



FAKTORI RIZIKA ZA POGORŠANJE ASTME ASTHMA EXACERBATION RISK FACTORS

Dušica Stanojev Jovanović, Vesna Kuruc, Svetlana Kašiković Lečić

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Bronhijalna astma predstavlja zdravstveni problem širom sveta. Morbiditet i mortalitet od ove bolesti raste u svim starosnim kategorijama. Brojni faktori dovode do pogoršanja već postojeće bolesti ili pojave bolesti kod već predisponiranih osoba. Uzrok pogoršanja se ne može uvek detektovati, ali veliki broj obolelih izdvaja određene činioce koji dovode do pogoršanja. Cilj rada je bio da utvrdimo koji faktori dovode do pogoršanja bronhijalne astme i u kolikoj meri. Studijom je obuvaćen 131 bolesnik koji je zbog pogoršanja astme hospitalizovan na Odeljenju za astmu, Instituta za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici. Pacijenti su uglavnom žene, mlađe životne dobi. Pogoršanje izaziva izloženost alergenima i to grinjama, kućnoj prašini, polenima korova, trava i drveća. Najčešći uzročnik pogoršanja je promena vremena, aerozagadenje, fizički napor, duvanski dim, jake emocije i infekcija. Kolebanje atmosferskog pritiska, povećana vlažnost vazduha i sniženje temperature imaju velikog uticaja na zdravstveno stanje svih obolelih. Smanjenjem količine alergena u okruženju i edukacijom bolesnika o izbegavanju faktora pogoršanja astme postignuto je poboljšanje i prevodenje u lakše oblike bolesti u velikom broju slučajeva, a broj pogoršanja je sveden na minimum.

Ključne reči: bronhijalna astma, faktori rizika za pogoršanje

SUMMARY

Bronchial asthma represents a major health problem all over the world. Both morbidity and mortality of asthma have been increasing in all age groups. There are numerous factors which cause an exacerbation of the already existing disease, or the disease onset in predisposed subjects. The exacerbation agent is not always easy to be detected, but most asthmatics report certain exacerbation-inducing factors. The objective of the study was to establish the factors inducing bronchial asthma exacerbation, as well as the severity of the induced exacerbation. The analysis included 131 patients admitted to the Asthma Department of the Institute for Pulmonary Diseases, Sremska Kamenica due to an exacerbation of the disease. The majority of the patients were females of younger age-groups. The exacerbation was induced by their exposure to certain allergens, primarily to house dust mites, house dust, weed, grass and tree pollens. Exacerbations were most commonly provoked by weather changes, air pollution, physical effort, cigarette smoke, stress and infection. Atmospheric pressure oscillations, elevated air humidity and low temperatures greatly affect asthmatics in general. By reducing the quantity of environmental allergens and by educating the asthmatics on avoiding asthma exacerbation risk factors, a better transformation to milder asthma forms has been achieved and the number of exacerbations reduced to the minimum.

Key words: bronchial asthma, asthma exacerbation risk factors

UVOD

Reč *astma*- grčkog je porekla i označava stanje dahtanja ili otežanog disanja. Postoje različiti entiteti uslovljeni više ili manje izraženom reverzibilnom opstrukcijom, inflamacijom i bronhijalnom hiperreaktibilnošću (1). Kod osetljivih osoba ova inflamacija izaziva ponavljane epizode zviždanja, gušenja, teskobe u grudima i kašlja, posebno noću ili rano ujutru (2).

Bronhijalna astma predstavlja zdravstveni problem širom sveta. Epidemiološki podaci ukazuju da morbiditet i mortalitet od ove bolesti raste u svim starosnim kategorijama, a naročito kod dece.

Prema imunološkim svojstvima, kliničkom toku i prognozi delimo je u dve velike grupe. Jednu čine oboleli od *intrinsic* (neatopijske ili neeozi-nofilne) astme, a drugu oboleli od *extrinsic* (atopijske ili eozinofilne) astme.

Uzrok pogoršanja se ne može uvek detektovati, ali veliki broj obolelih izdvaja određene činioce koji dovode do pogoršanja.

Faktori rizika za pogoršanje astme

Brojni faktori rizika dovode do pojave inflamacije, te akutno nastaje bronhoopstrukcija. Na taj način dolazi do pogoršanja već postojeće bolesti ili pojave bolesti kod predisponiranih osoba (3).

Shema 1. - Faktori rizika za pogoršanje astme (3)

Alergeni
Respiratorne infekcije
Fizički napor i hiperventilacija
Promene vremena
Respiratorne iritansi
Pušenje
Alergeni i iritansi na radnom mestu
Gastroezofagealni refluks
Hrana, aditivi i lekovi
Emocionalni faktori
Drugi faktori

Alergeni

Kod osoba koje su senzibilisane izlaganje i veoma malim dozama alergena može dovesti do pogoršanja bolesti. Na primer koncentracija određenih alergena, kao što su poleni, vezana je za sezonu. Međutim prisustvo nekih drugih, kao što su grinje, konstantno je preko cele godine.

Respiratorne infekcije

Respiratorne infekcije su odgovorne za veliki broj pogoršanja bolesti, najčešće virusne infekcije, ali uzročnici mogu biti i mikoplazme, hlamidije i dr.

Fizički napor i hiperventilacija

Naglo i kratkotrajno pogoršanje nastaje usled fizičkog napora i hiperventilacije. Hiperventilacija dovodi do inflamacije sluznice dejstvom promene temperature, hlađenjem ili zagrevanjem ili promenom osmolariteta tečnosti koja prekriva sluznicu.

Promena vremena

Značajni uzročnici pogoršanja astme su promene vremena, kao što su niska spoljna temperatura, jak vetar i velika vlažnost vazduha.

Respiratorni iritansi (Aerozagadenje)

Zagađivači vazduha, odnosno respiratorni iritansi u zatvorenom ili otvorenom prostoru, smatraju se nespecifičnim stimulansima. Mehanizam koji dovodi do pogoršanja stimulisanjem senzornih receptora, postoji i kod zdravih osoba, ali kod bolesnika sa astmom javlja se pri mnogo nižim koncentracijama ovih materija u vazduhu.

