

# Komorbiditeti u astmi

---

**Tiku, Adrijan**

**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:105:875392>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-01-16**



*Repository / Repozitorij:*

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



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

**Adrijan Tiku**

**Komorbiditeti u astmi**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2024.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za plućne bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Gordane Pavliša i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

## POPIS KRATICA

AERD – respiratorna bolest uzrokovana aspirinom (engl. aspirin-exacerbated respiratory disease)

CARAS – sindrom alergijskog rinitisa i astme (engl. combined allergic rhinitis and asthma syndrome)

CD4 – kluster diferencijacije 4 (engl. cluster of differentiation 4)

CLE – kontinuirana laringoskopija tijekom vježbanja (engl. continuous laryngoscopy during exercise)

COX-1 – ciklooksigenaza-1 (engl. cyclooxygenase-1)

CPAP – kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putevima (engl. continuous positive airway pressure)

CRS – kronični rinosinusitis (engl. chronic rhinosinusitis)

CRSsNP – kronični rinosinusitis bez nazalnih polipa (engl. chronic rhinosinusitis without nasal polyps)

CRSwNP – kronični rinosinusitis s nazalnim polipima (engl. chronic rhinosinusitis with nasal polyps)

CT – kompjutorizirana tomografija (engl. computerized tomography)

DB – disfunkcionalno disanje (engl. dysfunctional breathing)

EILO – vježbom inducirana opstrukcija grkljana (engl. exercise-induced laryngeal obstruction)

FeNO – frakcija izdahnutog dušičnog oksida (engl. fractional exhaled nitric oxide)

FESS – funkcijska endoskopska operacija sinusa (engl. functional endoscopic sinus surgery)

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

FRC – funkcionalni rezidualni kapacitet (engl. functional residual capacity)

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

GERB – gastroezofagealna refluksna bolest

GOLD – globalna inicijativa za KOPB (engl. Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)

HRCT – visoko rezolucijska kompjutorizirana tomografija (engl. high-resolution computerized tomography)

HVS – sindrom hiperventilacije (engl. hyperventilation syndrome)

ICS – inhalacijski kortikosteroidi (engl. inhaled corticosteroids)

IgE – imunoglobulin E (engl. immunoglobulin E)

IH – idiopatska hiperventilacija (engl. idiopathic hyperventilation)

IL – interleukin

ILO – inducibilna opstrukcija grkljana (engl. inducible laryngeal obstruction)

IPP – inhibitori protonske pumpe

ITM – indeks tjelesne mase

KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest

LABA – dugodjelujući beta-2 agonisti (engl. long acting beta-2 agonist)

LAMA – dugodjelujući muskarinski antagonist (engl. long acting muscarinic antagonist)

LTRA – antagonist leukotrijenskih receptora (engl. leukotriene-receptor antagonist)

NGAL – lipokalin povezan s neutrofilnom želatinazom (engl. neutrophil gelatinase-associated lipocalin)

NOPEs – engl. FeNO, Pneumonia, Expectorations, and asthma Severity

OSA – opstruktivna apneja u snu (engl. obstructive sleep apnea)

PAR – perenijalni alergijski rinitis

PEF – vršni ekspiratorni protok (engl. peak expiratory flow)

PNIF – vršni inspiratorni nazalni protok (engl. peak nasal inspiratory flow)

REM – brzi pokreti očiju (engl. rapid-eye movement)

SABA – brzodjelujući beta-2 agonist (engl. short acting beta-2 agonist)

SAR – sezonski alergijski rinitis

Th1 – T pomagačke stanice 1 (engl. Type 1 helper cell)

Th2 – T pomagačke stanice 2 (engl. T helper type 2)

VCD – disfunkcija glasnica (engl. vocal cord dysfunction)

# SADRŽAJ

## Sažetak

## Summary

1. Uvod .....	1
2. Komorbiditeti .....	3
3. Komorbiditeti vezani uz respiratorni trakt .....	5
3.1. Opstruktivna apneja u spavanju .....	5
3.2. Alergijski rinitis .....	6
3.3. Kronični rinosinusitis s ili bez nosnih polipa .....	8
3.4. Disfunkcija glasnica .....	11
3.5. Disfunkcionalno disanje .....	12
3.6. Kronična opstruktivna plućna bolest .....	13
3.7. Bronhiektazije .....	15
4. Ekstrapulmonarni komorbiditeti .....	16
4.1. Gastroezofagealna refluksna bolest .....	16
4.2. Pretilost .....	17
4.3. Kardiovaskularne bolesti .....	18
4.4. Psihički poremećaji .....	19
4.5. Alergija na hranu i anafilaksa .....	20
5. Zaključak .....	22
6. Zahvale .....	23
7. Reference .....	24
8. Životopis .....	33

## **Sažetak**

### **Komorbiditeti u astmi**

#### **Adrijan Tiku**

Astma je ozbiljan globalni zdravstveni problem koji utječe na sve dobne skupine. Trenutačno diljem svijeta raste prevalencija i incidencija astme te se iz istog razloga sve više pažnje pridaje liječenju astme. Prevalencija astme raste u pedijatrijskoj dobi što može izazvati doživotne probleme u oboljelih i smanjiti kvalitetu života. Astma se može prezentirati raznim kliničkim slikama, u najčešće simptome se uključuju piskutanje, zaduha, stezanje u prsima te kašalj. Svi ovi simptomi variraju i u vremenu i u intenzitetu. Bitno je pravovremeno dijagnosticirati astmu kako bi se pravovremeno pristupilo njenome liječenju, no isto tako kako bi se mogli pristupiti i liječenju njenih komorbiditeta. U slabije kontroliranim oblicima naposljetku može nastupiti i perzistentna opstrukcija protoku zraka. Zbog njene kroničnosti, komorbiditeti su česti te se primarno dijele na plućne i izvanplućne. Najčešći komorbiditeti respiratornog trakta su alergijski rinitis, kronični rinosinitis s ili bez nosnih polipa, opstruktivna apneja u snu, disfunkcija glasnica, disfunkcionalno disanje, kronična opstruktivna plućna bolest te bronhiektazije. Najčešći ekstrapulmonarni komorbiditeti su gastroezofagealna refluksna bolest, pretilost, kardiovaskularne bolesti, psihički poremećaji te alergija na hranu i anafilaksa. Važno je pravovremeno prepoznati komorbiditete i pristupiti njihovom liječenju iz više razloga, od kojih su neki: 1) komorbiditeti mogu biti odgovorni za pogoršanje astme; 2) komorbiditeti mogu biti dio istog patofiziološkog puta; 3) komorbiditeti se mogu ponašati kao faktori zabune; 4) komorbiditeti mogu smanjivati kvalitetu života u osobe smanjenjem efikasnosti liječenja ili smanjenim pridržavanjem liječenja; 5) komorbiditeti povećavaju rizik za razvoj težih komorbiditeta. Svakome se komorbiditetu mora pristupiti zasebno, a vrlo često zahtijevaju razmatranje multidisciplinarnoga tima zbog njihove kompleksnosti.

Ključne riječi: astma, komorbiditeti, kronična upala, faktori rizika



## **Summary**

### **Asthma comorbidities**

#### **Adrijan Tiku**

Asthma is a serious global health problem that affects all age groups. Currently, the prevalence and incidence of asthma are increasing worldwide, leading to increased attention to asthma treatment. The growing prevalence of asthma in pediatric age groups is becoming a significant problem, often resulting in lifelong issues and reduced quality of life. Asthma can present with various clinical pictures but is most commonly associated with wheezing, shortness of breath, chest tightness, and coughing. These symptoms vary in time and intensity. In poorly controlled forms, chronic airflow obstruction can eventually occur. It is essential to diagnose asthma promptly to initiate timely treatment, but also to address the treatment of its comorbidities. Due to its chronic nature, comorbidities are relatively common in individuals with asthma, primarily divided into pulmonary and extrapulmonary comorbidities. The most common comorbidities of the respiratory tract include allergic rhinitis, chronic rhinosinusitis with or without nasal polyps, obstructive sleep apnea, vocal cord dysfunction, dysfunctional breathing, chronic obstructive pulmonary disease, and bronchiectasis. The most common extrapulmonary comorbidities include gastroesophageal reflux disease, obesity, cardiovascular diseases, psychiatric disorders, and food allergy and anaphylaxis. It is important to recognize comorbidities promptly and initiate their treatment for several reasons, including: 1) they may exacerbate asthma; 2) they may be part of the same pathophysiological pathway; 3) they may act as confounding factors; 4) they may reduce the quality of life by reducing the effectiveness of treatment or reducing treatment adherence; 5) they may increase the risk of developing more severe comorbidities. Each comorbidity must be addressed individually with the help of a multidisciplinary team due to their complexity.

**Keywords:** asthma, comorbidities, chronic inflammation, risk factors

## 1. Uvod

Astma je jedna od najčešćih kroničnih, nezaraznih bolesti. Procjenjuje se da diljem svijeta od nje boluje oko 334 milijuna osoba (1). Prevalencija se danas kreće od 1-18% ovisno o državi, viša je u razvijenim državama, a niža u državama u razvoju (1, 2, 3). Prevalencija astme je vjerojatno znatno podcijenjena u zemljama siromašnim resursima gdje je zdravstvena zaštita teže dostupna, kao i osnovni lijekovi za astmu.

Astma je heterogena bolest, prvenstveno obilježena kroničnom upalom u dišnom sustavu (4). Definirana je respiratornim simptomima, kao što su piskutanje, kratkoća daha, stiskanje u prsima te kašalj (4). Navedeni simptomi variraju u vremenu i intenzitetu. Uz navedene simptome prisutna je i promjenjiva opstrukcija dišnih puteva pri izdahu (4). Simptomi i opstrukcija mogu nestati spontano ili kao odgovor na lijekove te su u nekim slučajevima odsutni čak i mjesecima. S druge strane, osobe mogu doživjeti povremene trenutke pogoršanja koji se mogu prezentirati kao životno ugrožavajući (4). Simptomi mogu biti uzrokovani različitim okidačima kao što je vježbanje, izlaganje alergenima ili iritansima, vremenskim pojavama te virusnim respiratornim infekcijama (4). Tokom obrade pacijenta, auskultacijom pluća može se čuti ekspiratorno piskutanje, a detaljnijim pregledom možemo pronaći i neke znakove komorbiditeta kao debljina, atopija, alergijski rinitis (4).

Dva glavna patološka obilježja astme su hiperreaktivnost dišnoga puta i kronična upala. Pretjerana reaktivnost dišnoga puta obilježje je do kojega dolazi zbog hiperkontraktilnosti glatke muskulature (1, 5). Tradicionalno se bolest dijeli u dvije grupe: ekstrinzična i intrinzična astma (1, 6). Ekstrinzična astma, također poznata i kao alergijska astma uzrokovana je alergenima te se uglavnom veže uz T pomagačke stanice tipa 2 (engl. T helper type 2, Th2) upalu (6). Intrinzična astma je uzrokovana raznim drugim faktorima kao što su aspirin, plućne infekcije, vježbanje, hladnoća, stres, debljina (6). Ovisno o količini Th2 stanica, astma se dodatno dijeli na upalu sa visokim udjelom Th2 te niskim udjelom Th2 stanica (6). Upala sa visokim udjelom Th2 stanica vezana je uz povećan broj eozinofila ili porast frakcije izdahnutog dušičnog oksida (engl. fractional exhaled nitric oxide, FeNO), a upala sa niskim je vezana uz neutrofilnu astmu (6). Fenotipi vezani uz visok udio Th2 stanica su alergijska astma, eozinofilna astma sa kasnim početkom te respiratorna bolest uzrokovana aspirinom (engl. aspirin-exacerbated respiratory disease, AERD) (4, 6). Alergijsku astmu karakterizira rani početak u djetinjstvu te je povezan sa alergijskim bolestima kao što su ekcem, alergijski rinitis te alergije na hranu ili lijekove (1, 4, 7). Bitno je napomenuti kako je atopija prisutna u 50-60%

djece i odraslih, a taj je postotak viši u djece sa teškim oblikom astme i u odraslih kojima je astma dijagnosticirana u djetinjstvu (1, 8, 9).

