati za analizu histamina i triptaze nisu dostupni, dijagnoza se temelji na anamnezi i kliničkoj prezentaciji (51).

Liječenje

Ključni čimbenik uspješnog liječenja alergijskog angioedema je identifikacija i izbjegavanje alergena, rano prepoznavanje napada te pružanje brze pomoći kada su dišni putovi zahvaćeni. Prva linija liječenja kod većine oblika alergijskog angioedema uključuje primjenu antihistaminika i glukokortikoida, dok se epinefrin primjenjuje samo ako postoji rizik od edema grkljana i anafilaksije. Prioritet liječenja akutne pojave angioedema je održavanje prohodnosti dišnih putova (48,50,51).

1.2.7. Urtikarija

Urtikarija ili koprivnjača je stanje upale površinskog sloja kože karakterizirano kliničkom slikom urtika, angioedema ili oboje. Urtikarija se klasificira na temelju trajanja, kao akutna ili kronična, a prema uzroku klasificira se kao inducirana ili spontana (52).

1.2.7.1. Epidemiologija

Prevalencija akutne urtikarije tijekom života je otprilike 20% (52). Procjenjuje se da je 40 - 50% slučajeva uzrokovano akutnim infekcijama, pri čemu su najčešće virusne respiratorne infekcije dišnih putova, dok je drugi vodeći uzrok IgE posredovana reakcija na nutritivne alergene (53). Kroničnim oblikom smatra se urtikarija čiji tijek bolesti traje 6 ili više tjedana. Pogađa otprilike 1% svjetske populacije svih dobnih skupina, ali najčešće mlade i žene srednjih godina (54). Procjenjuje se da 80% do 90% pacijenata s kroničnom urtikarijom nema identificirani uzrok bolesti. Kronični oblik obično traje više godina, te pacijentima narušava kvalitetu života i utječe na radnu sposobnost (55).

1.2.7.2. Patofiziologija

Urtikarija je pretežno bolest koju aktiviraju upalne stanice mastociti. Histamin i drugi medijatori, poput faktora aktivacije trombocita i citokina koji se oslobađaju iz aktiviranih kožnih mastocita, dovode do aktivacije senzornih živaca, vazodilatacije i ekstravazacije plazme, kao i regrutacije stanica u urtikarijske lezije. Signali koji aktiviraju mastocite u urtikariji su heterogeni i uključuju citokine koje pokreću T stanice i autoantitijela. Histološki, urtike su karakterizirane edemom

gornjeg i srednjeg dijela dermisa, s dilatacijom i povećanom propusnošću postkapilarnih venula, kao i limfnih žila gornjeg dijela dermisa. Kod angioedema, slične promjene se primarno javljaju u donjem dijelu dermisa i potkožja. Koža zahvaćena urtikama pokazuje miješani upalni perivaskularni infiltrat, sastavljen od T stanica, eozinofila, bazofila i drugih stanica (52).

1.2.7.3. Klinička slika

Urtikarija je karakterizirana pruritičnim eritematoznim lezijama koje su uzdignute i ograničene, a u središtu imaju centralno blijedilo koje izbjeljuje pritiskom. Urtikarija je usko povezana s angioedemom u 40% pojedinaca, a približno 10% pacijenata ima angioedem bez urtikarije. Lezije urtikarije su često generalizirane, s višestrukim lezijama bez specifične distribucije, dok angioedem ima tendenciju biti lokaliziran i obično zahvaća periorbitalnu i perioralnu regiju ili jezik (56). Akutna urtikarija se najčešće povlači unutar 24 sata, a 40% akutnih prelazi u kronični oblik (57). Primijećeno je da neki pacijenti s kroničnom spontanom urtikarijom, imaju povezane sistematske simptome tijekom aktivnih napada urtika. To uključuje gastrointestinalne simptome, crvenilo kože, bol ili otekline zglobova, manifestacije kardiovaskularnog sustava, respiratorne simptome i druge opće simptome (55).

1.2.7.4. Dijagnoza

Akutna urtikarija je samoograničavajuća bolest i obično ne zahtijeva dijagnostičku obradu osim detaljne anamneze, s ciljem identifikacije mogućeg uzročnika. Iznimka su pacijenti sa simptomima IgE posredovane nutritivne alergije ili anafilaksije, kao i pacijenti kod kojih se sumnja na alergiju na lijekove. U tom slučaju, alergijski testovi i edukacija pacijenata mogu biti korisni kako bi se pacijentima omogućilo izbjegavanje ponovne izloženosti relevantnim uzročnicima. U svih pacijenata s kroničnom urtikarijom, dijagnostička obrada uključuje detaljnu anamnezu, fizikalni pregled, osnovne testove te procjenu aktivnosti i kontrole bolesti (52). Kod pacijenata koji imaju samo urtikariju bez angioedema važno je isključiti diferencijalne dijagnoze poput urtikarijskog vaskulitisa i autoinflamatornih sindroma. Osnovne dijagnostičke pretrage koje treba obaviti uključuju SE, CRP, KKS, a ako postoji sumnja na alergijsku ili autoimunu etiologiju bolesti, potrebno je provjeriti ukupni IgE. Daljnja dijagnostička ispitivanja trebala bi se provesti ovisno o anamnezi, fizikalnom pregledu i rezultatima osnovnih pretraga (53).

1.2.7.5. Liječenje

Kako bi liječenje bilo uspješno potrebno je identificirati i eliminirati provocirajuće čimbenike koji utječu na aktivnost bolesti, uz farmakološko liječenje simptoma. Prema smjernicama Europske akademije za alergologiju i kliničku imunologiju terapija prvog izbora su antagonisti H1 histaminskih receptora, tj. antihistaminici druge generacije (52). Kao terapija drugog izbora

daju se antihistaminici u četverostrukim dozama. Treću liniju terapije čine antihistaminici druge generacije s omalizumabom; monoklonskim antitijelom usmjerenom na teški lanac IgE antitijela. Prema dosadašnjim istraživanjima, omalizumab sprječava pojavu urtikarije i angioedema, poboljšava kvalitetu života te se može koristiti za tretiranje recidiva bolesti nakon prestanka terapije. Peroralni kortikosteroidi mogu se kratkotrajno uvesti samo u slučaju čestih egzacerbacija. Korištenje sistemskih kortikosteroida i ciklosporina ne preporučuje se kao dugotrajna terapija (53).

1.3. Etiologija alergijskih bolesti

Etiologija alergijskih bolesti je složena i nije u potpunosti jasna, ali je poznato da nastaju u genetski predisponiranih osoba pod utjecajem okolišnih čimbenika. Alergijske bolesti imaju značajnu nasljednu komponentu. Djeca koja imaju barem jednog roditelja s atopijom češće obolijevaju od alergijskih bolesti (58). Riječ je poligenkim bolestima i do danas je identificirano na stotine polimorfizama gena povezanih s nastankom astme i ostalih alergijskih bolesti (59). Značajnu ulogu u nastanku alergijskih bolesti imaju i čimbenici onečišćenja unutarnjeg i vanjskog okoliša. U alergene unutarnje okoliša ubrajamo cjelogodišnje alergene poput grinja, žohara, gljivica, plijesni i duhanskog dima, dok u alergene vanjskog okoliša ubrajamo alergene peluda, ozon, organske komponente, anorganske plinove (60).

1.4. Epidemiologija alergijskih bolesti u Hrvatskoj

Dosadašnja klinička ispitivanja pokazuju da prevalencija alergijskih bolesti raste u cijelom svijetu, primarno u nerazvijenim zemljama, dok je u razvijenim zemljama moguće dosegla svoj plato, i da su najčešće alergijske bolesti alergijska astma i alergijski rinitis. Smatra se da je prevalencija alergijskih bolesti u Republici Hrvatskoj slična kao u razvijenim europskim zemljama. Prema do sada objavljenim istraživanjima o senzitivaciji na aeroalergene među populacijom dječje dobi (mlađoj od 18 godina) i odrasle dobi u Hrvatskoj dominira senzitivacija na trave (61,62) i iznosi čak više od 50%. Prevalencija astme (ukupan broj oboljelih) u Hrvatskoj iznosi 5.048,1/100.000 stanovnika, odnosno 5,0% ukupnog broja stanovništva ili otprilike 200.000 osoba, a sama stopa prevalencije je viša u mlađim dobnim skupinama (61). Prema prvoj ISAAC studiji provedenoj u Gradu Zagrebu 2002. godine prevalencija piskanja u prsima je iznosila 6%, alergijskog rinitisa 9,84%, atopijskog dermatitisa 11,27%, a čak 50% djece je bilo senzibilizirano na jedan od ispitivanih standardnih inhalacijskih alergena (63).

1.5. Alergološka dijagnostika

Dijagnostika alergijskih bolesti posredovanih IgE protutijelima temelji se na analizi anamneze, kliničke slike, kožnog testiranja, laboratorijskih nalaza i na provokacijskim testovima (64). Tip I preosjetljivosti procjenjuje se korištenjem kožnog ubodnog ili prick testa (*in vivo*) ili serumske IgE metode (*in vitro*), dok se tip IV preosjetljivosti određuje putem epikutanog ili patch testa (65). *In vitro* dijagnostika alergijskih bolesti bazira se na analizi koncentracije ukupnih i specifičnih IgE antitijela u serumu, IgG antitijela, plazmatske triptaze, eozinofilnog kationskog proteina te testa aktivacije bazofilnih leukocita. Primjena *in vitro* dijagnostičkih testova treba biti usklađena s podacima iz anamneze, kliničke slike i *in vivo* provokacijskih testova. Klinički značaj povišene serumske koncentracije ukupnih IgE antitijela u dijagnostici alergijskih bolesti je ograničen, jer se takvo povišenje može javiti i u drugim nealergijskim bolestima. Povišene koncentracije specifičnih IgE protutijela, uz pozitivnu anamnezu, sugeriraju klinički značajnu alergijsku bolest. Povišene serumske koncentracije IgG protutijela mogu poslužiti u procjeni uspješnosti alergen-specifične imunoterapije te procjeni rizika razvoja anafilaksije uzrokovane ovom skupinom alergena. Povišena koncentracija serumske triptaze upućuje na degranulaciju mastocita uzrokovanu specifičnim alergenom. Eozinofilni kationski protein je povišen tijekom kasne faze alergijske reakcije te se koristi u praćenju alergijskih stanja u kojima eozinofili imaju glavnu ulogu. Test aktivacije bazofilnih leukocita je koristan u dijagnostici alergija na alergene kukaca, nutritivnih te medikamentnih alergija (66).

In vivo dijagnostika alergijskih bolesti temelji se na prick, patch i intradermalnom kožnom testu (67). Kožni alergijski ubodni test ili skin prick test (SPT) primarna je metoda za dijagnozu alergijskih reakcija rane preosjetljivosti tipa I. Prednosti su mu jednostavnost primjene, nizak rizik ozbiljnih nuspojava, istodobno multialergeno testiranje, brzo očitavanje nalaza i veća osjetljivost od *in vitro* testova (68). Skin prick test je specifičan i osjetljiv na prisutnosti specifičnih IgE protutijela na proteine i peptidne antigene (alergene). U koži senzibilizirane osobe nalazi se velik broj mastocita koji na svojoj površini vežu IgE-protutijela. Male količine alergena unose se u epidermis i nevaskularni površinski dermis vežući se za specifične IgE vezane na kožne mastocite. Ta interakcija uzrokuje degranulaciju kožnih mastocita uz lokalno oslobađanje histamina i drugih medijatora. Lokalno oslobođeni medijatori izazivaju lokalizirani otok i crvenilo kože. Klinička stanja u kojima je indiciran SPT su astma, rinitis, rinosinusitis, rinokonjunktivitis, konjunktivitis, atopijski dermatitis, kod sumnje na alergiju na hranu i lijekove i mnogim drugim alergijskim bolestima. Kontraindikacije za primjenu kožnog ubodnog testa uključuju: difuzna dermatološka stanja koja bi mogla otežati ili iskriviti rezultate testiranja, izražen dermografizam, nedostatak suradnje pacijenta, bolesnike koji ne mogu prekinuti uzimanje antihistaminika i/ili drugih lijekova koji mogu utjecati na rezultate testiranja, trajnu tešku ili nestabilnu astmu, trudnoću, novorođenačku i dojenačku dob i bolesnike koji su na

terapiji beta-blokatorima. Za SPT testiranje se koriste standardizirani alergenski pripravci poznate koncentracije izražene u standardiziranim biološkim jedinicama. Odabir alergena za početno testiranje treba biti prilagođen regiji i klimi u kojoj se testiranje provodi ili iz koje pacijent potječe, a najčešće je riječ o inhalacijskim i nutritivnim alergenima. Po potrebi, početni odabir može biti proširen dodatnim alergenima, ovisno o anamnestičkim podacima. Uz odabrane alergene, obavezne su pozitivna kontrola (otopina histamina koncentracije 10 mg/mL) i negativna kontrola (otapalo). Testiranje se obično provodi na koži prednje strane obje podlaktice ili na leđima. Važno je spriječiti razlijevanje alergena preko ostalih mjesta za testiranje, što se postiže čišćenjem kože alkoholom ili eterom radi uklanjanja viška kožne masnoće. Mjesta testiranja trebaju biti jasno označena s minimalnim razmakom od 2 cm kako bi se izbjeglo eventualno preklapanje pozitivnih testova. Kap alergena se polaže na označeno mjesto, te se ubodom lancete (male igle) vrha duljine 1 mm unosi u površni sloj kože. Nakon završetka testiranja, kapljice alergena treba ukloniti bez razmazivanja. Preporučuje se očitavanje reakcije na histamin nakon 10-15 minuta, a reakcije na alergene nakon 15-20 minuta. Rezultate SPT treba analizirati uzimajući u obzir anamnezu, prisutnost kliničkih znakova i prethodne izloženosti alergenu. Uobičajeno je smatrati da urtika veličine ≥ 3 mm ukazuje na prisutnost specifičnih IgE protutijela na testirani alergen (67,69,70).

Intradermalni test (IDT) u kojem se alergenski ekstrakt injicira u dermis intradermalnom iglom, može se koristiti za procjenu i trenutačne alergijske reakcije posredovane IgE protutijelima i odgođene hipersenzitivnosti, ovisno o vremenu očitavanja. Uspoređujući sa SPT, IDT pokazuje povećanu osjetljivost, ali smanjenu specifičnost. Patch test se koristi samo za procjenu reakcija odgođenog tipa preosjetljivosti (67).

2. CILJ RADA

U ovom istraživanju cilj je bio odrediti dominantni aeroalergen u našoj populaciji, obrazac senzitivacije na najčešće aeroalergene (monosenzitivacija ili polisenzitivacija) i odrediti simptome alergije u odrasloj senzibiliziranoj populaciji i navedeno usporediti s podacima dostupnim u literaturi za Republiku Hrvatsku i svijet.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ispitanici

Ovo istraživanje provedeno je od siječnja 2024. do svibnja 2024. godine u Kliničkoj bolnici Sveti Duh u Ambulanti za alergološku dijagnostiku. U istraživanju je sudjelovalo ukupno 100 bolesnika starijih od 18 godina, nakon što su potpisali informirani pristanak i suglasnost za istraživanje. Kožni ubodni test alergenima proveden je na uzorku od 100 odraslih osoba koji su ispunili i upitnik o alergijskim simptomima i bolestima.

3.2. Metode

3.2.1. Instrument istraživanja

U ispitivanju je korišten upitnik (Prilog 1) o alergijskim bolestima i simptomima alergijskih bolesti koji sadrži uobičajena pitanja koja se postavljaju tijekom alergološkog pregleda, a u cilju postavljanja ili isključenja dijagnoze alergijskih bolesti. Upitnik se sastoji od pitanja koja se odnose na:

- demografske podatke,
- pitanja o simptomima alergijskih bolesti,
- pitanja o alergijskim bolestima od kojih ispitanik boluje,
- pitanje o alergiji na hranu,
- pitanje o alergiji na lijekove,
- pitanje o alergiji na ubod insekta,
- pitanja o obiteljskoj atopijskoj anamnezi,
- pitanje o osobitosti životnog stila (pušenja),
- pitanje o ostalim bolestima/komorbiditytima.