Pušenje cigareta

Duvanski dim, kao iritans, takođe utiče na pogoršanje, bilo da je pacijent aktivni ili pasivni pušač.

Alergeni i iritansi na radnom mestu

Alergeni na radnom mestu dovode do egzacerbacije kod senzibilisanih osoba, a iritansi kod svih astmatičara. Simptomi bolesti su manji ili potpuno nestaju kada je osoba na vikendu ili koristi godišnji odmor.

Gastroezofagealni refluks

Istraživanja ukazuju da u poslednje vreme gastroezofagealni refluks često stimulacijom vagusa izaziva pogoršanje bolesti i pretežno noćne tegobe.

Hrana, aditivi i lekovi

Aspirin i neki nesteroidni antiinflamacijski lekovi mogu, takođe, pogoršati bolest. Smatra se da preko 20% odraslih bolesnika ima reakciju nakon uzimanja ovih lekova.

Neki aditivi u hrani imaju ulogu u provociranju pogoršanja bolesti, a to su salicilati, konzervansi, mononatrijum glutamat i konzervansi u pićima (3).

Emocionalni faktori

Sve jake emocije (smeh, ljutnja, nervoza, vika), bilo one pozitivne ili negativne, izazivaju hiperventilaciju i bronhoopstrukciju.

Drugi faktori

Rinitis, sinuzitis i polipoza su često udruženi sa astmom i pogoršanje stanja gornjih respiratornih puteva dovodi do pogoršanja astme. Primećeno je da antibiotska terapija dokazanog bakterijskog sinuzitisa, povoljno deluje na tok astme.

Kod žena su dodatni činioci pogoršanja hormonske promene, opisane kao predmenstrualno pogoršanje astme ili pogoršanje za vreme trudnoće.

Brojni faktori mogu dovesti do pogoršanja bolesti. Neophodno je kod svakog bolesnika identifikovati provokativne faktore i sprovesti sve preventivne mere kako bi se što manje izlagali ovim faktorima. Tako će se postići stabilno stanje, a samim tim smanjiti potrebe za bolničkim lečenjem (26).

CILJ RADA

Cilj rada je bio da utvrdimo koji faktori dovode do pogoršanja bronhijalne astme i u kolikoj meri. Edukacijom bolesnika i preduzimanjem mera za otklanjanje uzročnika pogoršanja, može se sprečiti remodeliranje disajnih puteva obolelog, omogućiti normalan kvalitet života i obavljanje svih životnih funkcija.

MATERIJAL I METODE

Studijom je obuhvaćen 101 bolesnik koji je zbog pogoršanja alergijske astme hospitalizovan na Odeljenju za astmu, pri Urgentnoj klinici Instituta

za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici. Pacijenti su po stepenu težine astme podeljeni u dve grupe. U jednoj su bili oboleli od teške perzistentne astme, njih pedeset dvoje, a u drugoj, srednje teške perzistentne astme, njih četrdeset devet. U daljem tekstu, to su grupe A4 i A3. Treću grupu čine oboleli od nealergijske astme, njih trideset, u daljem tekstu grupa K ili kontrolna grupa.

REZULTATI

POL I STAROST

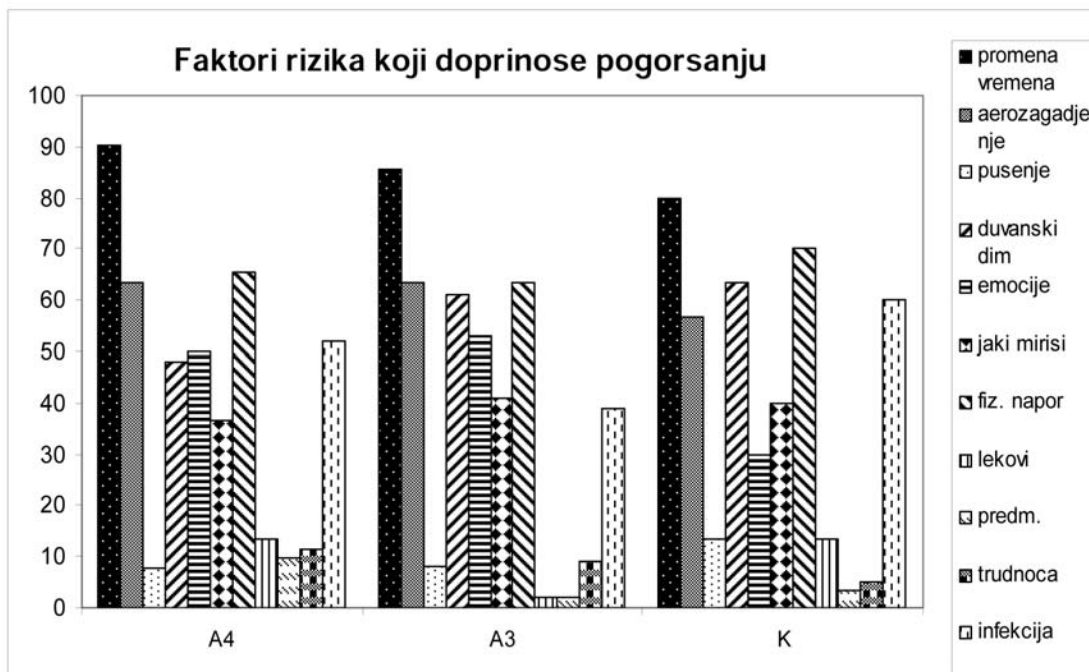
Među hospitalizovanim pacijentima je bilo više žena, u grupi A4-67,3%, grupi A3-44,9%, u kontrolnoj grupi K-66,67%, a ukupno među svim bolesnicima-58,78%.

Najveći broj pacijenata je mlađe životne dobi i to uglavnom bolesnici sa alergijskom astmom (prosečna životna dob A4-32,1 god., A3-31,2 god.), u odnosu na bolesnike sa nealergijskom astmom (K-43,2 god.).