Astma sa kasnijim početkom je oblik koji se javlja u osoba u odrasloj životnoj dobi, pretežito žena (4, 6). U ovom obliku je potrebno isključiti profesionalnu astmu koja nastaje zbog izlaganja iritansima ili određenim tvarima na poslu (4). Terapija inhalacijskim kortikosteroidima ((engl. inhaled corticosteroids, ICS) kod osoba sa eozinofilnom astmom sa kasnim početkom relativno je refrakturno na kortikosteroidnu terapiju i često zahtijeva primjenu viših doza ICS-a (4, 6). AERD je fenotip karakteriziran astmom, kroničnim rinosinuitisom s nazalnim polipima (engl. chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP) te ciklooksigenaza-1 (engl. cyclooxygenase-1, COX-1) potaknutim respiratornim reakcijama (6). Fenotipi vezani uz niski udio Th2 su astma vezana uz debljinu, astma vezana uz pušenje te astma s vrlo kasnim početkom (4, 6). Dugoročni tijek bolesti će naposljetku dovesti do remodelacije dišnog sustava (10). Remodeliranje je karakterizirano epitelnim oštećenjem, disfunkcijom cilija, hiperplazijom vrčastih stanica, povećanom debljinom lamine retikularis i njene bazalne membrane, povećanom prokrvljenošću i masom glatke muskulature. Najbolji prediktor koji govori o ograničenju protoka zraka je masa glatke muskulature (11). Nekoć se smatralo kako je remodelacija uzrokovana isključivo upalom, no danas postoje dokazi kako se može pojaviti već u ranom djetinjstvu što govori protiv toga (10). Zlatni standard za dijagnozu remodeliranja je biopsija (6).

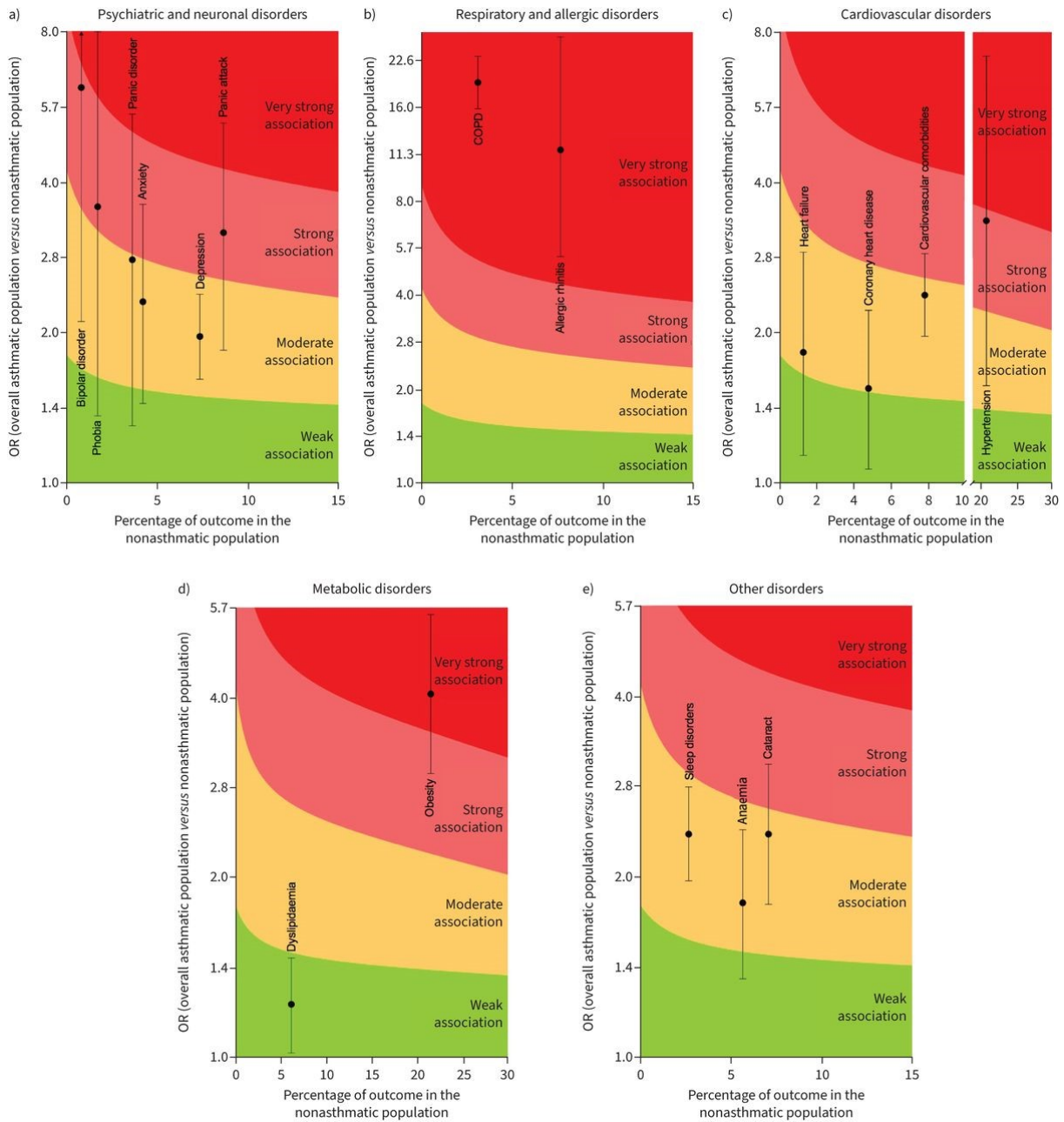
Dijagnostici ćemo pristupiti ukoliko osoba ima simptome i promjenjiva ograničenja protoka zraka (4). Bitno je prije kliničke obrade osoba procijeniti jesu li uzorci respiratornih simptoma karakteristični za astmu (4). Simptomi koji nas upućuju u smjeru astme su piskutanje, kratkoća daha, kašalj te stezanje u prsima. Osobe navode kako su simptomi teži noću ili rano ujutro te variraju o raznim faktorima (4). Ukoliko nakon ovoga sumnjamo na astmu pacijenta ćemo uputiti na spirometriju s reverzibilnim testom (4). U sklopu tog testa, spirometrija se izvodi dvaput. Nakon prvoga prvog spirometrijskog testiranja administrira se brzodjelujući beta-2 agonist (engl. short acting  $\beta_2$  agonist, SABA). Spirometrija se ponavlja nakon 15-20 minuta. Nakon ovoga gledamo vrijednosti forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi (engl. forced expiratory volume in first second, FEV1) i forsiranog vitalnog kapaciteta (engl. forced vital capacity, FVC) te njihov omjer (1). Ukoliko FEV1 nakon inhalacije SABA-e poraste za više od 12% ili za više od 200mL, test ocjenjujemo pozitivnim (1).

## 2. Komorbiditeti

Komorbiditet je pojam koji označava bolest koja nastaje zajedno s primarnom bolesti i jedna utječe na drugu (12). Povezani su s lošijim zdravstvenim ishodom te povećanim troškovima zdravstva (12).

Kada govorimo o astmi, brojne bolesti se pojavljuju uz nju te pogoršavaju kliničku sliku i mogu utjecati na pojavu egzacerbacija. Studije su pokazale kako je stopa komorbiditeta u osoba sa astmom puno veća od prosjeka populacije (13). Taj je podatak izrazito važan jer se ti komorbiditeti često izostave i previde, a njihov je utjecaj na kvalitetu života značajan. Oni mogu: 1) biti odgovorni za pogoršanje astme; 2) biti dio istog patofiziološkog puta; 3) ponašati se kao faktori zabune; 4) smanjivati kvalitetu života u osobe smanjivanjem efikasnosti liječenja ili smanjivanjem pridržavanja liječenja; 5) povećavati rizik za razvoj teških komorbiditeta (14, 15).

Komorbiditete u astmi dijelimo na plućne i izvanplućne (13). Češći su u osoba sa težim oblikom astmom (13). Najčešći komorbiditeti respiratornog trakta su: 1) opstruktivna apneja u snu (engl. obstructive sleep apnea, OSA); 2) alergijski rinitis; 3) kronični rinosinuitis s ili bez nosnih polipa; 4) disfunkcija glasnica; 5) disfunkcionalno disanje; 6) kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB); 7) bronhiektazije (17). Najčešći od navedenih je kronični rinosinuitis (13). Ekstrapulmonarni komorbiditeti su: 1) refluksna bolest; 2) pretilost; 3) kardiovaskularne bolesti; 4) psihički poremećaji; 5) alergija na hranu i anafilaksa (17). Na slici 1. je grafički prikaz učestalosti komorbiditeta u astmi.



Slika 1: Učestalost najvažnijih komorbiditeta u populaciji astma bolesnika

Reproducirano uz dopuštenje ERS 2024: European Respiratory

Review 32 (167) 220202; DOI: 10.1183/16000617.0202-2022 Published 8 March 2023 (16)

### **3. Komorbiditeti vezani uz respiratorni trakt**

#### **3.1. Opstruktivna apneja u spavanju**

Opstruktivna apneja u spavanju (OSA) je kliničko stanje karakterizirano ponavljajućim potpunim ili djelomičnim kolapsom gornjeg dišnog puta tokom spavanja (18).

OSA se smatra najčešćim kroničnim poremećajem sna (18) od kojeg danas u svijetu pati oko milijarda ljudi (19). Astma i OSA često postoje zajedno, djelomično zbog njihove visoke prevalencije, djelomično jer dijele zajedničke faktore rizika i genetsku podlogu (19). Prevalencija OSA-e u osoba sa astmom iznosi 5-20% (18).

Trenutačna istraživanja pokazuju kako postoji jasna poveznica između težine astme i rizika za razvoj OSA-e, slabe kontrole astme, učestalosti teških astmatičnih egzacerbacija, dužih boravaka u bolnici i mortaliteta u osoba sa astmom (18, 20). Postoji nekoliko rizičnih faktora koji povećavaju šansu za razvoj OSA-e, a većina njih se ubraja i u faktore rizika za razvoj astme. Trenutačno poznati faktori rizika su: 1) pretilost; 2) rinitis; 3) pušenje; 4) primjena sistemskih kortikosteroida; 5) GERB; 6) rad u noćnoj smjeni; 7) rad u nepravilnim smjenama sa čestim noćnim smjenama (18). Danas je poznato da astma utječe na OSA-u- ali, i da OSA utječe na astmu što se naziva dvosmjernom poveznicom astme i OSA-e (18, 21). OSA utječe na astmu modulacijom imuniteta dišnog sustava i bronhalne hiperreaktivnosti (18). S druge strane astma utječe na OSA-u sužavanjem gornjeg dišnog puta (18). U jednom istraživanju se pokazalo kako su FEV1 i vršni ekspiratorni protok (engl. peak expiratory flow, PEF) najniži u 04:00 ujutro, te je ujedno i broj bronhijalnih eozinofila, limfocita, neutrofila najviši u osoba sa astmom isto u to doba (18, 22, 23). OSA putem učestalih prekida sna utječe na cirkadijani ritam koji ovim putem utječe na pogoršanje astme što je pokazano u nekoliko istraživanja (18, 22, 23). OSA također utječe na astmu kroničnom intermitentnom hipoksemijom što dovodi do 1) bronhalne hiperreaktivnosti; 2) remodelacije dišnoga puta; 3) neutrofilne upale (18, 24). U istraživanjima se pokazalo kako osobe sa astmom imaju manji funkcionalni rezidualni kapacitet (engl. functional residual capacity, FRC) za razliku od zdravih osoba (25). FRC se dodatno smanji u snu što povećava rizik za kolaps gornjih dišnih puteva tokom sna (25, 26).