3.2.2. Kožni ubodni test alergenima

Kožni ubodni test alergenima proveden je na uzorku od 100 odraslih osoba. Kožni ubodni test inhalacijskim alergenima dobro kolerira s kliničkom slikom (71). Protokolom u Kliničkoj bolnici Sveti Duh je predviđeno 15 alergena proizvođača Diater, Španjolska: Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae, epitel mačke, epitel psa, Corylus avelana, Betula verrucosa, Olea europea, Cupressus arizonica, mješavina trava, žitarice, Ambrosia elatior,

Artemisia vulgaris, Taraxacum officinale, Alternaria, Cladosporium (Slika 1). U testiranje je uključena otopina histamina (10 mg/mL histamina) kao pozitivna kontrola, te komercijalna otopina pufera kao negativna kontrola kožne reakcije. Kožna reakcija izmjerena je nakon 15 minuta kao srednji promjer urtike. Pozitivnom reakcijom se smatra razlika u srednjem promjeru urtike veća od 3 mm (Slika 2 i 3). Kožni testovi nisu se provodili kod osoba koje uzimaju antialergijsku terapiju, imaju kožne promjene na mjestu izvođenja kožnog testa te u osoba s anamnezom anafilaksije ili teške generalizirane alergijske reakcije na neki od ispitivanih alergena. Obrazac za ispunjavanje rezultata kožnog ubodnog testa prikazan je u Prilogu 2.



Slika 1. Inhalacijski alergeni korišteni u testiranju



Slika 2. Pozitivan kožni ubodni test na više inhalacijskih alergena



Slika 3. Prikaz veličine urtike pozitivnog kožnog ubodnog testa

3.2.3. Obrada podataka i statistička analiza dobivenih rezultata

Analizirani parametri kod ispitanika su dob i spol, senzitivizacija na uobičajene inhalacijske alergene i njihova učestalost, simptomi i znakovi prisutni kod ispitanika (kašalj, sviranje/piskutanje u prsima, kratak dah, stezanje u prsima, kihanje, curenje nosa, začepljenost nosa, svrbež nosa, svrbež/suzenje očiju, postnazalno slijevanje iz sinusa, iskašljavanje, nosni polipi, poremećaj osjeta mirisa, otok usnica, jezika, kapaka, lica, drugog dijela tijela, upale uha, upale sinusa, začepljene uši, ekcem/osip kože, urtike/koprivnjača, glavobolja, umor), prevalencija alergijskih bolesti kod ispitanika i raspodjela ispitanika prema broju alergijskih bolesti (astma, alergijski rinitis, urtikarija, atopijski dermatitis, alergijski kontaktni dermatitis, alergijski konjunktivitis, angioedem), prevalencija ispitanika prema prisutnosti komorbiditeta, obiteljske anamneze, alergije na hranu, lijekove i insekte. Također, analizirano je korištenje antialergijskih lijekova kod ispitanika, te prevalencija pušača i bivših pušača među ispitanicima. Parametri su statistički obrađeni i prikazani putem slika i tablica, nakon čega su detaljno opisani i uspoređeni s podacima iz znanstvene literature. Za obradu podataka i izradu grafičkih prikaza korišten je program Microsoft Office Excel.

3.2.4. Etička pitanja

Istraživanje je provedeno uz prethodno odobrenje Etičkog povjerenstva Kliničke bolnice Sveti Duh. Ispitanicima su uručeni prije provođenja kožnog ubodnog testa informirani pristanak i suglasnost za istraživanje.

1. Spol: M Ž

2. Datum rođenja: _____

3. Imate li jedan od ovih simptoma/znakova (zaokružite onaj koji imate)?

Kašalj	Svrbež nosa	Upale uha
Sviranje/piskutanje u prsima	Svrbež/suzenje očiju	Upale sinusa
Kratak dah	Postnazalno slijevanje iz sinusa	Začepljene uši
Stezanje u prsima	Iskašljavanje	Ekcem/osip kože
Kihanje	Nosne polipe	Urtike/koprivnjaču
Curenje nosa	Poremećaj osjeta mirisa	Glavobolju
Začepljenost nosa	Otok usnica, jezika, kapaka, lica, drugog dijela tijela?	Umor

4. Zaokružite bolesti od kojih bolujete ili ste bolovali:

Kronični bronhitis/KOPB	Astma	Peludna hunjavica	Artritis
Gastritis	Koronarna bolest srca	Šećerna bolesti	Depresija
Refluksna bolest/žgaravica	Anemija	Bolesti štitnjače	Anksioznost
Ulkus želuca/dvanaesterca	Bolesti bubrega	Bolest jetre	Karcinom
Povišen krvni tlak	Povišene masnoće u krvi	Osteoporoza	Proljev

5. Ima li tko u Vašoj obitelji jednu od sljedećih bolesti (ne uključuje Vas)?

Astmu: _____

Sezonska/cjelogodišnja alergiju: _____

Osip po koži: _____

Druge alergije (lijekovi, ubodi insekata, hrana): _____

6. Jeste li alergični na hranu? DA NE

7. Jeste li alergični na lijekove? DA NE

8. Jeste li imali alergijsku reakciju na ubod insekta? DA NE

9. Uzimate li lijekove za alergiju? DA NE

10. Od kojih alergijskih bolesti bolujete? Zaokružite.

ASTMA URTIKARIJA/KOPRIVNJAČA ALERGIJSKI RINITIS

ALERGIJSKI KONJUNKTIVITIS ATOPIJSKI DERMATITIS

KONTAKTNI ALERGIJSKI DERMATITIS ANGIOEDEM

11. Pušite li? DA NE

12. Ako ne pušite, jeste li ikada pušili? DA NE

Ime i prezime pacijenta: _____

Vlastoručni potpis: _____

U Zagrebu, _____

Prilog 2. Obrazac za ispunjavanje rezultata kožnog ubodnog testa



Klinička bolnica "Sveti Duh"
Klinika za unutarnje bolesti
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
Predstojnik: Prof. dr. sc. Edvard Galić, prim. dr. med.
Ambulanta za alergološku dijagnostiku

Sveti Duh 64, HR-10000 Zagreb, Hrvatska
tel: +385 (1) 3712-111, fax: +385 (1) 3712-308, web: <http://www.kbsd.hr>

Bolesnik: matični broj:
Upućuje: Središnji opis za alergološku dijagnostiku, Klinika za unutarnje bolesti
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
Uputne dijagnoze:
datum pregleda:
Napomena naručitelja:

Kožni test na inhalacijske alergene

pretraga	nalaz	ref.interval	Šifre usluga	
			šifra	količina
Histamin:		* (mm)		
Dermatophagoides pter.:		* (mm)		
Dermatophagoides farinae:		* (mm)		
Mačka:		* (mm)		
Pas:		* (mm)		
Corylus avelana:		* (mm)		
Betula verrucosa:		* (mm)		
Olea europea:		* (mm)		
Cupressus arizonica:		* (mm)		
Trave:		* (mm)		
Žitarice:		* (mm)		
Ambrosia elatior:		* (mm)		
Artemisia vulgaris:		* (mm)		
Taraxacum officinale:		* (mm)		
Alternaria:		* (mm)		
Cladosporium:		* (mm)		
Pufer:		* (mm)		
Komentar:				

DTS šifre		
šifra	količina	
11503-00	1	
11503-12	1	
11503-13	1	
11512-00	1	

4. REZULTATI

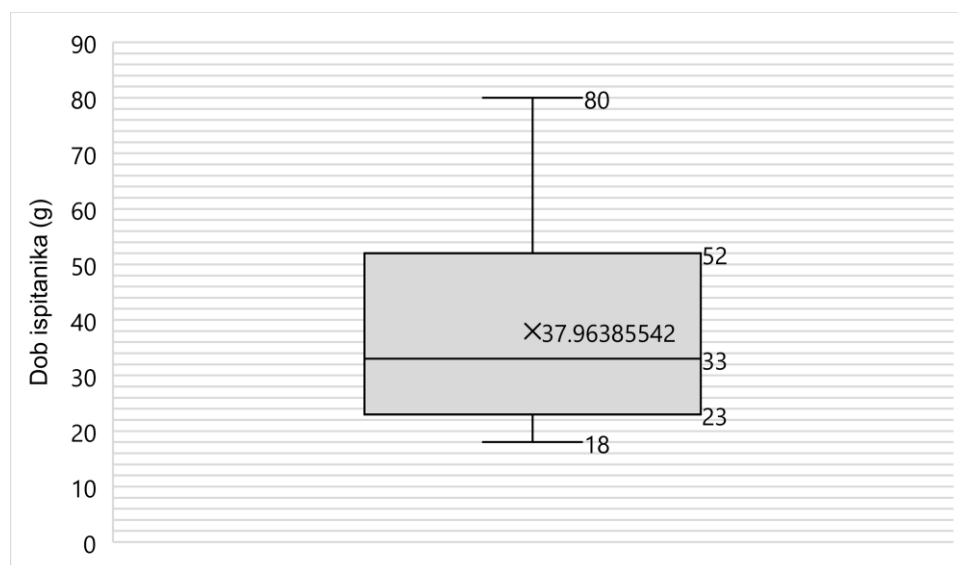
4.1. Demografske karakteristike ispitanika

Tijekom istraživanja, ukupno je prikupljeno 100 ispunjenih upitnika i provedeno je 100 kožnih testiranja kod istih ispitanika, od kojih je valjanih bilo 83, te su ti podaci uključeni u analizu. Od ukupno 83 ispitanika, bilo je 65 žena (78%) i 18 muškaraca (22%) (Tablica 1) prosječne dobi 38 godina (Slika 4). Slika 5 prikazuje da je među ispitanicima s pozitivnim rezultatima kožnog ubodnog testa prosječna dob bila 33 godine, dok je među ispitanicima s negativnim rezultatima testa prosječna dob bila 45 godina (Slika 6). U obje grupe ispitanika većinu su činile žene (Tablice 2 i 3). Kod ukupno 17 ispitanika zabilježen je u kožnim testu dermatografizam (pozitivna reakcija na negativnu kontrolu) te se test nije mogao interpretirati ili je obrazac bio neadekvatno ispunjen (nepotpun) te je u konačnici u statističku obradu ušlo 83 ispitanika.

Tablica 1. Ukupni broj ispitanika prema spolu

Muški ispitanici	18
Ženski ispitanici	65

Tablica 1 pokazuje razdiobu muškog i ženskog spola 83 ispitanika.



Slika 4. Distribucija dobi ispitanika

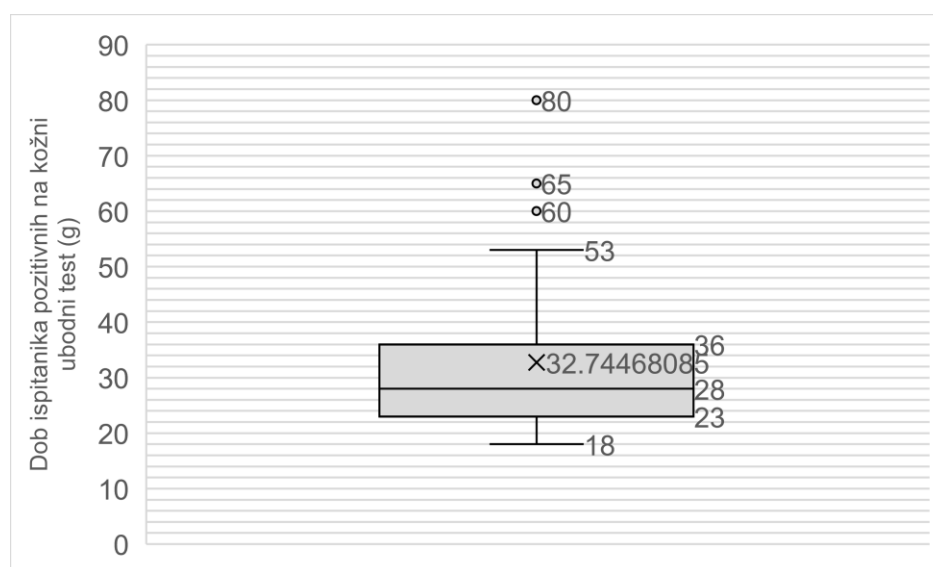
Slika 4 prikazuje dobnu raspodjelu pacijenata u trenutku analize senzibilizacije na uobičajene alergene. Unatoč širokom rasponu dobi, od najmlađeg ispitanika (18 godina) do najstarijeg pacijenta (80 godina), većina pacijenata spada u dobnu skupinu između 23 i 52 godine. Prosječna dob ispitanika pri analizi senzibilizacije na uobičajene alergene iznosi 38 godina.

Tablica 2. Raspodjela ispitanika pozitivnih na kožni ubodni test prema spolu

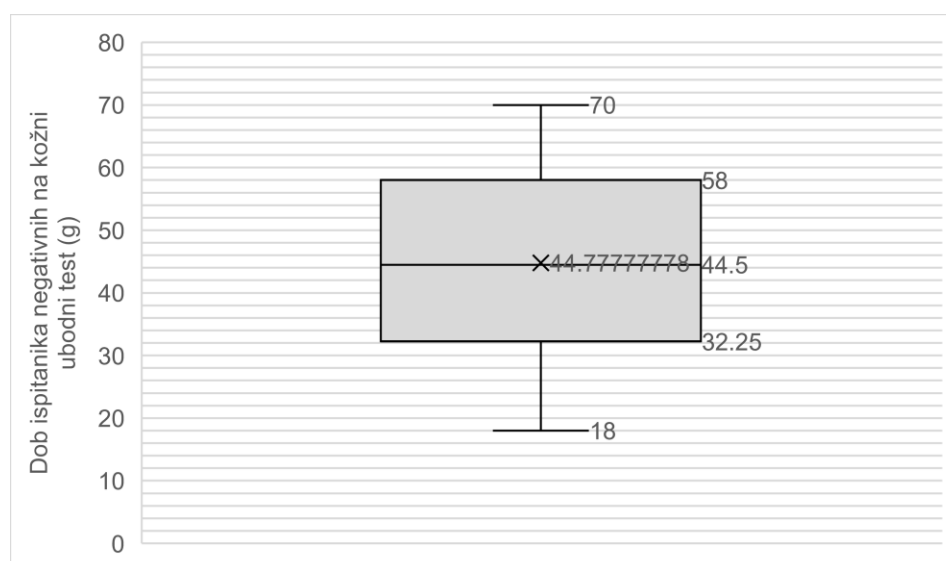
	Broj ispitanika	Postotak ispitanika (%)
Muški ispitanici	6	12.8
Ženski ispitanici	41	87.2

Tablica 3. Raspodjela ispitanika negativnih na kožni ubodni test prema spolu

	Broj ispitanika	Postotak ispitanika (%)
Muški ispitanici	6	16.7
Ženski ispitanici	30	83.3



