

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ivana Sabolić Pipinić

**MEĐUDJELOVANJE GENSKOG
POLIMORFIZMA FILAGRINA I NAČINA
ŽIVOTA KOD ATOPIJSKIH BOLESTI U
MLADOJ ODRASLOJ POPULACIJI**

DISERTACIJA



Zagreb, 2015.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ivana Sabolić Pipinić

**MEĐUDJELOVANJE GENSKOG
POLIMORFIZMA FILAGRINA I NAČINA
ŽIVOTA KOD ATOPIJSKIH BOLESTI U
MLADOJ ODRASLOJ POPULACIJI**

DISERTACIJA

Zagreb, 2015.

Disertacija je izrađena u Institutu za medicinska istraživanja i medicinu rada u Zagrebu te u Coronel Institute of Occupational Health Academic Medical Center Amsterdam.

Voditelj rada: prim. dr. sc. Jelena Macan, dr. med., zn. savjet.

Mojoj mentorici, prim. dr. sc. Jeleni Macan, dr. med., zn. savjet., želim izraziti najveću zahvalnost za strpljenje, nesebičnu pomoć i savjete u formiranju istraživačkog načina razmišljanja. Uvijek je znala izvući me iz stranputice u šumi podataka.

Od srca zahvaljujem:

dr. sc. Davorki Breljak, zn. savjet., za savjete i pomoć pri metodološkoj izradi vezanoj za genotipizaciju FLG i što mi je, puna entuzijazma, rasvijetlila mnoge nepoznanice molekularne biologije.

prof. dr. sc. Ireni Colić-Barić i njezinim suradnicima s Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu za pomoć u izradi prehrambenog upitnika i konstruktivnim savjetima za analizu dobivenih podataka iz FFQ-a.

dr. sc. Vedi Varnai, dr. med., v. zn. sur., za iznimnu pomoć u zahtjevnoj statističkoj obradi, i Jeleni Kovačić, mag. mat., koja mi je pomogla demistificirati statistiku.

dr. sc. Sanji Kezić, dipl. ing. kem., sa Coronel Institute of Occupational Health Academic Medical Centre Amsterdam za suradnju u genotipizaciji mutacija FLG u istraživanoj populaciji.

Cijeloj ekipi iz Jedinice za medicinu rada i okoliša Instituta za medicinska istraživanja i medicinu rada, koja je sudjelovala u sakupljanju podataka i obradi ispitanika, analizi sakupljenih uzoraka i upisivanju prikupljenih podataka.

Svojoj obitelji na podršci i razumijevanju.

SADRŽAJ

1. UVOD

1.1. Atopijske bolesti.....	1
1.2. Epidemiologija atopijskih bolesti.....	4
1.2.1. Obiteljska anamneza i atopijske bolesti	5
1.2.2. Spolne razlike u učestalosti atopijskih bolesti.....	6
1.3. Etiologija atopijskih bolesti.....	6
1.3.1. Gen za filagrin	7
1.3.2. Higijenska teorija i atopijske bolesti	12
1.3.3. Ekološka teorija i atopijske bolesti.....	12
1.3.4. Čimbenici načina života i atopijske bolesti	13
1.3.4.1. Način grijanja stanova	13
1.3.4.2. Kontakt sa životinjama	14
1.3.4.3. Pušenje.....	15
1.3.4.4. Tjelesna aktivnost	15
1.3.4.5. Prehrana	16
1.3.4.5.1. Nezasićene masne kiseline: ω -6 vs. ω -3	19
1.3.4.5.2. Elektroliti: natrij i magnezij	20
1.3.4.5.3. Antioksidansi	20

2. HIPOTEZA..... 24

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA..... 24

4. ISPITANICI I METODE ISTRAŽIVANJA 25

4.1. Ispitanici.....	25
4.2. Metode istraživanja	29
4.2.1. Upitnik o zdravstvenom stanju i načinu života	29
4.2.2. Prehrambeni upitnik	31
4.2.2.1. Ponovljivost prehrambenog upitnika.....	33
4.2.3. Vađenje venozne krvi	34
4.2.4. Alergološko kožno testiranje metodom uboda	34
4.2.5. Ispitivanje ventilacijske funkcije pluća i test bronhodilatatorom.....	34
4.2.6. Mjerenje koncentracije ukupnih IgE protutijela u serumu	35
4.2.7. Uzorkovanje uzoraka i izdvajanje DNA iz obrisaka bukalne sluznice	35
4.2.8. Genotipizacija polimorfizama filagrina.....	36

4.2.9. Statističke metode.....	41
4.2.9.1. Gen za filagrin	42
5. REZULTATI	44
5.1. Atopija i atopijske bolesti među mladom odraslom populacijom.....	44
5.1.1. Preosjetljivost na uobičajene inhalacijske alergene kod mlade odrasle populacije.....	46
5.2. Plućna funkcija i atopijske bolesti.....	58
5.2.1 Bronhodilatatorni test i atopijske bolesti	60
5.3. Nasljeđe i atopijske bolesti.....	62
5.3.1. Obiteljska alergološka anamneza i atopijske bolesti	62
5.3.1.1. Obiteljska anamneza peludne hunjavice i atopijske bolesti	62
5.3.1.2. Obiteljska anamneza astme i atopijske bolesti	63
5.3.1.3. Obiteljska anamneza kožne alergije i atopijske bolesti	65
5.3.2. Genski polimorfizmi filagrina i atopijske bolesti.....	67
5.4. Kontakt sa životinjama u djetinjstvu i atopijske bolesti.....	70
5.4.1. Kontakt sa psom u djetinjstvu i atopijske bolesti	70
5.4.2. Kontakt s mačkom u djetinjstvu i atopijske bolesti.....	72
5.4.3. Kontakt s glodavcem u djetinjstvu i atopijske bolesti	74
5.4.4. Kontakt s pticom u djetinjstvu i atopijske bolesti	76
5.4.5. Kontakt s domaćim životinjama u djetinjstvu i atopijske bolesti.....	78
5.5. Grijanje i atopijske bolesti.....	80
5.6. Pušenje i atopijske bolesti	82
5.6.1. Aktivno pušenje i atopijske bolesti.....	82
5.6.2. Pasivno pušenje i atopijske bolesti	84
5.7. Utjecaj tjelesne aktivnosti i tjelesne mase na atopiju i atopijske bolesti.....	85
5.7.1. Tjelesna aktivnost i atopijske bolesti.....	85
5.7.2. Sedentarni način života i atopijske bolesti	88
5.7.3. Tjelesna masa i atopijske bolesti	92
5.8. Nezavisni čimbenici rizika za atopijske markere i bolesti	97
5.9. Prehrana.....	106
5.9.1. Ponovljivost prehranbenog upitnika	106
5.9.2. Prehrana i atopijske bolesti	107
5.9.3. Dosoljavanje i atopijske bolesti.....	119

6. RASPRAVA	121
6.1. Atopija i atopijske bolesti među mladom odraslom populacijom u Hrvatskoj	121
6.2. Spolne razlike kod atopije i atopijskih bolesti.....	124
6.3. Preosjetljivost na uobičajene inhalacijske alergene u mladoj odrasloj populaciji	126
6.4. Plućna funkcija i atopijske bolesti.....	130
6.5. Međudjelovanje nasljeđa i okoliša kod atopijskih bolesti.....	131
6.5.1. Obiteljska anamneza i atopijske bolesti	131
6.5.2. Polimorfizmi <i>FLG</i> i atopijske bolesti	135
6.5.3. Gradski i seoski način života i atopijske bolesti.....	140
6.5.3.1. Grijanje i atopijske bolesti	142
6.5.4. Kontakt sa životinjama i atopijske bolesti.....	144
6.5.4.1. Kontakt sa psom u djetinjstvu i atopijske bolesti	144
6.5.4.2. Kontakt s mačkom u djetinjstvu i atopijske bolesti	145
6.5.4.3. Kontakt s glodavcem u djetinjstvu i atopijske bolesti	147
6.5.4.4. Kontakt s pticom u djetinjstvu i atopijske bolesti.....	148
6.5.4.5. Kontakt s domaćim životinjama u djetinjstvu i atopijske bolesti	149
6.5.5. Pušenje i atopijske bolesti	151
6.5.5.1. Aktivno pušenje i atopijske bolesti.....	151
6.5.5.2. Pasivno pušenje i atopijske bolesti	153
6.5.6. Utjecaj tjelesne aktivnosti i tjelesne mase na atopiju i atopijske bolesti	154
6.5.6.1. Tjelesna aktivnost i atopijske bolesti	154
6.5.6.2. Tjelesna masa i atopijske bolesti	158
6.5.7. Prehrana.....	163
6.5.7.1. Ponovljivost prehrambenog upitnika	163
6.5.7.2. Prehrana i atopijske bolesti	166
6.5.7.2.1. Povezanost natrija u prehrani s atopijom i atopijskim bolestima	172
7. ZAKLJUČCI	174
8. KRATKI SADRŽAJ	178
9. SUMMARY	179

10. POPIS LITERATURE	180
11. ŽIVOTOPIS	209
PRILOG 1. Upitnik o zdravstvenom stanju i načinu života	211
PRILOG 2. Prehrambeni upitnik	222
PRILOG 3. Objavljeni radovi vezani uz temu disertacije	226

POPIS OZNAKA i KRATICA

AA - atopijska astma

AD - atopijski dermatitis

AR - atopijski rinitis

BMI - indeks tjelesne mase; engl. *body mass index*

BT - bronhodilatatorni test

CD14 - engl. *cluster of differentiation 14*

Cu - bakar

DNK - deoksiribonukleinska kiselina

DNA - engl. *deoxiribonucleic acid*

ECHRS I - engl. *European Community Respiratory Health Survey I*

ESPAD - engl. *European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs*

Fe - željezo

FEV₁ - forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi

FFQ - engl. *Food Frequency Questionnaire*

FLG - filagrin

FLG - gen koji kodira filagrin

FVC - forsirani vitalni kapacitet

GPx - glutation peroksidaza

GSTM1 - engl. *glutathione s-transferase M1*

GSTP1 - engl. *glutathione s-transferase P1*

IL - interleukin

INF - interferon

ISAAC - engl. *International Study of Asthma and Allergy in Childhood*

LT - leukotrien

MEF_{50%} - maksimalni ekspiratorni protok zraka pri 50% FVC-a

Mg - magnezij

Mn - mangan

Na - natrija

NFκB - engl. *nuclear factor κB*

NKT - eng. *natural killer T lymphocyte*

NMF - engl. *natural moisturizing factor*

NOD - engl. *nucleotid binding oligomerization domain*

PG - prostaglandin

ROS - engl. *reactive oxygen species*

SOD - superoksid dismutaza

SPT - engl. *skin prick test*

SZO - Svjetska zdravstvena organizacija

TLR - engl. *toll- like receptor*

TNF - engl. *tumor necrosis factor*

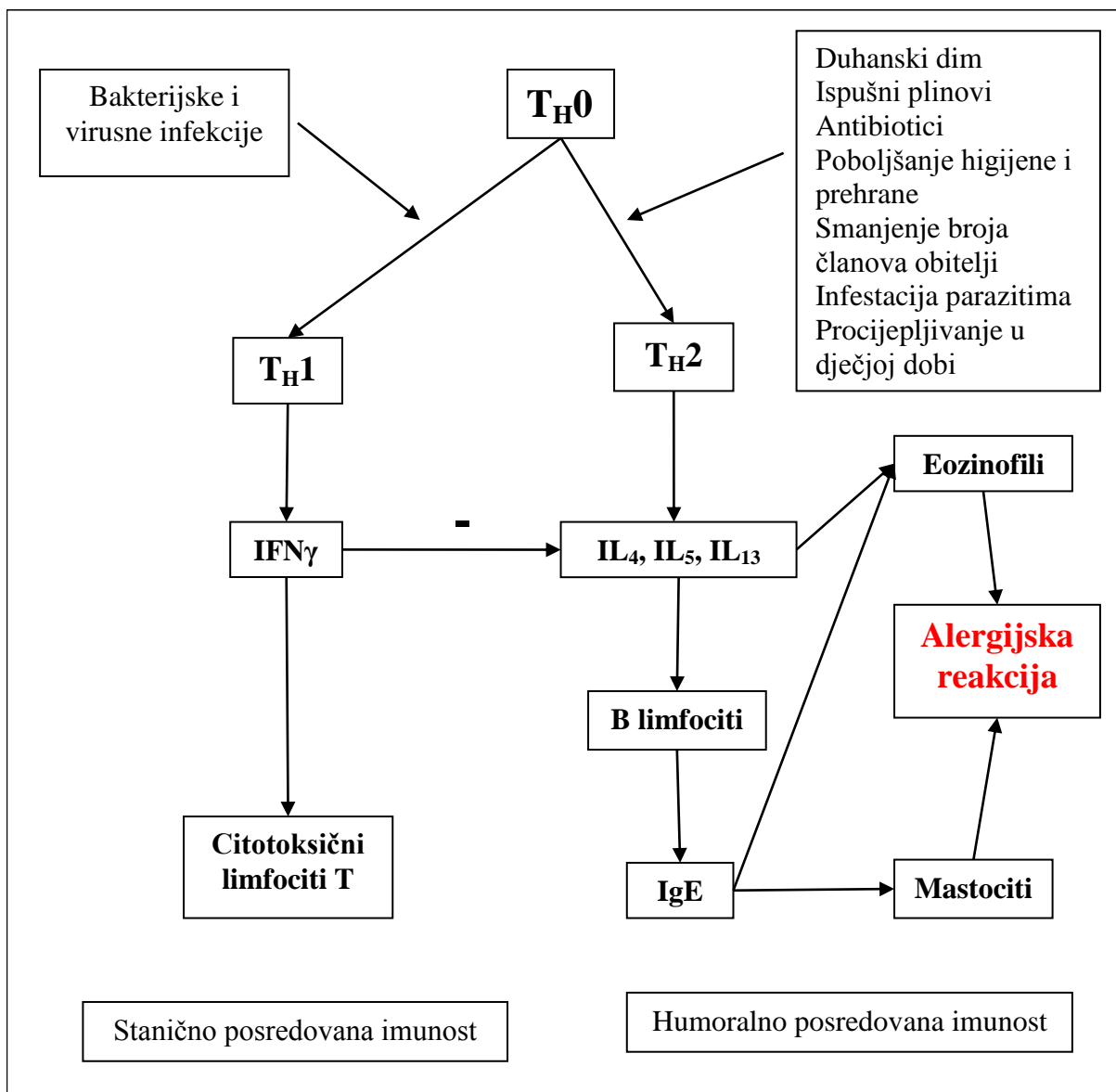
TSLP - engl. *thymic stromal lymphopoietin*

Zn - cink

1. UVOD

1.1. Atopijske bolesti

Atopijske bolesti dišnog sustava i kože poput astme, rinitisa i atopijskog dermatitisa definiraju se kao poremećaji koji su se razvili zbog naslijeđene sklonosti organizma da stvara IgE protutijela kao odgovor na niske doze alergena koje se uobičajno pojavljuju u okolišu.¹ Atopija kao pojam označava stanje prisutnosti atopijskih markera kao što su povišene koncentracije specifičnih IgE protutijela i preosjetljivost na uobičajene inhalacijske alergene, što se utvrđuje kožnim ubodnim testom (SPT, engl. *skin prick test*).¹ Atopijske bolesti posredovane su T_H2 imunološkim odgovorom odnosno prevagom T_H2 subpopulacije T pomoćničkih limfocita nad T_H1 subpopulacijom T pomoćničkih limfocita. T_H2 subpopulacija limfocita proizvodi citokine tj. interleukine (IL) IL₄, IL₁₃ i IL₅ koji potiču B limfocite na sintezu imunoglobulina E.² T_H1 limfociti primarno proizvode interferon gama (INF- γ) i IL₂ i potiču stanično posredovanu imunološku reakciju te imaju važnu ulogu u borbi protiv virusnih bolesti, bakterijskih bolesti, kasne alergijske reakcije posredovane stanicama i borbi protiv malignih stanica, a lučenjem citokina INF- γ suprimiraju T_H2 imunološki odgovor tj. inhibiraju B limfocite da luče IgE protutijela.^{2,3} Usmjerenje naivnih pomoćničkih limfocita T_H0 prema T_H1 ili T_H2 dominirajućoj imunosti pojavljuje se već u prenatalnom razdoblju kada prevladava T_H2 imunost jer bi *in utero* prevaga T_H1 imunosti dovela do odbacivanja ploda. U ranoj dječjoj dobi, virusnim infekcijama potiče se T_H1 imunološki odgovor, dok infestacija parazitarnim bolestima promiče T_H2 imunološki odgovor, a dokazano je da crijevni paraziti imaju antigene slične alergenima prašinskih grinja, dlake mačke i plijesni.⁴ Poboljšanje higijene i prehrane, prekomjerna upotreba antibiotika, smanjenje broja članova obitelji i time prenosivih zaraznih bolesti te obvezno procijepljivanje dovelo je do smanjene pojavnosti zaraznih bolesti u ranoj dječjoj dobi i doprinjelo supresiji razvoja T_H1 imunološkog odgovora i prevagi T_H2 imunološkog odgovora što čini podlogu za razvoj atopijske dijateze (Slika 1.).²



Slika 1. Usmjerenje naivnih T pomoćničkih limfocita ovisno o poticaju različitih čimbenika. Legenda: „-“ inhibira sintezu.

Atopijski rinitis (AR) definiran je kao upalna reakcija nosne sluznice kod osoba s atopijom koja se javlja nakon dodira s alergenima iz okoline. Simptomi AR su svrbež, kihanje, nosna opstrukcija i hipersekrecija, a mogu se pojaviti i crvenilo nosa, podražajni kašalj, grebanje u grlu te znakovi konjunktivitisa poput peckanja i suzenja očiju.^{1,5} Rinokonjunktivitis je najčešće prisutan kao klinička manifestacija preosjetljivosti na alergene peludi, tj. peludne hunjavice ili polenoze.

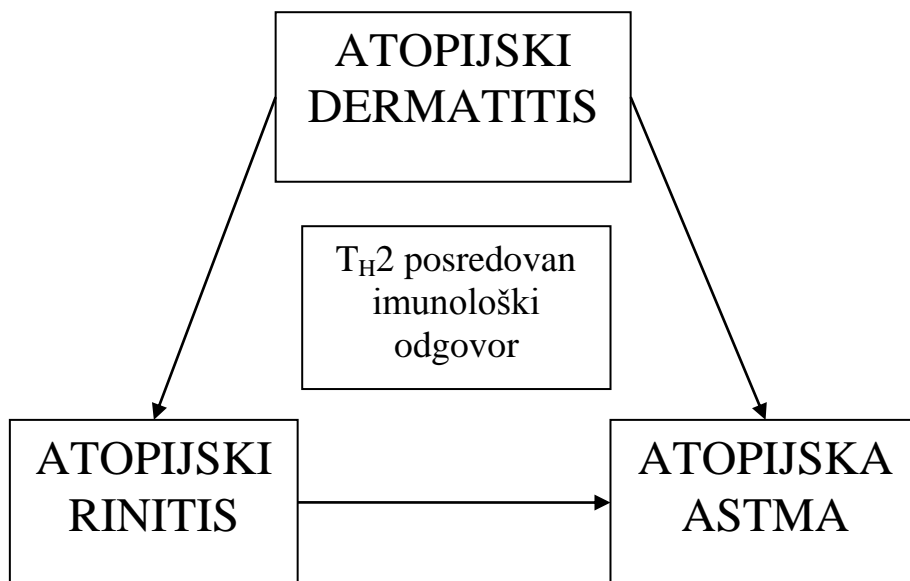
Atopijska astma (AA) označava kroničnu upalu donjih dišnih puteva kod osoba s atopijom, obilježenu s reverzibilnom bronhalnom opstrukcijom prilikom izloženosti alergenima, a

ispoljava se recidivirajućim iznenadnim napadajima suhog kašlja, sipljenja, zaduhe i pritiskom u prsnom košu.^{1,6,7}

Atopijski dermatitis (AD) definiran je kao kronična upalna bolest kože kod osoba s atopijom obilježena jakim svrbežom, crvenilom, uz posljedičnu pojavu ekcema, ekzorijacija i lihenifikacije. Simptomi AD razlikuju se s obzirom na dob. U dobi od 4 do 6 mjeseci javljaju se crvene erupcije najčešće na koži lica koje vlaže i svrbe, a regresiraju u dobi od 3 do 5 godina. Ako bolest i dalje perzistira, u dječjoj dobi javlja se ekcem najčešće u kožnim naborima laktova i koljena uz jak svrbež. U odrasloj dobi javlja se ekcem na fleksornim stranama ekstremiteta, licu i vratu uz svrbež koji u kroničnoj formi dovode do proliferacije epidermalnih stanica s posljedičnim zadebljanjem i pigmentacijom kože.⁸

„Atopijski marš“ je pojam koji označava progresiju atopijskih poremećaja od AD koji je najčešća klinička manifestacija atopije u ranom djetinstvu, do AR i AA (Slika 2.).⁹ Poznati rizični čimbenici progresije „atopijskog marša“ iz AD u AR i AA su rana pojava AD, IgE senzibilizacija na inhalacijske alergene i težina kliničke slike AD.¹⁰ Pojam „atopijskog marša“ podržavaju mnoge presječne i longitudinalne studije.^{10,11} U objavljenoj literaturi pojava AR kod osoba s AD varira od 27%¹² do 75%¹³, dok za AA postoji još veća varijacija u incidenciji od 17%¹² do 50%.¹³ Uz to brojna istraživanja ukazuju da je alergijski rinitis sam za sebe rizični čimbenik za pojavu astme te može prethoditi razvoju astme u „atopijskom maršu“. Prevalencija astme kod bolesnika s rinitisom jako varira te postoje dokazi da se kreće čak do 80%.¹⁰ Okolišna i genetska istraživanja pokazuju da bi defekt u integritetu epidermalne barijere doprinjeo razvoju AD i „atopijskog marša“. Disfunkcija epidermalne barijere može biti uzrokovana ponavljajućom senzibilizacijom kože alergenima ili genetski uvjetovanom defektu u samoj izgradnji epidermisa. U oba slučaja disfunkcija epidermalne barijere može dovesti do fenotipa AD, sistemske senzibilizacije i povećanog rizika od alergijskih poremećaja dišnog sustava.^{14,15} Keratinociti kod osoba s AD imaju oštećen odgovor na okolišne triggere te mogu proizvoditi jedinstveni profil citokina poput IL₁₃, TSLP (engl. *thymic stromal lymphopoietin*) i kemokine koji potiču predominaciju T_{H2} imunološkog odgovora.¹⁶ Uz navedeno, kolonizacija bakterijom *Staphylococcus aureus* koja je prisutna u 90% bolesnika s AD, proizvodi superantigene koji dodatno stimuliraju keratinocite na proizvodnju TSLP, što rezultira pretjeranim T_{H2} imunološkim odgovorom čime se pogoršava klinička slika AD i potiče sistemski T_{H2} odgovor i razvoj dišnih alergijskih bolesti.¹⁰

ATOPIJSKI MARŠ



Slika 2. „Atopijski marš” je pojam koji označava progresiju atopijskih poremećaja od atopijskog dermatitisa do atopijskih respiratornih bolesti i posredovan je sistemskim razvojem T_H2 imunološkog odgovora. Rinitis može predstavljati samostalan rizik za pojavu astme te često prethodi astmi u „atopijskom maršu”.

1.2. Epidemiologija atopijskih bolesti

Mnoga istraživanja provedena od 1960. do danas uočila su porast učestalosti atopijskih bolesti ponajviše među djecom i adolescentima, a ova pojava osobito je izražena u razvijenim zemljama.¹⁷ S druge strane postoje naznake da je unazad dvadesetak godina u pojedinim dijelovima razvijenih zemalja došlo do platoa u prevalenciji atopije i astme kod djece i odraslih.¹⁸ Rezultati svjetske studije o učestalosti atopijskih bolesti koja je provedena ISAAC-ovim upitnikom (engl. *International Study of Asthma and Allergy in Childhood*)¹⁹ kod adolescenata u dobi od 13-14 godina u 56 zemalja svijeta pokazuje velike varijacije u prevalenciji atopijskih bolesti²⁰ i trend porasta prevalencije atopijskih bolesti.^{21,22} Uz to postoji velika varijabilnost u učestalosti astme, rinokonjunktivitisa i ekcema koji se pojavljuju između zemljopisnih regija i država te različitih regija unutar iste države i različitih regija unutar istog grada.²² U prvoj fazi ISAAC-ove studije objavljene 1998.g.²⁰ učestalost astme u

svijetu je bila 13,9% s varijacijom prevalencije među zemljama od 1,6 do 36,8%. Treća faza ISAAC-ove studije provedena nakon 5-7 godina pokazala je blaži porast učestalosti astme na 14,1% s rasponom od 5,2% do 31,2%.^{21,22} Učestalost alergijskog rinokonjunktivitisa u prvoj fazi ISAAC-ove studije je bila 13,5% (raspon 1,4-39,7%) te je porasla na 14,6% (raspon 4,5-45,1%). Učestalost ekcema se nije bitno promijenila u svijetu te je u prvoj studiji iznosila 7,4% (raspon 0,3-20,5%), a na kraju studije 7,3% (raspon 1,4-21,8%).^{20,21,22} Prema rezultatima ponovljene ISAAC-ove studije²² najveća učestalost simptoma astme u zadnjih 12 mjeseci je zabilježena u Sjevernoj Americi. Najveća učestalost simptoma rinokonjunktivitisa zabilježena je u Africi te Južnoj i Sjevernoj Americi, a najveća učestalost ekcema nađena je u Africi.^{21,22} Najniža učestalost simptoma astme, rinokonjunktivitisa i ekcema je zabilježena u pacifičnom dijelu Azije, istočnom Mediteranu, Indijskom subkontinentu te sjevernoj i istočnoj Europi.^{21,22}

U Hrvatskoj je, po ISAAC-ovoj metodologiji¹⁹, u djece školske dobi od 10-14 godine utvrđeno da je učestalost alergijskog rinitisa 11 do 18%, astme 5 do 23%, a AD 3 do 8%.^{23,24,25,26} Značajan porast učestalosti atopije utvrđen je u odrasloj hrvatskoj populaciji u zadnjih 15 godina prošlog stoljeća, što je naročito bilo izraženo u muškaraca, s porastom učestalosti atopije od 1,5 do 15% u ispitivanoj populaciji.²⁷

1.2.1 Obiteljska anamneza i atopijske bolesti

Uočeno je da pozitivna anamneza atopijskih bolesti kod roditelja povećava izgleda da će i dijete razviti atopijski poremećaj. Postojanje atopijskih bolesti unutar obitelji ukazuje da predisponirajuće čimbenike navedene pojave čine genetska podloga te zajednički okoliš kojemu su izloženi članovi obitelji.²⁸ Najveći rizik za razvoj npr. AR imaju osobe kod kojih su jedan ili oba roditelja imala AR, dok manji rizik imaju osobe s pozitivnom obiteljskom anamnezom astme ili AD. Slični obrasci rizika s obzirom na pozitivnu obiteljsku anamnezu atopijskih bolesti nađeni su za AA i AD.^{29,30} Smatra se da je od svih atopijskih bolesti, AD najviše nasljedan.³¹

Brojne studije navode da pozitivna anamneza atopijske bolesti kod majke predstavlja veći rizični faktor za atopijske poremećaje nego ako je otac imao atopijsku bolest.^{28,29,32,33,34,35}

Navedeno opažanje potkrijepljuju i genetske studije koje su uočile da pojedini polimorfizmi antioksidativnih gena koji kodiraju glutathion S transferaze (glutathion S-transferaze P1, glutathion S transferaze M1 i glutathion S transferaze T1), gena koji kodira beta lanac visoko specifičnog IgE receptora (FcεRI-β) te polimorfizam na alelu 11q13 i SPINK5 gen (engl.

Kazal-type serine protease inhibitor 5) mogu biti povezani s plućnom funkcijom, povišenim razinama specifičnih IgE protutijela i AD samo ako se naslijeđuju od majke.^{31,32} Uz to, istraživanja ukazuju da pojedine alelne varijante gena nasljeđene od majke imaju jači utjecaj u međudjelovanju gena i okolišnih čimbenika nego očevo nasljeđe.³² Uočeno je da bi atopija kod oca mogla biti povezana s nastankom senzibilizacije nakon 3. godine života³² i astme nakon 5. godine života.³⁵ dok atopija s majčine strane predstavlja rizik za stanje atopije i atopijskih bolesti već od najranijeg djetinjstva.³²

1.2.2. Spolne razlike u učestalosti atopijskih bolesti

Recentna istraživanja ukazuju da postoji spolna razlika u prevalenciji atopijskih bolesti u djetinjstvu, adolescenciji i odrasloj dobi.^{36,37,38} U dječjoj dobi atopijske bolesti dišnog sustava prevladavaju među populacijom muškog spola, dok je učestalost AD podjednaka u oba spola. Navedeno se objašnjava opažanjem da dječaci češće imaju izraženo stanje atopije (povišen specifični IgE ili pozitivan SPT), manje ekspiratorne protoke zraka pri određenom plućnom volumenu, veću hiperreaktivnost dišnih puteva i veću koncentraciju upalnih stanica u induciranom sputumu u usporedbi s djevojčicama, što ih čini podložnim za razvoj atopijskih bolesti dišnog sustava u djetinjstvu.^{28,36} Međutim, u ranoj odrasloj dobi, ženski spol predstavlja rizik za atopijske poremećaje te učestalost astme i AD postaje veća kod žena dok se učestalost AR izjednačava među spolovima.^{36,37,38} S obzirom na promjenu učestalosti atopijskih bolesti među spolovima nakon puberteta, smatra se da spolni hormoni imaju ključnu ulogu u prevagi atopijskih bolesti prema ženskom spolu.²⁸ Prema eksperimentalnim studijama, ženski spolni hormon, estrogen, potiče NKT (eng. *natural killer T*) limfocite na proizvodnju interferon gama (INF- γ), dok androgeni inhibiraju proizvodnju INF- γ .³⁶ Očekivalo bi se da INF- γ potiče T_H1 imunološki odgovor, međutim uočeno je da lokalna ekspresija INF- γ u dišnom sustavu potiče eozinofiliju i proizvodnju citokina koji sudjeluju u T_H2 imunolškom odgovoru (IL₅ i IL₁₃).³⁹ Uz navedeno, većem riziku od atopijskih bolesti u odrasloj ženskoj populaciji doprinose i veće koncentracije NKT limfocita kod žena nego kod muškaraca. Estrogen još promiče aktivaciju i sprečava apoptozu B limfocita, što objašnjava veću incidenciju autoimunih i alergijskih bolesti kod odraslih žena.³⁶

1.3. Etiologija atopijskih bolesti

Uzrok atopijskih bolesti do danas nije u potpunosti razjašnjen, a smatra se da se radi o bolestima koje su uzrokovane interakcijom između višestrukih gena i okolišnih

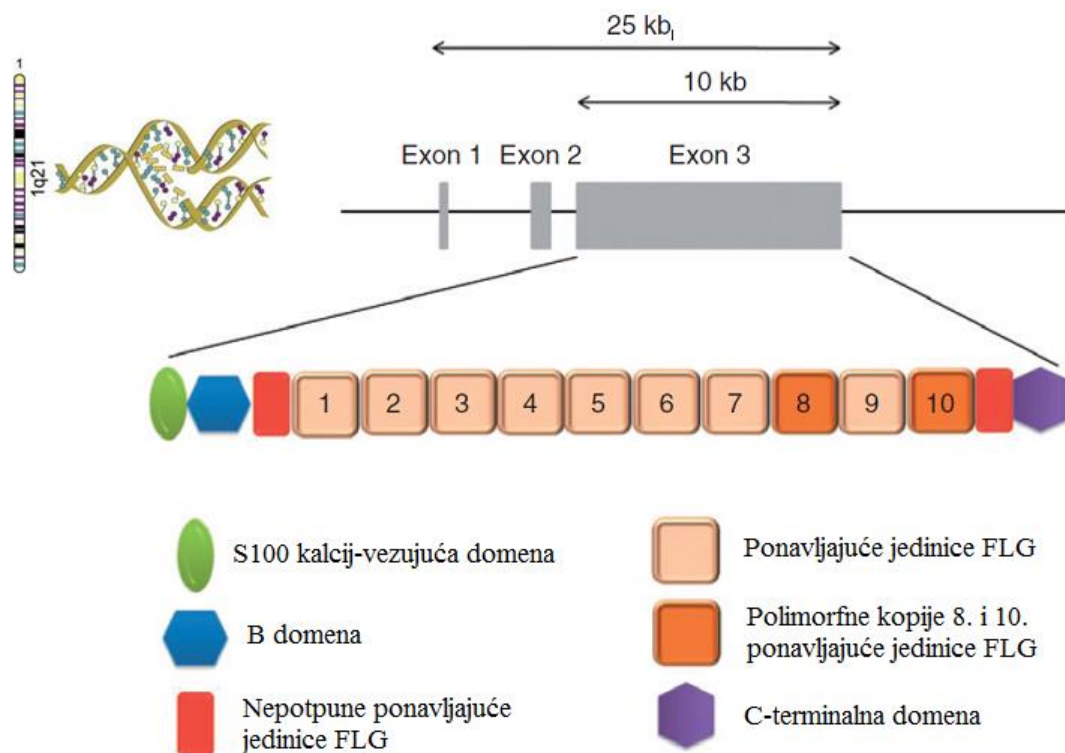
čimbenika.^{40,41,42} Dosad se zna da su atopijske bolesti češće u nekim obiteljima i da polimorfizam nekih gena može doprinjeti riziku nastanka atopijskih bolesti. Brojni geni koji se povezuju s nastankom atopijskih poremećaja sudjeluju u procesima nespecifične imunosti i imunoregulacije, diferencijacije i izvršne funkcije T_H2 limfocita te izgradnje i funkcije epidermisa i mukoze.⁴³ Međutim, strmoglavi porast učestalosti atopijskih bolesti u zadnjih nekoliko desetljeća⁴⁴ se ne može objasniti samo genetskim faktorima jer je to prekratko razdoblje koje bi dovelo do većih promjena u ljudskom genomu, već se u obzir trebaju uzeti okolišni čimbenici koji su se unazad nekoliko desetljeća nedvojbeno promijenili.⁴⁵ U prilog tome pokazuje i izrazita nejednakost u učestalosti astme kod genetski sličnih osoba, tj. u populaciji s istom etničkom pozadinom, ali različitim okolišnim faktorima.^{46,47,48} U radu Wong i Chow (2008)⁴⁸ prikazana je veća učestalost atopijskih poremećaja u gradskim sredinama u usporedbi s ruralnim regijama, a rezultati migracijskih studija prikazuju porast učestalosti atopijskih bolesti etničkih skupina koje su migrirale iz područja niske prevalencije tih poremećaja u područje s višom prevalencijom, što upućuje na važnost okolišnih faktora u ispoljavanju atopijskih bolesti.^{46,47} Smatra se da postoje mnogobrojni okolišni čimbenici koji u međudjelovanju s genetskim faktorima mogu biti uključeni u nastanak atopijskih bolesti kao što su pušenje, onečišćenje zraka, prehrana, izloženost infektivnim agensima, izloženost alergenima, držanje kućnih ljubimaca, vlažnost zraka i profesionalna izloženost kemikalijama.⁴⁵ Postoje brojne studije o međudjelovanju genetske podloge i čimbenika okoliša u nastanku atopijskih bolesti.^{45,49,50,51,52,53} Međutim, s obzirom na veliki broj čimbenika okoliša i još veći broj gena uključenih u regulaciji atopijskih bolesti, rezultati nisu jednoznačni, te su potrebne dodatne studije kako bi se što više definirali okolišni čimbenici i temeljni mehanizmi gensko-okolišnog međudjelovanja koji su povezani s fenotipom atopijskih bolesti.⁴⁵ Istraživanje učinka gensko-okolišnog međudjelovanja u nastanku atopijskih bolesti je ključno za buduće preventivne strategije s ciljem prevencije atopijskih bolesti i zaustavljanja „atopijskog marša“.⁵⁴

1.3.1. Gen za filagrin

Gen za koji je dosada utvrđena najčvršća povezanost s nastankom atopijskih poremećaja, ponajprije AD, je gen koji kodira protein filagrin, čija je funkcija održavanje strukture i hidracije epidermisa.⁵⁵ Filagrin (akronim za engl. *filament-aggregation protein*) omogućuje agregaciju keratinskih filamenata čime je odgovoran za pravilno formiranje rožnatog sloja kože (*stratum corneum*),⁵⁶ a razgradnjom molekule filagrina nastaju hidrofilne aminokiseline,

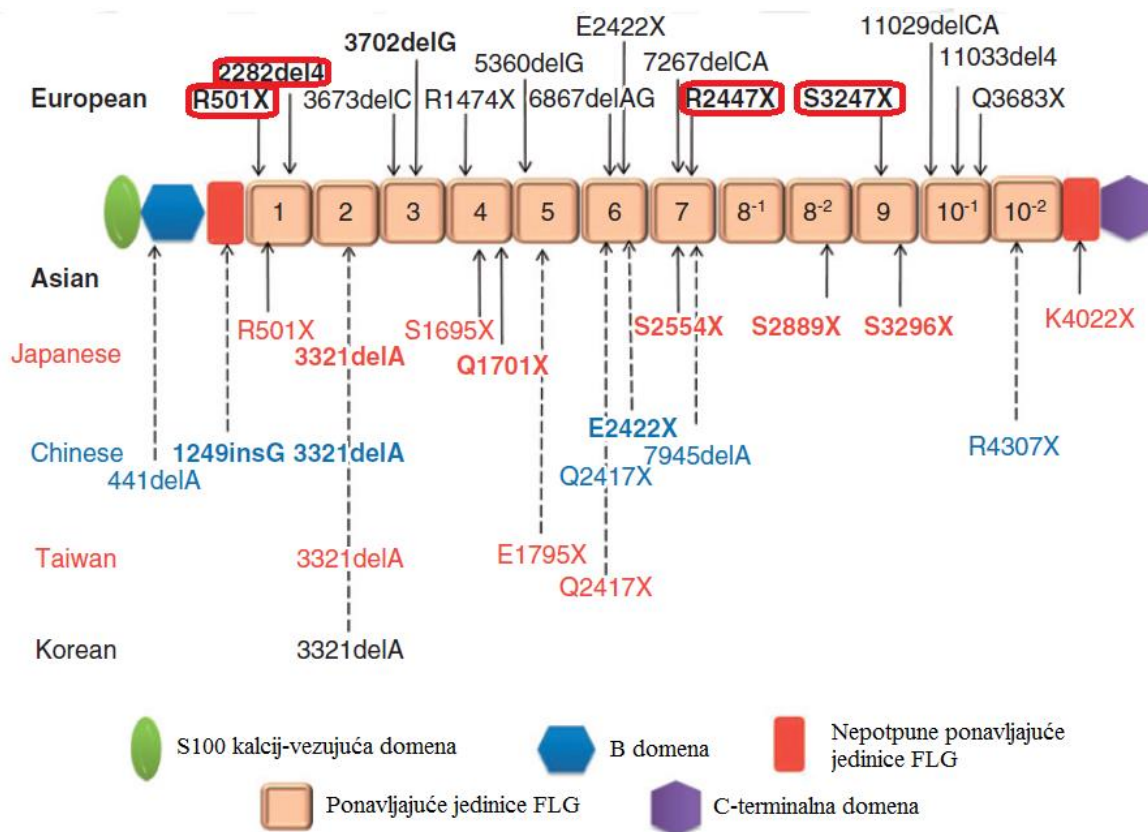
urokanska kiselina, pirolidon karboksilna kiselina te alanin,⁵⁷ koji čine glavni sastojak prirodnog čimbenika zadržavanja vlage (engl. *natural moisturizing factor*, NMF) i time sudjeluju u prevenciji dehidracije kože.^{54,58} Na taj način filagrin igra ulogu u regulaciji propusnosti kože za vodu i vanjske čestice poput alergena i haptena.⁵⁷ Gen za filagrin (*FLG*) se nalazi u sklopu kompleksa epidermalne diferencijacije na kromosomu 1q21,⁵⁹ skupini od 30 gena uključenih u terminalnu diferencijaciju keratinocita.⁶⁰ Inicijalno *FLG* kodira inaktivni prekursor profilagrin, kompleksnu visoko fosforiliranu i histidinom bogatu polipeptidnu molekulu veličine oko 500 kDa, koji je glavni sastojak keratohijalinskih F granula u granularnom sloju epidermisa. Posttranslacijskom modifikacijom dolazi do cijepanja profilagrina u 10 do 12 homolognih molekula filagrina, svaka veličine oko 35kDa, koji se defosforiliraju i time omogućuju agregaciju keratinskih filamenata (Slika 3.).^{57,61} „Null” mutacije *FLG* uzrokuju potpuni gubitak funkcije gena te su prisutne u 10% populacije bijele rase zapadne Europe i Sjeverne Amerike⁶³ od čega su najčešće mutacije R501X i 2282del4.⁶⁴ Navedene mutacije obuhvaćaju više od 80% svih mutacija *FLG* u populaciji bijele rase zapadne Europe, a ako se još pridodaju mutacije R2247X i S3247X, pokriva se gotovo 95% mutacija *FLG*.^{54,65} Sveukupno je dosad izolirano 40-tak različitih „null” mutacija *FLG*, međutim udio svake pojedine mutacije varira među raznim svjetskim populacijama (Slika 4).⁶⁶ Nedostatak formiranja filagrina prvenstveno je predisponirajući faktor u razvoju nekih kroničnih bolesti kože kao što su vulgarna ihtioza,⁶⁷ kontaktni iritativni dermatitis^{68,69} i AD.⁷⁰ Neke epidemiološke studije ukazuju da su „null” mutacije *FLG* povezane s razvojem senzibilizacije na uobičajene inhalacijske alergene,^{63,71,72,73} alergijskog rinitisa,^{71,72} alergije na kikiriki⁶⁵ te pojavom i težinom kliničke slike astme (Slika 5.).^{54,74,75,76,77} U bronhalnoj sluznici nije dokazana ekspresija *FLG*,⁷⁹ dok postoje dokazi da je filagrin sastavni dio oralne i nazalne sluznice^{80,81} čime se objašnjava povezanost „null” mutacija *FLG* s razvojem rinitisa neovisno o prisutnosti AD i razvoja astme uz AD.^{71,72} Postoji teorija da je astma u osoba s AD sekundarna zbog sistemske senzibilizacije koja se pojavljuje nakon pojačanog unosa alergena kroz poremećenu kožnu barijeru.⁴³ Eksperimentalna studija je pokazala da disfunkcija kožne barijere ne dovodi samo do povećane senzibilizacije putem kože, već da može uzrokovati i sistemski alergijski odgovor kao što je povišenje razina IgE protutijela i hiperreaktivnost dišnih puteva.⁸² Na temelju navedenog može se zaključiti da „null” mutacije *FLG* predstavljaju značajan rizik od atopijskih poremećaja i „atopijskog marša”, ali s različitim omjerom izgleda za svaki pojedini atopijski fenotip.^{54,83} Dosad je objavljeno nekoliko istraživanja o međudjelovanju polimorfizma *FLG* s čimbenicima okoliša. Istraživanja

provedena u Danskoj, Ujedinjenom Kraljevstvu i Nizozemskoj pokazuju da držanje mačke za kućnog ljubimca u ranom djetinjstvu značajno povećava rizik od AD kod osoba s „null” mutacijama *FLG*, dok držanje psa nema rizični efekt.^{72,84} Gensko-okolišno istraživanje u Njemačkoj ukazuje da djeca s „null” mutacijama *FLG* imaju značajno veći rizik od AD ako imaju starijeg brata ili sestru, dok se rizik od AD kod takve djece smanjuje pohađanjem jaslica.⁸⁵ S obzirom da varijacije *FLG* mogu modificirati utjecaj okolišnih čimbenika na nastanak atopijskih bolesti, potrebno je u budućim istraživanjima razjasniti kako okolišni čimbenici utječu na razvoj atopijskih bolesti s obzirom na filagrinski genotip.⁵⁴



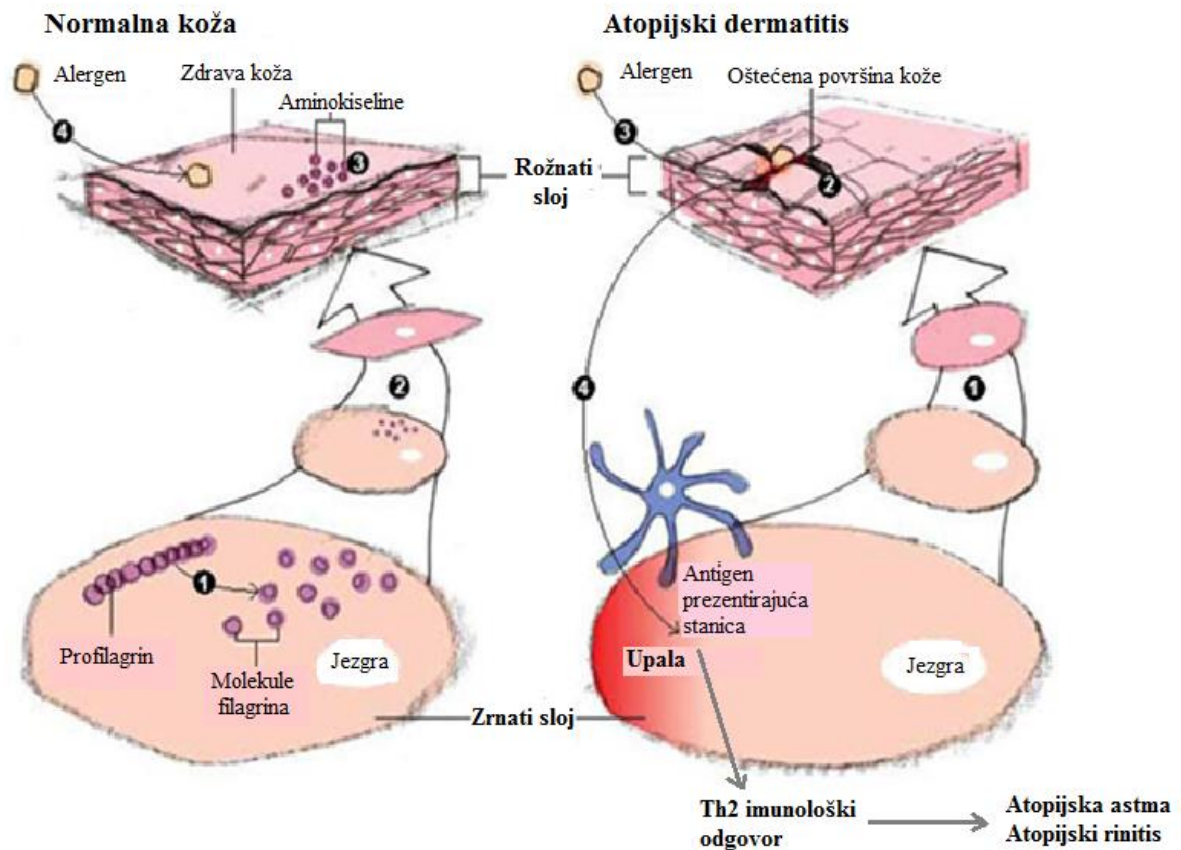
Modificirano prema izvoru: Osawa i sur. (2011)⁶² i Barnes (2009)³¹

Slika 3. *FLG* gen lociran je na 1. kromosomu unutar epidermalnog kompleksa diferencijacije te se sastoji od tri eksona i dva introna. Ekson 1 (15 pb) sadrži 5' netranslacijsku (UTR) sekvencu, ekson 2 (159 pb) sadrži translacijski početni kodon, a ekson 3 sadrži S100 kalcij-vezujuću domenu, dvije nepotpune ponavljajuće jedinice filagrina između kojih se nalazi 10 ponavljajućih jedinica filagrina te na kraju sadrži C-terminalnu domenu (3' UTR). Postoje polimorfne varijacije u broju ponavljajućih filagrinskih jedinica pa pojedine osobe mogu imati udvostručenu 8. i/ili 10. ponavljajuću jedinicu filagrina.



Modificirano prema izvoru: Osawa i sur. (2011)⁶²

Slika 4. Objavljene mutacije *FLG* u istraživanjima među različitim populacijskim skupinama. Većina mutacija su rijetke, ali nađene su mutacije koje se češće pojavljuju u određenim populacijama (boldano). Mutacije *FLG* u Europi i Aziji se razlikuju. Samo su dvije mutacije (R501X i E2422X) nađene i u Europskoj i Azijskoj populaciji. Mutacije *FLG* su raspoređene duž cijele sekvence profilagrina, a mutacija K4022X je najdistalnije smještena u području nepotpune ponavljajuće filagrinske jedinice uz C- terminalni kraj. Dvostruke kopije 8. i 10. ponavljajuće jedinice filagrina prezentirane su kao 8⁻¹, 8⁻², 10⁻¹ i 10⁻². Crveno zaokružene su mutacije *FLG* istraživane u hrvatskoj populaciji u ovoj studiji.



Modificirano prema izvoru: McLean (2011)⁷⁸

Slika 5. Normalna koža (lijevo): U zrnatom sloju normalne kože, velika molekula profilagrina se defosforilira i enzimatski cijepa na 10-12 pojedinačnih molekula filagrina (1). Kako stanice putuju prema površini kože postaju plosnate radi agregacije keratinskih struktura uz pomoć molekula filagrina (2). U rožnatom sloju filagrin se razgradi u aminokiseline koje su esencijalne za održavanje vlage u površinskim slojevima kože (3). Neoštećena kožna barijera sprječava prodor alergena, patogena (bakterija i virusa) i kemijskih iritansa u tijelo (4).

Atopijski dermatitis (desno): Mutacija *FLG* znatno smanjuje količinu ili uzrokuje potpuni gubitak proteina filagrina u koži (1), što uzrokuje oštećenje kožne barijere (2) i izlaže unutarnje slojeve kože alergenima (3). Kada strane čestice poput alergena prodru kroz oštećenu kožnu barijeru aktiviraju antigen prezentirajuće stanice imunološkog sustava (Langerhansove stanice i dendritične stanice) što uzrokuje upalnu reakciju kože te potiče T_H2 imunološki odgovor i nastanak „atopijskog marša” (4).

1.3.2. Higijenska teorija i atopijske bolesti

Higijenska teorija objašnjava pojavu povećanja učestalosti atopijskih bolesti smanjenim izlaganjem mikrobima i alergenima u djetinjstvu. Smanjeno izlaganje prljavštini, korištenje antibiotika, procjepljivanje dovodi do preusmjerenja imunološkog sustava prema dominaciji T_{H2} i alergijskog odgovora na inače bezazlene alergene.⁸⁶ Ova higijenska teorija o uzroku nastanka atopijskih poremećaja dobiva na značenju kada se poveže s genetskim studijama.⁸⁷ U ruralnom okolišu nađene su visoke razine mikroba i alergena, a epidemiološka istraživanja su dokazala da ruralna područja imaju manju učestalost atopijskih bolesti.^{45,88,89} Uočeno je da ovisno o polimorfizmima gena koji kodiraju receptore za vezivanje dijelova mikroba (*Toll-like receptor* (TLR), *nucleotid binding oligomerization domain* (NOD-1 i NOD-2) i CD14), izloženost strukturalnim komponentama mikroba (endotoksin, muropeptidi) i životinjama u ruralnom okolišu modificira rizik od atopije i atopijskih bolesti.^{45,89} Objavljeno je da su među djecom koja su živjela na seoskim gospodarstvima, nosioci T alela na genu *TLR2/-16934* imali značajno manji rizik od astme, simptoma AR i atopije u usporedbi s osobama koje su imali AA alel.⁴⁵ S druge strane, kod djece koja su bila izložena visokim razinama endotoksina, varijanta gena *TLR4/+4434* bila je značajno povezana s atopijom, ali ne i s astmom i AR.⁴⁵ Varijanta gena *NOD1/-21596* imala je protektivni učinak od alergijskih bolesti kod djece sa seoskih gospodarstava.⁸⁹ Gen *CD14/2260* s C alelom bio je povezan sa smanjenim razinama IgE u serumu kod djece izložene stajskim životinjama, a T alel na genu *CD14/159* sa manjim rizikom od atopije i atopijskih bolesti kod osoba koje su bile izložene okolišu na seoskim gospodarstvima u djetinjstvu.⁴⁵

1.3.3. Ekološka teorija i atopijske bolesti

Ekološka teorija ukazuje da onečišćenje zraka koje je karakteristično za gradsko okruženje doprinosi nastanku atopije i atopijskih bolesti dišnog sustava.⁹⁰ Uz to u gradskom okruženju manjkaju čimbenici ruralne sredine tj. raznovrsnost alergena i mikroba koji prema higijenskoj teoriji imaju protektivni učinak od atopije i atopijskih bolesti. Epidemiološka istraživanja ukazuju da osobe koje žive u gradovima i uz prometnice gdje postoji visoka koncentracija ispušnih plinova imaju češće napadaje astme, lošiju plućnu funkciju, povećanu prevalenciju sipljenja, alergijskog rinitisa i senzibilizacije na uobičajene inhalacijske alergene.^{3,45,91} Sitne lebdeće čestice (čestice < 2,5 mikrona), ozon, dušikovi oksidi i sumporni dioksid su najprisutniji zagađivači zraka sa štetnim utjecajem na zdravlje. Pretpostavlja se da navedeni polutanti kroz mehanizme oksidativnog stresa ili epigenetskom modulacijom ekspresije gena

potiču nastanak atopijskih poremećaja.⁹¹ Uz to, sitne lebdeće čestice mogu biti potencijalni nosioci alergena te dovesti do ubrzanog razvoja alergijske reakcije.⁹² Gensko okolišne studije uočile su da rizičan utjecaj ozona na astmu i smanjenje plućne funkcije varira ovisno o prisutnosti određenih polimorfizma gena za antioksidativne enzime GSTM1 i GSTP1, (engl. *glutathione s-transferase M1* i *glutathione s-transferase P1*) i NQO1 (engl. *NAD(P)H quinone oxidoreductase*) te polimorfizma gena za citokin TNF (engl. *tumor necrosis factor*).^{45,93} Uočeno je da dvosatna vožnja bicikla tijekom izloženosti ljetnim ambijentalnim koncentracijama ozona uzrokuje veće smanjenje parametara plućne funkcije kod osoba koje su imale „null” genotip *GSTM1* i divlji tip (CC genotip) *NQO1*. U presječnoj studiji provedenoj u gradu Meksiku na populaciji s dugotrajnom visokom izloženosti ozonu, osobe s reduciranom aktivnosti NQO1 (TT genotip) imali su manji rizik od astme ako su istovremeno imali „null” polimorfizam *GSTM1*.^{45,93} Djeca s „null” polimorfizmom za *GSTM1* ili GSTP1 Val/Val genotipom imali su veće poteškoće disanja pri izloženosti ozonu nego ostala djeca.⁹³ Djeca s *TNF alfa-308* GG genotipom imali su smanjeni rizik od astme i sipljenja. Ovaj protektivni učinak bio je izraženiji među populacijama izloženim nižim razinama ozona. Uz to, protektivni učinak *TNF alfa-308* GG genotipa kod osoba izloženih višim koncentracijama ozona je bio umanjen ako su osobe imale „null” polimorfizam *GSTM1* i GSTP1 Ile/Ile genotip.⁴⁵

1.3.4. Čimbenici načina života i atopijske bolesti

1.3.4.1. Način grijanja stanova

Unutarnji okoliš je osobito bitan kod proučavanja atopijskih bolesti pogotovo u razvijenim zemljama gdje ljudi većinu vremena provode u zatvorenom prostoru te mogu biti izloženi toksičnim kemijskim spojevima poput dušikovih oksida i sitnih lebdećih čestica koje zagađuju zrak prilikom izgaranja plinovitih i krutih goriva u sustavima za grijanje. Uz to, sustavi grijanja mogu utjecati na toplinu i vlažnost zraka i modificirati razine alergena unutrašnjih prostora kao što su plijesni, prašinske grinje, dlake mačke i psa.⁹⁴ Smatra se da je povećana prevalencija atopije i atopijskih bolesti u industrijski razvijenim zemljama djelomično povezana s centralnim tipom grijanja u domaćinstvima. Centralno grijanje isušuje zrak unutarnjih prostora što dovodi do isušivanja kože i sluznice dišnog sustava pri čemu nastaje poremećaj hidrolipidnog omotača kože i mukocilijarnog sustava dišnih puteva. Navedeno uzrokuje neugodne manifestacije u vidu svrbeža kože i nosa, pojačanog sekreta sluzi iz dišnih puteva, crvenila, ljuskanja i hrapavosti kože, te pojačane iritabilnosti i osjetljivosti kože i

sluznice dišnog sustava na štetne agense poput alergena i iritansa. Navedeni simptomi postaju još izraženiji ako su koža i dišni sustav inače osjetljivi odnosno podložni atopijskim ili neatopijskim bolestima.^{95,96} Uz to, intenzivno i dugotrajno grijanje uz slabu mogućnost ventilacije stanova zbog modernog načina gradnje može stvarati tople i vlažne uvjete⁹⁷ što podržava rast grinja i mikroorganizama poput plijesni, povisujući razine alergena u unutrašnjem okolišu.⁹⁸ Ustanovljeno je da kod odraslih centralno grijanje 7 puta povećava rizik od razvoja preosjetljivosti na grinju *D. farinae* u odnosu na tradicionalne oblike grijanja.⁹⁷ S druge strane, u Poljskoj su među djecom u dobi od 12-16 godina nađene manje razine alergena grinja u madracima i tepisima u kućama koje su imale centralni tip grijanja u usporedbi s kućanstvima koja su se koristila tradicionalnim tipovima grijanja.⁹⁹ Međudjelovanje centralnog tipa grijanja i polimorfizma gena dosad nije proučavano.

1.3.4.2. Kontakt sa životinjama

Uobičajeno je mišljenje da držanje mačke za kućnog ljubimca može biti uzrok nastanka atopijskih bolesti.¹⁰⁰ Međutim, rezultati istraživanja o utjecaju držanja mačke na nastanak atopijskih bolesti su kontroverzni. Novije metaanalize ukazuju da kontakt s mačkom u ranom djetinjstvu ima protektivni učinak na razvoj senzibilizacije i atopijskih bolesti^{100,101} te da držanje mačke za kućnog ljubimca moguće povećava rizik od atopijskih bolesti kod osoba s pozitivnom obiteljskom anamnezom atopijskih bolesti.¹⁰² Što se tiče kontakta sa psom, istraživanja su homogenija i navode da držanje psa u djetinjstvu ne povećava rizik od atopijskih bolesti već prema nekim studijama ima protektivni učinak.^{103,104} U zadnje vrijeme sve češće za kućne ljubimce ljudi drže životinje poput glodavaca, ptica i gmazova te je sve više objavljenih radova koje ukazuju da je kontakt s takvim životinjama rizičan za razvoj atopijskih bolesti dišnog sustava.¹⁰⁵ Kontakt s domaćim životinjama (stajske životinje) u djetinjstvu u većini studija je imao protektivan učinak na nastanak atopije i atopijskih bolesti te se smatra da upravo domaće životinje pridonose protektivnom učinku od atopijskih bolesti u ruralnom okolišu.^{88,106}

U gensko-okolišnim studijama uočeno je da određeni CD14 genotip (-260C>T) uz izloženost kućnim ljubimcima (mački i psu) može biti povezan s višim razinama IgE protutijela,¹⁰⁷ dok bi polimorfizmi *CD14* (-159C>T i -1145T>C) bili povezani sa smanjenim razinama IgE i smanjenim rizikom od senibilizacije¹⁰⁸ i AD (-159C>T).¹⁰³

1.3.4.3. Pušenje

Dokazano je da čestice sagorijevanja duhanskog dima utječu na pojavu atopijskih bolesti.¹⁰⁹ Uz izloženost duhanskom dimu stvaraju se slobodni radikali oksidativnog stresa,¹¹⁰ potiskuje se T_H1 imunološki odgovor, smanjuje proizvodnja INF- γ i aktivnost ubilačkih (NK) stanica, te pojačava T_H2 imunološki odgovor potičući sintezu IL₄ i IL₅ i drugih proinflammatoryh citokina koji sudjeluju u alergijskim reakcijama.³ Neka epidemiološka istraživanja potvrdila su da pasivno i aktivno pušenje povećava rizik od nastanka astme i rinitisa te su ukazala na veću učestalost AD među pušačima.^{111,112} Uz to, istraživanja ukazuju da pasivna izloženost duhanskom dimu u dječjoj dobi doprinosi razvoju atopijskih bolesti dišnog sustava i kože u odrasloj dobi.^{93,113} Razne studije o interakciji gena i pušenja pokazale su kontroverzne rezultate, tj. da raznolike alelne varijante gena povezanih s oksidativnim stresom, imunošću i β_2 -adrenergičkim receptorima u interakciji s izloženošću duhanskom dimu mogu imati predisponirajući ili protektivni učinak u nastanku simptoma povezanih s astmom.⁴⁵ Osobe s određenim varijantama gena za antioksidativne enzime, npr. „null“-genotip *GSTM1* ili *GSTP1* Ile105 genotip, imale su jači odgovor nosne sluznice na alergene, više razine IgE protutijela i pojačan histaminski odgovor na alergene ako su bili izloženi pasivnom pušenju.¹¹⁰ Vezani polimorfizmi (GCC haplotip) u promotorskoj regiji gena za citokin IL₁₀ koji modulira proizvodnju IgE i inducira apoptozu eozinofila, bili su povezani s oštećenjem plućne funkcije zdravih osoba koji su pušile.¹¹⁴ Uz to, s obzirom da se u dimu cigareta nalazi endotoksin, istraživana je i interakcija pasivnog pušenja i određenih polimorfizama za CD14 te je objavljeno da takve interakcije mogu modificirati razine IgE protutijela i plućnu funkciju kod osoba s astmom.¹¹⁵ Nađeno je da polimorfizam gena za β_2 -adrenergički receptor (Arg-16 genotip) u interakciji s aktivnim pušenjem značajno povećava podložnost osobe da razvije astmu.¹¹⁶

1.3.4.4. Tjelesna aktivnost

Tjelesna aktivnost definirana je kao bilo koji pokret tijela koji je izveden aktivacijom skeletnih mišića, a rezultira potrošnjom energije te obuhvaća sve kretnje u svakodnevnom životu, uključujući posao, transport, kućanske poslove, rekreaciju i sportske aktivnosti.¹¹⁷ Tjelesna aktivnost kategorizirana je na tjelesnu neaktivnost te na aktivnost niskog, umjerenog i visokog intenziteta.^{189,119} Važeće preporuke o provođenju tjelesne aktivnosti indiciraju provođenje aerobne tjelesne aktivnosti umjerenog intenziteta najmanje 150 minuta (2 sata i 30 minuta) tjedno ili provođenje aerobne tjelesne aktivnosti visokog intenziteta najmanje 75

minuta (1sat i 15 minuta) tjedno.¹¹⁹ S javnozdravstvenoga gledišta tjelesna aktivnost izravno i neizravno može utjecati na zdravlje populacije što je potvrđeno u brojnim istraživanjima o utjecaju tjelesne aktivnosti u prevenciji i liječenju kroničnih bolesti.¹²⁰ Sedentarni način života podrazumijeva pretjerano provođenje vremena u nepokretnom stanju tijela (npr. sjedenje) koje rezultira niskim utroškom energije te je dokazano da takav način života povećava rizik za mnoge kronične nezarazne bolesti poput šećerne bolesti tipa 2, kardiovaskularnih bolesti te zloćudnih bolesti dojke i debelog crijeva.¹²¹ Dosadašnja istraživanja su ukazala da, uz osmosatno radno vrijeme, sjedenje 3-4 sata ili više u slobodno vrijeme tijekom dana ima nepovoljan utjecaj na zdravlje.^{122,123,124} Slaba tjelesna aktivnost i sedentarni način života dovode do povećanja tjelesne mase tj. do nagomilavanja potkožnog i visceralnog masnog tkiva. Iz bijelog masnog tkiva se izlučuju biološki aktivne molekule adipokini. Većinu tih molekula čine proupalni citokini (npr. TNF- α , IL₆ i IL₈) koji mogu uzrokovati smanjenu imunološku toleranciju, poticati T_H2 imunološki odgovor, stimulirati limfocite B na produkciju protutijela i održavati stanje blage upale u organizmu¹²⁵ što čini podlogu brojnim zdravstvenim poremećajima.¹²⁶

U nekoliko epidemioloških studija istraživana je tjelesna aktivnost kao čimbenik načina života koji bi mogao biti povezan s učestalošću atopijskih poremećaja dišnog sustava. Rezultati tih istraživanja ukazuju da bi sedentarni način života s malo tjelovježbe mogao biti povezan s povećanom učestalošću astme i alergijskog rinitisa, dok bi umjerena tjelovježba imala protektivni učinak.^{127,128,129} Većina dosadašnjih istraživanja nisu našla povezanost prekomjerne tjelesne mase i pretilosti s AR, ali postoje brojni dokazi da povećana tjelesna masa predstavlja rizičan čimbenik za astmu^{126, 129,130, 131, 132, 133} te da pretilost utječe na perzistiranje astme iz djetinjstva u pubertetu.¹³⁴ Dosad je provedeno malo istraživanja koja su proučavala povezanost tjelesne aktivnosti, sedentarnog načina života i tjelesne mase s AD. Većina studija nije dokazala povećanu učestalost AD među osobama s prekomjernom tjelesnom masom i pretilim osobama.^{131,133,135}

1.3.4.5. Prehrana

Dosad su učinjene brojne studije koje su pokazale povezanost unosa određenih prehrambenih tvari s pojavom i progresijom atopijskih bolesti. Recentna istraživanja ukazuju da bi promjene u sastavu prehrane i izmjena prehrambenih navika u zadnjih nekoliko desetljeća mogle biti povezane s povećanom prevalencijom atopijskih bolesti.¹³⁶ Pojam zapadnjačke prehrane predstavlja tip prehrane u razvijenim zemljama koja se u zadnjih pet desetljeća izrazito promijenila u sastavu. Zapadnjački tip prehrane sastoji se od povećanog unosa rafiniranih

šećera, masnoća i soli te smanjenog unosa svježeg voća, povrća, svježe ribe i crvenog mesa.¹³⁷ Svježe voće i povrće su glavni izvori vitamina, minerala i vlakana, dok su svježa riba i crveno meso bitni izvori antioksidativnih tvari poput selen, cinka i bakra.^{137,138,139} Smatra se da bi tvari s protuupalnim svojstvima, kao što su ω -3 nezasićene masne kiseline (NMK) i magnezij, te tvari s antioksidativnim učincima poput vitamina A, C, E, flavonoida, isoflavona, selen, cinka i bakra, mogle imati protektivno djelovanje u nastanku i progresiji atopijskih bolesti. S druge strane, ima naznaka da bi hrana bogata proinflammatorym čimbenicima poput ω -6 NMK i prooksidativnim agensima poput pretjeranog unosa željeza i bakra mogla biti rizična za razvoj atopijskih poremećaja.^{136,139,140,141} Postoje rezultati koji ukazuju da bi mediteranski tip prehrane mogao smanjiti rizik od razvoja atopijskih poremećaja,^{136,142,143} međutim, nije utvrđeno kojim se namirnicama može pripisati taj protektivni učinak.¹⁴³ U svakom slučaju, prehrana siromašna s protuupalnim ili antioksidativnim tvarima, odnosno prehrana bogata s proinflammatorym ili prooksidativnim tvarima bi mogla povećati podložnost osobe prema nepovoljnim okolišnim čimbenicima poput alergena, infektivnih mikroorganizama i onečišćenja zraka.^{139,144,145} U tablici 1. prikazane su prehrambene tvari i namirnice u kojima se pojedine tvari nalaze te su za svaku tvar nabrojena najznačajnija svojstva u patologiji atopijskih bolesti.

Tablica 1. Prehrambene tvari s utjecajem na nastanak i modulaciju atopijskih bolesti

Prehrambena tvar	Prehrambene namirnice*	Učinak
ω-6 NMK	margarin, biljna ulja	-proupalni učinak: povisuje razine LT ₄ and PG ₂
ω-3 NMK	plava riba, školjke, lisnato povrće	- protuupalni učinak: snizuje razine LT ₄ and PG ₂
Natrij	sol	- bronhokonstriktivni učinak
Magnezij	orašasti plodovi, žitarice, grahorice, plodovi mora	- bronhodilatatorni učinak - protuupalni učinak
Cink	žitarice, mliječni proizvodi, životinjski proizvodi	-antioksidativni kofaktor za SOD
Bakar	plodovi mora, orašasti plodovi, žitarice, grahorice, sušeno voće	- antioksidativni kofaktor za SOD - u visokim količinama ima prooksidativni učinak
Mangan	orašasti plodovi, školjke, soja, crna čokolada	-antioksidativni kofaktor za SOD
Selen	plodovi mora, životinjski proizvodi	- antioksidativni kofaktor za GPx - detoksifikacija teških metala - popravak DNK - imunomodulatorni učinak - protuupalni učinak
Vitamin C	svježe voće i povrće	- antioksidans - regenerira oksidirani vitamin E - protuupalni učinak - bronhodilatatorni učinak
Vitamin E	jaja, povrće, biljna ulja	- antioksidans - imunomodulatorni učinak
Vitamin A i karotenoidi	jetrica, žumanjak, mliječna masnoća, riblje ulje, crveno, narančasto, žuto i zeleno voće i povrće	- antioksidansi
Flavonoidi	jabuke, kruške, crno vino, zeleni, bijel i crni čaj, crna čokolada	- antioksidansi - kelatori teških metala - imunomodulatorni učinak - protuupalni učinak
Izoflavoni	soja i grahorice	- antioksidansi - protuupalni učinak

Modificirano prema izvoru: Romieu (2005)¹³⁹

Legenda: LT₄-leukotrien 4; PG₂-prostaglandin 2; SOD–superoksid dismutaza; GPx-glutation peroksidaza; DNK–deoksiribonukleinska kiselina.

*Namirnice koje su izvor prehrambene tvari.

1.3.4.5.1. Nezasićene masne kiseline: ω -6 vs. ω -3

Brojna znanstvena izvješća ukazuju da je unos esencijalnih NMK povezan s pojavom i težinom astme, alergijskog rinitisa i AD.¹³⁷ Ljudski organizam ne može sintetizirati esencijalne NMK, a s obzirom da su NMK potrebne za izgradnju fosfolipidnih membrana stanica crpe se iz prehrane.¹⁴⁶ Suvremena zapadnjačka prehrana sadrži manje količine zasićenih masnih kiselina (svinjska mast, mliječna mast) koje su u današnje doba zamijenjene prehrambenim proizvodima bogatim ω -6 NMK (biljna ulja, margarin). Ovakva promjena u prehrani uvedena je u namjeri da se smanji broj kardiovaskularnih bolesti, a istovremeno je došlo i do smanjenog unosa prehrambenih proizvoda bogatih ω -3 NMK (plava riba, lisnato povrće) koje imaju povoljan učinak na zdravlje.^{140,147,148} Omega-3 NMK imaju protuupalnu biološku aktivnost, dok ω -6 NMK uglavnom imaju proupalnu aktivnost te se smatra da bi promjena u omjeru unosa navedenih NMK unutar prehrane mogla modulirati upalne procese u atopijskim bolestima. U principu, povoljan učinak na zdravlje ima adekvatan omjer unosa ω -3/ ω -6 NMK, a ne apsolutni većinski unos ω -3 NMK.^{149,150} Pretpostavlja se da je ljudska civilizacija evoluirala i izgradila genetski obrazac na prehrani baziranoj unosom ω -3/ ω -6 NMK u omjeru od približno 1/1¹⁴⁹ dok je omjer u tipičnoj zapadnjačkoj prehrani 1/15 i viši.¹⁵⁰ Ovakva ekstremna razlika omjera prehrambenih trendova u prošlosti i sadašnjosti sa neprimjerenim unosom ω -6 NMK u suvremeno doba smatra se suodgovornom za razvoj i visoku učestalost atopijskih bolesti.^{151,152} Pregledni članak o važnosti unosa adekvatnog omjera ω -3/ ω -6 NMK kod kroničnih bolesti ukazuje da bi omjer unosa ω -3/ ω -6 NMK od 1/5 imao povoljan učinak kod bolesnika s astmom, dok bi omjer od 1/10 bio štetan.¹⁵⁰

Također postoje dokazi da NMK mogu modulirati aktivnost nuklearnog faktora κ B (NF κ B, engl. *nuclear factor κ B*), transkripcijskog faktora koji ima važnu ulogu u raznim signalnim putevima upalnih procesa. NF κ B kontrolira ekspresiju različitih gena koji kodiraju upalne medijatore poput citokina, kemokina, adhezijskih molekula i upalnih enzima (npr. ciklooksigenaza-2).¹⁵³ Pretpostavlja se da je NF κ B važan čimbenik u patofiziologiji astme¹⁵² jer ima dokaza da makrofagi i epitelne stanice bronha kod stabilnih astmatskih bolesnika imaju povećanu aktivnost NF κ B u usporedbi sa zdravim osobama.¹⁵⁴ Istraživanja ukazuju da ω -3 NMK inhibiraju aktivnost NF κ B neposredno, smanjujući razgradnju njegove inhibitorne jedinice I κ B,^{155,156} i posredno smanjenjem sinteze metabolita ω -6 NMK koji imaju aktivirajući učinak na NF κ B.¹⁵⁷

1.3.4.5.2. Elektroliti: natrij i magnezij

Određene tvari u prehrani poput natrija (Na) i magnezija (Mg) smatraju se implicirane u razvoju atopijskih dišnih bolesti. Navedeni elektroliti imaju oprečne učinke na glatku muskulaturu dišnih puteva te se nagađa da bi prehrana bogata natrijem i siromašna magnezijem bila rizični čimbenik u pojavi astme.^{2,144,158}

Natrij. Pretpostavlja se da osobe s hiperreaktivnosti dišnih puteva imaju pojačan priljev Na u glatke mišićne stanice dišnog sustava što podržava hiperpolarizaciju. Ovako povišena razina hiperpolarizacije može pridonjeti hiperaktivnosti dišnih puteva pri izlaganju specifičnom antigenu kod astmatičara.¹⁵⁸ Međutim, rezultati dosadašnjih eksperimentalnih i epidemioloških studija o povezanosti Na i astme su kontroverzni.¹⁵⁸

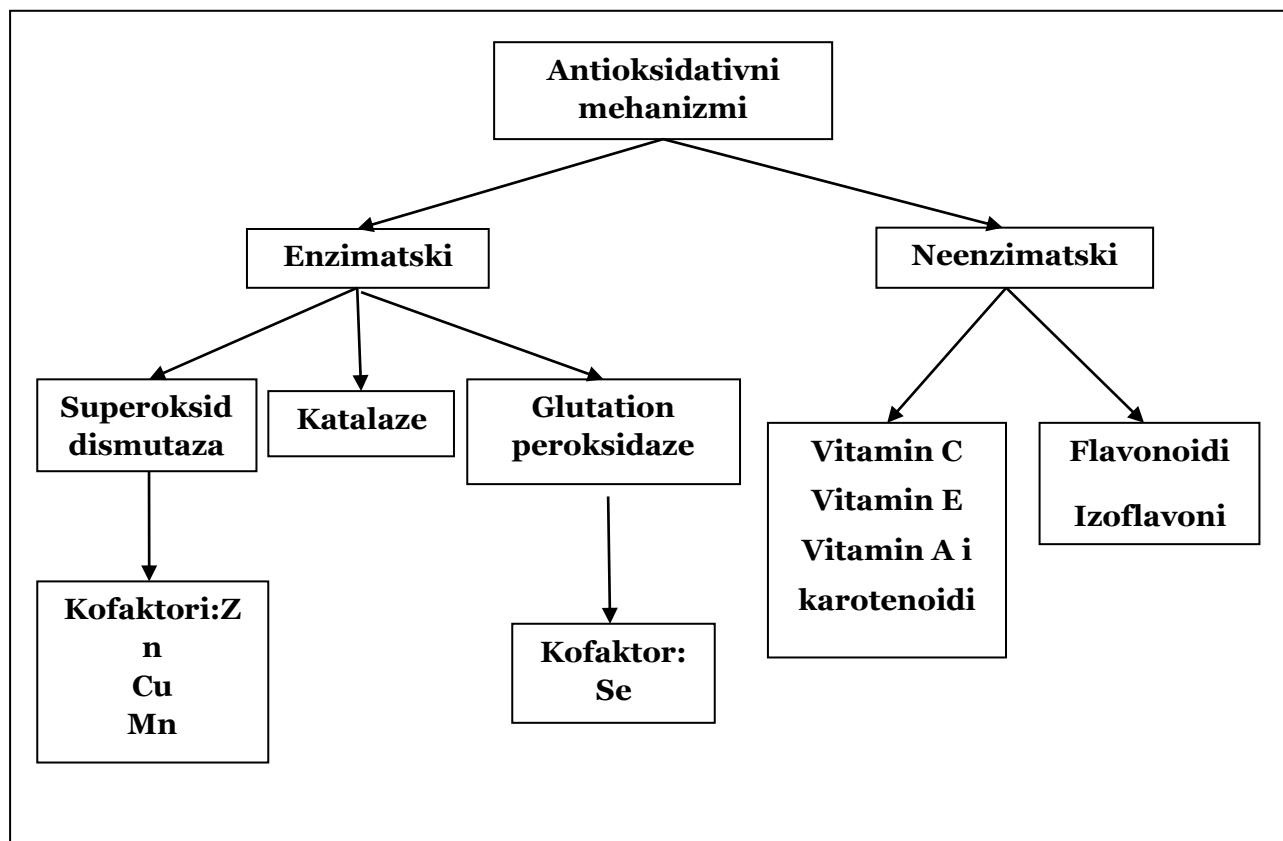
Magnezij. Mg održava stabilan električni potencijal stanične membrane i inhibira kolinergični neuromuskularni prijenos signala i time može uzrokovati izravan opuštajući učinak na glatku muskulaturu bronha, uzrokujući dilataciju dišnih puteva.^{158,159,160} Uz to, Mg ima protuupalni učinak i posredna bronhodilatatorna svojstva, stabilizirajući membrane mastocita i T limfocita i stimulirajući sintezu dušikova oksida i prostaciklina.¹⁵⁹

1.3.4.5.3. Antioksidansi

Oksidativni stres ima značajnu ulogu u patofiziologiji atopijskih bolesti dišnog sustava i kože.^{2,161,162,163} Oksidativni stres nastaje kad proizvodnja reaktivnih kisikovih radikala (ROS, engl. *reactive oxygen species*) premaši mogućnost odstranjenja ROS-a. Endogeni reaktivni kisikovi radikali, poput superoksidnog radikala (O_2^-), vodikovog peroksida (H_2O_2) i hidroksilnih radikala (OH^\cdot) sadrže atom kisika s jednim ili više nesparenih elektrona, a nastaju kao produkti aerobnog metabolizma i upalnih procesa. Egzogeni ROS, poput dušikovih oksida (NO_x) te ozona (O_3) potječu iz zagađenog zraka.¹⁶⁴ ROS potiču upalne procese inducirajući otpuštanje proupalnih posrednika (citokina, kemokina, metabolita eikosanoida) i aktiviraju gensku ekspresiju primarnog upalnog regulatora nuklearnog faktora κB .¹⁶⁵

Produkti oksidativnog stresa odstranjuju se enzimatskim i neenzimatskim antioksidativnim mehanizmima (Slika 6.). Postoje tri grupe enzima koji sudjeluju u eliminaciji ROS-a: 1. superoksid dismutaze (SOD), 2. katalaze, 3. glutation peroksidaze (GPx). Pojednim antioksidativnim enzimima, poput SOD i GPx za aktivnost su potrebni kofaktori. Cink (Zn), bakar (Cu) i mangan (Mn) su kofaktori dva tipa superoksid dismutaza, Cu/ZN SOD-a i Mn SOD-a, a selen (Se) je kofaktor za GPx.² ROS se odstranjuju i vanstaničnim neenzimatskim antioksidansima kao što su vitamini C, E, A i karotenoidi, flavonoidi i izoflavoni.^{2,139,145}

Navedeni antioksidativni čimbenici (kofaktori, vitamini, flavonoidi i izoflavoni) smanjuju oksidativni stres ili kroz zajedničke mehanizme ili jedinstvene funkcije koji uključuju protuupalna svojstva. S obzirom da se enzimatski i neenzimatski antioksidansi crpe iz različitih prehrambenih sastojaka, postoji velik broj istraživanja o mogućnosti modificiranja oksidativnog stresa, a time i atopijskih upalnih procesa s određenim unosom hrane.¹⁴¹



Slika 6. Podjela antioksidativnih mehanizama u kojim sudjeluju tvari iz prehrane.