Klinička slika OSA-e može biti asimptomatska kod pojedinih pacijenata, dok drugi navode glasno hrkanje, gušenje tokom noći, pojačan dnevni umor, nikturiju (19). Osim navedenoga, OSA povećava i kardiovaskularni rizik, te su češći metabolički poremećaji i kognitivne smetnje (19). Očito je da se simptomi astme i OSA-e preklapaju zbog čega je ponekad teško posumnjati

na razvoj OSA-e kod astmatičara. Ukoliko liječnik posumnja da se ipak radi o istovremenoj dijagnozi OSA-e i astme, pacijenta bi trebalo uputiti na polisomnografiju kako bi se potvrdila dijagnoza OSA-e (18).

Osim patofiziološke povezanosti, dijagnoza OSA-e će kod astmatičara utjecati na odabir astmatske terapije (27). ICS koji se koriste u liječenju astme povećavaju rizik za razvoj OSA-e, pogotovo ako se koriste u visokim dozama (27). Mehanizam kojim povećavaju ovaj rizik je miopatija genioglosusa, nakupljanje masti u predjelu vrata što dovodi do pojave bivolje grbe te skraćivanje faze brzih pokreta očiju (engl. rapid eye movement, REM) (18, 27). Prva linija terapije OSA-e je kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putevima (engl. continuous positive air pressure, CPAP) (18). CPAP se pokazao kao jako efikasna terapija u reduciranju simptoma OSA-e i astme (18). Blagotvorni učinci su supresija GERB-a, lokalni i sistemski protuupalni učincima, poboljšanje srčane funkcije, smanjenje razine leptina, smanjenje tjelesne mase te poboljšanje sna (18). Osobe s astmom koje su koristile CPAP samo 4 sata po noći su prijavile značajnu korist CPAP-a (18). Ostali modaliteti liječenja koji se mogu koristiti, pogotovo u početku, su smanjenje tjelesne mase, rekonstruktivne operacije donje čeljusti ili gornjeg dišnog puta te adenotonzilektomija (18). Adenotonzilektomija se pogotovo u djece pokazala iznimno korisnom u liječenju astme i OSA-e u tome što smanjuje broj egzacerbacija, rizik za pojavu statusa astmatikusa, broj posjeta hitnoj službi te broj hospitalizacija povezanih sa astmom (18).

### **3.2. Alergijski rinitis**

Alergijski rinitis je atopijska bolest karakterizirana simptomima začepljenosti nosa, rinoreje, kihanjem te svrbežom u nosu (28). Osim ovih simptoma, često se mogu pojaviti i simptomi vezani za oči ili grlo, poput suzenja i svrbeža očiju i postnazalnog dripa (28). Pojedina istraživanja više ne razlikuju alergijski rinitis kao zaseban entitet, već ga zajedno sa astmom nazivaju sindrom alergijskog rinitisa i astme (engl. combined allergic rhinitis and asthma syndrome, CARAS) (29). Alergijski rinitis se dijeli u dva entiteta, kronični ili perenijalni (PAR) te intermitentni ili sezonski (SAR) (30). PAR označava alergijsku reakciju na cjelogodišnje alergene kao što su grinje, plijesan, žohari, životinjska dlaka (30). SAR označuje alergijsku reakciju na sezonske alergene, odnosno one, koji se pojavljuju u određeno doba godine kao što je pelud drveća, trava ili korova (30). Trenutačna prevalencija alergijskog rinitisa u svijetu iznosi 2-25% u djece, dok u odraslih iznosi od 1-40% (30). U jednom preglednom radu je prosječna svjetska prevalencija alergijskog rinitisa iznosila 18% (31).

Osim kao komorbiditet, važnost rinitisa je u tome što je bitan faktor rizika za razvoj astme ako se pojavi u mlađoj dobi, pri čemu je PAR veći faktor rizika (30). Mehanizam nastanka alergijskog rinitisa uključuje predominantno aktivnost Th2 imunog odgovora (29). Osobe koje su genetski predisponirane za razvoj atopije, u slučaju kontakta s aeroalergenima, razvijaju poremećaj ravnoteže između urođenog i stečenog imunskog sustava, što može biti okidač za simptome vezane uz CARAS-a (29).

Prva faza atopije, naziva se i alergenska senzitivizacijska faza, trenutak je u kojem osoba prvi put dolazi u kontakt sa alergenom (6). Alergen koji je udahnut, uz pomoć dendritičkih stanica, prezentira se CD4 pozitivnim (engl. cluster of differentiation 4 positive, CD4+) limfocitima, koje u mikrookolišu ispunjenom IL (interleukin)-4 proizvode IL-4, IL-13 i IL-5 što posljedično dovodi aktivaciji B limfocita koji proizvode i otpuštaju imunoglobulin E (engl. immunoglobulin E, IgE) odgovoran za alergijsku reakciju (29). U drugoj fazi, IgE koji se nalazi na mastocitima i cirkulirajućim bazofilima i eozinofilima, stupa u kontakt sa alergenom (6). Kontakt s alergenom potiče otpuštanje medijatora alergijske reakcije, koji su prethodno sintetizirani, kao što su histamini (6, 29). Osim toga, potiče se i sinteza drugih medijatora, prostaglandina i leukotrijena (6, 29). Oni zajedno dovode do lokalne vazodilatacije, povećane žilne propusnosti, edema, migracije upalnih stanica u gornje dišne puteve (29). Također, histamin u gornjim dišnim putevima, stimulacijom parasimpatikusa, potiče sekreciju i vazodilataciju te samostalno povećava kapilarnu propusnost što dovodi do simptoma vezanih uz alergijski rinitis (29). Leukotrijeni uzrokuju bronhokonstrikciju, hiperreaktivnost dišnih puteva, edem, proliferaciju glatkomišićnih stanica, hipertrofiju epitelijalnih stanica što se sve histološke karakteristike astme (29).

Klinička slika alergijskog rinitisa, uz prethodno navedene simptome vezane uz gornji dišni sustav, izaziva i druge simptome kao što su problemi sa spavanjem, što dovodi do umora tijekom dana i slabijeg kognitivnog funkcioniranja (28).

Dijagnoza alergijskog rinitisa je uglavnom klinička, što se potvrđuje uvođenjem terapije nakon čega osoba navodi manje simptoma i bolju kvalitetu života (28).

Terapija ovisi o tipu alergijskog rinitisa. Kod SAR-a se preporučuje koristiti ICS u kombinaciji sa intranazalnim antihistaminicima prve generacije (30). Kao zamjena za intranazalne antihistaminike mogu se koristiti oralni antihistaminici (30). Dodatno se može koristiti i antagoniste leukotrijenskih receptora ((engl. leukotriene-receptor antagonists, LTRA) (30). Ukoliko ne postoje kombinacije, preporučljivo je koristiti intranazalne kortikosteroide (30).



Kod PAR-a se preporučuje koristiti intranazalne kortikosteroide sa intranazalnim antihistaminicima prve generacije, ali ako navedena kombinacija nije dostupna mogu se koristiti samostalno intranazalni kortikosteroidi (30). Također nije preporučljivo koristiti LTRA kod PAR-a te se pred njima prednost daje oralnim antihistaminicima prve generacije (30).

Prognoza pacijenata sa alergijskim rinitisom kao komorbiditetom astme je iznimno dobra (32). Ovo pokazuje i istraživanje u kojemu antihistaminici u kombinaciji s intranazalnim kortikosteroidima smanjuju stopu egzacerbacija, posjeta hitnoj pomoći te broj hospitalizacija (32).

### **3.3. Kronični rinosinusitis s ili bez nosnih polipa**

Kronični rinosinusitis (engl. chronic rhinosinusitis, CRS) čest je kronični upalni poremećaj gornjeg dišnog puta (33, 34). CRS se definira kao upala nosa i paranasalnih sinusa karakterizirana sa dva ili više simptoma među kojima su začepljenost nosa, opstrukcija, kongestija ili curenje iz nosa (34). Uz ove simptome mogu postojati bol u licu, smanjen ili izgubljen osjet njuha (34) Endoskopski znakovi koji se mogu vidjeti su: 1) nosni polipi; 2) mukopurulentni iscjedak iz srednjeg meatusa; 3) edem u srednjem meatusu (34). Promjene na kompjutoriziranoj tomografiji (engl. computerized tomography, CT) obuhvaćaju promjenu mukoze ostiomeatalnog kompleksa i/ili sinusa (34). Ukoliko simptomi traju 12 tjedana potrebna je dodatna obrada (34). Anamnestički treba pitati o simptomima alergije kao što su kihanje, rinoreja, svrbež u nosu i svrbež očiju (34). U djece može biti prisutan i kašalj (34).

CRS se smatra značajnim problemom te utječe na 5.5-28% ukupne svjetske populacije (34, 35). CRS kao komorbiditet astme može se pronaći u 25% osoba sa astmom što je značajno više za razliku od osoba bez astme gdje prevalencija iznosi oko 5% (34). Neka istraživanja pokazuju kako čak 67% osoba sa CRSwNP imaju i astmu (36). Od dva navedena tip CRS-a, kronični rinosinusitis bez nosne polipoze (engl. chronic rhinosinusitis without nasal polyps, CRSsNP) je dvaput češći od CRSwNP (33). Neki od faktora koji povećavaju rizik za nastanak CRS su zagađen zrak (sumporov dioksid, ozon, formaldehid), aktivno i pasivno pušenje, alergijski rinitis, geografska lokacija, socioekonomske razlike, imunodeficijencija, laringofaringealni refluks (35). Nedavna su istraživanja pokazala također kako smanjena bioraznolikost mikrobioma u crijevima također povećava rizik za pojavu CRS-a i astme (33).

CRS dijelimo na dva glavna oblika: 1) CRSwNP; 2) CRSsNP; 3) AERD (33). Kod CRSwNP će se tokom endoskopske pretrage pronaći polipi u srednjem nosnom hodniku, dok polipa neće biti kod CRSsNP (34). AERD je poseban podtip koji se pojavljuje zajedno sa CRSwNP i astmom, koji se prije se nazivao i Samterovom trijadom (33).

Patofiziologija CRS-a je jako kompleksna i nastanak bolesti je uvjetovan nasljeđem i okolišem (34). U stanjima kada je oštećena barijera koja tvori granicu između vanjskog svijeta u sinusima i samog tkiva sinusa, nastupa upala kojom stanice i citokini napadaju određene patogene (34). Upala se može podijeliti na tri tipa: 1) tip 1 ciljaju viruse; 2) tip 2 ciljaju parazite; 3) tip 3 ciljaju bakterije i gljive (34). Tip 2 pokazuje najvišu stopu ponovnog pojavljivanja (36). Tip 2 upala je karakterizirana citokinima IL-4, IL-5 i IL-13 te aktivacijom eozinofila i mastocita (34).

Patološke promjene u sinusima najviše se očituju u formaciji polipa, hiperplaziji vrčastih stanica te abnormalnostima epitelne barijere (36, 37). Abnormalnosti epitelne barijere dovode do veće propusnosti što u konačnici ima posljedicu ponovnog pojavljivanja ili ustrajnosti CRS-a (34). Gubitak njuha kao čest simptom nastaje iz dva razloga, upalnog i mehaničkog (36). Mehanički uzrok je povezan uz opstrukciju vezanu uz polipe (36).