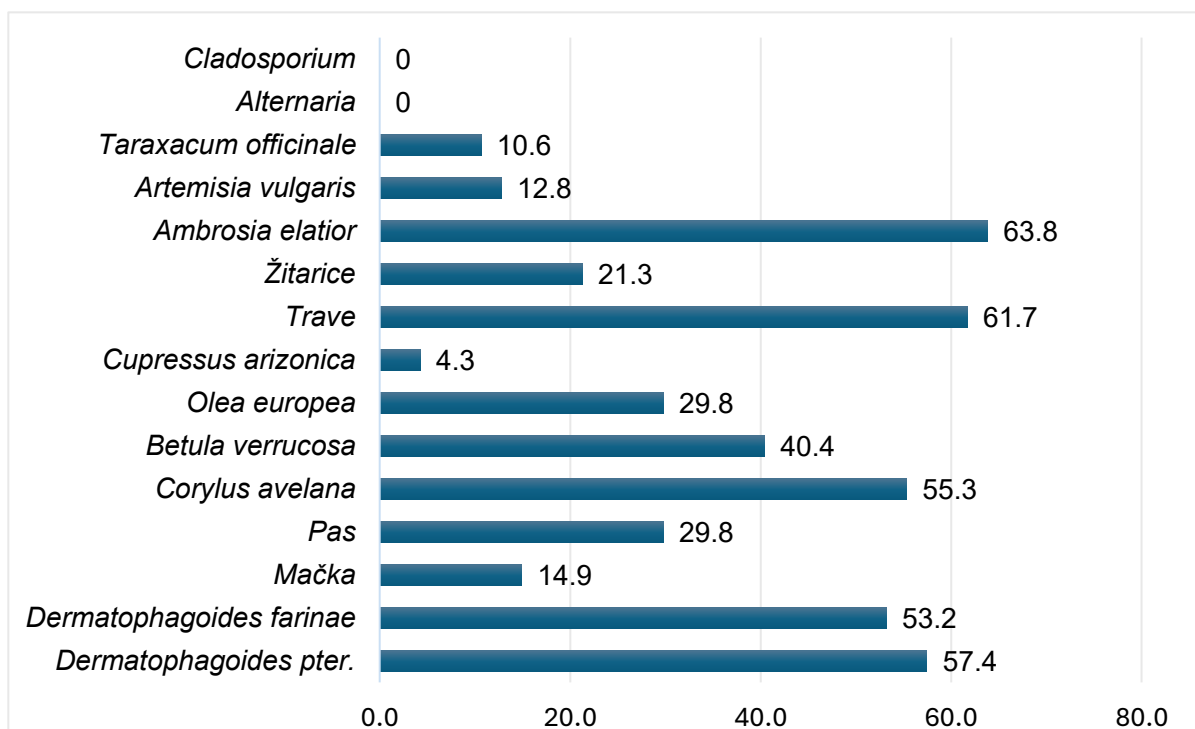
Slika 5. Distribucija dobi ispitanika pozitivnih na kožni ubodni test



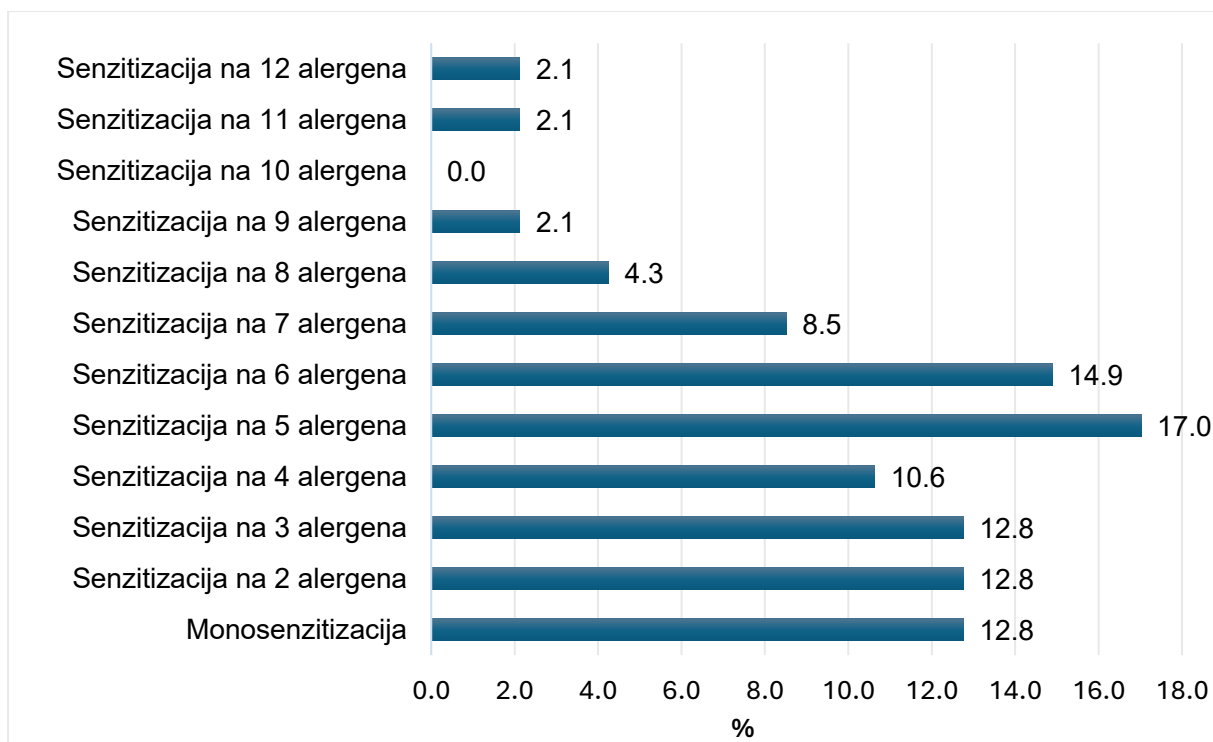
Slika 6. Distribucija dobi ispitanika negativnih na kožni ubodni test

4.2. Analiza senzitivacije na uobičajene alergene

Kožni ubodni test kojeg smo proveli kod 83 ispitanika bio je pozitivan na barem jedan alergen kod 47 ispitanika, što daje prevalenciju alergijske senzibilizacije od 56.6%. *Ambrosia elatior* (63.8%), alergeni trava (61.7%), *Dermatophagoides pter.* (57.4%) i *Corylus avelana* (55.3%) bili su najzastupljeniji alergeni (Slika 7). Senzibilizacija na samo jedan alergen bila je prisutna kod 6 (12.8%) ispitanika, dok je senzibilizacija na 5 različitih alergena bila najčešća i zapažena je kod 8 (17%) sudionika. Od 6 ispitanika s monosenzibilizacijom, najzastupljenija je bila *Ambrosia elatior* (50%), a ostali alergeni bili su trava i *Olea europea*. Gotovo 66% ispitanika bilo je pozitivno na ≤ 5 alergena, a 38.3% na ≤ 3 alergena (Slika 8). Reakcije na kožni ubodni test su bile negativne kod 36 (43.4%) sudionika. Nitko od testiranih nije pokazao senzitivaciju na plijesni, a zanimljivo je da je skoro 30% ispitanika senzibilizirano na maslinu obzirom da je većina ispitanika s prebivalištem u samom Gradu Zagrebu.



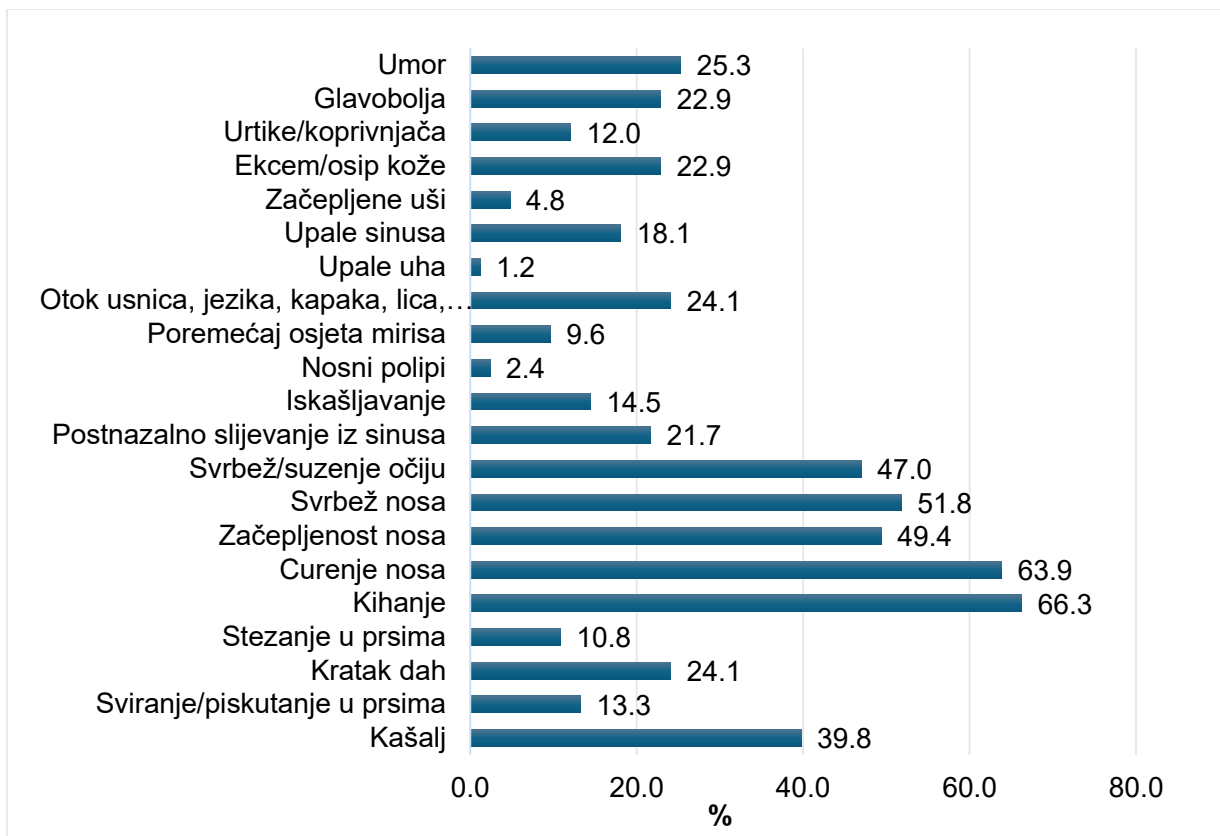
Slika 7. Prevalencija senzitivacije na aeroalergene



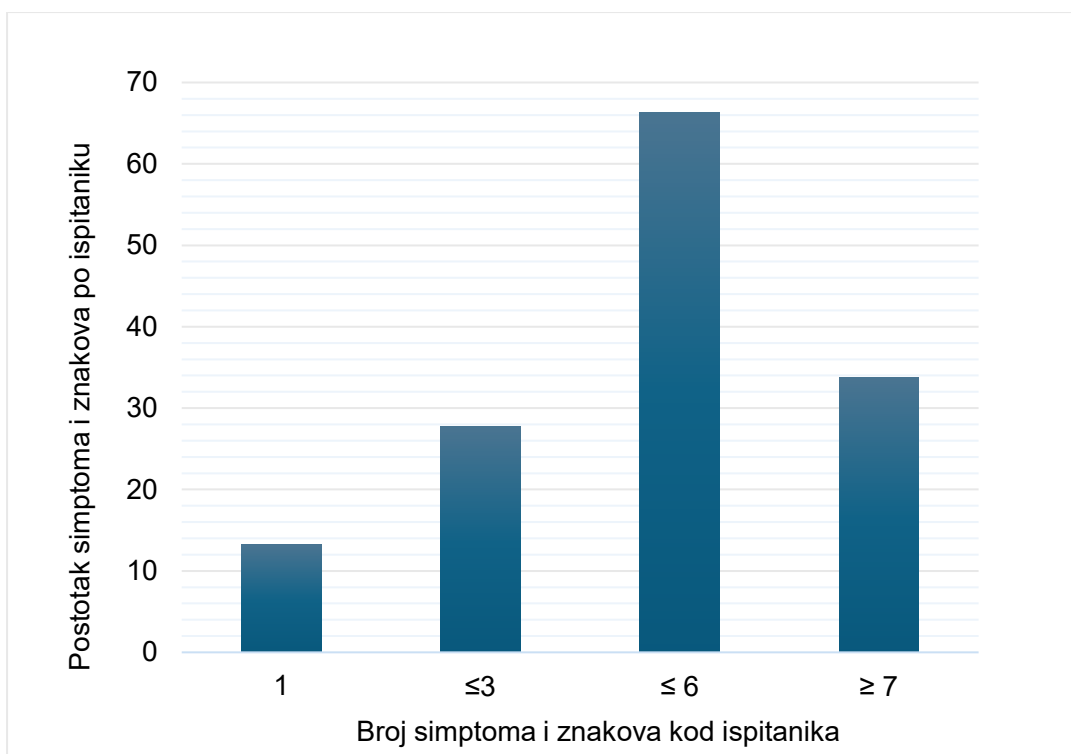
Slika 8. Senzitizacija na jedan ili više aeroalergena

4.3. Klinički simptomi i znakovi bolesti prisutni kod ispitanika

Najčešći simptom kojim su se pacijenti prezentirali bilo je kihanje, prisutno kod 55 ispitanika (66.3%). Nadalje, od ostalih češćih simptoma bili su curenje nosa (63.9%), svrbež nosa (51.8%), začepljenost nosa (49.4%) i svrbež ili suzenje očiju (47%). Na umor se žalilo 25.3% ispitanika, a 22.9% bolesnika na glavobolju i pojavu ekcema ili osipa kože. Otok usnica, jezika, kapaka, lica, drugog dijela tijela i pojava kratkoće zraka bila je prisutna kod 24.1% pacijenata. Postnazalno slijevanje iz sinusa bilo je prisutno kod osamnaest pacijenata (21.7%), a upala sinusa kod petnaest ispitanika (18.1%). Dvanaest ispitanika (14.5%) navelo je da ima iskašljavanje, a deset (12%) da ima pojavu urtika. Od manje čestih simptoma bili su sviranje ili piskutanje u prsima (13.3%), stezanje u prsima (10.8%) i poremećaj osjeta mirisa (9.6%). Najmanje ispitanika prijavilo je prisutnost simptoma ili bolesti kao što su začepljene uši (4.8%), nosni polipi (2.4%) i upala uha (1.2%). Slika 9 prikazuje prevalenciju pojedinog simptoma ili znaka kod ispitanika.



Slika 9. Prevalencija pojedinog simptoma ili znaka u analiziranih ispitanika

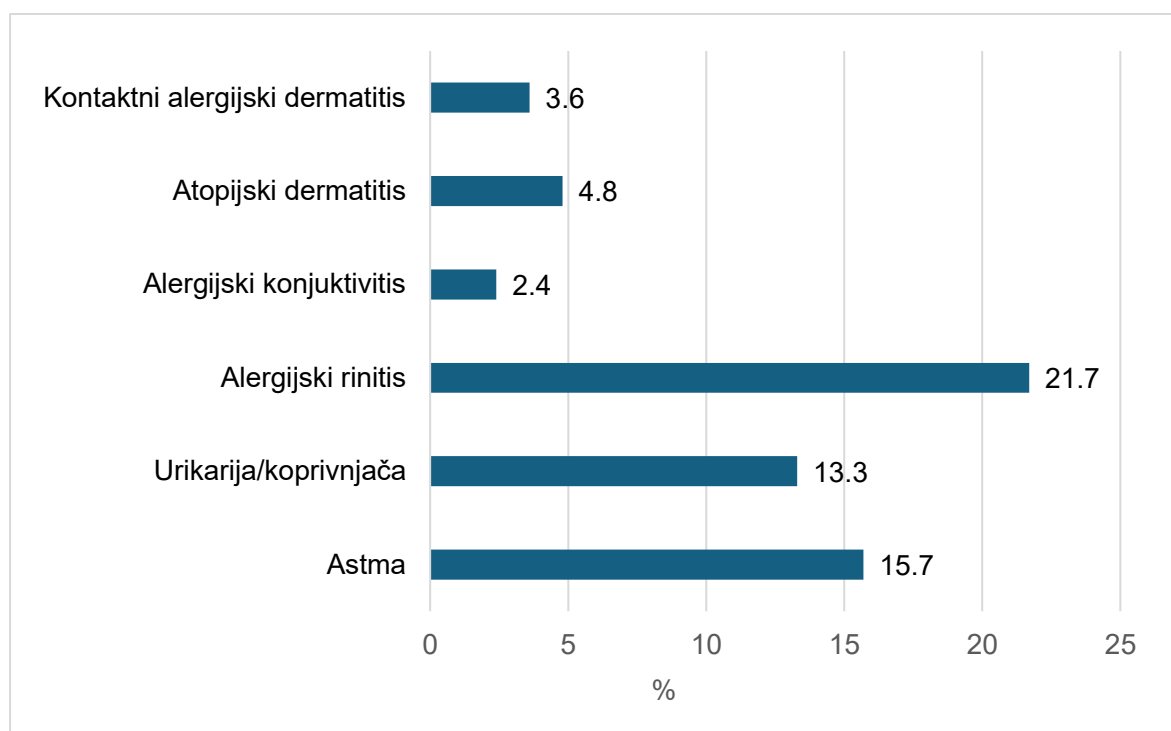


Slika 10. Raspodjela ispitanika prema broju prisutnih simptoma i znakova

Slika 10 prikazuje raspodjelu pacijenata prema broju prisutnih simptoma i znakova. Glavnina ispitanika (66%) prezentirala se sa šest ili manje simptoma, a svega 28% pacijenata s tri ili manje simptoma. Gotovo trećina pacijenata prezentirala se sa sedam ili više simptoma. Jedanaest ispitanika (13%) imalo je prisutan samo jedan simptom. Najčešći među njima bili su urtikarija, ekcem kože te otok usnica, jezika, kapaka, lica ili drugih dijelova tijela.