Enzimatski antioksidansi

Cink, bakar i mangan. Cu/Zn-SOD i Mn-SOD su intracelularni ili ekstracelularni hvatači ROS-a. Smanjen unos kofaktora u prehrani poput cinka, bakra i mangana smanjuje i aktivnost SOD-a, a time opada obrana organizma od oksidativnog oštećenja. Zink, uz svoja antioksidativna svojstva kao kofaktor, ima sposobnost uklanjanja redoks-aktivnog iona željeza (Fe) koji uzrokuju oksidativni stres od makromolekula.^{2,166} Stoga visoki unos Fe i smanjen unos Zn u prehrani može pridonjeti povećanju oksidativnog oštećenja i moguće povećati rizik od atopijskih bolesti. Nadalje, postoje dokazi da Zn ima određene protuupalne

karakteristike s obzirom na saznanje da deficijencija Zn može biti okidač aktivacije NFkB.¹⁶⁷ Cu je unatoč ulozi antioksidativnog enzimatskog kofaktora snažan redoks-aktivni prijelazni metal te bi visok unos Cu (npr. kontaminiranom pitkom vodom) bio mogući rizik za nastanak astme,² a na alergogeni potencijal Cu ukazuje i studija u kojoj su nađene više razine Cu među osoba s AR¹⁶⁸ i AA¹⁶⁹. S druge strane uočeno je da osobe s AD imaju niže vrijednosti Cu u odnosu na zdrave osobe.¹⁷⁰

Selen. Se kao kofaktor enzima GPx, postiže svoj antioksidativni učinak redukcijom peroksidacije lipida, odstranjenjem slobodnih radikala, detoksikacijom toksičnih metala i popravkom oštećene DNK.¹³⁹ Čini se da Se također ima imunomodulatorna svojstva promovirajući sekreciju citokina T_H1 limfocita i moguće inhibicijom sekrecije T_H2 citokina.^{171,172} Dodatno, Se izražava protuupalna i antialergijska svojstva inhibirajući aktivaciju NFkB¹⁷³ i modificirajući metabolizam arahidonske kiseline što uključuje i redukciju sinteze LT₄.²

Neenzimatski antioksidansi

Vitamin C. Vodotopivog vitamina C ima u izobilju u sluzi koja oblaže dišne puteve gdje uveliko doprinosi odstranjenju endogenih i egzogenih ROS.¹⁷⁴ Vitamin C ima istaknutu ulogu u obnavljanju oksidiranog vitamina E koji je vezan uz membrane.¹⁷⁵ Objavljeno je da vitamin C može biti koristan u prevenciji oksidacijskog oštećenja plućnog tkiva kao hvatač slobodnih kisikovih radikala i inhibitor priljeva polimorfonuklearnih leukocita u tkivo pluća.¹⁷⁶ Uz to izgleda da vitamin C sprečava sekreciju histamina iz leukocita i ubrzava razgradnju histamina.¹⁷⁷

Vitamin E. Vitamin E je vitamin topiv u mastima sa snažnim antioksidativnim djelovanjem u patofiziologiji atopijskih respiratornih i kožnih bolesti.^{2,139,163} Vitamin E potiče antioksidativni učinak zaštitom lipidnih membrana stanica od oksidativnog stresa pri čemu sudjeluje sinergistički s vitaminom C.¹⁷⁸ Uz to ima naznaka da vitamin E ima imunomodulatorni učinak potičući diferencijaciju T_H2 limfocita^{179,180,181} i antialergijska svojstva s obzirom da postoje dokazi da visok unos vitamina E ima inverznu korelaciju s alergijskom senzibilizacijom i razinama IgE protutijela u krvi.^{181,182}

Vitamin A i karotenoidi. Vitamin A i karotenoidi su antioksidansi topivi u mastima koji smanjuju peroksidaciju lipida i odstranjuju slobodne kisikove radikale.¹³⁹ U epidemiološkim studijama unos vitamina A i karotenoida prehranom te razine retinola u serumu imaju

pozitivnu korelaciju s plućnom funkcijom astmatičara te inverzno koreliraju s učestalosti astme i težinom astmatskih simptoma.^{163,183}

Flavonoidi i izoflavoni. Flavonoidi su vodotopivi odstranjivači ROS-a i lipidnih peroksidnih radikala.¹³⁹ Njihova antioksidativna uloga se očituje i inhibicijom prooksidativnih enzima i kelacijom teških metala.^{139,184} Uz to se smatra da antioksidativni učinak imaju i kao imunomodulatorni i antialergijski posrednici. Imunomodulatorno djelovanje postižu potičući diferencijaciju T_H1 limfocita,^{185,186} dok protuupalni učinak ispoljavaju inhibicijom aktivnosti NFκB.¹⁸⁷ Izoflavoni su neenzimatski antioksidansi koji spadaju u fitoestrogene te prema eksperimentalnim studijama imaju imunomodulatorna svojstva. Pojedini izoflavoni mogu potaknuti aktivaciju limfocita i NK (*engl. natural killer*) stanica,^{188,189} ali s druge strane mogu suprimirati humoralnu i staničnu imunost inhibicijom signalnih puteva uključenih u aktivaciju i proliferaciju limfocita, neutrofila, proizvodnju superoksidnih iona, odgovor protutijela te kasni tip alergijske reakcije.^{190,191,192}

2. HIPOTEZA

Genski polimorfizam filagrina utječe na pojavu atopijskih bolesti kože i dišnog sustava, a ovaj učinak mijenja se uz međudjelovanje čimbenika načina života (tip naselja, tip grijanja, kontakt sa životinjama u djetinjstvu, pušenje, tjelesna aktivnost, BMI, prehrana).

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

3.1. Utvrditi učestalost R501X, 2282del4, R2447X i S3247X mutacija gena za filagrin u ispitivanoj populaciji.

3.2. Procijeniti povezanost R501X, 2282del4, R2447X i S3247X mutacija gena za filagrin s učestalosti atopijskih markera i atopijskih bolesti kože i dišnog sustava.

3.3. Procijeniti povezanost R501X, 2282del4, R2447X i S3247X mutacija gena za filagrin s učestalosti atopijskih markera u osoba bez kliničkih simptoma atopijskih bolesti kože i dišnog sustava.

3.4. Procijeniti prehrambene navike ispitivane mlade odrasle populacije u Hrvatskoj te njihovu povezanost s prisutnim markerima atopije i atopijskim bolestima.

3.5. Procijeniti međudjelovanje R501X, 2282del4, R2447X i S3247X mutacija gena za filagrin i čimbenika načina života (tip naselja, tip grijanja, kontakt sa životinjama u djetinjstvu, pušenje, tjelesna aktivnost, BMI, prehrana) u odnosu na učestalost atopijskih markera i atopijskih bolesti kože i dišnog sustava.

4. ISPITANICI I METODE ISTRAŽIVANJA

4.1. Ispitanici

U ispitivanje je bilo uključeno 439 dobrovoljno prijavljenih studenata koji su pohađali prvi semestar studija Sveučilišta u Zagreb. Ispitanici su regrutirani s Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta, Rudarsko-geološko-naftnog fakulteta, Veterinarskog fakulteta, Tekstilno-tehnološkog fakulteta, Filozofskog fakulteta, Šumarskog fakulteta i Kineziološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu početkom akademskih godina 2008/2009 i 2009/2010. Među studentima je bilo 313 (71,3%) ženskih i 126 (28,7%) muških ispitanika, a raspon godina u cjelokupnom uzorku bio je od 18 do 29 godina s medijanom od 19 godina (interkvartilni raspon 18-19 godina). Prema dobivenim podacima o mjestu stanovanja prije pohađanja fakulteta i dužini boravka u navedenom prebivalištu, kod 428 studenata se moglo odrediti tip naselja (grad ili selo) u kojem su proveli više od pola života (>10 godina). U gradu je više od pola života proveo 321 (75%) ispitanik, a na selu 107 (25%) ispitanika. U cjelokupnom uzorku utvrđeno je da 24% (N=107) ispitanika ima atopijsku bolest, a opće karakteristike ispitivane populacije raspodjeljene s obzirom na prisutnost atopijske bolesti navedene su u tablici 2.

Ispitanici su bili regrutirani nakon kratkih uvodnih predavanja o istraživanju na fakultetima Sveučilišta u Zagrebu. Svi novoupisani studenti prve godine fakulteta bili su pozvani sudjelovati u studiji, a u istraživanje su bili uključeni samo studenti koji su dragovoljno pristali na sudjelovanje. Svaki student koji je bio uključen u istraživanje bio je obaviješten o protokolu studije te je potpisao informirani pristanak. Studija je dizajnirana u suglasju s preporukama Helsinške deklaracije o ljudskim pravima i sa Zakonom o potvrđivanju Konvencije o zaštiti ljudskih prava i dostojanstva ljudskog bića u pogledu primjene biologije i medicine (N.N. Međunarodni ugovor 13/03) te je odobreno od Etičkog povjerenstva Instituta za medicinska istraživanja i medicinu rada i Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Studija je bila poprečno presječna te je kod svih prijavljenih studenata provedeno ispunjavanje zdravstvenog upitnika i upitnika o karakteristikama mjesta stanovanja, načinu života i prehrani prije upisa na fakultete Sveučilišta u Zagrebu, uzimanje uzorka venozne krvi i obriska bukalne sluznice, ispitivanje ventilacijske funkcije pluća i bronhodilatatorni test (BT), te određivanje atopijskih markera (alergološko kožno testiranje metodom uboda, određivanje razine ukupnih IgE protutijela u krvi). Prikaz protokola provedenog istraživanja nalazi se na slici 7.

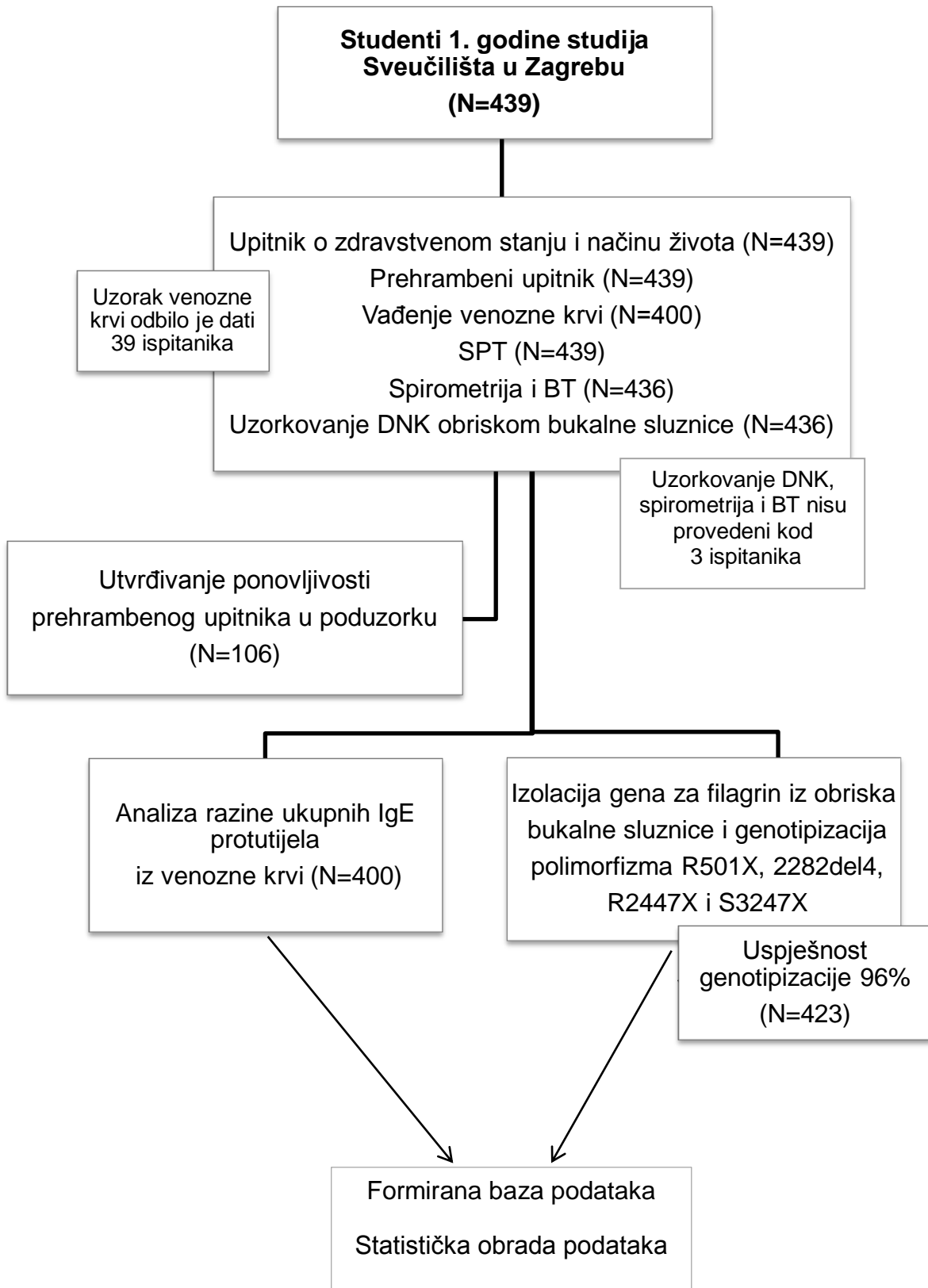
Pri uzimanju podataka o zdravstvenom stanju utvrđene su kontraindikacije za obavljanje navedenih kliničkih pretraga (akutna faza alergijske bolesti, antialergijska ili druga relevantna terapija u tijeku, postojanje kožnih promjena na mjestu aplikacije alergena, trudnoća).

Tablica 2. Opće karakteristike ispitivane populacije s obzirom na prisutnost atopijske bolesti.

	Ispitanici s atopijskom bolesti	Ispitanici bez atopijske bolesti	p
Broj ispitanika, N(%)	107 (24%)	332 (76%)	
Dob, medijan (interkvartilni raspon)	19 (18-19)	19 (18-19)	n.z.
Spol, Ž(%)	71 (66%)	242 (73%)	n.z.
Pozitivna obiteljska alergološka anamneza	42 (40%)	67 (20%)	<0,001
Polimorfizam <i>FLG</i>, N(%)	3 (3%)	8 (2,4%)	n.z.
Pušači, N(%)	37 (35%)	116 (35%)	n.z.
Nepušači, N(%)	70 (65%)	216 (65%)	
Pasivni pušači, N(%)	23 (33%)	79 (37%)	n.z.
Gradsko prebivalište, N(%)	78/105 (74%)	243/323 (75%)	n.z.
Kontakt samo sa psom u djetinjstvu, N(%)	16(15%)	63(19%)	n.z.
Kontakt samo s mačkom u djetinjstvu, N(%)	16(15%)	24(7%)	0,005
Kontakt s drugim životinjama u djetinjstvu, N(%)	38 (35%)	125 (38%)	n.z.
BMI (kg/m²), medijan (interkvartilni raspon)	21 (20-22)	21 (20-24)	0,066
Tjelesna aktivnost ≥2-3h/tj, N(%)	94 (88%)	287 (86%)	n.z.
FVC%, aritmetička sredina ±SD	99±10	100±12	n.z.
FEV₁%, aritmetička sredina ±SD	99±13	102±12	n.z.
MEF₅₀%, aritmetička sredina ±SD	92±24	96±21	n.z.

Legenda: Ispitanici s atopijskom bolesti- osobe s utvrđenim atopijskim rinitisom, atopijskom astmom i/ili atopijskim dermatitisom; n.z.- nije značajno; pozitivna obiteljska alergološka anamneza- prijavljena peludna hunjavica, astma i/ ili alergijska kožna bolest kod majke i/ili oca; polimorfizam *FLG*- nosioci genskog polimorfizma filagrina (R501X, 2282del4, R2447X i/ili S3247X) utvrđeni genotipizacijom; pušači- aktivni pušači i osobe koje su prestale pušiti prije manje od 6 mjeseci; nepušači- osobe koje ne puše i koje su prestale pušiti prije više od 6 mjeseci; pasivni pušači- nepušači koji su više od 10 godina bili izloženi dimu cigareta drugih osoba; gradsko prebivalište- osobe koje su više od pola života živjele u gradskom naselju;

kontakt samo sa psom u djetinjstvu- osobe koje su barem godinu dana tijekom djetinjstva bile u kontaktu samo sa psom; kontakt samo s mačkom u djetinjstvu- osobe koje su barem godinu dana tijekom djetinjstva bile u kontaktu samo s mačkom; kontakt s drugim životinjama u djetinjstvu- osobe koje su barem godinu dana tijekom djetinjstva bile u kontaktu s pticom, glodavcem i /ili domaćim životinjama; BMI- engl. *body mass index*; tjelesna aktivnost $\geq 2-3$ h/tj- bavljenje umjerenom tjelesnom aktivnosti 2-3 sata ili više te napornom tjelesnom aktivnosti $\frac{1}{2}$ -1 sat ili više tjedno; FVC %- vrijednosti forsiranog vitalnog kapaciteta pluća iskazane u postotku od očekivanih vrijednosti; FEV₁%- vrijednosti forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi iskazane u postotku od očekivanih vrijednosti; MEF₅₀%- vrijednosti maksimalnog ekspiratornog protoka zraka pri 50% FVC-a iskazane u postotku od očekivanih vrijednosti.



Slika 7. Protokol provedenog istraživanja

4.2. Metode istraživanja

4.2.1. Upitnik o zdravstvenom stanju i načinu života

Upitnikom o zdravstvenom stanju i načinu života (Prilog 1.) su prikupljeni opći podaci o ispitanicima, uključujući dob, spol, visinu, težinu i završenu srednju školu. Podaci o karakteristikama stanovanja obuhvatili su mjesto (grad/selo) i regiju stanovanja u Hrvatskoj prije upisa na fakultet. Anamnestički podaci o kliničkim simptomima povezanim uz atopijske bolesti su prikupljeni od svih ispitanika modificiranim ISAAC-ovim upitnikom¹⁹ kako bi se utvrdila prisutnost simptoma atopijskih bolesti dišnog sustava i kože u zadnjih 12 mjeseci. Istraživane atopijske bolesti bili su atopijski rinitis, atopijska astma i atopijski dermatitis. Osobe s atopijskim bolestima su definirane prema iskazanim simptomima u modificiranom ISAAC-ovom upitniku¹⁹ te prisutnosti pozitivnog SPT:

1. Atopijski rinitis (AR) je definiran ukoliko je ispitanik u upitniku prijavio dva ili više nosna simptoma (iscjedak iz nosa, svrbež nosa, otežano disanje kroz nos i kihanje) i imao pozitivni SPT na barem jedan testirani inhalacijski alergen.^{1,5}
2. Atopijska astma (AA) je definirana ukoliko je ispitanik u upitniku prijavio astmatske simptome (sipljenje i/ili zaduhu) i imao pozitivni SPT na barem jedan testirani inhalacijski alergen.^{1,6}
3. Atopijski dermatitis (AD) je definiran ukoliko je ispitanik u upitniku prijavio ekcem (vodeni mjehurići koji svrbe, pucanje kože) ili dva i više kožna simptoma (crvenilo, svrbež, osip) i imao pozitivni SPT na barem jedan testirani inhalacijski alergen.¹

Upitnik o zdravstvenom stanju i načinu života je obuhvatio i pitanja o vrsti grijanja u stambenom prostoru, obiteljskoj alergološkoj anamnezi, prisutnosti drugih zdravstvenih tegoba, kontaktu sa životinjama tijekom djetinjstva te navikama kao što su pušenje i bavljenje tjelesnom aktivnosti.

Podaci o vrsti grijanja dobiveni su iz pitanja o karakteristikama stanovanja u prvom dijelu upitnika o zdravstvenom stanju i načinu života (Prilog 1). Ispitanici su s obzirom na vrstu prijavljenog grijanja podijeljeni u dvije kategorije. U prvoj kategoriji su bili ispitanici koji su imali centralno grijanje (centralno grijanje, centralno etažno (plin)), a u drugu kategoriju su uvršteni ispitanici s drugim vrstama grijanja (peć na kruto gorivo, peć na plin, peć na struju, drugo). Iz pitanja o obiteljskoj alergološkoj anamnezi izdvojeni su odgovori o prisutnosti peludne hunjavice, astme i/ili kožne alergija kod majke i/ili oca. Iz pitanja o kontaktu sa životinjama, odnosno iz pitanja da li su ikad bili u kontaktu sa životinjom, kojom životinjom, u kojem razdoblju života i koliko dugo, izdvojeni su ispitanici koji su bili u kontaktu s

mačkom, psom, pticom, glodavcem ili domaćim (stajskim) životinjama te su podijeljeni u dvije skupine ovisno da li je kontakt sa životinjom bio prije sedme godine životu što je označeno kao rani kontakt dok je kontakt sa životinjom nakon sedme godine života označen kao kasniji kontakt. Ispitanici koji su imali kontakt sa životinjom cijeli život ili u razdoblju unutar prvih sedam godina života i nakon sedme godine života, svrstani su u podskupinu ispitanika koji su bili u ranom kontaktu. Ispitanik je morao biti u kontaktu sa životinjom najmanje godinu dana. Podaci o aktivnom i pasivnom pušenju prikupljeni su iz zdravstvenog upitnika pitanjima da li puše, da li su prije pušili i da li su izloženi udisanju dima cigareta drugih osoba. Osobe koje su se deklarirale kao bivši pušači priključeni su kategoriji pušača ako su prestale pušiti u zadnjih šest mjeseci dok su osobe koje su prestale pušiti prije više od 6 mjeseci priključene kategoriji nepušača. Nepušači koji su više od 10 godina bili izloženi udisanju dima cigareta drugih osoba uvršteni su u kategoriju pasivnih pušača. Podaci o bavljenju tjelesnom aktivnosti u zadnjih godinu dana dobiveni su iz odgovora na pitanja koliko prosječno sati na tjedan ispitanici provode u umjerenim aktivnostima (npr. kućni poslovi, brzi hod, golf, kuglanje, vrtlarstvo, vožnja bicikla i sl.), vrlo teškim poslovima (npr. nošenje namještaja, dizanje utega, ili drugog teškog tereta i sl.) i vrlo napornim aktivnostima (npr. trčanje, sportski biciklizam, tenis, aerobik i sl.). Na temelju javnozdravstvenih preporuka o tjelesnoj aktivnosti¹¹⁹ ispitanici su podijeljeni u dvije kategorije. U prvu kategoriju (manja tjelesna aktivnost) su uvršteni ispitanici koji su se tjedno bavili tjelesnom aktivnosti manje od preporučenog (nikad, manje od 2-3 sata umjerenom tjelesnom aktivnosti ili manje od ½ - 1 sat teškom/napornom tjelesnom aktivnosti). Druga kategorija (veća tjelesna aktivnost) je obuhvatila ispitanike koji su pratili javnozdravstvene preporuke o tjelesnoj aktivnosti tj. bavili su se 2-3 ili više sati tjedno umjerenim aktivnostima ili ½ -1 ili više sati tjedno teškim/napornim tjelesnim aktivnostima. Kod ispitanika je procijenjen sedentarni način života pitanjima o dnevno provedenom vremenu u sjedećim aktivnostima (sjedenje u školi, sjedenje pred TV/kompjuterom, druge sjedeće aktivnosti npr. čitanje, igranje karata, učenje). Dosadašnja istraživanja su ukazala da, uz osmosatno radno vrijeme, sjedenje 3-4 sata ili više u slobodno vrijeme tijekom dana ima nepovoljan utjecaj na zdravlje.^{122,123,124} S obzirom na zbroj prosječnih vremena trajanja svih sjedećih aktivnosti u jednom danu ispitanici su podijeljeni u dvije skupine. U prvoj skupini su bili ispitanici koji su proveli manje od 12 sati tijekom dana u sjedećim aktivnostima, a u drugu skupinu su uvršteni ispitanici koji su proveli 12 ili više sati dnevno sjedeći. Iz dobivenih podataka o tjelesnoj visini i masi ispitanika, izračunat je indeks tjelesne mase (BMI, engl. *body mass index*) kako bi se procijenio stupanj

uhranjenosti ispitanika i povezanost stupnja uhranjenosti s atopijskim bolestima. Osobe su podijeljene u 3 kategorije s obzirom na izračunati BMI. U prvoj kategoriji su bili osobe normalne tjelesne mase (BMI 18,5-24,9 kg/m²), u drugoj kategoriji su bili pothranjene osobe (BMI < 18,5 kg/m²), a u trećoj kategoriji su bile osobe s prekomjernom tjelesnom masom i pretili osobe (BMI ≥ 25 kg/m²). U prikupljanju podataka je sudjelovao liječnik koji je sa svakim ispitanikom ispunjavao i objašnjavao pitanja u upitniku o zdravstvenom stanju i načinu života.

4.2.2. Prehrambeni upitnik

Podaci o prehrambenim navikama i učestalosti konzumiranja određenih namirnica prikupljeni su sastavljenim upitnikom koji je izrađen prema „Kvantitativnim modelima namirnica i obroka“¹⁹³, „Portion photos of popular foods, American Dietetic Association“¹⁹⁴ i ranije primjenjivanim FFQ upitnicima (engl. *Food Frequency Questionnaire*) na hrvatskoj populaciji.^{195,196} Podatke za prehrambeni upitnik za svakog studenta su prikupljali zdravstveni djelatnici tijekom jeseni i zime 2008. i 2009. godine.

Prehrambeni upitnik (Prilog 2.) sadržavao je semikvantitativni FFQ u kojem je bilo navedeno 36 prehrambenih namirnica. FFQ je bio posebno izrađen kako bi obuhvatio namirnice s tvarima kojima se prema dosadašnjoj literaturi pripisuju protektivni ili rizični učinci na nastanak atopijskih bolesti kože i dišnog sustava.^{141,197,198} U tablici 3. su navedene namirnice iz FFQ-a sa sadržajem nutrijenata kojima se pripisuju protektivna ili rizična svojstva vezana uz atopijske bolesti (ω -6 and ω -3 nezasićene masne kiseline, Na, Mg, Zn, Cu, Se, Mn, vitamin A, C i E, flavonoidi i isoflavoni). U semikvantitativnom FFQ upitniku studenti su se morali prisjetiti koliko često su prosječno konzumirali pojedinu namirnicu u zadnjih godinu dana prije pohađanja fakulteta u svrhu procjene obrasca prehrane tijekom života do studentske dobi. Ispitanici su imali 7 ponuđenih odgovora o učestalosti konzumiranja namirnica: nikad/<1x mjesečno, 1-3 x mjesečno, 1 x tjedno, 2 - 4 x tjedno, 5 - 6 x tjedno i svaki dan. Kod sezonskog voća i povrća studenti su odgovarali koliko su često konzumirali navedene namirnice tijekom sezone na tjednoj bazi. Učestalost konzumiranja prikazana u tablicama izražena je kao tjedna učestalost. Naknadno je učestalost tjedne konzumacije podijeljena u tri kategorije za potrebe statističke obrade, a prema uzoru istraživanja Garcia-Marcos i sur. (2007).¹⁹⁸ Namirnice koje su se konzumirale nikad/<1mjesečno i 1-3 puta mjesečno su uvrštene u kategoriju namirnica koje se nisu nikad konzumirale ili su se konzumirale povremeno, u drugu kategoriju su uvrštene namirnice koje su konzumirane 1 puta tjedno, a

treća kategorija je obuhvaćala namirnice koje su se konzumirale 2 – 4 puta tjedno, 5 – 6 puta i svaki dan. Uz to, iz posebno izdvojenog pitanja u prehrambenom upitniku dobiven je podatak o učestalosti dosoljavanja hrane.

Tablica 3. Popis i grupacije namirnica prema sadržaju tvari kojima se pripisuju protektivni ili rizični učinci na nastanak atopijskih bolesti kože i dišnog sustava iz FFQ-a.

Namirnice	Tvari s učinkom na atopijske bolesti
Proizvodi od integralnog brašna, müsli, žitarice	Mg, Zn, Cu, Se
Jabuka	vitamin C, flavonoidi
Kruška	vitamin C, flavonoidi, Cu, Mg, beta karoten
Koštuničavo voće	vitamin C, beta karoten, flavonoidi, Mg, Cu
Agrumi	vitamin C, flavonoidi, beta karoten, Mg, Cu
Sušeno voće	Cu, Mg, vitamin E, beta karoten flavonoidi
Orašasti plodovi	Mg, Cu, Mn, Zn, flavonoidi, vitamin E, ω -6 i ω -3 nezasićene masne kiseline
Lisnato povrće: svježe lisnato povrće , kuhano lisnato povrće	vitamini C i E, beta karoten, ω -3 nezasićene masne kiseline
Mrkva, rajčica	beta karoten
Krumpir	Cu, vitamin C, Mn
Grahorice	izoflavoni, Mg, Cu
Proizvodi od soje	izoflavoni, Mn
Mliječni proizvodi: Mlijeko, jogurt, sir , svježi sir, maslac	Zn i vitamin A
Margarin, suncokretovo ulje	ω -6 nezasićene masne kiseline
Iznutrice, bijela riba, morski plodovi	Se i Zn
Suhomesnati proizvodi	Na, Zn, Se
Plava riba	ω -3 nezasićene masne kiseline, Se, Zn

(Nastavak na sljedećoj stranici.)

Jaja	vitamin A i vitamin E
Maslac	vitamin A
Maslinovo ulje	ω -9, ω -3 i ω -6 nezasićene masne kiseline, flavonoidi
Med	flavonoidi
Crna čokolada	flavonoidi, Mn
Zeleni i bijeli čaj	flavonoidi
Crno vino	flavonoidi
Bijelo vino	flavonoidi
Brza hrana	Na, ω -6

Legenda: Zeleno - tvari kojima se pripisuje protektivni učinak od nastanka atopijskih bolesti kože i dišnog sustava. Crveno - tvari kojima se pripisuje rizični učinak na nastanak atopijskih bolesti kože i dišnog sustava. Crno – tvari koje prema dosadašnjim istraživanjima mogu imati protektivan, ali i rizičan učinak na nastanak atopijskih bolesti.

4.2.2.1. Ponovljivost prehrambenog upitnika

Na podskupini od 106 studenata (24,1% od cjelokupnog uzorka) učinjena je procjena ponovljivosti prehrambenog upitnika. Studenti koji su se odazvali na ponovno ispunjavanje prehrambenog upitnika pohađali su Prehrambeno-biotehnoški fakultet, Rudarsko-geološko-naftni fakulteta, Tekstilno-tehnološki fakultet i Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

Prvi put su studenti na prvoj godini studija prehrambeni upitnik ispunili u jesen 2008. i 2009., a po isteku razdoblja od tri mjeseca studenti su bili pozvani da drugi put ispune isti upitnik, na jednak način i uz pomoć istih ispitivača. Statistička obrada podataka učinjena je programom STATA/SE 11.2 for Windows (StataCorp LP, College Station, Texas, USA).

Broj ispitanika (N=106) uzet za utvrđivanje ponovljivosti FFQ-a bio je u skladu s preporukom objavljenom u preglednom radu o izradi, validaciji i upotrebi FFQ-a, u kojem je ustanovljeno da bi uzorak od 100 ispitanika bio zadovoljavajući u analizama validacije FFQ-a.¹⁹⁹ Period od oko tri mjeseca koji je prošao između ispunjavanja dva upitnika smatra se dovoljno dugim razdobljem da se ispitanici ne bi prisjetili odgovora iz prvog upitnika i s druge strane dovoljno kratkim razdobljem da ispitanici ne bi promijenili način prehrane.^{199,200}

Namirnice iz FFQ-a (N=36) kojima se pripisuje utjecaj na prisutnost atopijskih bolesti dišnog sustava i kože bile su uključene u statističku obradu za procjenu ponovljivosti tjedne učestalosti. Ponovljivost upitnika (FFQ1 i FFQ2) analizirana je Spearmanovom korelacijom i κ statistikom.

4.2.3. Vađenje venozne krvi

Vađenje venozne krvi u svrhu mjerenja ukupnih IgE protutijela učinjeno je standardnim postupkom.

4.2.4. Alergološko kožno testiranje metodom uboda

Alergološko kožno testiranje provedeno je standardnom metodom uboda (engl. *skin prick test*, SPT)²⁰¹ sa komercijalnim pripravcima uobičajenih inhalacijskih alergena (Allergopharma, Njemačka): mješavina peludi trava, peludi breze (*Betula verrucosa*) i lijeske (*Corylus avellana*), peludi korova *Ambrosia elatior* i *Artemisia vulgaris*, grinje kućne prašine *Dermatophagoides pteronyssinus* i *Dermatophagoides farinae*, skladišna grinje *Lepidoglyphus destructor*, plijesni *Cladosporium herbarum* i *Alternaria alternata*, te dlake mačke i psa. U testiranju je uključena i otopina histamina (10 mg/mL histamina) kao pozitivna kontrola, te komercijalna otopina pufera kao negativna kontrola kožne reakcije (Allergopharma, Njemačka). Kožna reakcija izmjerena je nakon 15 minuta kao dva promjera urtike u milimetrima: najveći (D) i okomit na njega na polovici njegove dužine (d). Rezultati su izraženi kao srednji promjer urtike izračunat prema jednadžbi $(D+d)/2$. Pozitivnom reakcijom se smatrala razlika u srednjem promjeru urtike veća od 3 mm u odnosu na negativnu kontrolu (otopina pufera) u istog ispitanika.

4.2.5. Ispitivanje ventilacijske funkcije pluća i test bronhodilatatorom

Ispitivanje ventilacijske funkcije pluća provedeno je bilježenjem krivulje protok-volumen tijekom forsiranog izdisaja pomoću spirometra Masterscope®, Version 5.0 (Jaeger®, VIASYS Healthcare GmbH, Germany). Spirometrija je u svakog ispitanika provedena najmanje tri puta, a najbolje vrijednosti su uzete u analizu. Parametri plućne funkcije analizirani su kao postotak referentnih vrijednosti (CECA II).²⁰²

Bronhodilatatorni test (BT) proveden je na način da je ispitanik nakon učinjene početne spirometrije primio dva udaha (400 μ g) Ventolin aerosola, te mu je nakon stanke od 20 minuta ponovo učinjena spirometrija. Pozitivnim testom je smatran porast vrijednosti FEV₁ jednak ili veći od 0.2 L i/ili jednak ili veći 12% od početne vrijednosti.²⁰³

4.2.6. Mjerenje koncentracije ukupnih IgE protutijela u serumu

Koncentracija ukupnih IgE protutijela u serumu izmjerena je ELISA metodom (IASON, Austrija).²⁰⁴ Rezultati su izraženi u kilo internacionalnim jedinicama po litri (kIU/L). Povišenim vrijednostima ukupnih IgE protutijela su smatrane koncentracija veće od 150 kIU/L.

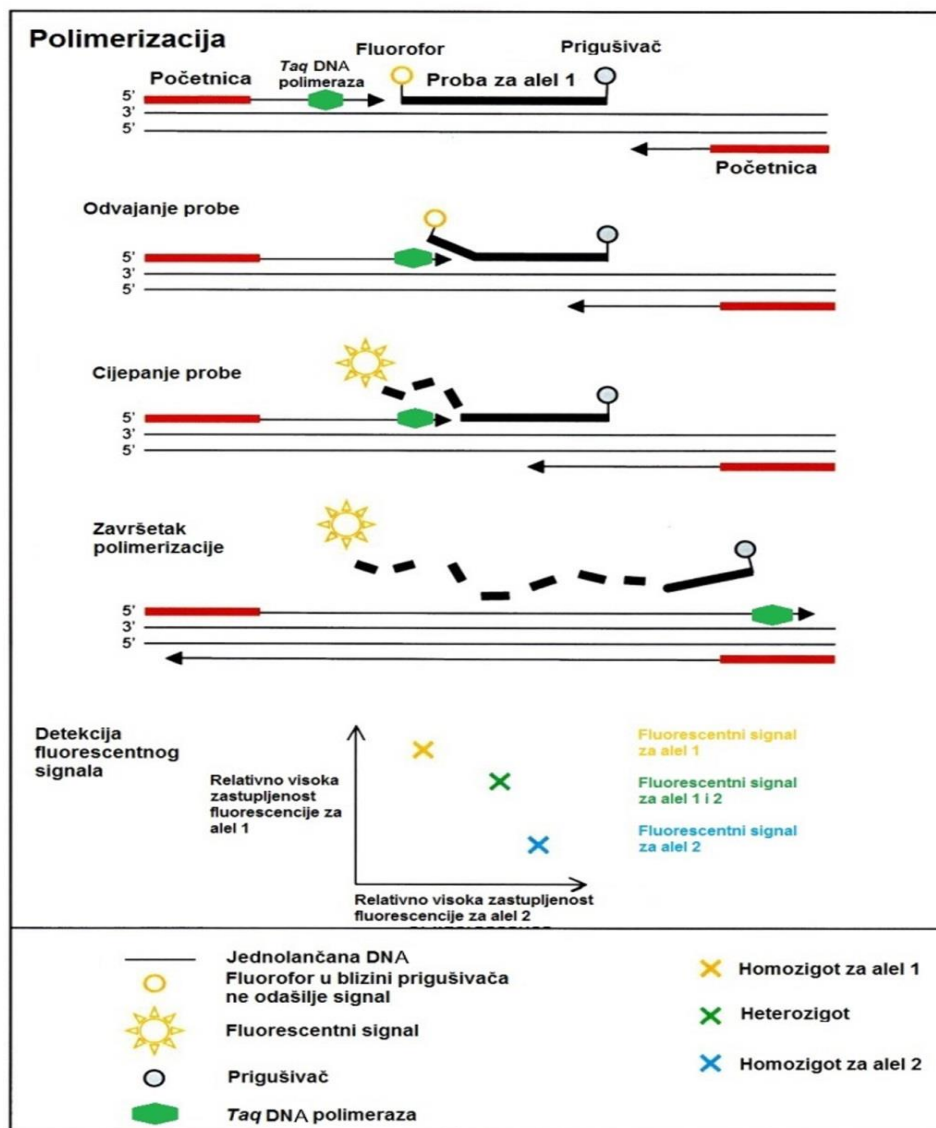
4.2.7. Uzorkovanje uzoraka i izdvajanje DNA iz obrisaka bukalne sluznice

Deoksiribonukleinska kiselina (DNA, engl. *deoxyribonucleic acid*) izdvojena je iz stanica bukalne sluznice koje su uzorkovane brisanjem unutarnje strane obraza pomoću citološke četkice (Medispo, Oud Beijerland, Nizozemska). Svakom ispitaniku je, nakon ispiranja usne šupljine vodom, uzet jedan obrisak bukalne sluznice koji je uronjen u plastičnu epruvetu volumena 15 mL (Medispo, Oud Beijerland, Nizozemska) koja je sadržavala 2 mL pufera za lizu (Puregene® Cell Lysis Solution; Gentra Systems, Minneapolis, MN, SAD). Tako pripremljeni uzorci su pohranjeni pri 4°C do upotrebe (maksimalno 3 mjeseca). Genomska DNA izdvojena je iz stanica bukalne sluznice upotrebom kompleta reagensa za izdvajanje DNA (Puregene® Cell Lysis Solution; Gentra Systems, Minneapolis, MN, SAD) prema uputama proizvođača kao što je opisano u de Jongh i sur. (2008).⁶⁹ U svaku epruvetu koja je sadržavala citološku četkicu s obriskom bukalne sluznice dodano je 12 µL otopine proteinaze K (20 mg/mL; Merk, Darmstadt, Njemačka) te su uzorci inkubirani tijekom noći u vodenoj kupelji pri 55°C uz miješanje. Nakon hlađenja na sobnu temperaturu, uzorci su centrifugirani pri 1500 x g tijekom 3 minute. Nakon toga, citološke četkice s obriskom bukalne sluznice ubačene su u šprice od 10 mL (BD Plastipak; Franklin Lake, NJ, SAD) koje su potom ubačene u plastične epruvete volumena 50 mL (Medispo, Oud Beijerland, Nizozemska) i centrifugirane pri 1500 x g tijekom 10 minuta. Dobivena otopina prebačena je u epruvetu s puferom za lizu kojoj je dodano 0.7 mL otopine za precipitaciju proteina (Puregene®Gentra Systems, Minneapolis, MN, SAD) te je centrifugirana pri 1000 x g tijekom 15 minuta. Supernatant je odliven, a preostali talog prebačen u plastične tubice volumena 2 mL (Fisher Emergo, Landsmeer, Nizozemska) i centrifugiran pri 9000 x g tijekom 10 minuta. Supernatant je odliven, dobiveni talog DNA ispran s 1 mL 70% etanola, a DNA istaložena centrifugiranjem pri 9000 x g tijekom 1 minute. Supernatant je bačen, a dobiveni talog DNA otopljen u 100 µL TE pufera (pH 7,4-8,0): 10 mM Tris i 1 mM etilendiaminotetraoctena kiselina (EDTA) (Sigma-Aldrich, Zwijndrecht, Nizozemska). Koncentracija izdvojene DNA određena je spektrofotometrijski na valnoj duljini od 260 nm.

4.2.8. Genotipizacija polimorfizama filagrina

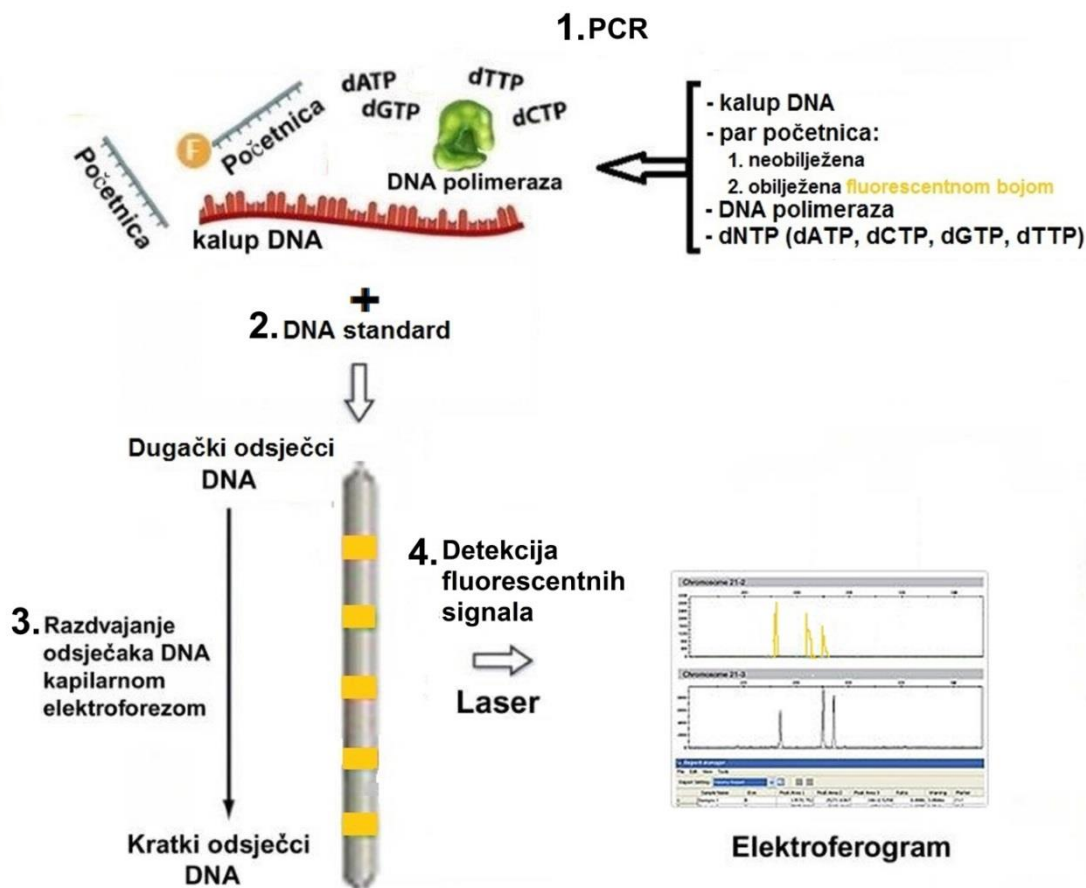
Genotipovi polimorfizama R501X i 2282del4 gena za filagrin (*FLG*) određeni su metodama opisanim u de Jong i sur. (2008)⁶⁹ i Palmer i sur. (2006).⁶⁴ Analiza polimorfizma u jednoj bazi (SNP, engl. *single nucleotide polymorphism*) R501X provedena je umnažanjem specifičnog odsječka DNA lančanom reakcijom polimeraze u stvarnom vremenu (PCR, engl. *real-time polymerase chain reaction*) koja se temelji na hibridizaciji ciljnog slijeda nukleotida u DNA i fluorescentno obilježene oligonukleotidne probe specifične za pojedini alel, 5' nukleaznoj aktivnosti *Taq* DNA polimeraze te stvaranju fluorescentnog signala nakon razdvajanja fluorofora od prigušivača prilikom cijepanja probe u reakciji PCR (Slika 8.). U tu svrhu upotrijebljene su sljedeće kemikalije tvrtke Applied Biosystems (Foster City, CA, SAD): *TaqMan®Universal PCR Master Mix* bez *AmpErase®UNG*, specifične početnice (CCCTCTTGGGACGCTGAA i CACTGGAGGAAGACAAGGATCG) te dvije fluorescentno obilježene oligonukleotidne *TaqMan* probe (VIC-AGCTGTCTCATGCCT i 6FAM-AGCTGTCTCGTGCCCT). Analiza je izvedena u uređaju za *real-time* PCR ABI PRISM 7700 SDS (Applied Biosystems, Foster City, CA, SAD) prema uputama proizvođača. Analiza polimorfizma 2282del4 provedena je određivanjem veličine fluorescentno obilježenog PCR odsječka u uređaju ABI PRISM 3100 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, Foster City, CA, SAD) rabeći računalni program ABI PRISM GeneMapper v4.0 (Applied Biosystems, Foster City, CA, SAD). Odsječak *FLG* gena umnožen je u reakciji PCR pomoću specifičnog para početnica (TCCCGCCACCAGCTCCA i 6FAM-CTGATGGTGACCAGCCTGT) i *AmpliTaq Gold PCR Master Mix-a* (Applied Biosystems, Foster City, CA, SAD) prema uputama proizvođača. Reakcija PCR izvedena je u uređaju za PCR (*MyCycler*; Bio-Rad, Hercules, CA, SAD) tijekom 33 ciklusa pri sljedećim uvjetima: početna denaturacija DNA (95°C, 5 min), denaturacija DNA (95°C, 15 s), sparivanje početnica (51°C, 15s), produljivanje lanca DNA (72°C, 45 s) i završno produljivanje lanca DNA (72°C, 7 min). Umnoženi odsječki reakcije PCR su razrijeđeni (1:40), a njihova duljina izmjerena je upotrebom DNA standarda ROX-350 (Applied Biosystems, Foster City, CA, SAD) prema protokolu proizvođača (Slika 9.). Izdvajanje DNA i genotipizacija polimorfizma R2247X (slijed nukleotida: caccacAagcaggca[C/T]gagacagctccaggc) i S3247X (slijed nukleotida: ctgTtcaggagcagt[A/C]aaggcacggctccag) učinjena je upotrebom specifičnih početnica koristeći *KASP* sustav za SNP genotipizaciju prema protokolu tvrtke *Kbioscience*²⁰⁷ (Slika 10.). Tako je polimorfizam R2247X *FLG* gena genotipiziran pomoću dvije alel-specifične uzvodne početnice: 5'-GAGTGCCTGGAGCTGTCTCG-3' (C alel) i 5'-

GAGTGCCTGGAGCTGTCTCA-3' (T alel) te jedne nizvodne početnice: 5'-GAGGAAGACAAGGATCCCACCACA-3'. Polimorfizam S3247X FLG gena genotipiziran je pomoću dvije alel-specifične uzvodne početnice: 5'-GTGTCTGGAGCCGTGCCTTG-3' (C alel) i 5'-GGTGTCTGGAGCCGTGCCTTT-3' (A alel) te jedne nizvodne početnice 5'-CTTCCAGAAACCATCGTGGATCTGT-3'.⁶⁸ U svim pokusima kao pozitivne kontrole upotrijebljeni su uzorci DNA poznatog genotipa u kojima je detektiran specifičan SNP, a kao negativne kontrole rabili su se uzorci koji su sadržavali sve sastojke reakcijske smjese za PCR osim DNA (NTC, engl. *no template control*).



Modificirano prema *TaqMan Allelic Discrimination Demonstration kit Protocol*.²⁰⁵

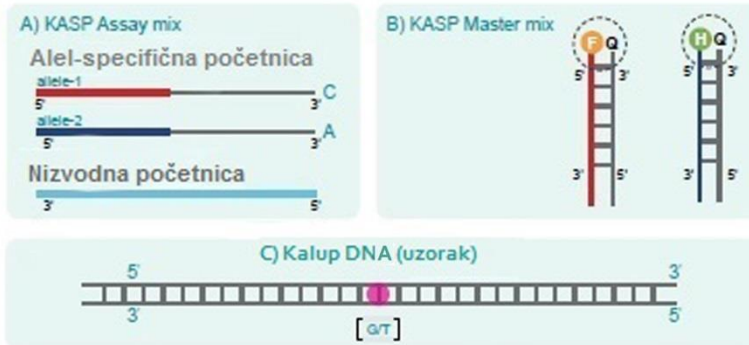
Slika 8. Shematski prikaz metode *TaqMan*TM *real-time PCR*. U reakcijskoj smjesi koja sadrži par početnica (uzvodnu i nizvodnu) i fluorescentno obilježenu *TaqMan* oligonukleotidnu probu komplementarnu za alel 1, dolazi do sinteze DNA lanca uslijed polimerazne aktivnosti *Taq* DNA polimeraze, a uslijed njene 5' nukleazne aktivnosti dolazi do cijepanja *TaqMan* probe što uzrokuje razdvajanje prigušivača od fluorofora te stvaranje fluorescentnog signala. Simultana reakcija odvija se s drugom *TaqMan* oligonukleotidnom probom koja je komplementarna za alel 2, ali je obilježena drugom fluorescentnom bojom. Stvaranje fluorescentnog signala s jednom ili obje probe ukazuje na njihovo cijepanje tijekom reakcije PCR te prisutnost odgovarajućih alela DNA.



Modificirano prema *Fragment Analysis Fundamentals*.²⁰⁶

Slika 9. Shematski prikaz metode određivanja duljine fluorescentno obilježenih odsječaka reakcije PCR. Reakcijska smjesa za PCR sadrži uzorak DNA, par specifičnih početnica od kojih je jedna na 5' kraju obilježena fluorescentnom bojom FAM (F), smjesu deoksiribonukleozid-trifosfata (dNTP): dATP, dCTP, dGTP i dTTP i DNA polimerazu u odgovarajućem puferu. Tijekom reakcije PCR, početnice se vežu za komplementarne slijedove DNA te se pomoću DNA polimeraze sintetiziraju specifični odsjecci reakcije PCR koji su obilježeni fluorescentnom bojom (1). U svrhu određivanja nepoznate duljine, umnoženim odsjeccima reakcije PCR dodaje se DNA standard koji sadrži DNA odsječke poznate duljine obilježene drugom fluorescentnom bojom (2). Smjesa fluorescentnih odsječaka reakcije PCR i DNA standarda se potom razdvaja kapilarnom elektroforezom (3), a fluorescentni signali detektiraju se pomoću laserskog čitača (4). Dobiveni signali automatski se sakupljaju i obrađuju pomoću računalnog programa, te se očitavaju na elektroferogramu koji prikazuje prisutnost odsječaka DNA od interesa u obliku vrhova.

1) Sastavnice KASP metode



2) 1. ciklus PCR



LEGENDA

●	FAM-obilježena oligo sekvenca repa alela-1
●	HEX-obilježena oligo sekvenca repa alela-2
●	Nizvodna početnica
F	FAM boja
H	HEX boja
●	Ciljni SNP
Q	Prigušivač

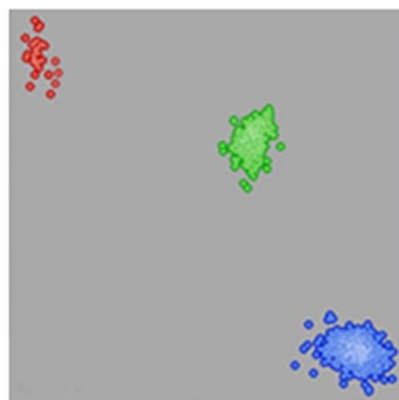
3) 2. ciklus PCR



4) 3. ciklus PCR



5) Detekcija fluorescentnih signala



Fluorescentni signal za alel 1 (homozigot za alel 1)

Fluorescentni signal za alel 1 i 2 (heterozigot)

Fluorescentni signal za alel 2 (homozigot za alel 2)

Modificirano prema izvoru *How does KASP work.*²⁰⁸

Slika 10. Shematski prikaz metode KASP (engl. *Kompetitive Allel-Specific PCR*). **1)** Za genotipizaciju polimorfizama KASP metodom potrebne su tri komponente: **A)** KASP Assay

mix koji sadrži jednu nizvodnu početnicu i dvije različite alel-specifične uzvodne početnice koje na svojim 5' krajevima sadrže repove (engl. *tail*) tj. specifične slijedove nukleotida; **B**) *KASP Master mix* koji sadrži dvije tzv. FRET (engl. *Flourescence Resonance Energy Transfer*) kazete, smjesu dNTP i *Taq* DNA polimerazu u odgovarajućem puferu. FRET kazete su dvolančane DNA koje su komplementarne tzv. repovima (engl. *tail*) alel-specifičnih početnica; na svojim 5' krajevima obilježene su različitim fluorescentnim bojama: FAM (F) ili Hex (H), a na 3' krajevima prigušivačem (Q, engl. *quencher*) i **C**) uzorak DNA s ciljnim SNP-om. **2**) U 1. ciklusu reakcije PCR jedna od alel-specifičnih uzvodnih početnica sparuje se s ciljnim SNP-om te se uz pomoć nizvodne početnice umnaža specifični odsječak DNA. Tijekom te faze reakcije PCR ne stvaraju se fluorescentni signali budući da fluorescentnim bojama obilježeni oligonukleotidi ostaju vezani za komplementarne oligonukleotide koji su obilježeni prigušivačima. **3**) U 2. ciklusu reakcije PCR sintetizira se DNA regija koja je komplementarna alel-specifičnom slijedu nukleotida. **4**) U 3. ciklusu reakcije PCR F-obilježen oligonukleotid sparuje se s komplementarnim alel-specifičnim slijedom nukleotida pri čemu se fluorescentna boja FAM odvoji od prigušivača te nastaje fluorescentni signal. U daljnjim ciklusima reakcije PCR, broj kopija alel-specifičnih slijedova nukleotida, tj. intenzitet fluorescentnog signala se povećava. Detekcijom fluorescentnih signala određuje se genotip; za homozigote detektirat će se samo jedan od dva moguća fluorescentna signala, a za heterozigota će se detektirat oba fluorescentna signala (**5**).

4.2.9. Statističke metode

Statistička obrada podataka učinjena je programom STATA/SE 11.2 for Windows (StataCorp LP, College Station, Texas, USA) i Statistica 12 (StataSoft Inc., Tulsa, Oklahoma, USA). U analizi rezultata koristile su se metode univarijatne i multivarijatne statistike. Normalnost distribucije varijabli testirana je Kolmogorov-Smirnovim testom, a homogenost varijanci Levenovim testom. Razlike učestalosti pozitivnih markera atopije, stanja atopije i atopijskih bolesti kože i dišnog sustava između skupina ispitanika s obzirom na čimbenike okoliša i načina života (tip naselja, tip grijanja, kontakt sa životinjama u djetinjstvu, pušenje, tjelesna aktivnost, sjedenje, BMI, prehrana) analizirani su koristeći parametrijski Studentov t-test za nezavisne uzorke, neparametrijski Mann-Whitney U-test, Pearson χ^2 test i Fisher's exact test, jednosmjerna ANOVA ili Kruskal-Wallisova analiza varijance. Za analizu povezanosti atopijskih markera, atopijskih bolesti kože i dišnog sustava, parametara spirometrije i pozitivnog bronhodilatatornog testa te dišnih i kožnih simptoma s čimbenicima okoliša i

načina života koristili su se modeli univarijatne regresije te modeli multiple linearne i logističke regresije (*stepwise backward* regresijska analiza, kritični p za izbacivanje iz modela bio je 0,25). Zavisne varijable u modelima multiple regresije bile su atopijski markeri, stanje atopije, atopijske bolesti dišnog sustava i kože, parametri spirometrije, pozitivan bronhodilatatorni test te nosni, donji dišni i kožni simptomi, dok su prediktori modela bili spol, obiteljska anamneza alergijskih bolesti, čimbenici okoliša i načina života (tip naselja, tip grijanja, kontakt sa životinjama u djetinjstvu, pušenje, tjelesna aktivnost, sjedenje, BMI) te nosni simptomi, donji dišni simptomi, kožni simptomi i atopijski markeri. Statistička obrada prehrambenog upitanika obuhvatila je 36 namirnica (Tablica 2./Prilog 2.) pri čemu se analizirala razlika učestalosti unosa namirnica (<1x tjedno, 1x tjedno, ≥2-4 puta tjedno) s obzirom na spol, tip naselja, pozitivan SPT i prisutnost jedne ili više atopijskih bolesti. U slučajevima utvrđene statistički značajne razlike u učestalosti unosa namirnica s obzirom na prisutnost jedne ili više atopijskih bolesti, statistička obrada je dodatno razrađena s obzirom na svaku pojedinu atopijsku bolest (AR, AA i AD). U analizi povezanosti prehrane i atopijskih bolesti kao potencijalni čimbenici utjecaja u modele su uz analizirane namirnice uvršteni čimbenici koji su se pokazali značajnima u prethodnim modelima. Za modele multiple logističke regresije testirana je međupovezanost (kolinearnost) prediktora («variance inflation factors»), a za modele multiple linearne regresije testirana je normalnost distribucije reziduala (Shapiro-Wilk W test), heterogenost varijanci (Breusch-Pagan/Cook-Weisberg test) i međupovezanost (kolinearnost) prediktora («variance inflation factors»). Rezultati su bili statistički značajni ako je vrijednost $p < 0,05$.

4.2.9.1. Gen za filagrin

Deskriptivnom statistikom opisane su karakteristike ispitanika s divljim tipom *FLG* i s „null“ mutacijom *FLG*. Odstupanje od Hardy-Weinbergove genetičke ravnoteže je testirano Pearsonovim χ^2 testom. Povezanost „null“ mutacija *FLG* s AD procijenjena je s omjerom izgleda bez prilagodbe za potencijalne čimbenike utjecaja i analizom multiple logističke regresije kontrolirane za spol i obiteljsku anamnezu kožne alergije. Povezanost „null“ mutacija *FLG* s prijavljenim bilo kojim kožnim simptomom (ekcem, crvenilo, svrbež, osip) procijenjena je s omjerom izgleda bez prilagodbe za potencijalne čimbenike utjecaja i analizom multiple logističke regresije s iskazanim kožnim simptomima kao zavisnom varijablom, dok su spol, obiteljska anamneza kožnih alergija, pozitivan SPT i mutacije *FLG* bili prediktori modela. Analiza multiple logističke regresije koristeći iskazane respiratorne simptome kao zavisnu varijablu radi evaluacije povezanosti s „null“ mutacijama *FLG*

kontrolirana je za spol, obiteljsku anamnezu respiratornih bolesti i pozitivni SPT. Polimorfizmi *FLG* nisu uvršteni među prediktore modela multiple linearne i logističke regresije zbog premalog broja osoba s utvrđenim polimorfizmima.

5. REZULTATI

5.1. Atopija i atopijske bolesti među mladom odraslom populacijom

Stanje atopije kod ispitanika je procjenjivano s prisutnošću atopijskih markera tj. s utvrđenom preosjetljivosti na uobičajene inhalacijske alergene SPT-om i s prisutnosti povišenih razina ukupnih IgE protutijela (>150 kIU/L) u krvi.

U istraživanju je sudjelovalo 439 ispitanika, 316 (72%) žena i 123 (28,0%) muškarca. Učestalost pozitivnih atopijskih markera (pozitivan SPT i povišene vrijednosti IgE protutijela) i atopijskih bolesti u cijelokupnom uzorku, te zasebno u žena i muškaraca prikazana je u tablici 4.

Tablica 4. Raspodjela učestalosti atopijskih markera i atopijskih bolesti (N=439).

	Pozitivan SPT N (%)	>IgE_{uk}[†] N (%)	Atopijska bolest N (%)	Atopijski rinitis N (%)	Atopijska astma N (%)	Atopijski dermatitis N (%)
Ukupno	176 (40,1%)	67 (16,8%)	107 (24,4%)	74 (16,9%)	31 (7,1%)	49 (11,2%)
♀	112 (35,4%)	41 (14,3%)	72 (22,8%)	51 (16,1%)	21 (6,6%)	39 (12,3%)
♂	64 (52,0%)	26 (23,0%)	35 (28,5%)	23 (18,7%)	10 (8,1%)	10 (8,1%)
p	0,002*	0,035*	0,214	0,520	0,586	0,208

Legenda: * $p < 0,05$; [†] Učestalost je izračunata na N=400; Pozitivan SPT: pozitivna reakcija u SPT-u na barem jedan testirani inhalacijski alergen; >IgE_{uk}: vrijednosti ukupnih IgE protutijela >150 kIU/L; atopijska bolest: prisutnost barem jedne atopijske bolesti (atopijskog rinitisa, atopijske astme i/ili atopijskog dermatitisa); atopijski rinitis: pozitivni SPT uz prijavljena ≥ 2 nosna simptoma (iscjedak iz nosa, svrbež nosa, otežano disanje na nos i kihanje); atopijska astma: pozitivni SPT uz prijavljene simptome sipljenja i/ili dispneje; atopijski dermatitis: pozitivni SPT uz prijavljen ekcem (vodeni mjehurići koji svrbe, pucanje kože) i/ili ≥ 2 kožna simptoma (crvenilo, svrbež i osip). Prikazani rezultati dobiveni su Pearsonovim χ^2 testom.

Među muškim ispitanicima bilo je značajno više osoba s pozitivnim SPT testom nego u žena (52,0% vs. 35,4%; $\chi^2 = 10,145$, $p = 0,002$). Razine ukupnih IgE protutijela kretale su se u rasponu od 0,2 do 1602,6 kIU/L i bile su značajno više u muških ispitanika nego u žena (medijan 40,7 kIU/L, interkvartilni raspon (IQ) 16,7-134,5 kIU/L vs. medijan 23,9 kIU/L, IQ 8,3-71,7 kIU/L; $p < 0,001$). Povišene razine ukupnih IgE protutijela u krvi (>150 kIU/L) nađene su u značajno većem broju muških ispitanika nego u žena (23,0% vs. 14,3%; $\chi^2 = 4,424$,

p=0,035). Među ispitivanom populacijom utvrđeno je da barem jednu od atopijskih bolesti ima 107 (24,4%) osoba. Učestalost AR, AA i AD nije se značajno razlikovala u žena i muškaraca. U cjelokupnom uzorku utvrđeno je da 8,7% (N=38) osoba ima dvije ili tri atopijske bolesti, a od toga je 11 (2,5%) ispitanika imalo AR i AA, 15 (3,4%) ispitanika je imalo AR i AD, 3 (0,7%) ispitanika su imala AA i AD, a kod 9 (2,1%) ispitanika su utvrđene sve tri atopijske bolesti. Studentice su imale značajno veću učestalost 2 ili 3 atopijske bolesti (N=33, 45,8%) nego studenti (N=5, 14,3%) ($\chi^2=4,555$, p (Fisher's exact)=0,001).

Učestalost atopijskih markera i atopijskih bolesti s obzirom na tip naselja u kojem su ispitanici prebivali veći dio života prikazana je u tablici 5.

Tablica 5. Raspodjela učestalosti atopijskih markera i atopijskih bolesti s obzirom na tip naselja u kojem su ispitanici prebivali više od pola života (N=428).

	Pozitivan SPT N (%)	>IgE_{uk}[†] N (%)	Atopijska bolest N (%)	Atopijski rinitis N (%)	Atopijska astma N (%)	Atopijski dermatitis N (%)
Grad	129 (40,2%)	46 (15,7%)	78 (24,3%)	54 (16,8%)	24 (7,5%)	35 (10,9%)
Selo	42 (39,3%)	19 (19,8%)	27 (25,2%)	18 (16,8%)	6 (5,6%)	14 (13,1%)
p	0,864	0,351	0,846	1,000	0,512	0,540

Legenda: [†] Učestalost je izračunata na N=389; Pozitivan SPT: pozitivna reakcija u SPT-u na barem jedan testirani inhalacijski alergen; >IgE_{uk}: vrijednosti ukupnih IgE protutijela >150 kIU/L; atopijska bolest: prisutnost barem jedne atopijske bolesti (atopijskog rinitisa, atopijske astme i/ili atopijskog dermatitisa); atopijski rinitis: pozitivni SPT uz prijavljena ≥ 2 nosna simptoma (iscjedak iz nosa, svrbež nosa, otežano disanje na nos i kihanje); atopijska astma: pozitivni SPT uz prijavljene simptome sipljenja i/ili dispneje; atopijski dermatitis: pozitivni SPT uz prijavljen ekcem (vodeni mjehurići koji svrbe, pucanje kože) i/ili ≥ 2 kožna simptoma (crvenilo, svrbež i osip). Prikazani rezultati dobiveni su Pearsonovim χ^2 testom.

Učestalost atopijskih markera i atopijskih bolesti nije se značajno razlikovala u ispitanika obzirom na prebivanje u gradu ili selu veći dio života. Raspon razina ukupnih IgE protutijela među gradskom populacijom bio je 0,2 - 978,6 kIU/L (medijan 27,9 kIU/L, IQ 12,9,6-84,4 kIU/L), a kod ispitanika sa sela 0,2 - 1602,6 kIU/L (medijan 32 kIU/L, interkvartilni raspon 12,85-110,4 kIU/L) (p=0,339). Prisutnost dvije ili tri atopijske bolesti bila je podjednako učestala među ispitanicima iz grada (35,9%, N=28) i sa sela (33,3%, N=9) ($\chi^2=0,058$, p=0,810).

5.1.1. Preosjetljivost na uobičajene inhalacijske alergene kod mlade odrasle populacije

U cjelokupnom uzorku nađeno je 176 (40,1%) osoba s pozitivnim SPT-om na barem jedan uobičajeni inhalacijski alergen. Učestalost pozitivnog SPT na testirane inhalacijske alergene u cijelokupnom uzorku, te zasebno u žena i muškaraca prikazana je u tablici 6.

Tablica 6. Učestalost pozitivnog SPT na testirane inhalacijske alergene u ukupnom uzorku (N=176) te među ženskim (N=112) i muškim (N=64) ispitanicima.

	Ukupno N (%)	♀ N (%)	♂ N (%)	p
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	108 (61,4%)	66 (58,9%)	42 (65,6%)	0,380
Mješavina peludi trava	89 (50,6%)	55 (49,1%)	34 (53,1%)	0,608
<i>Dermatophagoides farinae</i>	82 (46,6%)	48 (42,9%)	34 (53,1%)	0,189
<i>Ambrosia elatior</i>	59 (33,5%)	39 (34,8%)	20 (31,3%)	0,629
Dlaka mačke	46 (26,1%)	28 (25,0%)	18 (28,1%)	0,650
<i>Betula verrucosa</i>	42 (23,9%)	27 (24,1%)	15 (23,4%)	0,920
<i>Corylus avellana</i>	41 (23,3%)	26 (23,2%)	15 (23,4%)	0,973
<i>Artemisia vulgaris</i>	39 (22,2%)	26 (23,2%)	13 (20,3%)	0,656
<i>Lepidoglyphus destructor</i>	29 (16,5%)	16 (14,3%)	13 (20,3%)	0,300
Dlaka psa	15 (8,5%)	7 (6,3%)	8 (12,5%)	0,153
<i>Alternaria alternata</i>	14 (8,0%)	10 (8,9%)	4 (6,3%)	0,773
<i>Cladosporium herbarum</i>	8 (4,5%)	5 (4,5%)	3 (4,7%)	1,000

Prikazani rezultati dobiveni su Pearsonovim χ^2 testom.

U poduzorku ispitanika s pozitivnim SPT-om (N=176), najčešće je zabilježen pozitivan SPT na prašinsku grinju *D. pteronyssinus* (N=108; 61,4%) i na mješavinu peludi trava (N=89, 50,6%). Nisu utvrđene značajne razlike u učestalosti pozitivnog SPT na pojedinačne testirane inhalacijske alergene između spolova.

Uspoređujući ispitanike koji su više od pola života prebivali u gradu i ispitanike koji su više od pola života proveli na selu, značajna razlika u učestalosti pozitivnog SPT-a na pojedinačne testirane inhalacijske alergene nađena je samo za skladišnu grinju *L. destructor* na koju je SPT bio pozitivan značajno češće u seoskoj nego gradskoj populaciji (31,0% vs. 12,4%; $\chi^2=7,741$, $p=0,005$) (Tablica 7).

Među osobama s pozitivnim SPT-om (N=176), pozitivan SPT na 2 ili više testirana inhalacijska alergena nađen je kod 128 ispitanika (72,7%, odnosno kod 29,2% ispitanika u cijelokupnom uzorku). Pozitivni SPT na 2 ili više testirana inhalacijska alergena utvrđen je češće u muškaraca nego u žena, ali razlika u učestalosti nije bila statistički značajna (82,8% vs. 72,3%; $\chi^2=2,467$, $p=0,116$). Učestalost pozitivnog SPT na 2 ili više testirana inhalacijska alergena je bila podjednaka među ispitanicima iz grada i sa sela (76,7% vs. 76,2%, $\chi^2=0,005$, $p=0,941$). Najviše ispitanika sa pozitivnim SPT na 2 ili više testirana inhalacijska alergena (N=17, 13,3%) bilo je preosjetljivo na kombinaciju alergena prašinskih grinja *D. pteronyssinus* i *D. farinae*, zatim na prašinske grinje i skladišnu grinju (N=7, 5,5%) te na pelud trava i prašinsku grinju *D. pteronyssinus* (N=6, 4,7%).

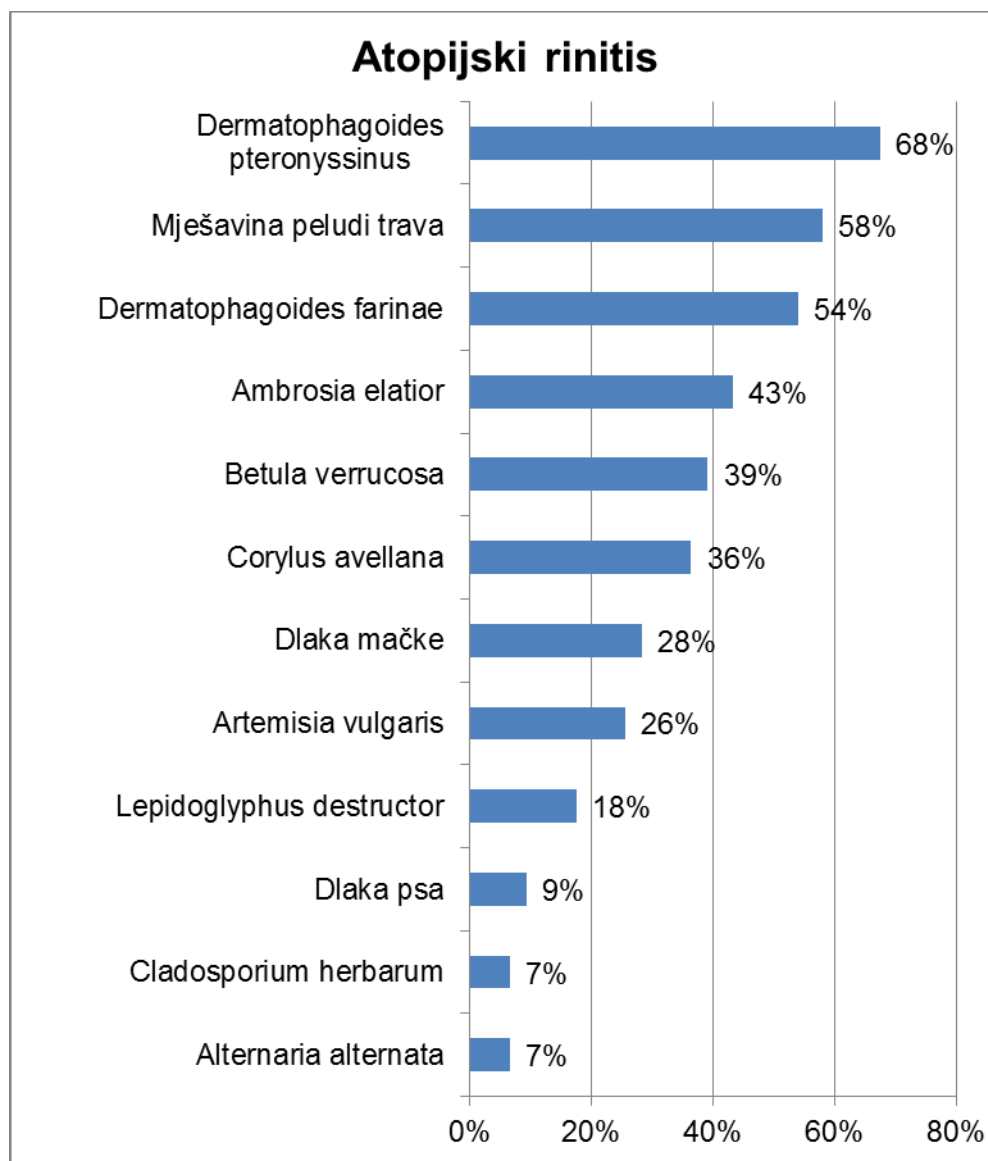
Tablica 7. Učestalost pozitivnog SPT na testirane inhalacijske alergene među ispitanicima koji su pretežni dio života prebivali u gradu ili na selu (N=176).

	Grad N (%)	Selo N (%)	P
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	78 (60,5%)	26 (61,9%)	0,868
Mješavina peludi trava	70 (54,3%)	18 (42,9%)	0,199
<i>Dermatophagoides farinae</i>	60 (46,5%)	20 (47,6%)	0,901
<i>Ambrosia elatior</i>	48 (37,2%)	10 (23,8%)	0,111
Dlaka mačke	38 (29,5%)	8 (19,0%)	0,186
<i>Betula verrucosa</i>	31 (24,0%)	10 (23,8%)	0,977
<i>Corylus avellana</i>	30 (23,3%)	11 (26,2%)	0,699
<i>Artemisia vulgaris</i>	27 (20,9%)	12 (28,6%)	0,305
<i>Lepidoglyphus destructor</i>	16 (12,4%)	13 (31,0%)	0,005*
Dlaka psa	12 (9,3%)	3 (7,1%)	1,000
<i>Alternaria alternata</i>	10 (7,8%)	4 (9,5%)	0,748
<i>Cladosporium herbarum</i>	5 (3,9%)	3 (7,1%)	0,408

* $p < 0,05$; Prikazani rezultati dobiveni su Pearsonovim χ^2 testom.

Ispitanici s utvrđenim atopijskim rinitisom (N=74) najčešće su imali pozitivni SPT na prašinske grinje *D. pteronyssinus* (N=50, 67,6%) i *D. farinae* (N=40, 54,1%) te na mješavinu peludi trava (N=43, 58,1%) (Slika 11). U podskupini ispitanika s AR, 89,2% (N=66) ispitanika imalo je pozitivni SPT na dva ili više testiranih inhalacijskih alergena. Muški i ženski ispitanici s AR nisu se značajno razlikovali u učestalosti pozitivnog SPT te je raspodjela učestalosti po alergenima u obje skupine pratila raspodjelu cijelokupnog uzorka (Tablica 8.).

Usporedbom ispitanika s AR iz grada i sa sela, značajno veća je bila učestalost pozitivnog SPT samo na *L. destructor* u ispitanika sa sela nego iz grada (38,9% vs. 11,1%; p (Fisher's exact)=0,014). Učestalost pozitivnog SPT na ostale testirane inhalacijske alergena kod ispitanika s rinitisom nije se značajno razlikovala između ispitanika koji su pretežni dio života prebivali u gradu ili na selu (Tablica 9.).



Slika 11. Učestalost pozitivnog SPT na testirane inhalacijske alergene među ispitanicima s AR. Rezultati su prikazani kao postotak pozitivnog SPT na pojedine testirane inhalacijske alergene u ispitanika s AR (N=74).

Tablica 8. Učestalost pozitivnog SPT na testirane inhalacijske alergene između ženskih (N=51) i muških (N=23) ispitanika s AR.

	♀ N (%)	♂ N(%)	p
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	37 (72,5%)	13 (56,5%)	0,173
Mješavina peludi trava	26 (51,0%)	17 (73,9%)	0,064
<i>Dermatophagoides farinae</i>	29 (56,9%)	11 (47,8%)	0,470
<i>Ambrosia elatior</i>	24 (47,1%)	8 (34,8%)	0,324
<i>Betula verrucosa</i>	21 (41,2%)	8 (34,8%)	0,602
<i>Corylus avellana</i>	20 (39,2%)	7 (30,4%)	0,468
Dlaka mačke	15 (29,4%)	6 (26,1%)	0,769
<i>Artemisia vulgaris</i>	13 (25,5%)	6 (26,1%)	0,957
<i>Lepidoglyphus destructor</i>	7 (13,7%)	6 (26,1%)	0,196
Dlaka psa	4 (7,8%)	3 (13,0%)	0,479
<i>Cladosporium herbarum</i>	4 (7,8%)	1 (4,3%)	1,000
<i>Alternaria alternata</i>	4 (7,8%)	1 (4,3%)	1,000

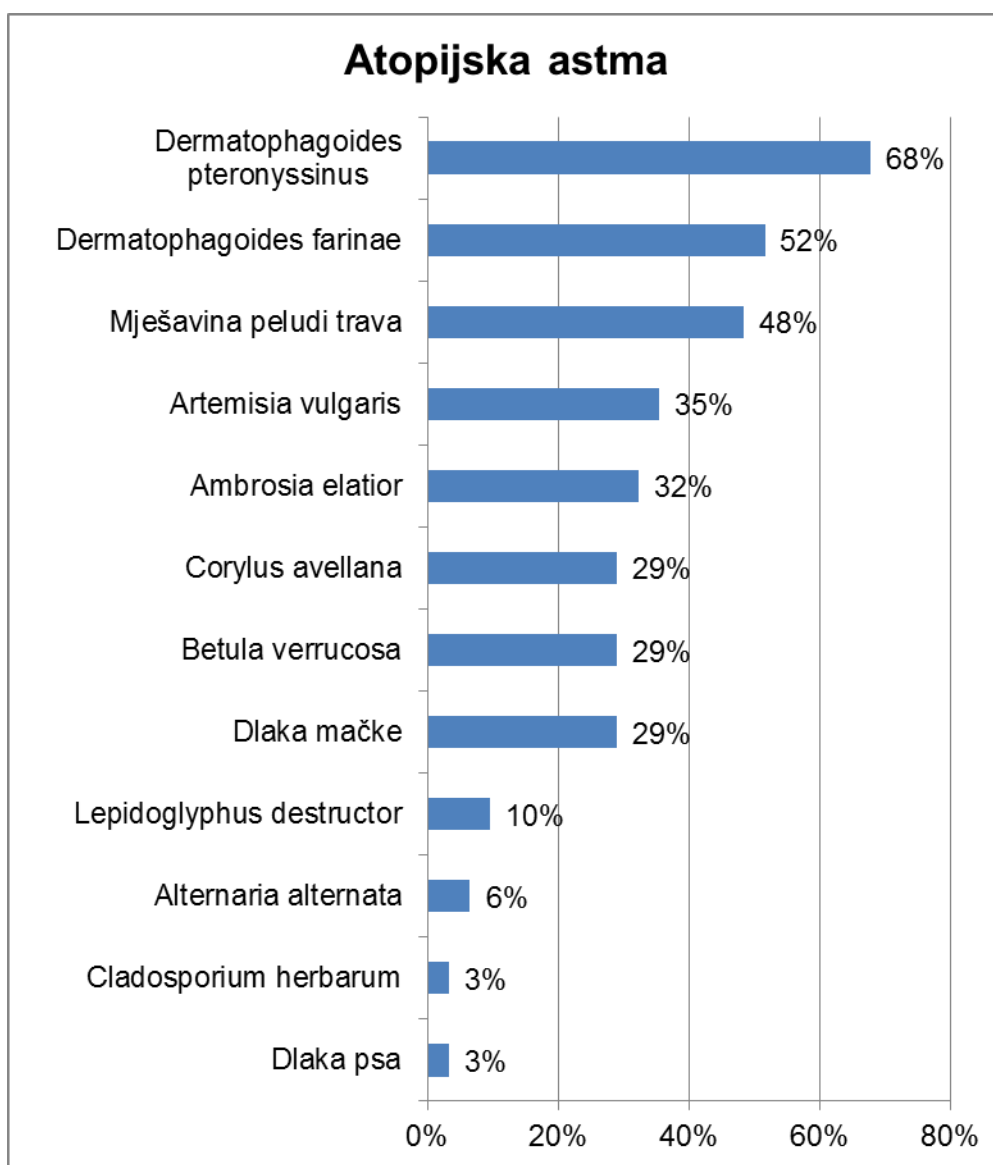
Prikazani rezultati dobiveni su Pearsonovim χ^2 testom.