Najčešći simptomi su začepljen nos, smanjen ili izgubljen njuh, rinoreja, bol u licu, problemi sa snom (34). Najčešći i najteži simptomi vezani uz CRSwNP su začepljen nos i gubitak njuha, dok je kod CRSsNP najznačajniji simptom začepljenog nosa (34). Alarmantnim simptomima su periorbitalni edem, diplopija, oftalmoplegija, smanjena oštrina vida, glavobolja, znakovi sepse i meningitisa, neurološki simptomi te krvarenje (34).

U dijagnostici se koristi kombinacija simptoma, CT te nosna endoskopija (34). U diferencijalnu dijagnozu trebalo bi uključiti alergijski i nealergijski rinitis, gubitak njuha uzrokovan drugom etiologijom te bol u licu uzrokovana drugom etiologijom (34). Prije endoskopije i CT-a u dijagnostici mogu pomoći i neki upitnici od kojih se najboljim pokazao Lund-Mackay upitnik (34). Ukupan zbroj mu iznosi 24, a ukoliko je zbroj manji od 2 ima izvrsnu negativnu prediktivnu vrijednost, dok zbroj veći od 5 ima izvrsnu pozitivnu prediktivnu vrijednost (34). U laboratorijskoj obradi od koristi je diferencijalna krvna slika, pri čemu povišeni broj eozinofila pozitivno korelira sa težinom bolesti (34). Ukoliko liječnik i dalje ima opravdanu sumnju da se radi o CRS, onda se može napraviti i nosna endoskopija koja postaje jednako dobra kao i radiološka metoda dijagnoze (34). Zlatni standard u dijagnozi CRS-a je CT (34). Danas se sve češće u dijagnozi koristi CT konusnim snopom koji smanjuje dozu zračenja, ali ima jednaku kvalitetu slike (34). Dodatne metode koje se koriste u dijagnostici su serumski IgE,

kožno alergološko testiranje, test njuha, rinomanometrija, vršni nazalni inspiratorni protok (engl. peak nasal inspiratory flow, PNIIF) te histopatologija (34).

Liječenje CRS-a se dijeli na medikamentno i kirurško liječenje (34). Liječenje se može započeti samostalno kod kuće s intranazalnim kortikosteroidima, ispiranjem nosa te izbjegavanjem antibiotika i faktora koji pogoršavaju stanje (34). Ukoliko nakon 6-12 tjedana i dalje ne dolazi do oporavka stanja opravdano je bolesnika uputiti na pregled specijalistu otorinolaringologije (34). Primarni liječnik dodatno može uvesti oralne kortikosteroide prije upućivanja u bolnicu (34). U bolnici će se osoba liječiti ovisno o fenotipu (34). Ukoliko se radi o tipu 1 i 3, osoba će se liječiti po gore navedenom principu uz eventualnu primjenu antibiotika ili će se uputiti na funkcijsku endoskopsku operaciju sinusa (engl. functional endoscopic sinus surgery, FESS) (34). Kod tipa 2 je sve jednako, osim što se ne daju antibiotici, već se daju oralni kortikosteroidi (34). Posebna opcija terapije koja se koristi specifično za AERD je desenzitizacija aspirinom (34). Ako ništa od ovoga nije djelovalo nakon 6-12 tjedana, osobi će se preporučiti biološka terapija (34). Pacijent se smatra kandidatom za biološku terapiju ukoliko ima minimalno 3 od sljedećih 5 karakteristika: 1) tip 2 upala; 2) sistemski kortikosteroidi korišteni minimalno dvaput godišnje ili kontinuirano korištenje kortikosteroida dulje od 3 mjeseca; 3) značajno smanjena kvaliteta života; 4) anosmija; 5) teška astma (34). U studijima se pokazala značajna djelotvornost mepolizumaba, dupilumaba te omalizumaba (39, 40, 41, 42). Sva tri navedena lijeka smanjila su simptome vezane uz CRS te su dodatno smanjili i simptome vezane uz astmu (39, 40, 41, 42). Evaluacija djelotvornosti biološke terapije provodi se nakon 16 tjedana i kasnije nakon godinu dana (34). U evaluaciji se provjeravaju 5 kriterija: 1) smanjena veličina nosnog polipa; 2) smanjena potreba za sistemskim kortikosteroidima; 3) povećana kvaliteta života; 4) poboljšan osjet njuha; 5) smanjen utjecaj komorbiditeta (34). Ukoliko nijedan od ovih kriterija nije zadovoljen treba prekinuti terapiju i zamijeniti je drugom (34).

Značaj u liječenju CRS-a s ili bez nosne polipoze je u smanjenju simptoma vezanih uz stanje, no osim toga osobe koje ne liječimo imaju smanjenu kvalitetu života i veći rizik za razvoj egzacerbacija (34). Liječenjem se pokazalo kako pacijenti imaju smanjen broj astmatičnih napadaja, broj hospitalizacija uzrokovanih astmom te smanjenu potrebu za oralnim ili sistemskim kortikosteroidima (34).

### 3.4. Disfunkcija glasnica

Disfunkcija glasnica, odnosno inducibilna opstrukcija grkljana (engl. inducible laryngeal obstruction, ILO) ili kao što se u nekim radovima se naziva i disfunkcija glasnica (engl. vocal cord dysfunction, VCD), označuje širi pojam koji obuhvaća klinička stanja kod kojih dolazi do sužavanja ili čak potpune opstrukcije u razini glasnica i/ili iznad razine, odnosno na supraglotičkim strukturama, ove se promjene primarno očituju u udahu, a puno rjeđe u izdahu (43, 44, 45, 46, 47).

Najčešći oblik ILO-a je vježbom inducibilna opstrukcija grkljana (engl. exercise induced laryngeal obstruction, EILO) koja se pojavljuje u situacijama kada se osoba nalazi pod težim fizičkim stresom, najčešće neki oblik vježbanja (43, 44). O ovom entitetu postoji relativno malo studija, najviše zbog učestalog preklapanja sa astmom i teškog diferenciranja od same astme (48). Epidemiološke studije ukazuju kako prevalencija ILO-a u populaciji iznosi 5-10% (48). Razlika u učestalosti između muškaraca i žena razlikuje se ovisno o istraživanju, te će neka istraživanja pokazati podjednaku učestalost, dok će u drugim studijama rezultati upućivati na značajno veću učestalost u ženskog spola (48, 49). EILO je entitet koji se vezuje uglavnom za sportaše (44). Tako je jedna studija, koja je uključivala profesionalne sportaše s problemima disanja, pokazala kako je 72% uključenih sportaša imalo EILO, a većina ih je imala i supraglotičke promjene (44). Također su pokazali kako je 30% osoba sa EILO imalo i astmu (44). Prema drugim studijama, prevalencija astme u kombinaciji s ILO-om ili VCD-om se kreće od 1.6-75% (47). Okidači koji dovode do akutnog napadaja ILO, odnosno EILO su specifični mirisi, GERB, vježbanje, iritansi, virusna bolest gornjeg dišnog sustava, rinitis s postnazalnim dripom te anksioznost (43, 45).

Glasnice zdravih osoba uglavnom su abducirane tijekom udisaja što je praćeno blagom adukcijom tokom izdisaja (43, 46). Međutim, kod ILO-a, laringoskopija pokazuje adukciju glasnica tijekom udisaja (43, 46). Osim opstrukcije na razini glasnica, mjesto opstrukcije može biti i na supraglotičnoj razini (aritenoidna regija, epiglotis ili lažne glasnice), ali može također uključivati kombinaciju glotičke i supraglotičke opstrukcije (43, 46).

Klinička slika ovog stanja varira slično kao i kod astme, što je jedan od glavnih razloga zašto ih je teško razlikovati (45). Primarni simptomi koje pacijenti navode su dispneja, stridor, piskutanje, disfonija, stezanje u grlu i anksioznost (17, 43, 45). Glavne razlike u kliničkoj slici kod ILO-a i astme su: 1) promjena glasa kod ILO; 2) poteškoće sa udisanjem kod ILO-a,

nasuprot poteškoćama s izdisajem kod astme (45). Pacijenti najčešće navode da simptomi nastaju prije ili tijekom treninga, što se može povezati sa EILO (43).

Dijagnostici pristupamo kliničkim pregledom koji može postaviti sumnju na ILO, ali ne i konačnu dijagnozu (43). U konačnoj dijagnozi mogu pomoći upitnici, spirometrija te laringoskopske pretrage (43, 50). Upitnik nazvan Pittsburgh Vocal Cord Dysfunction Indeks je pokazao visoku specifičnost i osjetljivost u dijagnozi ILO te se s 77.8% točnošću smatra opravdanim dijagnostičkim sredstvom (50). Zlatni standard u dijagnostici je laringoskopija, specifičnije kontinuirana laringoskopija tijekom vježbanja (engl. continuous laryngoscopy during exercise, CLE), odnosno laringoskopija tokom treninga (43). U ovom postupku, pacijent se nalazi na traci za trčanje ili na sobnom biciklu zajedno sa laringoskopom koji prikazuje njegov grkljan u stvarnom vremenu (43, 44). Tijekom laringoskopije se može vidjeti suženje na razini glasnica, supraglotičko sužavanje, opstrukcija ili kolaps supraglotičkih struktura (43).

Diferencijalna dijagnoza uključuje anatomske defekte gornjeg dišnog sustava, lezije vagusa ili povratnog laringealnog živca te laringealni edem (50). Terapija se često pogrešno provodi zbog postavljanja krive dijagnoze te se pacijentu prepisu bronhodilatatori koji nemaju učinak kod osoba sa ILO-om (17, 44, 47). U slučaju akutnog napadaja, pomoć se pruža asistencijom disanja, koju pacijent najčešće već otprije poznaje kao metodu koja mu pomaže (45). Metode disanja koje pacijent može koristiti su: 1) disanje uz pomoć izbačenog jezika i disanje uz pomoć ošita; 2) udisaj kroz nos, izdisaj kroz usta (45). Također, pacijent si može pomoći adekvatnom hidratacijom (43, 45).

Prva linija terapije koja dovodi do izlječenja je terapija govora, što se može kombinirati sa psihijatrijskom terapijom ili biološkom povratnom spregom (43, 44). Ako ništa od ovoga ne dovede do poboljšanja, pristupa se kirurškoj metodi liječenja, supraglotoplastici (17, 43, 44).

Prognoza kod ovih pacijenata je izvrsna i velika većina njih biva izliječena bilo medicinskim ili kirurškim postupcima (43, 44).

### **3.5. Disfunkcionalno disanje**

Disfunkcionalno disanje (engl. dysfunctional breathing, DB) predstavlja raznoliku grupu obrazaca disanja obilježenih zaduhom, hiperventilacijom, promjenama u biomehanici disanja, hipokapnijom te povezanim nerespiratornim problemima poput emocionalnog stresa (14, 51). Pojavljuje se kao posljedica organskih bolesti ili bez organske bolesti u podlozi (51).

Incidencija disfunkcionalnog disanja u pacijenata sa astmom iznosi oko 30%, dok u osoba sa teškim oblikom astme doseže vrijednosti od 44% (17, 51). Trećina žena i petina muškaraca s astmom kao komorbiditet ima DB (51, 52). Neka istraživanja su pokazala da su osobe sa DB rjeđe zaposlene (52). Od rizičnih faktora su poznati ženski spol te povijest silovanja (53).