FAKTORI RIZIKA

Najčešći uzročnici pogoršanja u grupi A4 i A3 su bili promena vremena (A4-90,38%, A3-85,71%), aerozagadenje (A4-63,46%, A3-63,26%), fizički napor (A4-65,38%, A3-63,26%), duvanski dim (A4-48,08%, A3-61,22%), jake emocije (A4-50%, A3-53,07%) i infekcija (A4-51,92%, A3-38,77%), a jaki mirisi, pušenje, lekovi i u žena predmenstrualno i pogoršanje za vreme trudnoće u daleko manjem postotku (Grafikon 1.).

Grafikon 1. Faktori rizika koji doprinose pogoršanju



Slična situacija je bila i u kontrolnoj grupi, osim što je infekcija zastupljena češće kao izazivač pogoršanja, u odnosu na aerozagadenje koje nema tako veliki uticaj kao u grupi A4 i A3.

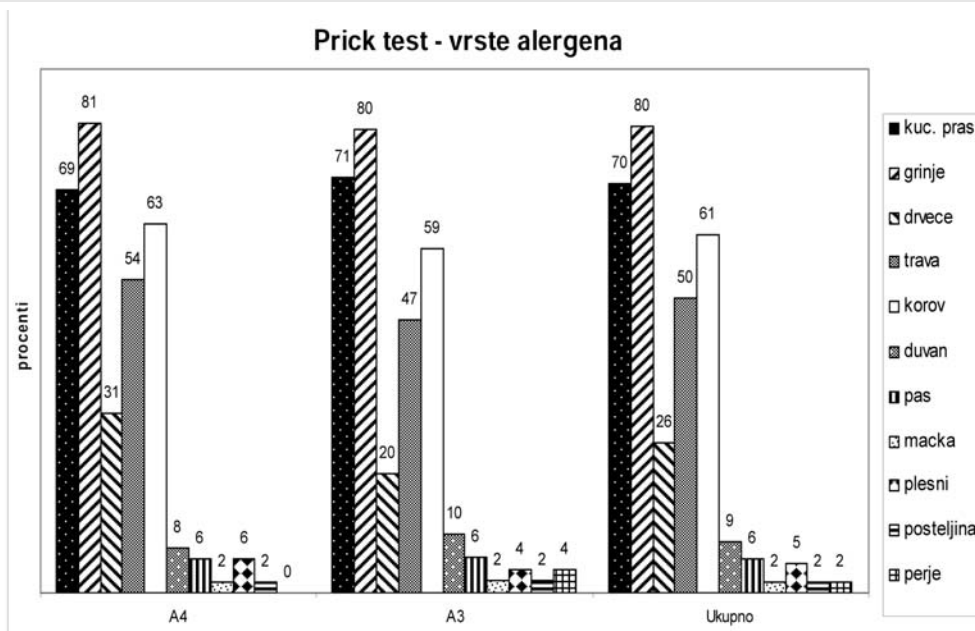
VRSTE ALERGENA

Intradermalnim prick testom je utvrđeno da su pacijenti u najvećem procentu alergični na grinje (80,20%), zatim kućnu prašinu (70,3%), polen korova (61,39%), trave (50,5%) i drveća (25,74%). Na duvan je pozitivna kožna reakcija bila u 8,91% bolesnika, na dlaku psa 5,94%, plesni 4,95% i podjednako na dlaku mačke i posteljina. U obe grupe i A4 i A3, rezultati su slični, ali je u grupi A3 postojala reakcija na perje u 4,08% bolesnika (Graf. 2.).

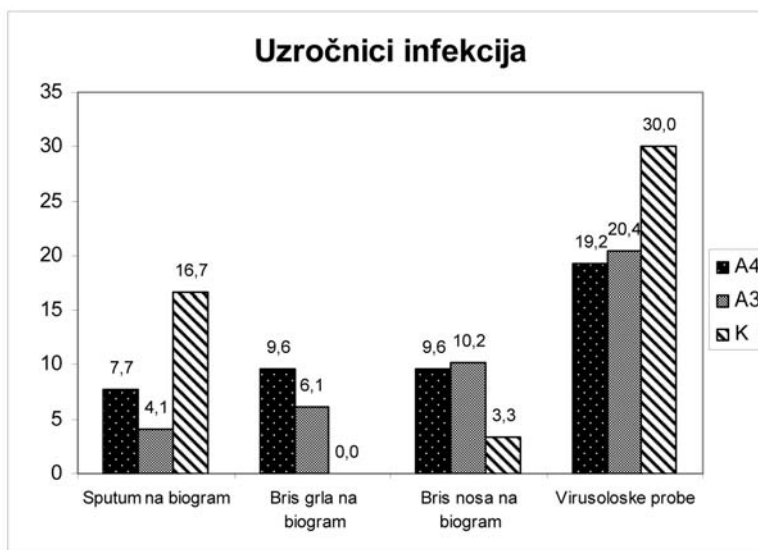
UZROCNICI INFEKCIJE

Osim leukocitoze, kao indirektnog pokazatelja prisustva infekcije, izolovane su bakterije kao uzročnici infekcije u sputumu, brisu grla i nosa i u manjem procentu kod obolelih od alergijske astme, a u nešto većem broju u nealergijske astme. (sputum pozitivan u A4-7,69%, A3-4,08%, bris grla u A4-9,62%, A3-6,12% i bris nosa - A4-9,62% i A3-10,2%, u obolelih od nealergijske astme - sputum je "pozitivan" u 16,67%, a bris nosa u 3,33%). Virusnu infekciju, dokazanu serološkim metodama, imalo je 19,23% obolelih u grupi A4, 20,41% u grupi A3 i 30% obolelih od nealergijske astme. Nalazi leukocitoze u grupi K poklapaju se sa izolovanjem uzročnika infekcije u većem procentu kod obolelih od nealergijske astme, što je jedan od glavnih uzročnika pogoršanja u toj grupi. (grafikon 3.)