Tablica 9. Učestalost pozitivnog SPT na testirane inhalacijske alergene među ispitanicima s AR koji su pretežni dio života prebivali u gradu (N=54) ili na selu (N=18).

	Grad N (%)	Selo N (%)	P
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	36 (66,7%)	13 (72,2%)	0,662
Mješavina peludi trava	35 (64,8%)	7 (38,9%)	0,053
<i>Dermatophagoides farinae</i>	31 (57,4%)	9 (50,0%)	0,584
<i>Ambrosia elatior</i>	24 (44,4%)	7 (38,9%)	0,680
<i>Betula verrucosa</i>	22 (40,7%)	6 (33,3%)	0,577
<i>Corylus avellana</i>	20 (37,0%)	7 (38,9%)	0,888
Dlaka mačke	17 (31,5%)	4 (22,2%)	0,558
<i>Artemisia vulgaris</i>	13 (24,1%)	6 (33,3%)	0,440
<i>Lepidoglyphus destructor</i>	6 (11,1%)	7 (38,9%)	0,014*
Dlaka psa	6 (11,1%)	1 (5,6%)	0,672
<i>Cladosporium herbarum</i>	4 (7,4%)	1 (5,6%)	1,000
<i>Alternaria alternata</i>	3 (5,6%)	2 (11,1%)	0,593

* $p < 0,05$. Prikazani rezultati dobiveni su Pearsonovim χ^2 testom.

U poduzorku ispitanika s atopijskom astmom (N=31), najviše ispitanika je imalo pozitivan SPT na prašinske grinje *D. pteronyssinus* (N=21, 67,7%) i *D. farinae* (N=16, 51,6%) te na mješavinu peludi trava (N=15, 48,4%) (Slika 12.). U podskupini ispitanika s AA, 80,7% (N=25) ispitanika imalo je pozitivni SPT na dva ili više testiranih inhalacijskih alergena. Ženski i muški ispitanici s AA se statistički značajno razlikovali u učestalosti pozitivnog SPT-a na testirane inhalacijske alergene (Tablica 10.).



Slika 12. Učestalost pozitivnog SPT na testirane inhalacijske alergene među ispitanicima s AA. Rezultati su prikazani kao postotak pozitivnog SPT na pojedine testirane inhalacijske alergene u ispitanika s AA (N=31).

Tablica 10. Učestalost pozitivnog SPT na testirane inhalacijske alergene između ženskih (N=21) i muških (N=10) ispitanika s AA.

	♀ N (%)	♂ N(%)	P
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	16 (76,2%)	5 (50,0%)	0,222
<i>Dermatophagoides farinae</i>	11 (52,4%)	5 (50,0%)	1,000
Mješavina peludi trava	10 (47,6%)	5 (50,0%)	1,000
<i>Ambrosia elatior</i>	8 (38,1%)	2 (20,0%)	0,428
<i>Artemisia vulgaris</i>	7 (33,3%)	4 (40,0%)	1,000
<i>Betula verrucosa</i>	7 (33,3%)	2 (20,0%)	0,677
<i>Corylus avellana</i>	6 (28,6%)	3 (30,0%)	1,000
Dlaka mačke	5 (23,8%)	4 (40,0%)	0,417
<i>Lepidoglyphus destructor</i>	2 (9,5%)	1 (10,0%)	1,000
<i>Alternaria alternata</i>	1 (4,8%)	1(10,0%)	1,000
<i>Cladosporium herbarum</i>	0 (0,0%)	1(10,0%)	0,323
Dlaka psa	1 (4,8%)	0(0,0%)	1,000

Prikazani rezultati dobiveni su Pearsonovim χ^2 testom.

Učestalost pozitivnog SPT na testirane inhalacijske alergena kod ispitanika s AA nije se značajno razlikovala između ispitanika koji su pretežni dio života prebivali u gradu ili na selu (Tablica 11.). Pozitivan SPT na plijesni (*C. herbarum* i *A. alternata*), te dlaku mačke i psa nađen je samo među gradskim ispitanicima s AA.

Tablica 11. Učestalost pozitivnog SPT na testirane inhalacijske alergene među ispitanicima s AA koji su pretežni dio života prebivali u gradu (N=24) ili na selu (N=6).

	Grad N (%)	Selo N (%)	P
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	17 (70,8%)	3 (50%)	0,372
<i>Dermatophagoides farinae</i>	14 (58,3%)	2 (33,3%)	0,378
Mješavina peludi trava	12 (50%)	3 (50%)	1,000
Dlaka mačke	9 (37,5%)	0	0,141
<i>Artemisia vulgaris</i>	8 (33,3%)	3 (50%)	0,641
<i>Ambrosia elatior</i>	8 (33,3%)	1 (16,7%)	0,637
<i>Corylus avellana</i>	7 (29,2%)	2 (33,3%)	1,000
<i>Betula verrucosa</i>	6 (25%)	2 (33,3%)	0,645
<i>Lepidoglyphus destructor</i>	2 (8,3%)	1 (16,7%)	0,501
<i>Alternaria alternata</i>	2 (8,3%)	0	1,000
<i>Cladosporium herbarum</i>	1 (4,2%)	0	1,000
Dlaka psa	1 (4,2%)	0	1,000

Prikazani rezultati dobiveni su Pearsonovim χ^2 testom.

U poduzorku ispitanika s atopijskim dermatitisom (N=49) najviše ispitanika je imalo pozitivan SPT na prašinske grinje *D. pteronyssinus* (N=30, 61,2%), *D. farinae* (N= 22, 44,9%) i mješavinu peludi trava (N=27, 55,1%) (Slika 13.). U podskupini ispitanika s AD, 75,5% (N=37) ispitanika imalo je pozitivni SPT na dva ili više testiranih inhalacijskih alergena. Muški i ženski ispitanici s AD nisu se statistički značajno razlikovali s obzirom na učestalost pozitivnog SPT-a na testirane inhalacijske alergene (Tablica 12.).



Slika 13. Učestalost pozitivnog SPT na testirane inhalacijske alergene među ispitanicima s AD. Rezultati su prikazani kao postotak pozitivnog SPT na pojedine testirane inhalacijske alergene u ispitanika s AD (N=49).

Tablica 12. Učestalost pozitivnog SPT na testirane inhalacijske alergene između ženskih (N=39) i muških (N=10) ispitanika s AD.

	♀ N (%)	♂ N(%)	P
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	26 (66,7%)	4 (40,0%)	0,156
Mješavina peludi trava	21 (53,8%)	6 (60,0%)	1,000
<i>Dermatophagoides farinae</i>	20 (51,3%)	2 (20,0%)	0,152
<i>Betula verrucosa</i>	10 (25,6%)	3 (30,0%)	1,000
<i>Ambrosia elatior</i>	10 (25,6%)	1 (10,0%)	0,419
<i>Corylus avellana</i>	9 (23,1%)	3 (30,0%)	0,690
Dlaka mačke	8 (20,5%)	2 (20,0%)	1,000
<i>Artemisia vulgaris</i>	6 (15,4%)	3 (30,0%)	0,364
<i>Lepidoglyphus destructor</i>	6 (15,4%)	0 (0,0%)	0,324
Dlaka psa	4 (10,3%)	1 (10,0%)	1,000
<i>Cladosporium herbarum</i>	3 (7,7%)	0 (0,0%)	1,000
<i>Alternaria alternata</i>	2 (5,1%)	1 (10,0%)	0,504

Prikazani rezultati dobiveni su Pearsonovim χ^2 testom.

Usporedbom ispitanika s AD iz grada i sa sela, značajno veća je bila učestalost pozitivnog SPT samo na *A. elatior* u ispitanika iz grada nego sa sela, tj. u seoskoj populaciji sa AD nije zabilježeno pozitivnih SPT na *A. elatior* (31,4% vs. 0%; p (Fisher's exact)=0,021). Učestalost pozitivnog SPT na ostale testirane inhalacijske alergene kod ispitanika s AD nije se značajno razlikovala između ispitanika koji su pretežni dio života prebivali u gradu ili na selu (Tablica 13.).

Tablica 13. Učestalost pozitivnog SPT na testirane inhalacijske alergene među ispitanicima s AD koji su pretežni dio života prebivali u gradu (N=35) ili na selu (N=14).

	Grad N (%)	Selo (N%)	P
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	23 (65,7%)	7 (50,0%)	0,346
Mješavina peludi trava	21 (60,0%)	6 (42,9%)	0,348
<i>Dermatophagoides farinae</i>	17 (48,6%)	5 (35,7%)	0,530
<i>Ambrosia elatior</i>	11 (31,4%)	0	0,021*
<i>Betula verrucosa</i>	9 (25,7%)	4 (28,6%)	1,000
<i>Corylus avellana</i>	9 (25,7%)	3 (21,4%)	1,000
Dlaka mačke	8 (22,9%)	2 (14,3%)	0,702
<i>Artemisia vulgaris</i>	5 (14,3%)	4 (28,6%)	0,254
Dlaka psa	4 (11,4%)	1 (7,1%)	1,000
<i>Lepidoglyphus destructor</i>	3 (8,6%)	3 (21,4%)	0,334
<i>Cladosporium herbarum</i>	2 (5,7%)	1 (7,1%)	1,000
<i>Alternaria alternata</i>	2 (5,7%)	1 (7,1%)	1,000

* $p < 0,005$. Prikazani rezultati dobiveni su Pearsonovim χ^2 testom.

5.2. Plućna funkcija i atopijske bolesti

Funkcija pluća iskazana je kroz parametre spirometrije: forsirani vitalni kapacitet (FVC), forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi (FEV_1) i maksimalni ekspiratorni protok zraka pri 50% FVC-a ($MEF_{50\%}$). Parametri plućne funkcije iskazane su kao postotak referentnih vrijednosti. U cijelokupnom uzorku raspon vrijednosti za FVC% bio je 52,9% do 138,9% (srednja vrijednost $100,0\% \pm 11,6\%$), za $FEV_1\%$ raspon vrijednosti je bio 59,7% do 140,2% (srednja vrijednost $101,1\% \pm 11,9\%$), a za $MEF_{50\%}$ 27,6% do 148,5% (srednja vrijednost $95,0\% \pm 21,8\%$). S obzirom na spol, kod žena su u odnosu na muškarce nađene statistički značajno niže vrijednosti FVC-a ($98,6\% \pm 11,6\%$ vs. $103,5\% \pm 11,0\%$; $p=0,00008$) i FEV_1 ($100,2\% \pm 11,5\%$ vs. $103,4\% \pm 12,7\%$; $p=0,014$) dok su vrijednosti $MEF_{50\%}$ bile podjednake među ženskim i muškim ispitanicima ($95,2\% \pm 20,9\%$ vs. $94,7\% \pm 23,8\%$; $p=0,827$). Nisu utvrđene statistički značajne razlike u analiziranim spirometrijskim vrijednostima između ispitanika koji su pretežni dio života prebivali u gradu ili na selu, između ispitanika s pozitivnim ili negativnim SPT, povišenim ili urednim vrijednostima ukupnih IgE protutijela, sa ili bez AR i AD. U podskupini ispitanika s utvrđenom AA u odnosu na ispitanike koji nisu imali astmu nađene su statistički značajno niže vrijednosti $FEV_1\%$ ($95,3\% \pm 13,0\%$ vs. $101,5\% \pm 11,7\%$; $p=0,005$) i $MEF_{50\%}$ ($87,0\% \pm 27,1\%$ vs. $95,6\% \pm 21,2\%$; $p=0,035$) (Tablica 14.).

U modelu multiple linearne regresije ($P < 0,001$, adjusted $R^2 = 0,038$) uz kontrolu za spol, tip naselja i logaritmirane vrijednosti ukupnih IgE protutijela kao potencijalnim čimbenicima utjecaja, FVC% je bio u pozitivnoj korelaciji s muški spolom (coef. 4,83; 95%CI 2,32-7,34; $p < 0,001$), a vrijednosti ukupnih IgE protutijela bile su u negativnoj korelaciji s FVC% (coef. -0,72; 95%CI -1,34 do -0,09; $p=0,025$). Model multiple linearne regresije s $FEV_1\%$ kao zavisnom varijablom i spolom, tipom naselja, obiteljskom anamnezom kožne alergije i prisutnosti AA kao potencijalnim čimbenicima utjecaja ($P=0,001$, adjusted $R^2=0,036$), pokazao je pozitivnu korelaciju muškog spola s $FEV_1\%$ (coef. 3,24; 95%CI 0,79-5,70; $p=0,010$), dok je prisutnost AA kod ispitanika bila u negativnoj korelaciji sa $FEV_1\%$ (coef. -6,20; 95%CI -10,62 do -1,78; $p=0,006$), kao i pozitivna anamneza kožne alergije u oca (coef. -9,58; 95%CI -17,80 do -1,37; $p=0,022$). U modelu multiple linearne regresije ($P=0,020$, adjusted $R^2=0,024$) sa zavisnom varijablom $MEF_{50\%}$ te prediktorima tip naselja, obiteljska anamneza kožne alergije, prijavljeni nosni, donji dišni i kožni simptomi kod ispitanika te kontakt s mačkom u djetinjstvu, prisutnost donjih dišnih simptoma kod ispitanika je bila u

Tablica 14. Vrijednosti parametara spirometrije s obzirom na opće značajke ispitanika, prisutnost atopijskih markera i atopijskih bolesti (N=436).

	FVC% X±SD	P	FEV₁% X±SD	P	MEF_{50%} X±SD	P
Svi	100,0±11,6		101,1±11,9		95,0±21,8	
Spol						
♀	98,6±11,6	<0,001*	100,2±11,5	0,014*	95,2±20,9	0,827
♂	103,5±11,0		103,3±12,7		94,7±23,8	
Tip naselja¹						
Grad	99,6±11,7	0,216	100,7±12,0	0,292	94,4±21,8	0,343
Selo	101,2±11,4		102,1±11,8		96,7±21,7	
SPT						
Pozitivan	100,1±11,9	0,774	101,4±11,3	0,469	96,1±20,8	0,184
Negativan	99,8±11,2		100,6±12,8		93,3±23,1	
IgE_{uk}[†]						
>150 kIU/L	99,4±11,1	0,567	100,2±13,2	0,536	92,6±24,5	0,421
≤150 kIU/L	100,3±11,6		101,2±11,5		94,9±20,8	
Atopijska bolest						
Da	100,2±12,0	0,437	101,6±11,7	0,092	96,0±20,9	0,100
Ne	99,2±10,3		99,4±12,5		92,0±24,0	
Atopijski rinitis						
Da	99,7±9,4	0,790	99,5±10,9	0,203	92,1±23,4	0,202
Ne	100,1±12,0		101,4±12,1		95,6±21,4	
Atopijska astma						
Da	97,4±10,0	0,208	95,3±13,0	0,005*	87,0±27,1	0,035*
Ne	100,2±11,7		101,5±11,7		95,6±21,2	
Atopijski dermatitis						
Da	99,2±12,5	0,601	100,5±12,6	0,724	92,9±21,9	0,475
Ne	100,1±11,5		101,2±11,8		95,3±21,7	

Legenda: *<0,05; ¹Učestalost je izračunata na N=425; [†]Učestalost je izračunata na N=399; spirometrijski parametri prikazani su kao postotak od referentne vrijednosti; X- srednja vrijednost; SD- standardna devijacija; Pozitivan SPT: pozitivna reakcija u SPT-u na barem jedan testirani inhalacijski alergen; IgE_{uk}: vrijednosti ukupnih IgE protutijela; atopijska bolest: prisutnost barem jedne atopijske bolesti (atopijskog rinitisa, atopijske astme i/ili atopijskog dermatitisa); atopijski rinitis: pozitivni SPT uz prijavljena ≥ 2 nosna simptoma (iscjedak iz nosa, svrbež nosa, otežano disanje na nos i kihanje); atopijska astma: pozitivni SPT uz prijavljene simptome sipljenja i/ili dispneje; atopijski dermatitis: pozitivni SPT uz prijavljen ekcem (vodeni mjehurići koji svrbe, pucanje kože) i/ili ≥ 2 kožna simptoma (crvenilo, svrbež i osip).

negativnoj korelaciji sa $MEF_{50\%}$ (coef. -6,63; 95%CI -13,11 do -0,14; $p=0,045$), kao i pozitivna anamneza kožne alergije u oca (coef. -15,63; 95%CI -30,97 do -0,28; $p=0,046$).

5.2.1 Bronhodilatatorni test i atopijske bolesti

U uzorku od 435 ispitanika pozitivan BT imalo je 137 (31,5%) ispitanika, a značajno veća učestalost pozitivnog BT nađena je u muškaraca nego u žena (43,9% vs. 26,6%; $\chi^2=12,238$, $p=0,005$). Učestalost pozitivnog BT nije se značajno razlikovala među ispitanicima iz grada i sa sela (32,6% vs. 28,6%; $\chi^2=0,594$, $p=0,441$). Učestalost pozitivnog BT nije se značajno razlikovala između ispitanika sa i bez pozitivnih atopijskih markera, te sa i bez atopijskih bolesti (Tablica 15.).

U modelu multiple logističke regresije ($p=0,003$, $\text{pseudo}R^2=0,072$) uz kontrolu za utjecaj spola, tipa naselja, tipa grijanja, kontakta sa životinjama u djetinjstvu, bavljenje tjelesnom aktivnosti, prisutnosti atopijske astme i BMI-a, kao nezavisni čimbenik rizika za pozitivni BT utvrđen je samo muški spol ($OR=2,26$; 95%CI 1,40-3,65, $p<0,001$).

Tablica 15. Učestalost osoba s pozitivnim BT s obzirom na prisutnost atopijskih markera i atopijskih bolesti (N=435).

	Pozitivan BT N (%)	P
Pozitivan SPT		
DA	49 (28,%)	0,275
NE	88 (33,5%)	
IgE_{uk}[†]		
>150 kIU/L	16 (24,6%)	0,146
≤150 kIU/L	112 (33,8%)	
Atopijska bolest		
DA	30 (28,8%)	0,505
NE	107 (32,3%)	
Atopijski rinitis		
DA	22 (30,6%)	0,851
NE	115 (31,7%)	
Atopijska astma		
DA	8 (26,7%)	0,555
NE	129 (31,9%)	
Atopijski dermatitis		
DA	14 (29,8%)	0,790
NE	123 (31,7%)	

Legenda: [†]Učestalost je izračunata na N=396; Pozitivan SPT: pozitivna reakcija u SPT-u na barem jedan testirani inhalacijski alergen; IgE_{uk}: vrijednosti ukupnih IgE protutijela; atopijska bolest: prisutnost barem jedne atopijske bolesti (atopijskog rinitisa, atopijske astme i/ili atopijskog dermatitisa); atopijski rinitis: pozitivni SPT uz prijavljena ≥ 2 nosna simptoma (iscjedak iz nosa, svrbež nosa, otežano disanje na nos i kihanje); atopijska astma: pozitivni SPT uz prijavljene simptome sipljenja i/ili dispneje; atopijski dermatitis: pozitivni SPT uz prijavljen ekcem (vodeni mjehurići koji svrbe, pucanje kože) i/ili ≥ 2 kožna simptoma (crvenilo, svrbež i osip).

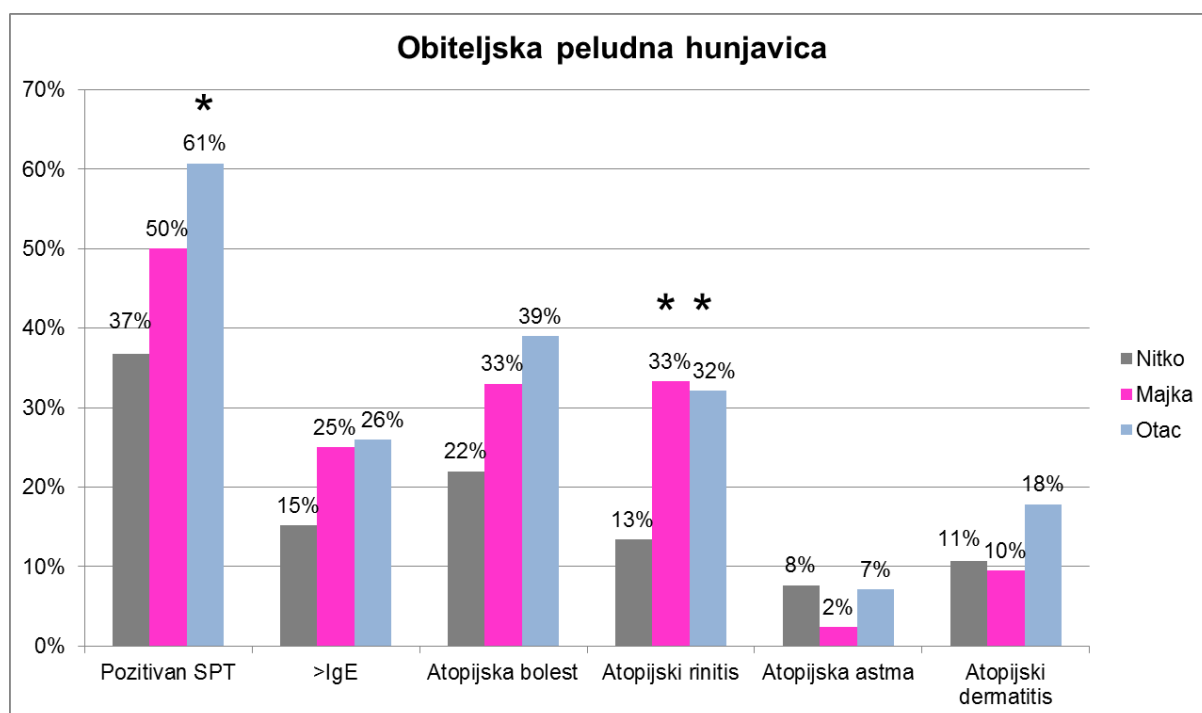
5.3. Nasljeđe i atopijske bolesti

5.3.1. Obiteljska alergološka anamneza i atopijske bolesti

Upitnik o zdravstvenom stanju i načinu života obuhvaćao je pitanja o prisutnosti alergijskih bolesti kod majke i oca. Ispitanici su odgovarali da li postoji peludna hunjavica, astma i/ili kožna alergija kod roditelja.

5.3.1.1. Obiteljska anamneza peludne hunjavice i atopijske bolesti

Peludnu hunjavicu kod roditelja sveukupno je prijavilo 74 (16,9%) ispitanika. Kod 42 (9,6%) ispitanika peludnu hunjavicu je imala majka, kod 28 (6,4%) ispitanika otac, a peludnu hunjavicu kod oba roditelja prijavilo je 4 (0,9%) ispitanika. Ispitanici s pozitivnom obiteljskom anamnezom peludne hunjavice su imale značajno veću učestalost pozitivnog SPT nego ispitanici bez pozitivne obiteljske anamneze (56,8% vs. 36,7%, $\chi^2=10,292$, $p=0,001$), a kada se ova razlika zasebno analizira za pozitivnu anamnezu u majke i oca, značajna razlika utvrđena je samo u slučaju pozitivne anamneze za peludnu hunjavicu u oca (60,7% vs. 36,7%, $\chi^2=6,332$, $p=0,012$) (Slika 14.). Svi ispitanici koji su imali oba roditelja s peludnom hunjavicom (N=4), imali su pozitivan SPT. Pozitivan SPT na dva ili više testiranih inhalacijskih alergena bio je učestaliji kod ispitanika s pozitivnom anamnezom peludne hunjavice u majke i oca u odnosu na ispitanike s negativnom obiteljskom anamnezom za peludnu hunjavicu, ali razlika nije bila statistički značajna (majka- 90,5% vs. 73,1%; $\chi^2=2,950$, $p(\text{Fisher's exact})=0,105$; otac- 82,4% vs. 73,1%; $\chi^2=0,69$, $p(\text{Fisher's exact})=0,561$). AR bio je značajno učestaliji kod osoba s pozitivnom anamnezom peludne hunjavice u majke i oca u odnosu na ispitanike s negativnom obiteljskom anamnezom za peludnu hunjavicu (majka- 33,3% vs. 13,4%; $\chi^2=11,411$, $p=0,001$; otac- 32,1% vs. 13,4%; $\chi^2=5,831$, $p=0,016$). Učestalost povišenih ukupnih IgE protutijela, AA i AD nije se značajno razikovala u ispitanika sa pozitivnom anamnezom peludne hunjavice u majke i oca u odnosu na ispitanike s negativnom obiteljskom anamnezom za peludnu hunjavicu (Slika 4). Istovremena prisutnost dvije ili tri atopijske bolesti bila je podjednaka među osobama s pozitivnom anamnezom peludne hunjavice u majke i ispitanika s negativnom obiteljskom anamnezom, ali je bila učestalija kod ispitanika s pozitivnom anamnezom peludne hunjavice u oca, međutim bez statistički značajne razlike u odnosu na ispitanike s negativnom obiteljskom anamnezom (majka 35,7% vs. 35,4%; $\chi^2=0,0003$, $p=1,000$; otac- 45,5% vs. 35,4%; $\chi^2=0,417$, $p=0,523$).



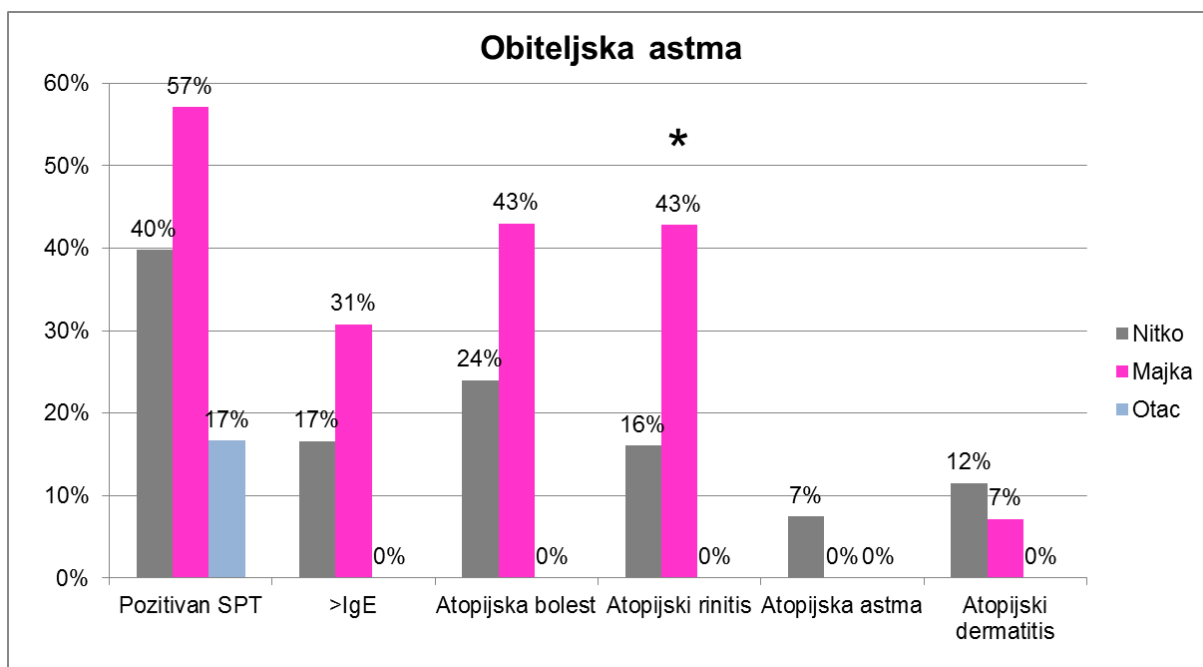
Slika 14. Učestalost atopijskih markera i atopijskih bolesti kod ispitanika s obzirom na obiteljsku anamnezu peludne hunjavice. Rezultati su prikazani kao postotak ispitanika s pozitivnim markerima atopije i atopijskim bolestima koji imaju negativnu obiteljsku anamnezu peludne hunjavice i koji imaju majku ili oca s peludnom hunjavicom (N=439).

Legenda: * $p < 0,05$; Pozitivan SPT: pozitivna reakcija u SPT-u na barem jedan testirani inhalacijski alergen; >IgE: vrijednosti ukupnih IgE protutijela >150 kIU/L (N=400); atopijska bolest: prisutnost barem jedne atopijske bolesti (atopijskog rinitisa, atopijske astme i/ili atopijskog dermatitisa); atopijski rinitis: pozitivni SPT uz prijavljena ≥ 2 nosna simptoma (iscjedak iz nosa, svrbež nosa, otežano disanje na nos i kihanje); atopijska astma: pozitivni SPT uz prijavljene simptome sipljenja i/ili dispneje; atopijski dermatitis: pozitivni SPT uz prijavljen ekcem (vodeni mjehurići koji svrbe, pucanje kože) i/ili ≥ 2 kožna simptoma (crvenilo, svrbež i osip).

5.3.1.2. Obiteljska anamneza astme i atopijske bolesti

U cijelokupnom uzorku, 20 (4,6%) ispitanika je prijavilo prisutnost astme kod roditelja, a kod većine ispitanika astmu je imala majka (N=14, 3,2%), dok je šest ispitanika navelo da otac ima astmu (1,4%). Pozitivan SPT na barem jedan testirani inhalacijski alergen i povišene vrijednosti ukupnih IgE protutijela bili su učestaliji među ispitanicima s pozitivnom anamnezom astme u majke nego kod ispitanika čiji majka ili otac nisu imali astmu, ali bez statistički značajne razlike (pozitivan SPT- 57,1% vs. 39,8%; $\chi^2=1,691$, $p=0,193$; povišeni ukupni IgE- 30,8% vs. 16,6%; $\chi^2=1,790$, p (Fisher's exact)=0,249). Ispitanici koji su naveli da majka ima astmu imali su značajno veću učestalost AR u usporedbi s osobama s negativnom

obiteljskom anamnezom astme (42,9% vs. 16,1%; $\chi^2=6,910$, $p=0,009$). AA nije utvrđena među ispitanicima s pozitivnom obiteljskom anamnezom astme, a učestalost među ispitanicima bez prijavljene roditeljske astme je bila 7,4%. Učestalost AD nije se značajno razlikovala u ispitanika sa pozitivnom anamnezom astme u majke u odnosu na ispitanike s negativnom obiteljskom anamnezom za astmu (Slika 15.). Istovremena prisutnost dvije ili tri atopijske bolesti nije bila učestalija među ispitanicima s pozitivnom u odnosu na ispitanike s negativnom obiteljskom anamnezom astme (16,7% vs. 37,%; $\chi^2=1,018$, $p(\text{Fisher exact})=0,417$).

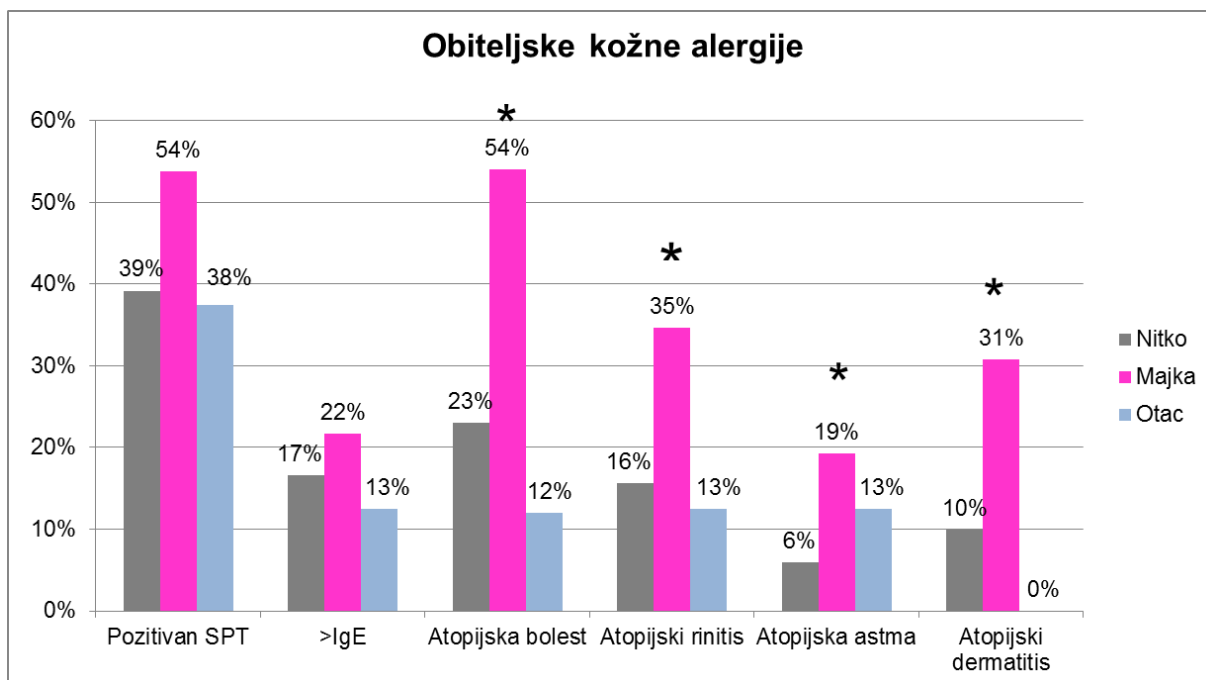


Slika 15. Učestalost atopijskih markera i atopijskih bolesti kod ispitanika s obzirom na obiteljsku anamnezu astme. Rezultati su prikazani kao postotak ispitanika s pozitivnim markerima atopije i atopijskim bolestima koji imaju negativnu obiteljsku anamnezu astme i koji imaju majku ili oca s astmom (N=437).

Legenda: * $p<0,05$; Pozitivan SPT: pozitivna reakcija u SPT-u na barem jedan testirani inhalacijski alergen; >IgE: vrijednosti ukupnih IgE protutijela >150 kIU/L (N=399); atopijska bolest: prisutnost barem jedne atopijske bolesti (atopijskog rinitisa, atopijske astme i/ili atopijskog dermatitisa); atopijski rinitis: pozitivni SPT uz prijavljena ≥ 2 nosna simptoma (iscjedak iz nosa, svrbež nosa, otežano disanje na nos i kihanje); atopijska astma: pozitivni SPT uz prijavljene simptome sipljenja i/ili dispneje; atopijski dermatitis: pozitivni SPT uz prijavljen ekcem (vodeni mjehurići koji svrbe, pucanje kože) i/ili ≥ 2 kožna simptoma (crvenilo, svrbež i osip).

5.3.1.3. Obiteljska anamneza kožne alergije i atopijske bolesti

Kožne alergije u obitelji je prijavilo 36 (8,2%) ispitanika. Najčešće su kožne alergije imale majke ispitanika (N=26, 5,9%), a očeva s kožnim alergijama je bilo 8 (1,8%). Samo su dva ispitanika prijavili da oba roditelja imaju kožnu alergiju (0,5%). Pozitivan SPT na barem jedan testirani inhalacijski alergen bio je učestaliji među ispitanicima s pozitivnom anamnezom kožne alergije u majke nego kod ispitanika čiji majka ili otac nisu imali kožne alergije, ali bez statistički značajne razlike (53,9% vs. 39,2%; $\chi^2=2,180$, $p=0,140$). AR, AA i AD bili su značajno učestaliji među ispitanicima s pozitivnom anamnezom kožnih alergija u majke nego kod ispitanika s negativnom obiteljskom anamnezom kožnih alergija (rinitis- 34,6% vs. 15,6%; $\chi^2=6,302$, $p=0,012$; astma- 19,2% vs. 6,0%; $\chi^2=6,829$, $p(\text{Fisher exact})=0,024$; dermatitis- 30,8% vs. 9,9%; $\chi^2= 10,679$, $p=0,001$). Učestalost povišenih ukupnih IgE protutijela nije se značajno razlikovala u ispitanika sa pozitivnom u odnosu na ispitanike s negativnom obiteljskom anamnezom za kožne alergije (Slika 16.). Učestalost osoba s dvije ili tri atopijske bolesti je bila veća kod ispitanika koji su prijavili da majka i otac imaju kožnu alergiju u usporedbi s ispitanicima koji su imali negativnu obiteljsku anamnezu kožne alergije, ali razlika nije bila statistički značajna (majka-50,0% vs. 31,9%; $\chi^2= 1,770$, $p=0,183$; otac- 100,0% vs. 31,9%; $\chi^2=2,089$, $p(\text{Fisher's exact})=0,326$).



Slika 16. Učestalost atopijskih markera i atopijskih bolesti kod ispitanika s obzirom na obiteljsku anamnezu kožnih alergija. Rezultati su prikazani kao postotak ispitanika s pozitivnim markerima atopije i atopijskim bolestima koji imaju negativnu obiteljsku anamnezu za kožne alergije i koji imaju majku ili oca s kožnom alergijom (N=439).

Legenda: * $p < 0,05$; Pozitivan SPT: pozitivna reakcija u SPT-u na barem jedan testirani inhalacijski alergen; >IgE: vrijednosti ukupnih IgE protutijela >150 kIU/L (N=400); atopijska bolest: prisutnost barem jedne atopijske bolesti (atopijskog rinitisa, atopijske astme i/ili atopijskog dermatitisa); atopijski rinitis: pozitivni SPT uz prijavljena ≥ 2 nosna simptoma (iscjedak iz nosa, svrbež nosa, otežano disanje na nos i kihanje); atopijska astma: pozitivni SPT uz prijavljene simptome sipljenja i/ili dispneje; atopijski dermatitis: pozitivni SPT uz prijavljen ekcem (vodeni mjehurići koji svrbe, pucanje kože) i/ili ≥ 2 kožna simptoma (crvenilo, svrbež i osip).

5.3.2. Genski polimorfizmi filagrina i atopijske bolesti

Četiri „null“ mutacije za *FLG*, 2282del4, R501X, R2447X i S3247X genotipizirane su u uzorku od 436 ispitanika. Uspješno je genotipizirano 96% uzorka te je sveukupno 423 ispitanika ušlo u statističku obradu. Rasprostranjenost frekvencija genotipa *FLG* nisu odstupale od Hardy-Weinbergove ravnoteže. U uzorku (N=423) je nađeno 412 (97,4%) ispitanika s divljim tipom *FLG* te 11 nosioca (2,6%) mutacije *FLG*. Od nosioca mutiranog tipa *FLG*, 10 (2,4%) je bilo heterozigota za polimorfizam 2282del4 i jedan (0,2%) je bio heterozigot za polimorfizam R501X. Među ispitanicima nije bilo nosioca mutacije R2447X i S3247X, a nisu nađeni niti homozigotni ni složeni heterozigotni nosioci polimorfizama 2282del4 i R501X. Karakteristike ispitanika s utvrđenim mutacijama *FLG* se nalazi u tablici 16. Od ukupno 11 nosioca mutacija *FLG*, tri nosioca su imali jednu ili više atopijsku bolest. Jedan nosioc je imao samo AD, drugi je uz AD imao AR, a treći je uz AD imao obje atopijske bolesti dišnog sustava. Nijedan nosioc mutacije *FLG* nije imao atopijsku bolest dišnog sustava, a da istovremeno nema AD. Šest ispitanika s mutacijom *FLG* navelo je da ima kožne simptome (ekcem i/ili ≥ 2 simptoma poput crvenila, svrbeži i osipa) bez dokazane atopije.

Učestalost atopijskih bolesti je bila podjednaka među nosiocima mutacija *FLG* (27,3%, tj. tri od jedanaest ispitanika) i nosiocima divljeg tipa *FLG* gena (24,3%) ($\chi^2=0,050$, p(Fisher's exact)=0,734), dok je učestalost samo AD bila veća među ispitanicima s mutacijama *FLG* (27,3% vs. 11,2%), ali razlika nije bila statistički značajna ($\chi^2=2,699$, p(Fisher's exact)=0,124). Izračun omjera izgleda pokazao je da je rizik za prisutnost atopijskih i/ili neatopijskih kožnih simptoma četiri puta veći kod nosioca mutacija *FLG* u usporedbi s nosiocima divljeg tipa *FLG* (RR=3,85; 95% CI 2,34-6,32; p< 0,001). Zasebni rizici za bilo koju specifičnu atopijsku bolest kože ili dišnog sustava nisu izračunati zbog slabe statističke snage (<0,40).

U tablici 17. prikazani su rezultati analize multiple logističke regresije kojom je procijenjena povezanost kožnih i nosnih simptoma kao zavisnih varijabli s mutacijama *FLG* uz kontrolu za spol, obiteljsku anamnezu alergijskih bolesti i pozitivan SPT. „Null“ mutacije *FLG* su utvrđene kao nezavisni rizični čimbenik za nastanak kožnih simptoma (OR=22,0; 95% CI 4,42 – 109,4; p<0,001), dok korelacija s nosnim simptomima nije nađena. Model multiple logističke regresije sa donjim dišnim simptomima kao zavisnom varijablom nije bio značajan (P=0,091, pseudoR² = 0,024) zbog slabe statističke snage jer je mali broj ispitanika imao navedene tegobe (N=56).

Tablica 16. Karakteristike ispitanika s utvrđenim „null” mutacijama *FLG*

Ispitanik	Spol	Mutacija	Pozitivna obiteljska anamneza (majka i/ili otac)		Atopijski dermatitis	Nespecifični kožni simptomi	Atopijski rinitis i/ili astma
			Dišne alergijske bolesti	Kožne alergijske bolesti			
1	M	R501X	-	-	-	+	-
2	F	2282del4	-	+	+ ¹	-	+ ¹
3	F	2282del4	-	-	-	+	-
4	M	2282del4	-	-	-	-	-
5	F	2282del4	-	-	-	+	-
6	F	2282del4	-	-	+ ¹	-	+ ¹
7	M	2282del4	-	-	-	+	-
8	F	2282del4	-	-	-	-	-
9	M	2282del4	-	+	+ ²	-	-
10	F	2282del4	-	-	-	+	-
11	F	2282del4	-	-	-	+	-

Legenda: Atopijski dermatitis: pozitivni SPT uz prijavljen ekcem (vodeni mjehurići koji svrbe, pucanje kože) i/ili ≥ 2 kožna simptoma (crvenilo, svrbež i osip); nespecifični kožni simptomi: prijavljeni ekcem (vodeni mjehurići koji svrbe, pucanje kože) i/ili ≥ 2 kožna simptoma (crvenilo, svrbež i osip) unazad 12 mjeseci + negativni SPT; atopijski rinitis: pozitivni SPT uz prijavljena ≥ 2 nosna simptoma (iscjedak iz nosa, svrbež nosa, otežano disanje na nos i kihanje); atopijska astma: pozitivni SPT uz prijavljene simptome sipljenja i/ili dispneje

Pozitivan SPT: pozitivna reakcija u SPT-u na barem jedan testirani inhalacijski allergen.

¹skin prick test pozitivan na grinje kućne prašine (*Dermatophagoides pteronyssinus* i/ili *D.farinae*)

²skin prick test pozitivan na pelud breze ili lijeske

Tablica 17. Nezavisni rizični čimbenici pojave kožnih i nosnih simptoma

	Kožni simptomi		Nosni simptomi	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Prediktor				
Spol (Ž)	2,08 (1,14 – 3,79)	0,017*	1,15 (0,68 – 1,92)	0,603
Obiteljska anamneza alergijskih bolesti†	2,77 (1,30 – 5,92)	0,009*	2,97 (1,76 – 5,04)	<0,001*
Pozitivni SPT	2,18 (1,33 – 3,58)	0,002*	3,12 (1,96 – 4,98)	<0,001*
<i>FLG</i> mutacija	22,0 (4,42 – 109,4)	<0,001*	1,44 (0,36 – 5,82)	0,608
Model				
P	<0,001		<0,001	
PseudoR ²	0,089		0,092	

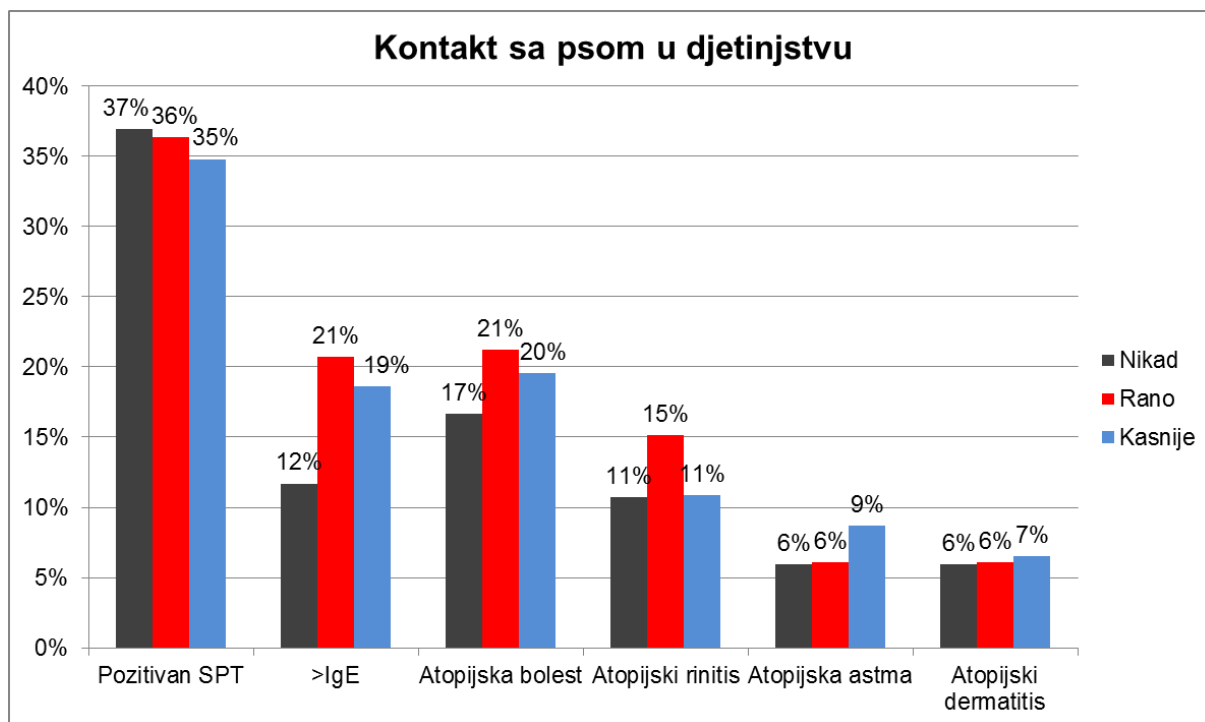
Legenda: *Značajni prediktori u modelu multiple logističke regresije ($p < 0,05$). † Obiteljska anamneza alergijskih kožnih bolesti u modelu s kožnim simptomima kao zavisnom varijablom ili obiteljska anamneza dišnih alergijskih bolesti u modelu s nosnim simptomima kao zavisnom varijablom. Model multiple logističke regresije sa donjim dišnim simptomima kao zavisnom varijablom nije bio značajan ($P = 0,091$, $\text{pseudoR}^2 = 0,024$).

5.4. Kontakt sa životinjama u djetinjstvu i atopijske bolesti

5.4.1. Kontakt sa psom u djetinjstvu i atopijske bolesti

Povezanost držanja psa s atopijskim markerima i atopijskim bolestima procijenjena je na poduzorku od 163 ispitanika. U poduzorku su bili ispitanici koji nikad nisu imali nijednog kućnog ljubimca (N=84) i ispitanici koji su imali isključivo samo psa za kućnog ljubimca tijekom djetinjstva (N=79). Od ispitanika koji su imali psa za kućnog ljubimca, 33 (41,8%) ispitanika je bilo u kontaktu sa psom u ranom djetinjstvu, a 46 (58,2%) nakon 7. godine života. Učestalost atopijskih markera i atopijskih bolesti nije se značajno razlikovala između ispitanika koji nisu imali psa u djetinjstvu, te ispitanika koji su imali psa prije i nakon 7. godine života (Slika 17.). Također, učestalost pozitivnog SPT na 2 ili više testirana inhalacijska alergena bila je podjednaka kod ispitanika bez kućnog ljubimca u djetinjstvu (74,2%) i ispitanika sa psom u ranom (75,0%; $\chi^2=0,003$, p(Fisher's exact)=1,000) i kasnijem djetinjstvu (81,3%; $\chi^2=0,293$, p(Fisher's exact)=0,725).

Razine ukupnih IgE protutijela bile su više među ispitanicima koji su bili u ranom ili kasnijem kontaktu sa psom u djetinjstvu nego kod ispitanika koji prije dolaska na fakultet nisu imali psa, pri čemu je za rani kontakt sa psom utvrđena granična statistička značajnost (medijan 47,8 kIU/L, IQ raspon 14,1-111,6 kIU/L vs. medijan 18,4 kIU/L, IQ raspon 8,6-53,1 kIU/L, p=0,058), dok se za kasni kontakt sa psom vrijednosti nisu statistički značajno razlikovale (medijan 20,6 kIU/L, IQ raspon 6,7-117,6 kIU/L vs. medijan 18,4 kIU/L, IQ raspon 8,6-53,1 kIU/L, p=0,171). Nađena je podjednaka učestalost osoba s dvije ili tri atopijske bolesti među osobama koje nikad nisu imale psa (28,6%), koje su imale psa u ranom djetinjstvu (28,6%; $\chi^2=0,000$, p(Fisher's exact)=1,000) i kod osoba koje su kasnije bile u kontaktu sa psom (33,3%; $\chi^2=0,059$, p (Fisher's exact)=1,000).



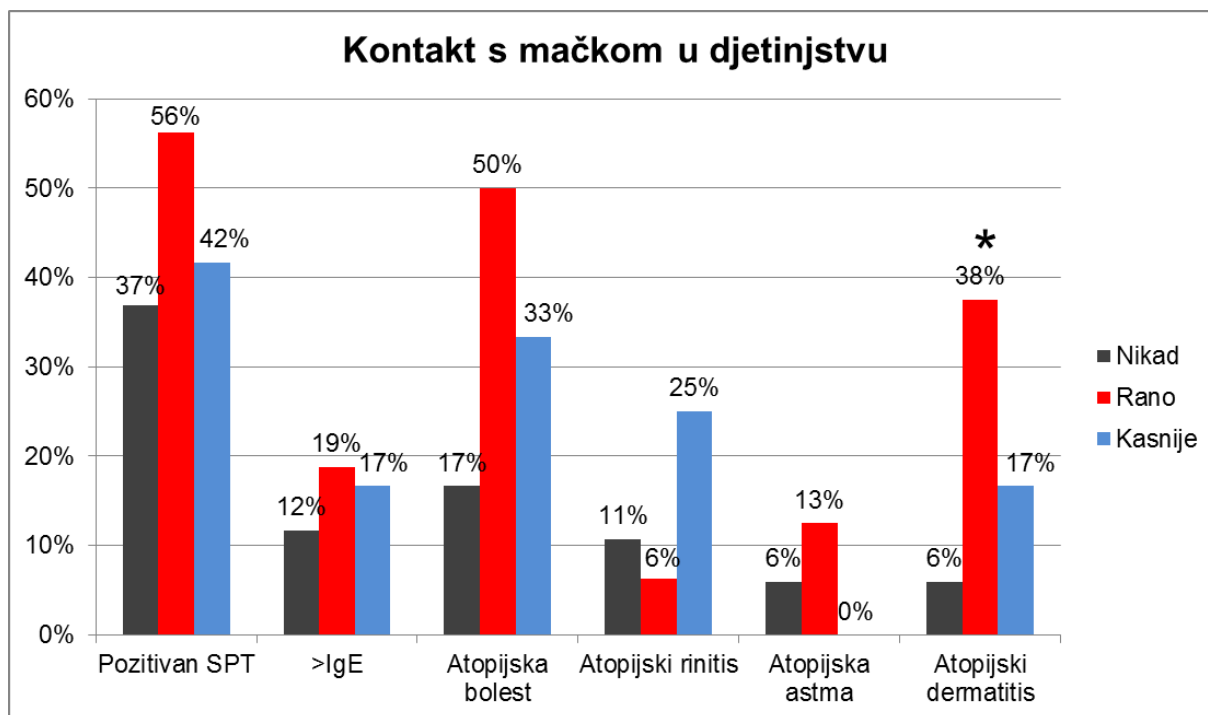
Slika 17. Učestalost atopijskih markera i atopijskih bolesti kod ispitanika s obzirom na kontakt sa psom u djetinjstvu (N=163). Rezultati su prikazani kao postotak ispitanika s pozitivnim markerima atopije i atopijskim bolestima koji nisu bili u kontaktu sa psom i koji su imali psa u djetinjstvu.

Legenda: Nikad: nije bilo kontakta sa životinjom u djetinjstvu. Rano: kontakt samo sa psom barem godinu dana do 7. godine života. Kasnije: kontakt samo sa psom barem godinu dana nakon 7. godine života. Pozitivan SPT: pozitivna reakcija u SPT-u na barem jedan testirani inhalacijski alergen; >IgE: vrijednosti ukupnih IgE protutijela >150 kIU/L (N=149); atopijska bolest: prisutnost barem jedne atopijske bolesti (atopijskog rinitisa, atopijske astme i/ili atopijskog dermatitisa); atopijski rinitis: pozitivni SPT uz prijavljena ≥ 2 nosna simptoma (iscjedak iz nosa, svrbež nosa, otežano disanje na nos i kihanje); atopijska astma: pozitivni SPT uz prijavljene simptome sipljenja i/ili dispneje; atopijski dermatitis: pozitivni SPT uz prijavljen ekcem (vodeni mjehurići koji svrbe, pucanje kože) i/ili ≥ 2 kožna simptoma (crvenilo, svrbež i osip).

5.4.2. Kontakt s mačkom u djetinjstvu i atopijske bolesti

Povezanost držanja mačke s atopijskim markerima i atopijskim bolestima procijenjena je na poduzorku od 124 ispitanika. U poduzorku su bili ispitanici koji nikad nisu imali nijednog kućnog ljubimca (N=84) i ispitanici koji su imali isključivo samo mačku za kućnog ljubimca tijekom djetinjstva (N=40). Među ispitanicima koji su imali samo mačku za kućnog ljubimca u djetinjstvu, 16 (12,9%) ispitanika je bilo u kontaktu s mačkom u ranom djetinjstvu, a 24 (19,4%) nakon 7. godine života. Učestalost atopijskih markera i atopijskih bolesti dišnog sustava nije se značajno razlikovala između ispitanika koji nisu imali mačku u djetinjstvu, te ispitanika koji su imali mačku prije i nakon 7. godine života (Slika 18.). Također, učestalost pozitivnog SPT na 2 ili više testirana inhalacijska alergena nije se značajno razlikovala između ispitanika bez kućnog ljubimca (74,2%) i ispitanika sa mačkom u ranom (66,7%; $\chi^2=0,198$, p (Fisher's exact)=0,686) i kasnijem djetinjstvu (90,0%; $\chi^2=1,103$, p (Fisher's exact)=0,410). Statistički značajna razlika učestalosti AD nađena je u skupini ispitanika koji su bili u kontaktu s mačkom u ranom djetinjstvu u usporedbi s ispitanicima koji nikad nisu imali kućnog ljubimca (37,5% vs. 6,0%; $\chi^2=13,663$, p=0,002). Ispitanici s mačkom u kasnijem djetinjstvu imali su veću učestalost AD nego osobe koje nisu bile u kontaktu s mačkom ili drugim kućnim ljubimcima, ali bez statistički značajne razlike (16,7% vs. 6,0%; $\chi^2=2,805$, p (Fisher's exact)=0,108) (Slika 8.). Nađena je podjednaka učestalost osoba s dvije ili tri atopijske bolesti među osobama koje nikad nisu imale kućnog ljubimca (28,6%) i koje su imale mačku u ranom ($\chi^2=0,749$, p (Fisher's exact)=0,613) ili kasnijem djetinjstvu (25,0%; $\chi^2=0,327$, p(Fisher's exact)=1,000).

Razine ukupnih IgE protutijela bile su statistički značajno više među ispitanicima koji su bili u ranom kontaktu sa mačkom u djetinjstvu nego kod ispitanika koji prije dolaska na fakultet nisu imali kućnog ljubimca (medijan 53,8 kIU/L, IQ raspon 17,8-136,3 kIU/L vs. medijan 18,4 kIU/L, IQ raspon 8,6-53,1 kIU/L; p=0,045). Ovakva razlika u razinama ukupnih IgE protutijela nije utvrđena među ispitanicima koji su bili u kasnijem kontaktu sa mačkom u djetinjstvu i ispitanicima koji prije dolaska na fakultet nisu imali kućnog ljubimca (medijan 17,5 kIU/L, IQ raspon 6,9-109,2 kIU/L vs. medijan 18,4 kIU/L, IQ raspon 8,6-53,1 kIU/L; p=0,846).



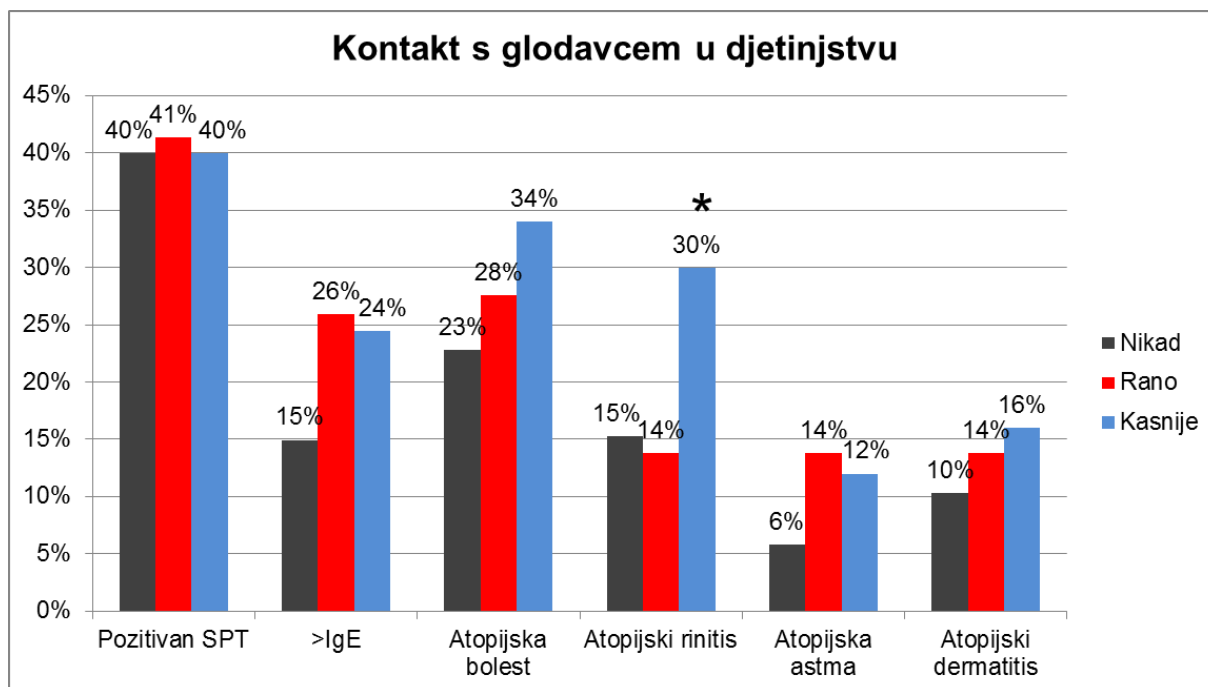
Slika 18. Učestalost atopijskih markera i atopijskih bolesti kod ispitanika s obzirom na kontakt sa mačkom u djetinjstvu (N=124). Rezultati su prikazani kao postotak ispitanika s pozitivnim markerima atopije i atopijskim bolestima koji nisu bili u kontaktu sa mačkom i koji su imali mačku u djetinjstvu.

Legenda: Nikad: nije bilo kontakta sa životinjama u djetinjstvu. Rano: kontakt samo sa mačkom barem godinu dana do 7. godine života. Kasnije: kontakt samo sa mačkom barem godinu dana nakon 7. godine života; * $p > 0,05$; Pozitivan SPT: pozitivna reakcija u SPT-u na barem jedan testirani inhalacijski alergen; >IgE: vrijednosti ukupnih IgE protutijela >150 kIU/L (N=93); atopijska bolest: prisutnost barem jedne atopijske bolesti (atopijskog rinitisa, atopijske astme i/ili atopijskog dermatitisa); atopijski rinitis: pozitivni SPT uz prijavljena ≥ 2 nosna simptoma (iscjedak iz nosa, svrbež nosa, otežano disanje na nos i kihanje); atopijska astma: pozitivni SPT uz prijavljene simptome sipljenja i/ili dispneje; atopijski dermatitis: pozitivni SPT uz prijavljen ekcem (vodeni mjehurići koji svrbe, pucanje kože) i/ili ≥ 2 kožna simptoma (crvenilo, svrbež i osip).

5.4.3. Kontakt s glodavcem u djetinjstvu i atopijske bolesti

Povezanost držanja glodavca tijekom djetinjstva s atopijskim markerima i atopijskim bolestima procijenjena je na cjelokupnom uzorku ispitanika (N=439). Među ispitanicima koji su tijekom djetinjstva imali samo glodavca ili glodavca uz druge kućne ljubimce (N=79), 29 (6,6%) ispitanika je bilo u kontaktu s glodavcem u ranom djetinjstvu, a 50 (11,4%) nakon 7. godine života. Učestalost atopijskih markera, AA i AD nije se značajno razlikovala između ispitanika koji nisu imali glodavca u djetinjstvu, te ispitanika koji su imali glodavca prije i nakon 7. godine života (Slika 19). Učestalost pozitivnog SPT na 2 ili više testirana inhalacijska alergena bila je podjednaka kod ispitanika koji nisu bili u kontaktu s glodavcem tijekom djetinjstva (76,4%) i ispitanika s glodavcem u ranom (75,0%; $\chi^2=0,012$, p (Fisher's exact)=1,000) i kasnijem djetinjstvu (75,0%; $\chi^2=0,019$, p (Fisher's exact)=1,000). Statistički značajna razlika učestalosti AR nađena je u skupini ispitanika koji su bili u kontaktu s glodavcem nakon 7. godine života u usporedbi sa osobama koje u djetinjstvu nisu imali glodavca (30,0% vs. 15,3%; $\chi^2=6,721$, p=0,010). Ispitanici s glodavcem u ranom djetinjstvu i ispitanici koji nisu bili u kontaktu s glodavcem tijekom djetinjstva imali su podjednaku učestalost AR (15,3% vs. 13,8%; $\chi^2=0,046$, p(Fisher's exact)=1,000) (Slika 19.).

Razine ukupnih IgE protutijela nisu se značajno razlikovale među ispitanicima koji su bili u ranom kontaktu s glodavcem u djetinjstvu i kod ispitanika koji u djetinjstvu nisu imali glodavca (medijan 35,5 kIU/L, IQ raspon 13,0-156,8 kIU/L vs. medijan 30,6 kIU/L, IQ raspon 10,7-83,5 kIU/L; p=0,420). Ispitanici koji su nakon 7. godine života bili u kontaktu s glodavcem imali su podjednake razine ukupnih IgE protutijela u usporedbi s ispitanicima koji prije dolaska na fakultet nisu imali glodavca (medijan 25,2 kIU/L, IQ raspon 7,5-129,2 kIU/L vs. medijan 30,6 kIU/L, IQ raspon 10,7-83,5 kIU/L; p=0,653). Učestalost osoba s dvije ili tri atopijske bolesti bila je veća među osobama koje su imale glodavca u ranom (37,5%) i kasnijem (52,9%) djetinjstvu, ali bez statistički značajne razlike u usporedbi s ispitanicima koji nikad nisu imali glodavca za kućnog ljubimca (31,7%)(rano- $\chi^2=0,112$, p(Fisher's exact)=0,709; kasnije- $\chi^2=2,778$, p=0,096).

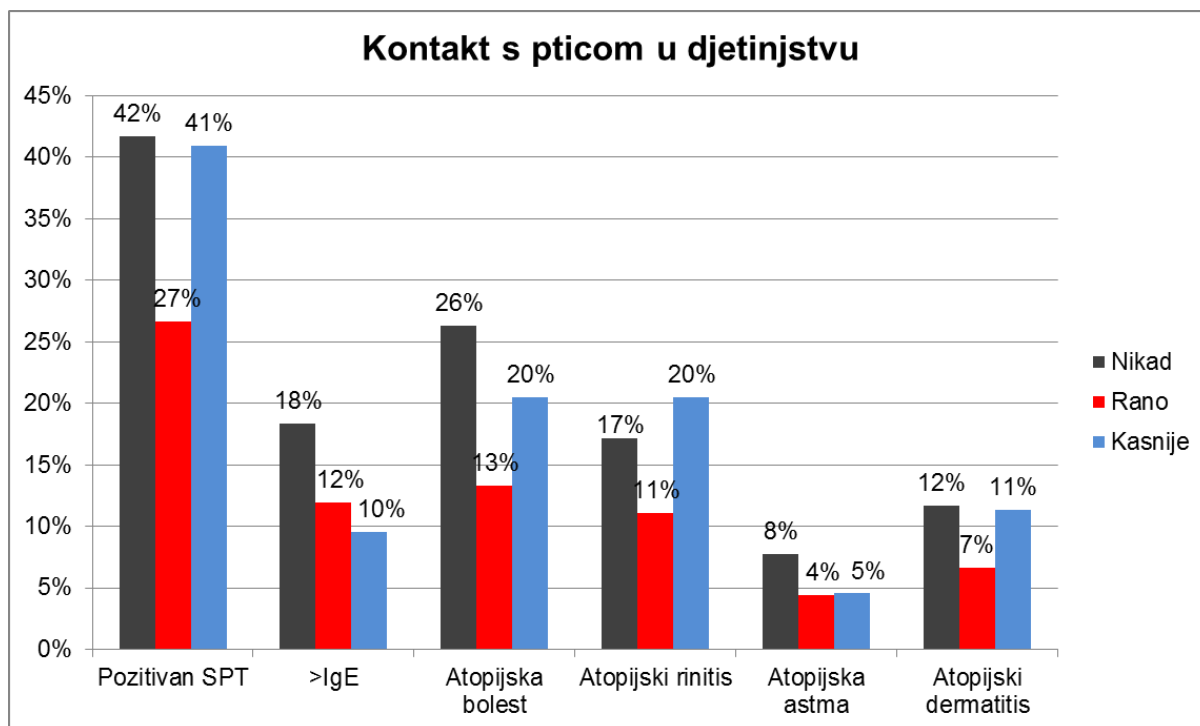


Slika 19. Učestalost atopijskih markera i atopijskih bolesti kod ispitanika s obzirom na kontakt sa glodavcem u djetinjstvu (N=439). Rezultati su prikazani kao postotak ispitanika s pozitivnim markerima atopije i atopijskim bolestima koji nisu bili u kontaktu sa glodavcem i koji su imali glodavca u djetinjstvu.

Legenda: Nikad: nije bilo kontakta sa glodavcem u djetinjstvu. Rano: kontakt sa glodavcem barem godinu dana do 7. godine života. Kasnije: kontakt sa glodavcem barem godinu dana nakon 7. godine života; * $p > 0,05$; Pozitivan SPT: pozitivna reakcija u SPT-u na barem jedan testirani inhalacijski alergen; >IgE: vrijednosti ukupnih IgE protutijela >150 kIU/L (N=400); atopijska bolest: prisutnost barem jedne atopijske bolesti (atopijskog rinitisa, atopijske astme i/ili atopijskog dermatitisa); atopijski rinitis: pozitivni SPT uz prijavljena ≥ 2 nosna simptoma (iscjedak iz nosa, svrbež nosa, otežano disanje na nos i kihanje); atopijska astma: pozitivni SPT uz prijavljene simptome sipljenja i/ili dispneje; atopijski dermatitis: pozitivni SPT uz prijavljen ekcem (vodeni mjehurići koji svrbe, pucanje kože) i/ili ≥ 2 kožna simptoma (crvenilo, svrbež i osip).

5.4.4. Kontakt s pticom u djetinjstvu i atopijske bolesti

Povezanost držanja ptice tijekom djetinjstva s atopijskim markerima i atopijskim bolestima procijenjena je na cjelokupnom uzorku ispitanika (N=439). Među ispitanicima koji su tijekom djetinjstva imali samo pticu ili pticu uz druge kućne ljubimce (N=89), 45 (10,3%) ispitanika je bilo u kontaktu s pticom u ranom djetinjstvu, a 44 (10,0%) nakon 7. godine života. Učestalost pozitivnog SPT-a na jedan testirani inhalacijski alergen bila je manja kod ispitanika koji su u ranom djetinjstvu držali pticu za kućnog ljubimca u odnosu na ispitanike koji nikad nisu imali pticu, a razlika je bila statistički granične značajnosti (26,7% vs. 41,7%; $\chi^2=3,762$, $p=0,052$). Ispitanici koji su imali pticu nakon 7. godine života imali su učestalost pozitivnog SPT-a na jedan ili više testiranih inhalacijskih alergena podjednaku ispitanicima koji nikad nisu imali pticu za kućnog ljubimca (40,9% vs. 41,7%; $\chi^2=0,010$; $p=0,919$) (Slika 20.). Učestalost pozitivnog SPT na 2 ili više testiranih inhalacijskih alergena nije se statistički značajno razlikovala između ispitanika koji nisu bili u kontaktu s pticom tijekom djetinjstva (76,0%) i ispitanika koji su imali pticu u ranom (83,3%; $\chi^2=0,330$, p (Fisher's exact)=0,733) i kasnijem djetinjstvu (72,0%; $\chi^2=0,126$, p (Fisher's exact)=0,772). Učestalost povišenih razina ukupnih IgE protutijela (>150kIU/L) i atopijskih bolesti nije se značajno razlikovala između ispitanika koji nisu imali pticu u djetinjstvu, te ispitanika koji su imali pticu prije i nakon 7. godine života (Slika 20.). Razine ukupnih IgE protutijela bile su podjednake među ispitanicima koji su bili u ranom i u kasnom kontaktu s pticom u djetinjstvu i kod ispitanika koji u djetinjstvu nisu imali pticu (rano- medijan 20,5 kIU/L, IQ raspon 9,6-55,7 kIU/L vs. medijan 32,5 kIU/L, IQ raspon 10,8-105,7 kIU/L; $p=0,168$; kasnije- medijan 25,6 kIU/L, IQ raspon 9,9-63,1 kIU/L vs. medijan 32,5 kIU/L, IQ raspon 10,8-105,7 kIU/L; $p=0,276$). Učestalost osoba s dvije ili tri atopijske bolesti bila je veća među osobama koje su imale pticu u ranom (50,0%) i kasnijem (55,6%) djetinjstvu, ali bez statistički značajne razlike u usporedbi s ispitanicima koji nikad nisu imali pticu za kućnog ljubimca (32,6%)(rano- $\chi^2=0,763$, p (Fisher's exact)=0,401; kasnije- $\chi^2=1,906$, $p=0,269$).



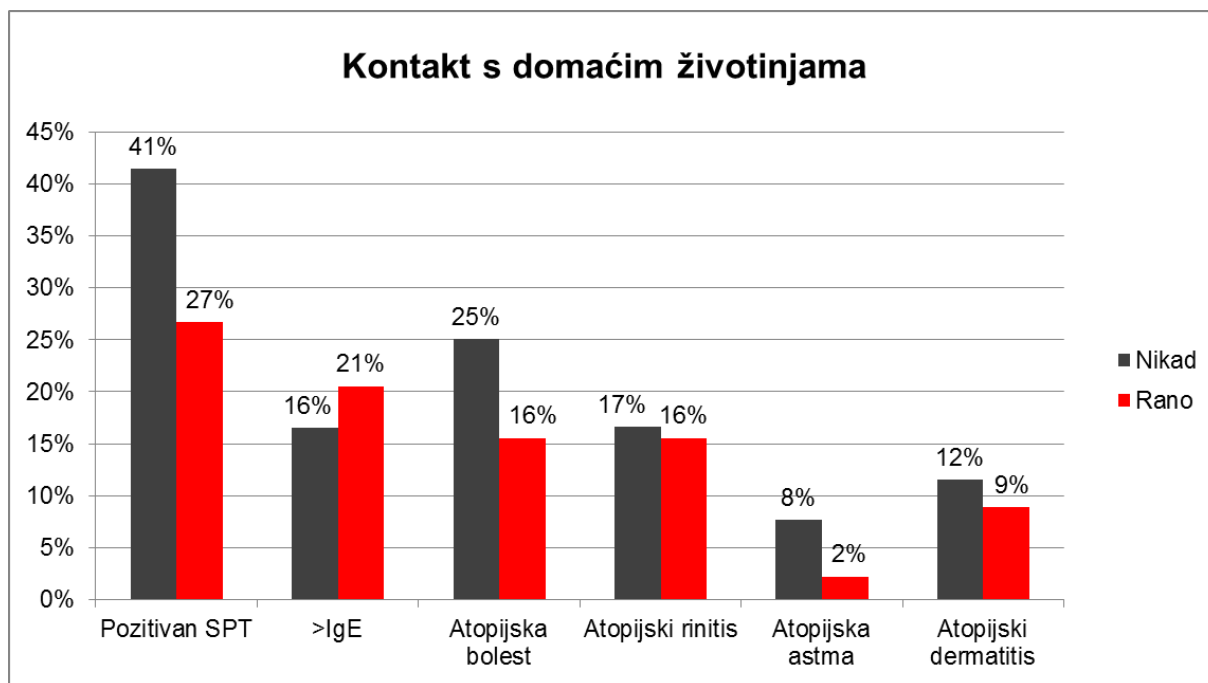
Slika 20. Učestalost atopijskih markera i atopijskih bolesti kod ispitanika s obzirom na kontakt s pticom u djetinjstvu (N=439). Rezultati su prikazani kao postotak ispitanika s pozitivnim markerima atopije i atopijskim bolestima koji nisu bili u kontaktu s pticom i koji su imali pticu u djetinjstvu.

Legenda: Nikad: nije bilo kontakta s pticom u djetinjstvu. Rano: kontakt s pticom barem godinu dana do 7. godine života. Kasnije: kontakt s pticom barem godinu dana nakon 7. godine života; * $p > 0,05$; Pozitivan SPT: pozitivna reakcija u SPT-u na barem jedan testirani inhalacijski alergen; >IgE: vrijednosti ukupnih IgE protutijela >150 kIU/L (N=400); atopijska bolest: prisutnost barem jedne atopijske bolesti (atopijskog rinitisa, atopijske astme i/ili atopijskog dermatitisa); atopijski rinitis: pozitivni SPT uz prijavljena ≥ 2 nosna simptoma (iscjedak iz nosa, svrbež nosa, otežano disanje na nos i kihanje); atopijska astma: pozitivni SPT uz prijavljene simptome sipljenja i/ili dispneje; atopijski dermatitis: pozitivni SPT uz prijavljen ekcem (vodeni mjehurići koji svrbe, pucanje kože) i/ili ≥ 2 kožna simptoma (crvenilo, svrbež i osip).

5.4.5. Kontakt s domaćim životinjama u djetinjstvu i atopijske bolesti

Povezanost držanja domaćih životinja tijekom djetinjstva s atopijskim markerima i atopijskim bolestima procijenjena je na uzorku od 436 ispitanika, među kojima su bili ispitanici koji su imali samo domaće životinje ili domaće životinje uz druge kućne ljubimce do 7. godine života (10,3%, N=45) i ispitanici koji nisu imali domaće životinje (89,7%, N=391). Povezanost držanja domaćih životinja u kasnijem djetinjstvu s atopijskim markerima i atopijskim bolestima nije statistički obrađena radi malog broja ispitanika koji su nakon 7. godine života bili u kontaktu s domaćim životinjama (N=3).

Učestalost pozitivnog SPT-a na jedan ili više testiranih inhalacijskih alergena bila je manja kod ispitanika koji su u ranom djetinjstvu imali domaće životinje u odnosu na ispitanike koji nikad nisu bili u kontaktu s domaćim životinjama uz statistički graničnu značajnost razlike (26,7% vs. 41,4%; $\chi^2=3,669$, $p=0,055$). Učestalost pozitivnog SPT na 2 ili više testirana inhalacijska alergena kod ispitanika koji su bili u kontaktu s domaćim životinjama u ranom djetinjstvu (75,0%) nije se statistički značajno razlikovala u usporedbi s ispitanicima koji nikad nisu imali domaće životinje (75,9%) ($\chi^2=0,005$, p (Fisher's exact)=1,000). Učestalost povišenih razina ukupnih IgE protutijela (>150 kIU/L) i atopijskih bolesti nije se značajno razlikovala između ispitanika koji nisu bili u kontaktu s domaćim životinjama i ispitanika koji su imali domaće životinje prije 7. godine života (Slika 21.). Razine ukupnih IgE protutijela bile su podjednake među ispitanicima koji su bili u ranom kontaktu s domaćim životinjama u djetinjstvu i ispitanicima koji u djetinjstvu nisu imali domaće životinje (medijan 29,1 kIU/L, IQ raspon 12,9-112,5 kIU/L vs. medijan 30,6 kIU/L, IQ raspon 10,1-84,4 kIU/L; $p=0,720$). Učestalost dvije ili tri atopijske bolesti bila je veća među ispitanicima koji su imali domaće životinje u ranom djetinjstvu nego kod ispitanika koji nikad nisu imali domaće životinje, ali bez statistički značajne razlike (57,1% vs. 34,7%; $\chi^2=1,426$, p (Fisher's exact)=0,251).