Istraživanje je pokazalo pozitivnu korelaciju između povijesti silovanja i povećane incidencije astme i DB-a u žena (53). Isto istraživanje je u muškog spola pronašlo da povijest silovanja povećava incidenciju DB-a (53).

Dva glavna oblik DB-a su hiperventilacijski sindrom (engl. hyperventilation syndrome, HVS) te idiopatska hiperventilacija (engl. idiopathic hyperventilation, IH) (51). Mehanizam nastanka bolesti pretežito je vezan uz poremećaj u mišićima koji sudjeluju u disanju (51). Ovo proizlazi iz emocionalnog stresa i tjeskobe, koji uzrokuju napetost trbušnih mišića (51). Ta napetost ograničava kretanje dijafragme, što rezultira povećanim prsnim disanjem i većom potrebom za pomoćnim respiratornim mišićima (51). Ovaj disbalans dovodi do dispneje, pojačanog rada disanja te umora u respiratornoj muskulaturi (51).

Najčešći simptomi uključuju respiratorne simptome poput dispneje, stezanja u prsima, bolova u prsima, pretjerano zijevanje, duboke uzdahe, hiperventilaciju, te sistemske simptome kao što su vrtoglavica i tahikardija (17, 51).

Nijmegen upitnik se često koristi za dijagnozu DB-a u astmi zbog svoje visoke specifičnosti od 91% i osjetljivosti od 95% (51, 54). Ostali dijagnostički alati uključuju ergometriju, testove provokacije hiperventilacije te spirometriju (51). Terapija za DB ne reagira na standardnu terapiju namijenjenu astmi, stoga se u liječenju koriste metode relaksacije i vježbe disanja koje su se pokazale učinkovitima (51, 52, 54).

### **3.6. Kronična opstruktivna plućna bolest**

Obje bolesti, astma i KOPB, predstavljaju značajne javnozdravstvene probleme diljem svijeta zbog visokog morbiditeta i mortaliteta (55, 56). Preklapanje astme i KOPB-a nije jedinstvena bolest, nego termin koji opisuje nekoliko različitih već opisuje entitet kod kojeg su prisutni kronična opstrukcija protoku zraka i kliničke značajke koje se povezuju sa astmom i KOPB-om (55, 56). KOPB ćemo razlikovati od astme po trajno prisutnim simptomima, dok astma ima svoja razdoblja pogoršanja i poboljšanja (55, 56). Značajni anamnestički podatci koji se vežu uz ove pacijente su simptomi koji se pojavljuju prije ili poslije 40 godine života, povijesti

pušenja i/ili izlaganja toksinima, prethodna infekcija tuberkulozom te obilježja koja vežemo uz astmu (57). Pacijenti će također imati i trajnu opstrukciju protoka zraka s ili bez reverzibilnosti uz bronhodilatatore (57). Danas se još uvijek ne zna ima li preklapanje astme i KOPB-a svoje zajedničko porijeklo ili je to stanje u kojem dvije bolesti nastaju neovisno jedna o drugoj (56).

Trenutačna prevalencija KOPB-a u svijetu iznosi 4.9%, dok je prema definiciji globalne inicijative za KOPB (engl. Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD) prevalencija iznosila 12.2% (55). Prevalencija preklapanje astme i KOPB-a, prema jednoj meta-analizi, u općoj populaciji iznosi 2% (55). U istoj analizi, prevalencija preklapanje astme i KOPB-a kod osoba primarno dijagnosticiranih KOPB-om bila je 29.6%, dok je kod onih s primarnom dijagnozom astme iznosila 25.6% (55, 56). Rizični čimbenici za razvoj astme + KOPB-a su pušenje, ženski spol, niži socioekonomski statusa te komorbiditeti koji su vezani uz neku od ove dvije bolesti (56, 58).

Ključan mehanizam u razvoju astme + KOPB-a je kronična upala dišnog sustava, povezana s promjenama u strukturi dišnog trakta i karakterističnim simptomima (56). Astma i KOPB često imaju i različitu imunološku podlogu pa se tako astma češće vezana uz Th2 imunološki odgovor, eozinofile i mastocite, dok se KOPB poglavito povezuje sa imunološkim odgovorom vezanim uz T pomagačke stanice 1 (engl. Type 1 helper cell, Th1) te neutrofile i makrofage (56).

Dijagnoza astme + KOPB-a zahtijeva opsežan pregled, uključujući spirometriju i analizu sputuma radi identifikacije specifičnih upalnih stanica (58). Specifičan nalaz kod osoba sa preklapanjem astme i KOPB je visoka koncentracija lipokalin povezan s neutrofilnom želatinazom (engl. neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL), dok će osobe samo sa KOPB-om imati pretežito neutrofile, a osobe sa astmom će imati uglavnom eozinofila u sputumu (58).

Liječenju se pristupa ovisno o jačini pojedine komponente, preporučuje se prestanak pušenja, plućna rehabilitacija te cijepljenje (56). Medikamentna terapija uključuje kombinaciju dugodjelujućih beta-2 agonista (engl. long acting beta-2 agonist, LABA) ili dugodjelujućih muskarinskih antagonista (long acting muscarinic antagonist, LAMA) s ICS ili trojna kombinacija (56). Ukoliko ovo nije dalo zadovoljavajuće rezultate može se pokušati sa roflumilastom, makrolidima ili monoklonalnim antitijelima (56). Egzacerbacije se liječe po principu liječenja astme ili KOPB-a (58). Osobe koje boluju od astme + KOPB-a imaju smanjenu kvalitetu života zbog češćih egzacerbacija i bržeg opadanja funkcije pluća (58).

### 3.7. Bronhiektazije

Bronhiektazije progresivna su i složena bolesti karakterizirana abnormalnim i ireverzibilnim širenjem bronha što rezultira smanjenim izbacivanjem respiratornog sekreta (59, 60, 61). Ovo dovodi do opstrukcije protoka zraka i povećane proizvodnje sluzi, povećavajući rizik od respiratornih infekcija koje mogu izazvati upalne ozljede (59, 60, 61). Kolonizacija patogena u zahvaćenim bronhima može oštetiti mukocilijarne strukture odgovorne za izbacivanje sekreta (59, 60, 61). Glavni uzročnici bronhiektazija su neutrofilni (60).

Ovisno o studiji, prevalencija bronhiektazija u astmi iznosi od 2-80%, ali u većim studijama se pokazalo kako u srednje teškom obliku astmi prevalencija iznosi oko 20%, dok je u teškom obliku astme iznosila 29% (59, 61, 62). Rizični čimbenici za razvoj bronhiektazija uključuju stariju životnu dob te povijest pušenja (61). Još jedan bitan faktor koji predstavlja rizik za hospitalizaciju i infekcije kod osoba sa bronhiektazijama je korištenje ICS-a koji povećavaju prisutnost bakterija u dišnom sustavu (61).

Osobe sa bronhiektazijama imaju simptome slične astmi kao što su kašalj, iskašljaj, zaduha te učestale egzacerbacije (59, 60, 61).

U dijagnostici se najvažnijom procedurom smatra visoko rezolucijska kompjutorizirana tomografija (engl. high-resolution computerized tomography, HRCT) (60). U laboratorijskim nalazima mogu se pronaći povišene razine neutrofila u osoba koje uz astmu imaju i bronhiektazije, dok su te vrijednosti niže u osoba koje boluju samo od astme (61). Upitnik koji procjenjuje nalazi li se osoba pod povećanim rizikom za razvoj bronhiektazija je NOPES (engl. FeNO, Pneumonia, Expectorations, and asthma Severity) upitnik (63). Upitnik sadrži pet pitanja koja se odnose na težinu astme, kronični iskašljaj, prethodnu pneumoniju te izmjerenu razinu FeNO (63).

Terapija bronhiektazija prvenstveno uključuje mjere poboljšanja klirensa sekreta (inhalacija hipertonične fiziološke otopine, mukolitici), mjere fizikalne terapije, sistemska hidracija (59, 60). U bolesnika koji imaju česte egzacerbacije primjenjuju se inhalacijski antibiotici (59, 60). Ukoliko bolesnici ne podnose inhalacijske antibiotike ili imaju egzacerbacije unatoč njima, primjenjuju se sistemski antibiotici, primarno makrolidi (59, 60). U slučaju poznate kolonizacije s *Pseudomonas aeruginosa*, primjenjuju se antibiotici s antipseudomonasnim djelovanjem (59, 60). Također se u liječenje mogu uključiti i bronhodilatatori koji su najčešće prethodno i uključeni ukoliko je osoba već bila dijagnosticirana astma (60). Osim navedene terapije, mogu se koristiti i biološki lijekovi poput omalizumaba i mepolizumaba (62, 64).



## 4. Ekstrapulmonarni komorbiditeti

### 4.1. Gastroezofagealna refluksna bolest

Gastroezofagealna refluksna bolest (GERB) označuje prolaz želučanog sadržaja kroz kardiju natrag u jednjak (65). Gastroezofagealni refluks je normalna pojava u zdravih osoba, no ukoliko je jednjak pod utjecajem kiseline više od 5% vremena u 24 sata, onda govorimo o GERB-u (65). Karakteriziran je simptomima žgaravice i regurgitacije što posljedično dovodi do ezofagitisa i drugih komplikacija (66).

U osoba sa blagim do srednje teškim oblikom astme učestalost GERB-a je 21%, dok je u onih sa teškim oblikom astme učestalost iznosi 46-63% (17). No, uz pomoć monitoringa se pokazalo kako do 84% osoba sa astmom ima abnormalni refluks kiseline, a pola njih nema ikakve simptome vezane uz GERB (67). Osobe sa astmom su pod 5.5 puta većim rizikom za razvoj GERB-a u usporedbi sa populacijom koja nema astmu (66).

GERB se smatra jednim od rizičnih faktora za razvoj egzacerbacija astme (17). Mehanizmi kojima dovodi do toga su: 1) aktivacija vagalnog refleksa; 2) upala; 3) mikroaspiracije (68). Bitno je također naglasiti kako GERB može nastati kao posljedica astmom izazvane opstrukcije u dišnog sustava čime se stvaraju negativni pleuralni tlakovi koji povećavaju gradijent između prsne i trbušne šupljine što dovodi do nastanka GERB-a (17).

Česti simptomi koji se vežu uz GERB su žgaravica, problemi sa gutanjem, bol u truhu i/ili prsima te vrlo često i suh kašalj (4, 65). Nastanku ovih simptoma dodatno pridonose lijekovi za astmu, beta-2 agonisti i teofilin opuštanjem donjeg ezofagealnog sfinktera (4).

Potrebno je provesti dijagnostičke postupke GERB-a ako osoba navodi dugotrajan suhi kašalj (4, 69). Dijagnostika se sastoji u prvom dijelu od započinjanja empirijske antirefluksne terapije inhibitorima protonske pumpe (IPP) (4). Ako pacijent ne navodi poboljšanje simptoma nakon IPP-a, potrebno je učiniti 24-satno pH monitoriranje ili endoskopiju (4).

Osnova liječenja su IPP te promjena načina života (4, 65). Druge terapijske opcije koje se koriste uz povoljne rezultate su metoklopramid koji potiče motilitet, a od kirurških metoda koristi se fundoplikacija (4, 65). Studije su pokazale kako se liječenju treba pristupiti samo u slučaju simptomatskog oblika GERB-a, dok se liječenje asimptomatskog oblika nije pokazalo značajnim niti za astmu niti za GERB (4). Liječenje GERB-a kod astme ima blagi učinak u

smislu poboljšanja plućne funkcije, ali ne utječe na druge ishode poput kvaliteta života pojedinca s astmom (4).