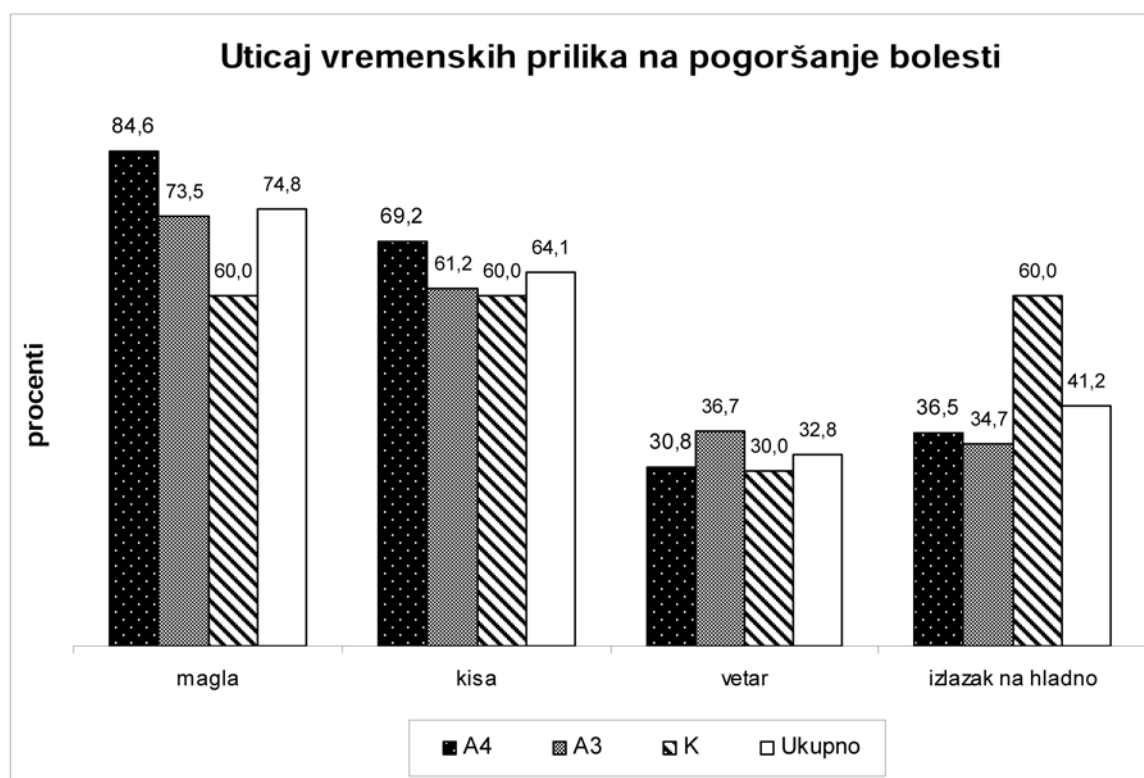
Grafikon 2. Prick test- vrste alergena



Grafikon 3. Uzročnici infekcija



Grafikon 4. Uticaj vremenskih prilika na pogoršanje bolesti



UTICAJ VREMENSKIH PRILIKA

Kolebanje atmosferskog pritiska, povećana vlažnost vazduha i sniženje temperature imaju velikog uticaja na zdravstveno stanje svih obolelih. Magla je na prvom mestu i to u grupi A4-84,62% bolesnika, A3-73,47% i K-60%, a zatim kiša u grupi A4-69,23%, A3-61,22% i K-60%, vetar - A4-30,77%, A3-36,73% i K-30%. Izlazak na hladan vazduh ima najveći uticaj na obolele od nealergijske astme i u 60% slučajeva dovodi do pogoršanja, a u A4 u 36,54% i A3-34,69% (Grafikon 4.).

DISKUSIJA

Prick test- vrste alergena

Testiranje je načinjeno u grupi A4 i A3 i rezultati su slični. Najčešće je registrovana alergija na grinje u 80,2% slučajeva, na kućnu prašinu (u kojoj su delovi grinja i polena) u 70,3%. Od polena najviše je alergičnih na polen korova 61,39%, trave 50,5% i drveća 25,7%. Od ostalih alergena zastupljena je preosetljivost na duvan u 8,91%, zatim na dlaku psa u 5,94%, podjednako na plesni, dlaku mačke i posteljinu u 4,9% slučajeva i u grupi A3 na perje u 4,08% slučajeva.

Određivanje vrste alergena, na koje postoji alergija, je sastavni deo tretmana obolelih od astme. Smanjivanje količine alergena u kući od najranijeg

detinjstva rezultira smanjenjem prevalencije alergijske astme (4). Takođe smanjenje nivoa alergena na mestima njihovog rezervoara (kao kreveti, dnevna soba) u više od 50% slučajeva može da smanji i morbiditet.

Važno je i monitorisanje izloženosti različitim alergenima, a dokazano je da se to ne može uraditi samo uzimanjem podataka od pacijenta, naročito za izloženost alergenu grinja i bubašvaba. Studije rađene u SAD u Bostonu ukazuju da izloženost varira u zavisnosti od tipa kuća u kojima se živi. Apartmani sa centralnim grejanjem imaju mali procenat vlažnosti (manje od 45%) i za pola godine praćenja su imali ekstremno malu količinu grinja (manje od 0,5 mikrograma/g prašine), a kuće sa više od 50% vlažnosti su imale 10-20 puta veću količinu ovog alergena (5). Takođe su grinje nađene i u *suvim kućama* koje su koristile centralne klima uređaje za hlađenje (6). Delovi dlake psa i mačke su nađeni u kućama u kojima nema životinja, u školama i na drugim mestima, a alergeni bubašvaba u oko 20% domova širom SAD, u kojima nema vidljivih tragova za naseljenost bubašvabama (6, 7).

Rezultati kožnih Prick testova radjenih u celom svetu se slažu u jednom: najveći procenat bolesnika je alergičan na grinje, a veću reakciju imaju mlađi pacijenti. Među kineskim astmatičarima na grinje je alergično 73% bolesnika, na kućnu prašinu 58%, a od 18-29% bolesnika na različite vrste bubašvaba. Manji broj bolesnika ima alergiju na dlaku psa i

mačke (8). U Kraljevskoj bolnici u Londonu, 74% astmatičara imalo je alergiju na grinje (9), a na Kritu, u Glavnoj bolnici prema ispitivanjima Meletis G. sa saradnicima, 64% bolesnika.