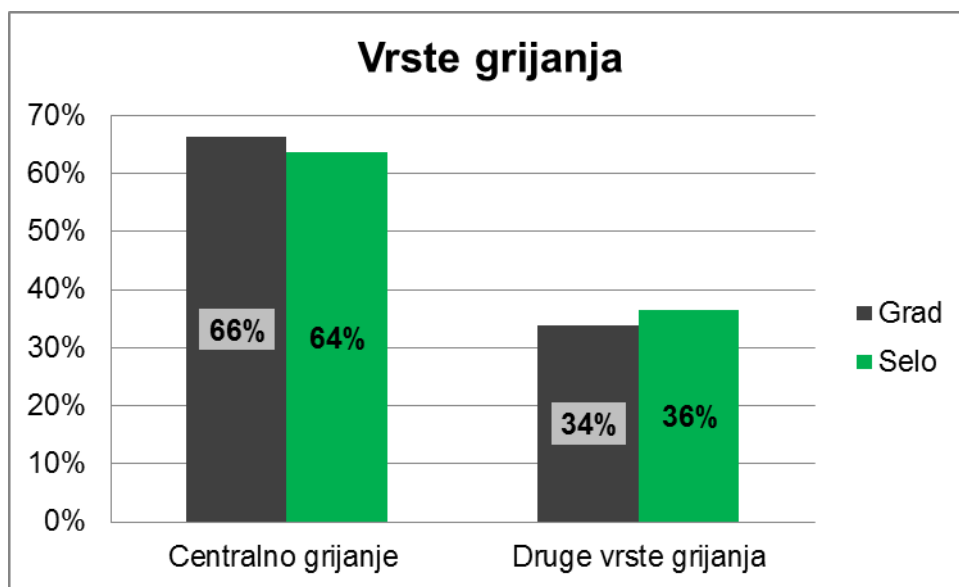


Slika 21. Učestalost atopijskih markera i atopijskih bolesti kod ispitanika s obzirom na kontakt s domaćim životinjama u djetinjstvu (N=436). Rezultati su prikazani kao postotak ispitanika s pozitivnim markerima atopije i atopijskim bolestima koji nisu bili u kontaktu s domaćim životinjama i koji su imali domaće životinje u ranom djetinjstvu.

Legenda: Nikad: nije bilo kontakta s domaćim životinjama u djetinjstvu; Rano: kontakt s domaćim životinjama barem godinu dana do 7. godine života. Pozitivan SPT: pozitivna reakcija u SPT-u na barem jedan testirani inhalacijski alergen; >IgE: vrijednosti ukupnih IgE protutijela >150 kIU/L (N=400); atopijska bolest: prisutnost barem jedne atopijske bolesti (atopijskog rinitisa, atopijske astme i/ili atopijskog dermatitisa); atopijski rinitis: pozitivni SPT uz prijavljena ≥ 2 nosna simptoma (iscjedak iz nosa, svrbež nosa, otežano disanje na nos i kihanje); atopijska astma: pozitivni SPT uz prijavljene simptome sipljenja i/ili dispneje; atopijski dermatitis: pozitivni SPT uz prijavljen ekcem (vodeni mjehurići koji svrbe, pucanje kože) i/ili ≥ 2 kožna simptoma (crvenilo, svrbež i osip).

5.5. Grijanje i atopijske bolesti

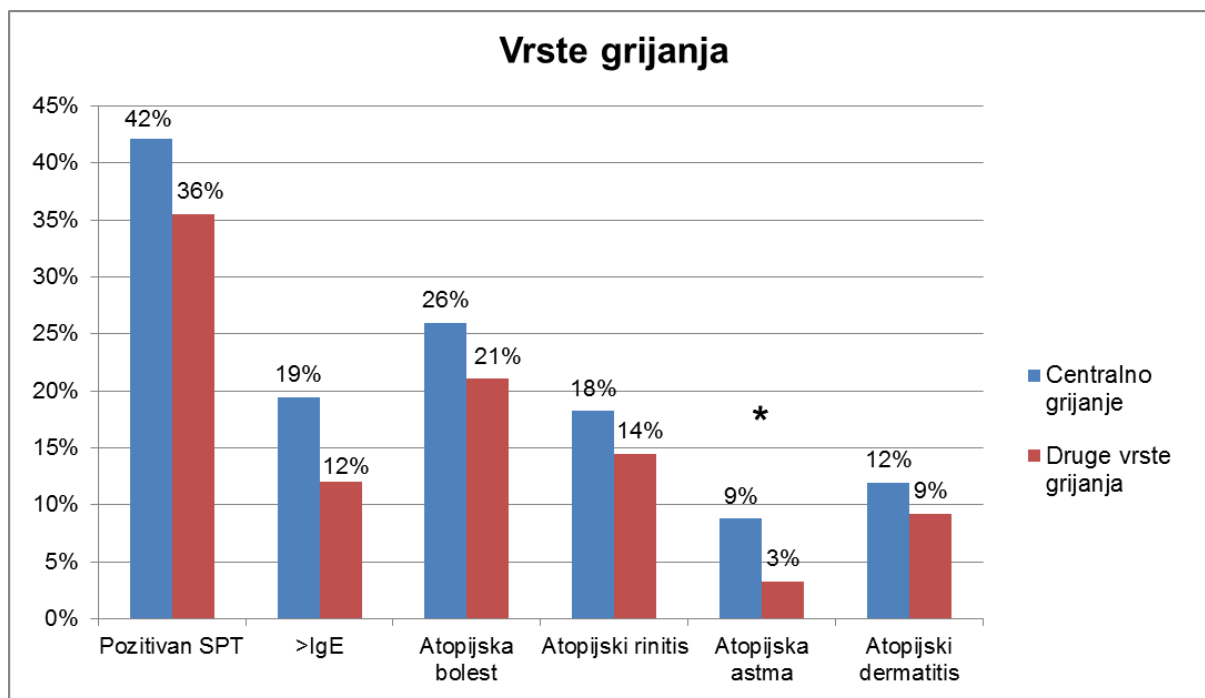
U uzorku od 437 ispitanika (dvije osobe nisu navele podatke o tipu grijanja), 65,2% (N=285) ispitanika je imalo centralni tip grijanja u stanu ili kući dok je 34,8% (N=152) ispitanika navelo da su imali druge vrste grijanja u stambenom prostoru. Podjednak broj osoba je imalo centralni tip grijanja u gradu i na selu (66,3% vs. 63,5%; $\chi^2=0,259$, $p=0,611$) (Slika 22.).



Slika 22. Raspodjela ispitanika s obzirom na vrstu grijanja u gradu (N=320) i na selu (N=107).

Centralno grijanje: centralno grijanje, centralno etažno (plin); druge vrste grijanja: peć na kruto gorivo, peć na plin, peć na struju, drugo.

Učestalost pozitivnih atopijskih markera nije se značajno razlikovala između ispitanika koji su živjeli u stambenom prostoru s centralnim grijanjem i s drugim vrstama grijanja (Slika 23.). Podjednaka učestalost pozitivnog SPT na 2 ili više testirana inhalacijska alergena nađena je kod ispitanika koji su imali centralni tip grijanja i ispitanika koji su prijavili druge vrste grijanja (76,8% vs. 74,1%, $\chi^2=0,137$, $p=0,712$). Učestalost AR i AD nije se značajno razlikovala kod ispitanika s centralnim tipom grijanja i drugih vrsta grijanja u stambenom prostoru, dok je AA bila učestalija među ispitanicima s centralnim tipom grijanja u stanu ili kući (8,8% vs. 3,3%, $\chi^2=4,660$, $p=0,030$) (Slika 23.).



Slika 23. Učestalosti atopijskih markera i atopijskih bolesti s obzirom na vrste grijanja (N=437).

Legenda: Centralno grijanje: centralno grijanje, centralno etažno (plin); druge vrste grijanja: peć na kruto gorivo, peć na plin, peć na struju, drugo. Pozitivan SPT: pozitivna reakcija u SPT-u na barem jedan testirani inhalacijski alergen; >IgE: vrijednosti ukupnih IgE protutijela >150 kIU/L (N=263); atopijska bolest: prisutnost barem jedne atopijske bolesti (atopijskog rinitisa, atopijske astme i/ili atopijskog dermatitisa); atopijski rinitis: pozitivni SPT uz prijavljena ≥ 2 nosna simptoma (iscjedak iz nosa, svrbež nosa, otežano disanje na nos i kihanje); atopijska astma: pozitivni SPT uz prijavljene simptome sipljenja i/ili dispneje; atopijski dermatitis: pozitivni SPT uz prijavljen ekcem (vodeni mjehurići koji svrbe, pucanje kože) i/ili ≥ 2 kožna simptoma (crvenilo, svrbež i osip).

Razine ukupnih IgE protutijela nisu se značajno razlikovale kod ispitanika koji su imali centralno grijanje u kući ili stanu i ispitanika koji su imali druge vrste grijanja (medijan 32,3 kIU/L, IQ raspon 10,1-106,1kIU/L vs. medijan 25,9 kIU/L, IQ raspon 10,7-71,0kIU/L; $p=0,442$). Istovremena prisutnost dvije ili tri atopijske bolesti bila je učestalija među ispitanicima s centralnim tipom grijanja u usporedbi s ispitanicima s drugim vrstama grijanja, ali razlika nije bila statistički značajna (37,8% vs. 28,1%, $\chi^2=0,928$, $p=0,336$).

Parametri spirometrije, FVC, FEV₁, MEF_{50%} nisu se razlikovali kod ispitanika s obzirom na vrstu grijanja u stambenom prostoru prije polaska na fakultet (Tablica 18.). Pozitivan BT nije se značajno razlikovao između ispitanika s centralnim grijanjem i ispitanika s drugim vrstama grijanja (3,6% vs. 27,3%, $\chi^2=1,769$, $p=0,183$).

Tablica 18. Prikaz vrijednosti parametara spirometrije kod ispitanika s obzirom na vrstu grijanja u stanu ili kući.

	Ispitanici s centralnim grijanjem X±SD	Ispitanici s drugim vrstama grijanja X±SD	p
FVC%	100,0±11,5	99,9±11,9	0,903
FEV₁%	100,9±12,0	101,5±11,7	0,562
MEF_{50%}	94,8±22,8	95,8±19,6	0,644

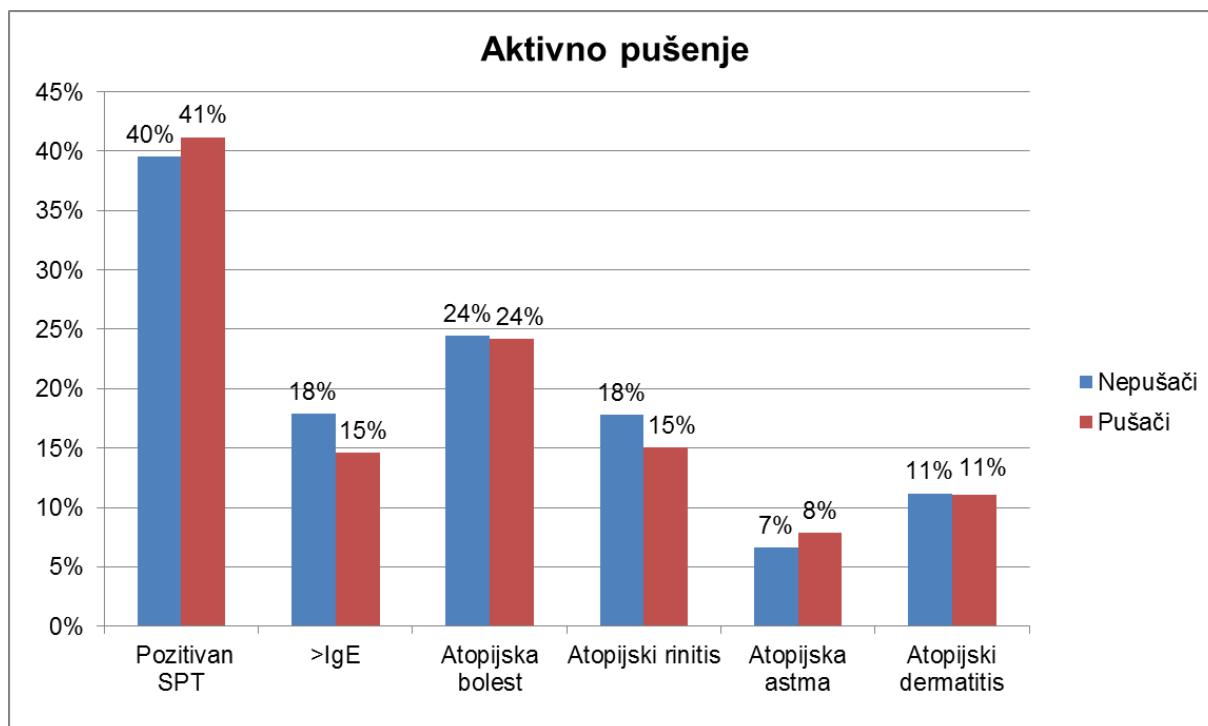
Legenda: X- srednja vrijednost; SD- standardna devijacija; spirometrijski parametri prikazani su kao postotak od referentne vrijednosti. Centralno grijanje: centralno grijanje, centralno etažno (plin); druge vrste grijanja: peć na kruto gorivo, peć na plin, peć na struju, drugo.

5.6. Pušenje i atopijske bolesti

6.1. Aktivno pušenje i atopijske bolesti

U cijelokupnom uzorku (N=439) bilo je 153 (34,9%) pušača i to značajno više među ženama nego muškarcima (38,3% vs. 26,2%; $\chi^2=5,839$, $p=0,016$). Učestalost atopijskih markera i atopijskih bolesti nije se značajno razlikovala među pušačima i nepušačima (Slika 24.). Učestalost pozitivnog SPT na 2 i više testiranih inhalacijskih alergena bila je podjednaka među pušačima i nepušačima (74,6% vs 77,0%; $\chi^2= 0,127$, $p=0,722$). Razine ukupnih IgE protutijela nisu se značajno razlikovale između pušača i nepušača (medijan 29,1 kIU/L; IQ raspon 8,9-100,6 kIU/L vs. medijan 32,5 kIU/L, IQ raspon 12,2-79,7 kIU/L; $p=0,440$). Prisutnost dvije ili tri atopijske bolesti nađena je kod 37,8% pušača i 34,3% nepušača ($\chi^2=0,133$; $p=0,715$).

Vrijednosti parametara spirometrije FVC, FEV₁ i MEF_{50%} bile su podjednake kod pušača i nepušača (Tablica 19.). Učestalost pozitivnog BT nije se statistički značajno razlikovala među nepušačima i pušačima (32,4% vs. 29,8%; $\chi^2=0,307$, $p=0,579$).



Slika 24. Učestalosti atopijskih markera i atopijskih bolesti među ispitanicima koji ne puše i koji puše (N=439).

Legenda: Pozitivan SPT: pozitivna reakcija u SPT-u na barem jedan testirani inhalacijski alergen; >IgE: vrijednosti ukupnih IgE protutijela >150 kIU/L (N=400); atopijska bolest: prisutnost barem jedne atopijske bolesti (atopijskog rinitisa, atopijske astme i/ili atopijskog dermatitisa); atopijski rinitis: pozitivni SPT uz prijavljena ≥ 2 nosna simptoma (iscjedak iz nosa, svrbež nosa, otežano disanje na nos i kihanje); atopijska astma: pozitivni SPT uz prijavljene simptome sipljenja i/ili dispneje; atopijski dermatitis: pozitivni SPT uz prijavljen ekcem (vodeni mjehurići koji svrbe, pucanje kože) i/ili ≥ 2 kožna simptoma (crvenilo, svrbež i osip).

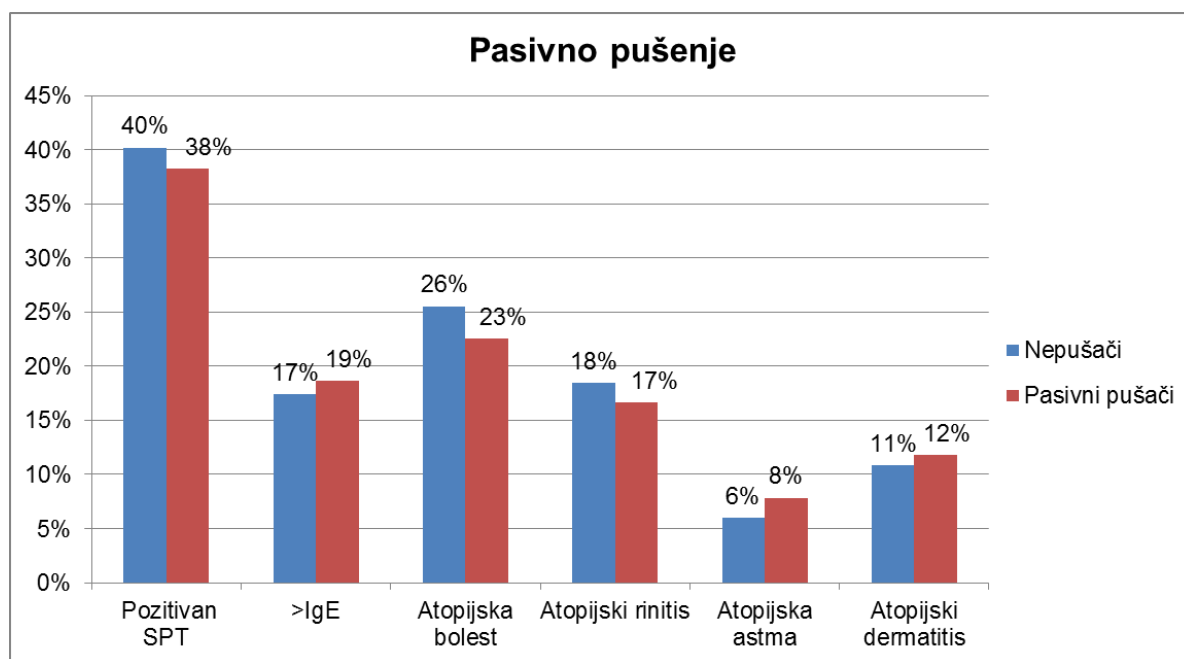
Tablica 19. Vrijednosti parametara spirometrije kod nepušača i pušača.

	Nepušač X±SD	Pušač X±SD	P
FVC%	99,7±12,0	100,5±10,9	0,515
FEV₁%	101,1±11,7	101,0±12,3	0,918
MEF_{50%}	95,1±21,5	94,9±22,3	0,924

Legenda: X- srednja vrijednost; SD- standardna devijacija; spirometrijski parametri prikazani su kao postotak od referentne vrijednosti.

5.6.2. Pasivno pušenje i atopijske bolesti

U poduzorku nepušača (N=286), 102 (35,7%) ispitanika su više od 10 godina tijekom djetinjstva bili izloženi udisanju dima cigareta drugih osoba. Učestalost pasivnih pušača sa prebivalištem u gradu je bila 37,8%, a sa prebivalištem na selu 27,3% ($\chi^2=2,699$, $p=0,1004$). Učestalost atopijskih markera i atopijskih bolesti nije se značajno razlikovala među pasivnim pušačima i ispitanicima koji nisu bili u djetinstvu izloženi pasivnom pušenju (Slika 25.). Učestalost pozitivnog SPT na 2 i više testiranih inhalacijskih alergena bila je veća kod pasivnih pušača nego kod ispitanika neizloženim pasivnom pušenju, ali razlika nije bila statistički značajna (87,2% vs 71,6%; $\chi^2= 3,490$, $p(\text{Fisher's exact})=0,098$). Razine ukupnih IgE protutijela nisu se značajno razlikovale između pasivnih pušača i ispitanika neizloženih pasivnom pušenju (medijan 27,9 kIU/L; IQ raspon 8,6-81,7 kIU/L vs. medijan 29,4 kIU/L, IQ raspon 9,1-108,4 kIU/L; $p=0,829$). Prisutnost dvije ili tri atopijske bolesti kod pojedine osobe bila je podjednaka među obje skupine nepušača (34,8% vs. 34,0%, $\chi^2=0,004$, $p=0,951$).



Slika 25. Učestalosti atopijskih markera i atopijskih bolesti kod nepušača koji nisu kroz djetinstvo bili izloženi dimu cigareta drugih osoba i kod pasivnih pušača (N=286).

Legenda: Pozitivan SPT: pozitivna reakcija u SPT-u na barem jedan testirani inhalacijski alergen; >IgE: vrijednosti ukupnih IgE protutijela >150 kIU/L (N=263); atopijska bolest: prisutnost barem jedne atopijske bolesti (atopijskog rinitisa, atopijske astme i/ili atopijskog dermatitisa); atopijski rinitis: pozitivni SPT uz prijavljena ≥ 2 nosna simptoma (iscjedak iz nosa, svrbež nosa, otežano disanje na nos i kihanje); atopijska astma: pozitivni SPT uz prijavljene simptome sipljenja i/ili dispneje; atopijski dermatitis: pozitivni SPT uz prijavljen ekcem (vodeni mjehurići koji svrbe, pucanje kože) i/ili ≥ 2 kožna simptoma (crvenilo, svrbež i osip).

Vrijednosti spirometrijskih parametara nisu se statistički značajno razlikovale između nepušača koji su bili i koji nisu bili izloženi pasivnom pušenju (Tablica 20.). Učestalost pozitivnog BT nije se statistički značajno razlikovala među pasivnim pušačima i ispitanicima koji nisu bili izloženi pasivnom pušenju (29,4% vs. 34,1%; $\chi^2=0,647$, $p=0,421$).

Tablica 20. Prikaz vrijednosti parametara spirometrije kod nepušača koji nisu bili i koji su bili izloženi pasivnom pušenju u djetinstvu.

	Nepušači X±SD	Pasivni pušači X±SD	p
FVC%	99,7±11,1	99,7±13,4	0,988
FEV₁%	101,3±11,1	100,8±12,9	0,690
MEF_{50%}	95,7±21,1	93,9±22,0	0,494

Legenda: X- srednja vrijednost; SD- standardna devijacija; spirometrijski parametri prikazani su kao postotak od referentne vrijednosti.

5.7. Utjecaj tjelesne aktivnosti i tjelesne mase na atopiju i atopijske bolesti

5.7.1. Tjelesna aktivnost i atopijske bolesti

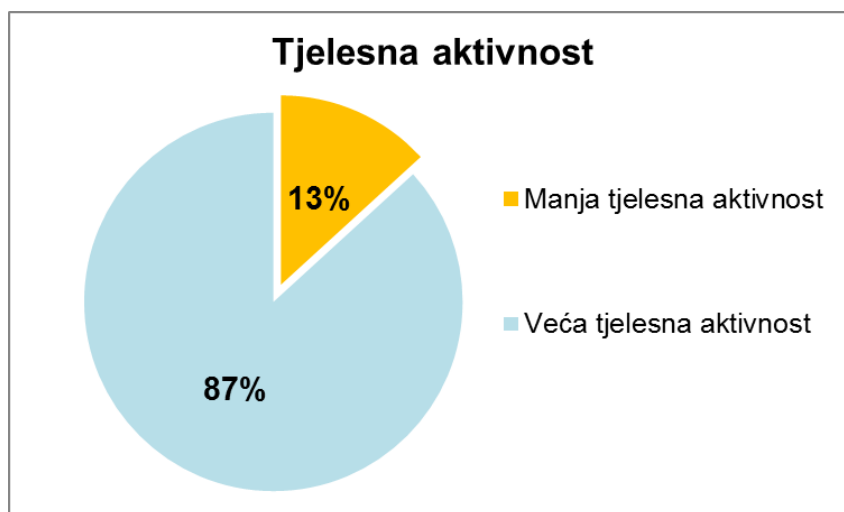
U cjelokupnom uzorku, 13,2% (N=58) ispitanika iskazalo je manju tjelesnu aktivnost, a 86,8% (N=381) studenata veću tjelesnu aktivnost (Slika 26.). Veću tjelesnu aktivnost su češće iskazali muški u odnosu na ženske ispitanike (95,9% vs. 83,2%, $\chi^2=12,468$, $p<0,001$). (Slika 27.). Razlika u bavljenju tjelesnom aktivnosti između ispitanika iz grada i sa sela nije bila statistički značajna ($\chi^2=0,664$, $p=0,415$) (Slika 28.).

Učestalost pozitivnih atopijskih markera bila je podjednaka kod ispitanika koji su iskazali manju ili veću tjelesnu aktivnosti (Slika 29.). Učestalost atopijskih bolesti nije bila statistički značajno različita između skupine ispitanika koji su iskazali manju tjelesnu aktivnost i skupine ispitanika koji su iskazali veću tjelesnu aktivnosti (Slika 29.). Učestalost pozitivnog SPT na 2 ili više testirana inhalacijska alergena nije se značajno razlikovala među ispitanicima koji su iskazali manju i veću tjelesnu aktivnost (66,7% vs. 77,6% ; $\chi^2=1,372$, $p=0,242$). U podskupini ispitanika s atopijskim bolestima, učestalost ispitanika s dvije ili tri atopijske bolesti bila je veća među ispitanicima koji su iskazali manju tjelesnu aktivnost u odnosu na ispitanike s većom tjelesnom aktivnosti, ali bez statistički značajne razlike (46,2% vs. 34,0%; $\chi^2=0,731$, $p=0,392$).

Vrijednosti parametara spirometrije bile su podjednake među ispitanicima neovisno o vremenu i intenzitetu bavljenja tjelesnom aktivnosti (Tablica 21.). Učestalost pozitivnog BT

nije se značajno razlikovala između skupina ispitanika koje su iskazale manju i veću tjelesnu aktivnost (34,5% vs. 31,3%; $\chi^2=0,277$, $p=0,599$).

U modelima multiple logističke i linearne regresije uz kontrolu za potencijalne čimbenike utjecaja (spol, obiteljska anamneza alergijskih bolesti, tip naselja, pušenje, tjelesna aktivnost, BMI, kontakt sa životinjama u djetinjstvu; nosni simptomi, donji dišni simptomi i kožni simptomi; atopijski markeri), trajanje i intenzitet bavljenja tjelesnom aktivnosti nije utvrđeno kao prediktor atopijskih markera, atopijskih bolesti niti parametara spirometrije.



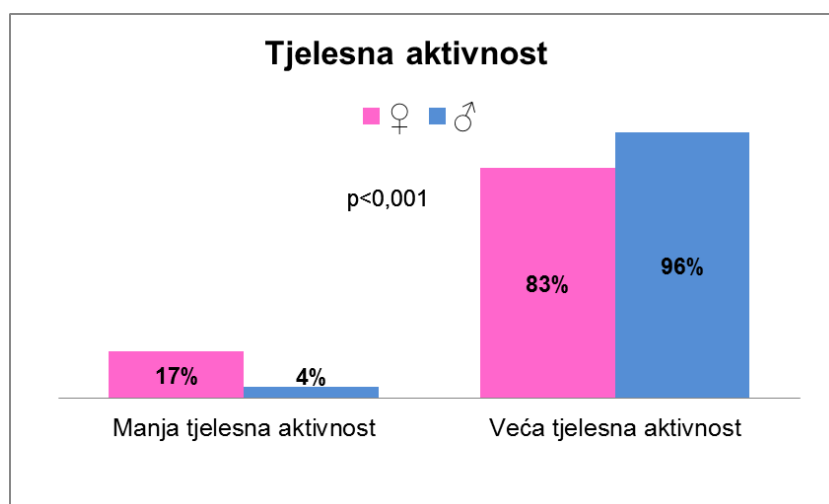
Slika 26. Raspodjela bavljenja tjelesnom aktivnosti u cijelokupnom uzorku (N=439).

Legenda: Manja tjelesna aktivnost: bavljenje manje od 2-3 sata umjerenom ili manje od ½ - 1 sat teškom/napornom tjelesnom aktivnosti tjedno; veća tjelesna aktivnost: bavljenje 2-3 ili više sati tjedno umjerenim tjelesnim aktivnostima ili ½ -1 ili više sati tjedno teškim/napornim tjelesnim aktivnostima tjedno.

Tablica 21. Prikaz vrijednosti parametara spirometrije s obzirom na iskazano tjedno bavljenje tjelesnom aktivnosti.

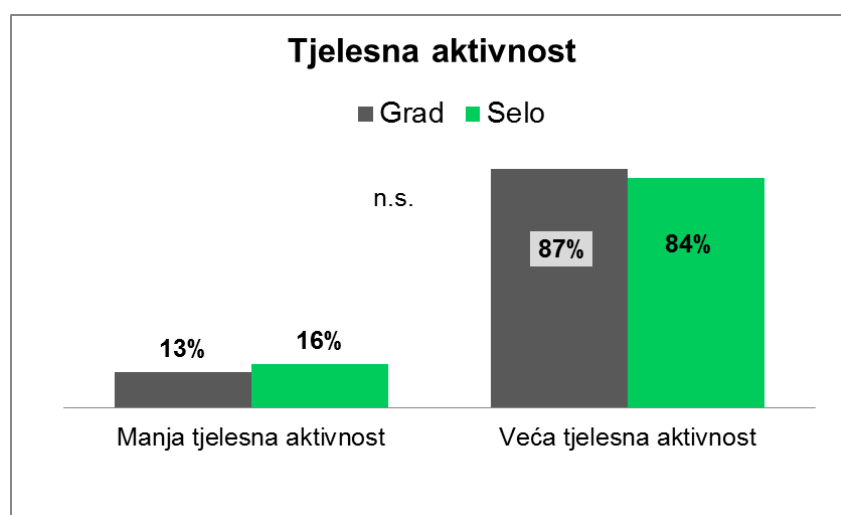
	Manja tjelesna aktivnost X±SD	Veća tjelesna aktivnost X±SD	P
FVC%	98,3±10,9	100,2±11,7	0,235
FEV₁%	99,8±10,9	101,3±12,1	0,389
MEF_{50%}	93,4±20,7	95,3±21,9	0,541

Legenda: X- srednja vrijednost; SD- standardna devijacija; spirometrijski parametri prikazani su kao postotak od referentne vrijednosti; manja tjelesna aktivnost: bavljenje manje od 2-3 sata umjerenom ili manje od ½ - 1 sat teškom/napornom tjelesnom aktivnosti tjedno; veća tjelesna aktivnost: bavljenje 2-3 ili više sati tjedno umjerenom tjelesnim aktivnostima ili ½ -1 ili više sati tjedno teškim/napornim tjelesnim aktivnostima tjedno.



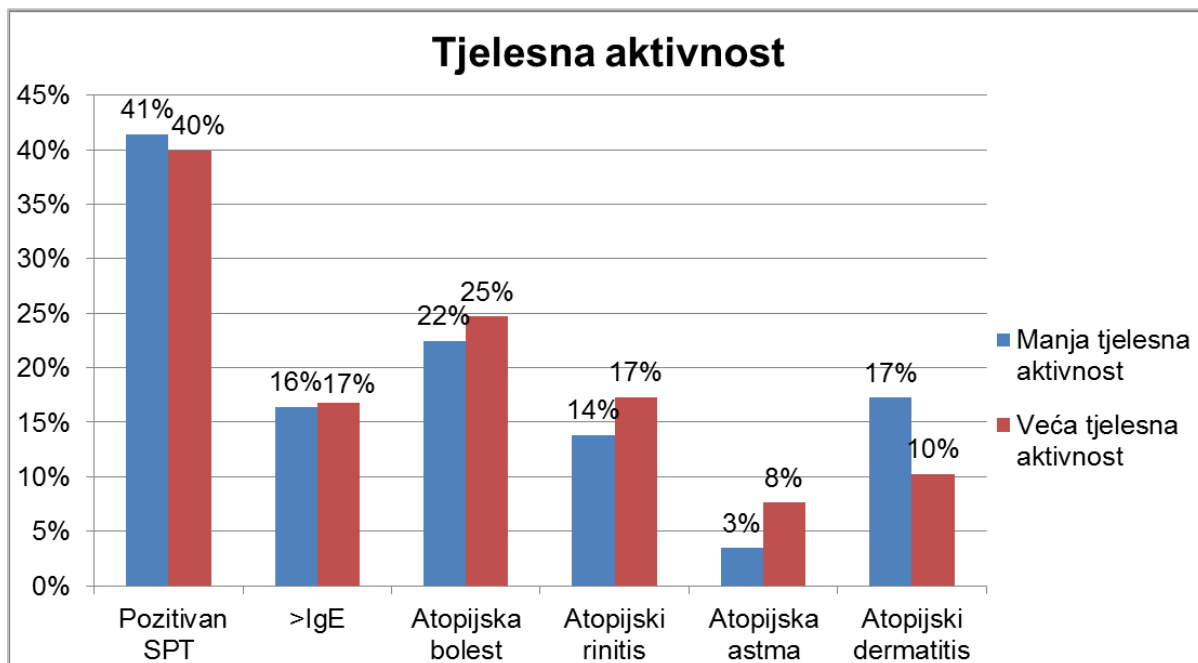
Slika 27. Raspodjela bavljenja tjelesnom aktivnosti među ženskim (N=316) i muškim (N=123) ispitanicima.

Legenda: Manja tjelesna aktivnost: bavljenje manje od 2-3 sata umjerenom ili manje od ½ - 1 sat teškom/napornom tjelesnom aktivnosti tjedno; veća tjelesna aktivnost: bavljenje 2-3 ili više sati tjedno umjerenim tjelesnim aktivnostima ili ½ -1 ili više sati tjedno teškim/napornim tjelesnim aktivnostima tjedno.



Slika 28. Raspodjela bavljenja tjelesnom aktivnosti među ispitanicima iz grada (N=321) i sa sela (N=107).

Legenda: Manja tjelesna aktivnost: bavljenje manje od 2-3 sata umjerenom ili manje od ½ - 1 sat teškom/napornom tjelesnom aktivnosti tjedno; veća tjelesna aktivnost: bavljenje 2-3 ili više sati tjedno umjerenim tjelesnim aktivnostima ili ½ -1 ili više sati tjedno teškim/napornim tjelesnim aktivnostima tjedno.

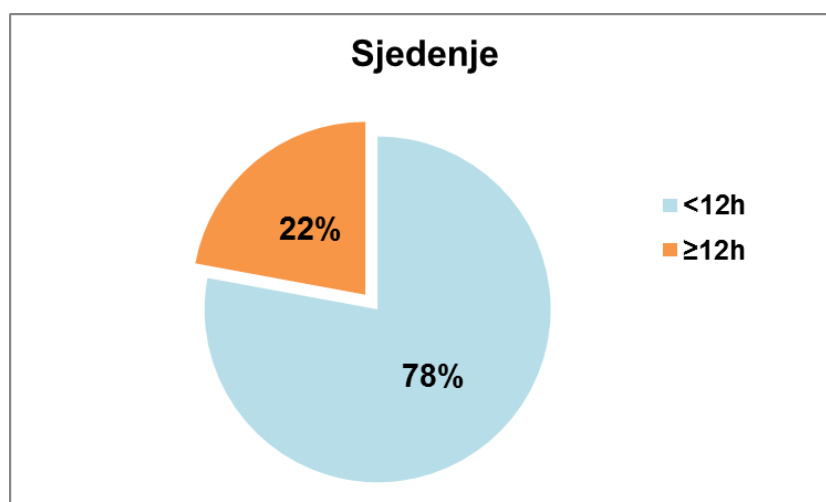


Slika 29. Učestalost atopijskih markera i atopijskih bolesti kod ispitanika s obzirom na bavljenje tjelesnom aktivnosti. Rezultati su prikazani kao postotak ispitanika s pozitivnim markerima atopije i atopijskim bolestima koji su iskazali manju tjelesnu aktivnost (umjerena tjelesna aktivnost <2-3h/tjedno ili naporna/teška tjelesna aktivnost <1/2-1h/tjedno) i koji su iskazali veću tjelesnu aktivnost ($\geq 2-3h/tjedno$ umjerena ili $\geq 1/2-1h/tjedno$ naporna tjelesna aktivnost) (N=439).

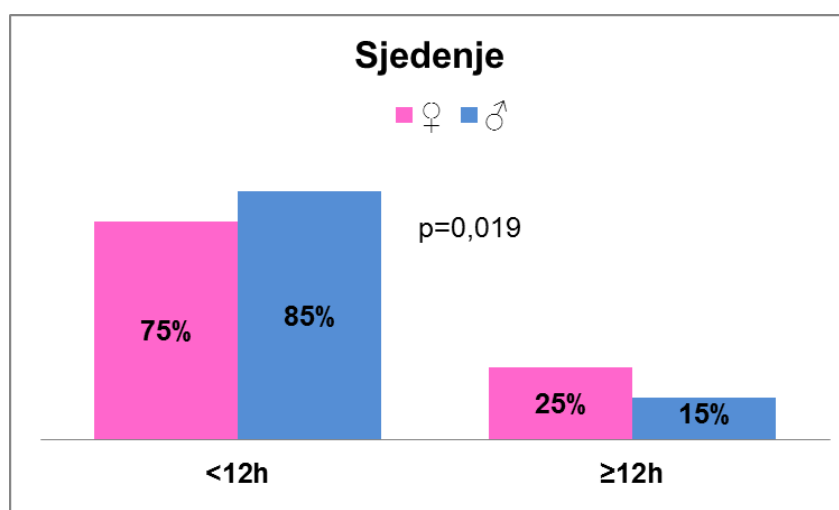
Legenda: Pozitivan SPT: pozitivna reakcija u SPT-u na barem jedan testirani inhalacijski alergen; >IgE: vrijednosti ukupnih IgE protutijela >150 kIU/L; atopijska bolest: prisutnost barem jedne atopijske bolesti (atopijskog rinitisa, atopijske astme i/ili atopijskog dermatitisa); atopijski rinitis: pozitivni SPT uz prijavljena ≥ 2 nosna simptoma (iscjedak iz nosa, svrbež nosa, otežano disanje na nos i kihanje); atopijska astma: pozitivni SPT uz prijavljene simptome sipljenja i/ili dispneje; atopijski dermatitis: pozitivni SPT uz prijavljen ekcem (vodeni mjehurići koji svrbe, pucanje kože) i/ili ≥ 2 kožna simptoma (crvenilo, svrbež i osip).

5.7.2. Sedentarni način života i atopijske bolesti

U cijelokupnom uzorku (N=439), 77,9% (N= 342) ispitanika navelo je da su u zadnjih godinu dana provodili manje od 12 sati dnevno u sjedećim aktivnostima, dok je 22,1% (N=97) ispitanika sjedilo 12 ili više sati tijekom dana (Slika 30.). Manje od 12 sati dnevno sjedilo je značajno više muških ispitanika u odnosu na ženske ispitanike (85,3% vs.75,0%; $\chi^2=5,526$, $p=0,019$) (Slika 31.). Ispitanici koji su većinu života proveli u gradu i ispitanici koji su većinu života proveli na selu podjednako su provodili vrijeme u sjedećim aktivnostima (Slika 32.).

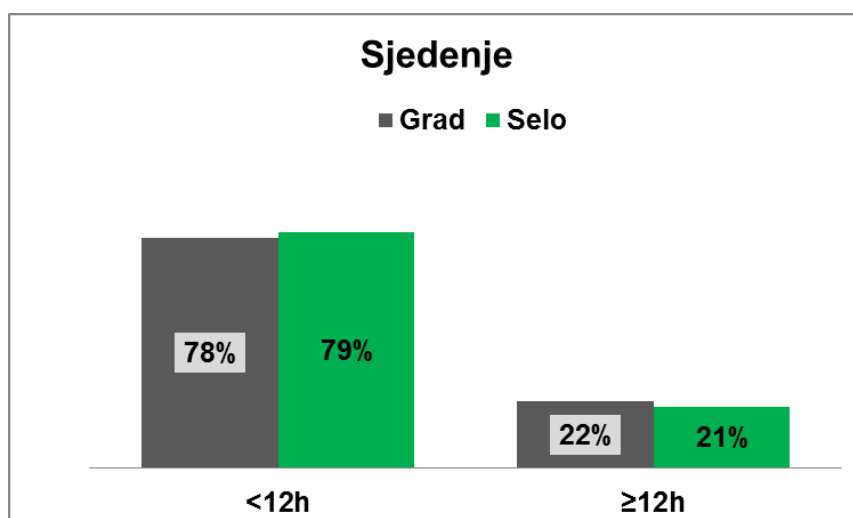


Slika 30. Raspodjela bavljenja sjedećim aktivnostima u cijelokupnom uzorku (N=439).



Slika 31. Raspodjela bavljenja sjedećim aktivnostima među ženskim (N=316) i muškim (N=123) ispitanicima.

Pozitivan SPT bio je značajno učestaliji kod ispitanika koji su sjedili manje od 12 sati dnevno u usporedbi s ispitanicima koji su sjedili 12 sati ili više (43,3% vs. 28,9%; $\chi^2=6,532$, $p=0,011$). Učestalost povišenih razina ukupnih IgE protutijela ($>150\text{kIU/L}$) bila je podjednaka u ispitanika koji su dnevno sjedili do 12 sati i više od 12 sati (17,9% vs. 12,6%; $\chi^2=1,344$, $p=0,246$). Učestalosti atopijskih bolesti dišnog sustava i kože bile su podjednake u obje skupine ispitanika (Slika 33.). Učestalost pozitivanog SPT na 2 ili više testirana

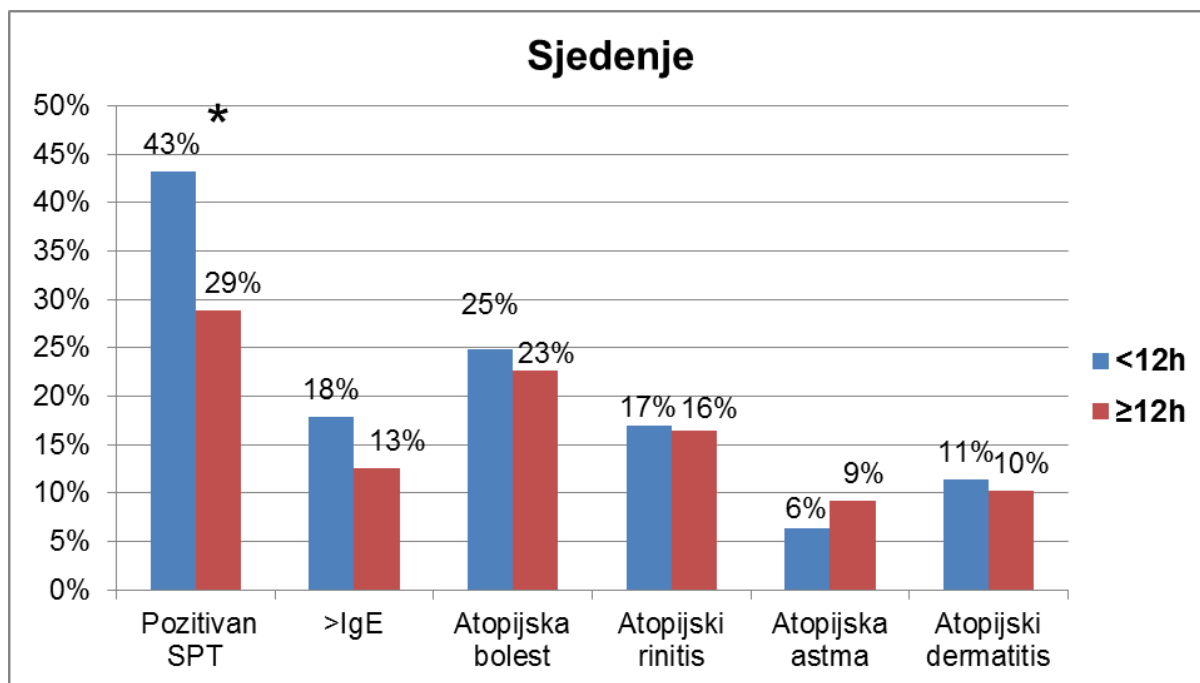


Slika 32. Raspodjela bavljenja sjedećim aktivnostima među ispitanicima iz grada (N=321) i sa sela (N=107).

inhalacijska alergena nije se značajno razlikovala među ispitanicima koji su provodili manje od 12 sati u sjedećim aktivnostima i ispitanicima koji su više sjedili (76,3% vs. 75,0%; $\chi^2=0,237$, $p=0,878$). U podskupini ispitanika s atopijskim bolestima, učestalost ispitanika s dvije ili tri atopijske bolesti bila je veća među ispitanicima koji su dnevno sjedili 12 ili više sati u odnosu na ispitanike koji su dnevno sjedili manje od 12 sati, ali bez statistički značajne razlike (50,0% vs. 31,8%; $\chi^2=2,537$, $p=0,111$).

Vrijednosti parametara spirometrije FVC, FEV₁ i MEF_{50%} nisu se značajno razlikovali između ispitanika koji su sjedili manje od 12 sati dnevno i ispitanika koji su sjedili 12 sati ili više (Tablica 22.). Učestalost pozitivnog BT bila je podjednaka kod ispitanika koji su sjedili manje ili više od 12 sati dnevno (32,5% vs. 27,8%; $\chi^2=0,775$, $p=0,379$).

Povezanost atopijskih markera, atopijskih bolesti i parametara spirometrije sa sedentarnim načinom života nije nađena u modelima multiple logističke ili linearne regresije uz kontrolu za druge potencijalne čimbenike utjecaja (spol, obiteljska anamneza alergijskih bolesti, tip naselja, pušenje, tjelesna aktivnost, BMI, kontakt sa životinjama u djetinjstvu; nosni simptomi, donji dišni simptomi i kožni simptomi; atopijski markeri).



Slika 33. Učestalost pozitivnih atopijskih markera i atopijskih bolesti kod ispitanika s obzirom na dnevno provedeno vrijeme u sjedećim aktivnostima. Rezultati su prikazani kao postotak ispitanika s pozitivnim markerima atopije i atopijskim bolestima koji su provodili manje od 12 sati dnevno u sjedećim aktivnostima i 12 ili više sati dnevno u sjedećim aktivnostima.

Legenda: * $p < 0,05$; >IgE: vrijednosti ukupnih IgE protutijela >150 kIU/L; pozitivan SPT: pozitivna reakcija u SPT-u na barem jedan testirani inhalacijski alergen; atopijska bolest: prisutnost barem jedne atopijske bolesti (atopijskog rinitisa, atopijske astme i/ili atopijskog dermatitisa); atopijski rinitis: pozitivni SPT uz prijavljena ≥ 2 nosna simptoma (iscjedak iz nosa, svrbež nosa, otežano disanje na nos i kihanje); atopijska astma: pozitivni SPT uz prijavljene simptome sipljenja i/ili dispneje; atopijski dermatitis: pozitivni SPT uz prijavljen ekcem (vodeni mjehurići koji svrbe, pucanje kože) i/ili ≥ 2 kožna simptoma (crvenilo, svrbež i osip).

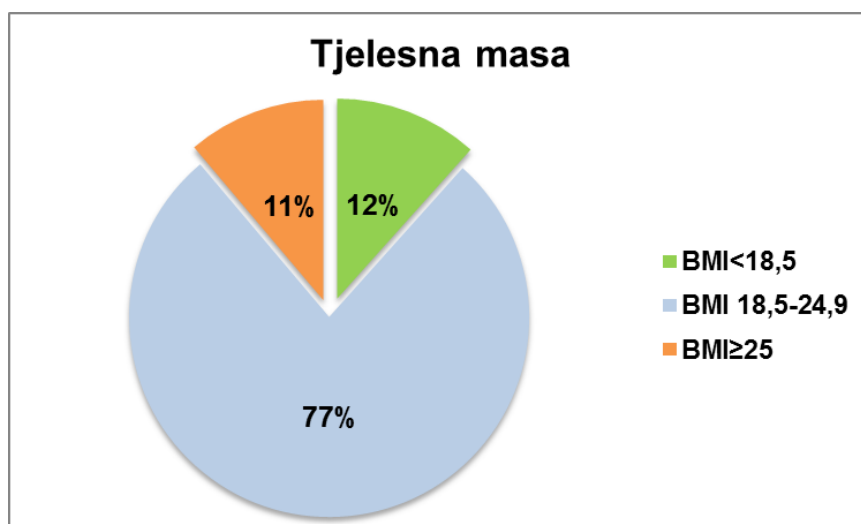
Tablica 22. Prikaz vrijednosti parametara spirometrije s obzirom na dnevno vrijeme provedeno u sjedećim aktivnostima.

	<12h	≥12h	p
FVC%	100,4±11,9	98,5±10,4	0,158
FEV₁%	101,5±12,0	99,8±11,4	0,243
MEF₅₀%	95,6±21,7	93,0±22,0	0,294

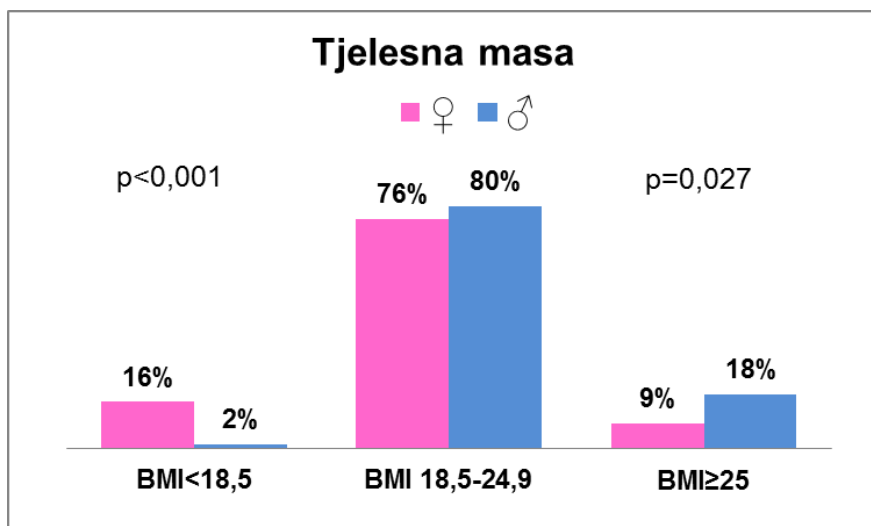
Legenda: X- srednja vrijednost; SD- standardna devijacija; spirometrijski parametri prikazani su kao postotak od referentne vrijednosti.

5.7.3. Tjelesna masa i atopijske bolesti

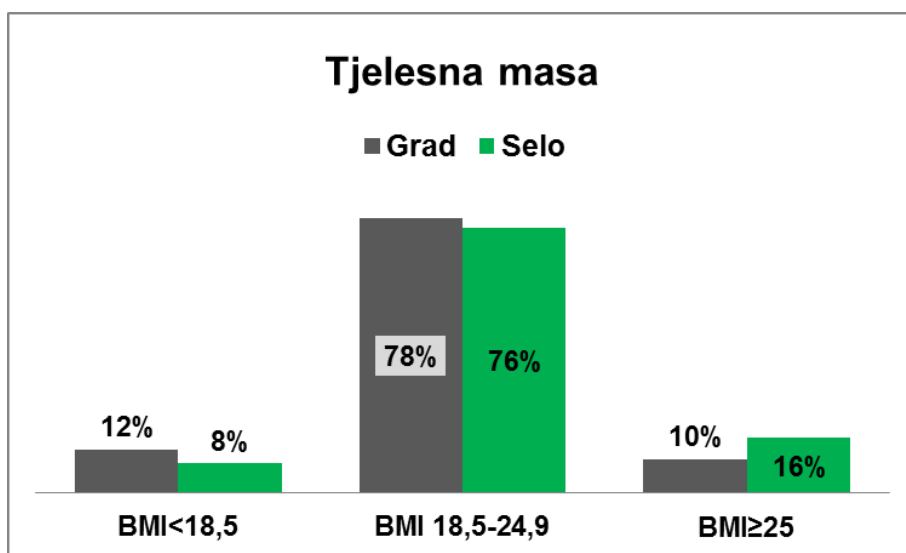
U cijelokupnom uzorku (N=439), većina ispitanika je bila normalne tjelesne mase (77,2%, N=339), 11,6% (N=51) osoba je bilo pothranjeno, a $BMI \geq 25$ kg/m² je imalo 11,2% (N=49) ispitanika, među kojima je bilo 46 ispitanika s prekomjernom tjelesnom masom i tri pretila ispitanika (Slika 34.). Medijan vrijednosti BMI u cijelokupnom uzorku iznosio je 21,7 kg/m² s interkvartilnim rasponom od 19,6-23,2 kg/m². Među studentima je bilo značajno manje pothranjenih osoba u odnosu na studentice (1,63% vs. 15,5%; $\chi^2=14,765$, $p<0,001$), te značajno više osoba s prekomjernom tjelesnom masom (17,8% vs. 8,5%; $\chi^2=4,914$, $p=0,027$) (Slika 35.). Vrijednosti BMI su bile statistički značajno veće kod muških ispitanika nego kod ženskih (medijan 23,1 kg/m², IQ raspon 21,7-24,5 kg/m² vs. medijan 20,6 kg/m², IQ raspon 19,1-22,2 kg/m²; $p<0,001$). Ispitanici koji su većinu života proveli u gradu i ispitanici koji su većinu života proveli na selu nisu se statistički značajno razlikovali s obzirom na vrijednosti indeksa tjelesne mase (Slika 36.).



Slika 34. Raspodjela kategorija indeksa tjelesne mase (BMI/ kg/m²) u cijelokupnom uzorku (N=439).



Slika 35. Raspodjela kategorija indeksa tjelesne mase (BMI/ kg/m²) među ženskim (N=316) i muškim (N=123) ispitanicima.

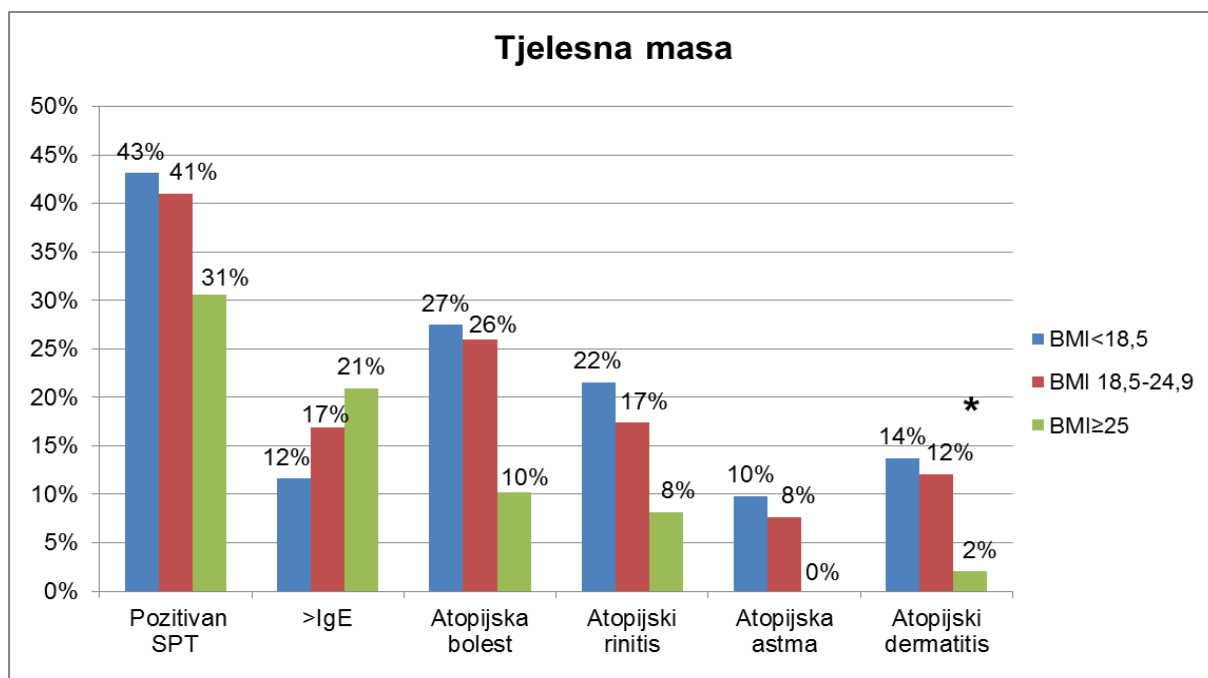


Slika 36. Raspodjela kategorija indeksa tjelesna mase (BMI/ kg/m²) među ispitanicima iz grada (N=321) i sa sela (N=107).

Uspoređujući normalno uhranjene ispitanike, pothranjene ispitanike i skupinu ispitanika s BMI ≥ 25 kg/m², nisu nađene statistički značajne razlike u prisutnosti pozitivnih atopijskih markera. Učestalost pozitivnog SPT na barem jedan testirani inhalacijski alergen bila je podjednaka između pothranjenih (43,1%) i normalno uhranjenih ispitanika (41,0%), dok su ispitanici s povišenim BMI (BMI ≥ 25 kg/m²) imali nižu učestalost pozitivnog SPT-a (30,6%, N=15), ali nije nađena statistički značajna razlika u učestalosti pozitivnog SPT među

navedene tri skupine ispitanika ($\chi^2=2,147$, $p=0,342$). Učestalost povišenih ukupnih IgE protutijela ($>150\text{kIU/L}$) je bila najveća u skupini ispitanika s prekomjernom tjelesnom težinom i pretilošću (20,9%) dok je učestalost povišenih ukupnih IgE protutijela kod ispitanika sa sniženim BMI ($\text{BMI}<18,5\text{ kg/m}^2$) bila 11,6%, a kod normalno uhranjenih je bila 16,9%. Statistički značajna razlika u učestalosti povišenih ukupnih IgE protutijela ($>150\text{kIU/L}$) s obzirom na kategorizirane vrijednosti indeksa tjelesna mase nije nađena ($\chi^2=1,352$, $p=0,509$) (Slika 37.). Razine ukupnih IgE protutijela kod normalno uhranjenih osoba (medijan 30,0 kIU/L, IQ raspon 10,6-94,7 kIU/L) nisu se značajno razlikovale u odnosu na pothranjene ispitanike (medijan 38,7 kIU/L, IQ raspon 11,4-69,3; $p=0,932$) i ispitanike s $\text{BMI}\geq 25\text{ kg/m}^2$ (medijan 24,5 kIU/L, IQ raspon 8,9-121,8 kIU/L; $p=0,892$), a nisu se ni značajno razlikovale između pothranjenih ispitanika i ispitanika s $\text{BMI}\geq 25\text{ kg/m}^2$ (medijan 38,7 kIU/L, IQ raspon 11,4-69,3 vs. medijan 24,5 kIU/L, IQ raspon 8,9-121,8 kIU/L; $p=0,959$). Učestalosti atopijskih bolesti dišnog sustava bile su najveće među pothranjenim ispitanicima (rinitis-21,6%; astma-9,80%) te su bile manje kod normalno uhranjenih ispitanika (rinitis-17,4%; astma-7,67%). U skupini preuhranjenih i pretilih ispitanika učestalost AR je bila najniža (8,16%), dok AA nitko iz navedene skupine nije imao. Ove razlike nisu bile statistički značajne (rinitis- $\chi^2=3,523$, $p=0,172$; astma- $\chi^2=4,499$, $p=0,105$). Međutim, vrijednosti BMI-a kod ispitanika s AR su bile statistički značajno niže u usporedbi s osobama bez navedenog poremećaja (medijan 20,6 kg/m^2 , IQ raspon 19,5-22,1 kg/m^2 vs. medijan 21,5 kg/m^2 , IQ raspon 19,7-23,5 kg/m^2 , $p=0,015$). Također, ispitanici s AA su imali statistički značajno niže vrijednosti BMI-a u usporedbi s osobama bez AA (medijan 20,5 kg/m^2 , IQ raspon 19,5-22,1 kg/m^2 vs. medijan 21,5 kg/m^2 , IQ raspon 19,7-23,3 kg/m^2 , $p=0,039$). Učestalost AD je bila podjednaka među pothranjenim (13,7%) i normalo uhranjenim ispitanicima (12,1%), ali je bila statistički značajno manja kod ispitanika s povišenim BMI ($\text{BMI}\geq 25\text{ kg/m}^2$)(2,04%) u usporedbi s normalno uhranjenim ispitanicima ($\chi^2=4,483$, $p=0,045$) i s graničnom značajnošću s obzirom na pothranjene ispitanike ($\chi^2=4,636$, $p(\text{Fisher's exact})=0,060$) (Slika 37.). Učestalost pozitivnog SPT-a na 2 ili više testirana inhalacijska alergena nije se statistički značajno razlikovala između normalno uhranjenih (78,4%), pothranjenih (63,6%) i ispitanika s $\text{BMI}\geq 25\text{ kg/m}^2$ (73,3%)($\chi^2=2,355$, $p=0,308$). Učestalost istovremeno prisutne dvije ili tri atopijske bolesti bila je veća među pothranjenima nego kod normalno uhranjenih ispitanika (57,1% vs. 34,1%) uz graničnu statističku značajnost ($\chi^2=5,691$, $p=0,058$). Kod ispitanika s $\text{BMI}\geq 25\text{ kg/m}^2$ nisu zabilježene istovremeno 2 ili 3 atopijske bolesti te su u usporedbi s pothranjenim ispitanicima imali

značajno manju učestalost 2 ili 3 atopijske bolesti ($\chi^2=4,935$, $p=0,045$). Ispitanici koji su imali dvije ili tri atopijske bolesti su imali značajno niže vrijednosti BMI-a u usporedbi s ispitanicima koji su imali samo jednu atopijsku bolest (medijan $20,4 \text{ kg/m}^2$, IQ raspon $19,3-21,1 \text{ kg/m}^2$ vs. medijan $21,7 \text{ kg/m}^2$, IQ raspon $20,0-23,0$, $p<0,001$).



Slika 37. Učestalost atopijskih markera i atopijskih bolesti kod ispitanika s obzirom na kategorije indeksa tjelesne mase (BMI). Rezultati su prikazani kao postotak pothranjenih ispitanika ($\text{BMI}<18,5 \text{ kg/m}^2$), normalno uhranjenih ispitanika ($\text{BMI } 18,5-24,9 \text{ kg/m}^2$) i ispitanika s $\text{BMI}\geq 25 \text{ kg/m}^2$ (prekomjerna tjelesna masa i pretilost).

Legenda: * $p<0,05$; >IgE: vrijednosti ukupnih IgE protutijela $>150 \text{ kIU/L}$; pozitivan SPT: pozitivna reakcija u SPT-u na barem jedan testirani inhalacijski alergen; atopijska bolest: prisutnost barem jedne atopijske bolesti (atopijskog rinitisa, atopijske astme i/ili atopijskog dermatitisa); atopijski rinitis: pozitivni SPT uz prijavljena ≥ 2 nosna simptoma (iscjedak iz nosa, svrbež nosa, otežano disanje na nos i kihanje); atopijska astma: pozitivni SPT uz prijavljene simptome sipljenja i/ili dispneje; atopijski dermatitis: pozitivni SPT uz prijavljen ekcem (vodeni mjehurići koji svrbe, pucanje kože) i/ili ≥ 2 kožna simptoma (crvenilo, svrbež i osip).

Nadene su značajno niže vrijednosti parametara spirometrije FVC i FEV_1 kod pothranjenih ispitanika u usporedbi s normalno uhranjenim ispitanicima (FVC%- srednja vrijednost $92,8\pm 10,7\%$ vs. $100,2\pm 11,3\%$, $p<0,001$; $\text{FEV}_1\%$ -srednja vrijednost $96,0\pm 9,6\%$ vs.

101,3±12,0%, p=0,002). Skupina ispitanika s prekomjernom tjelesnom masom i pretilima je imala značajno više vrijednosti FVC-a u odnosu na ispitanike sa normalnom tjelesnom masom (srednja vrijednost 106,3±11,0% vs. 100,2±11,3%, p<0,001) te granično više vrijednosti FEV₁ (srednja vrijednost 104,9±11,8% vs. 101,3±12,0%, p=0,053) (Tablica 23.). Usporedbom pothranjenih ispitanika sa skupinom ispitanika s prekomjernom tjelesnom masom i pretilima, nađene su značajno niže vrijednosti FVC i FEV₁ kod pothranjenih ispitanika (FVC%- srednja vrijednost 92,8±10,7% vs. 106,3±11,0%, p<0,001; FEV₁% - srednja vrijednost 96,0±9,6% vs. 104,9±11,8%, p=0,002). Vrijednosti MEF_{50%} bile su podjednake u sve tri skupine ispitanika. Učestalost pozitivnog BT bila je najveća u skupini ispitanika s prekomjernom tjelesnom težinom i pretilima (41,7%), dok je učestalost pozitivnog BT među normalno uhranjenim ispitanicima bila 22,0%, a među pothranjenima je bila 31,5%. Statistički značajna razlika u učestalosti pozitivnog BT nađena je između pothranjenih ispitanika i skupine ispitanika s prekomjernom tjelesnom masom i pretilima ($\chi^2=4,380$, p=0,036).

Tablica 23. Prikaz vrijednosti parametara spirometrije s obzirom na kategorije indeksa tjelesne mase (BMI/ kg/m²).

	BMI 18,5-24,9 X±SD	BMI<18,5 X±SD	BMI≥25 X±SD
FVC%	100,2±11,3 ^{1,2}	92,8±10,7 ^{1,3}	106,3±11,0 ^{2,3}
FEV₁%	101,3±12,0 ^{4,5}	96,0±9,6 ⁴	104,9±11,8 ⁵
MEF_{50%}	95,5±21,9	91,6±21,2	95,3±21,2

Legenda: X- srednja vrijednost; SD- standardna devijacija; spirometrijski parametri prikazani su kao postotak od referentne vrijednosti.

¹ Usporedba pothranjenih i normalno uhranjenih p<0,001; ² Usporedba pothranjenih s ispitanicima s prekomjernom tjelesnom masom i pretilima p<0,001; ³ Usporedba normalno uhranjenih s ispitanicima s prekomjernom tjelesnom masom i pretilima p<0,001; ⁴ Usporedba pothranjenih i normalno uhranjenih p=0,002; ⁵ Usporedba pothranjenih s ispitanicima s prekomjernom tjelesnom masom i pretilima p=0,002

Povezanost atopijskih markera, atopijskih bolesti dišnog sustava i parametara spirometrije s kategorijama indeksa tjelesne mase nije nađena u modelima multiple logističke i linearne regresije kontrolirane za potencijalne čimbenike utjecaja (spol, obiteljska anamneza alergijskih bolesti, tip naselja, pušenje, tjelesna aktivnost, sjedenje, kontakt sa životinjama u djetinjstvu; nosni simptomi, donji dišni simptomi i kožni simptomi; atopijski markeri).

5.8. Nezavisni čimbenici rizika za atopijske markere i bolesti

U modelu multiple logističke regresije uz kontrolu za potencijalne čimbenike utjecaja (spol, tip naselja, tip grijanja, obiteljska anamneza alergijskih bolesti, kontakt sa životinjama u djetinjstvu, tjelesna aktivnost, simptomi atopijskih bolesti, pozitivan SPT - u modelu za IgE) kao **nezavisni čimbenici rizika za pozitivan SPT** potvrđeni su muški spol (OR=2,43; 95%CI 1,49-3,96; $p<0,001$), pozitivna obiteljska anamneza za peludnu hunjavicu u oca (OR=2,51; 95%CI 1,05-6,02; $p=0,039$) i prisutnost nosnih simptoma (OR=3,40; 95%CI 2,02-5,73; $p<0,001$) (Tablica 24.), a kao **nezavisni čimbenici rizika za povišene vrijednosti ukupnih IgE protutijela** potvrđen je pozitivan SPT (OR=9,15; 95%CI 4,36-19,20; $p<0,001$), prisutnost nosnih simptoma (OR=2,57; 95%CI 1,32-5,00; $p=0,005$) i prisutnost glodavaca kao kućnih ljubimaca u kasnijem djetinjstvu (OR=2,63; 95%CI 1,02-6,78; $p=0,045$) (Tablica 25.).

U modelu multiple logističke regresije uz kontrolu za potencijalne čimbenike utjecaja (spol, tip naselja, obiteljska anamneza alergijskih bolesti, kontakt sa životinjama u djetinjstvu, pušenje, BMI) kao **nezavisni čimbenici rizika za prisutnost atopijskog rinitisa** potvrđeni su pozitivna obiteljska anamneza za peludnu hunjavicu u majke (OR=3,04; 95%CI 1,35-6,85; $p=0,007$) i oca (OR=3,51; 95%CI 1,35-9,14; $p=0,010$), pozitivna obiteljska anamneza za kožne alergije u majke (OR=2,76; 95%CI 1,01-7,53; $p=0,048$), te prisutnost kućnih ljubimaca u kasnijem djetinjstvu - mačke (OR=2,52; 95%CI 1,24-5,08; $p=0,010$) i glodavaca (OR=2,83, 95%CI 1,33-6,04; $p=0,007$) (Tablica 26).

U modelu multiple logističke regresije uz kontrolu za potencijalne čimbenike utjecaja (tip grijanja, obiteljska anamneza alergijskih bolesti, kontakt sa životinjama u djetinjstvu, pušenje, tjelesna aktivnost) kao **nezavisni čimbenici rizika za prisutnost atopijske astme** potvrđeni su pozitivna obiteljska anamneza za kožne alergije u majke (OR=6,15; 95%CI 2,08-18,17; $p=0,001$) i prisutnost glodavaca kao kućnih ljubimaca u kasnijem djetinjstvu (OR=2,94; 95%CI 1,05-8,24; $p=0,041$) (Tablica 27.).

U modelu multiple logističke regresije uz kontrolu za potencijalne čimbenike utjecaja (tip naselja, tip grijanja, obiteljska anamneza alergijskih bolesti, kontakt sa životinjama u djetinjstvu, tjelesna aktivnost, BMI) kao **nezavisni čimbenici rizika za prisutnost atopijskog dermatitisa** potvrđeni su pozitivna obiteljska anamneza za kožne alergije u majke (OR=5,80; 95%CI 2,02-16,67; $p=0,001$) i prisutnost mačke kao kućnog ljubimca u ranom djetinjstvu (OR=3,39; 95%CI 1,46-7,86; $p=0,004$) (Tablica 28.).

U modelu multiple logističke regresije uz kontrolu za potencijalne čimbenike utjecaja (spol, obiteljska anamneza za astmu i kožne alergije, mačka kao kućni ljubimac) kao **nezavisni čimbenik rizika za prisutnost dvije ili tri atopijske bolesti istovremeno** potvrđen je samo ženski spol (OR=8,15; 95%CI 2,38-27,9; p=0,001).

U modelu multiple logističke regresije uz kontrolu za potencijalne čimbenike utjecaja (tip naselja, obiteljska anamneza peludne hunjavice i astme, kontakt sa životinjama u djetinjstvu, pozitivan SPT, povišene vrijednosti ukupnog IgE) kao **nezavisni čimbenici rizika za prisutnost nosnih simptoma** potvrđeni su pozitivni SPT (OR=2,73; 95%CI 1,57-4,77; p<0,001), pozitivna obiteljska anamneza za peludnu hunjavicu u oca (OR=2,67; 95%CI 1,07-6,63; p=0,035), pozitivna obiteljska anamneza za astmu u majke (OR=5,83; 95%CI 1,41-24,09; p=0,015), te prisutnost kućnih ljubimaca u kasnijem djetinjstvu- mačke (OR=2,08; 95%CI 1,050-4,09; p=0,035) i glodavaca (OR=3,23; 95%CI 1,54-6,77; p=0,002) (Tablica 29.).

U modelu multiple logističke regresije uz kontrolu za potencijalne čimbenike utjecaja (spol, tip naselja, obiteljska anamneza za kožne alergije, kontakt sa životinjama u djetinjstvu, pozitivni SPT) kao **nezavisni čimbenici rizika za prisutnost kožnih simptoma** potvrđeni su ženski spol (OR=1,88; 95% CI 1,04-3,39; p=0,035), pozitivna obiteljska anamneza za kožne alergije u majke (OR=3,16; 95%CI 1,27-7,88; p=0,013), pozitivan SPT (OR=1,98; 95%CI 1,21-3,25; p=0,007) i prisutnost mačke kao kućnog ljubimca u ranom djetinjstvu (OR=2,56; 95%CI 1,33-4,93; p=0,005) (Tablica 30.).

Model multiple logističke regresije za potencijalne prediktore donjih dišnih simptoma nije bio značajan.

Tablica 24. Model multiple logističke regresije s pozitivnim SPT-om na jedan ili više testiranih inhalacijskih alergena kao zavisnom varijablom.

Prediktor	Pozitivan SPT	
	OR (95% CI)	p
Spol (M)	2,43 (1,49-3,96)	<0,001*
Centralno grijanje	1,36 (0,86-2,14)	0,185
Obiteljska anamneza peludne hunjavice		
Majka	1,60 (0,77-3,34)	0,209
Otac	2,51 (1,05-6,02)	0,039*
Obiteljska anamneza astme		
Majka	0,91 (0,25-3,35)	0,887
Otac	0,20 (0,02-1,94)	0,164
Kontakt sa psom		
Rano	0,78 (0,43-1,42)	0,424
Kasnije	0,99 (0,58-1,68)	0,958
Kontakt s mačkom		
Rano	1,68 (0,93-3,04)	0,086
Kasnije	1,50 (0,85-2,65)	0,16
Kontakt s glodavcem		
Rano	0,91 (0,36-2,33)	0,844
Kasnije	0,70 (0,35-1,42)	0,325
Kontakt s pticom		
Rano	0,41 (0,16-1,08)	0,070
Kasnije	0,89 (0,43-1,86)	0,766
Kontakt s domaćim životinjama		
Rano	0,66 (0,26-1,70)	0,387
Veća tjelesna aktivnost	0,64 (0,34-1,20)	0,161
Nosni simptomi	3,40 (2,02-5,73)	<0,001*
Donji dišni simptomi	1,47 (0,79-2,76)	0,227
Selo	1,13 (0,64-1,98)	0,672
Model		
P	<0,001	
PseudoR ²	0,109	

Legenda: Pozitivan SPT: pozitivna reakcija u SPT-u na barem jedan testirani inhalacijski alergen *Značajni prediktori u modelu ($p < 0,05$); M: muški spol; rano: kontakt s kućnim ljubimcima/domaćim životinjama barem godinu dana do 7. godine života; kasnije: kontakt s kućnim ljubimcima/domaćim životinjama barem godinu dana nakon 7. godine života; veća tjelesna aktivnost: bavljenje 2-3 ili više sati tjedno umjerenim tjelesnim aktivnostima ili ½ -1 ili više sati tjedno teškim/napornim tjelesnim aktivnostima tjedno; nosni simptomi: ≥ 2 prijavljena nosna simptoma poput iscjetka iz nosa, svrbež nosa, otežano disanje na nos i kihanje; donji dišni simptomi: prijavljeno sipljenja i/ili dispneje; selo: prijavljeni život an selu >10 godina.

Tablica 25. Model multiple logističke regresije s povišenim razinama ukupnih IgE protutijela (>150kIU/L) kao zavisnom varijablom.

Prediktor	>IgE _{uk}	
	OR (95% CI)	p
Spol (M)	1,63 (0,87-3,10)	0,130
Centralno grijanje	1,85 (0,91-3,75)	0,087
Kontakt sa psom		
Rano	0,89 (0,39-2,07)	0,795
Kasnije	1,63 (0,74-3,62)	0,222
Kontakt s mačkom		
Rano	1,15 (0,50-2,61)	0,747
Kasnije	0,53 (0,22-1,27)	0,153
Kontakt s glodavcem		
Rano	2,23 (0,70-7,12)	0,174
Kasnije	2,63 (1,02-6,78)	0,045*
Kontakt s pticom		
Rano	0,34 (0,08-1,38)	0,132
Kasnije	0,36 (0,11-1,21)	0,098
Kontakt s domaćim životinjama		
Rano	2,20 (0,58-8,34)	0,248
Nosni simptomi	2,57 (1,32-5,00)	0,005*
Pozitivan SPT	9,15 (4,36-19,20)	<0,001*
Selo	1,50 (0,69-3,24)	0,309
Model		
P	<0,001	
PseudoR ²	0,245	

Legenda: >IgE_{uk}: vrijednosti ukupnih IgE protutijela >150 kIU/L; *Značajni prediktori u modelu (p<0,05); M: muški spol; rano: kontakt s kućnim ljubimcima/domaćim životinjama barem godinu dana do 7. godine života; kasnije: kontakt s kućnim ljubimcima/domaćim životinjama barem godinu dana nakon 7. godine života; nosni simptomi: ≥ 2 prijavljena nosna simptoma poput iscjetka iz nosa, svrbež nosa, otežano disanje na nos i kihanje; pozitivan SPT: pozitivna reakcija u SPT-u na barem jedan testirani inhalacijski alergen; selo: prijavljeni život an selu >10 godina.

Tablica 26. Model multiple logističke regresije s atopijskim rinitisom kao zavisnom varijablom.

	Atopijski rinitis	
Prediktor	OR (95% CI)	p
Spol (M)	1,57 (0,83-2,97)	0,162
Pušenje	0,89 (0,48-1,66)	0,721
Obiteljska anamneza peludne hunjavice		
Majka	3,04 (1,35-6,85)	0,007*
Otac	3,51 (1,35-9,14)	0,010*
Oboje	6,15 (0,59-63,7)	0,128
Obiteljska anamneza astme		
Majka	3,06 (0,81-11,6)	0,101
Obiteljska anamneza kožne alergije		
Majka	2,76 (1,01-7,53)	0,048*
Otac	0,76 (0,07-7,82)	0,821
Oboje	6,57 (0,25-170,2)	0,257
Kontakt sa psom		
Rano	1,27 (0,58-2,78)	0,552
Kasnije	0,65 (0,31-1,34)	0,240
Kontakt s mačkom		
Rano	0,85 (0,37-1,93)	0,690
Kasnije	2,51 (1,24-5,08)	0,010*
Kontakt s glodavcem		
Rano	1,10 (0,31-3,88)	0,888
Kasnije	2,83 (1,33-6,04)	0,007*
Kontakt s pticom		
Rano	0,55 (0,15-2,06)	0,376
Kasnije	1,15 (0,46-2,86)	0,762
Kontakt s domaćim životinjama		
Rano	1,56 (0,44-5,52)	0,491
BMI		
<18,5 kg/m ²	1,07 (0,44-2,62)	0,882
≥25 kg/m ²	0,38 (0,11-1,25)	0,112
Selo	1,18 (0,57-2,46)	0,656
Model		
P	0,001	
PseudoR ²	0,122	

Legenda: Atopijski rinitis: pozitivni SPT uz prijavljena ≥ 2 nosna simptoma (iscjedak iz nosa, svrbež nosa, otežano disanje na nos i kihanje); *Značajni prediktori u modelu (p<0,05); M: muški spol; rano: kontakt s kućnim ljubimcima/domaćim životinjama barem godinu dana do 7. godine života; kasnije: kontakt s kućnim ljubimcima/domaćim životinjama barem godinu dana nakon 7. godine života; selo: prijavljeni život an selu >10 godina.

Tablica 27. Model multiple logističke regresije s atopijskom astmom kao zavisnom varijablom.

Prediktor	Atopijska astma	
	OR (95% CI)	p
Pušenje	1,09 (0,48-2,48)	0,832
Centralno grijanje	2,66 (0,97-7,32)	0,058
Obiteljska anamneza kožne alergije		
Majka	6,15 (2,09-18,2)	0,001*
Kontakt sa psom		
Rano	0,78 (0,26-2,33)	0,651
Kasnije	1,22 (0,48-3,12)	0,678
Kontakt s mačkom		
Rano	1,20 (0,41-3,55)	0,743
Kasnije	0,82 (0,29-2,30)	0,700
Kontakt s glodavcem		
Rano	2,65 (0,64-10,9)	0,177
Kasnije	2,94 (1,05-8,24)	0,041*
Kontakt s pticom		
Rano	0,97 (0,18-5,12)	0,970
Kasnije	0,50 (0,11-2,32)	0,378
Kontakt s domaćim životinjama		
Rano	0,19 (0,02-1,87)	0,156
Veća tjelesna aktivnost	2,52 (0,56-11,4)	0,230
Model		
P	0,050	
PseudoR ²	0,103	

Legenda: Atopijska astma: pozitivni SPT uz prijavljene simptome sipljenja i/ili dispneje; *Značajni prediktori u modelu ($p < 0,05$); rano: kontakt s kućnim ljubimcima/domaćim životinjama barem godinu dana do 7. godine života; kasnije: kontakt s kućnim ljubimcima/domaćim životinjama barem godinu dana nakon 7. godine života; veća tjelesna aktivnost: bavljene 2-3 ili više sati tjedno umjerenim tjelesnim aktivnostima ili ½ -1 ili više sati tjedno teškim/napornim tjelesnim aktivnostima tjedno.

Tablica 28. Model multiple logističke regresije s atopijskim dermatitisom kao zavisnom varijablom.