4.4. Alergijske bolesti

Od ukupno 83 ispitanika, njih 36 (43.4%) imalo je već postavljenu dijagnozu alergijske bolesti. U najvećem broju slučajeva radilo se o alergijskom rinitisu (21.7%). Nadalje, astma je dijagnosticirana kod 15.7% ispitanika, dok je urtikarija evidentirana kod 13.3% ispitanika. Među rjeđe prisutnim alergijskim bolestima kod pacijenata zabilježeni su atopijski dermatitis (4.8%), kontaktni alergijski dermatitis (3.6%) i alergijski konjunktivitis (2.4%). Angioedem nije evidentiran kod nijednog pacijenta. Navedeno je prikazano na slici 11. Kod 47 ispitanika, što čini 56.6%, nije do testiranja postavljena dijagnoza alergijske bolesti.

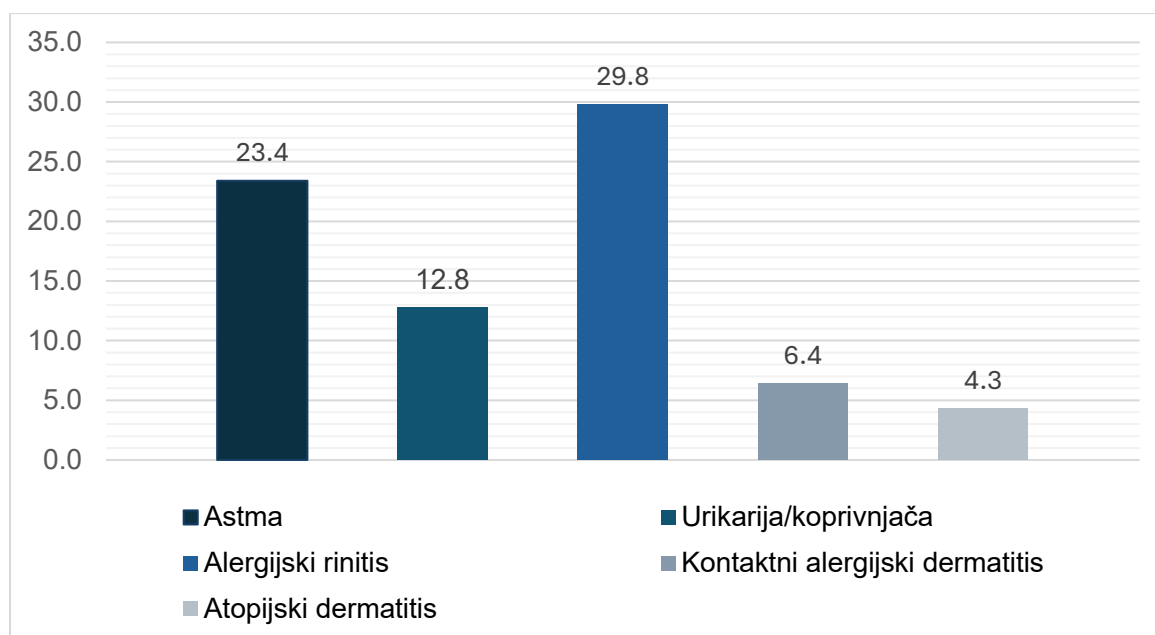


Slika 11. Prevalencija alergijskih bolesti kod svih ispitanika

Od pacijenata koji su se prezentirali pozitivnim kožnim ubodnim testom na inhalacijske alergene, njih 51.1% imalo je ranije postavljenu dijagnozu alergijske bolesti. Među njima, glavninu su činili alergijski rinitis (29.8%) i astma (23.4%). Urtikarija je bila zabilježena kod

12.8% ispitanika, kontaktni alergijski dermatitis kod 6.4%, dok je atopijski dermatitis utvrđen kod 4.3% ispitanika (Slika 12). Angioedem i alergijski konjunktivitis nisu bili dokumentirani kod niti jednog pacijenta.

Tablica 4 prikazuje razdiobu ispitanika pozitivnih na kožni ubodni test prema broju alergijskih bolesti. Dijagnozu alergijske bolesti nije imalo 48.9% ispitanika, a 17 ispitanika (36.2%) imalo je dijagnozu jedne bolesti. Dvije alergijske bolesti zabilježene su kod 10.6% ispitanika, dok je po jedan ispitanik imao četiri, odnosno pet alergijskih bolesti.



Slika 12. Prevalencija alergijskih bolesti kod ispitanika s pozitivnim kožnim ubodnim testom na inhalacijske alergene

Tablica 4. Raspodjela ispitanika pozitivnih na kožni ubodni test prema broju alergijskih bolesti

Broj alergijskih bolesti	Broj ispitanika	Postotak ispitanika (%)
0	23	48.9
1	17	36.2
2	5	10.6
3	0	0.0
4	1	2.1
5	1	2.1

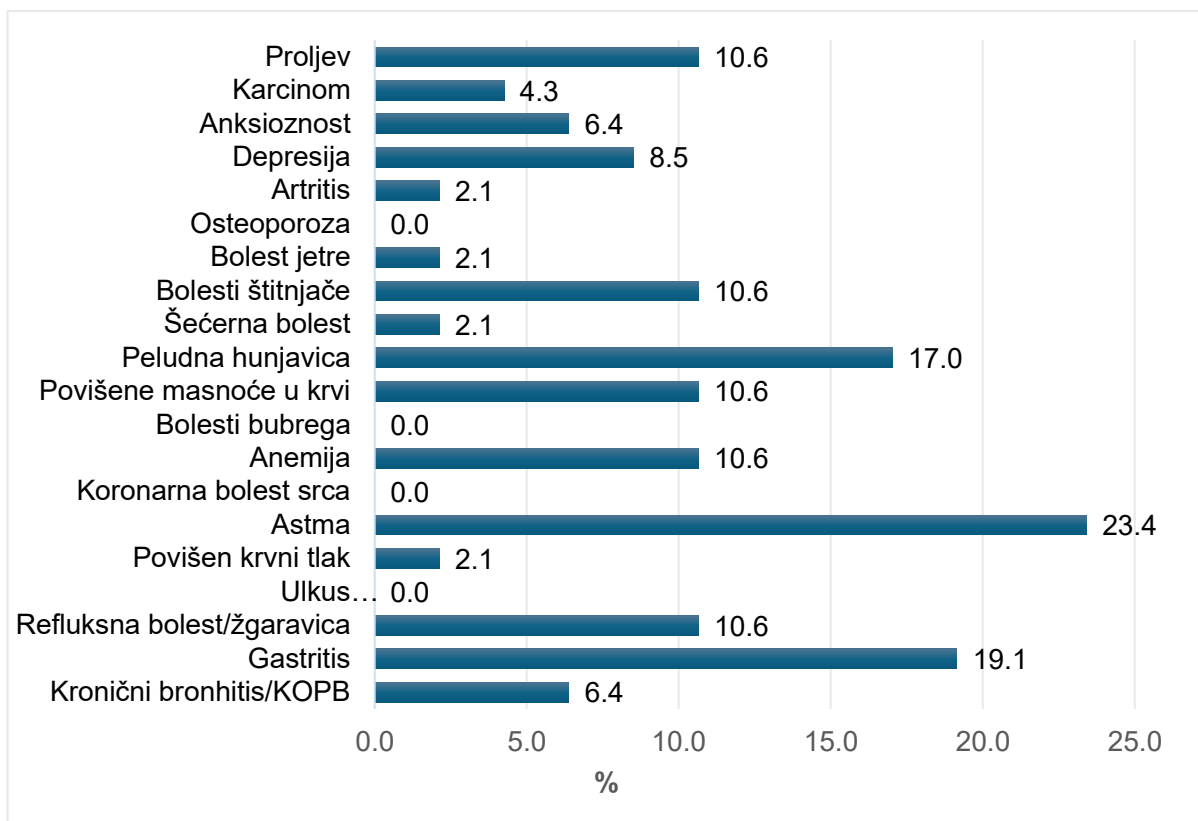
4.5. Učestalost alergijskih i nealergijskih bolesti u ispitanika

Najveći udio pacijenata s pozitivnim kožnim ubodnim testom na inhalacijske alergene kako smo već rekli boluje od astme, što čini 23.4% ispitanika. Nadalje, devet ispitanika (19.1%) boluje od gastritisa, dok su anemija, proljev, bolesti štitnjače, povišene masnoće u krvi te refluksna bolest ili žgaravica prisutne su kod 10.6% ispitanika. Manji broj pacijenata boluje od kroničnog bronhitisa ili KOPB-a (6.4%), dok 2.1% bolesnika boluje od artritisa, bolesti jetre, šećerne bolesti i povišenog krvnog tlaka. Osteoporoza, bolesti bubrega, ulkus želuca ili dvanaesnika te koronarna bolest srca nisu evidentirani kao komorbiditeti kod niti jednog pacijenta (Slika 13).

Tablica 5 prikazuje raspodjelu ispitanika s pozitivnim kožnim ubodnim testom na inhalacijske alergene prema broju bolesti. Kod 29.8% ispitanika nije utvrđena niti jedna bolest, a u najvećem broju slučajeva (31.9%) ispitanici su se prezentirali jednom bolešću. Devet ispitanika (19.1%) pokazalo je prisutnost dvije bolesti, dok je broj bolesti >2 također bio prisutan kod 19.1% pacijenata. Najveći broj različitih komorbiditeta evidentiran je kod jednog ispitanika s prisutnih sedam bolesti.

Slika 14 prikazuje distribuciju ispitanika s negativnim kožnim ubodnim testom na inhalacijske alergene prema prisutnosti različitih bolesti. Najveći broj ispitanika boluje od povišenih masnoća u krvi (22.2%), za razliku od ispitanika pozitivnih na kožni ubodni test, gdje je u pitanju astma. Među ostalim bolestima, refluksna bolest ili žgaravica zabilježena je kod 19.4% ispitanika, dok je bolest štitnjače evidentirana kod 16.7% ispitanika. Od anemije, anksioznosti, astme i gastritisa boluje 11.1% ispitanika, dok 8.3% boluje od depresije, artritisa, peludne hunjavice i povišenog krvnog tlaka. Komorbiditet kroničnog bronhitisa ili KOPB-a i proljeva ima 5.6% ispitanika. U preostalih četiri pacijenta radilo se o bolesti jetre, šećernoj bolesti, koronarnoj bolesti srca i ulkusu želuca ili dvanaesnika. Karcinom, bolesti bubrega i osteoporoza nisu zabilježeni kod niti jednog pacijenta.

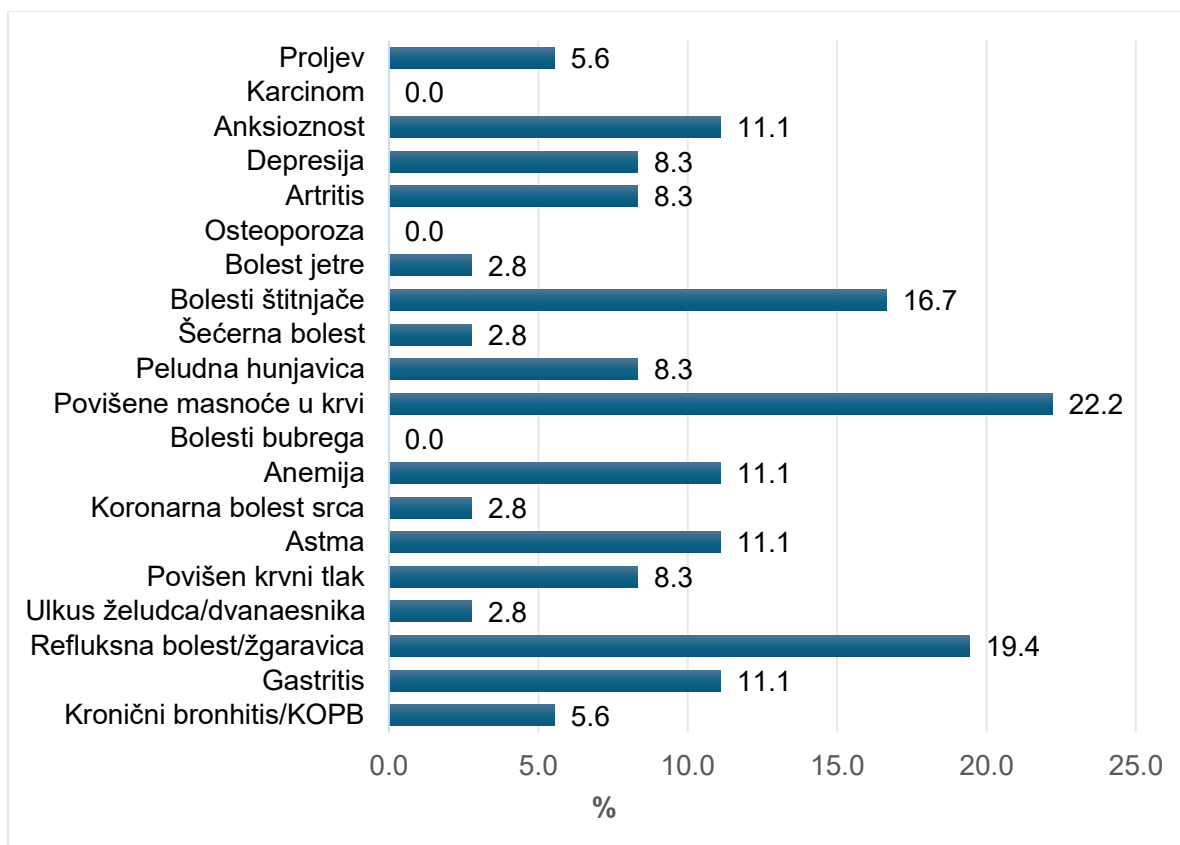
Najveći broj pacijenata (30.6%) s negativnim kožnim ubodnim testom na aeroalergene nije bolovao od niti jedne od navedenih bolesti. Dvadeset pet posto ispitanika imalo je jednu prisutnu bolest, dok se 16.7% pacijenata prezentiralo s dvije bolesti. Gotovo 30% ispitanika prezentiralo se s više od dvije bolesti, dok je najveći broj dijagnosticiranih bolesti bio pet. Navedeno je prikazano u tablici 6.



Slika 13. Učestalost različitih alergijskih i nealergijskih bolesti u ispitanika s pozitivnim kožnim testom na inhalacijske alergene

Tablica 5. Raspodjela ispitanika s pozitivnim kožnim ubodnim testom na inhalacijske alergene prema broju bolesti

Broj bolesti	Broj ispitanika	Postotak ispitanika (%)
0	14	29.8
1	15	31.9
2	9	19.1
3	3	6.4
4	5	10.6
5	0	0.0
6	0	0.0
7	1	2.1



Slika 14. Učestalost različitih alergijskih i nealergijskih bolesti u ispitanika s negativnim kožnim ubodnim testom na inhalacijske alergene

Tablica 6. Raspodjela ispitanika s negativnim kožnim ubodnim testom na inhalacijske alergene prema broju bolesti

Broj bolesti	Broj ispitanika	Postotak ispitanika (%)
0	11	30.6
1	9	25.0
2	6	16.7
3	5	13.9
4	4	11.1
5	1	2.8

4.6. Obiteljska atopijska anamneza

Pozitivna obiteljska anamneza zabilježena je kod 51.1% ispitanika s pozitivnim kožnim ubodnim testom na aeroalergene, dok je kod ispitanika s negativnim kožnim ubodnim testom taj postotak iznosio 47.2%. Dvanaest ispitanika iz obje grupe imalo je u obiteljskoj anamnezi prisutnu jednu alergiju, uključujući astmu, sezonsku ili cjelogodišnju alergiju, kožni osip, te druge vrste alergija (na lijekove, ubode insekata ili hranu). Kod 25.6% ispitanika s pozitivnim kožnim ubodnim testom zabilježeno je dvije ili više alergija u obitelji, dok je taj postotak među ispitanicima s negativnim kožnim ubodnim testom bio znatno niži, iznoseći 13.9%. Navedeno je prikazano u tablicama 7 i 8.