Broj bolesnika koji ima alergiju na pojedine polene zavisi, pre svega, od geografske pozicije, klime i vegetacije. Među pacijentima lečenim u Bolnici za plućne bolesti "Jordanovac" u Zagrebu, alergiju na polen korova ima 31% bolesnika, od toga na ambroziju 16%, neznatno veći postotak bolesnika ima alergiju na polen trava - 36%, na polen drveća - 33%, životinjsku dlaku - 22%, a na plesni oko 5% bolesnika (10).

Među 5408 atopičara, testiranih u 4 evropske države (Nemačkoj, Italiji, Grčkoj i Švajcarskoj) tokom 2000. godine, na polen trave alergično je 54% bolesnika, na polen drveća 52%, a na polen korova 15% (11). Za severni region Ruske federacije, oblast Arkhangelsk gde prevladava tundra i tajga najčešća alergija je na određene vrste trave, i to 67,5%, 41% bolesnika ima alergiju na polen stabala (uglavnom breza) i 20% na korove (12).

U toku su mnoga istraživanja koja žele da utvrde da li se može smanjenjem količine unutrašnjih alergena smanjiti incidenca i težina bolesti.

INFEKCIJA

Infekcija je identifikovana kao uzročnik pogoršanja astme u grupi A4-51,92% bolesnika, a u grupi A3-38,77%. U kontrolnoj grupi je još veći broj bolesnika imao infekciju, i to preko 60%. Više od 80% pogoršanja astme kod dece nastaje zbog virusne infekcije, a sličan odnos je i kod odraslih. Njih izazivaju uglavnom adenovirusi, virusi gripa, respiratorni sincicijalni virus i rinovirus.

Perzistiranje *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* i virusnih infekcija pogoršava astmu. Infekcija češće nego alergija, po mnogim istraživanjima, ima ulogu u nastanku teške astme. To je značajan zaključak ENFUMOSA studije (Evropske multicentrične studije o fenotipu hr. teške astme) (13).

UZROČNICI INFEKCIJA

Bakterijske infekcije mogu destabilizovati astmu, ali učestalost te pojave nije veća od 20%. Među našim ispitanicima uzročnici infekcije su izolovani iz sputuma, u grupi A4-7,69% bolesnika, A3-4,08% bolesnika, a u grupi K-16,67% bolesnika, a iz brisa grla i nosa u približno jednakom procentu. Najveći broj pacijenata je imao povišen titar antitela, i to u grupi A4-19,23% bolesnika, grupi A3-20,41% i grupi K u čak 30% pacijenata. Da su

virusi odgovorni, ne samo za pogoršanje astme, već i za nastanak alergije i astme, govore podaci koje je 2002. godine na Godišnjem sastanku Američke akademije o alergologiji, astmi i imunologiji izneo prof. dr Farham Imani. Deca koja su krajem sedamdesetih godina bila izložena virusnim infekcijama, bila su predisponirana za razvoj alergije, a kasnije i astme. Pripisuje se to efektima izloženosti virusu u detinjstvu. Kada virus zahvati organizam, B ćelije proizvode specijalni enzim koji se zove antivirusna protein kinaza, da blokiraju virusnu replikaciju. Ta ista supstanca podstiče ih da luče antitela, i to IgM, IgG i IgE (14, 15). Deca kod koje hronično perzistira u plućima (16) će proizvoditi preko B-Ly, IgE i kasnije će biti atopičari (17). Sve je potvrđeno izlaganjem B ćelija vakcinijom virusu i rinovirusu, pri čemu su neke od njih počele da proizvode IgE (18).

U nazalnom aspiratu dece astmatičara obolelih od akutne virusne infekcije, takođe je evidentan porast IL-8 za koji je utvrđeno da je veoma jaka neutrofilna hemotaktična supstanca. Tako je prvi put u živom organizmu dokazan porast neutrofilnih granulocita u gornjem respiratornom traktu u toku egzacerbacije.

PROMENE VREMENA

Pod promenom vremena podrazumevamo promene temperature, barometarskog pritiska i strujanja vazduha. Temperature ispod nule, velika vlažnost vazduha, pljusak sa grmljavinom i jak vetar dovode do pogoršanja bolesti u 90,38% bolesnika u grupi A4 i 85,71% bolesnika u grupi A3. Slično stanje je i u grupi K. Najviše pacijenata je reagovalo pogoršanjem na maglu (A4-84,62, A3-73,47% i K-60%) i kišu (A4-69,23%, A3-61,22% i K-60%), a manji procenat na hladan vazduh (K-60%, A4-36,54% i A3-34,69%) i vetar (A4-30,77%, A3-36,73% i K-30%).

Gustafsson P. M. sa sar. je ispitivao koliko duboko niz disajne puteve seže odgovor u vidu bronhokonstrikcije na izloženost hladnom, suvom vazduhu i došao je do podatka da se to dešava u bronhiolama proksimalnog dela acinusa. U mirovanju, kod takvih bolesnika stalno je prisutna disfunkcija perifernih disajnih puteva sa zahvatanjem ili vrlo blizu zone razmene gasova. Ta inflamacija i disfunkcija su važne za hiperreaktibilitet u astmi i njenu težinu (19).

Letnjom olujom izazvana astma je prvi put opisana pre više od 16 godina. U Engleskoj su autori G. E. Packe i J. G. Ayres, primetili povezanost između letnje oluje i pojave teških astmatičnih napada u 26 obolelih, lečenih u birmingem-

skoj bolnici, a poredili su ih sa pojavom 2-3 slučaja pogoršanja u danima pre oluje (20, 21).

Sličnu pojavu je opisao Belomo u Melburnu, Australija. U gradu su zabeležene dve velike "epidemije" napada u vreme oluje tokom 1992. godine. Istovremeno nije bio zabeležen porast broja iritanasa i zagađivača u vazduhu (22). Nađena je veza sa polenom jedne vrste trave. Za vreme oluje zbog osmotskog šoka dolazi do pucanja granula polena i oslobađanja milimikronskih alergeničkih partikula kao što su L1 p9 i Lol p1. Zbog njihove veoma male veličine, one penetrišu u donje disajne puteve i izazivaju simptome astme.