Prediktor	Atopijski dermatitis	
	OR (95% CI)	p
Centralno grijanje	1,41 (0,69-2,87)	0,346
Obiteljska anamneza peludne hunjavice		
Majka	0,98 (0,30-3,21)	0,970
Otac	1,56 (0,49-4,99)	0,457
Oboje	6,82 (0,46-101,8)	0,164
Obiteljska anamneza astme		
Majka	0,31(0,03-3,29)	0,328
Obiteljska anamneza kožne alergije		
Majka	5,80 (2,02-16,67)	0,001*
Oboje	13,7 (0,55-336,4)	0,110
Kontakt sa psom		
Rano	0,61 (0,25-1,46)	0,263
Kasnije	0,74(0,32-1,69)	0,469
Kontakt s mačkom		
Rano	3,39 (1,46-7,86)	0,004*
Kasnije	1,60 (0,67-3,81)	0,286
Kontakt s glodavcem		
Rano	0,82 (0,18-3,65)	0,789
Kasnije	2,14 (0,85-5,35)	0,106
Kontakt s pticom		
Rano	0,39 (0,08-2,02)	0,263
Kasnije	0,98 (0,33-2,98)	0,978
Kontakt s domaćim životinjama		
Rano	0,99 (0,21-4,72)	0,992
BMI		
<18,5 kg/m ²	1,14 (0,44-2,96)	0,785
≥25 kg/m ²	0,15 (0,02-1,22)	0,077
Veća tjelesna aktivnost	0,54 (0,24-1,24)	0,148
Selo	1,50 (0,67-3,35)	0,327
Model		
P	0,016	
PseudoR ²	0,121	

Legenda: Atopijski dermatitis: pozitivni SPT uz prijavljen ekcem (vodeni mjehurići koji svrbe, pucanje kože) i/ili ≥ 2 kožna simptoma (crvenilo, svrbež i osip); *Značajni prediktori u modelu ($p < 0,05$); rano: kontakt s kućnim ljubimcima/domaćim životinjama barem godinu dana do 7. godine života; kasnije: kontakt s kućnim ljubimcima/domaćim životinjama barem godinu dana nakon 7. godine života; veća tjelesna aktivnost: bavljenje 2-3 ili više sati tjedno umjerenim tjelesnim aktivnostima ili $\frac{1}{2}$ -1 ili više sati tjedno teškim/napornim tjelesnim aktivnostima tjedno; selo: prijavljeni život an selu >10 godina.

Tablica 29. Model multiple logističke regresije s nosnim simptomima kao zavisnom varijablom.

Prediktor	Nosni simptomi	
	OR (95% CI)	p
Obiteljska anamneza peludne hunjavice		
Majka	2,10 (0,94-4,66)	0,070
Otac	2,67 (1,07-6,63)	0,035*
Oboje	1,16 (0,11-11,9)	0,899
Obiteljska anamneza astme		
Majka	5,83 (1,41-24,1)	0,015*
Otac	2,25 (0,36-14,1)	0,385
Kontakt sa psom		
Rano	1,93 (0,97-3,84)	0,060
Kasnije	0,58 (0,30-1,16)	0,123
Kontakt s mačkom		
Rano	0,74 (0,37-1,50)	0,411
Kasnije	2,08 (1,05-4,09)	0,035*
Kontakt s glodavcem		
Rano	1,09 (0,38-3,11)	0,867
Kasnije	3,23 (1,54-6,77)	0,002*
Kontakt s pticom		
Rano	1,71 (0,62-4,68)	0,297
Kasnije	1,25 (0,55-2,83)	0,595
Kontakt s domaćim životinjama		
Rano	0,62 (0,20-1,90)	0,402
Pozitivan SPT	2,74 (1,57-4,77)	<0,001*
Selo	1,27 (0,66-2,44)	0,472
Model		
P	P<0,001	
PseudoR ²	0,161	

Legenda: Nosni simptomi: ≥ 2 prijavljena nosna simptoma poput iscjetka iz nosa, svrbež nosa, otežano disanje na nos i kihanje; *Značajni prediktori u modelu ($p < 0,05$); rano: kontakt s kućnim ljubimcima/domaćim životinjama barem godinu dana do 7. godine života; kasnije: kontakt s kućnim ljubimcima/domaćim životinjama barem godinu dana nakon 7. godine života; pozitivan SPT: pozitivna reakcija u SPT-u na barem jedan testirani inhalacijski alergen; selo: prijavljeni život an selu >10 godina.

Tablica 30. Model multiple logističke regresije s kožnim simptomima kao zavisnom varijablom.

Prediktor	Kožni simptomi	
	OR (95% CI)	p
Spol (Ž)	1,88 (1,04-3,39)	0,035*
Obiteljska anamneza kožne alergije		
Majka	3,16 (1,27-7,88)	0,013*
Otac	4,59 (0,91-23,2)	0,065
Oboje	5,08 (0,28-93,2)	0,273
Kontakt sa psom		
Rano	0,79 (0,41-1,54)	0,495
Kasnije	0,73 (0,39-1,37)	0,330
Kontakt s mačkom		
Rano	2,56 (1,33-4,93)	0,005*
Kasnije	1,61 (0,84-3,07)	0,151
Kontakt s glodavcem		
Rano	1,00 (0,37-2,71)	0,993
Kasnije	1,67 (0,80-3,47)	0,173
Kontakt s pticom		
Rano	0,71 (0,27-1,91)	0,501
Kasnije	0,96 (0,40-2,81)	0,918
Kontakt s domaćim životinjama		
Rano	1,04 (0,38-2,83)	0,945
Pozitivan SPT	1,98 (1,21-3,25)	0,007*
Selo	1,69 (0,93-3,07)	0,083
Model		
P	<0,001	
PseudoR ²	0,085	

Legenda: Kožni simptomi: prijavljen ekcem (vodeni mjehurići koji svrbe, pucanje kože) i/ili \geq 2 kožna simptoma (crvenilo, svrbež i osip); *Značajni prediktori u modelu ($p < 0,05$); Ž: ženski spol; rano: kontakt s kućnim ljubimcima/domaćim životinjama barem godinu dana do 7. godine života; kasnije: kontakt s kućnim ljubimcima/domaćim životinjama barem godinu dana nakon 7. godine života; veća tjelesna aktivnost: bavljenje 2-3 ili više sati tjedno umjerenim tjelesnim aktivnostima ili $\frac{1}{2}$ -1 ili više sati tjedno teškim/napornim tjelesnim aktivnostima tjedno; pozitivan SPT: pozitivna reakcija u SPT-u na barem jedan testirani inhalacijski alergen; selo: prijavljeni život an selu >10 godina.

9. Prehrana

9.1. Ponovljivost prehrambenog upitnika

Spearmanov koeficijent korelacije ρ i Cohenove ponderirane κ vrijednosti izračunate su za svaku pojedinu namirnicu i to za sve ispitanike zajedno, te su bile statistički značajne za sve namirnice ($p < 0,001$). U tablici 31. prikazane su vrijednosti koeficijenta Spearmanove korelacije i κ statistike za analizirane namirnice.

Vrijednost prosječnog koeficijenta Spearmanove korelacije ρ iznosio je $0,60 \pm 0,10$ s minimalnom vrijednosti od 0,37 za agrume i maksimalnom vrijednosti od 0,77 za proizvode od soje. Prosječni ponderirani Cohenov κ koeficijent iznosio je $0,59 \pm 0,09$ (raspon 0,39-0,77).

Tablica 31. Ponovljivost tjedne učestalosti konzumiranja namirnica iz FFQ-a. Prikazane su srednje vrijednosti koeficijenata Spearmanove korelacije i κ statistike (N=106).

Namirnica	Spearmanov ρ	κ koeficijent
Proizvodi od integralnog brašna	0,55	0,52
Müesli, žitarice	0,61	0,57
Suhomesnati proizvodi	0,55	0,55
Mlijeko, jogurt	0,67	0,71
Sir	0,58	0,62
Svježi sir	0,75	0,73
Maslac	0,59	0,61
Margarin	0,54	0,56
Suncokretovo ulje	0,38	0,40
Maslinovo ulje	0,74	0,72
Jaja	0,61	0,63
Grahorice	0,43	0,41
Proizvodi od soje	0,77	0,57
Iznutrice	0,63	0,57
Plava riba	0,57	0,58
Bijela riba	0,55	0,56
Školjke, škampi, rakovi, lignje	0,57	0,49
Krumpir	0,60	0,57

(Nastavlja se na sljedećoj stranici.)

Kuhano lisnato povrće	0,57	0,53
Svježe lisnato povrće	0,55	0,60
Mrkva i rajčica	0,69	0,69
Jabuka	0,70	0,70
Kruška	0,60	0,56
Agrumi (naranča, limun, grejp)	0,37	0,39
Koštuničavo voće	0,43	0,48
Bobičasto voće	0,65	0,62
Sušeno voće	0,66	0,66
Orašasti plodovi	0,50	0,61
Med	0,56	0,55
Crna čokolada	0,57	0,49
Zeleni, bijeli čaj	0,64	0,56
Crno vino	0,65	0,68
Bijelo vino	0,69	0,65
Gazirana pića	0,74	0,73
Slane grickalice	0,62	0,64
Brza hrana	0,76	0,77

9.2. Prehrana i atopijske bolesti

U cijelokupnom uzorku iz FFQ-a najčešće se konzumiralo mlijeko, suncokretovo ulje, krumpir, svježe lisnato povrće, agrumi i koštuničavo voće, a rijetko su se konzumirali proizvodi od soje, iznutrice, morski plodovi (školjke, škampi, rakovi i lignje), suho voće, crna čokolada, zeleni ili bijeli čaj te crno i bijelo vino (Tablica 32.).

Razlike u učestalosti konzumacije namirnica između muških i ženskih ispitanika bile su statistički značajne za suhomesnate proizvode ($\chi^2=17,253$, $p<0,001$), morske plodove ($\chi^2=7,023$, p (Fisher's exact) =0,027), jaja ($\chi^2=17,870$; $p<0,001$), grahorice ($\chi^2=19,596$, $p<0,001$), suho voće ($\chi^2=6,531$, $p=0,038$), suncokretovo ulje ($\chi^2=9,489$, p (Fisher's exact)=0,007), crno vino ($\chi^2=15,625$, p (Fisher's exact)=0,001), bijelo vino ($\chi^2=6,037$, p (Fisher's exact) =0,038) i gazirana pića ($\chi^2=22,857$, $p<0,001$). Sve navedene namirnice bile su učestalije konzumirane među muškim ispitanicima. Na slici 38. prikazana je raspodjela

učestalosti konzumiranja namirnica sa statistički značajnom razlikom između ženskih i muških ispitanika.

Uspoređujući unos ispitivanih prehrambenih namirnica u gradskoj i seoskoj sredini, nađeno je da ispitanici iz grada značajno češće konzumiraju proizvode od integralnog brašna ($\chi^2=8,504$, $p=0,014$) i maslinovo ulje ($\chi^2=15,450$, $p<0,001$) (Slika 39.).

Ispitanici s pozitivnim SPT-om (N=176) značajno učestalije (≥ 2 -4 puta tjedno) su konzumirali iznutrice ($\chi^2=7,547$, $p=0,016$), proizvode od soje ($\chi^2=6,812$, $p=0,035$) i maslinovo ulje ($\chi^2=7,697$, $p=0,022$) (Slika 40.). Od navedenih namirnica, u modelima multiple logističke regresije kontrolirane za regiju, tip naselja, spol, pozitivnu obiteljsku anamnezu alergijskih bolesti i pojedinu prehrambenu namirnicu kao potencijalne čimbenike utjecaja, značajna povezanost s pozitivnim SPT-om potvrđena je za proizvode od soje i maslinovo ulje (Tablica 33.). Ispitanici koji su konzumirali proizvode od soje i maslinovo ulje 2-4 puta tjedno ili više imali su 3 puta (OR=2,99; 95%CI 1,15-7,74; $p=0,024$), odnosno 2 puta (OR=1,89; 95%CI 1,19-2,98; $p=0,007$) veću vjerojatnost za pozitivan SPT u odnosu na ispitanike koji su soju i maslinovo ulje konzumirali manje od 2-4 puta tjedno. Konzumacija iznutrica nije bila statistički značajno povezana (OR=1,95; 95%CI 0,79- 4,79, $p=0,146$) s pozitivnim SPT-om u modelu multiple logističke regresije ($p<0,001$, $\text{pseudoR}^2=0,035$).

Statistički značajna razlika u učestalosti konzumiranja namirnica između ispitanika s povišenim ukupnim IgE protutijelima ($>150\text{kIU/L}$) i ispitanika s normalnim razinama ukupnih IgE protutijela nađena je samo za krumpir, s time da su osobe s povišenim vrijednostima ukupnih IgE protutijela značajno rjeđe konzumirale krumpir ($\chi^2=7,519$, $p=0,031$) (Slika 41.).

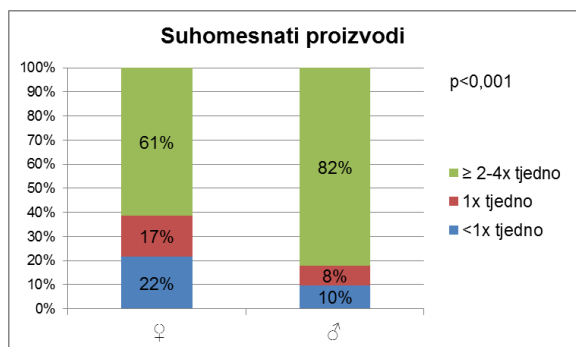
Tablica 32. Raspodjela učestalosti konzumacije prehrambenih namirnica u cijelokupnom uzorku (N=439).

Namirnice	Nikad ili <1xtjedno N (%)	1xtjedno N (%)	≥2-4xtjedno N(%)
Proizvodi od integralnog brašna	188 (43%)	52 (12%)	199 (45%)
Müesli, žitarice	209 (48%)	37 (8%)	193 (44%)
Suhomesnati proizvodi	80 (18%)	64 (15%)	295 (67%)
Mlijeko, jogurt	38 (9%)	17 (4%)	384 (87%)
Sir	102 (23%)	78 (18%)	258 (59%)
Svježi sir	278 (63%)	85 (19%)	76 (17%)
Maslac	323 (74%)	49 (11%)	67 (15%)
Margarin	272 (62%)	62 (14%)	105 (24%)
Suncokretovo ulje	67 (15%)	33 (8%)	334 (77%)
Maslinovo ulje	158 (36%)	66 (15%)	213 (49%)
Jaja	168 (38%)	107 (24%)	164 (37%)
Grahorice	194 (44%)	170 (39%)	74 (17%)
Proizvodi od soje	408 (93%)	10 (2%)	21 (5%)
Iznutrice	414 (94%)	21 (5%)	4 (1%)
Plava riba	276 (63%)	104 (24%)	59 (13%)
Bijela riba	309 (70%)	110 (25%)	20 (5%)
Školjke, škampi, rakovi, lignje	377 (86%)	54 (12%)	8 (2%)
Krumpir	26 (6%)	70 (16%)	343 (78%)
Kuhano lisnato povrće	200 (46%)	153 (35%)	86 (20%)
Svježe lisnato povrće	50 (11%)	44 (10%)	345 (79%)
Mrkva i rajčica*	20 (10%)	23 (12%)	157 (79%)
Jabuka	131 (30%)	71 (16%)	237 (54%)
Kruška	255 (58%)	65 (15%)	117 (27%)

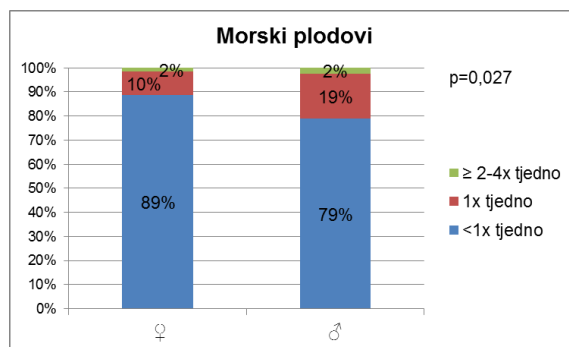
(Nastavlja se na sljedećoj stranici.)

Agrumi (naranča, limun, grejp)	24 (5%)	37 (8%)	376 (86%)
Koštuničavo voće	32 (7%)	27 (6%)	379 (87%)
Bobičasto voće	56 (13%)	61 (14%)	322 (73%)
Suho voće	380 (87%)	29 (7%)	28 (6%)
Orašasti plodovi	318 (72%)	69 (16%)	52 (12%)
Med	221 (50%)	60 (14%)	158 (36%)
Crna čokolada	354 (81%)	48 (11%)	37 (8%)
Zeleni, bijeli čaj	353 (81%)	29 (7%)	56 (13%)
Crno vino	355 (81%)	71 (16%)	12 (3%)
Bijelo vino	405 (92%)	27 (6%)	6 (1%)
Gazirana pića	248 (57%)	72 (16%)	118 (27%)
Slane grickalice	188 (43%)	105 (24%)	145 (33%)
Brza hrana*	129 (65%)	41 (21%)	30 (15%)

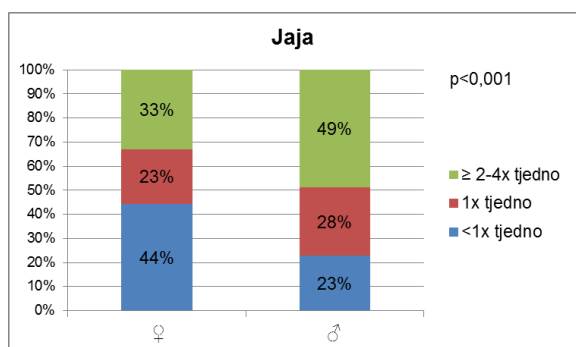
Legenda: *Namirnice su navedene u FFQ-u kojeg su ispunjavali samo ispitanici iz akademske godine 2008/2009 (N=200).



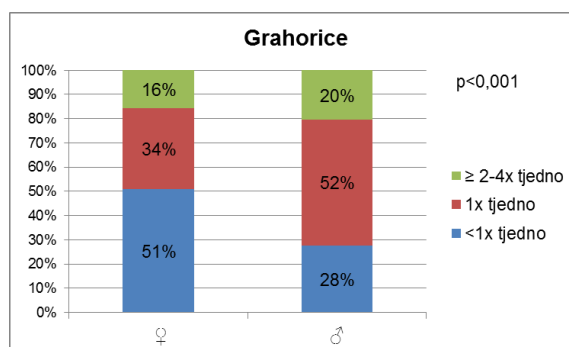
a.



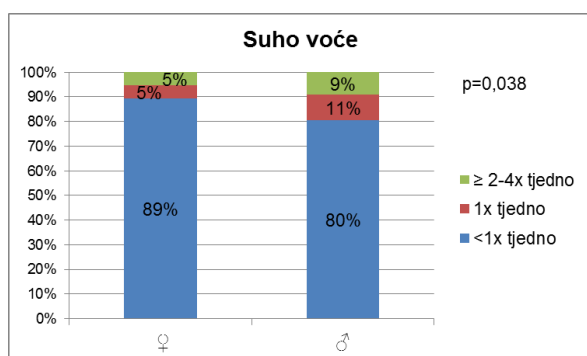
b.



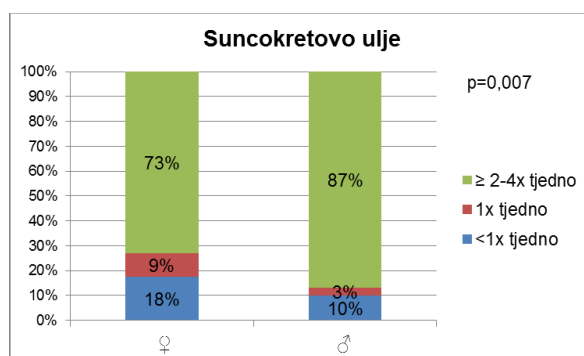
c.



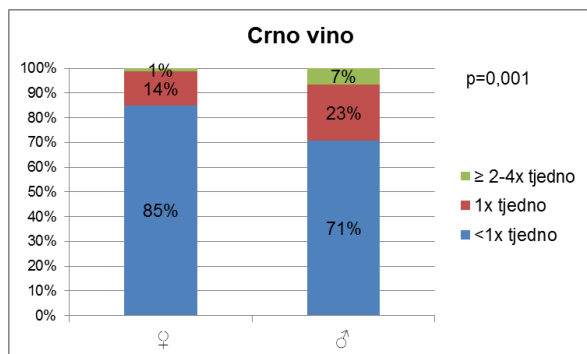
d.



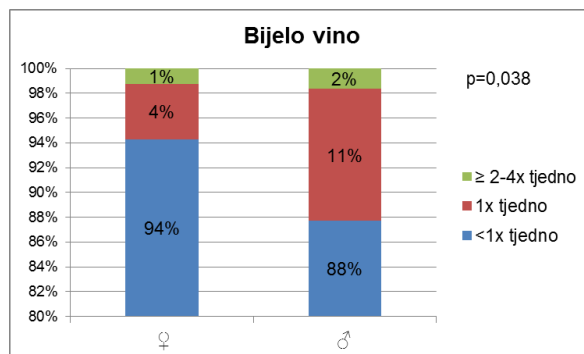
e.



f.

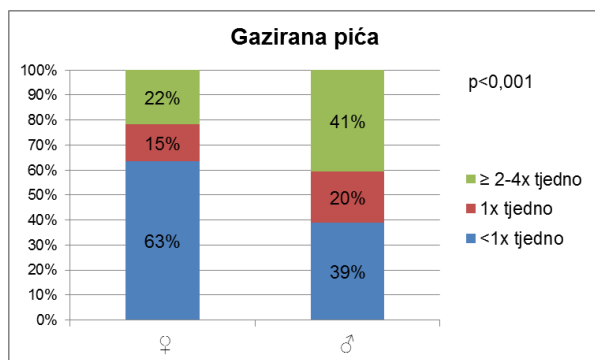


g.



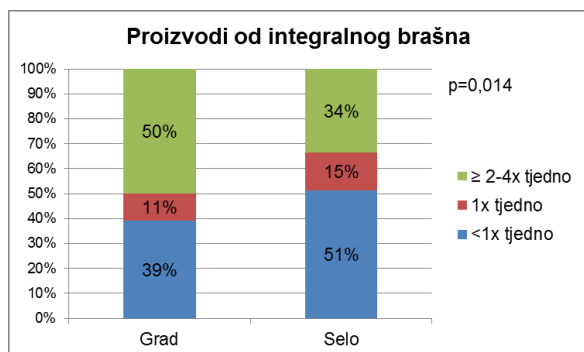
h.

(Nastavlja se na sljedećoj stranici.)

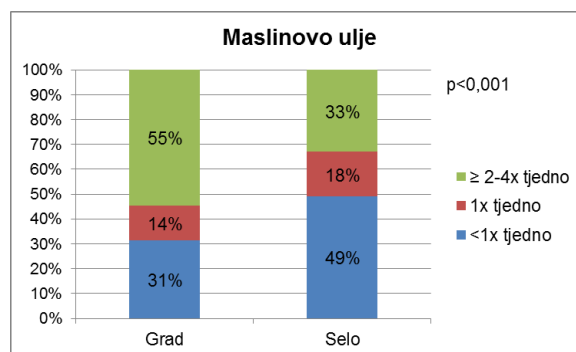


i.

Slika 38. Raspodjela učestalosti konzumiranja namirnica sa statistički značajnom razlikom ($p<0,05$) između ženskih (N=316) i muških (N=123) ispitanika (a.- i.).

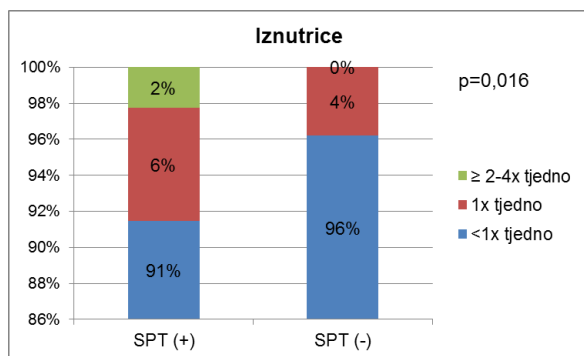


a.

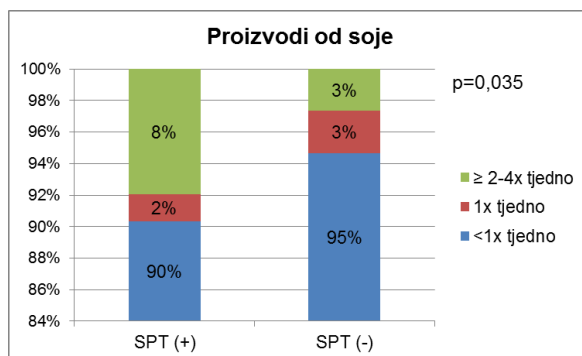


b.

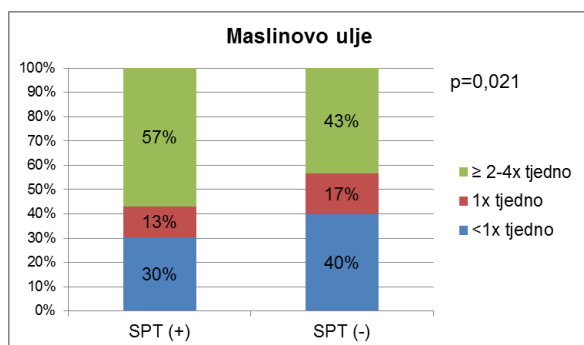
Slika 39. Raspodjela učestalosti konzumiranja namirnica sa statistički značajnom razlikom ($p<0,05$) između ispitanika iz grada (N=321) i sa sela (N=107) (a.- b.).



a.

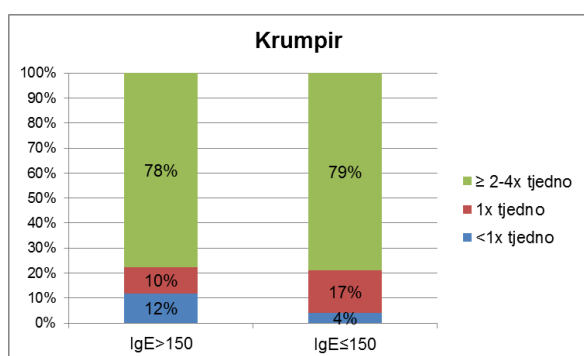


b.



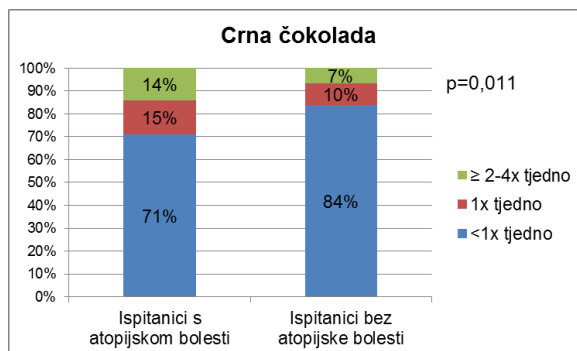
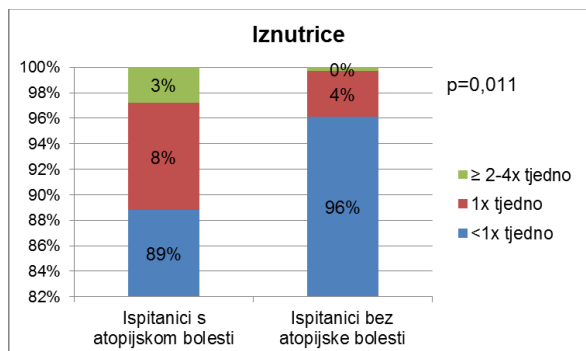
c.

Slika 40. Raspodjela učestalosti konzumiranja namirnica sa statistički značajnom razlikom ($p < 0,05$) između ispitanika s pozitivnim ($N=176$) i negativnim ($N=263$) SPT-om (a. - c.).



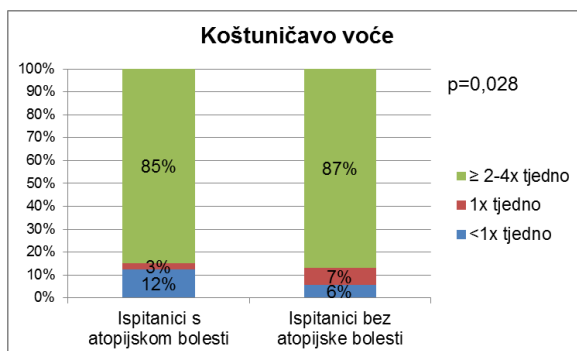
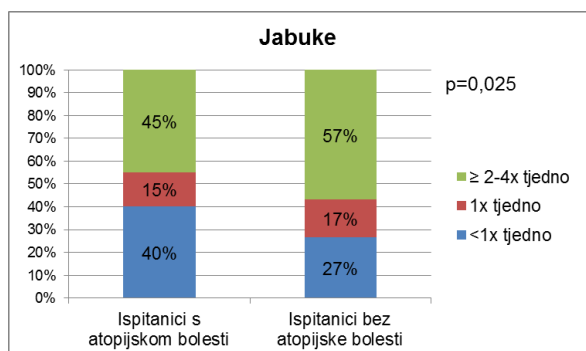
Slika 41. Raspodjela učestalosti konzumiranja namirnica sa statistički značajnom razlikom ($p < 0,05$) između ispitanika s povišenim ukupnim IgE ($>150\text{kIU/L}$) ($N=67$) i normalnim vrijednostima IgE protutijela ($N=333$).

Ispitanici s jednom ili više atopijskih bolesti konzumirali su iznutrice ($\chi^2=0,007$, p(Fisher's exact) =0,011) i crnu čokoladu ($\chi^2=8,957$, p=0,011) značajno češće nego ispitanici bez atopijskih bolesti (Slika 42.). Ispitanici bez atopijskih bolesti su značajno češće konzumirali jabuke ($\chi^2=7,389$, p=0,025), koštuničavo voće ($\chi^2=7,270$, p (Fisher's exact)=0,026) i agrume ($\chi^2=6,2407$, p=0,044) u odnosu na ispitanike s atopijskim bolestima (Slika 42.).



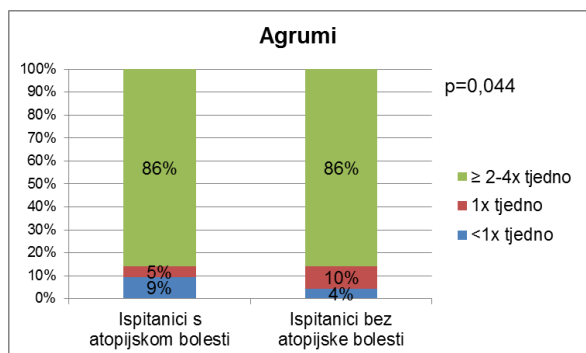
a.

b.



c.

d.



e.

Slika 42. Raspodjela učestalosti konzumiranja namirnica sa statistički značajnom razlikom ($p<0,05$) između ispitanika s atopijskim bolestima (N=107) i ispitanika bez atopijskih bolesti (N=332) (a.-e.).

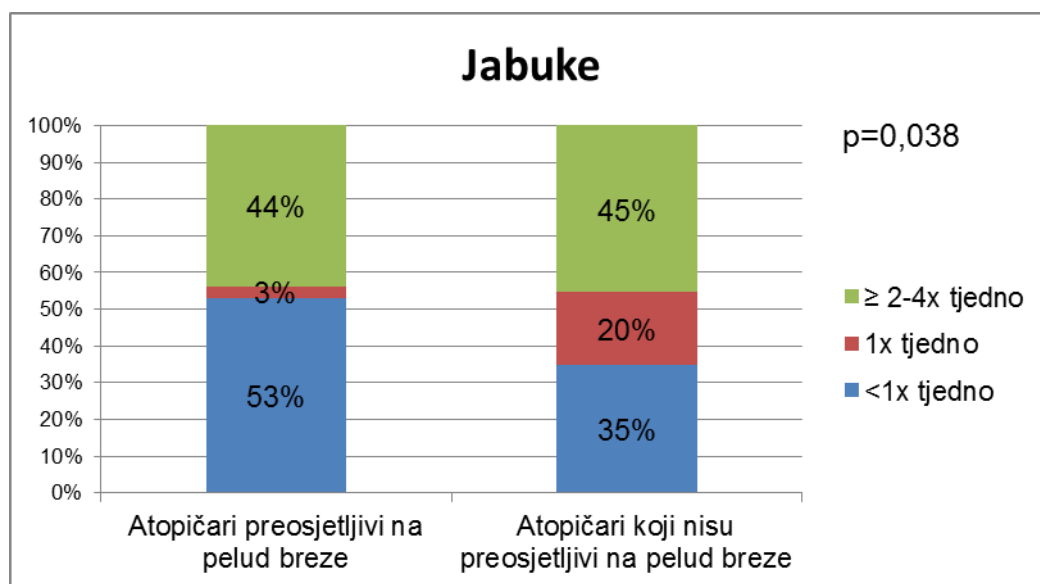
Povezanost učestalosti konzumiranja navedenih namirnica s atopijskim bolestima većinom je potvrđena u modelima multiple logističke regresije koji su kontrolirani za regiju, tip naselja, spol, pozitivnu obiteljsku anamnezu alergijskih bolesti i pojedine prehrambene namirnice kao potencijalnim čimbenicima utjecaja (Tablica 33.). Ispitanici koji su konzumirali **iznutrice** 1 puta tjedno imali su 3 puta veću vjerojatnost za postojanje atopijske bolesti (OR=3,19; 95%CI 1,27-8,02; p=0,014) u odnosu na ispitanike koji su konzumirali iznutrice manje od 1 puta tjedno, dok je vjerojatnost za atopijsku bolest kod ispitanika koji su konzumirali iznutrice 2-4 puta tjedno ili više bila 13 puta veća (OR=13,01; 95% CI 1,32-128,43; p=0,028). U zasebnim modelima multiple logističke regresije uz kontrolu za iste prediktore (regija, tip naselja, spol, obiteljska anamneza alergijskih bolesti i konzumacija iznutrica), ali s AR (p<0,001, pseudoR²=0,091) kao zavisnom varijablom, konzumacija iznutrica 1 puta tjedno predstavljala je 4 puta veći rizik od AR (OR=4,03; 95%CI 1,48-11,02; p=0,007), dok je konzumacija iznutrica 2-4 puta tjedno ili više povećalo rizik od AR 9 puta (OR=9,01; 95%CI 1,17-69,43; p=0,035) u odnosu na ispitanike koji su konzumirali iznutrice manje od 1 puta tjedno (Tablica 33.). Model multiple logističke regresije s AA i AD kao zavisnim varijablama i iznutricama među prediktorima nije bio značajan (astma- P=0,792, pseudoR²=0,011; dermatitis- P=0,079, pseudoR²=0,037).

Veća vjerojatnost za postojanje atopijske bolesti nađena je kod ispitanika koji su konzumirali **crnu čokoladu** 2-4 puta tjedno ili više u odnosu na ispitanike koji su konzumirali crnu čokoladu rjeđe (OR= 2,77; 95%CI 1,33- 5,75; p=0,006) (Tablica 33.).

Kod ispitanika koji su jeli **jabuke** 2-4 puta tjedno ili više, (p<0,001, pseudoR²=0,049) nađena je značajno manja vjerojatnost za postojanje atopijske bolesti u odnosu na ispitanike koji su konzumirali jabuke <1xtj (OR= 0,53; 95%CI 0,32-0,87; p=0,013) (Tablica 33.). Uz to nađena je razlika u učestalosti konzumacije jabuka među ispitanicima s atopijskim bolestima koji su imali pozitivan SPT na pelud breze (*Betula verrucosa*) (N=32) i koji nisu imali pozitivan SPT na pelud breze (N=75) pa je tako značajno veći broj ispitanika preosjetljivih na brezu rijetko konzumirao jabuke u usporedbi s osobama preosjetljivih na druge alergene (p(Fisher's exact)=0,038). U podskupini ispitanika s atopijskim bolestima, manje od jednom tjedno jabuke je jelo 53,1% ispitanika preosjetljivih na pelud breze te 34,7% ispitanika koji nisu bili preosjetljivi na pelud breze, dok je jabuke 1 puta tjedno konzumiralo 3% ispitanika preosjetljivih na pelud breze i 20,0% ispitanika koji nisu bili preosjetljivi na pelud breze (Slika 43.). Dva ili više puta tjedno jabuke je konzumiralo 43,8% (N=14) ispitanika s

utvrđenom preosjetljivosti na pelud breze i 45,3% (N=34) ispitanika koji su bili preosjetljivi na druge alergene.

Povezanost konzumacije jabuka i prisutnosti atopijskih bolesti utvrđena je i u modelu multiple logističke regresije ($p < 0,001$, $\text{pseudoR}^2 = 0,131$), kontroliranom dodatno za preosjetljivost na pelud breze uz ostale prediktore (regiju, tip naselja, spol, obiteljska anamneza alergijskih bolesti i konzumacija jabuka). Nađena je značajno manja vjerojatnost od atopijskih bolesti ($\text{OR} = 0,54$; 95% CI 0,32-0,94; $p = 0,029$) kod ispitanika koji jedu jabuke 2-4 puta tjedno ili više u odnosu na ispitanike koji jedu jabuke $< 1x$ tjedno. Razradom prema bolestima kao zavisnim varijablama u modelima multiple logističke regresije, jedenje jabuke 2-4 puta tjedno ili više bilo je povezano s AA ($\text{OR} = 0,26$; 95% CI 0,11-0,62, $p = 0,002$) (značajnost modela- $p = 0,008$, $\text{pseudoR}^2 = 0,089$) (Tablica 33.). Jedenje jabuke 2-4 ili više puta tjedno smanjilo je rizik od AR i AD, ali bez statističke značajnosti (rinitis- $\text{OR} = 0,59$; 95% CI 0,28-1,04; $p = 0,065$; dermatitis- $\text{OR} = 0,89$; 95% CI 0,44-1,79; $p = 0,737$).



Slika 43. Raspodjela učestalosti konzumiranja jabuka kod ispitanika s atopijskim bolestima i preosjetljivosti na pelud breze (N=32) i ispitanika s atopijskim bolestima koji nisu preosjetljivi na pelud breze (N=72).

Povezanost učestalosti konzumacije **koštuničavog voća** i atopijskih bolesti potvrđena je u modelu multiple logističke regresije samo za ispitanike koji su konzumirali koštuničavo voće jednom tjedno i imali značajno manju vjerojatnost za postojanje atopijske bolesti u odnosu na ispitanike koji su koštuničavo voće konzumirali manje od 1 puta tjedno ($\text{OR} = 0,19$; 95%CI

0,05-0,83; $p=0,027$) (Tablica 33.). Ova povezanost nije potvrđena za ispitanike koji su konzumirali koštuničavo voće 2-4 puta tjedno ili više (OR=0,52; 95%CI 0,23-1,16; $p=0,112$). Međutim, u modelu multiple logističke regresije ($p<0,001$; pseudo $R^2=0,128$) uz kontrolu za preosjetljivost na brezu i ostale prediktore (regija, tip naselja, spol, obiteljska anamneza alergijskih bolesti i konzumacija koštuničavog voća) nije nađena povezanost konzumacije koštuničavog voća i atopijskih bolesti (1x tjedno OR=0,25; 95% CI 0,06-1,15; $p=0,075$; $\geq 2-4$ puta tjedno- OR=0,59; 95% CI 0,24-1,41; $p=0,235$).

Kod ispitanika koji su jeli **agrum**e 1 puta tjedno te 2-4 puta tjedno ili više, nađena je značajno manja vjerojatnost za postojanje atopijske bolesti u odnosu na ispitanike koji su konzumirali agrume manje od 1 puta tjedno (1x tjedno- OR=0,2; 95%CI 0,06-0,75; $p=0,016$; $\geq 2-4$ x tjedno- OR=0,38; 95%CI 0,15-0,94; $p=0,036$). Pri razradi prema pojedinim atopijskim bolestima modeli multiple logističke regresije nisu bili značajni.

Tablica 33. Namirnice čija učestalost konzumiranja je u modelima multiple logističke regresije pokazala povezanost s pozitivnim SPT-om i atopijskim bolestima ($p < 0,05$) uz kontrolu za potencijalne čimbenike utjecaja (regija, tip naselja, spol, pozitivna obiteljska anamneza alergijskih bolesti, pojedina prehrambena namirnica).

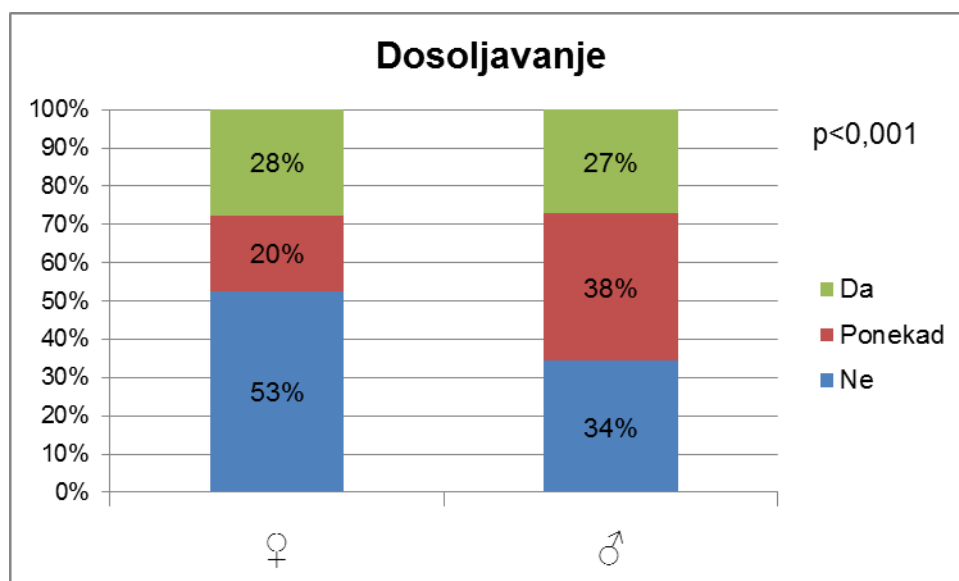
	OR (95%CI)	p	Značajnost modela p; pseudoR²
Pozitivan SPT			
Proizvodi od soje (≥ 2 -4x tjedno)	2,99 (1,15-7,74)	0,024	<0,001; 0,040
Maslinovo ulje (≥ 2 -4x tjedno)	1,89 (1,19-2,98)	0,007	<0,001; 0,043
Atopijske bolesti			
Iznutrice (1x tjedno)	3,19 (1,27-8,02)	0,014	<0,001; 0,059
Iznutrice (≥ 2 -4x tjedno)	13,01 (1,32-128,43)	0,028	<0,001; 0,059
Crna čokolada (≥ 2 -4x tjedno)	2,77 (1,33- 5,75)	0,006	0,001; 0,056
Jabuke (≥ 2 -4x tjedno)	0,53 (0,32-0,87)	0,013	<0,001; 0,049
Jabuke ¹ (≥ 2 -4x tjedno)	0,54 (0,32-0,94)	0,029	<0,001; 0,131
Agrumi (1x tjedno)	0,20 (0,06-0,75)	0,016	0,001; 0,049
Agrumi (≥ 2 -4x tjedno)	0,38 (0,15-0,94)	0,036	0,001; 0,049
Atopijski rinitis			
Iznutrice (1x tjedno)	4,03 (1,48-11,02)	0,007	<0,001; 0,091
Iznutrice (≥ 2 -4x tjedno)	9,01 (1,17-69,43)	0,035	<0,001; 0,091
Atopijska astma			
Jabuke ¹ (≥ 2 -4x tjedno)	0,26 (0,11-0,62)	0,002	0,008; 0,089

Legenda: ¹Model kontroliran za regiju, tip naselja, spol, pozitivnu obiteljsku anamnezu alergijskih bolesti, konzumacija jabuka i preosjetljivost na pelud breze.

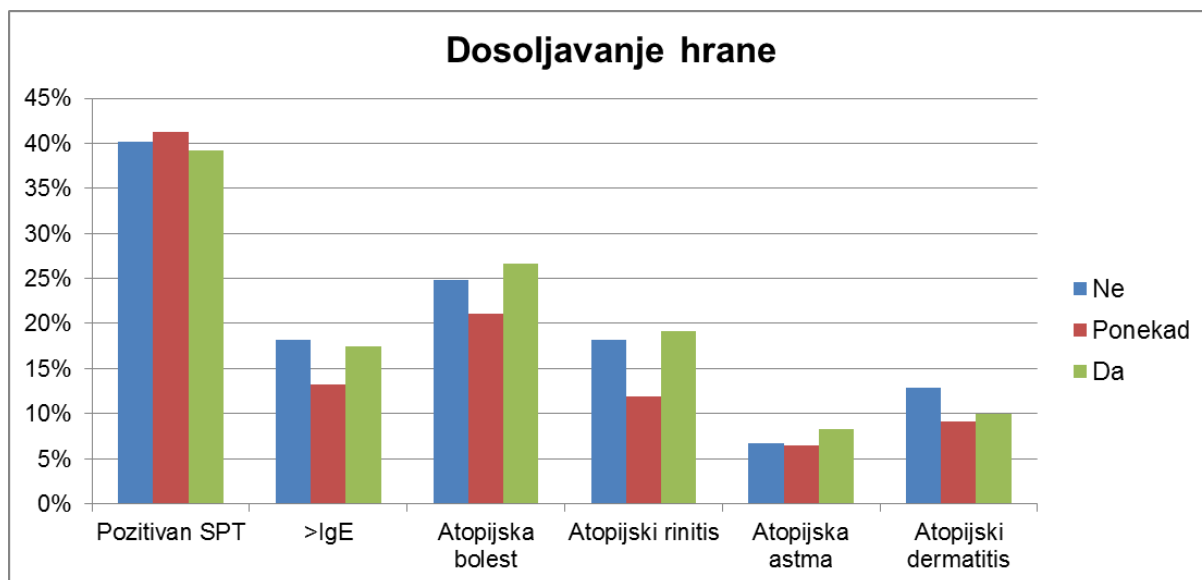
Atopijske bolesti- prisutnost jedne ili više atopijskih bolesti (atopijski rinitis, astma i/ili dermatitis)

9.3. Dosoljavanje i atopijske bolesti

U uzorku od 438 ispitanika (jedan ispitanik nije odgovorio na pitanje) hranu nije dosoljavalo 47,7% ispitanika, ponekad je hranu dosoljavalo 24,9% ispitanika te je redovito hranu dodatno solilo 27,4% ispitanika. Značajno veći broj ženskih ispitanika ne dosoljava hranu u usporedbi s muškim ispitanicima (53% vs. 34%; $p < 0,001$), a značajno veći broj muških ispitanika izjavio je da povremeno dosoljava hranu (38% vs. 20%; $p < 0,001$) (Slika 44.). Učestalost redovitog dosoljavanja hrane bila je podjednaka kod oba spola (Ž-28,6% vs. M-26,8%). Raspodjela učestalosti dosoljavanja bila je podjednaka u gradu i na selu. Učestalost pozitivnih markera atopije i atopijskih bolesti nije se značajno razlikovala među podskupinama koje nisu dosoljavale, koje su ponekad dosoljavale i koje su redovito dosoljavale hranu (Slika 45.). U poduzorku ispitanika s pozitivnim SPT-om, učestalost osoba s pozitivnim SPT-om na 2 ili više alergena bila je podjednaka kod ispitanika koji nisu i koji jesu dodatno soli hranu (76,2% vs 75,6% vs 76,6%; $\chi^2=0,014$, $p=0,993$). Prisutnost 2 ili 3 atopijske bolesti bila je najčešća među ispitanicima koji ne dosoljavaju (42,3%), a najrjeđa kod ispitanika koji povremeno dosoljavaju (21,7%) dok je kod osoba koje redovito dosoljavaju učestalost bila 34,4%. Međutim nije nađena statistički značajna razlika u učestalosti 2 ili 3 atopijske bolesti među navedenim skupinama ($\chi^2=2,972$, $p=0,226$).



Slika 44. Raspodjela učestalosti dosoljavanja između ženskih (N=315) i muških (N=123) ispitanika.



Slika 45. Učestalost atopijskih markera i atopijskih bolesti kod ispitanika s obzirom na dosoljavanje hrane (N=438). Rezultati su prikazani kao postotak ispitanika s pozitivnim markerima atopije i atopijskim bolestima koji nisu dosoljavali, koji su ponekad dosoljavali i koji su redovito dosoljavali hranu.

Legenda: Pozitivan SPT: pozitivna reakcija u SPT-u na barem jedan testirani inhalacijski alergen; >IgE: vrijednosti ukupnih IgE protutijela >150 kIU/L (N=399); atopijska bolest: prisutnost barem jedne atopijske bolesti (atopijskog rinitisa, atopijske astme i/ili atopijskog dermatitisa); atopijski rinitis: pozitivni SPT uz prijavljena ≥ 2 nosna simptoma (iscjedak iz nosa, svrbež nosa, otežano disanje na nos i kihanje); atopijska astma: pozitivni SPT uz prijavljene simptome sipljenja i/ili dispneje; atopijski dermatitis: pozitivni SPT uz prijavljen ekcem (vodeni mjehurići koji svrbe, pucanje kože) i/ili ≥ 2 kožna simptoma (crvenilo, svrbež i osip).

6. RASPRAVA

6.1. Atopija i atopijske bolesti među mladom odraslom populacijom u Hrvatskoj

U ispitivanoj populaciji studenata nađeno je 24,4% osoba s atopijskim bolestima. Od atopijskih bolesti najzastupljeniji je bio AR (16,9%), zatim AD (11,2%), a najmanje ispitanika je imalo AA (7,1%). Prisutnost bilo koje navedene atopijske bolesti u populaciji ispitivanoj u ovoj studiji bila je u skladu s drugim istraživanjima u općoj populaciji slične dobi. Među Danskim adolescentima atopijske bolesti dišnog sustava i kože su bile prisutne kod 26,8% ispitanika,²⁰⁹ a u Turskoj među ispitanicima s rasponom godina od 3 do 17 učestalost atopijskih bolesti bila je 27,1%.²¹⁰ Učestalost AR je u ovoj studiji bila malo iznad prosjeka provedene treće faze ISAAC-ove studije (14,6%)²² i podjednaka većini zemalja zapadne Europe (\approx 15%), pojedinim državama u Latinskoj Americi kao što su Argentina (16,9%), Brazil (15,8%) i Costa Rica (17,7%), zatim Pakistanu (16,8%) na Bliskom istoku, Japanu (17,6%) i Taiwan-u (17,8%) u Aziji te Nigeriji (16,4%) u Africi.²¹ AA je u ovoj studiji imala gotovo dvostruko nižu učestalost u odnosu na rezultate prosječne učestalosti astme u trećoj fazi ISAAC-ove studije (14,1%).²² Slična učestalost simptoma astme nađena je u većini zemalja istočne Europe (\approx 8%), Meksiku (6,6%), Indiji (6,7%), Južnoj Koreji (7,7%) i Kini (6,0%).²¹ Viša učestalost AD među ispitanicima ove studije u odnosu na prosječnu učestalost ISAAC-ova istraživanja (7,3%), nađena je i u istraživanjima provedenim u Ujedinjenom Kraljevstvu (10,6%), Švedskoj (12,9%) i Peruu (10,5%).²¹ U usporedbi s prethodnim istraživanjima provedenim u Hrvatskoj po ISAAC-ovoj metodologiji kod djece od 10-14 godine, učestalosti alergijskog rinitisa i astme istraživane studentske populacije bile su unutar raspona učestalosti dosadašnjih rezultata (rinitis 11- 18%, astma 5- 23%), dok je učestalost AD bila veća nego u prethodnim istraživanjima (3-8%).^{23,24,25,26} Uzrok relativno visoke učestalosti AD u ovoj studiji u odnosu na rezultate prethodnih istraživanja u Hrvatskoj mogla bi biti probrana populacija ispitanika jer su vjerojatno studenti s kožnim tegobama bili više zainteresirani sudjelovati u studiji.

Prisutnost dvije ili tri atopijske bolesti utvrđena je kod 8,7% ispitanika. Među osobama s dvije ili tri atopijske bolesti 11 (2,5%) ispitanika imalo je AR i AA, 15 (3,4%) ispitanika je imalo AR i AD, 3 (0,7%) ispitanika su imala AA i AD, a kod 9 (2,1%) ispitanika su utvrđene sve tri atopijske bolesti. Slična učestalost dvije ili tri atopijske bolesti (8,9%) nađena je u istraživanju provedenom u Turskoj među populacijom ispitanika u dobi od 6 do 17 godina.²¹⁰ U navedenom istraživanju AR i AA imalo je 4,7% ispitanika, AR i AD su imali 1,9%

ispitanika, AA i AD su nađeni kod 1,5% ispitanika, a sve tri atopijske bolesti utvrđene su kod 0,8% ispitanika. U prvoj fazi ISAAC-ove studije učestalost dvije ili više atopijske bolesti među ispitanicima od 13 do 14 godine varirala je od 0,8-18,5%.²⁰ Učestalost dvije ili tri atopijske bolesti od 6 do 9% nađena je u pojedinim dijelovima Latinske Amerike, Afrike, jugoistočne Azije te zapadne i sjeverne Europe.²⁰ Smatra se da ovoj pojavi pridonose zajedničke imunološke karakteristike atopijskih bolesti poput povišenih IgE protutijela i eozinofila kao glavnih aktera atopijskih poremećaja,⁹ ali i slična genetska podloga.^{9,211} U ovom istraživanju, većina ispitanika s dvije ili tri atopijske bolesti je imala utvrđen AD u kombinaciji s AR i/ili AA (6,2%, N=27) što je u skladu s dosadašnjom teorijom da AD predstavlja rizik za pojavu atopijskih bolesti dišnog sustava. Smatra se da prisutnost AD predstavlja prvi korak u pojavi atopijskog marša što potvrđuju brojne longitudinalne studije koje ukazuju da će otprilike dvije trećine pacijenata s AD razviti rinitis dok će oko polovica pacijenata, osobito onih s teškom kliničkom slikom AD, razviti astmu.⁹ Navedeno se objašnjava pojavom senzibiliziranih T_H2 limfocita koji nastaju pri epikutanoj senzibilizaciji kod AD, a potom takvi limfociti migriraju u sluznicu dišnih puteva pri čemu se stvaraju uvjeti za razvoj atopijskih poremećaja dišnog sustava.⁹ Brojna istraživanja potvrdila su da rizik od atopijskog marša postoji u djetinjstvu, ali ova pojava opisana je i kod adolescenata i odraslih.¹⁰ U jednoj longitudinalnoj studiji provedenoj u Australiji,²¹² objavljene su različite vrijednosti rizika za progresiju atopijskih bolesti ovisno o životnoj dobi. Proučavanjem kohorte djece s AD u tri različita životna razdoblja, nađeno je da rizik od pojave atopijskog marša u preadolescentnoj dobi iznosi 1,70 (95%CI 1,05-2,75), u adolescenciji 2,14 (95%CI 1,33-3,46), a u odrasloj dobi 1,63 (95%CI 1,28-2,09). Uz to, objavljeno je da sveukupni rizik od razvoja atopijskog marša od 8. do 44. godine života iznosi 1,73 (5%CI 1,42-2,12).²¹² Veliki broj studija upućuje da je AR rizični čimbenik u razvoju astme odnosno da prethodi astmi u atopijskom maršu. U studiji na djeci do 17. godine života ispitanici s AR su imali 3 puta veći rizik od astme u odnosu na pacijente bez AR (OR, 3,45; 95%CI 2,06-5,76)²¹⁰, dok su odrasli ispitanici s AR imali oko 1,5 puta veći rizik od astme u odnosu na one bez AR (OR=1,57; 95%CI 1,30-1,90).²¹³ Povezanost AR i astme objašnjava se sličnostima u građi nosne i bronhalne sluznice,⁵ ali zaključeno je da astmi kod AR najviše doprinosi direktna inhalacija upalnih produkata iz gornjeg dišnog sustava u donji, tj. proizvodnja citokina s bronhokonstriktorskim karakteristikama u nosnoj sluznici prilikom egzacerbacije nosnih simptoma.²¹⁴ Ciprandi i sur. (2004) pokazali su da nosni simptomi, povišeni eozinofili i

citokni T_H2 imunološkog odgovora (IL₄ i IFN- γ) koreliraju s nižim vrijednostima parametra spirometrije FEV₁.²¹⁵

U ovoj studiji stanje atopije je utvrđeno kod 40,1% ispitanika koji su imali pozitivan SPT na barem jedan testirani inhalacijski alergen, a 16,8% ispitanika imalo je povišene razine ukupnih IgE protutijela (>150 kIU/L). U skladu s rezultatima ovog istraživanja bila su i istraživanja provedena u SAD-u, Švedskoj i u sklopu ECHRS I (engl. *European Community Respiratory Health Survey I*) istraživanja.^{216, 217} U SAD-u je učestalost pozitivnog SPT-a na uobičajene inhalacijske alergene također bila 40%.²¹⁸ Istraživanje provedeno među ispitanicima od 18 godina u Švedskoj objavila je učestalost pozitivnog SPT-a od 37%,²¹⁶ a u ECHRS I istraživanju provedenom u 15 razvijenih zemalja svijeta među odraslom populacijom od 20-44 godine nađena je učestalost pozitivnog SPT-a na barem jedan testirani inhalacijski alergen od 41,8%.²¹⁷ S druge strane, u studiji provedenoj u Hrvatskoj među osnovnoškolskom populacijom nađena je veća učestalost pozitivnog SPT-a (52,3%) nego kod studenata u ovoj studiji.²¹⁹ Među finskim adolescentima također je nađena veća učestalost pozitivnog SPT-a (49%) nego u ovom istraživanju,²²⁰ dok je u talijanskoj populaciji starijoj od 15 godina učestalost pozitivnog SPT-a bila manja (31%).²²¹ Učestalost pozitivnog SPT-a na testirane inhalacijske alergene u ovoj studiji bila je gotovo dvostruko veća nego u ranijem istraživanju²⁷ koje je proučavalo trend porasta atopijskih markera u hrvatskoj odrasloj populaciji (40,1%:23,2%), ali ranije istraživanje provedeno je znatno ranije (zadnjih 15 godina XX stoljeća), te je imalo ispitanike nešto starije dobi koji su regrutirani u studiju putem obaveznih pregleda potencijalnih radnika prije zapošljavanja, tako da ova i ranija studija dizajnom nisu usporedive.

S obzirom da je samo 24,4% ispitanika imalo manifestnu atopijsku bolest, značajan broj atopičara je bio bez simptoma atopijskih bolesti dišnog sustava i kože. Slično je nađeno među hrvatskom odraslom populacijom u studiji Macan i sur. (2007),²⁷ gdje je objavljen gotovo dvostruko manji broj osoba s atopijskim bolestima (10,3%) u odnosu na učestalost pozitivnih atopijskih markera, a još veći nesrazmjer učestalosti atopije i atopijskih bolesti nađen je među populacijom osnovnoškolaca u Hrvatskoj.²²²

Prilikom usporedbi epidemioloških studija uvijek mora postojati oprez radi mogućih razlika u njihovom dizajnu i metodologiji koje mogu utjecati na rezultate. Očekivani nedostatak dizajna ovog istraživanja je regrutiranje u studiju većeg broja osoba sa alergijskim simptomima nego što je njihov udio u općoj populaciji jer će takve osobe biti više zainteresirane za sudjelovanje u studiji. Također, ispitanici nisu bili testirani na uobičajene alergene iz mediteranske regije

poput peludi masline i crkvine, a dio studenata do početka studiranja na Sveučilištu u Zagrebu živio je u priobalnoj regiji, tako da postoji mogućnost da utvrđena učestalost pozitivnog SPT-a od 40% ne odražava stvarnu učestalost preosjetljivosti u cijelokupnom uzorku.

6.2. Spolne razlike kod atopije i atopijskih bolesti

Ispitanici muškog spola imali su značajno učestalije pozitivne atopijske markere nego ženski ispitanici (pozitivan SPT- 52,0% vs. 35,4%; IgE>150kIU/L- 23% vs. 14,3%), a imali su i značajno više razine ukupnih IgE protutijela. U modelu multiple logističke regresije muški ispitanici su imali 2 puta (OR=2,43; 95%CI 1,49-3,96) veći rizik od pozitivnog SPT-a na barem jedan testirani inhalacijski alergen nego žene, a rizik je bio još veći za pozitivan SPT na 2 ili više testirana inhalacijska alergena (OR=2,86; 95%CI 1,14-7,17). Istraživanje o prevalenciji atopijskih markera među mladom odraslom asimptomatskom populacijom u Hrvatskoj utvrdila je veću učestalost atopije među muškim ispitanicima nego ženskim, ali razlika nije bila statistički značajna (12,7% vs. 6,1%).²²³ U istraživanju provedenom u općoj populaciji starijoj od 15 godina u Italiji, razlika u učestalosti pozitivnog SPT-a kod muškaraca i žena nije bila statistički značajna (33% vs. 29,5%), ali u poduzorku ispitanika u dobi od 15. do 34. godine, muški ispitanici su imali značajno učestalije pozitivan SPT na barem jedan testirani inhalacijski alergen.²²¹ Među finskim adolescentima također je nađena veća učestalost pozitivnog SPT-a na barem jedan inhalacijski alergen među muškim ispitanicima.²²⁰ Uz to su brojna istraživanja utvrdila da su razine ukupnih IgE protutijela kao i učestalost povišenih ukupnih IgE protutijela (>150kIU/L) veća kod muškaraca nego kod žena.^{224,225,226} Međutim, učestalost atopijskih bolesti nije se značajno razlikovala među spolovima (Ž-22,8% vs. M-28,5%). Atopijske bolesti dišnog sustava su bile učestalije među muškim ispitanicima, dok je AD bio učestaliji među ženskim ispitanicima, međutim razlike nisu dosegle statističku značajnost. S druge strane, istovremena prisutnost 2 ili 3 atopijske bolesti prevladavala je u ženskoj populaciji (45,8% vs. 14,3%) te su studentice imale čak 8 puta (OR=8,15; 95%CI 2,38-27,9) veći rizik od istovremene prisutnosti 2 ili 3 atopijske bolesti nego studenti. Dakle, unatoč tome što su pozitivni atopijski markeri učestaliji kod muškaraca, atopijske bolesti će biti klinički češće izražene u ženskoj populaciji, te je za prepostaviti je da je genetska baza za pojavu atopije (pozitivni SPT, ukupni i specifični IgE, citokini, profil T_H limfocita) i simptoma atopijskih bolesti različita, te dijelom ovisna o spolu.³⁶ Opažanje da žene unatoč sveukupnoj nižoj učestalosti atopije imaju veći rizik od teže kliničke slike atopijskih poremećaja uočena je i u drugim studijama. Istraživanje provedeno

među hrvatskom odraslom populacijom objavilo je da ženski ispitanici imaju značajno manji rizik od pozitivnog SPT-a (OR=0,58; 95%CI 0,39-0,87) i povišenih razina ukupnih IgE protutijela (>150 kIU/L) (OR=0,44; 95%CI 0,28-0,67), ali imaju značajno veći rizik od prisutnosti simptoma atopijskih bolesti dišnog sustava i kože (OR=1,61; 95%CI 1,14-2,28).²⁷ Učestalija prisutnost kliničke slike atopijskih poremećaja kod žena može imati podlogu u hormonalnoj regulaciji ekspresije atopijskih bolesti dišnog sustava i kože. Eksperimentalne i epidemiološke studije ukazuju na povezanost estrogena s nastankom atopijskih bolesti. U eksperimentalnim studijama je dokazano da estrogen potiče stimulaciju T_H2 limfocita,²²⁷ sekreciju specifičnih protutijela i upalnih medijatora,³⁶ otpuštanje histamina²²⁸ te kontraktilnost glatkih mišića bronhalnog stabla.²²⁹ Hormonalni utjecaj potvrđuju i studije o utjecaju rane menarhe koja predstavlja marker za produženu izloženost visokim razinama ženskih spolnih hormona na pojavu astme. Pojava menarhe prije 12. godine života kod djevojaka iz Kalifornije je bila povezana s dvostruko većim rizikom od pojave astme u ranoj odrasloj dobi (do 28 godine) (OR=2,08; 95%CI 1,05- 4,12),²³⁰ što je nekoliko godina kasnije potvrđeno u studiji provedenoj u Kanadi (OR= 2,34; 95%CI 1,19- 4,59).²³¹ Većina epidemioloških studija ukazuju da su u dječjoj dobi atopijske bolesti dišnog sustava učestalije među dječacima dok je AD podjednak u oba spola. Taj se odnos mijenja u adolescenciji te u odrasloj dobi atopijske bolesti dišnog sustava, osobito astma, i AD prevladavaju u ženskoj populaciji.^{36,37,38} Ovakav obrazac učestalosti atopijskih bolesti potvrđen je u ISAAC-ovoj studiji. U dječjoj dobi simptomi atopijskih bolesti dišnog sustava bili su učestaliji među dječacima dok je učestalost dermatitisa bila podjednaka među spolovima, a kod adolescenata svi simptomi atopijskih bolesti su bili učestalije među djevojkama.²²

Dosad je mali broj istraživanja proučavao povezanosti spolnih razlika u učestalosti i pojavnosti AR.³⁷ Uz izuzetak ISAAC-ove studije, nekoliko provedenih istraživanja nije uočilo utjecaj spola na razvoj rinitisa u djetinjstvu i adolescenciji.³⁷ S druge strane, u jednoj follow-up studiji gdje je objavljen značajni porast učestalosti AR od 3,4% u dobi od 4 godine do 27,3% u dobi od 18 godina u obje dobne skupine je nađena predominacija muškog spola (4. godine- 4,7% vs. 2,1%; 18 godina- 31,1% vs. 24,0%).²³² U većini provedenih istraživanja o povezanosti spola i astme, u dječjoj dobi među astmatičarima je bilo otprilike 2/3 dječaka i 1/3 djevojčica te je utvrđeno da dječaci imaju 1,4-1,6 veći rizik za astmu.²³⁴ Prema izračunima jednog preglednog članka, zaključeno je da je omjer žensko-muške prevalencije astme u dječjoj dobi otprilike 35:65, u adolescenciji se izjednačava (50:50), a u odrasloj dobi omjer raste u stranu žena (65:35).²³³ Manjoj pojavnosti astme kod muškaraca, uz to što

nemaju hormonalni milje koji potiče razvoj astme, doprinosi i bolja respiratorna funkcija jer se bronhalno stablo tijekom puberteta više povećava kod muškaraca nego kod žena.³⁶ U ovom istraživanju uočene su statistički značajno niže vrijednosti forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC) i forsiranog ekspiratornog volumena izdahnutog u prvoj sekundi (FEV₁) kod ženskih ispitanika nego kod muških (FVC - 98,6%±11,6% vs. 103,5%±11,0%; FEV₁ - 100,2%±11,5% vs. 103,4%±12,7%) te je potvrđeno u modelima multiple linearne regresije da muški spol značajno pozitivno korelira s vrijednostima FVC% (coef. 4,83; 95% CI 2,32-7,34) i FEV₁% (coef. 3,24; 95%CI 0,79-5,70). Iako prenatalno pluća kod ženskih fetusa brže sazrijevaju nego kod muških fetusa, u prosjeku djevojčice imaju manja pluća i manji broj bronhiola nego dječaci. Uz to različiti obrazac razvoja prsišta kod djevojčica i dječaka tijekom puberteta dovodi do većeg kapaciteta pluća i oko 25% bolje plućne funkcije kod mladića na kraju puberteta. Muškarci nakon što postignu potpuni rast u visinu i dalje razvijaju plućnu funkciju dok kod žena razvoj plućne funkcije doseže najviši plato oko 16 godine života.³⁶

Istraživanje koje je proučavalo prevalenciju AD kod djece u Kuwait-u do 18. godine života objavilo je relativno konstantnu učestalost dermatitisa do 10. godine života (11,9-14,2%) s minimalnom remisijom u ispitivanoj populaciji. Nakon 10. godine života uočeno je da djevojke imaju veću učestalost dermatitisa nego dječaci (16,3% vs. 8,3%; p<0,001) kod kojih je češće došlo do remisije dermatitisa nakon 10. godine života.³⁸ Istraživanje provedeno među adolescentima u Koreji, objavilo je 1,52 puta veći rizik od AD kod ženskih ispitanika s omjerom muško-ženske učestalosti 55:45.²³⁴ Slični rezultati nađeni su u prethodnim istraživanjima provedenim kod adolescenata gdje je među osobama s AD prevladavao ženski spol (>60%).^{235,236}

Nesrazmjer u prisutnosti pozitivnih atopijskih markera i atopijskih bolesti kod muških i ženskih ispitanika može se tumačiti i psihosocijalnim razlozima. Naime, muškarci radi socijalne prihvaćenosti češće imaju potrebu skrivati simptome i bolesti kako bi dokazali da su zdravi i jaki, dok iskazivanje slabosti i bolesti kod žena ne utječe u tolikoj mjeri na njihovu prihvaćenost u društvu.²⁷

6.3. Preosjetljivost na uobičajene inhalacijske alergene u mladoj odrasloj populaciji

Među ispitanicima koji su bili preosjetljivi, tj. imali pozitivan SPT na barem jedan uobičajeni inhalacijski alergen (N=176), najviše je bilo preosjetljivih na grinje kućne prašine, *D. pteronyssinus* (61,4%) i *D. farinae* (46,6%) te mješavinu peludi trava (50,6%). Uz to, među

učestalijim alergenima na koje je ispitivana populacija bila preosjetljiva bili su pelud korova *Ambrosia elatior* (33,5%) i dlaka mačke (26,1%). Najrjeđe su ispitanici bili preosjetljivi na dlaku psa (8,5%) te alergene plijesni *Alternaria alternata* (8%) i *Cladosporium herbarum* (4,5%). Muški i ženski ispitanici nisu se razlikovali s obzirom na raspodjelu učestalosti pozitivnog SPT-a na pojedinačne testirane inhalacijske alergene. Raspodjela pozitivnog SPT-a na uobičajene inhalacijske alergene među studentima bila je u skladu s prethodno provedenim istraživanjem u Hrvatskoj kod asimptomatskih mladih odraslih osoba²²³ te slična rezultatima istraživanja provedenog u Hrvatskoj među osnovnoškolskom populacijom u dobi od 10 godina.²¹⁹ U potonjem istraživanju učestalost preosjetljivosti na *D. pteronyssinus* bila je 56,2%, na pelud trava 40,3% te *D. farinae* 39,8%, dok je najmanje djece bilo preosjetljivo na alergene plijesni s time da je učestalost preosjetljivosti na alergene plijesni bila veća kod desetogodišnjaka (*Alternaria tenuis* 16,91%; *C. herbarum* 12,4%) u odnosu na ovo istraživanje.

Brojna istraživanja su dosad objavila da grinje kućne prašine i pelud trava spadaju među najčešće uzroke senzibilizacije opće populacije, ali i kod oboljelih od atopijskih bolesti. Grinje su ubikvitarni organizmi unutarnjih prostora koji žive slobodno u biološkim staništima, npr. ljudskim obitavalištima i skladištima hrane, vršeći funkciju razgrađivača otpadnog organskog materijala. S obzirom na stanište, prašinske grinje dijele se na grinje kućne prašine i grinje skladišnih prostora. Grinje kućne prašine su tipični stanovnici životinjskih gnijezda i ljudskih obitavališta (tekstilni dijelovi namještaja, tepisi, madraci), a skladišne grinje češće žive u skladištima ljudske i stočne hrane.⁹⁷ Oko 90% alergena grinja u okolišu potječe iz fekalnih produkata grinja, a tek manji dio je vezan uz tijelo grinje. Najčešća grinja u uzorcima kućne prašine iz Europe i Sjeverne Amerike je *D. pteronyssinus* koja je nađena u svim Europskim zemljama u kojima su provedena istraživanja (Velika Britanija, Njemačka, Španjolska, Danska, Švedska, Norveška, Finska, Island, Hrvatska) i u SAD-u.⁹⁷ Utvrđeno je da u Hrvatskoj *D. pteronyssinus* čini oko 60%, a zajedno s *D. farinae* oko 75% populacije grinja u kućnoj prašini iz stanova te da je 28,2% opće populacije preosjetljivo na *D. pteronyssinus*, 16,1% na *D. farinae* i 21,7% na skladišnu grinju *Lepidoglyphus destructor*.⁹⁷ U općoj populaciji u Kaliforniji čak 93,4% ispitanika koji su bili SPT pozitivni na uobičajene inhalacijske alergene bili su preosjetljivi na grinje kućne prašine.²³⁷ Ovisno o klimatskim i geografskim karakteristikama, peludi trava su glavni alergeni vanjskog okoliša tijekom proljeća i ljeta te je objavljeno da u svjetskoj populaciji preosjetljivost na pelud trava varira od 1-30%.⁹⁰ Studija provedena u Italiji utvrdila je da su preosjetljivost na prašinku grinju *D.*

pteronysinus i pelud trava najučestalije u njihovoj općoj populaciji.²²¹ Slična raspodjela učestalosti preosjetljivosti na pojedine inhalacijske alergene nađena je i u istraživanju provedenom u Austriji u općoj populaciji gdje je najviše bilo preosjetljivih na pelud trava (28%), grinje kućne prašine (25%) i dlaku mačke (20%).²³⁸ U ECHRS I istraživanju, ispitanici su najčešće bili preosjetljivi na prašinsku grinju *D. pteronyssinus* (medijan učestalosti 27,1%), pelud trava (medijan učestalosti 16,9%) i dlaku mačke (medijan učestalosti 8,8%).²³⁹

Smatra se da će više od 50% osoba preosjetljivih na pelud trava razviti atopijsku bolest dišnog sustava,⁹⁰ a brojne studije nedvojbeno pokazuju povezanost senzibilizacije na grinje kućne prašine sa pojavom dišnih simptoma u sklopu AR i AA. Navedeno potvrđuje i studija provedena u Hrvatskoj koja je pokazala značajno veću učestalost dišnih simptoma i to osobito donjih dišnih simptoma u osoba sa senzibilizacijom na grinje (52,5% vs. 22,6%; $p < 0,001$).⁹⁷ U ovom istraživanju raspodjela učestalosti pozitivnog SPT-a na pojedine testirane inhalacijske alergene među ispitanicima s utvrđenim atopijskim bolestima dišnog sustava i kože uglavnom je pratila raspodjelu preosjetljivosti na navedene alergene u cjelokupnom uzorku pa su tako osobe s atopijskim bolestima najčešće bili preosjetljivi na prašinske grinje i mješavinu peludi trava, a najrjeđe na dlaku psa i alergene plijesni. Kod ispitanika s AR česta je bila i preosjetljivost na pelud *Ambrosia elatior* (43%) i pelud stabala breze (39%) i lijeske (36%), a ispitanici s AA su bili često preosjetljivi i na pelud korova (*Artemisia vulgaris*-35% i *Ambrosia elatior*-32%). Ispitanici s AD su, uz grinje i pelud trava, imali čestu preosjetljivost na pelud breze (27%) i lijeske (24%). Većina rezultata iz dosadašnjih istraživanja o raspodjeli učestalosti preosjetljivosti na inhalacijske alergene kod osoba s atopijskim bolestima dišnog sustava i kože bila je u skladu s rezultatima ovog istraživanja. U skupini pacijanata s rinitisom i astmom iz primorske hrvatske regije učestalost preosjetljivosti na *D. pteronyssinus* je bila 34,7%, na pelud trava 30,7%, dok su najrjeđe ispitanici s atopijskim bolestima dišnih sustava bili preosjetljivi na dlaku životinja (8,5%) i alergene plijesni (2,5%).²⁴⁰ U Taiwan-u među djecom s atopijskim bolestima nađena je najviša prevalencija preosjetljivosti na *D. pteronyssinus* (90.2%), *D. farinae* (88.2%) i druge prašinske grinje (*Dermatophagoides microceras* i *Blomia tropicalis*), dok preosjetljivost na dlaku psa i mačke te alergene plijesni nije bila česta.²⁴¹ U istraživanju u Austriji, među osobama s AR, više od 60% ih je bilo preosjetljivo na pelud trava, zatim na dlaku mačke (44%), pelud breze (36%) i grinje kućne prašine (35%), a osobe s AA su najčešće bile preosjetljive na dlaku mačke (40%) i prašinske grinje (37%), zatim na pelud trava (33%) i breze (20%).²³⁸ U istraživanju provedenom u Hong

Kongu ispitanici s AD su bili najčešće preosjetljivi na grinje kućne prašine,^{242,243} a najmanje na dlaku psa.²⁴³ Uz to je kod djece s AD preosjetljivost na *D. pteronyssinus* i *D. farinae* bila povezana s težinom kliničke slike dermatitisa.²⁴⁴

U ovom istraživanju polisenzibilizacija, odnosno pozitivan SPT na 2 ili više testirana inhalacijska alergena, utvrđena je kod 29,2% ispitanika u cjelokupnom uzorku, odnosno kod većine ispitanika (72,7%) s pozitivnim SPT na barem jedan testirani alergen. Slični rezultati objavljeni su u SAD-u gdje je nađeno da u poduzorku opće populacije s pozitivnim SPT-om ima oko 70% ispitanika s polisenzibilizacijom.²¹⁸ Među Finskim adolescentima, u cjelokupnom je uzorku nađena veća učestalost polisenzibilizacije (43%) nego u ovoj studiji,²²⁰ dok je u ECRHS I istraživanju provedenom diljem Europe učestalost polisenzibiliziranih bila manja te se kretala od 12,8-25,3% u općoj populaciji.²¹⁷ U ovom istraživanju najviše ispitanika s pozitivnim SPT na 2 ili više testirana inhalacijska alergena bilo je preosjetljivo na kombinaciju alergena prašinskih grinja *D. pteronyssinus* i *D. farinae* (N=17, 13,3%), zatim na prašinske grinje i skladišnu grinju (N=7, 5,5%) te na pelud trava i prašinsku grinju *D. pteronyssinus* (N=6, 4,7%). U studiji provedenoj među adolescentima u Koreji dobiveni su slični rezultati, tj. ispitanici koji su bili preosjetljivi na više od jednog alergena imali su najčešće kombinaciju preosjetljivosti na *D. pteronyssinus* i *D. farinae*.²⁴⁵ Istovremena preosjetljivost na više prašinskih grinja objašnjava se sličnostima u aminokiselinskoj strukturi alergena prašinskih i skladišnih grinja, što dovodi do pojave veće ili manje unakrsne reaktivnosti na alergene različitih vrsta grinja. Brojna istraživanja su utvrdila da senzibilizacija na određenu vrstu grinje posjeduje IgE protutijela koja su specifična za tu vrstu grinje, ali i IgE protutijela koja reagiraju i sa nekoliko drugih vrsta grinja. Pojava učestale istovremene preosjetljivosti na *D. pteronyssinus* i *D. farinae* u istraživanoj populaciji objašnjava se gotovo potpunom unakrsnom reaktivnosti pojedinih alergena navedenih prašinskih grinja, dok homologija između *D. pteronyssinus* i *L. destructor* iznosi 40% i povezana je sa slabom unakrsnom reaktivnosti.^{246, 247}

Smatra se da su pacijenti s preosjetljivosti na 2 ili više alergena skloni s vremenom razviti preosjetljivosti na nove alergene, a imaju i teže kliničke simptome atopijskih bolesti nego osobe preosjetljive na jedan alergen.²⁴⁸ Prema nedavno objavljenom preglednom radu, polisenzibilizacija je prisutna kod 51-81% pacijenata s atopijskim bolestima²⁴⁹ što je u skladu s rezultatima ovog istraživanja za AA (80,7%) i AD (75,5%). Međutim, polisenzibilizacija među studentima s AR u ovoj studiji je bila veća (89,2%) u usporedbi s dosadašnjim studijama u kojima se učestalost polisenzibilizacije kod osoba sa AR kretala od 31-74%.²⁴⁸

Učestalost pozitivnog SPT na 2 ili više testirana inhalacijska alergena u ovom istraživanju je bila podjednaka među ispitanicima iz grada i sa sela. Ispitanici koji su većinu života proveli na selu su značajno učestalije bili preosjetljivi na skladišnu grinju *L. destructor* u odnosu na ispitanike iz grada (31,0% vs. 12,4%) što je očekivano s obzirom da *L. destructor* pripada tzv. skladišnim grinjama te je najviše prisutna u skladištima ljudske i stočne hrane na seoskim gospodarstvima. U skladu s navedenim su i rezultati istraživanja provedenih u Austriji i Njemačkoj gdje je pronađeno više osoba preosjetljivih na alergene *L. destructor* u seoskoj populaciji.^{250,251} U zadnje vrijeme postoji sve više dokaza da skladišne grinje poput *L. destructor* mogu biti prisutne u značajnom broju u kućnim prašinama ne samo ruralnih, već i urbanih područja te su objavljeni radovi koji nisu našli razliku u broju preosjetljivih na alergene *L. destructor* s obzirom na tip naselja. U hrvatskoj općoj populaciji je nađena podjednaka učestalost preosjetljivosti na alergene *L. destructor* u seoskoj i gradskoj populaciji (4,9% vs 5,5%),⁹⁷ a isto je objavljeno u istraživanju provedenom u Španjolskoj.²⁵²

6.4. Plućna funkcija i atopijske bolesti

U podskupini ispitanika s utvrđenom AA u odnosu na ispitanike koji nisu imali astmu nađene su statistički značajno niže vrijednosti FEV₁% (95,3%±13,0% vs. 101,5%±11,7%; p=0,005) i MEF₅₀% (87,0%±27,1% vs. 95,6%±21,2%; p=0,035) te je i u modelima multiple linearne regresije potvrđeno da je prisutnost atopijske astme kod ispitanika bila u negativnoj korelaciji s FEV₁% (coef. -6,20; 95%CI -10,62 do -1,78; p=0,006) dok prisutnost donjih dišnih simptoma kao što su dispneja i sipljenje, kod ispitanika je bila u negativnoj korelaciji s MEF₅₀% (coef. -6,63; 95% CI -13,11 do -0,14; p=0,045). S obzirom da kod astmatičara dolazi do opstrukcije malih dišnih puteva te da su FEV₁ i MEF₅₀% pokazatelji prohodnosti dišnih puteva očekivano je da će navedeni parametri spirometrije biti sniženi kod osoba s astmom.²⁵³

Povezanost AR i AD s parametrima spirometrije nije nađena.