Slika 15 prikazuje prevalenciju alergija u obiteljskoj anamnezi kod ispitanika s pozitivnim kožnim ubodnim testom na aeroalergene. Najveći udio ispitanika (38.3%) ima obiteljsku anamnezu sezonskih ili cjelogodišnjih alergija, dok 19.1% ispitanika ima obiteljsku anamnezu astme. Druge alergije su prisutne u obitelji kod 17% ispitanika, a kožni osip kod 14.9% ispitanika. U skupini ispitanika s negativnim rezultatima kožnih ubodnih testova (Slika 16), zapažena je malo manja prevalencija obiteljske anamneze alergijskih bolesti u usporedbi s pozitivnim ispitanicima; 30.6% ima obiteljsku anamnezu sezonskih ili cjelogodišnjih alergija, 16.7% ima astmu, 16.7% ima druge alergije, dok 8.3% ima prisutan kožni osip u obitelji.

Tablica 7. Raspodjela ispitanika s pozitivnim kožnim ubodnim testom na aeroalergene prema broju alergija u obiteljskoj anamnezi

Broj alergija u obiteljskoj anamnezi	Broj ispitanika	Postotak ispitanika (%)
0	23	48.9
1	12	25.5
2	8	17.0
3	2	4.3
4	2	4.3

Tablica 8. Raspodjela ispitanika s negativnim kožnim ubodnim testom na aeroalergene prema broju alergija u obiteljskoj anamnezi

Broj alergija u obiteljskoj anamnezi	Broj ispitanika	Postotak ispitanika (%)
0	19	52.8
1	12	33.3
2	3	8.3
3	0	0.0
4	2	5.6



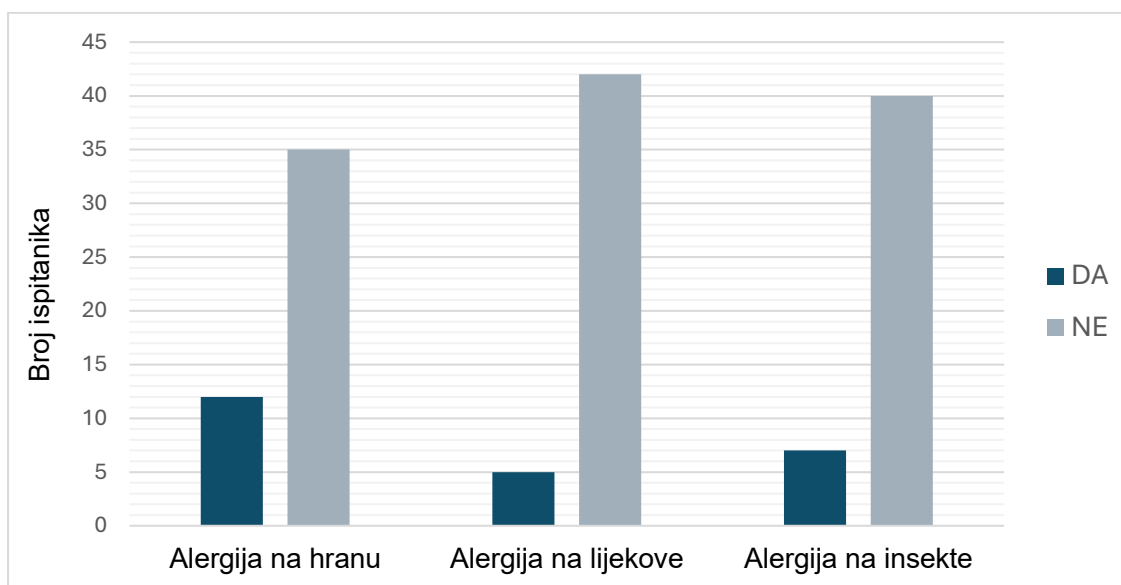
Slika 15. Prevalencija alergijskih bolesti u obiteljskoj anamnezi kod ispitanika s pozitivnim kožnim ubodnim testom na aeroalergene



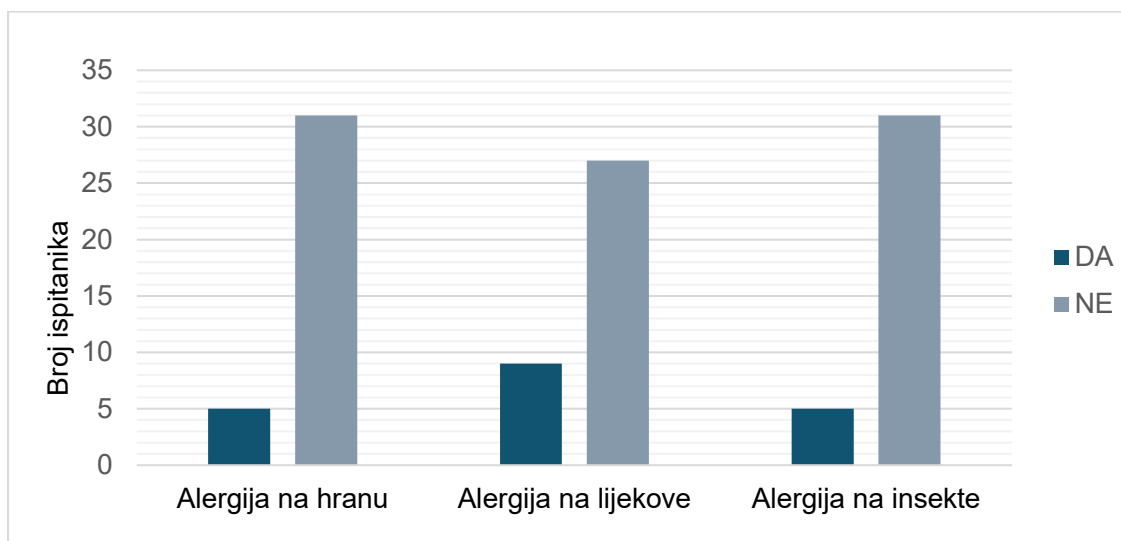
Slika 16. Prevalencija alergijskih bolesti u obiteljskoj anamnezi kod ispitanika s negativnim kožnim ubodnim testom na aeroalergene

4.7. Alergija na hranu, lijekove i insekte u ispitanika

Slika 17 i 18 pružaju uvid u nisku incidenciju alergija na hranu, lijekove ili insekte među ispitanicima s pozitivnim i negativnim rezultatima kožnog ubodnog testa na aeroalergene. U skupini pozitivnih ispitanika, 25.5% prijavljuje alergiju na hranu, dok je u negativnoj skupini taj postotak niži, iznoseći samo 13.9%. Kod alergija na lijekove, u negativnoj skupini incidencija je 25%, dok je u pozitivnoj ta brojka značajno manja, iznoseći samo 10.6%. U pozitivnoj skupini, 7 ispitanika (14.9%) prijavljuje alergiju na insekte, a u negativnoj skupini 5 ispitanika (13.9%).



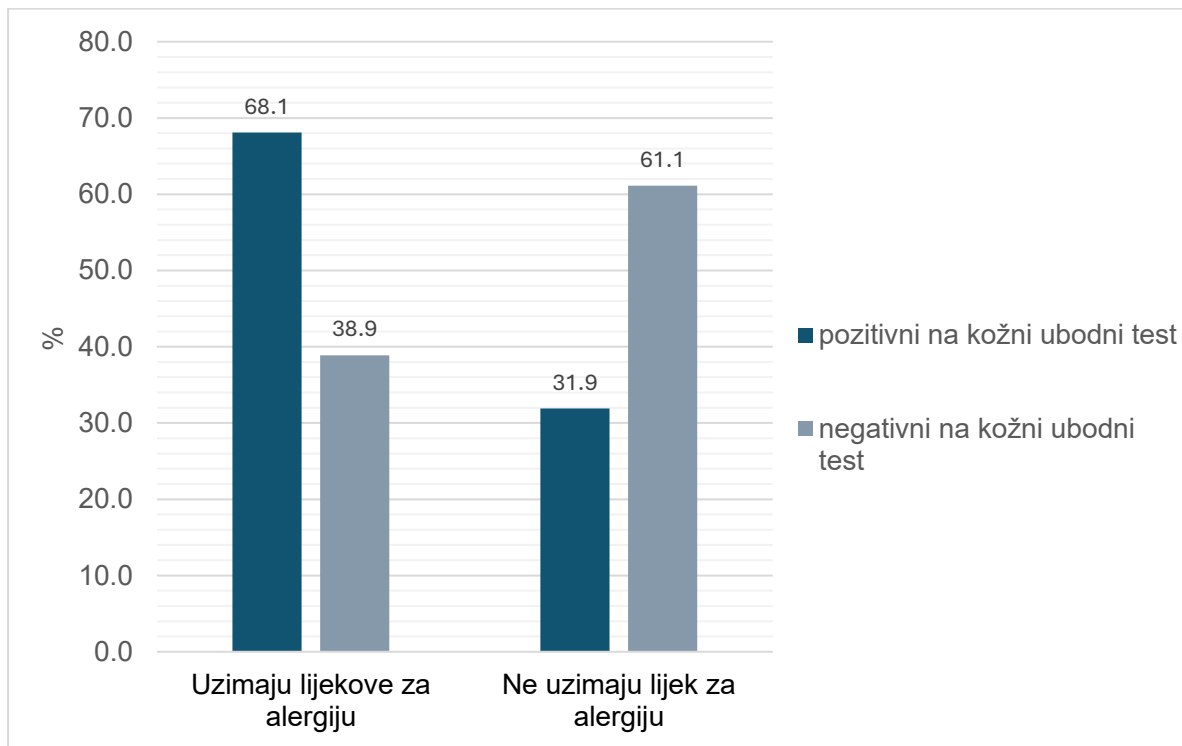
Slika 17. Raspodjela ispitanika s pozitivnim kožnim ubodnim testom na aeroalergene u odnosu na prisutnost alergije na hranu, lijekove ili insekte



Slika 18. Raspodjela ispitanika s negativnim kožnim ubodnim testom na aeroalergene u odnosu na prisutnost alergije na hranu, lijekove ili insekte

4.8. Korištenje lijekova za alergiju

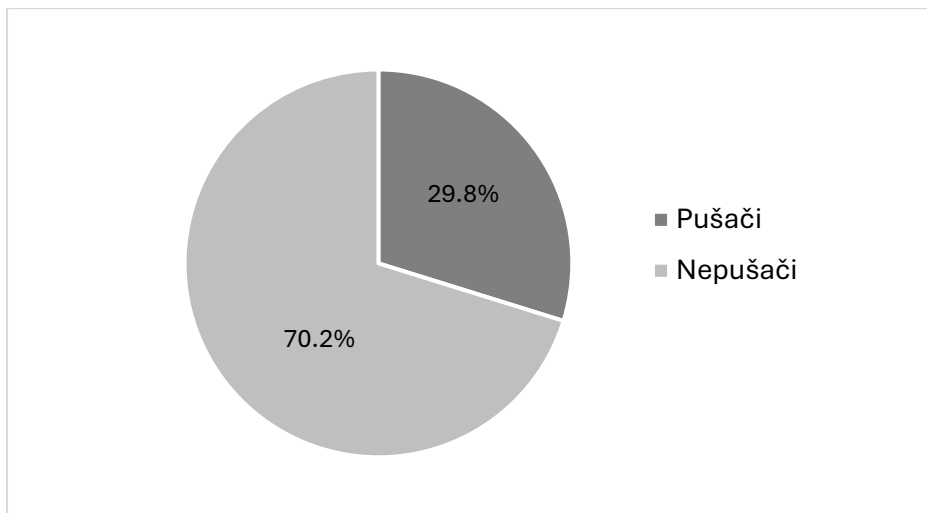
Slika 19 prikazuje da većina ispitanika s pozitivnim kožnim ubodnim testom na aeroalergene koristi antialergijske lijekove (68.1%), a s negativnim testom ih koristi 38.9%.



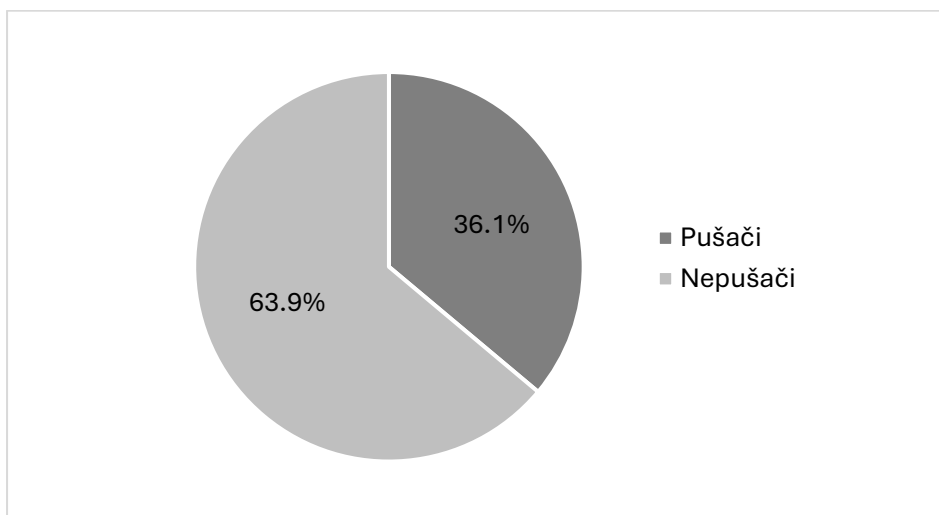
Slika 19. Korelacija uzimanja lijekova za alergiju kod ispitanika s pozitivnim i negativnim kožnim ubodnim testom na aeroalergene

4.9. Prevalencija pušača među ispitanicima

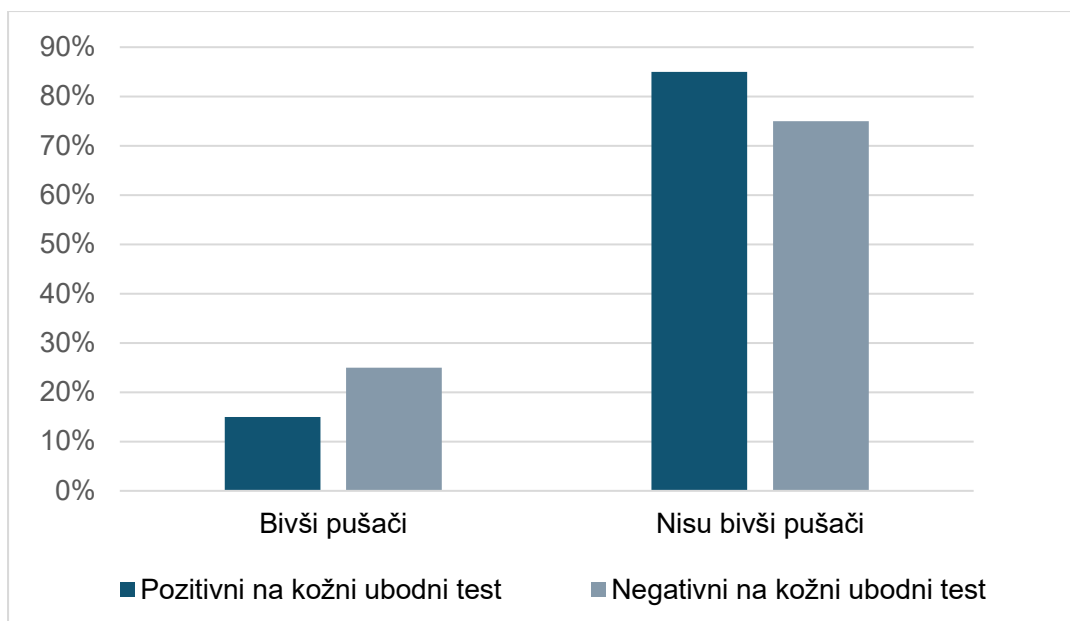
Slike 20 i 21 prikazuju da je prevalencija nepušača veća nego prevalencija pušača među ispitanicima s pozitivnim i negativnim ubodnim testom na aeroalergene. U pozitivnoj skupini, 29.8% ispitanika su pušači, dok 70.2% čine nepušači. U negativnoj skupini, prevalencija pušača je nešto veća (36.1%). Također, prevalencija bivših pušača u negativnoj skupini (25%) je veća nego u pozitivnoj skupini (15%), što vidimo na Slici 22.