## 4.2. Pretilost

Pretilost je pretjerano ili abnormalno nakupljanje masti u tijelu koje dovodi do zdravstvenih problema (70). Pretpostavlja se da je 650 milijuna ljudi diljem svijeta pretilo (71). Zbog ove brojke nužno je pretilost sagledati kao potencijalni rizični čimbenik za nastanak astme i razvoj egzacerbacija (71).

Prevalencija prekomjerne tjelesne mase u djece u razvijenim državama iznosi 22.6% do 23.8%, dok je u državama u razvoju 12.9% do 13.4% (71). Istraživanja pokazuju kako su djevojčice s povišenim indeksom tjelesne mase (ITM) pod četiri puta većim rizikom za razvoj astme od djevojčica čiji se ITM nalazi u rasponu uredne tjelesne mase (72, 73). Pretilost se stoga smatra većim rizičnim faktorom za razvoj astme u djevojčica (4). Prediktivni čimbenici koji povećavaju rizik za razvoj astme su povećan opseg struka i povišena razina glukoze u krvi (74). Pretilost po istraživanjima povećava rizik za razvoj astme 2 do 3 puta, a taj je rizik to veći što je ITM veći (75, 76).

Pretilost je rezultat metaboličke disregulacije što je bazirano na disbalansu unosa i potrošnje kalorija (74). Osobe čiji je ITM  $> 25$  kg/m<sup>2</sup> gotovo uvijek imaju blagi stupanj sistemske upale (77). Upala je posredovana leptinom, IL-6 i tumor nekrotizirajućim faktorom alfa koji zajedno dovode do inzulinske rezistencije i ateroskleroze (77). Također, u pretilih osoba su povišene razine neutrofila u krvi (71). Nadalje, pretilost rezultira i smanjenom reaktivnosti tijela na kortikosteroide, koji su osnova liječenja astme, te je stoga u pretilih osoba potreban dulji režim liječenja sa višim dozama (77). Trenutačne ideje o povezanosti astme i pretilosti govore o dva fenotipa (75). U prvom fenotipu astma nije povezana sa atopijom i počinje kasnije u životu, a ako su prisutni atopijski markeri, oni se popravljaju sa gubitkom tjelesne mase (75). Drugi fenotip je karakteriziran nastankom astme u mlađoj životnoj dobi i povezan je sa atopijom i upalom koja je dominirana eozinofilnim fenotipom (75). Osim astme, pretilost može voditi ka pojavi OSA-e i GERB-a koji nadalje mogu zakomplicirati tijek astme (14).

Liječenju se pristupa na jednak način kao i ostalim osobama sa astmom (78). Pretile osobe bi osim medikamentozne terapije trebale i izgubiti na tjelesnoj masi (78). Pokazalo se kako gubitak tjelesne mase od samo 5-10% može bitno utjecati na brojne ishode vezane uz astmu

(78). Neki oblik dijete se preporuča svim pretilim osobama, neovisno o prisutnosti astme (4, 71). U ostale modalitete liječenja se ubraja psihološka potpora, lijekovi ili kirurška opcija (90). Kirurškom opcijom liječenja se smatra barijatrijska kirurgija (79). Barijatrijskoj kirurgiji treba razmotriti u osoba čiji je ITM  $> 40\text{kg/m}^2$ , osobe čiji je ITM u rasponu 35.0 do 39.9  $\text{kg/m}^2$  uz komorbiditete i osobe čiji je ITM u rasponu 30.0 do 34.9  $\text{kg/m}^2$  uz nekontrolirani dijabetes tip 2 ili metabolički sindrom (79). Najveći učinak ostvaruje populacija s urednim vrijednostima IgE (80). Liječenje barijatrijskom kirurgijom je pokazalo poboljšanja u vrijednostima FEV1, FVC te smanjenoj potrebi za dodatnim lijekovima (76). C reaktivni protein se također drastično smanjio što je pozitivno koreliralo sa smanjenjem hiperreaktivnosti dišnog sustava (76).

Studije su pokazale kako smanjenje tjelesne mase dovodi do poboljšanja simptoma, kontrole i smanjene potrebe za lijekovima (14). Nakon operacije se u osoba može očitovati značajno poboljšanje FEV1 i FVC, no njihov omjer ostaje jednak (79). Pretilost se također često veže uz OSA-u, a istraživanja su pokazala kako korištenje CPAP-a 6 mjeseci dovodi do značajnih poboljšanja u kvaliteti života i kontroli simptoma (4).

### **4.3. Kardiovaskularne bolesti**

Osobe sa astmom imaju 42% veći rizik za razvoj kardiovaskularnog incidenta u usporedbi sa ljudima koji nemaju astmu (17). Hipertenzija se smatra najčešćim kardiovaskularnim komorbiditetom (17). Kardiovaskularne bolesti su češće u pacijenata sa slabom kontrolom astme (81). Dodatno, rizik je veći u žena, negoli u muškaraca (82). Velika studija provedena u Kopenhagenu je pokazala kako je rizik za razvoj kardiovaskularnog incidenta znatno veći u osoba sa astmom koje uz to imaju i alergiju (83). Lijekovi za astmu također mogu dovesti do abnormalnosti u elektrokardiografskom zapisu kao atrijska fibrilacija djelovanjem na beta-2 receptore (82). LABA, SABA i ICS jednako povećavaju rizik za razvoj kardiovaskularnog incidenta (81, 82). Mišljenja su oko ove teme podijeljena što pokazuje studija koja nije pronašla povećani rizik za razvoj kardiovaskularnog incidenta u osoba sa astmom (84). No, ta ista studija je pokazala kako korištenje oralnih kortikosteroida povećava rizik za razvoj kardiovaskularnog incidenta što nam govori kako je u principu potrebno još istraživanja o ovoj temi (84). Kao glavne poveznice koje povećavaju rizik od kardiovaskularnih bolesti se smatraju povišene razine leukotrijena, povišene razine eozinofila te smanjena funkcija pluća (81). Postoji šansa kako astma ne djeluje ipak na nastanak kardiovaskularnih bolesti jer oba entiteta dijele rizične faktore poput pretilosti, smanjene tjelesne aktivnosti, pušenje te psihološki stres (84).

Statini su predstavljaju važan lijek u prevenciji kardiovaskularnih komplikacija, a pokazano je da imaju i protuupalni učinak (85). Zbog toga je istraživana njihov potencijalni učinak u astmi. Rezultati jedne metaanalize sugeriraju kako bi njihova upotreba mogla biti povezana s poboljšanjem kvalitete života osoba sa astmom i smanjenjem broja egzacerbacija, iako nemaju utjecaja na plućnu funkciju (85).

#### **4.4. Psihički poremećaji**

Anksioznost i depresija češće se javljaju u bolesnika s astmom, nego u općoj populaciji (86). Utjecaj anksioznosti i depresije na život osoba sa astmom je iznimno značajan (86). Psihički poremećaji povezani su sa lošijom kontrolom astme i većom upotrebom lijekova za astmu (87). Uz to, pokazano je kako su skrbnici osoba sa astmom češće anksiozniji i depresivniji negoli skrbnici osoba koje ne boluju od astme (86). Prema istraživanjima, prevalencija osoba sa astmom koje, kao neki od komorbiditeta, imaju psihičku bolest iznosi 34% do 49% (27, 87). Osobe sa astmom su pod 6 puta većim rizikom za razvoj anksioznosti ili depresije u usporedbi sa općom populacijom (87). Rizik je naglašeniji u ženskoj populaciji (88). U Ujedinjenom Kraljevstvu je u čak 16% osoba sa astmom dijagnosticiran panični poremećaj, dok je u općoj populaciji ta brojka oko 1% (89). Djeca i adolescenti koji imaju uredno kontroliranu astmu su pod manjim rizikom za razvoj anksioznosti i depresije (86). Osim utjecaja na svakodnevni život, depresija se veže uz povećan rizik za učestalije posjete hitnoj službi čak i u slučajevima pridržavanja liječenja (90). Osim što će posjeti hitnoj službi biti češći, češća je upotreba i bronhodilatatora kratkog djelovanja (88).

U osoba sa astmom treba obratiti pažnju na postojanje psihijatrijskih simptoma te ih podvrgnuti dijagnostičkoj obradi i pružiti psihološku, odnosno psihijatrijsku podršku (4). Prvom linijom liječenja se smatraju kognitivno bihevioralna terapija, psihoedukacija, tehnike opuštanja te biološka povratna sprega (4). Liječenje anksioznosti kognitivno bihevioralnom terapijom se pokazalo iznimno efektivnom metodom liječenja te je utjecaj liječenja vidljiv i nakon 6 mjeseci (87). Promocija kretanja i promjene u načinu života smatraju se korisnima jer se tim putem djeluje na više komorbiditeta (89). Važno je naglasiti kako se osobe sa astmom i psihijatrijskim poremećajem slabije pridržavaju svojeg liječenja te su pod povećanim rizikom za razvoj egzacerbacije (88).

## 4.5. Alergija na hranu i anafilaksa

Alergija na hranu označava štetni zdravstveni učinak koji proizlazi iz specifičnog imunološkog odgovora koji se ponavlja po izlaganju danoj hrani (92). Alergiju na hranu se kategorizira u dva primarna oblika: 1) reakcija vezana za IgE; 2) reakcija nevezana za IgE (93). U prvom obliku se simptomi javljaju unutar 2 sata od ingestije neke namjernice te mogu biti vezani za kožu, krvožilni sustav, dišni sustav te probavni sustav (93). U drugom tipu se simptomi javljaju kasnije, nakon 12-24 sata od unosa hrane te uglavnom utječu na kožu i probavni sustav (93). Polovica djece koja imaju alergiju prvoga tipa ima i astmu, dok djeca sa alergijom drugog tipa u trećini slučajeva imaju astmu (93).

Najteži oblik alergijske reakcije na hranu je anafilaksa (94). Anafilaksa je teška, životno ugrožavajuća sistemska hipersenzitivna reakcija karakterizirana brzim nastankom simptoma i potencijalno ugrožava život dišnim ili krvožilnim problemima što zahtijeva njezinu brzu identifikaciju i započinjanje liječenja (94).

Raniji nastanak alergije na hranu, pogotovo na jaja, povećava rizik za nastanak alergijske astme (106). Procjenjuje se kako 3.5% do 8% djece ima alergiju na hranu (93). Klinički oblik alergije na hranu u Sjedinjenim Američkim Državama ima 2.5% ukupne populacije (95). Postotak je veći u djece od 1 do 5 godine i iznosi 4.2%, dok u starijih od 60 iznosi 1.3% (95). Čak 48% osoba sa astmom ima uz astmu i neku alergiju na hranu, a u pola njih se ta alergija prezentira respiratornim simptomima (93). Osobe sa astmom najčešće su alergične na jaja, mlijeko, soju, kikiriki, pšenicu te ribu (93). Alergija na hranu se smatra rizičnim faktorom za razvoj astme (93).

Prevalencija anafilakse tokom života iznosi oko 0.05% do 2% (94). Osobe sa astmom imaju 3.86 puta veći rizik od razvoja anafilakse (94). U manje od 2% osoba sa astmom, alergija na hranu je okidač za simptome astme (4). Također, u većini slučajeva u kojih se javi anafilaksa otkrije se kako su ti slučajevi bili loše kontrolirani (4).

Klinička slika alergijske reakcije je obilježena urtikarijama, crvenilom, angioedemom, svrbežom, suzenjem očiju, curenjem iz nosa, kašljem, zaduhom, piskutanjem, oticanjem jezika, mučninom, povraćanjem, proljevom, boli u truhu, hipotenzijom, vrtoglavicom, gubitkom svijesti te naposljetku, u najtežem obliku, anafilaksom (93). Težina kliničke slike ovisi pretežito o količini unesene hrane (92). Osobe s alergiju na hranu trebale bi se podvrgnuti daljnjem testiranju na astmu (92). Pokazalo se da su djeca s alergijom na hranu pod 4 puta većim rizikom za razvoj astme u usporedbi sa djecom koja nemaju alergiju na hranu (92).