U modelima multiple linearne regresije nađeno je da su vrijednosti ukupnih IgE protutijela bile u negativnoj korelaciji s FVC% (coef. -0,72; 95%CI -1,34 do -0,09; p=0,025). Vrijednosti ukupnih IgE protutijela kao marker atopije mogu biti povezane sa sniženim parametrima spirometrije, a nedavno je objavljeno da vrijednosti ukupnih IgE protutijela negativno koreliraju s FVC kod mladih muškaraca.²⁵⁴

Pozitivan BT u cijelokupnom uzorku imalo je 31,5% ispitanika, a značajno veća učestalost pozitivnog BT nađena je kod muškaraca u odnosu na žene (43,9% vs. 26,6%) te je muški spol utvrđen kao nezavisni čimbenik rizika za pozitivan BT (OR=2,26; 95%CI 1,40-3,65).

Učestalost pozitivnog BT nije se značajno razlikovala među ispitanicima iz grada i sa sela niti između ispitanika sa i bez pozitivnih markera atopije i atopijskih bolesti. Objavljeno je da razlika u FEV₁ kod primjene bronhodilatatora opada linearno s dobi, osim u peripubertetskom razdoblju tj. od 10.-12. godine života kada se pojavljuje plato u opadanju razlike predilatatorne vrijednosti i postdilatatorne vrijednosti FEV₁. Međutim kod dječaka koji nemaju astmu, ali imaju pozitivnu anamnezu obiteljske astme, plato u razlici FEV₁ u BT počinje opadati tek nakon 14 godine života dok je kod dječaka s astmom u peripubertetskom razdoblju uočen porast razlike FEV₁ u BT. Ova pojava nije bila zapažena među ženskim ispitanicima s astmom ili bez astme, ali uz pozitivnu anamnezu obiteljske astme.²⁵⁵ Navedeni rezultati zajedno s rezultatima iz ovog istraživanja upućuju da muškarci imaju labilnije bronhalno stablo koje jače reagira na podražaje. Ovu pretpostavku ne podržava istraživanje provedeno u Finskoj među odraslom populacijom gdje se nije našla značajna razlika u porastu FEV₁ nakon primjene bronhodilatatora kod muškaraca i žena (M- 3,0%; 95%CI, 2,5- 3,5%; Ž- 2,2%; 95%CI 1,8- 2,6%),²⁵⁶ što upućuje da su opisane spolne razlike u reaktivnosti bronhalnog stabla vezane samo uz peripubertetsko razdoblje.

6.5. Međudjelovanje nasljeđa i okoliša kod atopijskih bolesti

6.5.1. Obiteljska anamneza i atopijske bolesti

Veliki broj studija je dokazao da osobe koje imaju roditelje s atopijskim bolestima imaju veći rizik od atopijskih poremećaja u usporedbi s osobama čija obiteljska anamneza nije opterećena s atopijskim bolestima. Povezanost atopijskih bolesti kod roditelja i djece objašnjava se genetskim ili okolišnim čimbenicima koju djeca dijele s roditeljima, ali najvjerojatnije kombinacija genetike i okoliša doprinosi pojavi i učestalosti atopijskih bolesti unutar obitelji.²⁵⁷ Unatoč tome što rezultati dosadašnjih istraživanja ukazuju na širok raspon rizika od atopijskih bolesti kod osoba s pozitivnom obiteljskom anamnezom atopije, utvrđeno je da pojedini atopijski poremećaj kod roditelja predstavlja najveći rizik za razvoj tog istog poremećaja kod djece.^{29,30} Uz to brojne studije navode da prisutnost atopije kod majke predstavlja veći rizični čimbenik za razvoj atopije nego pozitivna anamneza atopije kod oca.³² Navedeno potkrijepljuju genetske studije koje su objavile da pojedini polimorfizmi (npr. gena za glutation S transferazu, gena za beta lanac visoko specifičnog IgE receptora) nasljeđeni od majke pridonose razvoju atopijskih bolesti.^{31,32} Veća vjerojatnost nasljeđivanja atopije od majke nego od oca objašnjava se i s izloženosti majke i djece istovrsnim okolišnim

čimbenicima kao što su dim cigarete, inhalacijski alergeni, biocidi, onečišćenje zraka, kućni ljubimci, život na selu i prehrana, u prenatalnom razdoblju i djetinjstvu.³²

U ovom istraživanju je nađeno da su ispitanici koji su imali oca s pozitivnom anamnezom peludne hunjavice imali češće pozitivan SPT na barem jedan testirani inhalacijski alergen (60,7% vs. 36,7%) te je utvrđeno da pozitivna anamneza peludne hunjavice u oca povećava rizik za pozitivan SPT 2,5 puta (OR= 2,51; 95%CI 1,04-6,02) kao nezavisni rizični čimbenik. Uz to, svi ispitanici koji su imali oba roditelja s peludnom hunjavicom (N=4) imali su pozitivan SPT.

AR je bio učestaliji među ispitanicima čiji su majka ili otac imali peludnu hunjavicu u usporedbi s ispitanicima čiji roditelji nisu imali peludnu hunjavicu (majka- 33,3% vs. 13,4%; otac- 32,1% vs. 13,4%). Uz to, AR je bio češći kod ispitanika s pozitivnom obiteljskom anamnezom astme i alergijske kožne bolesti u majke (astma u majke- 42,9% vs. 16,1%; alergijska kožna bolest u majke- 34,6% vs. 15,6%). Nađeno je da peludna hunjavica kod jednog roditelja povećava rizik od AR 3 puta neovisno da li peludnu hunjavicu ima majka (OR=3,04,; 95% CI 1,35-6,85) ili otac (OR=3,51; 95%CI 1,35-9,14) dok je nešto manji rizik od AR nađen kod pozitivne obiteljske anamneze kožne alergije u majke (OR=2,76; 95% CI 1,01-7,53). Povezanost pozitivne anamneze peludne hunjavice sa pozitivnim SPT i sa nosnim simptomima u ovom istraživanju potvrđena je samo za očevu anamnezu, što upućuje na snažniju povezanost peludne hunjavice u oca s pojavom AR u djeteta, nego anamneze peludne hunjavice u majke. Nedavno je nađeno u presječnoj studiji da pozitivna obiteljska anamneza alergijskih bolesti povećava rizik od alergijskog rinitisa gotovo 24 puta kod djece od 2. do 7. godine života (OR 23,64; 95% CI 11,63-48,04).²⁵⁸ U istraživanju provedenom u Njemačkoj koje je proučavalo povezanost pozitivne obiteljske anamneze atopijskih bolesti i rizika od atopijskih bolesti u djece od 9 do 11 godina, objavljeno je da najveći rizik za razvoj AR imaju osobe kod kojih jedan ili oba roditelja imaju AR (jedan roditelj- OR=3,6; 95%CI 2,9-4,6; oba roditelja- OR=5,7; 95%CI 4,2-7,8) dok su vrijednosti rizika bile manje kod osoba s pozitivnom obiteljskom anamnezom astme (jedan roditelj- OR= 2,5; 95%CI 1,6-4,0; oba roditelja- OR=2,9; 95%CI 1,2-7,1) ili AD (jedan roditelj- OR=1,7; 95% CI 1,1-2,5; oba roditelja- OR=2,1; 95%CI 1,3-3,4).²⁹ U navedenom istraživanju, slično kao i u ovoj studiji, prisutnost AR kod majke je povećala rizik od AR kod djece 4 puta (OR=4,1; 95%CI 3,1-5,4), a pozitivna anamneza AR kod oca povećalo je rizik za isti poremećaj 3 puta (OR=3,0; 95%CI 2,1-4,3).²⁹

AA među ispitanicima u ovoj studiji nije bila povezana s pozitivnom anamnezom obiteljske astme u roditelja, ali je bila značajno učestalija među ispitanicima s pozitivnom anamnezom kožne alergije u majke u usporedbi s ispitanicima koji nisu imali roditelja s kožnom alergijom (19,2% vs. 6,0%) te je nađeno da pozitivna anamneza kožne alergije u majke povećava rizik od atopijske astme 6 puta (OR=6,15; 95%CI 2,09-18,17). U metaanalizi o povezanosti pozitivne obiteljske anamneze atopijskih bolesti i astme objavljeno je da raspon rizika od astme među istraživanjima varira od 1,5 do 9,7 ako jedan od roditelja ima astmu, odnosno 3,2 do 12,1 ako oba roditelja imaju astmu. S druge strane, pozitivna obiteljska anamneza AR ili AD u nekoliko studija su bile povezane sa značajnim, ali nešto manjim omjerom izgleda (OR 1,5 do 4,0) za nastanak AA, dok neke studije nisu dokazale povezanost AR i AD kod roditelja s astmom kod djece.³⁰ U navedenom preglednom radu Burke i sur. (2003)³⁰ su analizirali koliki rizik za astmu predstavlja prisutnost astme kod pojedinog roditelja te se na temelju provedenih istraživanja može zaključiti da pozitivna anamneza astme u majke povećava rizik od astme u djece od 1,6 do 9,7 puta, a ako otac ima astmu rizik je veći 1,7 do 7,2 puta. Pretpostavlja se da bi majka mogla imati utjecaj na nastanak astme tijekom cijelog djetinjstva dok bi otac bio povezan s nastankom astme nakon 5 godine života.²⁵⁹ Objavljeno je da astma u majke povećava izgleda za astmu pet puta (OR= 5,0; 95%CI 1,7-14,9) kod djece mlađe od 5 godina dok utjecaj oca u toj dobi nije značajan (OR=1,6; 95%CI 0,5-5,9). S druge strane nakon pete godine života majka i otac s astmom podjednako doprinose riziku od astme (majka- OR=4,6; 95%CI 1,1–19,0; otac- OR=4,1; 95%CI 1,0–16,0).³⁵

U ovom istraživanju, AD bio je značajno učestaliji među ispitanicima s pozitivnom anamnezom kožnih alergija u majke, nego kod ispitanika s negativnom obiteljskom anamnezom kožnih alergija (30,8% vs. 9,9%) te je utvrđeno da kožna alergija u majke povećava rizik od AD 5,8 puta (95%CI 2,01-16,7). S obzirom da povezanost kožne alergije u majke s atopijskim markerima (pozitivan SPT) nije potvrđena već je potvrđena samo kao nezavisni čimbenik rizika za prisutnost kožnih simptoma (OR=3,16, 95%CI 1,27-7,88), u ispitivanoj populaciji se ne može sa sigurnošću zaključiti da pozitivna anamneza kožne alergije u majke pridonosi riziku od AD. Navedeni rezultati više upućuju da bi kožna alergija u majke bila povezana s kožnim simptomima koji su zajednički atopijskim i neatopijskim bolestima kože. Pretpostavlja se da bi u ovom slučaju čimbenici okoliša kojem su izloženi majka i djeca doprinijeli fenotipu alergijskih kožnih bolesti u obitelji. Obiteljska anamneza peludne hunjavice i astme nije bila povezana s AD u ispitivanoj populaciji. Smatra se da je AD najviše nasljedan od atopijskih bolesti te da se češće nasljeđuje od majke nego oca.³¹

Među djecom osnovnoškolske dobi u Njemačkoj, nađen je najveći rizik od AD ako jedan ili oba roditelja imaju AD (jedan roditelj- OR 3,4; 95%CI 1,1-1,8; oba roditelja- OR=4,1; 95%CI 3,0-5,7) s time da je rizik bio veći ako je AD imala majka (OR=3,9; 95%CI 2,9-5,2) nego otac (OR= 2,5; 95%CI 1,5-3,9). Nešto niži rizici od AD nađeni su ako je jedan ili su oba roditelja imala alergijski rinitis (jedan roditelj- OR, 1,4; 95%CI, 1,1-1,8; oba roditelja- OR=2,3; 95%CI 1,7-3,1) ili je jedan od roditelja imao astmu (OR 1,5; 95%CI 1,0-2,2), dok astma u oba roditelja nije predstavljala značajan rizik za AD kod djece (OR=2,0; 95%CI 0,9-4,2).²⁹ U istraživanju od Litonjua i sur. (1999)³⁵, nađeno je da pozitivna alergološka anamneza kod majke ima jači utjecaj na razvoj AD kod djece do 5. godine života. Prisutnost AD u majke povećavala je rizik od AD kod djece do 5. godine života 4 puta (95%CI 2,1-9,3) dok je ako je otac imao AD rizik bio manji (OR=2,8; 95%CI 1,1-7,1). Međutim, kod djece starije od 5 godina AD u oca je bio jače povezan s AD kod djece (OR=4,3; 95%CI 1,2 – 15,7) dok pozitivna anamneza AD kod majke nije bila značajan rizični čimbenik za AD kod djece iznad 5 godina (OR=1,7; 95%CI 0,5-5,4). U nedavno objavljenom preglednom radu o povezanosti atopije majke i oca s atopijom u djece, zaključeno je da bi utjecaj majke koja ima atopiju pridonijela razvoju atopije i atopijskih bolesti od prenatalnog razdoblja i kroz djetinjstvo dok bi atopija kod oca predstavljala rizični čimbenik za pojavu atopije kod djece tek od 3-6 godine života s povećanjem rizika u kasnijoj dobi.³²

U ispitivanoj populaciji povišene vrijednosti ukupnih IgE protutijela (>150kIU/L) te istovremena prisutnost dvije ili više atopijske bolesti nisu bili povezani s obiteljskom anamnezom alergijskih bolesti u roditelja.

Povezanost pozitivne obiteljske anamneze peludne hunjavice u oca i AR kod ispitanika potvrđuje nasljednu komponentu u pojavi AR i upućuje da genetski čimbenici neovisno o drugim čimbenicima doprinose nastanku navedenog atopijskog poremećaja. Rezultati ovog istraživanja ukazuju da je pozitivan SPT u djeteta bio povezan jedino s pozitivnom obiteljskom anamnezom peludne hunjavice u oca, dok prisutnost alergijskih bolesti dišnog sustava i kože u majke nije bila povezano s atopijskim markerima već samo sa simptomima rinitisa, astme i dermatitisa u djeteta. Ovo govori u prilog ranijoj raspravi o spolno vezanim razlikama u genetskoj bazi za pojavu atopije i simptoma atopijskih bolesti, pri čemu se nasljeđivanje atopije i pojava markera atopije jače veže uz muški spol, dok se nasljeđivanje sklonosti pojavi simptoma atopijskih bolesti veže uz ženski spol.

6.5.2. Polimorfizmi *FLG* i atopijske bolesti

Rezultati genotipizacije *FLG* u Hrvatskoj ukazuju da se samo prevalencija „null” mutacija 2282del4 podudara s rezultatima drugih populacijskih studija kod pripadnika bijele rase u SAD-u i zapadnoj Europi, gdje je nađeno da prevalencija navede mutacije varira od 2-5%.^{31, 260, 261} U ispitanom uzorku je nađena niža prevalencija „null” mutacije R501X (<1%) što je slično rezultatima istraživanja provedenih u Poljskoj (0,8%)²⁶⁰ i Italiji (0,0%).²⁶² Dosad je najveća prevalencija R501X od ~6% nađena u istraživanju provedenom među populacijom iz Irske i Škotske,⁶⁴ dok je u njemačkoj populaciji nađena manja učestalost R501X od ~2,5%.^{263,264} „Null“ mutacije R2447X i S3247X koje su inače u dosadašnjim istraživanjima bile rjeđe prisutne, nisu izolirane u našem uzorku. U njemačkoj kohorti mutacije R2447X i S3247X bile su prisutne u <1% populacije,⁷¹ a u drugom istraživanju provedenom među njemačkom i austrijskom populacijom nađena je učestalost mutacije R2447X od 1,5% i mutacije S3247X od 0,3%.²⁶⁵ U Irskoj je nađena nešto veća kombinirana učestalost tih mutacija od ~2,5%,²⁶⁶ a u Engleskoj na otoku Wight učestalost mutacije S3247X je bila 1,6% dok je učestalost R2447X <0,1%.⁷³ S obzirom na navedeno, rezultati ove studije podržavaju tezu o rasprostranjenosti R501X i 2282del4 polimorfizama *FLG* ovisno o geografskoj širini, tj. o postojanju gradienta učestalosti navedenih mutacija od sjevera prema jugu.³¹ Uz to, ovo, i istraživanja provedeno u Poljskoj ukazuju da je učestalost istraživanih mutacija sukladna rasprostranjenosti etničkih grupa u Europi odnosno da postoji različiti uzorak učestalosti R501X i 2282del4 mutacija kod slavenskih naroda u odnosu na anglosaksonsku i germansku populaciju u Velikoj Britaniji, Irskoj, SAD-u, Njemačkoj i Austriji.^{64,260,261,263,264,267} Usporedba učestalosti „null“ mutacija *FLG* 2282del4, R501X, R2447X i S3247X u općoj populaciji Hrvatske i Europe prikazana je u tablici 34.

Od četiri genotipiziranih „null“ mutacija *FLG*, u našoj populaciji prevladava mutacija 2282del4 te bi se moglo pretpostaviti da je jedino ta mutacija povezana s atopijskim bolestima u Hrvatskoj. Međutim, relativno visoka učestalost atopijskih bolesti (24%), osobito AD (11,2%) u istraživanoj populaciji u ovoj studiji u odnosu na rezultate drugih istraživanja provedenih u Hrvatskoj;^{23,24,25,26} ne može se objasniti prisutnošću izoliranih „null“ mutacija *FLG* jer nije nađena statistički značajna razlika u učestalosti atopijskih bolesti i AD kod ispitanika sa i bez „null“ mutacija *FLG* (27,3% vs. 24,3%, p(Fisher's exact)=0,734). Uz to, samo su dva nosioca mutacije *FLG* imali pozitivnu obiteljsku anamnezu alergijske bolesti što ukazuje da mutacije *FLG* nemaju veliki značaj u nasljeđivanju sklonosti za pojavu atopije i atopijskih bolesti u populaciji ispitanjima u ovoj studiji. S obzirom na malu učestalost

mutacija *FLG*, ali i relativno mali broj ispitanika s AR (N=74), AA (N=31) i AD (N=49), nije se mogla adekvatno procijeniti povezanost „null“ mutacija *FLG* i atopijskih bolesti u modelima multiple logističke regresije. U recentnom istraživanju provedenom u Sloveniji nađeno je da je od četiri genotipizirane „null“ mutacije *FLG* (R501X, 2282del4, R2447X i S3247X) jedino mutacija 2282del4 bila povezana s razvojem AD. Mutacija 2282del4 povećala je rizik od AD 4,33 puta (95%CI 1,26-14,96) s time da je taj rizik bio značajan kod djece do 8. godine života (OR=20,91; 95%CI 2,73-159,9), dok u kasnijem djetinjstvu i u odrasloj dobi nije bio značajan.²⁶⁸ U objavljenoj literaturi kombinirana frekvencija alela „null“ mutacija *FLG* među bolesnicima s AD u sjevernoj Europi i SAD-u iznosi 15,8-56%.^{260,265,267,269} Međutim, populacijska studija provedena u Italiji nije dokazala povezanost R501X i 2282del4 mutacija s AD²⁶² te se može zaključiti da, unatoč velikom broju studija koje potvrđuju da su „null“ mutacije *FLG* predisponirajući faktor za nastanak AD, u pojedinim populacijama nastanku AD vjerojatno doprinose genetske varijante *FLG* specifične za pojedinu populaciju ili obitelj, ili varijante nekih drugih gena.⁵⁴ Nedavno su među bolesnicima s AD-om u Italiji izolirane tri nove „null“ mutacije *FLG* R1798X, E3603X i R3638X, međutim učestalost navedenih mutacija *FLG* je bila niska (0,02%, 0,005%, 0,03%), a nije ni utvrđena njihova povezanost s AD jer je slična učestalost navedenih mutacija nađena u općoj populaciji.²⁷⁰ Prema tome, čini se da su za pojavu AD i drugih atopijskih bolesti u populacijama s niskom učestalosti „null“ mutacija *FLG* značajniji neki drugi genetski ili okolišni čimbenici. Genetske modifikacije mogu zahvatiti i druge gene uključene u diferencijaciju epidermisa koji se nalaze u sklopu kompleksa epidermalne diferencijacije na kromosomu 1q21 te gene koji kodiraju proteaze, antiproteaze i proteine međustaničnih spojeva.³¹ Nedavno je kod američkih afrikanaca nađeno da su pojedine varijante gena za filagrin-2 (*FLG2*) (rs12568784 i rs16833974) koje se nalaze u sklopu kompleksa epidermalne diferencijacije, povezane s težom kliničkom slikom AD.²⁷¹ *FLG2* ima sličnu funkciju kao *FLG*, odnosno sudjeluje u diferencijaciji epidermisa i stvaranju prirodnog čimbenika zadržavanja vlage.²⁷¹ S nastankom AD također su povezane brojne druge varijante različitih gena koji sudjeluju u proliferaciji i diferencijaciji epidermisa te prirođenoj i stečenoj imunosti.^{31,272}

Uočeno je da brojnost molekularnih jedinica filagrina može biti povezano s nastankom AD. Postoji 10 visoko homolognih filagrinskih molekula, s time da mogu postojati tandemske duplikacije pojedinih filagrinskih molekula pa među pojedincima broj molekularnih jedinica filagrina varira od 10 do 12 odnosno od 20 do 24 kod oba alela.^{54,61} Najkraći genotip,

odnosno osobe koje imaju 2 alela koji kodiraju 10 molekularnih jedinica filagrina imaju 1,67 puta veći rizik od AD nego osobe koje imaju 12 ponavljajućih jedinica filagrina na svakom alelu. Izračunato je da svaka dodatna molekularna jedinica filagrina smanjuje rizik od AD za 0,88 te da povećanje ekspresije filagrina u epidermisu za 10-20% može imati protektivni ili terapijski učinak na AD.⁵⁴ Prisutnost upale, odnosno AD sam po sebi može utjecati na ekspresiju filagrina u epidermisu. Koža zahvaćena s AD sadrži povećanu koncentraciju citokina IL₄ i IL₁₃, a keratinociti koji su se diferencirali u takvim uvjetima imaju značajno smanjenu ekspresiju *FLG*.²⁷³

Objavljeno je da oko 40% nosioca „null“ mutacija *FLG* nikada ne razvije simptome atopijskih bolesti kože što se objašnjava različitim genetskim i okolišnim čimbenicima koji mogu modificirati ispoljavanje atopijskih bolesti.⁶¹ Istraživanje gensko-genskog međudjelovanja je objavilo da pojedine genetske varijante za TSLP uz „null“ mutacije *FLG*-a mogu biti povezane s blažom kliničkom slikom AD.²⁷⁴ U gensko-okolišnom istraživanju uočeno je da nosioci „null“ mutacija *FLG* imaju 2 puta veći rizik od AD, a držanje mačke za kućnog ljubimca u ranom djetinjstvu dodatno povećava taj rizik, i to za 6 puta, u odnosu na osobe koje nemaju „null“ mutaciju *FLG* i nisu u kontaktu s mačkom u ranom djetinjstvu.⁷² Dodatno povećanje rizika za AD (HR=3,82-11,11) kod osoba s „null“ mutacijama *FLG* ako su imali mačku za kućnog ljubimca u ranom djetinjstvu nađeno je i u istraživanju Bisgaard i sur. (2008).⁸⁴ Držanje psa nije bilo povezano s AD kod osoba s „null“ mutacijama *FLG*.^{72,84} Gensko-okolišno istraživanje u Njemačkoj ukazuje da djeca s „null“ mutacijama *FLG* koja imaju stariju braću i sestre, imaju 2 puta veći rizik od AD u odnosu na nosioce divljeg tipa gena, a taj rizik se smanjuje pohađanjem jaslca.⁸⁵ Epigenetski mehanizmi poput DNK metilacije i modifikacije histona također mogu utjecati na ispoljavanje *FLG* te time doprinjeti nastanku AD. Nedavno je objavljeno da povećana metilacija (86%) CpG otoka u intragenomskoj regiji *FLG* koji sadrži „null“ mutaciju može dodatno povećati rizik od AD (RR=5,48).²⁷⁵ U ovom istraživanju, zbog malog broja osoba s „null“ mutacijama nije bilo moguće utvrditi gensko-okolišno međudjelovanje „null“ mutacija *FLG* i istraživanih čimbenika okoliša (tip naselja, tip grijanja, kontakt sa životinjama, izloženost pasivnom pušenju) i načina života (pušenje, bavljenje tjelesnom aktivnosti, sjedilački način života, BMI, prehrana). Rezultati ove studije pokazuju da uz 4 nosioca „null“ mutacija *FLG* koji su imali atopijsku bolest, pet drugih nosioca su imali kožne simptome bez utvrđene atopije, a logističkom regresijom je potvrđeno da su „null“ mutacije *FLG* nezavisni rizični čimbenik za prisutnost kožnih simptoma poput ekcema, crvenila, svrbeži i osipa. Navedenim se potvrđuje

da je koža nosioca „null“ mutacije *FLG* podložnija utjecaju različitih štetnosti te da poremećena kožna barijera uzrokovana mutacijama *FLG* može biti dostatna za razvoj nespecifičnih kožnih simptoma povezanih s atopijskim i neatopijskim kožnim poremećajima. Nedavno je objavljeno da su nosioci „null“ mutacije *FLG* podložni nastanku kontaktne alergije na nikal^{276,277,278} i iritativnog kontaktnog dermatitisa neovisno o prisutnosti AD.^{68,69} Pri tome treba naglasiti da su „null“ mutacije *FLG* i AD utvrđeni kao međusobno nezavisni rizični čimbenici razvoja iritativnog kontaktnog dermatitisa. Utvrđeno je da osobe sa funkcionalnim mutacijama *FLG* imaju 1,6 puta veći rizik (95%CI1,01-2,58) za razvoj ovog poremećaja nego osobe bez mutacija, neovisno o prisutnosti AD, dok su osobe sa AD imale 3 puta veći rizik za razvoj iritativnog kontaktnog dermatitisa nego osobe bez AD, neovisno o prisutnosti mutacija *FLG*. Rizik je bio još veći (OR=4,7) za osobe sa istovremeno prisutnom atopijom i mutacijama gena za *FLG*.⁶⁸

Neka dosadašnja istraživanja su pokazala povezanost „null“ mutacija *FLG* i preosjetljivosti na uobičajene inhalacijske alergene poput peludi trava, grinje kućne prašine (*D. pteronyssinus* i/ili *farinae*), alergene mačke te preosjetljivosti na višestruke alergene.^{71, 73, 279} U prospektivnoj studiji je potvrđeno da prisutnost AD kod djece do 10 godina koja imaju „null“ mutacije *FLG* imaju povećan rizik od senzibilizacije na uobičajne inhalacijske alergene u odnosu na nosioce divljeg tipa *FLG*.⁷³ Uz to je uočeno da kod djece i adolescenata do 18 godina, prisutnost preosjetljivosti na uobičajene inhalacijske alergene kod osoba s „null“ mutacijom *FLG*, dodatno povećava rizik od AD te rizik od AD s rinitisom i/ili astmom u usporedbi s osobama koje nemaju „null“ mutaciju *FLG* ni dokazanu preosjetljivost na uobičajne inhalacijske alergene.^{73,83} U istoj kohorti uočeno je da prisutnost senzibilizacije na uobičajene inhalacijske alergene kod nosioca „null“ mutacija *FLG*, doprinosi nastanku astme, ali nema utjecaj na rizik od rinitisa.⁷⁷

Pretpostavlja se da bi poremećaj kožne barijere uzrokovano nedostatkom filagrina bio povezan s razvojem respiratornih bolesti na način da omogućiti ulazak alergena u organizam kroz nepravilnu kožnu barijeru pri čemu se aktiviraju imunološki odgovori koji potiču upalu ili hiperreaktivnost dišnih puteva.⁶² Prema dosadašnjim saznanjima nije utvrđena izravna povezanost „null“ mutacije *FLG* i alergijskih respiratornih bolesti bez pratećeg AD.^{43,55,72,279,280} U ovom istraživanju nema odstupanja od dosadašnjih saznanja jer nisu nađeni nosioci „null“ mutacijama *FLG* koji imaju isključivo atopijske respiratorne bolesti niti se uspjela potvrditi povezanost mutacija *FLG* s prisustvom nosnih simptoma. Povezanost *FLG* mutacija s astmatskim simptomima nije bilo moguće odrediti radi malog broja ispitanika

koji su prijavili astmatske simptome (N=56) i stoga slabe statističke snage regresijskog modela. Međutim, postoje i oprečni rezultati koji ukazuju da su „null“ mutacije *FLG* rizični čimbenik za nastanak AR neovisno o prisustvu AD.^{71,72,77} U studiji provedenoj na njemačkoj populaciji rizik za pojavu AR u osoba sa „null“ mutacijama *FLG* bio je, neovisno o prisutnosti AD, veći 2,64 puta (95%CI 1,75–4,00) nego u osoba sa divljim tipom *FLG*.⁷¹ U nizozemskoj populaciji nađen je gotovo 4 puta veći rizik od AR kod osoba s „null“ mutacijama *FLG* (OR=3,9; 95%CI 1,5-10,5),⁷² dok je Engleskoj rizik bio nešto manji (RR=1,37; 95%CI 1,16-1,63).⁷⁷ Uz to, u kohorti iz Poljske je otkrivena povezanost „null“ mutacije *FLG* i AA uz odsustvo AD (OR=2,02; 95% CI 1,07–3,81).²⁶⁰

Zaključno, rezultati ove studije ukazuju na nisku učestalost „null“ mutacija *FLG* R501X, 2282del4, R2447X, i S3247X u hrvatskoj populaciji. Najviše ispitanika (2,4%) bili su nosioci 2282del4 mutacije *FLG*, a <1% ispitanika imali su R501X mutaciju *FLG* dok mutacije *FLG* R2447X i S3247X u istraživanom uzorku nisu nađene. Ovakvi rezultati podupiru tezu o gradijentu učestalosti navedenih mutacija od veće učestalosti na sjeveru Europe prema manjoj na jugu.³¹ Na temelju navedenog je vidljivo da će u različitim populacijama pojedine „null“ mutacije *FLG* doprinjeti nastanku atopijskih bolesti ovisno o učestalosti tih mutacija u pojedinoj populaciji. Vjerojatno se u podlozi atopijskih poremećaja kod populacija s niskom učestalosti analiziranih mutacija *FLG* nalaze druge mutacije *FLG* specifične za tu populaciju ili drugi genetski i/ili okolišni čimbenici. U ovoj studiji je utvrđeno da analizirane „null“ mutacije *FLG* povećavaju rizik od nespecifičnih kožnih simptoma koji su zajednički atopijskim i neatopijskim kožnim poremećajima, a nisu bile značajno povezane niti sa obiteljskom anamnezom za atopijske bolesti, tako da rezultati ove studije analizirane „null“ mutacije *FLG* ne potvrđuju kao značajne nezavisne etiološke čimbenike u pojavi atopije i atopijskih bolesti u ispitivanoj populaciji. Utjecaj gensko-okolišnog međudjelovanje tj. međudjelovanja „null“ mutacija *FLG* s čimbenicima okoliša (tip naselja, tip grijanja, kontakt sa životinjama, izloženost pasivnom pušenju) i načina života (pušenje, bavljenje tjelesnom aktivnosti, sjedilački način života, BMI, prehrana) na učestalost atopijskih bolesti u mladoj odrasloj populaciji nije se mogao utvrditi radi malog broja osoba s „null“ mutacijama *FLG*, ali i malog broja ispitanika s atopijskim bolestima. Za ispunjenje navedenog cilja istraživanja trebala bi se provesti dodatna populacijska istraživanja s većim brojem ispitanika i uključenjem varijanta *FLG* specifičnih za hrvatsku populaciju.

Tablica 34. Usporedba prevalencija „null“ mutacija *FLG* 2282del4, R501X, R2447X i S3247X u općoj populaciji Hrvatske i Europe.

„Null“ mutacije <i>FLG</i>	2282del4	R501X	R2447X	S3247X
Njemačka ²⁶³	6,7%	2,9%	-	-
Njemačka ⁷¹	5%	2%	0,7%	0,2%
Engleska ⁷³	4,6%	4,1%	<0,1%	1,6%
Škotska i Irska ⁶⁴	3,8%	5,8%	-	-
Irska ²⁶⁶	2,6%	2,6%	0,3%	2,2%
Njemačka i Austrija ²⁶⁵	3,5%	2,5%	1,5%	0,3%
Poljska ²⁶⁰	3,79%	1%	-	-
Hrvatska	2,4%	0,2%	0%	0%
Italija ²⁶²	0%	0,5%	-	-

6.5.3. Gradski i seoski način života i atopijske bolesti

Učestalost pozitivnih atopijskih markera i atopijskih bolesti u ovom istraživanju se nije razlikovala među studentima koji su većinu života proveli u gradu i na selu što nije u skladu s tzv. higijenskom i ekološkom teorijom. S obzirom da ruralni okoliš obiluje raznolikim mikrobima i alergenima, prema higijenskoj teoriji takvo okruženje bi trebalo imati protektivni učinak na razvoj IgE-posredovanih poremećaja.^{45,89} Veliki broj epidemioloških istraživanja je dokazao da stanovnici ruralnih područja imaju manju učestalost atopije i atopijskih bolesti od stanovnika urbanih područja.^{88,89} Ovaj protektivni učinak dokazan je kod osoba koje su u djetinjstvu izložene ruralnom okolišu, međutim, izgleda da inicijalna izloženost ruralnom okolišu u odrasloj dobi ima suprotan učinak.⁸⁹ Smatra se da čimbenike s protektivnim učinkom u ruralnoj sredini čine povišene razine bakterijskog endotoksina, kontakt s domaćim životinjama te konzumacija svježih, nerafiniranih hrane, uključujući i nepasterizirano mlijeko.⁹⁹ U dvije zasebne skupine ispitanika djece od 6-13 godina iz zapadne Europe objavljeno je da izloženost raznolikim mikrobima iz ruralnog okoliša smanjuje rizik od atopije (1. skupina- OR=0,24; 95%CI 0,18 – 0,34; 2. skupina- OR=0,51; 95%CI 0,46-0,57) i astme (1. skupina- OR=0,49; 95%CI 0,35-0,69; 2. skupina- OR=0,76; 95%CI 0,65-0,89).²⁸¹ Istraživanje provedeno na studentima pokazalo je da izloženost seoskom okolišu u djetinjstvu smanjuje rizik od alergijskog rinitisa (OR=0,63; 95%CI 0,50-0,79), astme i sipljenja (OR=0,71; 95%CI

0,54-0,93), ali ne i AD.²⁸² U retrospektivnoj studiji provedenoj kod odraslih osoba koje su tijekom života u jednom razdoblju živjeli na selu nađeno je da su osobe koje su živjele na selu 10 ili više godina imale značajno niže razine IgE protutijela, a osobe koje su živjele na selu do 16. godine života su imale značajno manju učestalost pozitivnog SPT-a u usporedbi s osobama koje su živjele na selu manje od 10 godina.²⁸³ Smanjeni rizik od astme (OR=0,49; 95%CI 0,27-0,89), alergijskog rinitisa (OR=0,51; 95%CI 0,30-0,85) i AD (OR=0,45; 95%CI 0,24-0,84) utvrđen je kod osoba koje su imale domaće životinje na selu u usporedbi s onima koji nisu imale domaće životinje.²⁸⁴ Manji broj istraživanja poput ovog, nisu našla protektivni učinak seoskog okoliša na razvoj atopijskih bolesti. U studiji provedenoj u Iowi u 10 centara među djecom od 6-14 godina nije nađena razlika u prevalenciji astme među ispitanicima iz sela i grada.²⁸⁵

Unatoč tome što u ovoj studiji nije nađena povezanost gradske sredine s atopijom i atopijskim bolestim mnoga epidemiološka i eksperimentalna istraživanja podržavaju ekološku teoriju koja ukazuje da gradsko okruženje zbog onečišćenja zraka doprinosi razvoju atopije i atopijskih bolesti dišnog sustava.^{3,53,90,91,92} Uz to, u gradskoj sredini manjka raznovrsnost alergena i mikroba koji prema higijenskoj teoriji djeluju protektivno na razvoj atopijskih bolesti u ruralnoj sredini. U istraživanjima provedenim kod ljudi nađeno je da čestice ispušnih plinova kod ljudi uzrokuju povišenu ekspresiju mRNK (glasnička ribonukleinska kiselina) citokina koji sudjeluju u T_H2 imunološkom odgovoru (IL₄, IL₅, IL₆, IL₁₀ i IL₁₃) te smanjuju proizvodnju IFN- γ .³ Objavljeno je da sitne lebdeće čestice ispušnih plinova mogu biti nosioci alergena⁹² i time povećati mogućnost senzibilizacije na pelud ambrozije, pelud cedra i pelud breze.³ Potvrđeno je da stupanj onečišćenja zraka korelira s nosnim i donjim dišnim simptomima, dok su rezultati istraživanja o povezanosti onečišćenja zraka i senzibilizacije na inhalacijske alergene kontroverzna. Među kohortom djece u Švedskoj nađeno je da zagađenje zraka iz prometa (određeno prema razinama dušikovog dioksida) u prvoj godini života može doprinjeti nastanku senzibilizacije na uobičajene inhalacijske alergene (OR=1,67; 95%CI 1,10-2,53), astmatskih simptoma (OR=1,60; 95%CI 1,09-2,36) i smanjene plućne funkcije.²⁸⁶ U prospektivnom istraživanju koje je pratilo djecu od rođenja pa do 6. godine života uočeno je da život blizu velikih prometnica (unutar radijusa od 50m) povećava rizik od senzibilizacije na uobičajene inhalacijske alergene (OR=1,30; 95%CI 1,02-1,66) i astme (OR=1,66; 95%CI 1,01-2,59) te je utvrđena pozitivna korelacija koncentracije sitnih lebdećih čestica ispušnih plinova sa senzibilizacijom na pelud trava, stabala i korova (OR=1,40; 95%CI 1,20-1,64), bronhalnom astmom (OR=1,56, 95%CI 1,03-2,37) i AR (OR=1,59; 95% CI 1,11-2,27).²⁸⁷

Prospektivna studija provedena među školskom djecom u Koreji uočila je da je izloženost većim koncentracijama ozona u industrijskim centrima povezana s većom pojavom AR i senzibilizacije na uobičajene inhalacijske alergene iz vanjskog okoliša.²⁸⁸ U prospektivnoj studiji provedenoj u Nizozemskoj u kojoj je nađena povezanost zagađenja zraka (sitnih lebdećih čestica <2,5 mikrona) s incidencijom (OR=1,28; 95%CI 1,10-1,49) i prevalencijom astme (OR=1,26; 95%CI 1,04-1,51) te prevalencijom astmatskih simptoma (OR=1,15; 95%CI 1,02-1,28) kod djece do 8. godine života, nije nađena povezanost zagađenja zraka sa senzibilizacijom na uobičajene inhalacijske alergene.²⁸⁹ Zagađenje zraka nije bilo povezano sa senzibilizacijom na inhalacijske alergene do 8. godine života niti u istraživanju u Švedskoj.²⁹⁰ Smatra se da su djeca najosjetljivija na nepovoljan utjecaj onečišćenja zraka, međutim i epidemiološke studije provedene na adolescentima i odraslim ispitanicima ukazuju da je onečišćenja zraka povezano s atopijskim bolestima dišnog sustava i u toj dobi. U istraživanju među adolescentima od 12-14 godina u Taiwanu nađeno je da izloženost zagađenju zraka povećava rizik od alergijskog rinitisa (OR=1,17; 95%CI 1,07–1,29 kod mladića; OR=1,16; 95%CI 1,05–1,29 kod djevojaka).²⁹¹ Studija provedena u Švedskoj ukazuje da život blizu prometnica sa visokim intenzitetom prometa granično povećava rizik od AA (OR=1,2; 95%CI 1,0-1,3) kod odraslih osoba.²⁹² U drugoj skupini odrasle populacije u Švedskoj je nađeno da život unutar radijusa od 50 metara od prometnica s visokim intenzitetom prometa (>10 automobila/min) (u usporedbi sa životom gdje nema prometnica) gotovo dvostruko povećava prevalenciju astme (OR=1,8; 95%CI=1,1-2,8) i povezan je s 4,6 puta većim rizikom od astmatskih simptoma (OR=4,6; 95%CI 2,0-10,6).²⁹³

Zaključno, postoje dosta čvrsti dokazi da gradsko onečišćenje zraka doprinosi riziku za pojavu respiratornih poremećaja, uključujući i atopijske, te da su ovi poremećaji posljedično manje prisutni u ruralnim područjima. Međutim, studije zasada nisu bile toliko uspješne u dokazivanju rizičnosti gradskog okoliša, odnosno protektivnosti ruralnog okoliša s obzirom na pojavu pokazatelja atopije, a povezanost atopije sa stanovanjem u gradu ili na selu nije potvrđena niti u ovom istraživanju.

6.5.3.1. Grijanje i atopijske bolesti

Većina ispitanika (65%) u istraživanju imala je centralni tip grijanja u kućanstvu te je podjednak broj ispitanika iz grada i sa sela s centralnim grijanjem. Osobe koje su prijavile u kućanstvima centralni tip grijanja nisu imali različitu učestalost pozitivnih atopijskih markera, AR i AD niti su se razlikovali u vrijednostima parametara spirometrije u usporedbi s osobama

koje su imali druge tipove grijanja (peć na kruto gorivo, peć na plin, peć na struju, drugo). Međutim, osobe izložene centralnom tipu grijanja su imale značajno veću učestalost AA (8,8% vs. 3,3%; $p=0,030$) nego osobe izložene drugim tipovima grijanja što je djelomično potvrđeno i u modelu multiple logističke regresije gdje je centralno grijanje utvrđeno kao granično značajni prediktor rizika za AA (OR=2,66; 95%CI 0,97-7,32; $p=0,058$). Centralno grijanje isušuje zrak unutarnjih prostora, a suhi zrak poremećuje mukocilijarni sustav dišnih puteva što se može očitovati donjim dišnim simptomima. S obzirom da centralno grijanje nije bilo povezano s markerima atopije, vjerojatno je suhi zrak u prostorijama s centralnim grijanjem bio okidač za prijavljene simptome slične astmi.⁹⁶ Veća učestalost dvije ili tri atopijske bolesti među osobama s centralnim tipom grijanja nego s drugim tipovima grijanja nije bila statistički značajna, ali upućuje da centralno grijanje može doprinjeti težoj kliničkoj slici atopijskih poremećaja što je opaženo i u drugim istraživanjima.^{96,294,295} U Turskoj je nađeno da su simptomi atopijskih bolesti bili značajno češći među odraslim osobama koje žive u stanovima s centralnim grijanjem nego s drugim vrstama grijanja.²⁹⁴ U sklopu ISAAC-ove studije provedene u Austriji, nađeno je da centralno grijanje plinom u unutrašnjim prostorima povećava rizik od simptoma AR (OR=1,75; 95% CI 1,06-2,87) kod djece od 6-9 godina.²⁹⁵ S druge strane, u nekoliko istraživanja provedenih među djecom s astmom i kontrolama bez astme nije nađena povezanost centralnog tipa grijanja s učestalosti astme.^{296,297} U intervencijskoj studiji provedenoj u Velikoj Britaniji uvođenje centralnog grijanja u domaćinstvima s tradicionalnim tipovima grijanja poboljšalo je kliničku sliku astme među djecom.²⁹⁸ U presječnoj studiji u Njemačkoj je objavljeno da kod djece od 5-14 godina izloženost centralnom grijanju u unutrašnjem prostoru smanjuje rizik od AD za 70% (OR=0,30; 95%CI 0,10-0,90).²⁹⁹ Protektivni učinak centralnog grijanja na pojavu i težinu atopijskih bolesti može se povezati sa manjom relativnom vlažnosti zraka, te višom i ravnomjernijom temperaturom zraka u stanovima s ovim tipom grijanja, što utječe na vrstu i razinu alergena unutarnjih prostora. Ovakva mikroklima povezuje se s nižim razinama alergena grinja koje teško preživljavaju u uvjetima relativne vlažnosti okoliša ispod 60%,⁹⁷ kao i sa nižim razinama alergena plijesni čiji rast također značajno ovisi o relativnoj vlažnosti okoliša.³⁰⁰

6.5.4. Kontakt sa životinjama i atopijske bolesti

Dosad su provedena brojna istraživanja kako bi se utvrdilo da li je držanje kućnih ljubimaca rizični ili protektivni čimbenik u pojavnosti i učestalosti atopije i atopijskih bolesti. Postoji općenito mišljenje da bi osobe s pozitivnom obiteljskom anamnezom atopijskih bolesti, atopijom i atopijskim bolestima trebale izbjegavati kontakt s kućnim ljubimcima,^{102,301} međutim, novija istraživanja takvu preporuku ne podržavaju u potpunosti.^{101,302} Štoviše, ima dokaza da izbjegavanje kontakta s kućnim ljubimcima kod atopičara nije učinkovito u sprječavanju atopijskih bolesti i može biti kontraproduktivno.¹⁰¹ Rezultati istraživanja su proturječni kada je u pitanju mačka, dok psi, glodavci i ptice u većini istraživanja nisu bili povezani s atopijom ili su imali protektivno djelovanje na razvoj atopije i atopijskih bolesti.^{100,101,303,304} Među istraživanjima koja su proučavala utjecaj kontakta s domaćim životinjama na razvoj atopije i atopijskih bolesti prevladavaju rezultati koji upućuju da kontakt s domaćim životinjama u djetinjstvu ima povoljan učinak te da su upravo domaće životinje zaslužne za protektivni učinak ruralnog okoliša.^{89,106,284}

6.5.4.1. Kontakt sa psom u djetinjstvu i atopijske bolesti

Rezultati ove studije pokazali su da je senzibilizacija na dlaku psa, uz plijesni, najrjeđe prisutna u ispitanih studenata u odnosu na ostale testirane inhalacijske alergene. U ispitivanoj populaciji studenata kontakt sa psom u djetinjstvu nije bio povezan s atopijskim markerima niti atopijskim bolestima, a literaturni podaci su u tom smislu raznoliki u rasponu od utvrđenog protektivnog do rizičnog utjecaja kontakta sa psom u djetinjstvu na pojavu atopije i atopijskih bolesti. Nekolicina istraživanja koja su proučavala utjecaj držanja psa na učestalost i pojavnost atopije i atopijskih bolesti nisu našla povezanost izloženosti psu u djetinjstvu s atopijskom dijatezom. Rad koji je sumirao rezultate 11 prospektivnih istraživanja u Europskoj populaciji sa svrhom da razjasni da li povezanost držanja kućnih ljubimaca u ranom djetinjstvu utječe na pojavu atopije i atopijskih bolesti dišnog sustava kod djece od 6-10 godina, nije našao povezanost kontakta sa psom u prve dvije godine života s atopijskim poremećajima dišnog sustava.³⁰⁴ Međutim, u istoj studiji je objavljeno da držanje psa u ranom djetinjstvu značajno smanjuje rizik od pojave senzibilizacije na inhalacijske alergene kod djece u dobi od 6-10 godina (OR=0,65; 95%CI 0,45–0,95)³⁰⁴ što je u drugoj studiji utvrđeno i za djecu u dobi od 11-12 godina (OR=0,66; 95% CI 0,51-0,85).³⁰⁵ U istraživanju o povezanosti držanja kućnih ljubimaca u ranom djetinjstvu i pojave atopije s 18 godina nije nađeno da držanje psa utječe na nastanak atopije (RR=0,97; 95%CI 0,83-1,12), ali je nađeno

da atopičari koji su imali kućne ljubimce (psa ili mačku) u ranom djetinjstvu imaju manje razine ukupnih IgE protutijela u usporedbi s atopičarima koji nisu imali kućne ljubimce. Uz to, uočeno je da što je kasniji početak kontakta sa psom u djetinjstvu, veći su bili izgledi za senzibilizaciju na inhalacijske alergene te se sa svakom godinom rizik povećavao za 1,05 puta (OR=1,05; 95%CI=1,00-1,09).³⁰⁶ U ISAAC-ovom istraživanju je uočeno da kontakt sa psom kod adolescenata od 13-14 godina predstavlja rizični čimbenik za prisutnost simptoma atopijskih bolesti.³⁰⁷ U navedenom istraživanju kontakt sa psom povećao je rizik od simptoma astme 1,10 puta (95%CI 1,04-1,16), simptoma rinitisa 1,07 puta (95%CI 1,01-1,13) i ekcema 1,16 puta (95%CI 1,08-1,24) dok rizik nije bio značajan za peludnu hunjavicu. S druge strane, veći broj istraživanja je objavilo protektivnu ulogu psa kod nastanak atopije i atopijskih bolesti u ranom djetinjstvu. Kod djece koja su imali psa u prvoj godini života nađena je značajno manja pojava senzibilizacije na uobičajene inhalacijske alergene (19% vs. 33%, $p=0,020$) i manja pojava AD (30% vs. 51%, $p<0,001$) u usporedbi s osobama koje nisu imale psa.¹⁰³ U istraživanju provedenom u Danskoj o rizičnim čimbenicima AD, nađeno je da izloženost psu u perinatalnoj dobi dvostruko smanjuje rizik od razvoja AD tijekom prve 3 godine života (OR=0,44; 95%CI 0,23-0,87).³⁰⁸ Mehanizam po kojem bi izloženost psu u ranom djetinjstvu štitila od pojave atopijskih bolesti nije jasan. Pretpostavlja se da je držanje kućnih ljubimaca povezano sa izloženosti širokom spektru bakterija u kućnoj prašini što može utjecati na sastav bakterijske kolonizacije gastrointestinalnog sustava u dojenčeta i sazrijevanju imunološkog odgovora s prevagom T_H1 subpopulacije limfocita i posljedičnim protektivnim učinkom na atopiju i atopijske bolesti u djetinjstvu.^{306,308} S obzirom da u radu Wegienka i sur. (2010)³⁰⁶ nije utvrđen protektivni utjecaj izloženosti kućnim ljubimcima u ranom djetinjstvu na pojavu atopije u mladih odraslih, možda čimbenici koji su imali protektivni učinak u ranom životu nisu više bili prisutni tijekom puberteta. Ovu tezu ne podržava presječno istraživanje provedeno na odraslim ispitanicima (20-44 godine) u sklopu ECHRS I studije u kojem je potvrđeno da držanje psa u djetinjstvu smanjuje rizik od atopije i kod odraslih (OR = 0,85; 95%CI 0, 78-0,92).³⁰⁹

6.5.4.2. Kontakt s mačkom u djetinjstvu i atopijske bolesti

Senzibilizacija na dlaku mačke bila je češće prisutna u ispitivanoj populaciji u odnosu na dlaku psa, sa otprilike 25% ispitanika pozitivnih u SPT na ovaj alergen. Dlaka mačke je poznati potentni alergen povezan sa pojavom atopijskih bolesti dišnog sustava i kože.¹⁰⁵ U ovom istraživanju, ispitanici koji su imali mačku u ranom djetinjstvu su češće imali AD u

usporedbi s ispitanicima koji nisu imali mačku, međutim statistička značajna razlika je nađena samo između ispitanika koji su imali mačku u ranom djetinjstvu (<7 godina života) i koji nikad nisu imali mačku (37,5% vs. 6,0%). Razine ukupnih IgE protutijela bile su značajno više među ispitanicima koji su bili u ranom kontaktu sa mačkom u djetinjstvu nego kod ispitanika koji prije dolaska na fakultet nisu imali kućnog ljubimca (medijan 53,8 kIU/L, IQ raspon 17,8-136,3 kIU/L vs. medijan 18,4 kIU/L, IQ raspon 8,6-53,1 kIU/L; $p=0,045$). Učestalost atopijskih markera i atopijskih bolesti dišnog sustava nije se značajno razlikovala između ispitanika koji nisu imali mačku u djetinjstvu, te ispitanika koji su imali mačku prije i nakon 7. godine života. U modelima multiple logističke regresije utvrđeno je da kontakt s mačkom u ranom djetinjstvu povećava rizik od AD 3 puta u odnosu na ispitanike koji nikad nisu imali mačku (OR=3,39; 95%CI 1,46-7,86). Međutim, kontakt s mačkom u ranom djetinjstvu je potvrđen kao nezavisni čimbenik rizika za prisutnost kožnih simptoma (OR=2,56; 95%CI 1,33-4,93), ali ne i za prisutnost pozitivnih atopijskih markera (pozitivni SPT- OR=1,6, 95%CI 0,93-3,04; ukupna IgE protutijela- OR=1,15, 95%CI 0,50-2,61) što dovodi u pitanje da li je kontakt s mačkom rizični čimbenik za AD ili kožne tegobe atopijske i neatopijske etiologije. U modelima multiple logističke regresije nađeno je da držanje mačke u kasnijem djetinjstvu povećava rizik od AR 2,5 puta (OR=2,52; 95%CI 1,24-5,08), međutim, s obzirom da držanje mačke u kasnijem djetinjstvu nije bilo povezano s atopijom već samo s prisutnosti nosnih simptoma (OR=2,08; 95%CI 1,05-4,09) može se zaključiti da kontakt s mačkom nakon 7. godine povećava rizik od pojave nosnih simptoma koji mogu, ali ne moraju biti povezani s atopijskom bolesti. Kožni simptomi u ranom djetinjstvu i nosni simptomi u kasnijem djetinjstvu povezani sa držanjem mačke mogu imati podlogu u atopiji, ali mogu nastati i kao reakcija na iritanse i mikrobiološke agense iz okoliša u kojem obitavaju mačke. U trećoj fazi ISAAC-ove studije nađeno je da adolescenti koji imaju mačku (13-14 godina) imaju povećan rizik od simptoma AD 1,23 puta (95%CI 1,15-1,32) te povećan rizik od simptoma rinitisa (OR=1,08; 95% CI 1,02-1,15) i astme (OR=1,09; 95%CI 1,02-1,15).³⁰⁷ U drugoj fazi ISAAC-ove studije nađena je slaba povezanost simptoma rinitisa, astme i dermatitisa s atopijom^{310,311,312} te se pretpostavlja da bi povećana izloženost endotoksinu u okolišu gdje obitavaju kućni ljubimci mogla izazvati nespecifične dišne i/ili kožne simptome.³⁰⁷ Navedenu tezu podržavaju, uz ovu studiju, i studije koje su dokazale da povišene doze endotoksina u životnom okolišu uzrokuju sipljenje nevezano uz atopiju,^{313,314} unatoč tome što istovremeno štite od atopijskih bolesti prema higijenskoj teoriji. Uz to, kućni ljubimci mogu biti izvor parazitoza koje se mogu očitovati dišnim i kožnim tegobama sličnim

simptomima atopijskih bolesti.³⁰⁷ U dosad provedenim gensko-okolišnim istraživanjima utvrđeno je da kontakt s mačkom u ranom djetinjstvu dodatno povećava rizik od AD kod osoba koje imaju „null“ mutacije *FLG* u odnosu na nosioce divljeg tipa *FLG*,^{72,84} ali s druge strane smanjuje rizik od senzibilizacije na inhalacijske alergene uz prisutan polimorfizma -159 C>T u promotorskoj regiji *CD14* gena.¹⁰⁸ S druge strane, brojna su epidemiološka istraživanja koja ukazuju da izloženost mačkama u djetinjstvu štiti od nastanka atopije i atopijskih bolesti kod djece i odraslih. U longitudinalnoj studiji provedenoj kod djece školske dobi nađeno je da su djeca koja su imala mačku za kućnog ljubimca imala smanjeni rizik od senzibilizacije na uobičajene inhalacijske alergene (OR=0,44; 95%CI 0,31-0,61).³⁰⁵ U istoj kohorti, držanje mačke bilo je povezano sa smanjenom prevalencijom i incidencijom astme, s time da je najveći protektivni učinak mačke na pojavu astme uočen kod osoba s pozitivnom obiteljskom anamnezom astme (OR=0,26; 95%CI 0,08–0,88).³¹⁵ Istraživanje koje je proučavalo povezanost držanja kućnih ljubimaca s markerima atopije objavilo je da držanje kućnih ljubimaca prije 16. godine života značajno smanjuje prisutnost atopije kod odraslih osoba. Ova pojava je osobito bila istaknuta kod osoba koji su bili u kontaktu s mačkom do 2. godine života (OR=0,30; 95%CI 0,12–0,76).³¹⁶ U longitudinalnoj studiji provedenoj u Australiji, uz to što je nađeno da kontakt s mačkom prije 18 godine života smanjuje rizik od senzibilizacije na pojedine alergene (pelud trava, *A. alternaria*, *Cladosporium*) (OR=0,23; 95%CI 0,05-0,75), kontakt s mačkom imao je protektivni učinak na pojavu astme (OR=0,03; 95%CI 0,00-0,32) kod mladih odraslih (do 28. godine).³¹⁷ S druge strane, prvi kontakt s mačkom nakon 18. godine života pokazao je trend prema povećanju rizika od astme i bronhalne hipereaktivnosti.³¹⁷ U prospektivnoj studiji, izloženost mački tijekom djetinjstva bila je nezavisni protektivni čimbenik u razvoju astme u ranom djetinjstvu (dob od 3 godine) kod djece koja su imala AD (OR=0,16; 95%CI 0,05-0,53).³¹⁸ Ovaj učinak ukazuje da se umjesto alergije razvija tolerancija kod djece s anamnezom atopije ako su izloženi visokim koncentracijama alergena mačke, a rizik od astme može biti relevantan kod malih ili rjeđih izloženosti alergenima mačke dovoljnih da izazovu senzibilizaciju.³¹⁸

6.5.4.3. Kontakt s glodavcem u djetinjstvu i atopijske bolesti

Držanje glodavca za kućnog ljubimca nakon 7. godine života pokazalo se kao rizični čimbenik za AR. Dvostruko više osoba je imalo AR u podskupini koja je imala glodavca u kasnijem djetinjstvu nego u podskupini koja nije imala glodavca u djetinjstvu (30% vs 15%). U modelu multiple logističke regresije je utvrđeno da kontakt s glodavcem u kasnijem

djetinjstvu povećava rizik od AR gotovo 3 puta (OR=2,83; 95%CI 1,33-6,04), a nađeno je i da predstavlja nezavisni čimbenik rizika za prisutnost AA (OR=2,94; 95%CI 1,05-8,24). Kontakt s glodavcem u kasnijem djetinjstvu je povećao rizik za povišene vrijednosti ukupnih IgE protutijela (OR=2,63; 95%CI 1,02-6,78), ali nije bio povezan s pozitivnim SPT-om, što je očekivano jer ispitanici nisu bili testirani sa alergenima glodavaca. Alergeni glodavaca su poznati uzročnici atopijskih poremećaja, a rezultati ovog istraživanja potvrđuju rizičnost kontakta sa glodavcima u smislu pojave atopije i atopijskih bolesti, ukazujući na kontakt sa glodavcima u kasnijem djetinjstvu kao nezavisni rizični čimbenik za pojavu atopijskih markera i simptoma atopijskih bolesti dišnog sustava. Treba uzeti u obzir da okolišni čimbenici povezani sa držanjem glodavca, npr. organska prašina, mikrobi i plijesni u kući, mogu doprinijeti i nastanku nespecifičnih nosnih simptoma. Rizični učinak držanja glodavca na simptome dišnog sustava nađen je i u drugim istraživanjima. U Irskoj u sklopu ISAAC-ove studije kod djece u dobi od 13-14 godina, od svih kućnih ljubimaca (mačka, pas, glodavci i ptice) nađena je samo povezanost glodavaca s astmom. Držanje glodavca je povećalo rizik od simptoma astme 1,39 puta (OR=1,39; 95%CI 1,10,-1,75) te su autori istraživanja zaključili da su glodavci više alergogeni ili su djeca u bližem kontaktu s njima nego s ostalim vrstama kućnih ljubimaca.³¹⁹ Kod djece do 7. godine života držanje kućnih zečeva i drugih glodavaca tijekom djetinjstva je značajno povećalo izgled od neatopijske astme (zec- OR=1,61; 95%CI 1,04-2,51; glodavac- OR=1,86; 95%CI 1,15-3,01), a uz to je držanje glodavaca bilo povezano s većim rizikom od senzibilizacije na alergene glodavca.³²⁰ Međutim, u kohorti djece od rođenja do 2. godine života nađena je granično značajan protektivni učinak držanja glodavaca na pojavu AD unutar 1. godine života.³²¹ U prospektivnim studijama Europske populacije nađeno je da držanje glodavaca za kućne ljubimce u prve dvije godine života značajno smanjuje rizik od senzibilizacije na inhalacijske alergene (OR=0,67; 95%CI 0,47–0,95) kod djece od 6-10 godina, ali nema utjecaj na pojavu atopijskih bolesti.³⁰⁴

6.5.4.4. Kontakt s pticom u djetinjstvu i atopijske bolesti

Držanje ptice u ranom i kasnijem djetinjstvu nije bilo značajno povezano s markerima atopije i atopijskim bolestima. Nađena je jedino manja učestalost, granične značajnosti, pozitivnog SPT-a na jedan ili više testiranih inhalacijskih alergena kod ispitanika koji su u ranom djetinjstvu imali pticu za kućnog ljubimca u odnosu na ispitanike koji nikad nisu imali pticu (26,7% vs. 41,7%; p=0,052). Unatoč tome što većina istraživanja nije našla povezanost držanja ptice s atopijom i atopijskim bolestima,^{304,319} istraživanje provedeno u Švedskoj

objavilo je da držanja ptice u kući ili stanu smanjuje rizik od AD kod dojenčadi (OR=0,35; 95%CI 0,17- 0,75; p=0,007) što se objašnjava povećanom izloženosti endotoksinu u okolišu u kojem obitavaju ptice.³⁰² Uz to pojedina istraživanja upućuju da bi kontakt s perjem u djetinjstvu mogao imati protektivni učinak na razvoj preosjetljivosti na prašinske grinje i razvoj atopijskih bolesti dišnog sustava.^{322,323}

6.5.4.5. Kontakt s domaćim životinjama u djetinjstvu i atopijske bolesti

Prema rezultatima brojnih istraživanja kontakt s domaćim životinjama u djetinjstvu ima protektivni učinak na razvoj atopije i atopijskih bolesti što u ovom istraživanju nije potvrđeno. Jedino je uočena granično značajno manja učestalost pozitivnog SPT-a na jedan ili više testiranih inhalacijskih alergena kod osoba koje su bili u kontaktu s domaćim životinjama u ranom djetinjstvu u usporedbi s osobama koje nisu bili u kontaktu s domaćim životinjama tijekom djetinjstva (26,7% vs. 41,4%; $\chi^2=3,669$, p=0,055). Uočeno je da se protektivni utjecaj seoskog okruženja odnosi samo na osobe izložene domaćim životinjama na selu.²⁸⁴ Kontakt s domaćim životinjama može povećati izloženost alergenima i raznim mikrobima te takav milje, prema higijenskoj teoriji, protektivno djeluje na razvoj atopije i atopijskih bolesti. Smatra se da je glavni akter koji modulira imunološki odgovor u okolišu domaćih životinja endotoksin- komponenta vanjske membrane gram negativnih bakterija koji potiče T_H1 imunološki odgovor. Unatoč tome što izloženost visokim razinama endotoksina može aggravirati dišne simptome, osobito u odraslih, izgleda da djeca izložena visokim razinama endotoksina u ranoj dobi razvijaju imunološku toleranciju na endotoksin koji naposljetku djeluje protektivno na razvoj atopije i atopijskih bolesti.^{89,106} U presječnoj studiji na odraslim ispitanicima nađeno je da kontakt s domaćim životinjama u ranom djetinjstvu smanjuje rizik od atopije i atopijskih bolesti, a protektivni učinak od simptoma atopijskih bolesti se proteže u odraslu dob (OR=0,2; 95%CI 0,1-0,4), ali ne i rizik od atopije (OR=0,7, 95% CI 0,4-1,1). S druge strane, početak izloženosti domaćim životinjama u odrasloj dobi izgleda da povećava rizik od atopije (OR=2,4; 95%CI 1,1- 5,2).³²⁴ U istraživanju provedenom u Austriji, Njemačkoj i Švicarskoj kod djece školske dobi nađeno je da djeca koja žive na selu uz domaće životinje imaju smanjeni rizik od astme (OR=0,68; 95%CI 0,59-0,78), AR (OR=0,43; 95%CI 0,36-0,52), AD (OR=0,80; 95%CI 0,69-0,93) i senzibilizacije na inhalacijske alergene (OR=0,54; 95%CI 0,48-0,61).³²⁵ U istoj studiji je objavljeno da protektivnom utjecaju seoskog gospodarstva na astmu doprinosi izloženost kravama, slami i kravljem mlijeku, te skladišna stočna hrana i organsko gnojivo kod AD, ali nije utvrđeno koji

čimbenici imaju djelotvoran učinak na AR i senzibilizaciju na inhalacijske alergene.³²⁵ U trećoj fazi ISAAC-ove studije provedene kod djece od 6-7 godina među zemljama u razvoju, nađen je povišen rizik od prevalencije simptoma rinitisa (OR=1,35; 95%CI 1,18–1,55), astme (OR= 1,27; 95%CI 1,12–1,44) i AD (OR=1,38; 95%CI 1,23–1,55) kod djece koja su u ranom djetinjstvu bila izložena domaćim životinjama dok u razvijenim zemljama nije nađen utjecaj domaćih životinja na učestalost simptoma atopijskih bolesti.³⁰⁷ Pojava veće učestalosti simptoma atopijskih bolesti u nerazvijenim zemljama i zemljama u razvoju u usporedbi s razvijenim zemljama objašnjava se činjenicom da astma i rinitis u nerazvijenim zemljama i zemljama u razvoju nemaju atopijsku komponentu jer se ne očekuje da će izloženost domaćim životinjama uzrokovati IgE posredovane alergijske simptome kod djece.³⁰⁷ Presječna studija je našla pozitivnu povezanost astme i izloženosti domaćim životinjama u ranom djetinjstvu među Finskom (OR=2,05; 95%CI 0,78-5,40) i Ruskom (OR=1,21; 95%CI 0,39-3,73) populacijom što je objašnjeno time da su djeca u tom području bila povremeno izložena domaćim životinjama te se protektivni utjecaj dugotrajne izloženosti nije mogao ispoljiti.³²⁶ Također je moguće da kontakt s domaćim životinjama povećava izloženost nametnicima (npr. *Toxocara*) za koje je utvrđeno da mogu izazivati simptome astme i rinitisa te kožne manifestacije.³⁰⁷

Recentni pregledni radovi ukazuju da izloženost kućnim ljubimcima i domaćim životinjama u djetinjstvu ima povoljan učinak na zdravlje i sprječava nastanka atopije i atopijskih poremećaja.^{89,104} Ovakva pretpostavka za kućne ljubimce odnosi se na osobe bez nasljedne predispozicije za nastanak atopije i atopijskih bolesti, a s obzirom da se u 8-25% obitelji s pozitivnom anamnezom alergijskih bolesti često izbjegava držanje kućnih ljubimaca teško je utvrditi kakav utjecaj kućni ljubimci imaju na razvoj atopijskih bolesti kod osoba s nasljednom predispozicijom za atopiju.^{104,327}

Zaključno, u ovom istraživanju protektivni učinak kontakta sa kućnim ljubimcima i domaćim životinjama na atopiju i atopijske bolesti nije jasno utvrđen. Međutim, nađena granično značajna manja učestalost pozitivnog SPT-a na jedan ili više inhalacijskih alergena kod ispitanika koji su imali pticu u ranom djetinjstvu i koji su bili u kontaktu s domaćim životinjama u ranom djetinjstvu govori u prilog higijenskoj teoriji. S druge strane, utvrđeno je da kontakt s mačkama u ranom djetinjstvu povećava rizik od simptoma AD dok kontakt s mačkama i glodavcima u kasnijem djetinjstvu povećava rizik od simptoma AR. Pri tome je povezanost sa markerima atopije utvrđena samo kod kontakta sa glodavcima u kasnijem djetinjstvu, te je samo ova vrsta izloženosti životinjama potvrđena kao nezavisni rizični

čimbenik za pojavu atopije i atopijskih poremećaja dišnog sustava. S obzirom da okoliš u kojem obitavaju kućni ljubimci i domaće životinje sadrži brojne i raznovrsne alergene i mikrobe, prema higijenskoj teoriji takav okoliš će djelovati protektivno na razvoj atopije, ali istovremena izloženost povišenim razinama kemijskih iritansa (npr. amonijak, kvarternih amonijevi spojevi na seoskim gospodarstvima), organskoj prašini, povišenim razinama endotoksina i izloženost nametnicima u okolišu kućnih ljubimaca i domaćih životinja može uzrokovati simptome astme, rinitisa i dermatitisa koji nisu vezani uz atopiju.^{89,307}

6.5.5. Pušenje i atopijske bolesti

6.5.5.1. Aktivno pušenje i atopijske bolesti

U ispitivanoj populaciji 34,9% ispitanika su bili aktivni pušači s time da je značajno više bilo pušača među ženskim nego muškim ispitanicima (38,3% vs. 26,2%; $p=0,016$). Navedena učestalost aktivnih pušača veća je u odnosu na objavljene podatke u ESPAD-u (engl. *European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs*)³²⁸ gdje je prosjek učestalosti pušača među adolescentima od 15-16 godine bio 28%, ali je manja s obzirom na podatke za Hrvatske adolescente u ESPAD-u koji ukazuju da je učestalost pušenja među najvećim u Europi (41%). Prema podacima iz ESPAD-a, u prosjeku nije nađena razlika u učestalosti pušenja s obzirom na spol kao ni u zasebnoj analizi za Hrvatsku (Ž-28% vs. M-29%). Statistički značajna razlika u učestalosti pušenja među spolovima je nađena u Bugarskoj, Francuskoj, Monaku, Sloveniji i Irskoj gdje je bila veća učestalost pušačica te na Farskim otocima, Ukrajini, Cipru, Moldaviji, Albaniji i Crnoj Gori gdje su češće pušili mladići. U istraživanju provedenom među studentima hrvatskih sveučilišta nađena je niža prevalencija aktivnih pušača (23,8%), ali je kao i u ovoj studiji, ženski spol prevladavao među pušačima (Ž-29,8% vs. M-17,2%).¹⁹⁵ Slična učestalost pušača kao u ovom istraživanju (35,6%) nađena je među adolescentima od 14-19 godina u sjevernoj Italiji, ali bez razlike s obzirom na spol (Ž-35,9% vs. M-35,2%).³²⁹

Učestalost atopijskih markera i atopijskih bolesti u ovoj studiji nije se značajno razlikovala među pušačima i nepušačima, a literaturni podaci o povezanosti atopije i atopijskih bolesti sa pušenjem su proturječni. U ranijem istraživanju provedenom među hrvatskom odraslom populacijom aktivno pušenje je predstavljalo nezavisni čimbenik rizika za prisutnost povišenih ukupnih IgE protutijela i/ili pozitivnog SPT-a na inhalacijske alergene (OR=1,68; 95%CI 1,00-2,08) s time da je utjecaj pušenja na atopiju više bio izražen kod žena (OR= 6,20; 95%CI 1,67-23,07; $p=0,006$),²⁷ a na porast razina ukupnih IgE protutijela u pušača ukazuju i

druge studije.³³⁰ Navedeni rezultati nisu potvrđeni u ovoj studiji gdje se razine ukupnih IgE protutijela nisu značajno razlikovale među pušačima i nepušačima (medijan 29,1 kIU/L; IQ raspon 8,9-100,6 kIU/L vs. medijan 32,5 kIU/L, IQ raspon 12,2-79,7 kIU/L), kao niti učestalost pozitivnog SPT-a. U skladu s rezultatima ovog istraživanja bilo je istraživanje provedeno u sjevernoj Italiji među općom populacijom gdje je učestalost pozitivnog SPT-a na uobičajene inhalacijske alergene bila podjednaka među pušačima, bivšim pušačima i nepušačima.²²¹ Nekolicina studija je objavila manju učestalost pozitivnog SPT-a među pušačima i bivšim pušačima u odnosu na nepušače, odnosno inverznu povezanost pozitivnog SPT-a s pušenjem cigareta osobito kod muškaraca.²²¹ Ovakva negativna povezanost atopije i pušenja može se tumačiti selekcijom, tj. izbjegavanjem pušenja u atopičara koji često imaju hiperreaktivnu sluznicu dišnog sustava te su osjetljiviji na dišne iritanse povezane s pušenjem.²²¹ U sklopu ISAAC-ove studije u Argentini je nađeno da aktivno pušenje povećava rizik od astme 1,83 puta (95%CI 1,42-2,35), a rinitisa za 1,61 puta kod adolescenata od 13-14 godina.³³¹ U *case-control* studiji provedenoj u Taiwan-u s ciljem da se otkrije povezanost pušenja s rizikom od AD kod odraslih osoba nađeno je da pušači imaju povećani rizik od AD u odnosu na osobe koje nikad nisu pušile (pušači- OR=4,99; 95%CI 1,66–15,37; bivši pušači- OR=3,62; 95%CI 1,30–10,03),¹¹³ a nešto manji rizik od AD je nađen među adolescentima koji puše u Francuskoj (OR=1,8).¹¹¹ Neke studije pokazuju da pušenje kod osoba koje imaju atopijsku bolest pogoršava kliničku sliku bolesti. U Francuskoj među adolescentima pušenje je bilo povezano s teškom kliničkom slikom astme (OR=4,02; 95%CI 1,37-11,79) i rinitisa (OR=2,95; 95%CI 1,58-5,49),¹¹¹ što se objašnjava s proinflamatornim učinkom pušenja koje pospješuje nastanak proinflamatornih citokina poput TNF- α , IL₁ i smanjuje razine protuupalnih citokina poput IL₁₀.³³² S druge strane, istraživanje provedeno u Švedskoj objavilo je protektivni utjecaj aktivnog pušenja na atopijske bolesti koji se povećava s dozom izloženosti. Prevalencija astme i rinitisa se smanjila ovisno o dozi te je rizik od AR bio manji kod osoba koje su pušile 20 i više cigareta dnevno (OR=0,5; 95%CI 0,4-0,7) nego kod osoba koje su pušile 10-19 cigareta dnevno (OR=0,7; 95%CI 0,6-0,9).³³³

Nedvojbeno je da pušenje uzrokuje opstruktivne smetnje ventilacije što se najčešće očituje sniženim vrijednostim FEV₁.³³⁰ U skladu s time, u ovoj studiji su vrijednosti parametara spirometrije FVC, FEV₁ i MEF_{50%} bile niže kod pušača u usporedbi s nepušačima, iako se nisu statistički značajno razlikovale. Plućna funkcija dostiže svoj maksimum u adolescenciji, međutim, pušenje u adolescenata smanjuje brzinu rasta plućnih volumena i kapaciteta te se ne dostiže očekivana veličina parametara spirometrije i to osobito FEV₁. Nepušači stariji od 30

godina imaju stalni gubitak plućnog volumena i protoka za 20-30 ml FEV₁ godišnje. Kod pušača pad FEV₁ počinje znatno ranije te prosječno iznosi 30 ml godišnje.¹¹² Unatoč tome što neke studije pokazuju da bronhodilatatorni odgovor pozitivno korelira s pušenjem³³⁴, učestalost pozitivnog BT nije bila statistički značajno različita među nepušačima i pušačima u ovoj studiji (32,4% vs. 29,8%; p=0,579). Potrebno je napomenuti da su u ovom istraživanju sudjelovali mladi odrasli ispitanici s kratkim pušačkim stažom te se ni ne očekuje da bi se u istraživanoj populaciji očitovao štetan utjecaj duhanskog dima na plućnu funkciju i atopijske bolesti.