Drugi slučajevi opisani su u Londonu u noći između 24. i 25. juna 1994. godine i u mestu Wagga Wagga u Australiji. "Epidemija" pogoršanja u Londonu je bila najveća, jer je tada više od 100 pacijenata potražilo pomoć u bolnicama. Tako je i primećeno da su među njima bili pacijenti koji su imali do tada samo simptome rinitisa. To se objašnjava činjenicom da kada su intaktna, polenova zrnca trave *lolium perenae* (engleski ljulj) su velika više od 30 mikrometara i nalaze se u gornjim disajnim putevima, a u donje zalaze samo nakon rupture.

Gioulekas D. je rađeci ispitivanje polenske karte u Solunu, Grčka, našao pozitivnu korelaciju između količine polena u vazduhu i temperature i sunčanih dana u kontrastu sa vlažnošću i kišom (23) koji dovode do smanjenja količine polena u vazduhu.

Poslednjih godina došlo je do globalnog otopljavanja, pa promene klime variraju od regiona do regiona. U Italiji, od 1981-2000. godine, srednja godišnja prosečna temperatura je porasla za 0,6° Celzijusa. To je povezano sa smanjenjem za 15% kišnih dana koji su koncentrisani na kratak period. Porast temperature tokom zime i proleća, dovodi do rane polinacije. Povišena temperatura tokom leta dovodi do pojave alergijskih simptoma 1 do 2 nedelje ranije. Sezona polinacije se produžava tokom toplih godina i javlja se 2-4 dana ranije u urbanim nego u ruralnim sredinama (24).

AEROZAGAĐENJE

Aerozagađenje izaziva pogoršanje kod 63,46% bolesnika u grupi A4 i 63,26% bolesnika u grupi A3. Slično stanje je i u kontrolnoj grupi. Zagađenje vazduha može biti primarnim česticama kao SO₂ (sumpor dioksidom), NO₂ (azot dioksidom), CO (ugljen monoksidom) koje emituju direktno zagađivači i sekundarnim česticama koje nastaju u samoj atmosferi različitim hemijskim i fizičkim reakcijama, kao što je O₃ (25).

U više studija je potvrđena veza između stepena zagađenosti vazduha i učestalosti pogoršanja alergijske bolesti, pre svega bronhijalne astme (26, 27).

Japanski naučnici su utvrdili da je pojava alergijskog rinokonjuktivitisa na polen japanskog kedra češća kod stanovnika naseljenih uz prometne autoputeve, nego u sredini gde je veća procentualna zastupljenost same biljke. To direktno dovode u vezu sa stepenom zagađenja vazduha česticama koje nastaju sagorevanjem dizela. Do sličnog zaključka došao je i D'Amato G. navodeći da emisija nonkatalitičkih kola povećava alergijski potencijal parietaria polena, ako se poredi sa emisijom katalitičkih kola (28, 29).

Pod delovanjem UV zraka i nečistoća u vazduhu, menja se površina polenske čestice i povećava broj alergogenih proteina, čime polen postaje imunogeniji. Sama zrnca na svoju površinu mogu prikupiti različite zagađene čestice i obrnuto, delovi polenskih čestica se mogu apsorbovati na druge čestice i tako senzibilizovati pacijente.

Zeenath sa sar. je direktnim izlaganjem respiratornog epitela difuzatu polena dokazao kako polenova zrnca imaju proteaze koje u 30-90% slučajeva, u zavisnosti od vrste polena, razlažu epitel disajnih puteva i ne mogu biti efikasno neutralizovane od strane organskih antiproteaza (30). Takve supstance su izolovane i iz polena *ambrosiae artemisifoliae*, jedan hemotripsinu sličan enzim je opisan u J Biol Chem iz 1996. a drugi izolovan i opisan u J Respi Cell Mol Biol iz marta 1998. od strane D.A. Bagarozzija (31).

PUŠENJE

Zbog prisustva astme i učestalih dispnoičnih tegoba od najranijeg detinjstva, najveći broj pacijenata nije nikada pušio, i to u sve tri kategorije zajedno, njih 62,5%. U kategoriji pušača njih 26,77% je prestalo sa pušenjem, a 10,69% bolesnika i dalje puši.

Iako se u zapadnim zemljama duvan koristio nešto više od 400 godina, pušenje cigareta se javilo i postalo masovni fenomen 20. veka. Prevalenca pušenja u svetu iznosi oko 47% za muškarce i 12% za žene, a u zemljama Evrope aktivno puši 35% muškaraca i 25% žena (32).

Od 1970. godine prati se rastući broj ne samo aktivnih pušača, nego i procenat pasivnih pušača, naročito među decom. Živanović S. sa Dečije klinike iz Niša je došao do podatka da je pasivno pušenje dece, odnosno izloženost duvanskom dimu, jedan od bitnijih faktora pogoršanja naročito kod teških oblika astme (33).

Pušenjem cigareta dobije se heterogeni aerosol koji nastaje sagorevanjem duvana. Više od 4000 supstanci je identifikovano u duvanskom dimu, uključujući neke koje su farmakološki aktivne, antigene, citotoksične, mutagene i karcinogene.

Izlaganje pasivnom pušenju za vreme intrauterinog života ima veće negativne reperkusije na muške fetuse, a u najranijem detinjstvu na devojčice. U pubertetu ugroženiji su dečaci, jer su veće verovatnoće da će ipak pušiti iako imaju simptome astme.

Aktivno pušenje u kasnijem životu izaziva veća pogoršanja plućne funkcije kod žena, u odnosu na muškarce (34, 35).

Imajući sve to u vidu obavljani su razgovori sa pacijentima pušačima, i skoro 2/3 njih je prestalo da puši. Time je duvan isključen kao jedan od važnih uzročnika pogoršanja astme.

FIZIČKI NAPOR

Fizički napor izaziva pogoršanje, u približno jednakom broju pacijenata, u obe grupe (A4-63,46%, A3-63,26%). Po različitim autorima pogoršanje astme usled izlaganja fizičkom naporu javlja se kod 70-90% bolesnika (36).

To je najviše problem dece i mladih, jer imaju veće fizičke aktivnosti, i bave se i sportom. Prevalenca astme kod dece je 10%, a 40-90% tih pacijenata ima pogoršanja nakon napora (37). Smatra se da fizički napor dovodi do kratkotrajnog pogoršanja bolesti. Do njega dolazi zbog hiperventilacije koja dovodi do zagrevanja ili hlađenja disajnih puteva i zbog isparavanja vode koja izaziva promenu osmolariteta u ćelijama sluznice respiratornih puteva (38).