Slika 20. Prevalencija pušača među ispitanicima s pozitivnim kožnim ubodnim testom na aeroalergene



Slika 21. Prevalencija pušača među ispitanicima s negativnim kožnim ubodnim testom na aeroalergene



Slika 22. Prevalencija bivših pušača među ispitanicima s pozitivnim i negativnim kožnim ubodnim testom

5. RASPRAVA

Alergijske bolesti smatraju se bolestima zapadne civilizacije. Predviđanja su da će svaki drugi stanovnik Europe razviti neku od alergijskih bolesti (72), a navedenom u prilog govore i rezultati našeg istraživanja. Senzitivizacija na uobičajene okolišne aeroalergene igra značajnu ulogu u patogenezi i težini alergijskih bolesti, posebice astme i alergijskog rinitisa. Poznavanje obrasca senzitivizacije pomaže u izbjegavanju alergena, predviđanju težine bolesti i primjeni alergen-specifične imunoterapije za najčešće alergene. Raspodjela senzibilizacije na aeroalergene razlikuje se u svakoj regiji Europe, ali i Hrvatske. Klimatske promjene, industrijalizacija, globalno zatopljenje, stupanj onečišćenja okoliša, kulturološke osobine i stil života utječu na broj i vrste aeroalergena na koje su pojedinci osjetljivi. Istraživanja su pokazala da je spektar aeroalergena značajno raznolik ne samo između različitih zemalja nego čak i u različitim dijelovima zemlje; stoga je nepraktično koristiti slične mjere izbjegavanja alergena u cijeloj zemlji.

U Europi su trave glavni uzrok alergijskih reakcija na pelud obzirom na njihovu široku geografsku rasprostranjenost. Od drveća, najčešći alergen je pelud breze u sjevernoj, srednjoj i istočnoj Europi, te maslina i čempres u mediteranskim krajevima (61,62,72). Ambrozija zahtijeva posebnu pozornost kao potencijalna, izrazito alergena invazivna vrsta u Europi (72).

Zbog svega navedenog vidimo kolika je važnost prepoznavanja simptoma i znakova alergije, kolika je važnost znanja o osnovnoj alergološkoj dijagnostici i provođenje iste, a sve u svrhu pravodobnog postavljanja dijagnoze i potom pravodobnog alergen-specifičnog liječenja jer su alergijske bolesti uzrokovane peludom važan uzrok poremećaja spavanja, narušenog mentalnog zdravlja i smanjene kvalitete života, gubitka produktivnosti ili slabijeg uspjeha u školi kod djece te visokih troškova zdravstvene skrbi.

U razdoblju od siječnja do svibnja 2024. godine analizirana su 83 testirana pacijenta starija od 18 godina u Kliničkoj bolnici Sveti Duh. Demografske karakteristike ispitanika bile su u skladu s prethodnim istraživanjima koja su pokazala veću učestalost simptoma alergije na inhalacijske alergene kod žena (73–75). U ovom istraživanju, 65 (78%) ispitanika su bile žene, dok ih je 18 (22%) bilo muškaraca. Prosječna dob testiranih ispitanika na uobičajene alergene iznosila je 38 godina, a većina pacijenata spadala je u dobni raspon između 23 i 52 godine, što je i u skladu s istraživanjem provedenim od strane Peternel i suradnika (76). Oncham i suradnici (74) u svom istraživanju, koje je uključivalo analizu 1 516 pacijenata starijih od 18, navode prosječnu dob od 41.34 godine, što se značajno ne razlikuje od prosječne dobi ispitanika u našem radu. Analizom ispitanika s pozitivnim rezultatima kožnog ubodnog testa utvrđena im je prosječna dob od 33 godine. Nasuprot tome, među ispitanicima s negativnim rezultatima testa prosječna dob bila je značajno viša, iznoseći 45 godina. Rezultati sugeriraju

da mlađe osobe u rasponu od 23 do 36 godina češće pokazuju pozitivne rezultate na kožni ubodni test od ispitanika dobnog raspona od 32 do 58 godina. U obje grupe ispitanika većinu su činile žene, što ukazuje na dominantnu prisutnost žena u populaciji sa simptomima alergije bez obzira na ishod testa.

U ovom istraživanju cilj je bio odrediti dominantni aeroalergen u našoj populaciji (nizinska Hrvatska, područje Grada Zagreba), obrazac senzitivizacije na najčešće aeroalergene (monosenzitivizacija ili polisenzitivizacija) i odrediti simptome alergije i njihovu učestalost u odrasloj senzibiliziranoj populaciji i navedeno usporediti s podacima dostupnim u literaturi za Republiku Hrvatsku i svijet. Na nacionalnoj razini u Europi, stope prevalencije alergija na uobičajene aeroalergene otkrivaju značajne geografske varijacije, naglašavajući vjerojatni utjecaj čimbenika okoliša kao što su regionalna koncentracija peludi i klimatske promjene (77). Na primjer, pelud trava, koja je široko rasprostranjena po zemljama EU, uzrokuje regionalno različit postotak preosjetljivih osoba. Dok je u Danskoj 20% osoba alergično na pelud trava, u Kataloniji (sjeveroistočna Španjolska) brojka iznosi 35%, a u Nizozemskoj i Francuskoj čak 80% (62).

Prema našim spoznajama u Hrvatskoj do sada u odrasloj populaciji nije provedeno istraživanje istovjetno našem. Slično istraživanje su proveli Peternel i suradnici u periodu od 2003. – 2006. godine. U njihovom istraživanju je bilo uključeno 2 192 pacijenata (pozitivnih u kožnom testu) od kojih je većina alergičnih na peludne alergene bila senzibilizirana na alergene iz peludi biljaka koje pripadaju botaničkoj obitelji trava 46,91%, ambrozije 42,07%, breze 25,66% i lijeske 15,19% (76). U našem istraživanju većina bolesnika je senzibilizirana na ambroziju (63.8%), a potom na alergene trava (61.7%). Navedeni podatak iz našeg istraživanja govori da se obrazac senzitivizacije u Republici Hrvatskoj moguće i promijenio u zadnjih 20 godina, što je donekle i očekivano obzirom na nove spoznaje. Mehulić i suradnici su 2011. objavili svoje istraživanje u kojem su primijetili značajan porast udjela senzibiliziranih pojedinaca na pelud ambrozije i pelina tijekom istraživanog petnaestogodišnjeg vremenskog intervala, što naše istraživanje i potvrđuje (78).

Kožni ubodni test u našem istraživanju je bio pozitivan na barem jedan alergen kod 47 ispitanika, što daje prevalenciju alergijske senzibilizacije od 56.6% koja je nešto malo viša od prethodnih istraživanja gdje je prevalencija u Europi između 31.4% i 52.9% (79). U Gradu Zagrebu je prema istraživanju Topalušić i suradnika 47% djece senzibilizirano na inhalacijske alergene (61). Posljednjih desetljeća u Europi se povećala prevalencija alergija uzrokovanih peludima. Taj se porast ne može objasniti samo promjenama u genetici i zdravstvenom stanju populacije (80,81). Porast prevalencije ovih bolesti može biti povezan s poboljšanom higijenom, povećanom upotrebom antibiotika i cijepljenjem te promjenama u načinu života,

prehrambenim navikama i onečišćenju zraka (82). Osim toga, klimatske promjene utječu na izloženost peludi i alergijsku senzibilizaciju na nekoliko načina, uključujući pomicanje i produljenje sezone peludi, promjene u koncentraciji peludi i alergenosti, kao i promjene u geografskoj distribuciji peludi.

Najzastupljeniji alergen u našoj studiji je bila *Ambrosia elatior*. Pelud ambrozije visoko je alergena i oslobađa se relativno kasno u sezoni (početkom rujna), potencijalno uzrokujući dodatni val alergija i produljenje alergijske sezone (83). Već su zabilježene značajne zdravstvene i ekonomske posljedice na područja napadnuta ambrozijom u srednjoj i istočnoj Europi, Francuskoj i Italiji (84). Inače, ambrozija je invazivna vrsta korova unesena transportom u Europu prije nekoliko desetljeća s američkog kontinenta. Lake i suradnici su 2017. godine objavili rad kojim predviđaju da će se senzibilizacija na ambroziju proširiti Europom i povećati u nekim zemljama do 200% do 2050. godine (85). Istraživanje provedeno od strane Topalušić i suradnika 2022. godine je pokazalo da su simptomi alergijskog rinitisa među djecom u Gradu Zagrebu bili najizraženiji tijekom sezone cvatnje ambrozije, što korelira s najvišom stopom senzitivacije upravo na ambroziju u našem istraživanju (61). Istraživanje provedeno u Gradu Zagrebu 2004. godine na ukupno 750 odraslih pacijenata je pokazalo da je 365 bolesnika bilo alergično na pelud ambrozije (49%), a najizraženije simptome imali su u kolovozu i rujnu (81). Prevalencija senzitivacije na *Ambrosia elatior* u Splitsko-dalmatinskoj županiji je nešto niža nego u Gradu Zagrebu i iznosi 46,7% (82), ali je i dalje visoka. Predviđanje Lake i suradnika potvrđuje i naše istraživanje provedeno na području Grada Zagreba, iako ograničeno malim brojem ispitanika, jer je čak 63,8% ispitanika bilo pozitivno na ambroziju što bi bio značajan porast u odnosu na 49% senzibiliziranih 2004. godine. Navedeni podatak potvrđuje i da se obrazac senzibilizacije vjerovatno promijenio u zadnjih 20 godina te da je potrebno provesti istraživanje na većem uzorku. Također, ovdje možemo spomenuti neobjavljeni podatak iz Dnevne alergološke bolnice Kliničke bolnice Sveti Duh u kojem je najveća zastupljenost alergen-specifične imunoterapije upravo na alergen ambrozije. Nadalje, senzibilizacija na alergene trava u našem istraživanju je visoka (61,7%), vrlo slična senzibilizaciji na ambroziju. Navedeno dobro kolerira s rezultatima studija u Europi i ranijim istraživanjima u Republici Hrvatskoj gdje je dominantni alergen bio alergen mješavine trava (72,73,76).

Dosadašnja istraživanja govore da su alergeni kućnih grinja jedan od vodećih inhalacijskih alergena (74,75,86) u svijetu. U našem istraživanju gotovo podjednako su kao alergeni zastupljene *Dermatophagoides farinae* Hughes (američka kućna grinja) (57,4%) i *Dermatophagoides pteronyssinus* Trouessart (europska kućna grinja) (53,2%). U istočnoj Hrvatskoj prevalencija senzitivacije na grinje među djecom školske dobi je iznosila oko 13,6%

i vodeći je aeroalergen (87), dok je u Gradu Zagrebu čak oko 40% djece senzibilizirano na kućne grinje (61). Prema istraživanju Kanceljak-Macan i suradnika senzitivizacija na *Dermatophagoides farinae* i *pteronyssinus* među odraslom populacijom 2000. godine je iznosila 22.4%, što je značajno niže nego u našem istraživanju provedenom 2024. godine (88). Također, u Dnevnoj alergološkoj bolnici Kliničke bolnice Sveti Duh alergen-specifična imunoterapija na alergene kućne grinje je druga po zastupljenosti, što potvrđuje očiti porast prevalencije preosjetljivosti na alergene kućnih grinja i utjecaj alergena kućnih grinja na pojavnost i težinu alergijskih bolesti u našoj regiji.

Senzibilizacija na samo jedan alergen (monosenzibilizacija) bila je prisutna kod 12.8% ispitanika, dok je senzibilizacija na dva ili više različitih alergena činila glavninu ispitanika (87.2%) što je u korelaciji s drugim istraživanjima (74). S druge strane prevalencija monosenzitivizacije u istraživanju provedenom od strane Toth i suradnika u Gradu Zagrebu je iznosila 25.36% (62). Uobičajeno su pacijenti prema većini istraživanja polisenzibilizirani, što je i u skladu s našim istraživanjem u kojem je čak 17% bolesnika bilo pozitivno na 5 ili više alergena u ubodnom kožnom testu. Obzirom da je velika većina polisenzibilizirana očekivano je da ispitanici imaju simptome alergijskih bolesti u većem dijelu godine (od ranog proljeća do kasne jeseni). Bitno je za naglasiti da je između 53 i 58% bolesnika pozitivno na alergene kućne grinje, a kućne grinje su cjelogodišnji alergen što dovodi do trajne prisutnosti simptoma kod senzibiliziranih ispitanika noseći veliki zdravstveni teret i za bolesnike i zdravstveni sustav.

Najčešći simptom koji su pacijenti navodili u upitniku je bilo kihanje, prisutno kod 66.3% ispitanika. Nadalje, od ostalih češćih simptoma bili su curenje nosa (63.9%), svrbež nosa (51.8%), začepjenost nosa (49.4%) i svrbež ili suzenje očiju (47%). Ovi nalazi su u skladu s rezultatima švedske studije Lindqvista i suradnika, koja je također identificirala kihanje, curenje nosa, svrbež nosa, začepjenost nosa te svrbež ili suzenje očiju kao najčešće simptome alergije na inhalacijske alergene (89). Navedeni simptomi su dio, odnosno klinička slika alergijskog rinitisa, a navedenu dijagnozu kod ispunjavanja upitnika najčešće i navode naši ispitanici. U našem istraživanju od ukupno 83 ispitanika, njih 36 (43.4%) imalo je već postavljenu dijagnozu alergijske bolesti (navedeni podaci nisu provjereni u medicinskom kartonu ispitanika i radi se o samoprijavlivanju bolesti u našem upitniku). U najvećem broju slučajeva radilo se o rinitisu (21.7%) kod svih testiranih ispitanika, a među onima koji su senzibilizirani na jedan ili više alergena prevalencija alergijskog rinitisa iznosila je 29.6% što je u skladu s drugim objavljenim istraživanjima (90). Rezultati našeg istraživanja (kožnog testa i upitnika) bi išli u prilog postojanju dijagnoze alergijskog rinitisa u do čak 60% pacijenata jer između 55 i 66% ispitanika navodi kihanje, curenje nosa i svrbež nosa. Nadalje, dijagnozu astme ima 15.7% svih ispitanika, dok dijagnozu astme ima postavljeno 23.4% s pozitivnim kožnim ubodnim testom. Obzirom na navedeno u našoj skupini ispitanika, astma je češća

nego što govore epidemiološki podaci u Republici Hrvatskoj koji navode podatak o prevalenciji astme od oko 5% (91). Ovdje naglašavamo da 39.8% naših ispitanika navodi kašalj, kratkoću daha 24.1%, a stezanje u prsima i piskutanje u prsima 10.8% i 13.3% ispitanika. Navedeni simptomi su i simptomi astme, što korelira s visokom prevalencijom astme u ispitivanih bolesnika. Naravno, naši ispitanici ne predstavljaju u potpunosti presjek populacije jer su i upućeni od strane liječnika obiteljske medicine ili drugog specijaliste vrlo vjerovatno zbog postojanja sumnje na oboljenje od jedne od alergijskih bolesti ili već imaju postavljenu dijagnozu. Od pacijenata s pozitivnim kožnim ubodnim testom na inhalacijske alergene, 51.1% je već imalo dijagnozu alergijske bolesti. Ovi rezultati potvrđuju povezanost senzibilizacije na aeroalergene s alergijskim rinitisom i astmom (92). Među rjeđe prisutnim alergijskim bolestima kod pacijenata zabilježeni su atopijski dermatitis, kontaktni alergijski dermatitis i alergijski konjunktivitis. Urtikarija je zabilježena kod 12.8% ispitanika, kontaktni alergijski dermatitis kod 6.4%, a atopijski dermatitis kod 4.3% ispitanika. Pri usporedbi s međunarodnim istraživanjima, kao što je studija iz Tajlanda, vidimo slične obrasce prevalencije alergijskih bolesti. U toj studiji također je alergijski rinitis najčešća alergijska bolest, a slijede astma, urtikarija, atopijski dermatitis i alergijski konjunktivitis (75).