6.5.5.2. Pasivno pušenje i atopijske bolesti

Duhanski dim je jedan od glavnih onečišćivača u zatvorenim prostorima te ima nepovoljan učinak prvenstveno na dišni, krvožilni i živčani sustav.³³⁰ Pasivnim pušenjem udiše se izdahnuti dim i dim s vrška cigarete koji je opasniji od dima koji se udiše aktivnim pušenjem jer sadrži preko 4000 štetnih kemijskih supstancija od koji su 3000 respiratorni iritansi.¹¹² Pasivno pušenje osobito je štetno za djecu. Podaci pokazuju da djeca izložena pasivnom pušenju imaju lošiju plućnu funkciju, češće izraženo sipljenje, češće oboljevaju od astme i imaju povećan rizik od egzacerbacija kod asmatičara.³³⁰ Prema SZO, oko 40 % djece u svijetu je izloženo pasivnom pušenju,³³⁵ a prema podacima Ministarstva zdravstva SAD-a skoro je svako drugo dijete između 3. i 18. godine izloženo cigaretama u domu ili na javnim mjestima gdje se dopušta pušenje.³³⁶ U skladu s dosadašnjim podacima su i rezultati u ovom istraživanju gdje je nađeno 36% nepušača izloženih pasivnom pušenju tijekom djetinstva. Pasivni pušači i ispitanici koji u djetinjstvu nisu bili izloženi pasivnom pušenju nisu se razlikovali u učestalost atopijskih markera i atopijskih bolesti niti su se razlikovali u vrijednostima spirometrijskih parametara i učestalosti pozitivnog BT. Neka epidemiološka istraživanja nisu našla povezanost pasivnog pušenja s atopijskim bolestima. U nedavno objavljenim presječnim studijama koje su proučavale utjecaj pasivnog pušenja na učestalost atopijskih bolesti kod djece, studija u djece od 2.-7. godine života nije našla da pasivno pušenje predstavlja značajan rizik za alergijski rinitis (OR= 1,07; 95%CI 0,48-2,41)²⁵⁸ niti je ono predstavljalo rizik za AD u kohorti djece od 0-7 godina (OR=0,7; 95%CI 0,3-2,2).³⁰⁸ Ipak, većina studija ukazuje da pušenje ima uzročno-posljedičnu vezu s atopijom, atopijskim bolestima i smanjenjem plućne funkcije. U recentnoj meta-analizi o povezanosti pasivnog pušenja i rizika od atopije u dječjoj dobi je ustanovljeno da udisanje dima cigareta drugih osoba dovodi do povišenja ukupnih IgE protutijela za 27,7 IU/ml (95%CI 7,8-47,7) te da

povisuje rizik od atopije tj. povišenja specifičnih IgE protutijela (OR=1,12; 95%CI 1,00-1,25) i pozitivnog SPT (OR=1,15; 95%CI 1,04-1,28).³³⁷ U drugoj studiji je potvrđeno da rana izloženost dimu cigareta drugih osoba povećava rizik od IgE posredovane preosjetljivosti na inhalacijske i nutritivne alergene (OR=1,28; 95%CI 1,01-1,62)³³⁸ te povećava hiperreaktivnost bronha.³³⁹ U eksperimentalnoj studiji je dokazano da izloženost duhanskom dimu kod nepušača potiče porast ovalbumin specifičnih IgE protutijela, ali i upalnu reakciju posredovanu eozinofilima u plućnom tkivu. Na taj način dim cigareta direktno remeti toleranciju imunološkog odgovora na bezopasne antigene kao što je ovalbumin i pospješuje razvoj atopije.³⁴⁰ U studiji provedenoj u Taiwan-u nađeno je da je među nepušačima koji su razvili AD u odrasloj dobi bilo više onih koji su u djetinstvu bili izloženi pasivnom pušenju (OR=2,92; 95% CI 1,11–7,70).¹¹³ S druge strane, u presječnoj studiji provedenoj među djecom od 3-15 godina u Švedskoj nađena je manja vjerojatnost za AR, AA i AD te nutritivne alergije (OR=0,6-0,9) kod djece čije su majke ili očevi pušili barem 15 cigareta dnevno.³³³ Navedeni oprečni rezultati istraživanja o povezanosti pasivnog pušenja i atopijskih bolesti upućuju na interindividualne razlike u osjetljivosti na nepovoljni utjecaj pasivnog pušenja ovisno o genetskoj podlozi. U studiji provedenoj među latinskim amerikancima nađeno je da astmatičari s *CD14* +1437 GG i GC genotipom uz izloženost duhanskom dimu drugih osoba imaju za 8,6% manje vrijednosti FEV₁ od referentnih u odnosu na astmatičare s istim genotipom koji nisu izloženi pasivnom pušenju. S druge strane, astmatičari s *CD14* -159 TT genotipom izloženi pasivnom pušenju imale su niže razine ukupnih IgE protutijela u usporedbi s nosiocima CC i CT genotipa izloženi pasivnom pušenju.¹¹⁵

6.5.6. Utjecaj tjelesne aktivnosti i tjelesne mase na atopiju i atopijske bolesti

6.5.6.1. Tjelesna aktivnost i atopijske bolesti

U ovoj studiji, 13,2% ispitanika se bavilo tjelesnom aktivnosti manje od preporučenog (< 2-3 sata umjerenom ili <½ - 1 sat teškom/napornom tjelesnom aktivnosti tjedno) dok je većina ispitanika (86,8%) bila tjelesno aktivna prema javnozdravstvenim preporukama¹¹⁹ (≥2-3 ili više sati tjedno umjerenim tjelesnim aktivnostima ili ≥½ -1 ili više sati tjedno teškim/napornim tjelesnim aktivnostima tjedno). Odgovarajućim trajanjem i intenzitetom tjelesne aktivnosti češće su se bavili studenti nego studentice (95,9% vs. 83,2%; p<0,001). Bavljenje tjelesnom aktivnosti prema javnozdravstvenim preporukama među studentima na Sveučilištu u Zagrebu bilo je bolje u odnosu na podatke objavljenje u SAD-u i od SZO. Podaci u SAD-u ukazuju da se 15,2% adolescenata nedovoljno bavi tjelesnom aktivnosti

(≥ 60 min barem jedan dan unutar tjedan dana), a taj trend je učestaliji među djevojkama nego mladićima (19,2% vs. 11,2%).³⁴¹ Prema podacima SZO, u svijetu se 31% osoba iznad 15 godina nedovoljno bavi tjelesnom aktivnosti što je opet izraženije kod žena nego muškaraca (34% vs. 28%).³⁴² Bavljenje tjelesnom aktivnosti među studentima u ovoj studiji pokazalo je značajno bolje rezultate u odnosu na rezultate istraživanja provedenom među studentima u Hrvatskoj 2000.-2001. godine kada je nađeno da se 53% studenata (41,6% muških i 63,5% ženskih) ne bavi tjelovježbom.¹⁹⁵ Bolji rezultati ove studije u odnosu na dosadašnja objavljena istraživanja o provođenju tjelesne aktivnosti kod mladih odraslih u svijetu i u Hrvatskoj ukazuje da su mladi ljudi u Hrvatskoj, a naročito žene, postali svjesniji dobrobiti fizičke aktivnosti. Naime, u obzir se treba uzeti to da su u istraživanju sudjelovali studenti, isključivo muškog spola, s Kineziološkog fakulteta koji su inače fizički aktivniji od opće populacije, te možda rezultati ovog istraživanja ne odražavaju pravo stanje provođenja fizičke aktivnosti kod mladih muškaraca u Hrvatskoj. U većini dosadašnjih istraživanja uočeno je da osobe iz ruralnih predjela manje vremena provode u napornim tjelesnim aktivnostima, ali više vremena provode obavljajući tjelesnu aktivnost manjeg ili umjerenog intenziteta poput kućanskih poslova.^{343,344} U ovom istraživanju nije nađena razlika u provođenju tjelesne aktivnosti kod stanovnika iz grada i sa sela.

U ovoj studiji nije uočena razlika u učestalosti pozitivnih atopijskih markera i atopijskih bolesti, kao niti razlike u parametrima plućne funkcije između ispitanika koji su se više bavili tjelesnom aktivnosti i ispitanika koji se nisu pridržavali javnozdravstvenih preporuka o bavljenju tjelesnom aktivnosti. Utvrđena nešto veća učestalost istovremeno prisutne 2 ili 3 atopijske bolesti među osobama koje su se nedovoljno bavile tjelesnom aktivnosti može se objasniti pretpostavkom da klinički ozbiljnija ekspresija atopijske bolesti remeti provođenje tjelesne aktivnosti. Navedenu pretpostavku potvrđuju istraživanja koja su uočila da se osobe s astmom manje bave tjelesnom aktivnosti nego osobe koje nemaju astmu, makar postoje i studije koje ovakvu pojavu nisu uočile.¹²⁸ U istraživanju provedenom među djecom od 5-14 godina i među istim ispitanicima 10 godina kasnije, sukladno ovom istraživanju nije nađena povezanost bavljenja tjelesnom aktivnosti s atopijom. Međutim, u istoj kohorti nađen je veći rizik od AR ako se djeca odnosno mladi odrasli nisu bavili tjelesnom aktivnosti (djeca-OR=2,39; 95%CI 1,31-4,36); mladi odrasli- OR=1,76 (95%CI 1,14-2,71).¹²⁷ Najbrojnija su istraživanja koja su proučavala utjecaj tjelesne aktivnosti i neaktivnosti na učestalost i pojavnost astme. Uočeno je da ravnomjerno povećanje fizičke neaktivnosti u zadnja tri desetljeća korelira s povećanom prevalencijom astme. Nekoliko presječnih i longitudinalnih

istraživanja pokazala su da je fizička aktivnost inverzno povezana s rizikom od astme.^{128,345} Međutim, u skladu s ovim istraživanjem, veliki broj presječnih studija (N=18) provedenih među djecom, adolescentima i odraslim osobama nije našla značajnu povezanost tjelesne aktivnosti s učestalosti astme, dok su pojedine studije uočile povećanje rizika od astme pri većem bavljenju tjelesnom aktivnosti.¹²⁸ U eksperimentalnim studijama je objavljeno da tjelesna aktivnost smanjuje proizvodnju sluzi i edema poboljšanjem mukocilijarnog klirensa, zatim smanjuje razine proupalnog adipokina (leptin), blago povisuje protuupalni adipokin (adiponektina) i smanjuje razinu IL₆ koji stimulira limfocite B na produkciju protutijela.^{125,345} Nedavno je objavljeno da rezultati dosadašnjih istraživanja upućuju da odgovarajuća fizička aktivnost predstavlja protektivni čimbenik u incidenciji astme (OR= 0,87; 95%CI 0,77–0,99).¹²⁸ U SAD-u je uočeno da nedovoljno bavljenje tjelesnom aktivnost u slobodno vrijeme kod odraslih blago povećava rizik od astme za 1,2 puta (95%CI 1,1-1,2), dok drugo istraživanje provedeno među odraslima u SAD-u nije našlo povezanost tjelesne aktivnosti i astme.¹²⁸ U Finskoj je uočeno da umjerena tjelesna aktivnost smanjuje rizik od astme kod muškaraca (OR=0,62; 95%CI 0,42–0,92), ali ne i kod žena (OR=0,77; 95%CI 0,56–1,07) u dobi od 18-25 godina.¹³⁰ Oprečno rezultatima brojnih istraživanja, u trećoj fazi ISAAC-ovog istraživanja o povezanosti BMI-a, tjelesne aktivnosti i gledanja televizije sa simptomima atopijskih bolesti dišnog sustava i kože nađeno je da provođenje naporne tjelesne aktivnosti 1-2 ili ≥ 3 puta tjedno predstavlja značajan rizik od simptoma AR, AA i AD kod adolescenata u dobi od 13-14 godina.¹²⁹ U navedenoj studiji provođenje tjelesne aktivnosti ≥ 3 puta tjedno povećalo je rizik od rinitisa 1,25 puta (95%CI 1,18-1,32), astme 1,27 puta (95%CI 1,19-1,36), a simptoma dermatitisa 1,24 puta (95%CI 1,15-1,34). Nekonzistentni podaci o utjecaju tjelesne aktivnosti na pojavu astme i rinitisa mogu biti odraz različitih kriterija i kategorija tjelesne aktivnosti među provedenim istraživanjima, ali dizajn ovih istraživanja i interpretaciju rezultata komplicira česta pojava fenomena astme ili bronhospazma uzrokovanog tjelesnim naporom (engl. *exercise-induced asthma*, *exercise-induced bronchospasm*) u astmatičara i rinitičara, naročito pri tjelesnim aktivnostima visokog intenziteta.³⁴⁶ Tako se i u ISAAC-ovom istraživanju pozitivna korelacija naporne tjelesne aktivnosti i astme objašnjava pretpostavkom da će djeca s astmom češće ostati bez daha nakon umjerene tjelesne aktivnosti te će češće pozitivno odgovoriti na pitanje koliko često obavljate napornu tjelesnu aktivnost koja uzrokuje zaduhu. Pozitivna korelacija naporne tjelesne aktivnosti i simptoma dermatitisa objašnjava se svrbeži kože uzrokovane znojem.¹²⁹

U istraživanoj studentskoj populaciji <12 sati dnevno sjedeći je provodilo 77,9% ispitanika, dok je 22,1% ispitanika uz osmosatno sjedenje u školi više od 4 sata slobodnog vremena provodilo u sjedećim aktivnostima. Studentice su značajno više slobodnog vremena provodile u sjedećim aktivnostima nego studenti (25% vs. 15%). Smatra se da, uz osmosatno radno vrijeme, sjedenje 3-4 sata ili više u slobodno vrijeme tijekom dana ima nepovoljan utjecaj na zdravlje te se takav obrazac provođenja vremena smatra sedentarnim načinom života.^{122,123,124,347} Istraživanja provedena u Kanadi su uočila da djeca i adolescenti provode u prosjeku 8,6 sati sjedeći, što čini 62% vremena budne faze,³⁴⁸ a sličan trend je objavljen u SAD-u gdje adolescenti oko 60% budnog vremena provode sjedeći što bi u prosjeku bilo 8 sati dnevno.³⁴⁹ U Europi je objavljeno da adolescenti od 16-17 godina provode u prosjeku 9 sata dnevno u sjedećim aktivnostima tj. 71% vremena, te su značajno više vremena u sjedećim aktivnostima provodile djevojke nego mladići ($p < 0,001$).³⁵⁰ U istraživanjima se sedentarni način života među adolescentima procjenjuje na temelju vremena provedenog gledanjem televizije, korištenjem računala ili igranjem video igrice. Prema podacima Centra za kontrolu i prevenciju bolesti iz 2013. u SAD-u je 32,3% adolescenata gledalo televiziju 3 ili više sati dnevno, a 41,3% koristilo računalo 3 ili više sati dnevno. Djevojke i mladići su podjednako dugo gledali televiziju tijekom dana (32,2% vs. 32,8%), dok se računalom svakodnevno koristilo više mladića nego djevojka (42,3% vs. 40,4%).³⁴¹ U presječnoj studiji provedenoj u Brazilu kod adolescenata od 10-17 godina, sedentarni način života provodilo je 58,1% ispitanika bez razlike među spolovima.³⁴⁷ U istom istraživanju, život na selu bio je protektivni čimbenik za sedentarni način života (OR=0,49; 95%CI 0,30-0,81) dok u ovom istraživanju nije nađen utjecaj sela i grada na provođenje vremena u sjedilačkim aktivnostima. Smatra se da sedentarni način života, neovisno o intenzitetu i učestalosti provođenja fizičke aktivnosti, ima nepovoljan utjecaj na tjelesno i psihičko zdravlje te uzrokuje nastanak prekomjerne tjelesne težine i pretilosti.^{121,351,352} Uz to, sedentarni način života najčešće je povezan s većim unosom hrane što može doprinjeti ili modificirati povezanost s pretilošću.³⁵³ Dugotrajno sjedenje povećava razine triglicerida u plazmi, smanjuje razine HDL-a (engl. *high-density lipoprotein*), smanjuje staničnu osjetljivost na inzulin³⁵² te utječe na metabolizam ugljikohidrata preko promjene glukoznih transportera mišićnih stanica.³⁵¹ Nekolicina istraživanja koja su proučavala utjecaj bavljenja fizičkom aktivnosti i sedentarnog načina života na učestalost astme kod djece i adolescenata objavila su da sedentarni način života predstavlja rizik od astmatskih simptoma dok intenzitet i učestalost bavljenja fizičkom aktivnosti nisu bili povezani s astmom.¹²⁸

Među osobama koje su sjedile <12 sati na dan bila je značajno veća učestalost pozitivnog SPT-a na barem jedan testirani inhalacijski alergen (43,3% vs. 28,9%; $\chi^2=6,532$, $p=0,011$) u odnosu na osobe koje su sjedile >12 sati u danu, međutim, u modelu multiple logističke regresije sedentarni način života nije se iskazao kao značajan prediktor za pozitivan SPT. Povišene razine IgE protutijela, atopijske bolesti te parametri plućne funkcije nisu bili povezani sa sedentarnim načinom života. Jedino je u podskupini ispitanika s atopijskim bolestima, učestalost ispitanika s 2 ili 3 atopijske bolesti bila veća među ispitanicima koji su dnevno sjedili >12 sati u odnosu na ispitanike koji su sjedili <12 sati dnevno, iako razlika nije bila statistički značajna (50,0% vs. 31,8%; $p=0,111$). Ovakvi rezultati potvrđuju raniju raspravu da se osobe s težom kliničkom slikom atopijskih bolesti manje kreću, odnosno više sjede, jer teže podnose tjelesnu aktivnost. Veća učestalost SPT-a među osobama koje sjede <12 sati na dan može se tumačiti s time da te osobe više vremena provode na otvorenom te su više izloženi inhalatornim alergenima kao što su peludi trava, stabala i korova i češće razvijaju atopiju. U objavljenoj literaturi nađeno je da je sedentarni način života povezan sa češćom pojavom simptoma astme i AD,^{128,129,354,355,356} dok je povezanost sa simptomima rinitisa u istraživanjima nedosljedna.^{129,354} U trećoj fazi ISAAC-ove studije među adolescentima je nađena statistički značajna povezanost gledanja televizije ≥ 5 sati dnevno sa simptomima astme (OR=1,08; 95%CI 1,00-1,17), rinitisa (OR=1,17; 95%CI 1,09-1,26) i dermatitisa (OR=1,16; 95%CI 1,06-1,28) u usporedbi s ispitanicima koji su gledali televiziju <1 sat dnevno.¹²⁹ Istraživanje provedeno u Makedoniji našlo je povezanost sedentarnog života sa simptomima astme (OR=1,34; 95%CI 1,01-1,77), ali ne i rinitisa.³⁵⁴ U istraživanju provedenom u SAD-u među adolescentima koji pohađaju srednju školu, značajno veći broj učenika s astmom koristilo je računalo u slobodno vrijeme ≥ 3 sata dnevno (OR=1,3; 95%CI 1,1- 1,5),³⁵⁵ a slično je nađeno u istraživanju u Koreji.³⁵⁶ Sve to, uključujući i ovu studiju, upućuje da kod bolesnika s astmom ili težom kliničkom slikom atopijskih bolesti, simptomi otežavaju provedbu tjelesnih aktivnosti, te su ove osobe sklone sedentarnom načinu života.

6.5.6.2. Tjelesna masa i atopijske bolesti

U cijelokupnom uzorku (N=439) raspodjela BMI prema kategorijama bila je normalno distribuirana što je bilo i za očekivati s obzirom da su u istraživanju sudjelovali mladi ispitanici. Većina ispitanika je bila normalne tjelesne mase (77,2%), 11,6% osoba je bilo pothranjeno, a BMI ≥ 25 kg/m² je imalo 11,2% ispitanika. Medijan vrijednosti BMI u cijelokupnom uzorku iznosio je 21,7kg/m² s interkvartilnim rasponom od 19,6-23,2 kg/m².

Studenti su imali statistički značajno veće vrijednosti BMI-a u odnosu na studentice (medijan 23,1 kg/m², IQ raspon 21,7-24,5 kg/m² vs. medijan 20,6 kg/m², IQ raspon 19,1-22,2 kg/m²; p<0,001) te su studentice češće bile pothranjene (15,5% vs. 1,63%), a studenti su češće imali prekomjernu tjelesnu masu (17,8% vs. 8,5%). Podjednake vrijednosti prosječnog BMI među muškim (23,5 kg/m²) i ženskim (20,5 kg/m²) studenticama nađene su u prethodnom istraživanju provedenom u Hrvatskoj¹⁹⁵ u kojem je 80,4% ispitanika bilo normalno uhranjeno, 7,9% je bilo pothranjeno, a 11,7% je imalo BMI≥25 kg/m². Sukladno rezultatima ovog istraživanja, veći broj studentica nego studenata je bio pothranjen (14,3% vs. 1,0%), dok su studenti u većem broju imali BMI≥25 kg/m² (21,3% vs. 2,7%).¹⁹⁵ U istraživanju provedenom na studentima iz drugih europskih država (21 država), nađen je podjednak prosječni BMI kod ženskih ispitanika (20,5kg/m²) i nešto manji prosječni BMI kod muških ispitanika (22,0 kg/m²) u usporedbi s muškim i ženskim ispitanicima ovog istraživanja.³⁵⁷ Opažanje da je veći postotak pothranjenih osoba među studenticama, a veći postotak osoba s prekomjernom tjelesnom masom i pretilih među studentima, također je nađeno među studentima iz raznih države Afrike, Azije i Latinske Amerike,³⁵⁸ u Španjolskoj,³⁵⁹ Srbiji³⁶⁰ te adolescentima u Njemačkoj.³⁶¹ Prema podacima Centra za kontrolu i prevenciju bolesti iz 2013. godine, u SAD-u je bio veći broj adolescenata s prekomjernom tjelesnom masom (16,6%) i pretilih (13,7%) u usporedbi s ovim istraživanjem. U SAD-u prekomjerna tjelesna masa je podjednako učestala među mladićima i djevojkama, dok je pretilost učestalija među mladićima (16,6% vs. 10,8%).³⁴¹

Treba naglasiti da BMI nije uvijek pouzdan parametar prekomjerne težine i pretilosti. BMI predstavlja omjer tjelesne mase i visine te ne razlikuje u kojem udjelu tjelesnoj masi doprinosi masno ili mišićno tkivo, stoga se učestalost osoba s prekomjernom tjelesnom masom i pretilih može precijeniti kod osoba s većim udjelom mišićnog tkiva.^{362,363} Ova teza potvrđena je u istraživanju Barr i sur. (2008)³⁶⁴ mjerenjem udjela sastavnica tijela koristeći DEXA (engl. *Dual-energy X-ray absorptiometry*). U navedenoj studiji kod 30 vatrogasaca s prosjekom od 41 godine, prosječna vrijenost BMI bila je 28kg/m², što bi trebalo biti kategoriziranao kao prekomjerna tjelesna težina (BMI≥25kg/m²), međutim u toj skupini je prosječni udio masnog tkiva izmjerenog s DEXA iznosio 20% što je bilo unutar raspona očekivanih vrijednosti za zdrave muškarce navedene dobi. U ovom istraživanju nađeno je da se muški ispitanici učestalije bave tjelesnom aktivnosti te da manje sjede nego ženski ispitanici te se može pretpostaviti da je veća učestalost BMI≥25 kg/m² kod muškaraca odraz povećane mišićne mase. Navedeno još podržava i činjenica da je određen broj muških studenata bio s

Kineziološkog fakulteta gdje se studenti više bave tjelesnom aktivnosti te imaju u prosjeku veći udio mišićne mase. S druge strane, unatoč tome što su djevojke manje aktivne i više sjede, nađen je veliki broj neuhranjenih djevojka među studenticama što je vjerojatno odraz iskrivljenog shvaćanja ženske ljepote radi medijskog nametanja mršavosti kao idela ljepote. Raspodjela vrijednosti indeksa tjelesne mase nije se razlikovala među ispitanicima iz grada i sa sela što je bilo u skladu i s drugim istraživanjima među adolescentima u Poljskoj i Engleskoj,^{365,366} makar postoje i istraživanja koja ukazuju na veću učestalost adolescenata s $BMI \geq 25$ u ruralnim sredinama u SAD-u,³⁶⁷ dok su u Španjolskoj nađene manje vrijednosti BMI-a među adolescentima koji žive na selu.³⁶⁸

Prisutnost atopijskih markera bila je podjednaka u sve tri kategorije BMI-a. Atopijske bolesti bile su najučestalije među pothranjenim osobama, a najrjeđe među osobama s $BMI \geq 25$ kg/m^2 , ali razlika nije bila statistički značajna ($p=0,105$). Međutim, vrijednosti BMI-a bile su statistički značajno niže kod ispitanika s AR i AA u usporedbi s osobama bez navedenog poremećaja (rintis-medijan $20,6$ kg/m^2 vs. medijan $21,5$ kg/m^2 ; $p=0,015$; astma- medijan $20,5$ kg/m^2 vs. medijan $21,5$ kg/m^2 , $p=0,039$). AD također je bio najučestaliji kod pothranjenih osoba ($13,7\%$), a najrjeđi među osobama s $BMI \geq 25$ ($2,04\%$). Uz to, pothranjene osobe su imale češće istovremeno prisutne 2 ili 3 atopijske bolesti u odnosu na normalno uhranjene osobe ($57,1\%$ vs. $34,1\%$; $p=0,058$) i u odnosu na osobe s $BMI \geq 25$ kg/m^2 ($13,7\%$ vs. $0,0\%$; $p=0,045$). Ispitanici koji su imali 2 ili 3 atopijske bolesti su imali značajno niže vrijednosti BMI-a u usporedbi s ispitanicima koji su imali samo jednu atopijsku bolest (medijan $20,4$ kg/m^2 vs. medijan $21,7$ kg/m^2 ; $p<0,001$).

Literaturni podaci o povezanosti atopije i atopijskih bolesti s BMI su raznoliki. Povećana učestalost atopije i atopijskih bolesti u zadnjih nekoliko godina je istodobno praćena s povećanom prevalencijom pretilosti.^{129,345,369,370} U SAD-u među adolescentima koji pohađaju srednju školu je značajno veći broj učenika s astmom imalo povišenu tjelesnu masu (OR=1,4; 95%CI 1,1-1,6) (OR=1,3; 95%CI 1,1- 1,5).³⁵⁵ U studiji provedenoj među adolescentima u Koreji objavljeno je da prekomjerna tjelesna težina predstavlja nezavisni čimbenik rizika za atopiju (OR=1,49; 95% CI 1,06-2,10).³⁷⁰ Učestalost atopije je bila značajno veća kod osoba s prekomjernom tjelesnom masom nego kod normalno uhranjenih ($61,5\%$ vs. $49,2\%$; $p=0,002$), pogotovo kod dječaka ($65,0\%$ vs. $52,8\%$, $p=0,005$). S druge strane, sukladno ovoj studiji, istraživanje provedeno u Poljskoj nije našlo povezanost atopije s BMI.¹³³ U istraživanju u Koreji su osobe s prekomjernom tjelesnom masom imale učestalije simptome astme ($11,5\%$ vs. $6,3\%$; $p=0,02$) nego normalno uhranjeni, što je isto bilo izraženije kod muških

adolescenata.³⁷⁰ U trećoj fazi ISAAC-ovog istraživanja među adolescentima od 13-14 godina nađen je povećan rizik od simptoma astme i dermatitisa ako su ispitanici imali prekomjernu tjelesnu masu (astma- OR=1,15;95%CI 1,08-1,22; dermatitis- OR=1,16; 95%CI 1,07-1,24) ili ako su bili pretili (astma- OR=1,29;95%CI 1,14-1,46; dermatitis- OR=1,42;95%CI 1,23-1,64).¹²⁹ U istoj studiji povezanost BMI i simptoma rinitisa nije nađena. Povećan rizik od simptoma dermatitisa kod pretilih nađena je samo među muškim ispitanicima (p=0,011). Za razliku od ove studije, u ISAAC-ovoj studiji je pothranjenost bila povezana sa smanjenim rizikom od simptoma dermatitisa među adolescentima (OR=0,89; 95%CI 0,82-0,97) čime su potvrdili linearnu povezanost BMI-a i simptoma dermatitisa.¹²⁹ Među Finskim muškim studentima od 18-25 godina rizik od astme se povećavao linearno s povišenjem BMI.¹³⁰ U usporedbi sa studentima koji su imali BMI<20 kg/m², rizik za astmu kod muškaraca je bio veći 1,98 puta (95%CI 1,11-3,52) u kategoriji BMI-a od 20,0-22,4 kg/m², 1,90 puta (95%CI 1,05-3,41) kod BMI 22,5-24,9 kg/m² i 3,5 puta (95%CI 1,63-7,64) kod BMI≥27,5 kg/m². Studentice s prekomjernom tjelesnom težinom i pretile su imale 2 puta veći rizik od astme (BMI=25,0-27,4 –OR=1,86; 95%CI 1,10–3,14;BMI ≥27,5- OR=2,08: 95%CI 1,05–4,15). Rizik od atopijskog rinokonjunktivitisa bio je značajno povećan kod ženskih ispitanika s prekomjernom tjelesnom masom i pretilima (BMI=25,0-27,4 –OR=1,47; 95%CI 1,11–1,95; BMI ≥27,5- OR=1,47 95%CI 1,00–2,15) . Značajno veći rizik od AD nađen je kod studentica koje su imale BMI od 20,0-22,4 (OR=1,21; 95%CI 1,05–1,40) i BMI 25,0–2,4 (OR=1,41; 95% CI 1,06–1,88).¹³⁰ U meta-analizi koja je proučavala povezanost BMI-a s kroničnim bolestima nađeno je da prekomjerna tjelesna masa kod odraslih muškaraca povećava rizik od astme 1,2 puta (95%CI 1,08-1,33), a kod pretilih 1,43 puta (95%CI 1,14-1,79).¹²⁶ Kod žena s prekomjernom tjelesnom masom rizik za astmu je bio 1,25 (95%CI 1,05-1,49) te 1,78 (95% CI 1,36-2,32) kod pretilih žena.¹²⁶ Neke studije navode da povezanost povećane tjelesne mase i astme postoji samo kod ženske populacije što se objašnjava većim udjelom masnog tkiva kod žena u odnosu na muškarce i utjecajem ženskih spolnih hormona (estrogena) na izlučivanje citokina koji podupiru T_H2 imunološki odgovor.^{125,345} Uz to, objavljeno je da pretile adolescentice s astmom teže kontroliraju bolest, odnosno imaju češće egzacerbacije i dugotrajnije simptome nego muški adolescenti.³⁷¹ Smatra se da je češći nastanak atopijskih bolesti kod pretilih osoba povezan s disbalansom adipokina, bioaktivnih molekula koje se izlučuju iz masnog tkiva.¹²⁵ Nedavno su opisane značajno više razine leptina i značajno manje razine adiponektina kod osoba s rinitisom u usporedbi s kontrolama, koje koreliraju s težinom kliničke slike.³⁷ Uz to, visoke razine leptina i niske razine adipokina su bile povezane s

bronhospazmom induciranim tjelesnim opterećenjem kod djece, a visoke razine adiponektina su bile povezane s boljom kontrolom kliničke slike astme kod muških adolescenata. S druge strane, studija provedena među odraslom populacijom nije našla povezanost razina adipokina s astmom.³⁷ Uočeno je da pretili ispitanici imaju povišene razine LTE₄ u usporedbi sa zdravim ispitanicima te su razine LTE₄ pozitivno korelirale s razinama leptina i negativno korelirale s razinama adiponektina.³⁷² Uz to, u ekperimentalnoj studiji je objavljeno da visoke koncentracije leptina posredno i neposredno induciraju kemotaksiju eozinofila, glavnih aktera alergijskih bolesti i T_H2 imunološkog odgovora.³⁷³

Sukladno opažanjima ove studije, u nekoliko drugih studija je nađeno da pothranjenost povećava rizik od simptoma atopijskih bolesti i to specifično astme.^{131,374,375} Međutim, ista ta istraživanja su također objavila povezanost povećanih vrijednosti BMI-a s astmom što upućuje da bi ekstremne vrijednosti BMI-a imale nepovoljan utjecaj na zdravlje i bile rizičan čimbenik za atopijske bolesti, osobito astmu.^{131,374,375} U presječnoj studiji provedenoj u SAD-u nađeno je među muškom djecom u dobi od 2-11 godina da su prekomjerna tjelesna masa i pothranjenost čimbenici rizika za prisutnost simptoma astme (prekomjerna tjelesna masa-OR=2,4; 95%CI, 1,4-4,3) (pothranjenost – OR=2,9; 95%CI 1,1-7,7).³⁷⁵ Među ispitanicima navedene studije, astma je bila prisutna kod 36,4% pothranjenih dječaka, 19,1% normalo uhranjenih dječaka i 34,8% dječaka s prekomjernom tjelesnom masom. S druge strane, među djevojčicama se prevalencija astme linearno povećavala s porastom BMI.³⁷⁵ U drugoj studiji provedenoj u SAD-u, objavljena je visoka učestalost astme među pothranjenom djecom od 13,8% dok je prevalencija djece s prekomjernom težinom i astmom bila 6,2%.³⁷⁴ Povezanost simptoma rinitisa i dermatitisa s BMI-om dosad nije nađena među pothranjenim osobama, već samo među osobama s prekomjernom tjelesnom masom i pretilima.^{129,376} S druge strane, pojedine studije nisu našle povezanost BMI-a s atopijskim bolestima dišnog sustav i kože.^{131,133,135}

Rezultati ovog istraživanja potvrđuju rezultate dosadašnjih studija koje su uočile da je povećanje BMI-a povezano s višim vrijednostima parametara spirometrije FEV₁ i FVC te smanjenim vrijednostima FEV₁/FVC kod neastmatičara i astmatičara.^{371,377,378} Među studentima su nađene značajno niže vrijednosti parametara spirometrije FVC i FEV₁ kod pothranjenih ispitanika u usporedbi s normalno uhranjenim ispitanicima (FVC%- srednja vrijednost 92,8±10,7% vs. 100,2±11,3%, p<0,001; FEV₁% -srednja vrijednost 96,0±9,6% vs. 101,3±12,0%, p=0,002) i ispitanicima s BMI≥25 kg/m² (FVC%- srednja vrijednost 92,8±10,7% vs. 106,3±11,0%, p<0,001; FEV₁% -srednja vrijednost 96,0±9,6% vs.

104,9±11,8%, p=0,002). Skupina ispitanika s prekomjernom tjelesnom masom i pretilima je imala značajno više vrijednosti FVC-a u odnosu na ispitanike s normalnom tjelesnom masom (srednja vrijednost 106,3±11,0% vs. 100,2±11,3%, p<0,001) te granično više vrijednosti FEV₁ (srednja vrijednost 104,9±11,8% vs. 101,3±12,0%, p=0,053). Učestalost pozitivnog BT se statistički značajno razlikovala među pothranjenim ispitanicima i ispitanicima s BMI≥25 (31,5% vs. 41,7%; p=0,036), međutim u modelu multiple linearne regresije povezanost BT i BMI-a nije potvrđena.

Prema tome, iako u ovom istraživanju tjelesna uhranjenost nije utjecala na pojavu atopije, tjelesna masa pokazala se kao čimbenik koji može modulirati njenu kliničku ekspresiju, sa češćom i ozbiljnijom pojavom dišnih i kožnih simptoma u slabije uhranjenih osoba koje su imale i značajno niže spirometrijske parametre. Navedeno ukazuje na protektivnu ulogu bolje tjelesne uhranjenosti, što je osobito važno napomenuti za žene, s obzirom da su one češće pothranjene. S druge strane, ovaj efekt može se tumačiti i s primarnim smanjenjem apetita u osobe sa jače izraženim simptomima i posljedičnim smanjenjem tjelesne mase. Riziknost prekomjerne tjelesne mase i pretilosti za pojavu atopije i atopijskih bolesti, koju potvrđuje većina studija, nije nađena u ovoj studiji. Ovo se može objasniti s time da je u studiju uvršteno vrlo malo pretilih osoba, a povišen BMI kod velikog broja ispitanika bio je odraz povećane mišićne mase, te se utjecaj masnog tkiva na razvoj atopijskih bolesti nije mogao ispoljiti.

6.5.7. Prehrana

6.5.7.1. Ponovljivost prehrambenog upitnika

Spearmanov koeficijent korelacije rangira se najčešće u tri kategorije, gdje vrijednosti manje od 0,50 predstavljaju nisku korelaciju, vrijednosti između 0,50 i 0,70 umjerenu korelaciju te iznad 0,70 visoku korelaciju varijabli.³⁷⁹ Vrijednost prosječnog koeficijenta Spearmanove korelacije u analizi ponovljivosti FFQ-a u ovoj studiji iznosio je 0,60±0,10 s minimalnom vrijednosti od 0,37 za agrume i maksimalnom vrijednosti od 0,77 za proizvode od soje. Ovi koeficijenti korelacije usporedivi su sa prijašnjim istraživanjima ponovljivosti FFQ-a među djecom, adolescentima i odraslima. U studiji Vereencker i Maes (2003),³⁸⁰ ispitanici su bili mlađi adolescenti u dobi od 13 do 14 godina, a period između dva upitnika bio je dva tjedna. Spearmanovi koeficijenti za učestalost konzumiranja namirnica kretali su se od 0,57 za čips do 0,78 za crni kruh.³⁸⁰ Procjenom reproducibilnosti FFQ-a koji je upotrebljen u radu o nutritivnim vrijednostima obroka, prehrambenim navikama i nutritivnom statusu studenata u Hrvatskoj, nađeni su koeficijenti korelacije od 0,3 za učestalost konzumiranja ribe do 0,8 za

učestalost konzumiranja integralnih proizvoda.¹⁹⁵ Nedavno je u Kini na odraslim ispitanicima izrađen FFQ kako bi se istražila povezanost načina prehrane s kroničnim bolestima. FFQ je bio dva puta ispunjen u razmaku od devet mjeseci, a raspon vrijednosti koeficijenata Spearmanove korelacije bio je od 0,23 za ukiseljeno povrće do 0,61 za voće.³⁸¹ Istraživanje provedeno u Njemačkoj o prehranbenim navikama djece, procijenilo je reproducibilnost FFQ-a kojeg su ispunjavali roditelji. Vrijednosti koeficijenata Spearmanove korelacije bile su najniže za bezalkoholna pića ($\rho = 0,32$) i najviše za zaslađeno mlijeko ($\rho = 0,76$).³⁸² U FFQ-u koji se koristio u studiji o povezanosti prehrane i astme, Spearmanova korelacija za reproducibilnost se kretala od 0,40 za začine i umake do 0,74 za masnoće koje se koriste pri kuhanju.^{383,384}

Kappa statistika pokazala je umjereno slaganje ponovljenih FFQ-a za tjednu učestalost. Prosječni ponderirani Cohenov κ koeficijent iznosio je $0,59 \pm 0,09$ (raspon 0,39-0,77). Ponderirane κ vrijednosti iznad 0,80 pokazuju vrlo dobro slaganje varijabli; od 0,60 do 0,80 dobro slaganje; od 0,40 do 0,60 umjereno slaganje; od 0,20 do 0,40 prihvatljivo slaganje te ispod 0,20 loše slaganje.³⁸⁵ Većina namirnica među ispitanicima su se dobro slagale ili su imale umjereno slaganje. Visoka podudarnost (κ koeficijent $> 0,70$) tjedne učestalosti namirnica nađena je za unos svježeg sira ($\kappa = 0,73$), mlijeka ($\kappa = 0,71$), maslinovog ulja ($\kappa = 0,72$), gaziranih pića ($\kappa = 0,72$) i brze hrane ($\kappa = 0,71$), a podudarnost manja od 0,40 nađena je samo za unos agruma ($\kappa = 0,39$). Ovi rezultati ponovljivosti FFQ-a usporedivi su sa rezultatima drugih studija. U istraživanju u kojem su sudjelovali adolescenti, ponderirane κ vrijednosti kretale su se od 0,43 za mliječne proizvode do 0,66 za bijeli i crni kruh.³⁸⁰ U Brazilu na populaciji adolescenata proveden je FFQ u razmaku od 90 dana u svrhu utvrđivanja ponovljivosti, te su dobivene κ vrijednosti od 0,25 za namirnice grupirane u ulja do 0,42 za zelene namirnice i namirnice grupirane u rižu.²⁰⁰ Vrijednosti Cohenovog κ koeficijenta pratile su vrijednosti koeficijenta Spearmanove korelacije u istraživanju provedenom u Njemačkoj o prehranbenim navikama djece, s rasponom od 0,23 za bezalkoholna pića do 0,68 za zaslađeno mlijeko.³⁸² U ovom istraživanju, najbolju ponovljivost imale su namirnice koje se skoro svakodnevno jedu i namirnice koje se jako rijetko jedu, dok je teže procijeniti unos namirnica koje se jedu ponekad, a teže je i van sezone procijeniti unos sezonskih namirnica.³⁸⁶

Treba se napomenuti da sama metodologija koja je korištena za procijenu prehranbenih navika ne daje precizne podatke već samo okvirno prikazuje obrazac prehrane u studentskoj populaciji. Glavna karakteristika FFQ-a je da procjenjuje relativan, a ne apsolutan unos, tj.

služi za *screening* procjene unosa namirnica, mikro i makronutrijenata u ispitivanoj skupini s ciljem svrstavanja ispitanika u razrede adekvatnog odnosno neadekvatnog dijetalnog unosa. FFQ-om se u kratkom vremenu i s malo financijskih sredstava može dobiti velika količina podataka o dijetalnom unosu. Stoga je unazad nekoliko desetljeća primjena FFQ-u postala jedna od glavnih znanstvenih metoda u prehranbenoj epidemiologiji i studijama koje proučavaju utjecaj prehrane na zdravlje.^{387,388} Semikvantitativni FFQ daje podatke o učestalosti konzumiranja unaprijed određene količine neke namirnice. Preciznije određivanje konzumacije namirnica dobilo bi se primjenom kvantitativnog FFQ-a koji uz učestalost konzumiranja sadrži i različite veličine porcija iz čega se može procijeniti i relativan unos mikro i makronutrijenata.³⁸⁸ Međutim, postoje i preciznije metode za mjereje unosa prehranbenih tvari poput 24-satnog prisjećanja, vođenja dnevnika prehrane, provođenje duplikatne dijeta ili mjerenja biomarkera prehrane u krvi ili urinu.³⁸⁹ Za potrebe ovog istraživanja dizajniran je poseban semikvantitativni FFQ kako bi se procijenila konzumacija prehranbenih proizvoda za koje se smatra da bi mogli biti povezani s atopijom i atopijskim poremećajima.¹⁴¹ Kod upitnika je procijenjena ponovljivost te je nađeno umjereno slaganje prvog i ponovljenog FFQ-a. Međutim, nije procijenjena valjanost FFQ-a usporedbom s drugim metodama procjene unosa namirnica odnosno mikronutrijenata ili makronutrijenata. U dosadašnjim istraživanjima koje su proučavale povezanost prehrane s atopijskim bolestima valjanost FFQ-a je procijenjivana korištenjem duplikatne dijeta kroz 7 dana,³⁹⁰ vođenjem trodnevnog dnevnika prehrane i provođenje 24-satnog prisjećanja četiri puta te provođenje jednodnevnog dnevnika prehrane svaki mjesec kroz godinu dana kako bi se procijenio učinak sezonske varijacije unosa namirnica na valjanost FFQ-a,³⁹¹ provođenjem 24-satnog prisjećanja 12 puta,^{384,392} uspoređivanjem energetskeg unosa i unosa proteina nakon provedbe duplikatne dijeta i mjerenjem ekskrecije kalija (prosječnu dnevnu ekskreciju 4 različita dana unutar jedne godine).^{393,394} Za razliku od navedenih istraživanja, u ovom istraživanju se rezultati o povezanosti prehrane i atopijskih poremećaja ne mogu sa sigurnošću interpretirati, već se okvirno prikazuju rizični ili protektivni učinci istraživanih namirnica na učestalost atopije i atopijskih bolesti. S druge strane, do sada razočaravajući ishod liječenja suplementacijom pojedinačnim antioksidansima u kliničkim interventnim istraživanjima se pokušava objasniti pretpostavkom da zaštitni učinak antioksidansa proizlazi iz kombinacije tih tvari u samoj prehrani, stoga bi dodatak jednog određenog antioksidansa bio besmislen. Tome u prilog govori i studija u kojoj je objavljeno da suplementacija kombinacijom antioksidativnih i protuupalnih tvari poboljšava antioksidativni status, imunološku

reaktivnost, plućnu funkciju i poboljšava kvalitetu života kod bolesnika s astmom.¹⁶⁹ Uz to, u zaključcima mnogih istraživanja o povezanosti prehrambenih tvari i atopijskih bolesti se savjetuje da se epidemiološka i intervencijska istraživanja više baziraju na unosu prehrambenih namirnica ili grupa namirnica, nego na unosu pojedinog nutrijenta, što je primijenjeno u ovom istraživanju. Tako bi se rasvijetlilo u kojoj mjeri i na koji način prehrana može utjecati na razvoj atopijskih bolesti s ciljem provođenja javnozdravstvenih intervencija u liječenju i sprečavanju tih poremećaja.^{136,141}

6.5.7.2. Prehrana i atopijske bolesti

U cjelokupnom uzorku muški ispitanici su općenito konzumirali više prehrambenih namirnica iz provedenog FFQ-a nego ženski ispitanici, što je bilo i za očekivati s obzirom da muškarci općenito imaju potrebu za većim energetske unosom.³⁹⁵ U cjelokupnom uzorku najčešće se konzumiralo mlijeko, suncokretovo ulje, krumpir, svježe lisnato povrće, agrumi i koštuničavo voće, a rijetko su se konzumirali proizvodi od soje, iznutrice, morski plodovi (školjke, škampi, rakovi i lignje), suho voće, crna čokolada te zeleni i bijeli čaj. Sličan obrazac konzumacije prehrambenih namirnica nađen je u drugim istraživanjima o povezanosti prehrane i atopijskih bolesti^{142,197,198} te u istraživanju provedenom u Hrvatskoj koje je procijenjivalo unos nutritivnih vrijednosti i nutritivnog statusa u studentskoj populaciji.¹⁹⁵ Crno i bijelo vino se među studentima rijetko konzumiralo što je u skladu s uočenim trendom u svijetu da se vina počinju češće konzumirati nakon 25. godine života.³⁹⁶ Razlike u konzumaciji istraživanih namirnica između ispitanika iz urbane i ruralne sredine razlikovala se samo za proizvode od integralnog brašna i maslinovo ulje. Ova pojava je vjerojatno odraz bolje educiranosti urbanog stanovništva o zdravoj prehrani koja uključuje ove namirnice, te bolje dostupnosti ovih namirnica u gradovima (na primjer maslinovog ulja u kontinentalnom području).

Maslinovo ulje i proizvode od soje češće su konzumirale osobe s atopijom, tj. osobe s pozitivnim SPT-om na barem jedan testirani inhalacijski alergen, a ova povezanost potvrđena je i u modelima multiple logističke regresije. Ova povezanost se može tumačiti s pretpostavkom da atopičari posvećuju više pažnje zdravoj prehrani te više konzumiraju proizvode od soje i maslinovo ulje jer su te namirnice bogate protuupalnim i antioksidativnim tvarima. No, soja sadrži poznate nutritivne alergene te je prema nedavno objavljenom preglednom članku oko 0,3% opće populacije preosjetljivo na alergene soje.³⁹⁷ Kako istraživana populacija nije bila testirana na alergene soje, ne mogu se donositi zaključci o konzumiranju proizvoda od soje kao nezavisnom čimbeniku rizika za pojavu senzibilizacije

na alergene soje u atopičara. Treba napomenuti i da je u studiji sudjelovao mali broj ispitanika (7%) koji su konzumirali proizvode od soje barem 1x tjedno, što također otežava interpretaciju rezultata o povezanosti konzumacije soje i atopije. Dosadašnja epidemiološka, ali i eksperimentalna istraživanja o povezanosti konzumacije soje i atopijskih poremećaja objavila su nekonzistentne rezultate. U presječnoj studiji provedenoj u Australiji konzumacija tekućih pripravaka soje bila je povezana s povećanom prevalencijom astme kod mladih odraslih (OR=1,69; 95%CI 1,04-2,77),³⁹³ a slično je uočeno u studiji provedenoj u općoj populaciji u Japanu.³⁹⁸ Miyake i sur. (2005)³⁹⁹ su objavili da je veći unos soje povezan s manjom prevalencijom AR među trudnicama u Japanu, dok u kohorti opće populacije u Japanu nije nađena povezanost unosa soje i peludne hunjavice uzrokovane peludom cedrovine.³⁹⁸ Soja je bogat izvor enzimatskog antioksidansa Mn i neenzimatskih antioksidansa izoflavona.¹⁴¹ Mangan je kofaktor antioksidativnog enzima Mn-SOD te nedostatak navedenog kofaktora smanjuje aktivnost Mn-SOD.¹⁴¹ Protektivni učinak Mn kod atopijskih bolesti potkrijepljuje istraživanje u kojoj su objavljene niže vrijednosti Mn u krvi kod astmatičara u usporedbi sa zdravim osobama.⁴⁰⁰ Izoflavoni su fitoestrogeni koji prema eksperimentalnim studijama imaju imunomodulatorna svojstva te mogu suprimirati staničnu i humoralno posredovanu imunost.^{190,191,192} Kontroverzni su rezultati eksperimentalnih istraživanja o utjecaju izoflavona genisteina na proizvodnju citokina uključenih u T_H2 imunološki odgovor. Nedavno objavljena eksperimentalna studija ukazuje da genistein suprimira proizvodnju IL₄ i IL₅⁴⁰¹ dok druge studije ukazuju da genistein potiče proizvodnju citokina T_H2 imunološkog odgovora.¹⁹² U kliničkim studijama je objavljeno da veći unos proizvoda od soje i suplementacija sojinim izoflavonima poboljšava plućnu funkciju među astmatičarima te povoljno djeluje na kliničku sliku astme.^{402,403} Navedeno potkrijepljuju eksperimentalni dokazi koji ukazuju da suplementacija izoflavonom genisteinom među astmatičarima suprimira proizvodnju LTC₄ iz eozinofila i smanjuje eozinofilnu upalu dišnih puteva.⁴⁰³ Poznato je da maslinovo ulje ima povoljan učinak na zdravlje i sprečava nastanak kroničnih bolesti. Maslinovo ulje čini sastavni dio mediteranske prehrane koja je prema brojnim epidemiološkim studijama povezana sa smanjenim rizikom od atopije i atopijskih bolesti.¹³⁶ Kvaliteti maslinovog ulja doprinose brojni antioksidansi u obliku fenola, polifenola i skvalena. Uz to, u maslinovom ulju je od NMK najzastupljenija oleinska kiselina, jednostruko nezasićena ω-9 masna kiselina koja zbog molekularne stabilnosti teško oksidira i time pridodaje antioksidativnom svojstvu maslinovog ulja.⁴⁰⁴ Maslinovo ulje ima i protuupalna svojstva jer sadrži relativno povoljan omjer ω-6:ω-3 NMK.⁴⁰⁵ Povezanost učestalosti

konzumiranja maslinovog ulja s atopijom u ovom istraživanju je najvjerojatnije odraz veće pažnje koju atopičari pridaju zdravoj prehrani u odnosu na neatopičare.

Prisutnost barem jedne atopijske bolesti bila je češća kod osoba koje su navele da češće jedu iznutrice i crnu čokoladu, a rjeđa kod osoba koje češće jedu jabuke i agrume. Ove povezanosti su jasno potvrđene u modelima multiple logističke regresije, tj. iznutrice i crna čokolada su utvrđene kao nezavisni rizični čimbenici, a jabuke i agrumi kao nezavisni protektivni čimbenici za pojavu atopijskih bolesti. Pri analizi prema pojedinim atopijskim bolestima navedene povezanosti potvrđene su za konzumaciju jabuka i AA, te za iznutrice i AR (Tablica 33). Za iznutrice, crnu čokoladu, jabuke i agrume nije uvrđena povezanost sa markerima atopije.

Općenito je mali broj studenata naveo da jede iznutrice jednom ili više puta tjedno (6%), međutim, ispitanici s atopijskim bolestima su značajno učestalije jeli iznutrice nego ispitanici bez atopijskih bolesti ($p=0,016$). Uz to, s porastom učestalosti konzumacije iznutrica, rizik od prisutnosti atopijskih bolesti se značajno povećavao (1x tj. – OR=3,19; 95% CI 1,27-8,02; $\geq 2-4$ x tj. – OR=13,01; 95% CI 1,23-128,43). Konzumacija iznutrica nije bila povezana s markerima atopije, stoga se može zaključiti da iznutrice povećavaju vjerojatnost za ekspresiju simptoma atopijskih bolesti i to naročito simptoma AR. Iznutrice su bogat izvor enzimatskih antioksidansa Zn i Se, međutim isto tako sadrže i visoke koncentracije tvari s oksidativnim potencijalom poput Fe,² rezidua lijekova, pesticida i umjetnih gnojiva⁴⁰⁶ te teških metala.⁴⁰⁷ Uz to, iznutrice sadrže i visoki omjer ω -6: ω -3 NMK što može imati nepovoljan učinak na zdravlje.⁴⁰⁸ Omega-6 i ω -3 NMK, integriraju se u fosfolipidne stanične membrane te se mogu raznim metaboličkim putevima konvertirati u metabolite s oprečnim upalnim potencijalom. Najučestalija ω -6 NMK u prehrani je linolna kiselina, a krajnji metabolit enzimske razgradnje linolne kiseline su biološki visoko aktivne upalne molekule, LT₄ i PGE₂.¹⁴¹ U patofiziologiji atopijskih bolesti LT₄ povećava vaskularnu permeabilnost, inducira kemotaksiju leukocita, ubrzava sintezu ROS-a i raznih citokina te tako potiče bronhokonstrikciju i sekreciju mukoze.¹⁴¹ Uočeno je da specifični prostaglandin PGE₂ kao proupalni medijator može poticati T_H2 fenotip.¹⁴¹ PGE₂ inducira aktivnost proupalnog enzima ciklooksigenaze-2 i proizvodnju proupalnog citokina IL₆.¹⁴¹ Međutim, postoje i oprečni dokazi o učinku PGE₂ kao medijatora s protuupalnim i bronhodilatatornim svojstvima.¹⁴¹ Najčešća ω -3 NMK u prehrani je α -linolenska kiselina koja se istim enzimima kao i linolna kiselina konvertira u metabolite s niskom biološkom aktivnosti, PGE₃ i LT₅. Leukotrien 5 ima 10-100 puta manji potencijal za kemotaksiju i 2 puta manji potencijal za bronhokonstrikciju u

odnosu na LT₄. Uz to, PGE₃ puno manje potiče ekspresiju ciklooksigenaze-2 i sekreciju IL₆ u odnosu na PGE₂.¹⁴¹ Navedenim mehanizmom ω-3 NMK kompetitivno inhibira proizvodnju visokoupalnih metabolita ω-6 NMK.¹⁴¹ Protuupalno djelovanje ω-3 NMK očituje se i u inhibiciji proupalnog transkripcijskog čimbenika NFκB.¹⁴¹ Eksperimentalne i kliničke studije su potvrdile navedena svojstva NMK i upućuju da su razine IgE u krvi u pozitivnoj korelaciji s povišenim razinama unosa ω-6 NMK, te obrnuto proporcionalne s razinama metabolita ω-3 NMK u krvi.¹⁴¹ Mnoge epidemiološke studije, uglavnom presječne i „case-control“ studije opisuju pozitivnu povezanost visokog unosa ω-6 NMK i sniženog unosa ω-3 NMK s prevalencijom, incidencijom i težinom astme i alergijskog rinitisa kod odraslih i kod djece.^{141,302,409} S druge strane, objavljene su studije koje nisu potvrdile protektivni učinak unosa ω-3 NMK u nastanku atopijskih bolesti,¹⁴¹ štoviše, ukazala su da može biti rizičan čimbenik za nastanak AD i simptome astme.¹³⁶ Prema objavljenoj meta-analizi, nije dokazan smanjeni rizik od nastanka atopije i atopijskih bolesti pri suplementaciji ω-3 NMK,⁴¹⁰ a nekolicina intervencijskih kliničkih studija nisu ukazala na djelotvornost suplementacija ω-3 NMK kod atopijskih poremećaja.¹⁴¹ Međutim, pojedine intervencijske studije objavile su kliničku djelotvornost suplementacije ω-3 NMK kod astmatičara. Tako studije pokazuju da kod astmatičara suplementacija s ω-3 NMK poboljšava plućnu funkciju, smanjuje bronhalnu hiperreaktivnost, smanjuje koncentraciju upalnih markera dišnih puteva u izdahu i smanjuje učestalosti dnevnog sopljenja.¹⁴¹ S obzirom na oprečne rezultate istraživanja o suplementaciji ω-3 NMK nagađa se da bi podložnost pozitivnom utjecaju ω-3 NMK mogla biti genetski uvjetovana.¹⁵⁰ U prilog utjecaju genetske podloge pojedinca na povezanost atopijskih bolesti i unosa NMK ukazuje istraživanje u kojem je objavljeno da bi određena varijanta gena za enzim desaturazu masnih kiselina, bila rizična za nastanak astme kod osoba koje su kroz prehranu unosile veću količinu namirnica bogatih ω-6 NMK.⁴¹¹

Jabuke i agrumi su bogati izvor neenzimatskih antioksidansa kao što su vitamin C, vitamina A i flavonoidi. Uz to, agrumi sadrže magnezij i bakar, elemente s protuupalnim i bronhodilatatornim te antioksidativnim potencijalom.¹⁴¹ Smatra se da magnezij ima protuupalna i bronhodilatatorna svojstva,¹⁴¹ a u populacijskim studijama postoje dokazi o protektivnoj ulozi magnezija kod astme¹⁴⁴ i atopijske senzibilizacije.⁴¹² Kontroverzan je učinak Cu kod atopijskih poremećaja jer je objavljeno da osobe s AD imaju niže razine Cu u usporedbi sa zdravim osobama,¹⁷⁰ dok na alergogeni potencijal bakra ukazuju studije u kojoj su nađene više razine Cu među osoba s AR¹⁶⁸ i astmom.¹⁶⁹ Veliki broj eksperimentalnih i epidemioloških studija je na temelju FFQ-a ili izmjerenih koncentracija neenzimatskih

antioksidansa u serumu ukazao na protektivno djelovanje jabuka i agruma, odnosno antioksidativnih tvari na incidenciju i učestalost atopije i atopijskih bolesti te na poboljšanje plućne funkcije i kliničke slike atopijskih poremećaja.^{136,141,158} U nekoliko epidemioloških istraživanja je nađeno da unos voća općenito djeluje protektivno na simptome atopijskih bolesti, ali ne i na atopiju. U drugoj fazi ISAAC-ove studije provedene među školskom djecom od 8-12 godina u 20 zemalja svijeta nađen je protektivni utjecaj konzumacije voća više od 1x tjedno na simptome astme (sipljenje) unazad godinu dana (1-2x tjedno- OR=0,84, 95%CI 0,71- 0,99; $\geq 3x$ tj.- OR=0,79; 95%CI 0,68-0,91),⁴¹³ ali kao i u ovom istraživanju nije nađena povezanost konzumacije voća i pozitivnog SPT-a (OR=0,95; 95%CI 0,81-1,10). U trećoj fazi ISAAC-ovog istraživanja provedenom u Španjolskoj među školskom djecom od 6-7 godina veći unos voća bio je povezan sa smanjenim rizikom od simptoma rinokunjuktivitisa (1-2x tjedno- OR=0,76; 95%CI 0,60-0,97; $\geq 3x$ tjedno- OR=0,71; 95%CI 0,57-0,88),¹⁹⁸ ali nije nađena povezanost učestalosti unosa voća sa simptomima astme¹⁹⁸ i AD.¹⁹⁷ U presječnoj studiji provedenoj u Australiji među mladim odraslim osobama visoki unos jabuka i krušaka bio je povezan sa smanjenim rizikom od astme (OR=0,83; 95%CI 0,71-0,98).³⁹³ U populacijskoj studiji provedenoj kod ispitanika od 16-50 godina nađena je inverzna povezanost konzumacije jabuka i astme (OR=0,89, 95%CI 0,82-0,97).³⁹⁰ Forastiere i sur. (2000)⁴¹⁴ su uočili da konzumacija voća bogatog vitaminom C poput citrusa ili kivija 1-2 puta tjedno ili više smanjuje rizik od simptoma astme i rinitisa u djetinjstvu, a što se češće navedeno voće konzumiralo protektivni učinak je bio veći. Konzumacija citrusa ili kivija je bio nezavisni protektivni čimbenik za sipljenje unazad 12 mjeseci (1-2x tj.- OR=0,75; 95%CI 0,63-0,89; 3-4x tj.- OR=0,76; 95%CI 0,65-0,89; 5-7x tj.- OR=0,66; 95%CI 0,55 – 0,78), dispneju sa sipljenjem (1-2x tj.- OR=0,73; 95%CI 0,60-0,90; 3-4x tj.- OR=0,75; 95%CI 0,62-0,91; 5-7x tj.- OR=0,68; 95%CI 0,56 – 0,84) i rinitis (1-2x tj.- OR=0,85; 95%CI 0,74-0,96; 3-4x tj.-OR=0,79; 95%CI 0,70-0,90; 5-7x tj.- OR=0,72; 95%CI 0,63-0,83). Kod ispitanika koji su sudjelovali u studiji praćenja, konzumacija citrusa i kivija potvrđena je kao nezavisni protektivni čimbenik za sve navedene simptome osim rinitisa.⁴¹⁴ U ovom istraživanju, studenti koji su učestalije konzumirali agrume su imali 60-80% manje izgleda od ekspresije atopijskih bolesti u odnosu na ispitanike koji su rijetko jeli agrume. Protektivna uloga citrusa objašnjava se mogućnošću vitamina C da štiti od oksidativnog oštećenja dišnih puteva.^{136,141} Većina populacijskih studija (presječne i „case-control“ studije) koje su istraživale povezanost unosa vitamina C ili razina askorbinske kiseline u krvi s parametrima respiratorne funkcije ili simptoma atopijskih bolesti pokazale su povoljan učinak vitamina C

na učestalost i težinu kliničke slike astme, međutim, u pojedinim prospektivnim studijama protektivan učinak vitamina C na pojavnost astme nije utvrđen.¹⁴¹ Objavljeno je da su koncentracije vitamina C u leukocitima i plazmi značajno niže kod osoba s astmom i AD u usporedbi sa zdravim ispitanicima.^{163,415} S druge strane u ISAAC-ovoj studiji provedenoj u Koreji kod predškolske djece nije nađena povezanost AD s razinama vitamina C u plazmi.⁴¹⁶ Među intervencijskim kliničkim istraživanjima djelotvoran učinak suplementacije vitaminom C kod astmatičara u većini slučajeva nije uočen,^{141,417} ali objavljena su istraživanja koje ukazuju da dodatak askrobinske kiseline u prehrani astmatičara smanjuje hiperreaktivnost bronha te ublažava kliničku sliku astme i AR.¹⁴¹

Postoje dokazi da flavonoidi imaju protektivnu ulogu u pojavnosti i učestalosti astme⁴¹⁸ i povoljan učinak na kliničku sliku AR.⁴¹⁹ Epidemiološke studije su pokazale da visoki unos jabuka i krušaka smanjuje rizik od astme te da postoji inverzna povezanost crnog vina s težinom kliničke slike astme.^{390,393} Zaštitni učinak jabuka, krušaka i crnog vina u pojedinim istraživanjima pripisuje se flavonoidima koji se u obilju nalaze u navedenim proizvodima.^{390,393,420,421} U ovoj studiji nije nađena povezanost atopijskih bolesti s konzumacijom krušaka i crnog vina, no navedeni proizvodi su se relativno rijetko konzumirali među studentima te se teza o njihovom povoljnom učinku ne može odbaciti. Treba uzeti u obzir da bi protektivan učinak svježeg voća nađen u ovoj studiji kao i drugim epidemiološkim studijama zapravo bio ishod kombiniranog zaštitnog učinka raznih antioksidativnih tvari koje se nalaze u voću.³⁹⁰ Unatoč tome što rezultati u ovoj studiji kao i u drugim studijama ukazuju da unos voća bogatog vitaminima i flavonoidima djeluje protektivno na atopiju i atopijske bolesti, protektivan utjecaj jabuka se uvijek mora uzeti s rezervom. Naime, proteini jabuke imaju homolognu strukturu s alergenima peludi breze te osobe preosjetljive na pelud breze mogu razviti oralni alergijski sindrom (OAS) radi čega će rjeđe konzumirati navedene namirnice. OAS je IgE-posredovana kontaktna alergija uzrokovana ingestijom pojedinih vrsta voća, povrća i/ili orašastih plodova kod osoba preosjetljivih na peludi stabala, trava i/ili korova. Najčešći klinički simptomi OAS uključuju svrbež, peckanje i/ili otok orofaringealne sluznice, a mogu se razviti i ekstraoralne manifestacije poput crvenila, osipa i svrbeži na vratu i licu, povraćanje, dijareja te sistemska urtikarija i anafilaksija.⁴²² Oko 70% osoba preosjetljivih na pelud breze razvit će OAS prilikom konzumacije pojedinih vrsta voća, povrća i/ili orašastih plodova.⁴²³ U ovom istraživanju ispitanici nisu testirani na alergene voća te se ne može isključiti prisutnost križne reaktivnosti kod osoba preosjetljivih na pelud breze. Međutim, uočeno je da atopičari s pozitivnim SPT-om na brezu značajno rjeđe jedu jabuke

nego atopičari preosjetljivi na druge testirane inhalacijske alergene. U istraživanjima o povezanosti prehrambenih namirnica s atopijskim poremećajima neophodno je misliti na OAS kako se ne bi pre naglilo sa zaključcima baziranim na lažno pozitivnim rezultatima. Naime, atopičari koji imaju OAS izbjegavat će konzumaciju jabuka što može dati prividni dojam o većoj učestalosti atopije i atopijskih poremećaja među osobama koje rjeđe konzumiraju navedene namirnice. Unatoč tome, u modelima multiple logističke regresije koji su uz razne prediktore bili kontrolirani i za pozitivan SPT na pelud breze, nađen je protektivni učinak jabuke na ekspresiju atopijskih bolesti (OR=0,54; 95%CI 0,32-0,94) i to osobito astme (OR=0,26; 95%CI 0,11-0,62).

Češću konzumaciju crne čokolade među osobama s atopijskim bolestima vjerojatno treba tumačiti već spomenutom pretpostavkom da se atopičari zbog svoje bolesti trude zdravije hraniti. Naime, crna čokolada bogat je izvor neenzimatskih antioksidansa flavonoida i enzimatskog kofaktora mangana koji prema ekperimentalnim i epidemiološkim studijama imaju protektivni učinak od atopijskih bolesti.¹⁴¹

Zaključno, rezultati ove studije nisu utvrdili povezanost prehrane sa pojavom atopije, ali ukazuju da konzumacija određenih namirnica može modificirati ekspresiju simptoma atopijskih bolesti i to naročito ekspresiju simptoma rinitisa i astme. S tog aspekta utvrđen je protektivni učinak češćeg konzumiranja jabuka i agruma, te rizični učinak češćeg konzumiranja iznutrica za pojavu atopijskih dišnih simptoma.

6.5.7.2.1. Povezanost natrija u prehrani s atopijom i atopijskim bolestima

Uočeno je da se u zemljama u razvoju i razvijenim zemljama hranom unose prevelike količine soli, a takav obrazac prehrane rizični je čimbenik za nastanak kardiovaskularnih bolesti, ali i astme.^{158,395} U svjetskoj studiji o unosu soli uočeno je da se povećana količina soli unosi već od predškolske dobi.³⁹⁵ U studentskoj populaciji u ovom istraživanju, hranu je dosoljavalo povremeno ili redovito više od 50% ispitanika s time da se s obzirom na učestalost dosoljavanja može zaključiti da veću količinu soli unose muški ispitanici. Većina drugih istraživanja je također uočila veći unos soli među muškom populacijom nego ženskom što se objašnjava većom energetsom potrebom muškaraca nego žena pa unos veće količine hrane prati i unos veće količine soli kod muških osoba.³⁹⁵ Raspodjela učestalosti dosoljavanja bila je podjednaka u gradu i na selu u ovom istraživanju, što je u skladu s nedavno objavljenim istraživanjem provedenim u Hrvatskoj.⁴²⁴ U istraživanjima je uočeno da je urbanizacija povezana s većim unosom soli. U Južnoafričkoj Republici je uočeno da mladi odrasli u gradu

imaju veće izgleda za povećan unos soli u odnosu na njihove vršnjake na selu (OR=1,75; 95%CI 1,12-2,78),⁴²⁵ a slično je nađeno među odraslima u Meksiku i u općoj populaciji u Italiji.^{426,427}

Prehrana bogata natrijem prema pojedinim eksperimentalnim i epidemiološkim studijama pogoduje nastanku astme jer dovodi do više razine polarizacije glatke muskulature što pridonosi hiperaktivnosti dišnih puteva osobito pri izlaganju specifičnom antigenu.¹⁵⁸ Međutim, u ovoj studiji nije nađena povezanost unosa natrija s atopijom i atopijskim bolestima dišnog sustava, niti s AD. Veliki broj drugih epidemioloških, ali i eksperimentalnih studija također nije potvrdio da povećan unos natrija može biti povezan s učestolosti i pojavnosti atopije i atopijskih bolesti dišnog sustava i kože.^{158,159,428} U presječnoj studiji provedenoj u općoj odrasloj populaciji koja je mjerila koncentracije natrija u mokraći, nije nađena povezanost unosa natrija s atopijom i atopijskim bolestima.¹⁵⁹ S druge strane, jedna studija provedena u Saudijskoj Arabiji ukazuje da smanjeni unos soli povećava izgleda za prisutnost astme, ali se dobiveni rezultati moraju pažljivo interpretirati s obzirom da je istraživanje provedeno u zemlji gdje je potreba za solju veća te smanjeni unos soli može biti pokazatelj slabijeg socioekonomskog statusa.⁴²⁹ Dosadašnje intervencijske studije nisu dokazale da bi restrikcija unosa natrija imala povoljan učinak na astmu.⁴³⁰

7. ZAKLJUČCI

1. U uzorku mlade odrasle populacije iz Hrvatske utvrđeno je 24,4% osoba s atopijskim bolestima što je u skladu s rezultatima drugih usporedivih istraživanja. Većina ispitanika s istovremeno prisutne dvije ili tri atopijske bolesti je imala utvrđen AD u kombinaciji s AR i/ili AA što je u skladu s dosadašnjom teorijom da AD predstavlja rizik za pojavu atopijskih bolesti dišnog sustava. Pozitivni pokazatelji atopije su utvrđeni kod 40,1% ispitanika te je značajan broj atopičara bio bez simptoma atopijskih bolesti dišnog sustava i kože. Među osobama s pozitivnim pokazateljima atopije najviše je bilo preosjetljivih na grinje kućne prašine, *D. pteronyssinus* i *D. farinae*, te mješavinu peludi trava.

2. Ispitanici muškog spola imali su značajno učestalije pozitivne atopijske pokazatelje nego ženski ispitanici i 2 puta veći rizik od stanja atopije što je u skladu s podacima iz literature. Učestalost atopijskih bolesti nije se značajno razlikovala među spolovima, ali je istovremena prisutnost 2 ili 3 atopijske bolesti prevladavala u ženskoj populaciji te su studentice imale čak 8 puta veći rizik od istovremene prisutnosti 2 ili 3 atopijske bolesti nego studenti. S obzirom da su pozitivni atopijski markeri učestaliji kod muškaraca, a klinička ekspresija atopijskih bolesti u žena, može se pretpostaviti da je patofiziološki temelj za pojavu atopije i simptoma atopijskih bolesti različit, te dijelom ovisan o spolu.

3. Povezanost pozitivne obiteljske anamneze peludne hunjavice u oca s prisutnosti atopijskog rinitisa kod ispitanika, uključujući i zasebnu povezanost s pozitivnim SPT-om na testirane inhalacijske alergene, potvrđuje nasljednu komponentu u pojavi atopijskog rinitisa i upućuje da genetski čimbenici neovisno o drugim čimbenicima doprinose nastanku navedenog atopijskog poremećaja. Prisutnost alergijskih bolesti dišnog sustava i kože u majke nije bila povezana s pozitivnim atopijskim pokazateljima već samo sa simptomima rinitisa, astme i dermatitisa u ispitanika. Spolno vezane razlike u genetskoj bazi za pojavu atopije i simptoma atopijskih bolesti mogu se pretpostaviti i prema ovom obrascu nasljeđivanja jer se nasljeđivanje atopije, tj. prisutnosti pokazatelja atopije jače veže uz muški spol, dok se nasljeđivanje sklonosti pojavi simptoma atopijskih bolesti veže uz ženski spol.

4. Utvrđena je niska učestalost „null“ mutacija *FLG* R501X, 2282del4, R2447X, i S3247X (2,6%) u ispitivanoj hrvatskoj populaciji. Najviše ispitanika (2,4%) bili su nosioci 2282del4 mutacije *FLG*, <1% ispitanika imali su R501X mutaciju *FLG*, dok mutacije *FLG* R2447X i S3247X u istraživanom uzorku nisu nađene. Rezultati podupiru tezu o gradijentu učestalosti navedenih mutacija od veće učestalosti na sjeveru Europe prema manjoj na jugu, ali ukazuju i

da je učestalost istraživanih mutacija sukladna rasprostranjenosti etničkih grupa u Europi, odnosno da postoji različiti uzorak učestalosti npr. R501X i 2282del4 mutacija kod slavenskih naroda u odnosu na anglosaksonsku i germansku populaciju. Analizirane „null“ mutacije *FLG* povećavaju rizik od pojave kožnih simptoma koji su zajednički atopijskim i neatopijskim kožnim poremećajima, ali nisu potvrđene kao značajni etiološki čimbenici u pojavi atopije i atopijskih bolesti u ispitivanoj populaciji.

5. Povezanost atopije i atopijskih poremećaja sa stanovanjem u gradu ili na selu nije potvrđena u ovom istraživanju, ali je stanovanje u stanovima sa centralnim sistemom grijanja utvrđeno kao čimbenik rizika za pojavu atopijske astme, te kao čimbenik koji doprinosi težoj kliničkoj slici atopijskih poremećaja.

6. Pozitivan SPT na dlaku psa je, uz plijesni, bio najrjeđe prisutan u ispitanih studenata u odnosu na ostale testirane inhalacijske alergene. Kontakt sa psom u djetinjstvu nije bio povezan s prisustvom atopijskih pokazatelja niti atopijskih bolesti u ispitivanoj populaciji. S druge strane, oko 25% ispitanika s pozitivnim SPT-om je bilo pozitivno na dlaku mačke. Ispitanici koji su imali mačku u ranom djetinjstvu su češće imali AD u usporedbi s ispitanicima koji nisu imali mačku, međutim kontakt s mačkom u ranom djetinjstvu je potvrđen kao nezavisni čimbenik rizika za prisutnost kožnih simptoma, ali ne i za prisutnost pokazatelja atopije. Držanje mačke u kasnijem djetinjstvu je potvrđeno kao nezavisni čimbenik rizika za pojavu nosnih simptoma, ali također nije bilo povezano s pokazateljima atopije. Kožni simptomi u ranom djetinjstvu i nosni simptomi u kasnijem djetinjstvu, povezani sa držanjem mačke, mogu imati podlogu u atopiji, ali i nespecifičnom imunološkom odgovoru vezanom uz veću izloženost mikrobima iz okoliša u kojem obitavaju mačke. Držanje glodavca za kućnog ljubimca u kasnijem djetinjstvu pokazalo se kao nezavisni rizični čimbenik za pojavu povišenih vrijednosti ukupnih IgE protutijela te pojavu AR i AA. Navedeno potvrđuje rizičnost kontakta sa glodavcima u kasnijem djetinjstvu u smislu pojave atopijskih bolesti dišnog sustava. Utvrđena je manja učestalost pokazatelja atopije kod ispitanika koji su u ranom djetinjstvu imali pticu za kućnog ljubimca ili su bili u kontaktu sa domaćim životinjama u odnosu na ispitanike koji nikad nisu bili u kontaktu sa pticom ili domaćim životinjama, što govori u prilog higijenskoj teoriji.

7. Učestalost atopijskih pokazatelja i atopijskih bolesti u ovoj studiji nije se značajno razlikovala među pušačima i nepušačima, što je očekivano jer su u istraživanju sudjelovali mladi odrasli ispitanici s prekratkim pušačkim stažom da bi se ispoljio utjecaj duhanskog

dima na atopijske bolesti. Pasivni pušači i ispitanici koji u djetinjstvu nisu bili izloženi pasivnom pušenju nisu se razlikovali u učestalosti atopijskih markera i atopijskih bolesti.

8. Ispitanici koji su se više bavili tjelesnom aktivnosti i ispitanici koji se nisu pridržavali preporuka SZO o bavljenju tjelesnom aktivnosti nisu se razlikovali s obzirom na učestalost pozitivnih atopijskih pokazatelja i atopijskih bolesti, kao niti u parametrima plućne funkcije. Utvrđena je veća učestalost istovremeno prisutne 2 ili 3 atopijske bolesti među osobama koje su se nedovoljno bavile tjelesnom aktivnosti i osobama koje su sjedile ≥ 12 sati dnevno što se može tumačiti činjenicom da kod bolesnika s težom kliničkom slikom atopijskih bolesti simptomi otežavaju provedbu tjelesnih aktivnosti, te su ove osobe sklone sedentarnom načinu života.

9. Studenti su imali statistički značajno veće vrijednosti BMI-a u odnosu na studentice te su studentice češće bile pothranjene, a studenti su češće imali prekomjernu tjelesnu masu. Tjelesna uhranjenost nije utjecala na pojavu pokazatelja atopije, ali je utjecala na pojavu atopijskih bolesti koje su bile najučestalije među pothranjenim osobama, a najrjeđe među osobama s $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$. Vrijednosti BMI-a bile su značajno niže kod ispitanika s AR i AA u usporedbi s osobama bez navedenog poremećaja, a pothranjene osobe su imale češće istovremeno prisutne 2 ili 3 atopijske bolesti u odnosu na normalno i prekomjerno uhranjene osobe. Navedeno može upućivati na tjelesnu masu kao čimbenik koji modulira kliničku ekspresiju atopijskih bolesti, sa češćom i ozbiljnijom pojavom dišnih i kožnih simptoma u slabije uhranjenih, ili na primarno smanjen apetit u osoba s jače izraženim simptomima atopijskih bolesti. Rezultati ovog istraživanja potvrđuju rezultate dosadašnjih studija koje su uočile da je povećanje BMI-a povezano s višim vrijednostima parametara spirometrije FEV_1 i FVC te smanjenim vrijednostima FEV_1/FVC kod neastmatičara i astmatičara.

10. Iznutrice i crna čokolada su utvrđene kao nezavisni rizični čimbenici, a jabuke i agrumi kao nezavisni protektivni čimbenici za pojavu atopijskih bolesti. Analiza prema pojedinim atopijskim bolestima je navedene povezanosti potvrdila za konzumaciju jabuka i atopijsku astmu, te za iznutrice i atopijski rinitis. Za iznutrice, crnu čokoladu, jabuke i agrume nije uvrđena povezanost sa pokazateljima atopije. Prema tome, rezultati ove studije nisu utvrdili povezanost prehrane sa pojavom pokazatelja atopije, ali ukazuju da konzumacija određenih namirnica može modificirati ekspresiju simptoma atopijskih bolesti i to naročito ekspresiju simptoma rinitisa i astme. S tog aspekta utvrđen je protektivni učinak češćeg konzumiranja

jabuka i agruma, te rizični učinak češćeg konzumiranja iznutrica za pojavu atopijskih dišnih simptoma.

8. KRATKI SADRŽAJ

Atopijske bolesti dišnog sustava i kože uzrokovane su međudjelovanjem različitih gena i okolišnih čimbenika. Hipoteza disertacije je da polimorfizam gena (R501X, 2282del4, R2447X i S3247X) koji kodira filagrin (*FLG*) utječe na pojavu atopijskih bolesti, a ovaj učinak mijenja se međudjelovanjem čimbenika načina života (tip naselja, tip grijanja, kontakt sa životinjama, pušenje, tjelesna aktivnost, BMI, prehrana). U istraživanju je sudjelovalo 439 studenata prve godine studija Sveučilišta u Zagrebu kod kojih je provedeno alergološko testiranje, spirometrija s bronhodilatatornim testom i genotipizacija *FLG*, ispunjavanje upitnika o zdravstvenom stanju i načinu života te prehranbenog upitnika. Utvrđena je niska učestalost istraživanih „null“ mutacija *FLG* (2,6%) u hrvatskoj populaciji koje nisu potvrđene kao značajni etiološki čimbenici u pojavi atopije i atopijskih bolesti. Povećan rizik od atopije bio je povezan s muškim spolom, pozitivnom obiteljskom anamnezom peludne hunjavice u oca i izloženosti glodavcima u kasnijem djetinjstvu. Povećan rizik od ekspresije simptoma atopijskih bolesti bio je povezan sa ženskim spolom, pozitivnom anamnezom alergijskih bolesti kože i dišnog sustava u majke, kontaktom s mačkom u djetinjstvu, manjom tjelesnom aktivnosti, slabijom uhranjenošću, stanovanju sa centralnim grijanjem te češćom konzumacijom iznutrica. Protektivan učinak prema atopiji utvrđen je za izloženost pticama i domaćim životinjama u ranom djetinstvu, a protektivni učinak na ekspresiju atopijskih dišnih simptoma imala je češća konzumacija jabuka i agruma.