Oslobađaju se medijatori kao histamin i leukotrijeni, a β -2 agonisti uzeti pred trening dovode do blokade oslobađanja novih medijatora iz mast ćelija (39).

DUVANSKI DIM

Izloženost duvanskom dimu dovodi do pogoršanja u 48,08% bolesnika u grupi A4, 61,22% bolesnika u grupi A3 i sličan postotak u grupi K. Duvanski dim je veoma značajan iritans u zatvorenom prostoru, kako pri aktivnom tako i pri pasivnom pušenju.

Prescot i saradnici (39) izveštavaju da je desetogodišnja izloženost aktivnom pušenju udružena sa povećanjem od 20% rizika od bolničkog lečenja astmatičara. Po Marquette i saradnicima (40) smrtnost usled astmatičnog napada je 3,6 puta češća kod pušača nego kod nepušača. Ta udruženost između

aktivnog pušenja i smrtnosti može se objasniti činjenicom da se smanjuje antiinflamatorni efekat inhalatornih kortikosteroida kod astmatičara koji puše. Naročito je veći rizik kod žena u odnosu na muškarce pušače, ali još nije u potpunosti objašnjeno zašto.

Više autora je došlo do zaključka da broj popušenih cigareta direktno deluje na stepen težine astme. Po Grigorasu C u ispitivanoj grupi pacijenti sa intermitentnom i srednje teškom astmom su pušači u manjem procentu, i sa manjom količinom popušenih cigareta, u odnosu na pacijente sa perzistentnom astmom koji su pušači u 63,6% slučajeva (41).

JAKE EMOCIJE

Iako astma nije psihosomatska bolest, jake emocije, kao što su smeh, ljutnja, nervoza, strah, dovode do pogoršanja bolesti. Prvi put su u literaturi zabeleženi podaci o tome 1960. godine. Poznato je, a to je u svojoj studiji i objavio Laube, da je stres povezan sa akcijom simpatikusa, što dovodi do bronhodilatacije (42).

Razlikuje se efekat hroničnog stresa i akutni stres. Termin *hronični* upotrebljava se za vremenski period meren časovima, danima, nedeljama i godinama, i on telesne fiziološke procese vraća na bazni nivo. Efekat na astmu se tada odvija drugim mehanizmima. Osoba izložena velikoj količini hroničnog stresa ima različit plućni odgovor na akutni stres u odnosu na osobu izloženu maloj količini hroničnog stresa.

Sandberg sa saradnicima je ukazao da, težak život, sa prisustvom hroničnog stresa povećava rizik od napada astme kod dece (43). Po Mrazeku pacijenti sa *intrinsic* astmom su mnogo osetljiviji na emocije i stres. U svojim ispitivanjima Lin je došao do podataka da hronični stres povećava inflamaciju disajnih puteva 6-24 h posle inhalacije antigena u alergijskih astmi. Akutni stres dovodi do konstrikcije odmah nakon inhalacije alergena (rani plućni odgovor) kod istih osoba (44). Hronični stres dovodi do porasta eozinofilne inflamacije disajnih puteva, a kod akutnog, sve se odvija preko autonomnog nervnog sistema. Među našim pacijentima u grupi A4 jake emocije dovode do pogoršanja u 50% bolesnika, a u grupi A3-53,07%.

ZAKLJUČCI

1. Hospitalizovani pacijenti su uglavnom žene, mlade životne dobi.

2. Pogoršanje izaziva izloženost alergenima, promena vremena, aerozagadenje, fizički napor, duvanski dim, emocije i infekcije.

3. *Prick* testom je utvrđeno da je najveći broj bolesnika alergičan na grinje, kućnu prašinu, polene korova, trava i drveća.

4. Smanjenjem količine alergena u okruženju i edukacijom bolesnika o izbegavanju faktora pogoršanja astme, postignuto je poboljšanje i prevodenje u lakše oblike bolesti u velikom broju slučajeva, a broj pogoršanja je sveden na minimum.