Dijagnostika alergije na hranu uključuje alergološko kožno testiranje i/ili testiranje krvi na specifične IgE (4). No, zlatni standard u dijagnozi je oralni provokacijski test koji se radi u kontroliranim uvjetima kao u bolnici (93).

Glavni oblik liječenja kod liječenja alergije na hranu je eliminacijska prehrana (93). Pokazalo se kako 54.5% djece koje eliminiraju prehrambeni sastojak iz dijeta imaju bolje kontroliranu astmu (93). Nastanak alergije se prevenira putem majke koja tokom trudnoće jede što raznolikiju hranu ne isključujući najčešće alergene iz svoje prehrane, a nakon poroda se preporučuje dojenje (93). Krutu hranu ne bi trebalo uvesti u prehranu prije 4 mjeseca života, ali niti poslije 6 mjeseca života (93). No, ukoliko naposljetku dođe do anafilaktičke reakcije, pristupa se liječenju hitnoga stanja (93). Prva linija liječenja anafilakse na terenu je autoinjektor adrenalina kojeg bolesnici primjenjuju samostalno ili uz tuđu pomoć na anterolateralni dio natkoljenice (4). Adrenalin će u nekim slučajevima biti potrebno ponavljati svakih 5 do 15 minuta (4, 92). Uz ovo je potrebno osobu postaviti u položaj sa podignutim nogama te se dodatno može primijeniti i bronhodilatator te antihistaminik prve generacije (4, 93). U bolnici se dodatno mogu koristiti kortikosteroidi, kisik, intravenski nadomjestak tekućine, vazopresori, glukagon te atropin (92). Bitno je naglasiti kako su osobe sa astmom i alergijom na neku hranu pod povećanim i rizikom od hospitalizacije te prekomjernog korištenja kratkodjelujućih bronhodilatatora (93). Također, alergija na hranu je rizični faktor za smrtni ishod u napadaju astme (93).

## **5. Zaključak**

Astma je kronična bolest koja, ukoliko nije kontrolirana, može negativno utjecati na kvalitetu života osoba. Komorbiditeti su iznimno važan aspekt koji se mora uzeti u obzir tokom pristupa astmi jer su česti, povećavaju rizik od hospitalizacije i egzacerbacije, mogu pogoršati tijek bolesti, pridonose mortalitetu i morbiditetu te mogu utjecati na efikasnost liječenja. Svakome komorbiditetu se mora pristupiti posebno zbog njihove raznolikosti. Komorbiditeti zahtijevaju vlastitu, specifičnu i detaljnu obradu te njihovo optimalno liječenje često zahtijeva multidisciplinarni pristup. Kako bi se osigurala što veća kvaliteta života osoba sa astmom, neophodno je i od iznimne važnosti uvijek uzeti u obzir moguće komorbiditete koji se mogu pojaviti u ovih osoba.

## **6. Zahvale**

Prvo bih se želio zahvaliti svojoj mentorici prof. dr. sc. Gordani Pavliši na pomoći, podršci, strpljenju i savjetima tokom pisanja ovog rada.

Nadalje, najviše se želim zahvaliti svojim roditeljima Ivani i Qamilu koji su bili uz mene cijeli moj život i žrtvovali se iz dana u dan kako bih ja uspio. Također se želim zahvaliti svome bratu Arijanu koji je najbolji brat na svijetu.

Također se želim zahvaliti svim prijateljima koji su bili uz mene tokom cijelog studiranja i uljepšali mi studentske dane.

I za sam kraj se želim zahvaliti svome psu Yukiju koji bi često ležao uz mene kada god bih ja sjedio za svojim stolom i stvarno mi olakšao prolazak tog vremena.



## 7. Reference

- 1 - Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. *Lancet*. 2018;391(10122):783-800.
- 2 - Mortimer K, Lesosky M, García-Marcos L, Asher MI, Pearce N, Ellwood E, et al. Global Asthma Network Phase I Study Group. The burden of asthma, hay fever and eczema in adults in 17 countries: GAN Phase I study. *Eur Respir J*. 2022;60(3):2102865.
- 3 - Asher MI, Rutter CE, Bissell K, Chiang CY, El Sony A, Ellwood E, et al. Global Asthma Network Phase I Study Group. Worldwide trends in the burden of asthma symptoms in school-aged children: Global Asthma Network Phase I cross-sectional study. *Lancet*. 2021;398(10311):1569-1580.
- 4 - Reddel HK, Bacharier LB, Bateman ED, Bonini M, Boulet LP, Bourdin A, et al. Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, 2023.
- 5 - Brightling CE, Symon FA, Holgate ST, Wardlaw AJ, Pavord ID, Bradding P. Interleukin-4 and -13 expression is co-localized to mast cells within the airway smooth muscle in asthma. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 1711–16.
- 6 - Habib N, Pasha MA, Tang DD. Current Understanding of Asthma Pathogenesis and Biomarkers. *Cells*. 2022;11(17):2764.
- 7 - Kulkarni NS, Hollins F, Sutcliffe A, Saunders R, Shah S, Siddiqui S, et al. Eosinophil protein in airway macrophages: a novel biomarker of eosinophilic inflammation in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 61–99.
- 8 - Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax* 1999; 54: 268–72.
- 9 - Del Giacco SR, Bakirtas A, Bel E, Custovic A, Diamant Z, Hamelmann E, et al. Allergy in severe asthma. *Allergy* 2017; 72: 207–20.
- 10 - O'Reilly R, Ullmann N, Irving S, Bossley CJ, Sonnappa S, Zhu J, et al. Increased airway smooth muscle in preschool wheezers who have asthma at school age. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 1024–32.
- 11 - Brightling CE, Gupta S, Gonem S, Siddiqui S. Lung damage and airway remodelling in severe asthma. *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 638–49.

- 12 - Valderas JM, Starfield B, Sibbald B, Salisbury C, Roland M. Defining comorbidity: implications for understanding health and health services. *Ann Fam Med.* 2009;7:357-63.
- 13 - Rogliani P, Sforza M, Calzetta L. The impact of comorbidities on severe asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 2020;26:47-55.
- 14 - Boulet LP. Influence of comorbid conditions on asthma. *Eur Respir J* 2009; 33: 897–906.
- 15 - ten Brinke A, Sterk PJ, Masclee AAM, Spinhoven P, Schmidt JT, Zwinderman AH, et al. Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J* 2005;5:812–818.
- 16 – Paola Rogliani, Rossella Laitano, Josuel Ora, Richard Beasley, Luigino Calzetta. Strength of association between comorbidities and asthma: a meta-analysis. *Eur Respir Rev.* 2023;32(167);220202.
- 17 - Cazzola M, Rogliani P, Ora J, Calzetta L, Matera MG. Asthma and comorbidities: recent advances. *Pol Arch Intern Med.* 2022;132:16250.
- 18 - Wang R, Mihaicuta S, Tiotiu A, Corlateanu A, Ioan IC, Bikov A. Asthma and obstructive sleep apnoea in adults and children - an up-to-date review. *Sleep Med Rev.* 2022;61:101564.
- 19 - Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med* 2019;7(8):687-698.
- 20 - Shen TC, Lin CL, Wei CC, Chen CH, Tu CY, Hsia TC, et al. Risk of obstructive sleep apnea in adult patients with asthma: a population- based cohort study in Taiwan. *PLoS One.* 2015;10(6):e0128461.
- 21 - Teodorescu M, Polomis DA, Gangnon RE, Fedie JE, Consens FB, Chervin RD, et al. Asthma control and its relationship with obstructive sleep apnea (OSA) in older adults. *Sleep Disord.* 2013;2013:251567.
- 22 - Burioka N, Suyama H, Sako T, Shimizu E.. Circadian rhythm in peak expiratory flow: alteration with nocturnal asthma and theophylline chronotherapy. *Chronobiol Int* 2000;17(4):513–9.

- 23 - Durrington HJ, Gioan-Tavernier GO, Maidstone RJ, Krakowiak K, Loudon ASI, Blaikley JF, et al.. Time of day affects eosinophil biomarkers in asthma: implications for diagnosis and treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198(12):1578–1581.
- 24 - Althoff MD, Ghincea A, Wood LG, Holguin F, Sharma S. Asthma and Three Colinear Comorbidities: Obesity, OSA, and GERD. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(11):3877-3884.
- 25 - Bikov A, Losonczy G, Kunos L. Role of lung volume and airway inflammation in obstructive sleep apnea. *Respir Invest* 2017;55(6):326-333.
- 26 - Ballard RD, Irvin CG, Martin RJ, Pak J, Pandey R, White DP. Influence of sleep on lung volume in asthmatic patients and normal subjects. *J Appl Physiol* 1990;68(5):2034-41.
- 27 - Teodorescu M, Consens FB, Bria WF, Coffey MJ, McMorris MS, Weatherwax KJ, et al. Predictors of habitual snoring and obstructive sleep apnea risk in patients with asthma. *Chest* 2009;135(5):1125-1132.
- 28 - Akhouri S, House SA. Allergic Rhinitis. 2023. In: StatPearls [Internet].
- 29 - Paiva Ferreira LKD, Paiva Ferreira LAM, Monteiro TM, Bezerra GC, Bernardo LR, Piuvezam MR. Combined allergic rhinitis and asthma syndrome (CARAS). *Int Immunopharmacol.* 2019;74:105718.
- 30 - Brožek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(4):950-958.
- 31 - Savoré M, Bousquet J, Jaakkola JJK, Jaakkola MS, Jacquemin B, Nadif R. Worldwide prevalence of rhinitis in adults: A review of definitions and temporal evolution. *Clin Transl Allergy.* 2022;12:e12130.
- 32 - Corren J, Manning BE, Thompson SF, Hennessy S, Strom BL. Rhinitis therapy and the prevention of hospital care for asthma: a case-control study. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(3):415-9.
- 33 - Striz I, Golebski K, Strizova Z, Loukides S, Bakakos P, Hanania NA, et al. New insights into the pathophysiology and therapeutic targets of asthma and comorbid chronic rhinosinusitis with or without nasal polyposis. *Clin Sci (Lond).* 2023;137(9):727-753.

- 34 - Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. Executive summary of EPOS 2020 including integrated care pathways. *Rhinology*. 2020;58(2):82-111.
- 35 - Hamilos DL. Chronic rhinosinusitis: epidemiology and medical management. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(4):693-707; quiz 708-9.
- 36 - Laidlaw TM, Mullol J, Woessner KM, Amin N, Mannent LP. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps and Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(3):1133-1141.
- 37 - Liu Y, Teo SM, Méric G, Tang HHF, Zhu Q, Sanders JG, et al. The gut microbiome is a significant risk factor for future chronic lung disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151(4):943-952.
- 38 - American Lung Association–Asthma Clinical Research Centers' Writing Committee; Dixon AE, Castro M, Cohen RI, Gerald LB, Holbrook JT, Irvin CG, et al. Efficacy of nasal mometasone for the treatment of chronic sinonasal disease in patients with inadequately controlled asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(3):701-9.e5.
- 39 - Gevaert P, Van Bruaene N, Cattaert T, Van Steen K, Van Zele T, Acke F, et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(5):989-95.e1-8.
- 40 - Bachert C, Sousa AR, Lund VJ, Scadding GK, Gevaert P, Nasser S, et al. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):1024-1031.e14.
- 41 - Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet*. 2019;394(10209):1638-1650.
- 42 - Gevaert P, Omachi TA, Corren J, Mullol J, Han J, Lee SE, et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(3):595-605.
- 43 - Sayad E, Das S. Exercise-Induced Laryngeal Obstruction. [Updated 2023 Jan 2]. In: StatPearls [Internet].