U istraživanju smo analizirali prisutnost komorbiditeta među ispitanicima s pozitivnim i negativnim kožnim ubodnim testovima na inhalacijske alergene, pri čemu su razlike bile značajne. U skupini s pozitivnim testom, astma se istaknula kao druga najučestalija bolest, iza alergijskog rinitisa, zabilježena kod 23.4% ispitanika. Potvrdu ovog rezultata pruža i studija Rasoola i suradnika, koji su utvrdili da većina ispitanika s alergijskom astmom također ima pozitivan kožni ubodni test, što znači da postoji značajna korelacija između prisutnosti alergena i pojave astmatičnih simptoma (93). Gastritis i peludna hunjavica također su bili česti komorbiditeti, s udjelom od 19.1% i 17%. Nasuprot tome, kod ispitanika s negativnim testom, povišene masnoće u krvi bile su najčešći komorbiditet, evidentirane kod 22.2% ispitanika, dok su refluksna bolest ili žgaravica te bolesti štitnjače zabilježene kod 19.4% i 16.7% ispitanika. Usporedba distribucije ispitanika prema broju komorbiditeta također je otkrila značajne razlike među dvjema skupinama. Među ispitanicima s pozitivnim testom, najveći broj (31.9%) prezentirao se s jednim komorbiditetom. Kod pacijenata s negativnim kožnim ubodnim testom na aeroalergene, najveći broj ispitanika (30.6%) nije bolovao od niti jedne od navedenih bolesti, dok je 25% pacijenata imalo jedan prisutan komorbiditet. Nadalje, udio ispitanika s više od dvije bolesti bio je veći u skupini s negativnim testom (27.8%) u usporedbi s onima s pozitivnim testom (19.1%).

Analiza obiteljske anamneze atopijskih bolesti među ispitanicima s pozitivnim i negativnim kožnim ubodnim testom na aeroalergene pokazala je određene razlike. Pozitivna obiteljska anamneza na astmu, sezonsku ili cjelogodišnju alergiju, kožni osip i druge vrste alergija

zabilježena je kod 51.1% ispitanika s pozitivnim testom, u usporedbi s 47.2% ispitanika s negativnim testom. Također, veći udio ispitanika s pozitivnim testom (25.6%) imao je prisutnost dvije ili više alergija u obitelji, dok je taj postotak među ispitanicima s negativnim testom bio znatno niži (13.9%). Najveći udio ispitanika s pozitivnim testom (38.3%) imao je obiteljsku anamnezu sezonskih ili cjelogodišnjih alergija, dok je 19.1% imalo anamnezu astme. Druge alergije bile su prisutne kod 17% ispitanika, a kožni osip kod 14.9%. Kod ispitanika negativne skupine, primijećena je manja prevalencija obiteljske anamneze atopijskih bolesti nego kod ispitanika pozitivnih na kožni ubodni test. Taj rezultat, podudara se s rezultatima finske studije Pallasaha i suradnika te afričke studije koji su utvrdili da je prisutnost obiteljske anamneze atopije povezana sa senzibilizacijom na uobičajene aeroalergene (74,94).

Usporedbom i analizom skupina s pozitivnim i negativnim kožnim ubodnim testom na aeroalergene u odnosu na alergiju na hranu, lijekove i insekte, uočena je viša prevalencija prijavljene alergije na hranu (25.5%) među ispitanicima s pozitivnim testom u usporedbi s negativnom skupinom (13.9%). S druge strane, alergije na lijekove bile su češće u negativnoj skupini (25%) nego u pozitivnoj (10.6%), a incidencija alergije na insekte bila je gotovo jednaka u obje skupine, s 14.9% u pozitivnoj i 13.9% u negativnoj skupini.

Što se tiče korištenja lijekova za alergiju, u skupini ispitanika s pozitivnim testom, većina (68.1%) očekivano koristi antialergijske lijekove, što implicira veću podložnost alergijskim reakcijama i prisutnost težih simptoma koji zahtijevaju farmakološku intervenciju. S druge strane, među ispitanicima s negativnim kožnim ubodnim testom, većina (61.1%) očekivano ne koristi lijekove za alergije. Međutim, značajan udio ispitanika s negativnim SPT (njih skoro 40%) koristi antialergijske lijekove, čime se dovodi donekle u pitanje ispravnost propisivanja antialergijskih lijekova u općoj populaciji tj. valjanosti same indikacije za antialergijsku terapiju. Navedeni podatak treba u budućnosti podrobno analizirati obzirom na trošak za antialergijske lijekove koji opterećuje naš zdravstveni sustav i nuspojave koji ti lijekovi izazivaju kod ispitanika koji moguće ne boluju od alergijskih bolesti.

U analizi prevalencije pušača među ispitanicima s pozitivnim i negativnim ubodnim testom na aeroalergene, uočili smo da je u negativnoj skupini prevalencija pušača i prevalencija bivših pušača nešto veća u usporedbi s pozitivnom skupinom. Studija Jarvisa i suradnika pokazala je da se povezanost između pušenja i senzibilizacije na uobičajene okolišne alergene varira ovisno o specifičnom alergenu, te da veći rizik senzibilizacije na grinje imaju pušači, dok na travu i mačke veći rizik senzibilizacije imaju nepušači (95).

6. ZAKLJUČCI

U ovom istraživanju utvrđeno je da mnogi analizirani parametri ispitanika Kliničke bolnice Sveti Duh (spol, dob, alergijska senzibilizacija na inhalacijske alergene, najčešći simptomi i znakovi, najčešće alergijske bolesti, najčešći komorbiditeti, obiteljska anamneza atopije, pušenje) su slični podacima iz drugih znanstvenih studija, uz male razlike.

1. Kožni ubodni test na uobičajene aeroalergene je bio pozitivan u 56.6% ispitanika, a Ambrosia elatior (63.8%), alergeni trava (61.7%) i Dermatophagoides pter. (57.4%) bili su najzastupljeniji alergeni. Dominantan aeroalergen je ambrozija, dok su u ranijim istraživanjima provedenim u Republici Hrvatskoj dominantan alergen bile trave.
2. Većina bolesnika je polisenzibilizirana, što znači da je kožni ubodni test bio pozitivan na dva i više alergena u 87.2% bolesnika, a većina ih je bila pozitivna na 5 i više alergena.
3. Najčešći simptomi koji navode ispitanici su kihanje (66%), curenje nosa (64%), svrbež nosa (52%), začepjenost nosa (49%) i kašalj (39%). Udio ispitanika koji već ima postavljenu dijagnozu rinitisa i astme među svim testiranim iznosi 22% i 16%, a udio alergijskog rinitisa i astme u ispitanika s pozitivnim kožnim testom iznosi 30% i 23%. Iz navedenih podataka možemo zaključiti da obzirom na prevalenciju simptoma među ispitanicima, dio moguće nema do sada postavljenu dijagnozu i da je vjerovatno ovo testiranje dio alergološke dijagnostike i korak u postavljanju dijagnoze alergijske bolesti.
4. Očekivano, ispitanici sa simptomima alergijskih bolesti češće imaju pozitivan kožni ubodni test na inhalacijske alergene. Među najčešćim alergijskim bolestima u ovoj skupini prijavljeni su alergijski rinitis (30%), astma (23%) i urtikarija (13%).
5. Ispitanici senzibilizirani na uobičajene aeroalergene imaju češće pozitivnu obiteljsku anamnezu na alergijske bolesti u odnosu na ispitanike s negativnim kožnim ubodnim testom.
6. Osobe s pozitivnim testom imaju očekivano češće prijavljenu alergiju na hranu i češće koriste antialergijske lijekove od negativne skupine.
7. Ispitanici s negativnim testom imali su veću prevalenciju pušača ili bivših pušača te su nešto češće prijavljivali u upitniku alergiju na lijekove od onih s pozitivnim testom.
8. Najčešći komorbiditeti u ispitanika senzitiviranih na uobičajene aeroalergene su gastritis i refluksna bolest/žgaravica, a u negativnih ispitanika su povišene masnoće u krvi, refluksna bolest/žgaravica i bolesti štitnjače.

Planira se nastavak ovog istraživanja i njegovo provođenje na većem uzorku radi dobivanja relevantnih rezultata usporedivih s istraživanjima s velikim brojem ispitanika. Ipak, rezultati proizašli iz ovog istraživanja iako na malom broju ispitanika naglašavaju važnost sveobuhvatnog pristupa u dijagnostici i upravljanju alergijskim bolestima jer naše istraživanje pokazuje visoku prevalenciju senzitivacije na uobičajene inhalacijske aeroalergene s predominacijom ambrozije čime se vidi trend u promjeni obrasca senzitivacije u našoj populaciji i visoku prevalenciju simptoma alergijskih bolesti što potvrđuje predviđanja o porastu učestalosti alergijskih bolesti u svijetu.

7. ZAHVALE

Od srca zahvaljujem svojoj mentorici doc.dr.sc. Marini Ikić Matijašević na pruženoj prilici, strpljenju, stručnom vodstvu i uloženom vremenu tijekom pisanja ovog diplomskog rada.

Neizmjereno hvala mome mužu Dinku na neprestanoj podršci, ljubavi i ohrabrenju kroz moje studiranje i pisanje diplomskog rada.

Posebno hvala mojim roditeljima Rosi i Vinku i sestrama Mirjam, Kristini i Klari na bezuvjetnoj ljubavi, pomoći i radosti koju su mi pružili tijekom moga života i obrazovanja. Hvala baki Ruži i Vidi na svim molitvama. Hvala Dinkovoj obitelji na pomoći i potpori.

Hvala svim prijateljima koji su bili uz mene kroz razdoblje studiranja i pisanja diplomskog rada, a posebno Sari, Ivi, Zrinki, Romani, Pauli i Josipu.

Hvala tebi dragi Bože što si mi sve ovo omogućio i podario mi više nego što sam mogla zamisliti.

8. LITERATURA

1. HeMED - INTERNA MEDICINA – udžbenik za studente medicine Mihić, Mirat, Včev [Internet]. [cited 2024 May 13]. Available from: <https://www.hemed.hr/Default.aspx?sid=20961>
2. Papadopoulos NG, Agache I, Bavbek S, Bilo BM, Braidó F, Cardona V, et al. Research needs in allergy: an EAACI position paper, in collaboration with EFA. *Clin Transl Allergy*. 2012 Nov 2;2:21.
3. Bulat-Kardum L. Allergy - A modern epidemic. *Medicus*. 2013 Nov 1;22:79–82.
4. Ogulur I, Pat Y, Ardicli O, Barletta E, Cevhertas L, Fernandez-Santamaria R, et al. Advances and highlights in biomarkers of allergic diseases. *Allergy*. 2021 Dec;76(12):3659–86.
5. Ljubojević Hadžavdić S, Pustišek N, Lugović Mihić L, Ožanić-Bulić S, Puizina-Ivić N, Peternel S, et al. Smjernice za liječenje atopijskog dermatitisa. *Liječnički Vjesn*. 2022 Oct 9;144(9–10):279–94.
6. Frazier W, Bhardwaj N. Atopic Dermatitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2020 May 15;101(10):590–8.
7. Torres T, Ferreira EO, Gonçalo M, Mendes-Bastos P, Selores M, Filipe P. Update on Atopic Dermatitis. *Acta Med Port*. 2019 Sep 2;32(9):606–13.
8. Sroka-Tomaszewska J, Trzeciak M. Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 16;22(8):4130.
9. Avena-Woods C. Overview of atopic dermatitis. *Am J Manag Care*. 2017 Jun;23(8 Suppl):S115–23.
10. Wollenberg A, Werfel T, Ring J, Ott H, Gieler U, Weidinger S. Atopic Dermatitis in Children and Adults—Diagnosis and Treatment. *Dtsch Arzteblatt Int*. 2023 Mar 31;120(13):224–34.
11. Ljubojević Hadžavdić S, Mokos M. Kontaktni dermatitis [Internet]. 2022 [cited 2024 Apr 22]. Available from: <https://www.croris.hr/crosbi/publikacija/prilog-knjiga/73280>
12. Nassau S, Fonacier L. Allergic Contact Dermatitis. *Med Clin North Am*. 2020 Jan;104(1):61–76.
13. Diepgen TL, Ofenloch RF, Bruze M, Bertuccio P, Cazzaniga S, Coenraads PJ, et al. Prevalence of contact allergy in the general population in different European regions. *Br J Dermatol*. 2016 Feb;174(2):319–29.
14. Rubins A, Romanova A, Septe M, Maddukuri S, Schwartz RA, Rubins S. Contact dermatitis: etiologies of the allergic and irritant type. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2020 Dec;29(4):181–4.
15. Belloni Fortina A, Caroppo F, Tadiotto Cicogna G. Allergic contact dermatitis in children. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020 Jun;16(6):579–89.

16. de Waard-van der Spek FB, Andersen KE, Darsow U, Mortz CG, Orton D, Worm M, et al. Allergic contact dermatitis in children: which factors are relevant? (review of the literature). *Pediatr Allergy Immunol.* 2013;24(4):321–9.
17. Kuric I, Hadzavdic SL. Clinical presentation, diagnosis, differential diagnosis and management of contact allergy. *CosmoDerma* [Internet]. 2022 Mar 31 [cited 2024 Apr 22];2. Available from: <https://cosmoderma.org/clinical-presentation-diagnosis-differential-diagnosis-and-management-of-contact-allergy/>
18. Novak-Bilić G, Vučić M, Japundžić I, Meštrović-Štefekov J, Stanić-Duktaj S, Lugović-Mihić L. IRRITANT AND ALLERGIC CONTACT DERMATITIS – SKIN LESION CHARACTERISTICS. *Acta Clin Croat.* 2018 Dec;57(4):713–20.
19. Kostner L, Anzengruber F, Guillod C, Recher M, Schmid-Grendelmeier P, Navarini AA. Allergic Contact Dermatitis. *Immunol Allergy Clin.* 2017 Feb 1;37(1):141–52.
20. Wise SK, Damask C, Roland LT, Ebert C, Levy JM, Lin S, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis – 2023. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2023;13(4):293–859.
21. Schuler IV CF, Montejo JM. Allergic Rhinitis in Children and Adolescents. *Pediatr Clin North Am.* 2019 Oct 1;66(5):981–93.
22. Nur Husna SM, Tan HTT, Md Shukri N, Mohd Ashari NS, Wong KK. Allergic Rhinitis: A Clinical and Pathophysiological Overview. *Front Med.* 2022 Apr 7;9:874114.
23. Hill DA, Grundmeier RW, Ram G, Spergel JM. The epidemiologic characteristics of healthcare provider-diagnosed eczema, asthma, allergic rhinitis, and food allergy in children: a retrospective cohort study. *BMC Pediatr.* 2016 Aug 20;16:133.
24. Fröhlich M, Pinart M, Keller T, Reich A, Cabieses B, Hohmann C, et al. Is there a sex-shift in prevalence of allergic rhinitis and comorbid asthma from childhood to adulthood? A meta-analysis. *Clin Transl Allergy.* 2017 Dec 5;7:44.
25. Siddiqui Z, Walker A, Pirwani M, Tahiri M, Syed I. Allergic rhinitis: diagnosis and management. *Br J Hosp Med.* 2022 Feb 2;83(2):1–9.
26. Hannikainen P, Kahn C, Toskala E. Allergic Rhinitis, Rhinosinusitis, and Asthma: Connections Across the Unified Airway. *Otolaryngol Clin North Am.* 2024 Apr 1;57(2):171–8.
27. Okubo K, Kurono Y, Ichimura K, Enomoto T, Okamoto Y, Kawauchi H, et al. Japanese guidelines for allergic rhinitis 2020. *Allergol Int.* 2020 Jul 1;69(3):331–45.
28. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy.* 2008 Apr;63 Suppl 86:8–160.
29. Bousquet J, Anto JM, Bachert C, Baiardini I, Bosnic-Anticevich S, Walter Canonica G, et al. Allergic rhinitis. *Nat Rev Dis Primer.* 2020 Dec 3;6(1):1–17.
30. Hellings PW, Fokkens WJ, Bachert C, Akdis CA, Bieber T, Agache I, et al. Positioning the principles of precision medicine in care pathways for allergic rhinitis and chronic