LITERATURA

- Viegi G, Anesi I, Matteelli G. Epidemiology of asthma in: *Asthma Eur Respir Mon*, 2003, 23, 1-25.
- Bošnjak-Petrović V. Globalna strategija lečenje i prevencija astme, januar 1995. (obnovljena 2002). NIH Publikation No.02- 3659, 9-18.
- Bošnjak-Petrović V, Sekulić S, Mitić-Milikić M. et al. Jugoslovenska inicijativa za astmu: smernice za dijagnostikovanje i lečenje astme. Beograd: Med. Moderna, 1998, 33.
- Lau S, Lui S, Somnerfeld C, Nigyemann B et al. Early exposure to house dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. *Multicentre Allergy Study Group. Lancet* 2000; 356: 1392- 97.
- Chew GL, Higgins KM, Gold DR et al. Monthly measurements of indoor allergens and the influence of housing type in a northeastern US city. *Allergy* 1999; 55: 1058- 66.
- Wood R, Laheri A, Eggleston P. The aerodynamic characteristics of cat allergen. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 733- 39.
- Almovist C, Larsson PH, Egmar Ac, Wickman M. School as a risk environment for children allergic to cats and a site for transfer of cat allergen to homes. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 1012- 17.
- Zheng J, Li J, Li S, Sun B. Skin Prick test response to inhalant allergens in Chinese asthmatics. *Eur Respir J*, Vol 18, Suppl 33, September 2001, P 2915, 434 s.
- Johnston AR, Creer DD, Bofill M. Prick tests (SPT), radioallergoabsorbent test (RAST) and basophil activation (BA) in the diagnosis of house dust mite allergy (HDM). *Eur Respir J*, Vol 18, Suppl 33, September 2001, P 2919, 434s.
- Popović-Grle S, avičić F, Vrbica Z. Allergy profile of patients with respiratory allergic diseases sensitised to ambrosia elatior in the northern part of Croatia. *Eur Respir J*, Vol 18, Suppl 33, September 2001, P 2923, 435s.
- Bachert C, Vovolis V, Margarit P. Mizolastine in the treatment of seasonal allergic rhinoconjunctivitis: a European clinical experience with 5408 patients managed in daily practice (PANEOS SAR study), *Allergy* 2001; 56: 653- 59.
- Nosova NT, Choulguin IS, Kolodkina OF. The structure of pollinosis in the Arkhangelsk region, Russia. *Eur Resp J*, Vol 18, Suppl 33, September 2001, P 2928, 436s.
- The ENFUMOSA study group. The ENFUMOSA cross- sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. *Eur Respir J* 2003;22:470- 77.
- Rager KJ, Langland JO, Jacobs BL et al. Activation of antiviral protein kinase leads to immunoglobulin E class switching in human B cells. *J Virol* 1998. Feb; 72(2): 1171-6.
- Scwarze I, Hamelmann E, Bradly KL et al. Respiratory syncytial virus infection results in airway hyperresponsiveness and enhanced airway sensitization to allergen. *J Clin Invest*; 1997 Jul 1; 100 (1): 20- 6.
- Daham A, Vitalis TZ, Hegele RG. Persistence of respiratory syncytial virus (RSV) infection and development of RSV- specific IgE response in a guinea-pig model of acute bronchitis. *Eur Respir J*, 1997 Jan; 10 (1): 20-6.
- Strannegard O, Cello J, Bjarnson S et al. Association between pronounced IgA response in RSV bronhiolitis and development of allergic sensitization. *Pediatr Allergy Immunol* 1997. Feb; 8(1): 1- 6.
- Imani F. Viral Origin of asthma and allergies. *Jonhs Hopkins magazine*, 1997. Apr.
- Gustafsson PH, Ljunngberg HK, Kjellman B. Peripleural airway involvement in asthma assessed by single- breath SF6 and HE washout. *Eur Respir J* 2003; 21; 1033- 39.
- Packe GE, Ayres JG. Asthma outbreak during a thunderstorm. *Lancet* 198; i; 199- 204.
- Packe GE, Ayres JG. Aeroallergen skin sensitivity in patients with severe asthma during a thunderstorm. *Lancet* 1986; i; 850- 51.
- Bellomo R, Gigliotti P, Treloar A et al. Two consecutive thunderstorm associated epidemic of asthma in Melbourne. *Med J Aust* 1992; 156: 834- 37.
- Lumme A, Haahtela T, Ounap J. Airway inflammation, bronchial hyperresponsiveness and asthma in elite ice hockey players. *Eur Respir J* 2003; 22: 113-17.

24. Ambiente Italia 2000. Rapporto sullo stato del Paese, Milan, Edizioni Ambiente, 2001.
 25. Thurston GD, Lippmann M, Scott MB et al. Sumertime haze air pollution and children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Feb; 155 (2): 654- 60.
 26. Zureick M. Air pollution and daily peak expiratory flow variability (pEF) in asthmatic adults. *Eur Resp Soc Medrid. Spain*. October 9- 13, 1899; P 2611.
 27. Chi-Hui C. Triggers factors of bronchial factors of bronchial asthma in Taipei city. *Eur Resp Soc, Madrid, Spain, October 9-13, 1999; P 2001*.
 28. D' Amato G., Liccardi G, D' Amato M et al. The role of out door air pollution and climatic changes on the rising trends in respiratory allergy. *Respir med* 2001;95: 606- 611.
 29. D' Amato G, Holgate ST. The impact of air pollution on respiratory health, Vol 7, Mon 21, August 2002, 41
 30. Zeenath H. Injury to murine airway epithelial cells by pollen enzymes. *Thorax* 1998; 53: 368- 71
 31. Bagarozzi DA, Potempa J, Travis J. Purification and characterization of an arginin- specific peptidase from ragweed (*Ambrosia artemisiifolia*) pollen. *J Respir Cell Mol Biol*, 1998.
 32. World Health Organisation. Tobacco or Health: A global status report. Geneva, World Health Organisation, 1997.
 33. Živanović SS, Jovanović SM, Stojanović L. The effect of passive smoking on severity of children asthma, *Eur Respir J*, Vol 18, Suppl 33, September 2001, P 3028.
 34. Kauffman F, Becklake MR. Sex and gender. *Eur Respir Mon* 2000;15 ;288- 304.
 35. Chen K, Dales R, Tang M, Krewski D. Sex related interactive effect of smoking and household pets on asthma incidence. *Eur Respir J*; 20: 1162- 66.
 36. Herfurt D. Exercise and EIA. *J Resp Care* 1997; 10: 42- 48.
 37. Tancredi G, Qiatrucci S, Scalercio F et al. 3 - min step test and treadmill exercise for evaluating exercise- induced asthma. *Eur respir J* 2004; 23: 569- 74.
 38. Arantes-Costa FM, Zoriki S, Santos MHC et al. Effects of ventilation, humidity and temperature on airway responsiveness to methacholine in rats. *Eur respir J* 2002; 19: 1008- 14.
 39. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Effect of gender on hospital admission for asthma and prevalence of self- reported asthma: a prospective study based on a sample of the general population. Copenhagen City Heart study Group. *Thorax* 1997; 52: 287- 289.
 40. Marquette CH, Saulnier F, Leroy O et al. Long-term prognosis of near fatal asthma. A 6- year follow- up study of 145 asthmatics who underwent mechanical ventilation for a near-fatal attack of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 76- 81.
 41. Grigoras C, Trafor A. Smoking habit' s impact on the severity of asthma status. *Pneumology, clinic of respiratory Diseases, Iasi, Romania, Eur Respir J*, Vol 18, Suppl 33, September 2001, P 1893, 283.
 42. Laube BL, Curbow BA, Fitzgerald ST, Spratt K. Early pulmonary response to allergen is attenuated during acute emotional stress in females with asthma. *Eur Respir J* 2003; 22: 13- 618.
 43. Sandberg S, Paston J, Ahola S et al. The role of acute and chronic stress in asthma attack in children. *Lancet* 2000; 356: 982- 87.
 44. Lin Ly, Coe CL, Swenson CA et al. School examinations enhance airway inflammation to antigen challenge. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1062-67.
-