- 44 - Jansrud Hammer I, Halvorsen T, Vollsaeter M, Hilland M, Heimdal JH, Røksund OD, et al. Conundrums in the breathless athlete; exercise-induced laryngeal obstruction or asthma? *Scand J Med Sci Sports*. 2022;32(6):1041-1049.
- 45 - Corjulo M, Schoessler S. Asthma and Vocal Cord Dysfunction: Can You Tell the Difference? *NASN Sch Nurse*. 2016;31(6):325-327.
- 46 - Christensen PM, Heimdal JH, Christopher KL, Bucca C, Cantarella G, Friedrich G, et al. ERS/ELS/ACCP 2013 international consensus conference nomenclature on inducible laryngeal obstructions. *Eur Respir Rev*. 2015;24(137):445-50.
- 47 - Traister RS, Fajt ML, Whitman-Purves E, Anderson WC, Petrov AA. A retrospective analysis comparing subjects with isolated and coexistent vocal cord dysfunction and asthma. *Allergy Asthma Proc*. 2013;34(4):349-355.
- 48 - Johansson H, Norlander K, Berglund L, Janson C, Malinowski A, Nordvall L, et al. Prevalence of exercise-induced bronchoconstriction and exercise-induced laryngeal obstruction in a general adolescent population. *Thorax*. 2015;70(1):57-63.
- 49 - Christensen PM, Thomsen SF, Rasmussen N, Backer V. Exercise-induced laryngeal obstructions: prevalence and symptoms in the general public. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011;268(9):1313-9.
- 50 - Traister RS, Fajt ML, Landsittel D, Petrov AA. A novel scoring system to distinguish vocal cord dysfunction from asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(1):65-9.
- 51 - Vidotto LS, Carvalho CRF, Harvey A, Jones M. Dysfunctional breathing: what do we know? *J Bras Pneumol*. 2019;45(1):e20170347.
- 52 - Denton E, Bondarenko J, Tay T, Lee J, Radhakrishna N, Hore-Lacy F, et al. Factors Associated with Dysfunctional Breathing in Patients with Difficult to Treat Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(5):1471-1476.
- 53 - Hancox RJ, Morgan J, Dickson N, Connor J, Baxter JM. Rape, asthma and dysfunctional breathing. *Eur Respir J*. 2020;55(6):1902455.
- 54 - Connett GJ, Thomas M. Dysfunctional Breathing in Children and Adults With Asthma. *Front Pediatr*. 2018;6:406.

- 55 - Hosseini M, Almasi-Hashiani A, Sepidarkish M, Maroufizadeh S. Global prevalence of asthma-COPD overlap (ACO) in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res.* 2019;20(1):229.
- 56 – Dey S, Eapen MS, Chia C, Gaikwad AV, Wark PAB, Sohal SS. Pathogenesis, clinical features of asthma COPD overlap, and therapeutic modalities. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2022;322(1):L64-L83.
- 57 – Reddel HK, Bacharier LB, Bateman ED, Bonini M, Bourdin A, Brightling C, et al. Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, 2024.
- 58 - Tu X, Donovan C, Kim RY, Wark PAB, Horvat JC, Hansbro PM. Asthma-COPD overlap: current understanding and the utility of experimental models. *Eur Respir Rev.* 2021;30(159):190185.
- 59 - Crimi C, Ferri S, Crimi N. Bronchiectasis and asthma: a dangerous liaison? *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2019;19(1):46-52.
- 60 - Polverino E, Dimakou K, Traversi L, Bossios A, Haworth CS, Loebinger MR, et al. Bronchiectasis and asthma: Data from the European Bronchiectasis Registry (EMBARC). *J Allergy Clin Immunol.* 2024:S0091-6749(24):00189-1.
- 61 - Zhang SQ, Xiong XF, Wu ZH, Huang TT, Cheng DY. Clinical features of asthma with comorbid bronchiectasis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(4):e23858.
- 62 - García-Clemente M, Enríquez-Rodríguez AI, Iscar-Urrutia M, Escobar-Mallada B, Arias-Guillén M, López-González FJ, et al. Severe asthma and bronchiectasis. *J Asthma.* 2020;57(5):505-509.
- 63 - Padilla-Galo A, Olveira C, Fernández de Rota-Garcia L, Marco-Galve I, Plata AJ, Alvarez A, et al. Factors associated with bronchiectasis in patients with uncontrolled asthma; the NOPES score: a study in 398 patients. *Respir Res.* 2018;19(1):43.
- 64 - Carpagnano GE, Scioscia G, Lacedonia D, Curradi G, Foschino Barbaro MP. Severe uncontrolled asthma with bronchiectasis: a pilot study of an emerging phenotype that responds to mepolizumab. *J Asthma Allergy.* 2019;12:83-90.

- 65 - Kopsaftis Z, Yap HS, Tin KS, Hnin K, Carson-Chahhoud KV. Pharmacological and surgical interventions for the treatment of gastro-oesophageal reflux in adults and children with asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;5(5):CD001496.
- 66 - Brew BK, Almqvist C, Lundholm C, Andreasson A, Lehto K, et al. Comorbidity of atopic diseases and gastro-oesophageal reflux: evidence of a shared cause. *Clin Exp Allergy.* 2022;52(7):868-877.
- 67 - American Lung Association Asthma Clinical Research Centers; Mastrorade JG, Anthonisen NR, Castro M, Holbrook JT, Leone FT, et al. Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. *N Engl J Med.* 2009;360(15):1487-99.
- 68 - Perotin JM, Wheway G, Tariq K, Azim A, Ridley RA, Ward JA, et al. Vulnerability to acid reflux of the airway epithelium in severe asthma. *Eur Respir J.* 2022 4;60(2):2101634.
- 69 - Cazzola M, Rogliani P, Calzetta L, Matera MG. Bronchodilators in subjects with asthma-related comorbidities. *Respir Med.* 2019;151:43-48.
- 70 - Panuganti KK, Nguyen M, Kshirsagar RK. Obesity. [Updated 2023 Aug 8]. In: StatPearls [Internet].
- 71 - Sharma V, Cowan DC. Obesity, Inflammation, and Severe Asthma: an Update. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2021;21(12):46.
- 72 - Deng X, Ma J, Yuan Y, Zhang Z, Niu W. Association between overweight or obesity and the risk for childhood asthma and wheeze: An updated meta-analysis on 18 articles and 73 252 children. *Pediatr Obes.* 2019;14(9):e12532.
- 73 - van Huisstede A, Castro Cabezas M, van de Geijn GJ, Mannaerts GH, Njo TL, Taube C, et al. Underdiagnosis and overdiagnosis of asthma in the morbidly obese. *Respir Med.* 2013;107(9):1356-64.
- 74 - Miethe S, Karsonova A, Karaulov A, Renz H. Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(4):685-693.
- 75 – Moreira A, Bonini M, Garcia-Larsen V, Bonini S, Del Giacco SR, Agache I, et al. Weight loss interventions in asthma: EAACI evidence-based clinical practice guideline (part I). *Allergy.* 2013;68(4):425-39.

- 76 - Boulet LP, Turcotte H, Martin J, Poirier P. Effect of bariatric surgery on airway response and lung function in obese subjects with asthma. *Respir Med.* 2012;106(5):651-60.
- 77 - Sutherland ER, Goleva E, Strand M, Beuther DA, Leung DY. Body mass and glucocorticoid response in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(7):682-7.
- 78 - Scott HA, Gibson PG, Garg ML, Pretto JJ, Morgan PJ, Callister R, et al. Dietary restriction and exercise improve airway inflammation and clinical outcomes in overweight and obese asthma: a randomized trial. *Clin Exp Allergy.* 2013;43(1):36-49.
- 79 - Upala S, Thavaraputta S, Sanguankeo A. Improvement in pulmonary function in asthmatic patients after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis.* 2019;15(5):794-803.
- 80 - Dixon AE, Pratley RE, Forgione PM, Kaminsky DA, Whittaker-Leclair LA, Griffes LA, et al. Effects of obesity and bariatric surgery on airway hyperresponsiveness, asthma control, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(3):508-15.e1-2.
- 81 - Adrish M, Hanania NA. Asthma and cardiovascular disease: A bidirectional association? *Respirology.* 2023;28(3):217-219.
- 82 - Zhang B, de Vries F, Setakis E, van Staa TP. The pattern of risk of myocardial infarction in patients taking asthma medication: a study with the General Practice Research Database. *J Hypertens.* 2009;27(7):1485-92.
- 83 - Ingebrigtsen TS, Marott JL, Vestbo J, Nordestgaard BG, Lange P. Coronary heart disease and heart failure in asthma, COPD and asthma-COPD overlap. *BMJ Open Respir Res.* 2020;7(1):e000470.
- 84 - Valencia-Hernández CA, Del Greco M F, Sundaram V, Portas L, Minelli C, Bloom CI. Asthma and incident coronary heart disease: an observational and Mendelian randomisation study. *Eur Respir J.* 2023;62(5):2301788.
- 85 - Sunata K, Kabata H, Kuno T, Takagi H, So M, Masaki K, et al. The Effect of Statins for Asthma. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Asthma* 2022;59(4):801-810.
- 86 - Licari A, Castagnoli R, Ciprandi R, Brambilla I, Guasti E, Marseglia GL, et al. Anxiety and depression in adolescents with asthma: a study in clinical practice. *Acta Biomed.* 2022;93(1):e2022021.



- 87 - Lavoie KL, Cartier A, Labrecque M, Bacon SL, Lemièrè C, Malo JL, et al. Are psychiatric disorders associated with worse asthma control and quality of life in asthma patients? *Respir Med.* 2005;99(10):1249-57.
- 88 - Lin P, Li X, Liang Z, Wang T. Association between depression and mortality in persons with asthma: a population-based cohort study. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2022;18(1):29.
- 89 - Stanescu S, Kirby SE, Thomas M, Yardley L, Ainsworth B. A systematic review of psychological, physical health factors, and quality of life in adult asthma. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2019;29(1):37.
- 90 - Ahmedani BK, Peterson EL, Wells KE, Williams LK. Examining the relationship between depression and asthma exacerbations in a prospective follow-up study. *Psychosom Med.* 2013;75(3):305-10.
- 91 - Parry GD, Cooper CL, Moore JM, Yadegarfar G, Campbell MJ, Esmonde L, et al. Cognitive behavioural intervention for adults with anxiety complications of asthma: prospective randomised trial. *Respir Med.* 2012;106(6):802-10.
- 92 - Burks AW, Tang M, Sicherer S, Muraro A, Eigenmann PA, Ebisawa M, et al. ICON: food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(4):906-20.
- 93 - di Palma E, Gallucci M, Cipriani F, Bertelli L, Giannetti A, Ricci G. Asthma and Food Allergy: Which Risks? *Medicina (Kaunas).* 2019;55(9):509.
- 94 - Tanno LK, Gonzalez-Estrada A, Olivieri B, Caminati M. Asthma and anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2019;19(5):447-455.
- 95 - Liu AH, Jaramillo R, Sicherer SH, Wood RA, Bock SA, Burks AW, et al. National prevalence and risk factors for food allergy and relationship to asthma: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(4):798-806.e13.

## **8. Životopis**

Rođen sam u Zagrebu, 12.11. 1999. godine. Završio sam Osnovnu školu Mladost u Zagrebu i V. gimnaziju u Zagrebu. Akademske godine 2018/19. upisao sam integrirani preddiplomski i diplomski studij na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.