- rhinosinusitis – A EUFOREA-ARIA-EPOS-AIRWAYS ICP statement. *Allergy*. 2017;72(9):1297–305.
31. Global Initiative for Asthma - GINA [Internet]. [cited 2024 Apr 25]. 2023 GINA Main Report. Available from: <https://ginasthma.org/2023-gina-main-report/>
32. Dharmage SC, Perret JL, Custovic A. Epidemiology of Asthma in Children and Adults. *Front Pediatr*. 2019;7:246.
33. Svjetski dan astme 2022. [Internet]. [cited 2024 Apr 25]. Available from: <https://www.hzjz.hr/sluzba-javno-zdravstvo/svjetski-dan-astme-2022-g/>
34. Fireman P. Understanding asthma pathophysiology. *Allergy Asthma Proc*. 2003;24(2):79–83.
35. Sinyor B, Concepcion Perez L. Pathophysiology Of Asthma. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 May 6]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551579/>
36. Turner DL, Goldklang M, Cvetkovski F, Paik D, Trischler J, Barahona J, et al. Biased Generation and In Situ Activation of Lung Tissue–Resident Memory CD4 T Cells in the Pathogenesis of Allergic Asthma. *J Immunol*. 2018 Mar 1;200(5):1561–9.
37. Wu TD, Brigham EP, McCormack MC. Asthma in the Primary Care Setting. *Med Clin North Am*. 2019 May;103(3):435–52.
38. MSD Manual Professional Edition [Internet]. [cited 2024 Apr 25]. Asthma - Pulmonary Disorders. Available from: <https://www.msmanuals.com/professional/pulmonary-disorders/asthma-and-related-disorders/asthma>
39. Jones TL, Neville DM, Chauhan AJ. Diagnosis and treatment of severe asthma: a phenotype-based approach. *Clin Med*. 2018 Apr 1;18(Suppl 2):s36–40.
40. Lommatzsch M, Buhl R, Korn S. The Treatment of Mild and Moderate Asthma in Adults. *Dtsch Arztebl Int*. 2020 Jun;117(25):434.
41. Kontek D. Liječnički vjesnik. [cited 2024 May 7]. Smjernice za liječenje astme Hrvatskoga pulmološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora i Hrvatskoga torakalnog društva. Available from: <https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr/lijecnicki-vjesnik/smjernice-za-lijecenje-astme-hrvatskoga-pulmoloskog-drustva-hrvatskoga-lijecnickog-zbora-i-hrvatskoga-torakalnog-drustva/>
42. Mueller A. Allergic Conjunctivitis: An Update. *Handb Exp Pharmacol*. 2022;268:95–9.
43. Baab S, Le PH, Gurnani B, Kinzer EE. Allergic Conjunctivitis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 May 8]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448118/>
44. Villegas BV, Benitez-del-Castillo JM. Current Knowledge in Allergic Conjunctivitis. *Turk J Ophthalmol*. 2021 Jan;51(1):45–54.
45. Bielory L, Delgado L, Katelaris CH, Leonardi A, Rosario N, Vichyanoud P. ICON: Diagnosis and management of allergic conjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020 Feb 1;124(2):118–34.

46. Pines JM, Poarch K, Hughes S. Recognition and Differential Diagnosis of Hereditary Angioedema in the Emergency Department. *J Emerg Med.* 2021 Jan 1;60(1):35–43.
47. Depetri F, Tedeschi A, Cugno M. Angioedema and emergency medicine: From pathophysiology to diagnosis and treatment. *Eur J Intern Med.* 2019 Jan 1;59:8–13.
48. Hahn J, K. Hoffmann T, Bock B, Nordmann-Kleiner M, Trainotti S, Greve J. Angioedema. *Dtsch Arztebl Int.* 2017 Jul;114(29–30):489–96.
49. Duvančić T, Lugović-Mihić L, Brekalo A, Šitum M, Šinković A. Izražena obilježja alergijskog angioedema na sluznici usne šupljine. *Acta Clin Croat.* 2011 Dec 14;50(4):531–8.
50. Jayasinghe M, Caldera D, Prathiraja O, Jena R, Coffie-Pierre JA, Agyei J, et al. A Comprehensive Review of Bradykinin-Induced Angioedema Versus Histamine-Induced Angioedema in the Emergency Department. *Cureus.* 14(11):e32075.
51. Bernstein JA, Moellman J. Emerging concepts in the diagnosis and treatment of patients with undifferentiated angioedema. *Int J Emerg Med.* 2012 Nov 6;5(1):39.
52. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D, et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy.* 2022;77(3):734–66.
53. Čavčić A. Urtikarija – akutna i kronična. *Liječnički Vjesn.* 2024 Apr 11;146(Supp 1):56–60.
54. Gonçalo M, Giménez-Arnau A, Al-Ahmad M, Ben-Shoshan M, Bernstein JA, Ensina LF, et al. The global burden of chronic urticaria for the patient and society*. *Br J Dermatol.* 2021 Feb 1;184(2):226–36.
55. Doong JC, Chichester K, Oliver ET, Schwartz LB, Saini SS. Chronic Idiopathic Urticaria: Systemic Complaints and Their Relationship with Disease and Immune Measures. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(5):1314–8.
56. Guo C, Saltoun C. Urticaria and angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 2019 Nov 1;40(6):437–40.
57. Kolkhir P, Giménez-Arnau AM, Kulthanan K, Peter J, Metz M, Maurer M. Urticaria. *Nat Rev Dis Primer.* 2022 Sep 15;8(1):1–22.
58. Ortiz RA, Barnes KC. Genetics of Allergic Diseases. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015 Feb;35(1):19–44.
59. Laulajainen-Hongisto A, Lyly A, Hanif T, Dhaygude K, Kankainen M, Renkonen R, et al. Genomics of asthma, allergy and chronic rhinosinusitis: novel concepts and relevance in airway mucosa. *Clin Transl Allergy.* 2020 Oct 28;10(1):45.
60. Murrison LB, Brandt EB, Myers JB, Hershey GKK. Environmental exposures and mechanisms in allergy and asthma development. *J Clin Invest.* 129(4):1504–15.
61. Topalušić I, Stipičić Marković A, Artuković M, Dodig S, Bucić L, Lugović Mihić L. Divergent Trends in the Prevalence of Children’s Asthma, Rhinitis and Atopic Dermatitis and Environmental Influences in the Urban Setting of Zagreb, Croatia. *Children.* 2022 Nov 22;9(12):1788.

62. Toth I, Peternel R, Gajnik D, Vojniković B. Micro-regional Hypersensitivity Variations to Inhalant Allergens in the City of Zagreb and Zagreb County. *Coll Antropol.* 2011 Sep 25;35-supplement 2(2):31–7.
63. Kotlar V. Alergijske preosjetljivosti u dječjoj populaciji Šibensko-kninske županije.
64. Kanceljak-Macan B. Suvremeni pogledi na alergijske bolesti. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2004 Jun 14;55(2–3):123–34.
65. Muthupalaniappen L, Jamil A. Prick, patch or blood test? A simple guide to allergy testing. *Malays Fam Physician Off J Acad Fam Physicians Malays.* 2021 May 31;16(2):19–26.
66. Stipić Marković A, Ivković-Jureković I, Dodig S, Batišta I, Zrinski-Topić R, Barberić M, et al. HRVATSKE SMJERNICE ZA IN VITRO DIJAGNOSTIKU PREOSJETLJIVOSTI POSREDOVANE IGE PROTUTIJELIMA. *Acta Medica Croat Časopis Akad Med Znan Hrvat.* 2015 Nov 4;69(2):75–95.
67. Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, Caraballo L, Villa E, Ebisawa M, et al. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. *World Allergy Organ J.* 2020 Feb 25;13(2):100080.
68. Diagnostic Allergy Testing: Overview, Specific IgE Testing, Patch Testing. 2023 Nov 28 [cited 2024 May 15]; Available from: https://emedicine.medscape.com/article/2068676-overview?0=form=login&1=scode=msp&2=st=fpf_login&3=socialSite=google&4=reg=1&5=icd=login_success_email_match_norm#a2
69. Plavec D, Turkalj M, Erceg D. Assessment of Atopic status in patients with allergic disorders of the respiratory system. *Medicus.* 2011 Dec 1;20:151–6.
70. Skin prick testing - Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy (ASCIA) [Internet]. [cited 2024 May 15]. Available from: <https://www.allergy.org.au/hp/papers/skin-prick-testing?highlight=WyJza2luliwicHJpY2siXQ==>
71. Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, Bresciani M, Burbach G, Darsow U, et al. The skin prick test - European standards. *Clin Transl Allergy.* 2013 Feb 1;3(1):3.
72. García-Mozo H. Poaceae pollen as the leading aeroallergen worldwide: A review. *Allergy.* 2017 Dec;72(12):1849–58.
73. Beutner C, Werchan B, Forkel S, Gupta S, Fuchs T, Schön MP, et al. Sensitization rates to common inhaled allergens in Germany – increase and change patterns over the last 20 years. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges.* 2021 Jan 1;19(1):37–44.
74. Mbatchou Ngahane BH, Noah D, Nganda Motto M, Mapoure Njankouo Y, Njock LR. Sensitization to common aeroallergens in a population of young adults in a sub-Saharan Africa setting: a cross-sectional study. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2016 Jan 4;12(1):1.
75. Oncham S, Udomsubpayakul U, Laisuan W. Skin prick test reactivity to aeroallergens in adult allergy clinic in Thailand: a 12-year retrospective study. *Asia Pac Allergy.* 2018 Apr;8(2):e17.
76. Peternel R, Toth I, Hercog P, Vojniković B, Cop R, Bradić-Hammoud M. Influence of aeroallergens on the incidence of conjunctivitis in Zagreb and Zagreb County. *Coll Antropol.* 2013 Apr;37 Suppl 1:13–7.

77. Burney P, Malmberg E, Chinn S, Jarvis D, Luczynska C, Lai E. The distribution of total and specific serum IgE in the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol*. 1997 Mar;99(3):314–22.
78. Mehulić M, Mehulić K, Vuljanko IM, Kukulj S, Grle SP, Vukić AD, et al. Changing pattern of sensitization in Croatia to aeroallergens in adult population referring to allergy clinic during a period of 15 years. *Coll Antropol*. 2011 Jun;35(2):529–36.
79. Newson RB, van Ree R, Forsberg B, Janson C, Lötvall J, Dahlén SE, et al. Geographical variation in the prevalence of sensitization to common aeroallergens in adults: the GA(2) LEN survey. *Allergy*. 2014 May;69(5):643–51.
80. D’Amato G, Cecchi L, D’Amato M, Annesi-Maesano I. Climate change and respiratory diseases. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc*. 2014 Jun;23(132):161–9.
81. Becker J, Steckling-Muschack N, Mittermeier I, Bergmann K, Bose-O’Reilly S, Buters J, et al. Threshold values of grass pollen (Poaceae) concentrations and increase in emergency department visits, hospital admissions, drug consumption and allergic symptoms in patients with allergic rhinitis: a systematic review. *Aerobiologia*. 2021 Dec 1;37:1–30.
82. de Weger LA, Bruffaerts N, Koenders MMJF, Verstraeten WW, Delcloo AW, Hentges P, et al. Long-Term Pollen Monitoring in the Benelux: Evaluation of Allergenic Pollen Levels and Temporal Variations of Pollen Seasons. *Front Allergy [Internet]*. 2021 Jul 8 [cited 2024 Jun 15];2. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/falgy.2021.676176>
83. Chen KW, Marusciac L, Tamas PT, Valenta R, Panaitescu C. Ragweed Pollen Allergy: Burden, Characteristics, and Management of an Imported Allergen Source in Europe. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018 May 22;176(3–4):163–80.
84. Makra L, Juhász M, Béczi R, Borsos E. The history and impacts of airborne Ambrosia (Asteraceae) pollen in Hungary. *Grana*. 2005 Mar;44(1):57–64.
85. Lake IR, Jones NR, Agnew M, Goodess CM, Giorgi F, Hamaoui-Laguel L, et al. Climate Change and Future Pollen Allergy in Europe. *Environ Health Perspect*. 2017 Mar;125(3):385–91.
86. Y S, Zulkiflee A, Prepageran N. Common Aeroallergens by Skin Prick Test among the Population in Two Different Regions. *J Prim Health Care*. 2015 Nov 1;05.
87. Aberle N, Kljaić Bukvić B, Blekić M, Vučković M, Bardak D, Gudelj A, et al. Allergic Diseases and Atopy among Schoolchildren in Eastern Croatia. *Acta Clin Croat*. 2018 Mar;57(1):82–90.
88. Kanceljak-Macan B, Macan J, Buneta L, Milkovic-Kraus S. Sensitization to non-pyroglyphid mites in urban population of Croatia. *Croat Med J*. 2000 Mar;41(1):54–7.
89. Lindqvist M, Leth-Møller KB, Linneberg A, Kull I, Bergström A, Georgellis A, et al. Natural course of pollen-induced allergic rhinitis from childhood to adulthood: A 20-year follow up. *Allergy*. 2024;79(4):884–93.
90. Urrutia-Pereira M, Mocelin LP, Ellwood P, Garcia-Marcos L, Simon L, Rinelli P, et al. Prevalence of rhinitis and associated factors in adolescents and adults: a Global Asthma Network study. *Rev Paul Pediatr Orgao Of Soc Pediatr Sao Paulo*. 2023;41:e2021400.

91. Gudelj I, Mrkić Kobal I, Munivrana Škvorc H, Miše K, Vrbica Z, Plavec D, et al. Intraregional differences in asthma prevalence and risk factors for asthma among adolescents in Split-Dalmatia County, Croatia. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 2012 Apr;18(4):PH43-50.
92. Zahraldin K, Chandra P, Tuffaha A, Ehlal M. Sensitization to Common Allergens Among Children with Asthma and Allergic Rhinitis in Qatar. *J Asthma Allergy.* 2021 Mar 29;14:287–92.
93. Rasool R, Shera IA, Nissar S, Shah ZA, Nayak N, Siddiqi MA, et al. Role of Skin Prick Test in Allergic Disorders: A Prospective Study in Kashmiri Population in Light of Review. *Indian J Dermatol.* 2013;58(1):12–7.
94. Pallasaho P, Rönmark E, Haahtela T, Sovijärvi ARA, Lundbäck B. Degree and clinical relevance of sensitization to common allergens among adults: a population study in Helsinki, Finland. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* 2006 Apr;36(4):503–9.
95. Jarvis D, Chinn S, Luczynska C, Burney P. The association of smoking with sensitization to common environmental allergens: results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol.* 1999 Nov;104(5):934–40.

9. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 16. prosinca 1998. u Zagrebu, gdje sam i odrasla uz roditelje i tri sestre. Pohađala sam Osnovnu školu Ivan Cankar te istovremeno i Osnovnu školu za balet i ritmiku. Nakon završenog srednjoškolskog obrazovanja u XV. gimnaziji, 2018. godine upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Bila sam članica, a kasnije i potpredsjednica Studentske sekcije za hipertenziju te smo u akademskoj godini 2021./2022. dobili Rektorovu nagradu za društveno koristan rad u akademskoj i široj zajednici. Sudjelovala sam u pisanju znanstvenog rada u Klinici za ginekologiju i porodništvo KB Sveti Duh, koji je objavljen u časopisu *Journal of Perinatal Medicine*, te raznim kongresima za vrijeme studija.