9. SUMMARY

INTERACTION OF FILAGGRIN GENE POLYMORPHISMS AND ENVIRONMENTAL FACTORS WITH ATOPIC DISEASES IN YOUNG ADULT POPULATION

Pathogenesis of atopic disorders such as atopic rhinitis, atopic asthma and atopic dermatitis lies in gene-environment interactions. Hypothesis of this study is that in Croatian population filaggrin gene (*FLG*) polymorphisms (R501X, 2282del14, R2447X i S3247X) contribute to atopic diseases, and that this contribution is modulated by environmental factors (settlement type, heating type, animal contact, smoking, physical activity, BMI, nutrition). The study enrolled 439 freshmen students at the University of Zagreb which underwent allergy testing, spirometry with bronchodilatation testing, *FLG* genotyping and answering a questionnaire regarding health, lifestyle and food intake. Results indicate low frequency of investigated *FLG* null mutations (2,6%), thus being unconfirmed as significant etiological factors for atopy and atopic diseases in this population. However, significant risk for atopy was associated with male gender, paternal family history of hay-fever and rodent pet exposure in later childhood. Elevated risk of atopic symptom expression was positively associated with female gender, maternal family history of respiratory and skin allergy, childhood cat exposure, physical inactivity, lower BMI, households with central heating and offal consumption. Exposure to birds and farm animals in early childhood was protective against atopy, whereas higher consumption of apples and citrus fruits protected from symptoms of atopic diseases.

Ivana Sabolić Pipinić, 2015. g.

10. POPIS LITERATURE

1. Johansson SG, Bieber T, Dahl R i sur. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832-6.
2. Greene LS. Asthma, Oxidant Stress, and Diet. *Nutrition* 1999;15:899-907.
3. Crinnion WJ. Do environmental toxicants contribute to allergy and asthma? *Altern Med Rev* 2012;17:6-18.
4. Holgate ST. Asthma and allergy--disorders of civilization? *QJM* 1998;91:171-84.
5. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA i sur. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008;63Suppl 86:8-160.
6. Global Initiative for Asthma (GINA). From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2014. Dostupno na:
http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2014_Jun11.pdf
7. Locksley RM. Asthma and allergic inflammation. *Cell* 2010;140:777-83.
8. Kanceljak-Macan B, Macan J, Milković-Kraus S. Suvremeni ekološki i klinički aspekti senzibilizacije na prašinske grinje. *Lijec Vjesn* 1999;121:315-20.
9. Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112Suppl 6:118-27.
10. Zheng T, Yu J, Oh MH, Zhu Z. The atopic march: progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011;3:67-73.
11. Patrizi A, Pileri A, Bellini F, Raone B, Neri I, Ricci G. Atopic dermatitis and the atopic march: what is new? *J Allergy* 2011;2011:279425.
12. Ricci G, Patrizi A, Giannetti A, Dondi A, Bendandi B, Masi M. Does improvement management of atopic dermatitis influence the appearance of respiratory allergic diseases? A follow-up study. *Clin Mol Allergy* 2010;8:8.
13. Spergel JM. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:99-106.
14. Spergel JM, Mizoguchi E, Brewer JP, Martin TR, Bhan AK, Geha RS. Epicutaneous sensitization with protein antigen induces localized allergic dermatitis and hyperresponsiveness to methacholine after single exposure to aerosolized antigen in mice. *J Clin Invest* 1998;101:1614-22.
15. He R, Kim HY, Yoon J i sur. Exaggerated IL-17 response to epicutaneous sensitization mediates airway inflammation in the absence of IL-4 and IL-13. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:761-70.

16. Leung DY, Boguniewicz M, Howell MD, Nomura I, Hamid QA. New insights into atopic dermatitis. *J Clin Invest* 2004;113:651-7.
17. Ring J, Krämer U, Schäfer T, Behrendt H. Why are allergies increasing? *Curr Opin Immunol* 2001;13:701-8.
18. Nowak D, Suppli Ulrik C, von Mutius E. Asthma and atopy: has peak prevalence been reached? *Eur Respir J* 2004 ;23:359-60.
19. Asher MI, Keil U, Anderson HR i sur. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J* 1995;8:483-91.
20. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998;351:1225-32.
21. Asher MI, Montefort S, Björkstén B i sur. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;368:733-43.
22. Mallol J, Crane J, von Mutius E i sur. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis. *Allergol Immunopathol* 2013;41:73-85.
23. Stipičić-Marković A, Pevec B, Pevec MR, Custović A. Prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinitis, conjunctivitis and atopic eczema: ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) in a population of schoolchildren in Zagreb *Acta Med Croatica*. 2003;57:281-5.
24. Munivrana H, Vorko-Jovic A, Munivrana S, Kursar M, Medlobi-Gluhak M, Vlahek P. The prevalence of allergic diseases among Croatian school children according to the ISAAC Phase One questionnaire. *Med Sci Monit* 2007;13:505-509.
25. Banac S, Tomulić KL, Ahel V i sur. Prevalence of asthma and allergic diseases in Croatian children is increasing: survey study. *Croat Med J* 2004;45:721-6.
26. Drakulec V, Tesari H, Tomić Raić M i sur. Prevalencija astme, alergijskog rinitisa/rinokonjunktivitisa i atopijskog dermatitisa u školske djece Požeško-slavonske županije (ISAAC I). Knjiga sažetaka 1. Kongres hrvatskih alergologa i kliničkih imunologa, Zagreb 2009.
27. Macan J, Varnai VM, Maloca I, Kanceljak-Macan B. Increasing trend in atopy markers prevalence in a Croatian adult population between 1985 and 1999. *Clin Exp Allergy* 2007;37:1756-63.
28. Arruda LK, Solé D, Baena-Cagnani CE, Naspitz CK. Risk factors for asthma and atopy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005 Apr;5:153-9.
29. Dold S, Wjst M, von Mutius E, Reitmeir P, Stiepel E. Genetic risk for asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis. *Arch Dis Child* 1992;67:1018-22.
30. Burke W, Fesinmeyer M, Reed K, Hampson L, Carlsten C. Family history as a predictor of asthma risk. *Am J Prev Med* 2003;24:160-9.

31. Barnes KC. An update on the genetics of atopic dermatitis: scratching the surface in 2009. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:16-29.
32. Wu CC, Chen RF, Kuo HC. Different implications of paternal and maternal atopy for perinatal IgE production and asthma development. *Clin Dev Immunol* 2012;2012:132142.
33. Miller RL, Ho SM. Environmental epigenetics and asthma: current concepts and call for studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:567-73.
34. Kuyucu S, Saraçlar Y, Tuncer A i sur. Determinants of atopic sensitization in Turkish school children: effects of pre- and post-natal events and maternal atopy. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:62-71.
35. Litonjua AA, Carey VJ, Burge HA, Weiss ST, Gold DR. Parental history and the risk for childhood asthma. Does mother confer more risk than father? *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:176-81.
36. Postma DS. Gender differences in asthma development and progression. *Gend Med* 2007;4Suppl B:133-46.
37. Kurukulaaratchy RJ, Karmaus W, Arshad SH. Sex and atopy influences on the natural history of rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:7-12.
38. Ziyab AH, Raza A, Karmaus W, Tongue N, Zhang H, Matthews S, Arshad SH, Roberts G. Trends in eczema in the first 18 years of life: results from the Isle of Wight 1989 birth cohort study. *Clin Exp Allergy* 2010; 40:1776–84.
39. Koch M, Witzentrath M, Reuter C i sur. Role of local pulmonary IFN-gamma expression in murine allergic airway inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006;35:211-9.
40. Blumenthal MN. The role of genetics in the development of asthma and atopy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:141-5.
41. Steinke JW, Rich SS, Borish L. 5. Genetics of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121Suppl 2:384-7.
42. Binia A, Kabesch M. Respiratory medicine - genetic base for allergy and asthma. *Swiss Med Wkly* 2012;142:13612.
43. Vercelli D. Discovering susceptibility genes for asthma and allergy. *Nat Rev Immunol* 2008;8:169-82.
44. Ring J, Krämer U, Schäfer T, Behrendt H. Why are allergies increasing? *Curr Opin Immunol* 2001;13:701-8.
45. von Mutius E. Gene-environment interactions in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:3-11.
46. Grüber C, Illi S, Plieth A, Sommerfeld C, Wahn U. Cultural adaptation is associated with atopy and wheezing among children of Turkish origin living in Germany. *Clin Exp Allergy*. 2002;32:526-31.

47. Tedeschi A, Barcella M, Bo GA, Miadonna A. Onset of allergy and asthma symptoms in extra-European immigrants to Milan, Italy: possible role of environmental factors. *Clin Exp Allergy* 2003;33:449-54.
48. Wong GW, Chow CM. Childhood asthma epidemiology: insights from comparative studies of rural and urban populations. *Pediatr Pulmonol* 2008;43:107-16.
49. Vercelli D. Gene-Environment Interactions in Asthma and Allergy: The End of the Beginning? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10: 145–148.
50. Takizawa H. Impact of air pollution on allergic diseases. *Korean J Intern Med* 2011;26:262-73.
51. Mukherjee AB, Zhang Z. Allergic asthma: influence of genetic and environmental factors. *J Biol Chem* 2011;286:32883-9.
52. Slager RE, Hawkins GA, Li X, Postma DS, Meyers DA, Bleecker ER. Genetics of Asthma Susceptibility and Severity. *Clin Chest Med* 2012;33:431–443.
53. Carlsten C, Melén E. Air pollution, genetics, and allergy: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:455-60.
54. Brown SJ, McLean WH. One remarkable molecule: filaggrin. *J Invest Dermatol* 2012;132:751-62.
55. Rodríguez E, Baurecht H, Herberich E i sur. Meta-analysis of filaggrin polymorphisms in eczema and asthma: robust risk factors in atopic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1361-70.
56. McGrath JA, Uitto J. The filaggrin story: novel insights into skin-barrier function and disease. *Trends Mol Med* 2008;14:20-7.
57. O'Regan GM, Sandilands A, McLean WH, Irvine AD. Filaggrin in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:689-93.
58. Rawlings AV, Harding CR. Moisturization and skin barrier function. *Dermatol Ther* 2004;17Suppl 1:43-8.
59. Compton JG, DiGiovanna JJ, Johnston KA i sur. Mapping of the associated phenotype of an absent granular layer in ichthyosis vulgaris to the epidermal differentiation complex on chromosome 1. *Exp Dermatol* 2002;11:518-26.
60. Mischke D, Korge BP, Marenholz I, Volz A, Ziegler A. Genes encoding structural proteins of epidermal cornification and S100 calcium-binding proteins form a gene complex ("epidermal differentiation complex") on human chromosome 1q21. *J Invest Dermatol* 1996;106:989-92.
61. McGrath JA. Filaggrin and the great epidermal barrier grief. *Australas J Dermatol* 2008;49:67-73.
62. Osawa R, Akiyama M, Shimizu H. Filaggrin gene defects and the risk of developing allergic disorders. *Allergol Int* 2011;60:1-9.
63. van den Oord RA, Sheikh A. Filaggrin gene defects and risk of developing allergic sensitisation and allergic disorders: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009;339:2433.

64. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A i sur. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2006;38:441-6
65. Brown SJ, Asai Y, Cordell HJ i sur. Loss-of-function variants in the filaggrin gene are a significant risk factor for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:661-7.
66. Akiyama M. FLG mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema: spectrum of mutations and population genetics. *Br J Dermatol* 2010;162:472-7.
67. Smith FJ, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A i sur. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nat Genet* 2006;38:337-42.
68. Visser MJ, Landeck L, Campbell LE i sur. Impact of atopic dermatitis and loss-of-function mutations in the filaggrin gene on the development of occupational irritant contact dermatitis. *Br J Dermatol* 2013;168:326-32.
69. de Jongh CM, Khrenova L, Verberk MM i sur. Loss-of-function polymorphisms in the filaggrin gene are associated with an increased susceptibility to chronic irritant contact dermatitis: a case-control study. *Br J Dermatol* 2008;159:621-7.
70. Baurecht H, Irvine AD, Novak N i sur. Toward a major risk factor for atopic eczema: meta-analysis of filaggrin polymorphism data. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1406-12.
71. Weidinger S, O'Sullivan M, Illig T i sur. Filaggrin mutations, atopic eczema, hay fever, and asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1203-1209.
72. Schuttelaar ML, Kerkhof M, Jonkman Mfi sur. Filaggrin mutations in the onset of eczema, sensitization, asthma, hay fever and the interaction with cat exposure. *Allergy* 2009;64:1758-65.
73. Ziyab AH, Karmaus W, Yousefi M i sur. Interplay of filaggrin loss-of-function variants, allergic sensitization, and eczema in a longitudinal study covering infancy to 18 years of age. *PLoS One* 2012;7:32721.
74. Palmer CN, Ismail T, Lee SP i sur. Filaggrin null mutations are associated with increased asthma severity in children and young adults. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:64-8.
75. Basu K, Palmer CN, Lipworth BJ i sur. Filaggrin null mutations are associated with increased asthma exacerbations in children and young adults. *Allergy* 2008;63:1211-7.
76. Garrett JP, Hoffstad O, Apter AJ, Margolis DJ. Racial comparison of filaggrin null mutations in asthmatic patients with atopic dermatitis in a US population. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1232-4.
77. Ziyab AH, Karmaus W, Zhang H i sur. Association of filaggrin variants with asthma and rhinitis: is eczema or allergic sensitization status an effect modifier? *Int Arch Allergy Immunol*. 2014;164:308-18.
78. McLean WH. The allergy gene: how a mutation in a skin protein revealed a link between eczema and asthma. *F1000 Med Rep* 2011;3:2.

79. Ying S, Meng Q, Corrigan CJ, Lee TH. Lack of filaggrin expression in the human bronchial mucosa. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1386-8.
80. Presland RB, Dale BA. Epithelial structural proteins of the skin and oral cavity: function in health and disease. *Crit Rev Oral Biol Med* 2000;11:383-408.
81. De Benedetto A, Qualia CM, Baroody FM, Beck LA. Filaggrin expression in oral, nasal, and esophageal mucosa. *J Invest Dermatol* 2008;128:1594-7.
82. Spergel JM, Mizoguchi E, Brewer JP, Martin TR, Bhan AK, Geha RS. Epicutaneous sensitization with protein antigen induces localized allergic dermatitis and hyperresponsiveness to methacholine after single exposure to aerosolized antigen in mice. *Clin Invest* 1998;101:1614-22.
83. Ziyab AH, Karmaus W, Zhang H i sur. Allergic sensitization and filaggrin variants predispose to the comorbidity of eczema, asthma, and rhinitis: results from the Isle of Wight birth cohort. *Clin Exp Allergy* 2014;44:1170-8.
84. Bisgaard H, Simpson A, Palmer CN i sur. Gene-environment interaction in the onset of eczema in infancy: filaggrin loss-of-function mutations enhanced by neonatal cat exposure. *PLoS Med* 2008;5:131.
85. Cramer C, Link E, Horster M, i sur. Elder siblings enhance the effect of filaggrin mutations on childhood eczema: results from the 2 birth cohort studies LISApplus and GINIplus. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1254-1260.
86. Patki A. Eat dirt and avoid atopy: the hygiene hypothesis revisited. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007;73:2-4.
87. Yang IA, Savarimuthu S, Kim ST, Holloway JW, Bell SC, Fong KM. Gene-environmental interaction in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:75-82.
88. Filipiak B, Heinrich J, Schäfer T, Ring J, Wichmann HE. Farming, rural lifestyle and atopy in adults from southern Germany--results from the MONICA/KORA study Augsburg. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1829-38.
89. Poole JA. Farming-associated environmental exposures and effect on atopic diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;109:93-8.
90. Akdis CA, Agache I (ur.). Global atlas of allergy. EAACI 2014. Dostupno na: <http://www.eaaci.org/globalatlas/GlobalAtlasAllergy.pdf>
91. Kim BJ, Hong SJ. Ambient air pollution and allergic diseases in children. *Korean J Pediatr* 2012;55):185-92.
92. Jenerowicz D, Silny W, Dańczak-Pazdrowska A, Polańska A, Osmola-Mańkowska A, Olek-Hrab K. Environmental factors and allergic diseases. *Ann Agric Environ Med* 2012;19:475-81.
93. London SJ. Gene-air pollution interactions in asthma. *Proc Am Thorac Soc* 2007;4:217-20.
94. Vicedo-Cabrera AM, García-Marcos L, Llopis-González A i sur. Atopic dermatitis and indoor use of energy sources in cooking and heating appliances. *BMC Public Health* 2012;12:890.

95. Eberlein-König B, Spiegl A, Przybilla B. Change of skin roughness due to lowering air humidity in climate chamber. *Acta Derm Venereol* 1996;76:447-9.
96. Reiner Banovac Ž. Osobitosti bolesti pluća u dječjoj dobi. *Paediatr Croat* 2001;45Suppl 1:5-9.
97. Macan J. Senzibilizacija dišnog sustava i biološke karaktereistike prašinskih grinja u općem i radnom okolišu. (Disertacija) Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2002.
98. Hirsch T. Indoor allergen exposure in west and East Germany: a cause for different prevalences of asthma and atopy? *Rev Environ Health* 1999;14:159-68.
99. Wardzyńska A, Majkowska-Wojciechowska B, Pełka J i sur. Association of house dust allergen concentrations with residential conditions in city and in rural houses. *World Allergy Organ J* 2012;5:22-7.
100. Dharmage SC, Lodge CL, Matheson MC, Campbell B, Lowe AJ. Exposure to cats: update on risks for sensitization and allergic diseases. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012;12:413-23.
101. Upham JW, Holt PG. Environment and development of atopy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:167-72.
102. Mucbe-Borowski C, Kopp M, Reese I, Sitter H, Werfel T, Schäfer T. Allergy prevention. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106:625-31.
103. Gern JE, Reardon CL, Hoffjan S i sur. Effects of dog ownership and genotype on immune development and atopy in infancy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:307-14.
104. Lodge CJ, Allen KJ, Lowe AJ i sur. Perinatal cat and dog exposure and the risk of asthma and allergy in the urban environment: a systematic review of longitudinal studies. *Clin Dev Immunol* 2012;2012:176484.
105. Díaz-Perales A, González-de-Olano D, Pérez-Gordo M, Pastor-Vargas C. Allergy to uncommon pets: new allergies but the same allergens. *Front Immunol* 2013;4:492.
106. Naleway AL. Asthma and atopy in rural children: is farming protective? *Clin Med Res* 2004;2:5-12.
107. Eder W, Klimecki W, Yu L i sur. Opposite effects of CD 14/-260 on serum IgE levels in children raised in different environments. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:601-7.
108. Bottema RW, Reijmerink NE, Kerkhof M i sur. Interleukin 13, CD14, pet and tobacco smoke influence atopy in three Dutch cohorts: the allergenic study. *Eur Respir J* 2008;32:593-602.
109. Gilmour MI, Jaakkola MS, London SJ, Nel AE, Rogers CA. How exposure to environmental tobacco smoke, outdoor air pollutants, and increased pollen burdens influences the incidence of asthma. *Environ Health Perspect* 2006;114:627-33.
110. Gilliland FD, Li YF, Gong H Jr, Diaz-Sanchez D. Glutathione s-transferases M1 and P1 prevent aggravation of allergic responses by secondhand smoke. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1335-41.

111. Annesi-Maesano I, Oryszczyn MP, Raheison C i sur. Increased prevalence of asthma and allied diseases among active adolescent tobacco smokers after controlling for passive smoking exposure. A cause for concern? *Clin Exp Allergy* 2004;34:1017-23.
112. Popović-Grle S. Alergijske bolesti i pušenje. *Acta Med Croatica* 2011;65:141-6.
113. Lee CH, Chuang HY, Hong CH i sur. Lifetime exposure to cigarette smoking and the development of adult-onset atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2011;164:483-9.
114. Karjalainen J, Hulkkonen J, Nieminen MM i sur. Interleukin-10 gene promoter region polymorphism is associated with eosinophil count and circulating immunoglobulin E in adult asthma. *Clin Exp Allergy* 2003;33:78-83.
115. Choudhry S, Avila PC, Nazario S i sur. CD14 tobacco gene-environment interaction modifies asthma severity and immunoglobulin E levels in Latinos with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:173-82.
116. Wang Z, Chen C, Niu T i sur. Association of asthma with beta(2)-adrenergic receptor gene polymorphism and cigarette smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1404-9.
117. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health related research. *Public Health Rep* 1985;100:126-31.
118. World Health Organization (WHO). Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health. Physical Activity and Adults. (Stranica na Internetu) Dostupno na: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/pa/en/index.html>
119. 2008 Physical Activity Guidelines for Americans. United States Department of Health and Human Services. Dostupno na: www.health.gov/paguidelines
120. Warburton DER, Nicol CW, Bredin SS. Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ* 2006;174:801-9.
121. Owen N, Bauman A, Brown W. Too much sitting: a novel and important predictor of chronic disease risk? *Br J Sports Med* 2009;43:81-3.
122. Patel AV, Bernstein L, Deka A i sur. Leisure time spent sitting in relation to total mortality in a prospective cohort of US adults. *Am J Epidemiol* 2010;172:419-29.
123. Matthews CE, George SM, Moore SC i sur. Amount of time spent in sedentary behaviors and cause-specific mortality in US adults. *Am J Clin Nutr* 2012;95:437-45.
124. George ES, Rosenkranz RR, Kolt GS. Chronic disease and sitting time in middle-aged Australian males: findings from the 45 and Up Study. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2013;8:20.
125. Gorgievska Sukarowska B, Lipozenčić J. Pretilost i alergijske bolesti. U: Lipozenčić i sur., ur. Alergijske i imunosne bolesti. Zagreb: Medicinska naklada; 2011, str. 45-52.
126. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2009;9:88.

127. Kohlhammer Y, Zutavern A, Rzehak P, Woelke G, Heinrich J. Influence of physical inactivity on the prevalence of hay fever. *Allergy* 2006;61:1310-5.
128. Eijkemans M, Mommers M, Draaisma JM, Thijs C, Prins MH. Physical activity and asthma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012;7:50775.
129. Mitchell EA, Beasley R, Björkstén B i sur. The association between BMI, vigorous physical activity and television viewing and the risk of symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in children and adolescents: ISAAC Phase Three. *Clin Exp Allergy* 2013;43:73-84.
130. Kilpeläinen M, Terho EO, Helenius H, Koskenvuo M. Body mass index and physical activity in relation to asthma and atopic diseases in young adults. *Respir Med* 2006;100:1518-25.
131. Tanaka K, Miyake Y, Arakawa M, Sasaki S, Ohya Y. U-shaped association between body mass index and the prevalence of wheeze and asthma, but not eczema or rhinoconjunctivitis: the ryukyus child health study. *J Asthma* 2011;48:804-10.
132. Sidell D, Shapiro NL, Bhattacharyya N. Obesity and the risk of chronic rhinosinusitis, allergic rhinitis, and acute otitis media in school-age children. *Laryngoscope* 2013;123:2360-3.
133. Sybilski AJ, Raciborski F, Lipiec A i sur. Obesity - a risk factor for asthma, but not for atopic dermatitis, allergic rhinitis and sensitization. *Public Health Nutr* 2014:1-7.
134. Guerra S, Wright AL, Morgan WJ, Sherrill DL, Holberg CJ, Martinez FD. Persistence of asthma symptoms during adolescence: role of obesity and age at the onset of puberty. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:78-85.
135. Vlaski E, Stavric K, Isjanovska R, Seckova L, Kimovska M. Overweight hypothesis in asthma and eczema in young adolescents. *Allergol Immunopathol* 2006;34:199-205.
136. Saadeh D, Salameh P, Baldi I, Raheison C. Diet and allergic diseases among population aged 0 to 18 years: myth or reality? *Nutrients* 2013;5:3399-423.
137. Cordain L, Eaton SB, Sebastian A i sur. Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century. *Am J Clin Nutr* 2005;81:341-354.
138. Seaton A, Godden DJ, Brown K. Increase in asthma: a more toxic environment or a more susceptible population? *Thorax* 1994;49:171-174.
139. Romieu I. Nutrition and lung health. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9:362-374.
140. Devereux G, Seaton A. Diet as a risk factor for atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1109-1117.
141. Sabolić Pipinić I, Macan J, Kanceljak-Macan B. Significance of nutrition in respiratory allergic diseases: a review of scientific knowledge. *Periodicum biologorum* 2009;111; 41-49.
142. Takaoka M, Norback D. Diet among Japanese female university students and asthmatic symptoms, infections, pollen and furry pet allergy. *Respir Med* 2008;102:1045-54.
143. Kim JH, Ellwood PE, Asher MI. Diet and asthma: looking back, moving forward. *Respir Res* 2009;10:49.

144. Mckeever TM, Britton J. Diet and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:725-729.
145. Schneider AP, Stein RT, Fritscher CC. The role of breastfeeding, diet and nutritional status in the development of asthma and atopy. *J Bras Pneumol* 2007;33:454-462.
146. Schmitz G, Ecker J. The opposing effects of n-3 and n-6 fatty acids. *Prog Lipid Res* 2008;47:147-155.
147. Black PN, Sharpe S. Dietary fat and asthma: is there a connection? *Eur Respir J* 1997;10:6-12.
148. Kelley DS. Modulation of human immune and inflammatory responses by dietary fatty acids. *Nutrition* 2001;17:669-673.
149. Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development. *Am J Clin Nutr* 1991;54:438-463.
150. Simopoulos AP. The importance of the omega-6/omega-3 Fatty Acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Exp Biol Med* 2008;233:674-688.
151. Trak-Fellermeier MA, Brasche S, Winkler G, Koletzko B, Heinrich J. Food and fatty acid intake and atopic disease in adults. *Eur Respir J* 2004;23:575-582.
152. Mickleborough TD, Rundell KW. Dietary polyunsaturated fatty acids in asthma- and exercise-induced bronchoconstriction. *Eur J Clin Nutr* 2005;59:1335-1346.
153. Ghosh S, Karin M. Missing pieces in the NF-kappaB puzzle. *Cell* 2002;109 Suppl:81-96.
154. Hart LA, Krishnan VL, Adcock IM, Barnes PJ, Chung KF. Activation and localization of transcription factor, nuclear factor-kappaB, in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1585-1592.
155. Novak TE, Babcock TA, Jho DH, Helton WS, Espat NJ. NF-kappa B inhibition by omega -3 fatty acids modulates LPS-stimulated macrophage TNF-alpha transcription. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003;284:84-89.
156. Zhao Y, Joshi-Barve S, Barve S, Chen LH. Eicosapentaenoic acid prevents LPS-induced TNF-alpha expression by preventing NF-kappaB activation. *J Am Coll Nutr* 2004;23:71-78.
157. Camandola S, Leonarduzzi G, Musso T i sur. Nuclear factor kB is activated by arachidonic acid but not by eicosapentaenoic acid. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;229:643-647.
158. Romieu I, Trenga C. Diet and obstructive lung diseases. *Epidemiol Rev* 2001;23:268-287.
159. Britton J, Pavord I, Richards K i sur. Dietary magnesium, lung function, wheezing, and airway hyperreactivity in a random adult population sample. *Lancet* 1994;344:357-362.
160. Rowe BH, Bretzlaff JA, Bourdon C, Bota GW, Camargo CA JR. Magnesium sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD001490.
161. Andreadis AA, Hazen SL, Comhair SA, Erzurum SC. Oxidative and nitrosative events in asthma. *Free Radic Biol Med* 2003;35:213-225.

162. Celik M, Tuncer A, Soyer OU, Saçkesen C, Tanju Besler H, Kalayci O. Oxidative stress in the airways of children with asthma and allergic rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:556-61.
163. Sivaranjani N, Rao SV, Rajeev G. Role of reactive oxygen species and antioxidants in atopic dermatitis. *J Clin Diagn Res* 2013;7:2683-5.
164. Li YJ, Takizawa H, Azuma A i sur. The effects of oxidative stress induced by prolonged low-dose diesel exhaust particle exposure on the generation of allergic airway inflammation differ between BALB/c and C57BL/6 mice. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2009;31:230–237.
165. Caramori G, Papi A. Oxidants and asthma. *Thorax* 2004;59:170-173.
166. Chevion M. Protection against free radical-induced and transition metal-mediated damage: the use of "pull" and "push" mechanisms. *Free Radic Res Commun Pt* 1991;12-13:691-696.
167. Zalewski PD. Zinc metabolism in the airway: basic mechanisms and drug targets. *Curr Opin Pharmacol* 2006;6:237-243.
168. Sagdic A, Sener O, Bulucu F i sur. Oxidative stress status and plasma trace elements in patients with asthma or allergic rhinitis. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2011;39:200-5.
169. Guo CH, Liu PJ, Lin KP, Chen PC. Nutritional supplement therapy improves oxidative stress, immune response, pulmonary function, and quality of life in allergic asthma patients: an open-label pilot study. *Altern Med Rev* 2012;17:42-56.
170. Hon KL, Wang SS, Hung EC i sur. Serum levels of heavy metals in childhood eczema and skin diseases: friends or foes. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21:831-6.
171. Broome CS, Mcardle F, Kyle JA i sur. An increase in selenium intake improves immune function and poliovirus handling in adults with marginal selenium status. *Am J Clin Nutr* 2004;80:154-162.
172. Norton RL, Hoffmann PR. Selenium and asthma. *Mol Aspects Med* 2012;33(1):98-106.
173. Jeong DW, Yoo MH, Kim TS i sur. Protection of mice from allergen-induced asthma by selenite: prevention of eosinophil infiltration by inhibition of NF-kappa B activation. *J Biol Chem* 2002;277:17871-17876.
174. Hatch GE. Asthma, inhaled oxidants, and dietary antioxidants. *Am J Clin Nutr* 1995;61Suppl 3:625S-630S.
175. McCay PB. Vitamin E: interactions with free radicals and ascorbate. *Annu Rev Nutr* 1985;5:323-340.
176. Nowak D, Ruta U, Piasecka G. Ascorbic acid inhibits polymorphonuclear leukocytes influx to the place of inflammation--possible protection of lung from phagocyte-mediated injury. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 1989;37:213-218.
177. Thornhill SM, Kelly AM. Natural treatment of perennial allergic rhinitis. *Altern Med Rev* 2000;5:448-454.

178. Huang HY, Appel LJ, Croft KD, Miller ER 3rd, Mori TA, Puddey IB. Effects of vitamin C and vitamin E on in vivo lipid peroxidation: results of a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2002;76:549-55.
179. Han SN, Wu D, Ha WK i sur. Vitamin E supplementation increases T helper 1 cytokine production in old mice infected with influenza virus. *Immunology* 2000;100:487-493.
180. Malmberg KJ, Lenkei R, Petersson M i sur. A short-term dietary supplementation of high doses of vitamin E increases T helper 1 cytokine production in patients with advanced colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2002;8:1772-1778.
181. Li-Weber M, Giaisi M, Treiber MK, Krammer PH. Vitamin E inhibits IL-4 gene expression in peripheral blood T cells. *Eur J Immunol* 2002;32:2401-2408.
182. Fogarty A, Lewis S, Weiss S, Britton J. Dietary vitamin E, IgE concentrations, and atopy. *Lancet* 2000;356:1573-1574.
183. Allen S, Britton JR, Leonardi-Bee JA. Association between antioxidant vitamins and asthma outcome measures: systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2009;64:610-9.
184. Knekt P, Kumpulainen J, Järvinen R i sur. Flavonoid intake and risk of chronic diseases. *Am J Clin Nutr* 2002;76:560-568.
185. Nair MP, Kandaswami C, Mahajan S i sur. The flavonoid, quercetin, differentially regulates Th-1 (IFN γ) and Th-2 (IL4) cytokine gene expression by normal peripheral blood mononuclear cells. *Biochim Biophys Acta* 2002;1593:29-36.
186. Kimata M, Shichijo M, Miura T, Serizawa I, Inagaki N, Nagai H. Effects of luteolin, quercetin and baicalein on immunoglobulin E-mediated mediator release from human cultured mast cells. *Clin Exp Allergy* 2000;30:501-508.
187. Holmes-McNary M, Baldwin AS JR. Chemopreventive properties of trans-resveratrol are associated with inhibition of activation of the I κ B kinase. *Cancer Res* 2000;60:3477-3483.
188. Zhang R, Li Y, Wang W. Enhancement of immune function in mice fed high doses of soy daidzein. *Nutr Cancer* 1997;29:24-8.
189. Guo TL, White KL Jr, Brown RD i sur. Genistein modulates splenic natural killer cell activity, antibody-forming cell response, and phenotypic marker expression in F(0) and F(1) generations of Sprague-Dawley rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002;181:219-27.
190. Yellayi S, Zakroczymski MA, Selvaraj V i sur. The phytoestrogen genistein suppresses cell-mediated immunity in mice. *J Endocrinol* 2003;176:267-74.
191. Curran EM, Judy BM, Newton LG i sur. Dietary soy phytoestrogens and ER α signalling modulate interferon gamma production in response to bacterial infection. *Clin Exp Immunol* 2004;135:219-25.
192. Sakai T, Kogiso M. Soy isoflavones and immunity. *J Med Invest* 2008;55:167-73.

193. Senta A, Pucarín-Cvetković J, Doko Jelinić J. Kvantitativni modeli namirnica i obroka. 2004, Medicinska naklada, Zagreb.
194. Hess MA. Portion photos of popular foods, American Dietetic Association. 1997, Chicago, Illinois.
195. Colić Barić I, Satalić Z, Lukesić Z. Nutritive value of meals, dietary habits and nutritive status in Croatian university students according to gender. *Int J Food Sci Nutr* 2003;54:473-84.
196. Cvijetić S, Colić Barić I, Keser I, Cecić I, Satalić Z, Blanuša M. Peak bone density in Croatian women: variations at different skeletal sites. *J Clin Densitom* 2008;11:260-5.
197. Suárez-Varela MM, Alvarez LG, Kogan MD i sur. Diet and prevalence of atopic eczema in 6 to 7-year-old schoolchildren in Spain: ISAAC phase III. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20(6):469-75.
198. Garcia-Marcos L, Canflanca IM, Garrido JB i sur. Relationship of asthma and rhinoconjunctivitis with obesity, exercise and Mediterranean diet in Spanish schoolchildren. *Thorax* 2007;62:503-8.
199. Cade J, Thompson R, Burley V, Warm D. Development, validation and utilisation of food-frequency questionnaires - a review. *Public Health Nutr* 2002;5:567-87.
200. Martinez MF, Philippi ST, Estima C, Leal G. Validity and reproducibility of a food frequency questionnaire to assess food group intake in adolescents. *Cad Saude Publica* 2013;29:1795-804.
201. Dreborg S, Frew A. Position paper - Allergen standardization and skin tests. *Allergy* 1993;48Suppl 14:49-82.
202. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993;16:5-40.
203. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V i sur. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948-68.
204. Aberer W, Kränke B. Measurement of IgE antibodies using liquid allergens--an inter-method and inter-laboratory quality assessment. *Wien Klin Wochenschr* 2002;114:929-37.
205. DNA Sequencing Facility. Institute for Cellular and Molecular Biology, University of Texas at Austin. (Stranice na Internetu). Dostupno na:
http://www.icmb.utexas.edu/core/DNA/Information_Sheets/Real-time%20PCR/7900taqAllelicDiscrim.pdf dostupnoA
206. Fragment analysis fundamentals. Life Technologies. (Stranice na Internetu). Dostupno na:
<http://www.lifetechnologies.com/hr/en/home/life-science/sequencing/fragment-analysis/fragment-analysis-fundamentals.html>
207. KASP genotyping chemistry. LGC Limited. (Stranica na internetu) Dostupno na:
<http://www.kbioscience.co.uk>

208. How does KASP work. LGC Limited, 2015. (Stranice na Internetu) Dostupno na: <http://www.lgcgroup.com/kasp/#.VM53nZ2G91Y>
209. van de Ven MO, van den Eijnden RJ, Engels RC. Atopic diseases and related risk factors among Dutch adolescents. *Eur J Public Health* 2006;16:549-58.
210. Yuksel H, Dinc G, Sakar A, Yilmaz O, Yorgancioglu A, Celik P, Ozcan C. Prevalence and comorbidity of allergic eczema, rhinitis, and asthma in a city in western Turkey. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18(1):31-5.
211. Ricci G, Patrizi A, Baldi E, Menna G, Tabanelli M, Masi M. Long-term follow-up of atopic dermatitis: retrospective analysis of related risk factors and association with concomitant allergic diseases. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:765-71.
212. Burgess JA, Dharmage SC, Byrnes GB i sur. Childhood eczema and asthma incidence and persistence: a cohort study from childhood to middle age. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:280-5.
213. Annesi-Maesano I, Beyer A, Marmouz F, Mathelier-Fusade P, Vervloet D, Bauchau V. Concurrent allergic diseases: a cross-sectional study in a French population. *Allergy* 2006;61:390-1.
214. Feng CH, Miller MD, Simon RA. The united allergic airway: connections between allergic rhinitis, asthma, and chronic sinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2012;26:187-90.
215. Ciprandi G, Cirillo I, Vizzaccaro A, Milanese M, Tosca MA. Airway function and nasal inflammation in seasonal allergic rhinitis and asthma. *Clin Exp Allergy* 2004;34:891-6.
216. Brattmo M, Lindberg S, Wihl JA, Petersson G, Malm L. Allergic rhinitis and atopy in 18-year-old students. *Am J Rhinol* 2002;16:323-7.
217. Bousquet PJ, Castelli C, Daures JP i sur. Assessment of allergen sensitization in a general population-based survey (European Community Respiratory Health Survey I). *Ann Epidemiol* 2010;20:797-803.
218. Arbes SJ Jr, Gergen PJ, Elliott L, Zeldin DC. Prevalences of positive skin test responses to 10 common allergens in the US population: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:377-383
219. Stipic-Markovic A, Pevec B, Radulovic Pevec M, Turkalj M, Zimic L, Cvoriscec B. Skin reactivity to inhalant allergens in Zagreb school children. *Period Biol* 2007;109:161-164
220. Haahtela T, Björkstén F, Heiskala M, Suoniemi I. Skin prick test reactivity to common allergens in Finnish adolescents. *Allergy* 1980;35:425-31.
221. Baldacci S, Modena P, Carrozzi L i sur. Skin prick test reactivity to common aeroallergens in relation to total IgE, respiratory symptoms, and smoking in a general population sample of northern Italy. *Allergy* 1996;51:149-56.

222. Stipić-Marković A, Čvorišćec B, Pevec B, Radulović-Pevec M. Increasing incidence in allergy in Croatia. *Rad Medical Sciences, Zagreb*, 2008., str. 105-116.
223. Macan J, Kanceljak-Macan B, Milković-Kraus S. Pre-employment Evaluation of Atopy and Contact Sensitisation in the Prevention of Allergy-Related Diseases. *Arh Hig Rada Toksikol* 2002;53:119-24.
224. Gergen PJ, Arbes SJ Jr, Calatroni A, Mitchell HE, Zeldin DC. Total IgE levels and asthma prevalence in the US population: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:447-53.
225. Kanceljak-Macan B, Plavec D, Pavlović M, Štilinović L. Prevalencija pokazatelja atopije u odrasloj populaciji Zagrebačke županije. *Liječ Vjesn* 1996;118; 259-265
226. Barbee RA, Halonen M, Kaltenborn W, Lebowitz M, Burrows B. A longitudinal study of serum IgE in a community cohort: correlations with age, sex, smoking, and atopic status. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:919-27.
227. Loza MJ, Foster S, Bleecher ER, Peters SP, Penn RB. Asthma and gender impact accumulation of T cell subtypes. *Respir Res* 2010;28:103.
228. Xu B, Jārvelin MR, Hartikainen AL i sur. Maternal age at menarche and atopy among offspring at the age of 31 years. *Thorax* 2000;55:691-693.
229. Haggerty CL, Ness RB, Kelsey S i sur. The impact of estrogen and progesterone on asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:284-291.
230. Salam MT, Wenten M, Gilliland FD. Endogenous and exogenous sex steroid hormones and asthma and wheeze in young women. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1001-1007.
231. Al-Sahab B, Hamadeh MJ, Arden CL, Tamim H. Early menarche predicts incidence of asthma in early adulthood. *Am J Epidemiol* 2011;11:64-70.
232. Kurukulaaratchy RJ, Karmaus W, Raza A, Matthews S, Roberts G, Arshad SH. The influence of gender and atopy on the natural history of rhinitis in the first 18 years of life. *Clin Exp Allergy* 2011;41:851-9.
233. Almqvist C, Worm M, Leynaert B i sur. Impact of gender on asthma in childhood and adolescence: a GA2LEN review. *Allergy* 2008;63:47-57
234. Oak JW, Lee HS. Prevalence rate and factors associated with atopic dermatitis among Korean middle school students. *J Korean Acad Nurs* 2012;42:992-1000.
235. Lee HJ, Cho YR, Park JE. Comparative study on life style according to the existence of atopic dermatitis in middle school student. *The Journal of the Korean Society of School Health* 2005;18:93-104.
236. Park Y, Song JH, Won SI. Recognition of atopic dermatitis, asthma and the snack intake status among middle school students in Seoul. *Journal of the East Asian Society of Dietary Life* 2011;21:485-498.

237. Schwindt CD, Bacchus H, Leu SY, Tjoa T, Klebanova Y, Delfino RJ. Characterization of the asthmatic population of St. Vincent and the Grenadines: asthma severity levels and atopic sensitization. *J Asthma* 2010;47:871-7.
238. Schütz-Kiss D, Popp W, Wagner C, Reiser K, Havelec L, Zwick H. Sensitization to inhaled allergens in the Vienna population. *Wien Klin Wochenschr.* 1995;107:331-5.
239. Bousquet PJ, Chinn S, Janson C i sur. Geographical variation in the prevalence of positive skin tests to environmental aeroallergens in the European Community Respiratory Health Survey I. *Allergy* 2007;62:301-9.
240. Cvitanović S, Znaor L, Perisić D, Grbić D. Hypersensitivity to pollen allergens on the Adriatic coast. *Arh Hig Rada Toksikol* 2004;55:147-54.
241. Huang HW, Lue KH, Wong RH, Sun HL, Sheu JN, Lu KH. Distribution of allergens in children with different atopic disorders in central Taiwan. *Acta Paediatr Taiwan* 2006;47:127-34.
242. Hon KL, Wang SS, Wong WL, Poon WK, Mak KY, Leung TF. Skin prick testing in atopic eczema: atopic to what and at what age? *World J Pediatr* 2012;8:164-8.
243. Hon KL, Leung TF, Ching G i sur. Patterns of food and aeroallergen sensitization in childhood eczema. *Acta Paediatr* 2008;97:1734-7.
244. Hon KL, Leung TF, Lam MC i sur. Which aeroallergens are associated with eczema severity? *Clin Exp Dermatol* 2007;32:401-4.
245. Kim BS, Jin HS, Kim HB i sur. Airway hyperresponsiveness is associated with total serum immunoglobulin E and sensitization to aeroallergens in Korean adolescents. *Pediatr Pulmonol* 2010;45:1220-7.
246. Thomas WR, Smith W. House-dust-mite allergens. *Allergy* 1998;53:821-32.
247. van Hage-Hamsten M, Johansson E. Clinical and immunologic aspects of storage mite allergy. *Allergy* 1998;53Suppl 48:49-53.
248. Miguères M, Dávila I, Frati F i sur. Types of sensitization to aeroallergens: definitions, prevalences and impact on the diagnosis and treatment of allergic respiratory disease. *Clin Transl Allergy* 2014;4:16.
249. Calderon MA, Cox L, Casale TB, Moingeon P, Demoly P. Multiple-allergen and single-allergen immunotherapy strategies in polysensitized patients: looking at the published evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:929–934.
250. Ebner C, Feldner H, Ebner H, Kraft D. Sensitization to storage mites in house dust mite (*Dermatophagoides pteronyssinus*) allergic patients. Comparison of a rural and an urban population. *Clin Exp Allergy* 1994;24:347-52.
251. Müsken H, Fernández-Caldas E, Marañón F, Franz JT, Masuch G, Bergmann KC. In vivo and in vitro sensitization to domestic mites in German urban and rural allergic patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2002;12:177-81.

252. Boquete M, Carballada F, Armisen M i sur. Factors influencing the clinical picture and the differential sensitization to house dust mites and storage mites. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2000;10:229-34.
253. Pierce R. Spirometry: an essential clinical measurement. *Aust Fam Physician* 2005;34:535-9.
254. Rajendra C, Zoratti E, Havstad S i sur. Relationships between total and allergen-specific serum IgE concentrations and lung function in young adults. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108:429-34.
255. Kumar R, Wang B, Wang X i sur. Bronchodilator responses in Chinese children from asthma index families and the general population. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1257-63.
256. Kainu A, Lindqvist A, Sarna S, Lundbäck B, Sovijärvi A. FEV1 response to bronchodilation in an adult urban population. *Chest* 2008;134:387-93.
257. Wang TN, Chao YY, Wang TH, Chen CJ, Ko YC. Familial risk of asthma among adolescents and their relatives in Taiwan. *J Asthma* 2001;38:485-94.
258. Salehi M, Bakhshae M, Ashtiani SJ, Najafi M, Sehatbakhsh S, Hossainzadeh M. Parental smoking and allergic rhinitis in children. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014;4:357-60.
259. Ly NP, Celedón JC. Family history, environmental exposures in early life, and childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:271-272.
260. Ponińska J, Samoliński B, Tomaszewska A i sur. Filaggrin gene defects are independent risk factors for atopic asthma in a Polish population: a study in ECAP cohort. *PLoS One* 2011;6:16933.
261. Sabolić Pipinić I, Varnai VM, Turk R, Breljak D, Kezić S, Macan J. Low frequency of filaggrin null mutations in Croatia and their relation with allergic diseases. *Int J Immunogenet* 2013;40:192-8.
262. Giardina E, Paolillo N, Sinibaldi C, Novelli G. R501X and 2282del4 filaggrin mutations do not confer susceptibility to psoriasis and atopic dermatitis in Italian patients. *Dermatology* 2008;216:83-4.
263. Stemmler S, Parwez Q, Petrasch-Parwez E, Epplen JT, Hoffjan S. Two common loss-of-function mutations within the filaggrin gene predispose for early onset of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2007;127(3):722-4.
264. Weidinger S, Rodríguez E, Stahl C i sur. Filaggrin mutations strongly predispose to early-onset and extrinsic atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2007;127:724-6.
265. Greisenegger E, Novak N, Maintz L i sur. Analysis of four prevalent filaggrin mutations (R501X, 2282del4, R2447X and S3247X) in Austrian and German patients with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:607-10.

266. Sandilands A, Terron-Kwiatkowski A, Hull PR i sur. Comprehensive analysis of the gene encoding filaggrin uncovers prevalent and rare mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema. *Nat Genet* 2007;39:650-4.
267. Margolis DJ, Apter AJ, Gupta J i sur. The persistence of atopic dermatitis and filaggrin (FLG) mutations in a US longitudinal cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:912-7. .
268. Rupnik H, Rijavec M, Korošec P. Filaggrin loss-of-function mutations are not associated with atopic dermatitis that develops in late childhood or adulthood. *Br J Dermatol* 2015;172:455-61.
269. Brown SJ, Irvine AD. Atopic eczema and the filaggrin story. *Semin Cutan Med Surg* 2008;27:128-37.
270. Cascella R, Foti Cuzzola V, Lepre T i sur. Full sequencing of the FLG gene in Italian patients with atopic eczema: evidence of new mutations, but lack of an association. *J Invest Dermatol* 2011;131:982-4.
271. Margolis DJ, Gupta J, Apter AJ i sur. Filaggrin-2 variation is associated with more persistent atopic dermatitis in African American subjects. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:784-9.
272. Tamari M, Tanaka S, Hirota T. Genome-wide association studies of allergic diseases. *Allergol Int* 2013;62:21-8.
273. Howell MD, Kim BE, Gao P i sur. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124Suppl 2:7–12
274. Margolis DJ, Kim B, Apter AJ i sur. Thymic stromal lymphopoietin variation, filaggrin loss of function, and the persistence of atopic dermatitis. *JAMA Dermatol* 2014;150:254-9.
275. Ziyab AH, Karmaus W, Holloway JW, Zhang H, Ewart S, Arshad SH. DNA methylation of the filaggrin gene adds to the risk of eczema associated with loss-of-function variants. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:420-3.
276. Novak N, Baurecht H, Schafer T i sur. Loss-of-function mutations in the filaggrin gene and allergic contact sensitization to nickel. *J Invest Dermatol* 2008;128, 1430.
277. Thyssen JP, Johansen JD, Linneberg A i sur. The association between null mutations in the filaggrin gene and contact sensitization to nickel and other chemicals in the general population. *Br J Dermatol* 2010;162, 1278.
278. Ross-Hansen K, Menne T, Johansen JD i sur. Nickel reactivity and filaggrin null mutations—evaluation of the filaggrin bypass theory in a general population. *Contact Dermatitis* 2011;64, 24.
279. Henderson J, Northstone K, Lee SP i sur. The burden of disease associated with filaggrin mutations: a population-based, longitudinal birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:872-7.
280. Marenholz I, Nickel R, Rüschenhoff F i sur. Filaggrin loss-of-function mutations predispose to phenotypes involved in the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:866-71.

281. Ege MJ, Mayer M, Normand AC i sur. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *N Engl J Med* 2011;364:701-9.
282. Kilpeläinen M, Terho EO, Helenius H, Koskenvuo M. Farm environment in childhood prevents the development of allergies. *Clin Exp Allergy* 2000;30:201-8.
283. Kauffmann F, Oryszczyn MP, Maccario J. The protective role of country living on skin prick tests, immunoglobulin E and asthma in adults from the Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma, bronchial hyper-responsiveness and atopy. *Clin Exp Allergy* 2002;32:379-86.
284. Dimich-Ward H, Chow Y, Chung J, Trask C. Contact with livestock--a protective effect against allergies and asthma? *Clin Exp Allergy* 2006;36:1122-9.
285. Chrischilles E, Ahrens R, Kuehl A i sur. Asthma prevalence and morbidity among rural Iowa schoolchildren. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:66-71.
286. Nordling E, Berglind N, Melén E i sur. Traffic-related air pollution and childhood respiratory symptoms, function and allergies. *Epidemiology* 2008;19:401-8.
287. Morgenstern V, Zutavern A, Cyrus J i sur. Atopic diseases, allergic sensitization, and exposure to traffic-related air pollution in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1331-7.
288. Kim BJ, Kwon JW, Seo JH i sur. Association of ozone exposure with asthma, allergic rhinitis, and allergic sensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107:214-9.
289. Gehring U, Wijga AH, Brauer M i sur. Traffic-related air pollution and the development of asthma and allergies during the first 8 years of life. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:596-603.
290. Gruzieva O, Bellander T, Eneroth K i sur. Traffic-related air pollution and development of allergic sensitization in children during the first 8 years of life. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:240-6.
291. Lee YL, Shaw CK, Su HJ i sur. Climate, traffic-related air pollutants and allergic rhinitis prevalence in middle-school children in Taiwan. *Eur Respir J* 2003; 21:964–970.
292. Modig L, Jarvholm B, Ronnmark E i sur. Vehicle exhaust exposure in an incident case–control study of adult asthma. *Eur Respir J* 2006; 28:75–81.
293. Lindgren A, Björk J, Stroh E, Jakobsson K. Adult asthma and traffic exposure at residential address, workplace address, and self-reported daily time outdoor in traffic: A two-stage case-control study. *BMC Public Health* 2010;10:716.
294. Köse Ş, Mandıracıoğlu A, Çavdar G, Ulu Y, Senger SS. Prevalence of allergic diseases in Izmir Province, Turkey. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014;4:232-8.
295. Zacharasiewicz A, Zidek T, Haidinger G i sur. Symptoms suggestive of atopic rhinitis in children aged 6-9 years and the indoor environment. *Allergy* 2000;55:945-50.

296. Butland BK, Strachan DP, Anderson HR. The home environment and asthma symptoms in childhood: two population based case-control studies 13 years apart. *Thorax* 1997;52:618-24.
297. Tavernier G, Fletcher G, Gee I i sur. IPEADAM study: indoor endotoxin exposure, family status, and some housing characteristics in English children. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:656-62.
298. Somerville M, Mackenzie I, Owen P, Miles D. Housing and health: does installing heating in their homes improve the health of children with asthma? *Public Health* 2000;114:434-9.
299. Schäfer T, Heinrich J, Wjst M i sur. Indoor risk factors for atopic eczema in school children from East Germany. *Environ Res* 1999;81:151-8.
300. Dales R, Liu L, Wheeler AJ, Gilbert NL. Quality of indoor residential air and health. *CMAJ* 2008;179:147-52.
301. Apelberg BJ, Aoki Y, Jaakkola JJ. Systematic review: exposure to pets and risk of asthma and asthma-like symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:455-460
302. Alm B, Aberg N, Erdes L i sur. Early introduction of fish decreases the risk of eczema in infants. *Arch Dis Child* 2009;94:11-5.
303. Kim HY, Shin YH, Han MY. Determinants of sensitization to allergen in infants and young children. *Korean J Pediatr* 2014;57:205-10.
304. Lødrup Carlsen KC, Roll S, Carlsen KH i sur. Does pet ownership in infancy lead to asthma or allergy at school age? Pooled analysis of individual participant data from 11 European birth cohorts. *PLoS One* 2012;7:43214. .
305. Rönmark E, Perzanowski M, Platts-Mills T, Lundbäck B; Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Study Group. Four-year incidence of allergic sensitization among schoolchildren in a community where allergy to cat and dog dominates sensitization: report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Study Group. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:747-54.
306. Wegienka G, Johnson CC, Havstad S, Ownby DR, Zoratti EM. Indoor pet exposure and the outcomes of total IgE and sensitization at age 18 years. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:274-9.
307. Brunekreef B, Von Mutius E, Wong G i sur. Exposure to cats and dogs, and symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema. *Epidemiology* 2012;23:742-50.
308. Carson CG. Risk factors for developing atopic dermatitis. *Dan Med J* 2013;60:4687.
309. Svanes C, Jarvis D, Chinn S, Burney P. Childhood environment and adult atopy: results from the European Community Respiratory Health Survey. *Allergy Clin Immunol* 1999;103:415-20.
310. Flohr C, Weiland SK, Weinmayr G i sur. The role of atopic sensitization in flexural eczema: findings from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Two. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:141-147.
311. Weinmayr G, Weiland SK, Björkstén B i sur. Atopic sensitization and the international variation of asthma symptom prevalence in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:565-74.

312. Weinmayr G, Forastiere F, Weiland SK i sur. International variation in prevalence of rhinitis and its relationship with sensitisation to perennial and seasonal allergens. *Eur Respir J* 2008;32:1250-61.
313. Braun-Fahrländer C, Riedler J, Herz U i sur. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med* 2002;347:869-77.
314. Celedón JC, Milton DK, Ramsey CD i sur. Exposure to dust mite allergen and endotoxin in early life and asthma and atopy in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:144-9.
315. Perzanowski MS, Rönmark E, Platts-Mills TA, Lundbäck B. Effect of cat and dog ownership on sensitization and development of asthma among preteenage children. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:696-702.
316. Oryszczyn MP, Annesi-Maesano I, Charpin D, Kauffmann F. Allergy markers in adults in relation to the timing of pet exposure: the EGEA study. *Allergy* 2003;58:1136-43.
317. de Meer G, Toelle BG, Ng K, Tovey E, Marks GB. Presence and timing of cat ownership by age 18 and the effect on atopy and asthma at age 28. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:433-8.
318. Gaffin JM, Spergel JM, Boguniewicz M i sur. Effect of cat and daycare exposures on the risk of asthma in children with atopic dermatitis. *Allergy Asthma Proc* 2012;33:282-8.
319. Yarnell JW, Stevenson MR, MacMahon J i sur. Smoking, atopy and certain furry pets are major determinants of respiratory symptoms in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood Study (Ireland). *Clin Exp Allergy* 2003;33:96-100.
320. Collin SM, Granell R, Westgarth C i sur. Pet ownership is associated with increased risk of non-atopic asthma and reduced risk of atopy in childhood: findings from a UK birth cohort. *Clin Exp Allergy* 2015;45:200-10
321. Zirngibl A, Franke K, Gehring U i sur. Exposure to pets and atopic dermatitis during the first two years of life. A cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2002 ;13:394-401.
322. Nafstad P, Nystad W, Jaakkola JJ. The use of a feather quilt, childhood asthma and allergic rhinitis: a prospective cohort study. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1150-4.
323. Ponsonby AL, Kemp A, Dwyer T i sur. Feather bedding and house dust mite sensitization and airway disease in childhood. *J Clin Epidemiol* 2002;55:556-62.
324. Radon K, Schulze A, Nowak D. Inverse association between farm animal contact and respiratory allergies in adulthood: protection, underreporting or selection? *Allergy* 2006;61:443-6
325. Illi S, Depner M, Genuneit J i sur. Protection from childhood asthma and allergy in Alpine farm environments-the GABRIEL Advanced Studies. *J Allergy Clin Immunol* 2012 ;129:1470-7.
326. Hugg TT, Jaakkola MS, Ruotsalainen R, Pushkarev V, Jaakkola JJ. Exposure to animals and the risk of allergic asthma: a population-based cross-sectional study in Finnish and Russian children. *Environ Health* 2008;7:28.

327. Bornehag CG, Sundell J, Hagerhed L, Janson S; DBH Study Group. Pet-keeping in early childhood and airway, nose and skin symptoms later in life. *Allergy*. 2003;58:939-44.
328. Hibell B, Guttormsson U, Ahlstrom S i sur. (ur.). The 2011 ESPAD Report. Dostupno na: http://www.espad.org/Uploads/ESPAD_reports/2011/The_2011_ESPAD_Report_FULL_2012_10_29.pdf
329. Panatto D, Amicizia D, Domnich A i sur. Tobacco smoking among students in an urban area in Northern Italy. *J Prev Med Hyg* 2013;54:97-103.
330. Đorđević V, Popović-Grle S. Alergijske bolesti i pušenje. U: Lipozenčić i sur., ur. Alergijske i imunosne bolesti. Zagreb: Medicinska naklada; 2011, str.53-55.
331. Gómez M, Vollmer WM, Caceres ME, Jossen R, Baena-Cagnani CE. Adolescent smokers are at greater risk for current asthma and rhinitis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009;13:1023-8.
332. Arnson Y, Shoenfeld Y, Amital H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *J Autoimmun* 2010; 34:258–65.
333. Hjern A, Hedberg A, Haglund B, Rosén M. Does tobacco smoke prevent atopic disorders? A study of two generations of Swedish residents. *Clin Exp Allergy* 2001;31:908-14.
334. Tan WC, Bourbeau J, Hernandez P i sur. Bronchodilator responsiveness and reported respiratory symptoms in an adult population. *PLoS One* 2013;8:58932.
335. WHO. Tobacco Fact sheet. (Stranica na Internetu) Dostupno na: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/en/>
336. U.S. Department of Health and Human Services. Let's Make the Next Generation Tobacco-Free: Your Guide to the 50th Anniversary Surgeon General's Report on Smoking and Health Adobe PDF file External Web Site Icon. [PDF–795 KB] Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2014
337. Feleszko W, Ruszczyński M, Jaworska J, Strzelak A, Zalewski BM, Kulus M. Environmental tobacco smoke exposure and risk of allergic sensitisation in children: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2014;99:985-92.
338. Lannerö E, Wickman M, van Hage M, Bergström A, Pershagen G, Nordvall L. Exposure to environmental tobacco smoke and sensitisation in children. *Thorax* 2008;63:172-6.
339. Kurz T, Ober C. The role of environmental tobacco smoke in genetic susceptibility to asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:335-9.
340. Moerloose KB, Robays LJ, Maes T, Brusselle GG, Tournoy KG, Joos GF. Cigarette smoke exposure facilitates allergic sensitization in mice. *Respir Res* 2006;7:49.
341. Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Department of Health and Human Services. Youth Risk Behavior Surveillance —United States, 2013. Dostupno na: <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/ss/ss6304.pdf>

342. WHO. Global Health Observatory (GHO) data. Prevalence of insufficient physical activity. (Stranica na Internetu) Dostupno na: http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/physical_activity_text/en/
343. Parks SE, Housemann RA, Brownson RC. Differential correlates of physical activity in urban and rural adults of various socioeconomic backgrounds in the United States. *J Epidemiol Community Health* 2003;57:29-35.
344. Fan JX, Wen M, Kowaleski-Jones L. Rural-urban differences in objective and subjective measures of physical activity: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003-2006. *Prev Chronic Dis* 2014;11:141.
345. Sood A. Sex differences: implications for the obesity-asthma association. *Exerc Sport Sci Rev* 2011;39:48-56.
346. Macan J, Romić G. Physical activity and asthma. *Arh Hig Rada Toksikol* 2012;63:33-39.
347. Dias PJ, Domingos IP, Ferreira MG, Muraro AP, Sichieri R, Gonçalves-Silva RM. Prevalence and factors associated with sedentary behavior in adolescents. *Rev Saude Publica* 2014;48:266-74.
348. Colley RC, Garriguet D, Janssen I, Craig C, Clarke J, Tremblay MS. Physical activity of Canadian children and youth: Accelerometer results from the 2007-2009 Canadian Health Measures Survey. *Health Rep* 2011;22:1-10.
349. Matthews CE, Chen KY, Freedson PS i sur. Amount of time spent in sedentary behaviors in the United States, 2003-2004. *Am J Epidemiol* 2008;167:875-81.
350. Ruiz JR, Ortega FB, Martínez-Gómez D i sur. Objectively measured physical activity and sedentary time in European adolescents: the HELENA study. *Am J Epidemiol* 2011;174:173-84.
351. Tremblay MS, Colley RC, Saunders TJ, Healy GN, Owen N. Physiological and health implications of a sedentary lifestyle. *Appl Physiol Nutr Metab* 2010;35:725-40.
352. Hamilton MT, Hamilton DG, Zderic TW. Role of low energy expenditure and sitting in obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. *Diabetes* 2007;56(11):2655-67.
353. Pearson N, Biddle SJ. Sedentary behavior and dietary intake in children, adolescents, and adults a systematic review. *Am J Prev Med* 2011;41:178-88.
354. Vlaski E, Stavric K, Seckova L, Kimovska M, Isjanovska R. Influence of physical activity and television-watching time on asthma and allergic rhinitis among young adolescents: preventive or aggravating? *Allergol Immunopathol* 2008;36:247-53.
355. Jones SE, Merkle SL, Fulton JE, Wheeler LS, Mannino DM. Relationship between asthma, overweight, and physical activity among U.S. high school students. *J Community Health* 2006;31:469-78.

356. Kim JW, So WY, Kim YS. Association between asthma and physical activity in Korean adolescents: the 3rd Korea Youth Risk Behavior Web-based Survey (KYRBWS-III). *Eur J Public Health* 2012;22:864-8.
357. Bellisle F, Monneuse MO, Steptoe A, Wardle J. Weight concerns and eating patterns: a survey of university students in Europe. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995;19:723-30.
358. Peltzer K, Pengpid S, Samuels TA i sur. Prevalence of overweight/obesity and its associated factors among university students from 22 countries. *Int J Environ Res Public Health* 2014;11:7425-41.
359. Ledo-Varela MT, de Luis Román DA, González-Sagrado M, Izaola Jauregui O, Conde Vicente R, Aller de la Fuente R. Nutritional characteristics and lifestyle in university students. *Nutr Hosp* 2011;26:814-8.
360. Gazibara T, Kisić Tepavčević DB, Popović A, Pekmezović T. Eating habits and body-weights of students of the university of Belgrade, Serbia: a cross-sectional study. *J Health Popul Nutr* 2013;31:330-3.
361. Mikolajczyk RT, Richter M. Associations of behavioural, psychosocial and socioeconomic factors with over- and underweight among German adolescents. *Int J Public Health* 2008;53:214-20.
362. Going S, Davis R. Body composition. U: Roitman JL, ur. *ACSM Resource Manual for Exercise Testing and Prescription*. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2001.
363. Reilly T, Sutton L. Methods and applications of body composition analysis. U: Bust P, ur. *Contemporary Ergonomics*. London: Taylor and Francis; 2008.
364. Barr D, Gregson W, Reilly T. The thermal ergonomics of firefighting reviewed. *Appl Ergonom* 2010;41:161-172.
365. Czajka K, Fiszer K, Kołodziej M. The relation between selected health behaviour and body mass index amongst adolescents living in urban and rural areas in south-western Poland. *Rocz Panstw Zakł Hig* 2013;64:135-41.
366. Sandercock GR, Ogunleye A, Voss C. Comparison of cardiorespiratory fitness and body mass index between rural and urban youth: findings from the East of England Healthy Hearts Study. *Pediatr Int* 2011;53:718-24.
367. Liu JH, Jones SJ, Sun H, Probst JC, Merchant AT, Cavicchia P. Diet, physical activity, and sedentary behaviors as risk factors for childhood obesity: an urban and rural comparison. *Child Obes* 2012;8:440-8.
368. Chillón P, Ortega FB, Ferrando JA, Casajus JA. Physical fitness in rural and urban children and adolescents from Spain. *J Sci Med Sport* 2011;14:417-23.
369. Noal RB, Menezes AMB, Macedo SEC, Dumith SC. Childhood body mass index and risk of asthma in adolescence: a systematic review. *Obesity reviews* 2010; 12:93–104.

370. Yoo S, Kim HB, Lee SY i sur. Association between obesity and the prevalence of allergic diseases, atopy, and bronchial hyperresponsiveness in Korean adolescents. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;154:42-8.
371. Kattan M, Kumar R, Bloomberg GR i sur. Asthma control, adiposity, and adipokines among inner-city adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:584-92.
372. Giouleka P, Papatheodorou G, Lyberopoulos P i sur. Body mass index is associated with leukotriene inflammation in asthmatics. *Eur J Clin Invest* 2011;41:30-8.
373. Kato H, Ueki S, Kamada R i sur. Leptin has a priming effect on eotaxin-induced human eosinophil chemotaxis. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;155:335-44.
374. Stingone JA, Ramirez OF, Svensson K, Claudio L. Prevalence, demographics, and health outcomes of comorbid asthma and overweight in urban children. *J Asthma* 2011;48:876-85.
375. Kwon HL, Ortiz B, Swaner R i sur. Childhood asthma and extreme values of body mass index: the Harlem Children's Zone Asthma Initiative *J Urban Health* 2006;83:421-33.
376. Kusunoki T, Morimoto T, Nishikomori R i sur. Obesity and the prevalence of allergic diseases in schoolchildren. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:527-34.
377. Pistelli R, Brancato G, Forastiere F i sur. Population values of lung volumes and flows in children: effect of sex, body mass and respiratory conditions. *Eur Respir J* 1992;5:463-70.
378. Schwartz JD, Katz SA, Fegley RW, Tockman MS. Analysis of spirometric data from a national sample of healthy 6- to 24-year-olds (NHANES II). *Am Rev Respir Dis* 1988;138:1405-14.
379. Ebenegger V, Marques-Vidal P, Barral J, Kriemler S, Puder JJ, Nydegger A. Eating habits of preschool children with high migrant status in Switzerland according to a new food frequency questionnaire. *Nutr Res* 2010;30:104-9.
380. Vereecken CA, Maes L. A Belgian study on the reliability and relative validity of the Health Behaviour in School-Aged Children food-frequency questionnaire. *Public Health Nutr* 2003;6:581-8.
381. Zhuang M, Yuan Z, Lin L i sur. Reproducibility and relative validity of a food frequency questionnaire developed for adults in Taizhou, China. *PLoS One* 2012;7:48341.
382. Lanfer A, Hebestreit A, Ahrens W i sur. Reproducibility of food consumption frequencies derived from the Children's Eating Habits Questionnaire used in the IDEFICS study. *Int J Obes* 2011;35Suppl 1:61-8.
383. Romieu I, Varraso R, Avenel V, Leynaert B, Kauffmann F, Clavel-Chapelon F. Fruit and vegetable intakes and asthma in the E3N study. *Thorax* 2006;61:209-15.
384. van Liere MJ, Lucas F, Clavel F, Slimani N, Villeminot S. Relative validity and reproducibility of a French dietary history questionnaire. *Int J Epidemiol* 1997;26Suppl 1:128-36.

385. Šatalić Z, Colić Barić I, Cecić I, Keser I. Short food frequency questionnaire can discriminate inadequate and adequate calcium intake in Croatian postmenopausal women. *Nutr Res* 2007;27:542–547.
386. Speck BJ, Bradley CB, Harrell JS, Belyea MJ. A food frequency questionnaire for youth: psychometric analysis and summary of eating habits in adolescents. *J. Adolescent Health* 2001;28:16–25.
387. Cade JE, Burley VJ, Warm DL, Thompson RL, Margetts BM. Food-frequency questionnaires: a review of their design, validation and utilisation. *Nutr Res Rev* 2004;17:5-22.
388. Lee RD, Nieman DC. Nutritional assesment. 5. izd. New York: McGraw-Hill Higher Education;2010, str 76-78.
389. Šatalić Z, Alebić IJ. Dijetetičke metode i planiranje prehrane. *Medicus* 2008;17:27-36.
390. Shaheen SO, Sterne JA, Thompson RL, Songhurst CE, Margetts BM, Burney PG. Dietary antioxidants and asthma in adults: population-based case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1823-1828.
391. Shimizu H, Ohwaki A, Kurisu Y i sur. Validity and reproducibility of a quantitative food frequency questionnaire for a cohort study in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 1999;29:38-44.
392. Ocké MC, Bueno de Mesquita HB, Goddijn HE i sur. The Dutch EPIC food frequency questionnaire I. Description of the questionnaire, and relative validity and reproducibility for food groups. *Int J Epidemiol* 1997;26Suppl:37–48.
393. Woods RK, Walters EH, Raven JM i sur. Food and nutrient intakes and asthma risk in young adults. *Am J Clin Nutr* 2003;78:414-21.
394. Ireland P, Jolley D, Giles G i sur. Development of the Melbourne FFQ: a food frequency questionnaire for use in an Australian prospective study involving an ethnically diverse cohort. *Asia Pac J Clin Nutr* 1994;3:19–31.
395. Brown IJ, Tzoulaki I, Candeias V, Elliott P. Salt intakes around the world: implications for public health. *Int J Epidemiol* 2009;38:791-813.
396. Institute of Alcohol Studies. Drinking patterns and trends. (Stranica na Internetu) Dostupno na: <http://www.ias.org.uk/Alcohol-knowledge-centre/Consumption/Factsheets/Drinking-patterns-and-trends.aspx>
397. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS i sur. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014;69:992-1007.
398. Nagata C, Nakamura K, Fujii K i sur. Soy isoflavone intake is not associated with the development of cedar pollinosis in adults. *J Nutr* 2008;138:1372-6.
399. Miyake Y, Sasaki S, Ohya Y i sur. Soy, isoflavones, and prevalence of allergic rhinitis in Japanese women: the Osaka Maternal and Child Health Study. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1176-1183.

400. Kocyigit A, Armutcu F, Gurel A, Ermis B. Alterations in plasma essential trace elements selenium, manganese, zinc, copper, and iron concentrations and the possible role of these elements on oxidative status in patients with childhood asthma. *Biol Trace Elem Res* 2004;97:31-41.
401. Gao F, Wei D, Bian T i sur. Genistein attenuated allergic airway inflammation by modulating the transcription factors T-bet, GATA-3 and STAT-6 in a murine model of asthma. *Pharmacology* 2012;89:229-36.
402. Bime C, Wei CY, Holbrook J, Smith LJ, Wise RA. Association of dietary soy genistein intake with lung function and asthma control: a post-hoc analysis of patients enrolled in a prospective multicentre clinical trial. *Prim Care Respir J* 2012;21:398-404.
403. Kalhan R, Smith LJ, Nlend MC, Nair A, Hixon JL, Sporn PH. A mechanism of benefit of soy genistein in asthma: inhibition of eosinophil p38-dependent leukotriene synthesis. *Clin Exp Allergy* 2008;38:103-112.
404. Waterman E, Lockwood B. Active components and clinical applications of olive oil. *Altern Med Rev* 2007;12:331-42.
405. Wardhana, Surachmanto ES, Datau EA. The role of omega-3 fatty acids contained in olive oil on chronic inflammation. *Acta Med Indones* 2011;43:138-43.
406. Plivazdravlje. Namirnice. Iznutrice. (Stranica na Internetu) Dostupno na: www.plivazdravlje.hr/centar/prehrana/32/namirnica/99/iznutrice.html
407. Galal-Gorchev H. Dietary intake, levels in food and estimated intake of lead, cadmium, and mercury. *Food Addit Contam* 1993;10:115-28.
408. Christophersen OA, Haug A. Animal products, diseases and drugs: a plea for better integration between agricultural sciences, human nutrition and human pharmacology. *Lipids Health Dis* 2011;10:16.
409. Biltagi MA, Baset AA, Bassiouny M, Kasrawi MA, Attia M. Omega-3 fatty acids, vitamin C and Zn supplementation in asthmatic children: a randomized self-controlled study. *Acta Paediatr* 2009;98:737-42.
410. Anandan C, Nurmatov U, Sheikh A. Omega 3 and 6 oils for primary prevention of allergic disease: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2009;64:840-8.
411. Stand M, Sausenthaler S, Lattka E i sur. FADS gene variants modulate the effect of dietary fatty acid intake on allergic diseases in children. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1757-66.
412. Rosenlund H, Magnusson J, Kull I i sur. Antioxidant intake and allergic disease in children. *Clin Exp Allergy* 2012;42:1491-500.
413. Nagel G, Weinmayr G, Kleiner A i sur. Effect of diet on asthma and allergic sensitisation in the International Study on Allergies and Asthma in Childhood (ISAAC) Phase Two. *Thorax* 2010;65:516-22.

414. Forastiere F, Pistelli R, Sestini P, i sur. Consumption of fresh fruit rich in vitamin C and wheezing symptoms in children. SIDRIA Collaborative Group, Italy (Italian Studies on Respiratory Disorders in Children and the Environment). *Thorax* 2000;55:283-8.
415. Shidfar F, Baghai N, Keshavarz A, Ameri A, Shidfar S. Comparison of plasma and leukocyte vitamin C status between asthmatic and healthy subjects. *East Mediterr Health J* 2005;11:87-95.
416. Oh SY, Chung J, Kim MK, Kwon SO, Cho BH. Antioxidant nutrient intakes and corresponding biomarkers associated with the risk of atopic dermatitis in young children. *Eur J Clin Nutr* 2010;64:245-52.
417. Devereux G. Session 1: Allergic disease: Nutrition as a potential determinant of asthma. *Proc Nutr Soc* 2010;69:1-10.
418. Tanaka T, Takahashi R. Flavonoids and asthma. *Nutrients* 2013;5:2128-43.
419. Maeda-Yamamoto M, Ema K, Monobe M i sur. The efficacy of early treatment of seasonal allergic rhinitis with benifuuki green tea containing O-methylated catechin before pollen exposure: an open randomized study. *Allergol Int* 2009;58:437-44.
420. Enomoto T, Nagasako-Akazome Y, Kanda T, Ikeda M, Dake Y. Clinical effects of apple polyphenols on persistent allergic rhinitis: A randomized double-blind placebo-controlled parallel arm study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16:283-9.
421. Garcia V, Arts IC, Sterne JA, Thompson RL, Shaheen SO. Dietary intake of flavonoids and asthma in adults. *Eur Respir J* 2005;26:449-452.
422. Ausukua M, Dublin I, Echebarria MA, Aguirre JM. Oral Allergy Syndrome (OAS). General and stomatological aspects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009;14:568-72.
423. Bohle B. The impact of pollen-related food allergens on pollen allergy. *Allergy* 2007;62:3-10.
424. Vitale K, Sović S, Dzakula A, Keranović A, Jelaković B. Is salt intake hidden risk for rural population: case study Village of Sjeverovac, County Sisacko-moslavacka? *Coll Antropol* 2012;36Suppl 1:261-4.
425. Peer N, Bradshaw D, Laubscher R, Steyn N, Steyn K. Urban-rural and gender differences in tobacco and alcohol use, diet and physical activity among young black South Africans between 1998 and 2003. *Glob Health Action* 2013;6:19216.
426. Sánchez-Castillo CP, Solano ML, Flores J i sur. Salt intake and blood pressure in rural and metropolitan Mexico. *Arch Med Res* 1996;27:559-66.
427. Leclercq C, Ferro-Luzzi A. Total and domestic consumption of salt and their determinants in three regions of Italy. *Eur J Clin Nutr* 1991;45:151-9.
428. Demissie K, Ernst P, Gray Donald K, Joseph L. Usual dietary salt intake and asthma in children: a case-control study. *Thorax* 1996;51:59-63.
429. Hijazi N, Abalkhail B, Seaton A. Diet and childhood asthma in a society in transition: a study in urban and rural Saudi Arabia. *Thorax* 2000;55:775-9.

430. Pogson Z, McKeever T. Dietary sodium manipulation and asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;3:CD000436.

Životopis

Ivana Sabolić Pipinić rođena je 15.1.1981.g. u Zagrebu gdje je završila osnovno i srednjoškolsko obrazovanje. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu pohađala je 1999.-2005. g., a tijekom dodiplomskog studija sudjelovala je u eksperimentalnim znanstvenim istraživanjima u Hrvatskom institutu za istraživanje mozga i Institutu za medicinska istraživanja i medicinu rada (IMI). 2006.-2007. g. obavila je liječnički pripravnički staž na KBC Zagreb. 2008.-2010. g. bila je zaposlena kao znanstveni novak/asistent u Jedinici za medicinu rada i okoliša IMI, gdje je radila doktorsku disertaciju u sklopu znanstvenog projekta „Alergotoksični učinci čimbenika općeg i radnog okoliša“ (voditelj prim. dr. sc. Jelena Macan, dr. med., zn. savjet.). Uz to je bila zaposlenik u Centru za kontrolu otrovanja IMI. Poslijediplomski doktorski studij Biomedicina i zdravstvo pohađala je od 2008.-2011. g. na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Od 2010. g. specijalizira dječju kirurgiju i urologiju na Klinici za kirurgiju KBC Zagreb. Udata je i majka dviju kćeri, Lare i Mije. Autorica je 2 izvorna znanstvena rada i 1 preglednog rada i ko-autorica 1 znanstvenog rada i 2 izvješća, koji su objavljeni u indeksiranim časopisima. Uz to je autorica 3 prikaza u stručnim časopisima te ko-autorica jednog recenziranog stručnog i jednog recenziranog znanstvenog rada. Tijekom dodiplomskog i poslijediplomskog obrazovanja aktivno je sudjelovala na međunarodnim i domaćim znanstvenim i stručnim skupovima.

Popis radova

Članci indeksirani u CC:

1. **Sabolić Pipinić I**, Varnai VM, Turk R, Breljak D, Kezić S, Macan J. Low frequency of filaggrin null mutations in Croatia and their relation with allergic diseases. *International Journal of Immunogenetics* 2013;40(3):192-8. doi: 10.1111/iji.12006. (članak, znanstveni)
2. Crljen V, **Sabolić I**, Susac J, Appenroth D, Herak-Kramberger CM, Ljubojević M, Anzai N, Antolović R, Burckhardt G, Fleck C, Sabolić I. Immunocytochemical characterization of the incubated rat renal cortical slices. *Pflugers Arch.* 2005;450(4):269-79. (članak, znanstveni)

Članci indeksirani u SCI:

1. **Sabolić Pipinić I**, Varnai VM, Beljo Lučić R, Čavlović A, Prester Lj, Orct T, Macan J. Endotoxin Exposure Assessment in Wood-processing Industry: Airborne versus Floor Levels. *Arhiv za higijenu rada i toksikologiju.* 61 2010;61(2); 161-165. (članak, znanstveni)

2. **Sabolić Pipinić I**, Macan J, Kanceljak-Macan B. Significance of nutrition in respiratory allergic diseases: a review of scientific knowledge. *Periodicum biologorum* 2009;111(1): 41-49. (članak, pregledni)
3. Varnai VM, Macan J, Ljubičić Calušić A, **Sabolić Pipinić I**, Turk R. **Report of the poison control centre for the period 1 January - 31 December 2009**. *Arh Hig Rada Toksikol* 2010;61(1):147-52.
4. Varnai VM, Ljubičić Calušić A, **Sabolić Pipinić I**, Macan J, Turk R. **Report of the Poison Control Centre for the period 1 January-31 December 2008**. *Arhiv za higijenu rada i toksikologiju* 2009;60(2):261-6.

Članci u recenziranom časopisu, knjizi ili zborniku:

1. **Sabolić Pipinić I**, Macan J. Profesionalna izloženost organskim otapalima kao uzrok bolesti jetre vezane uz rad. *Sigurnost* 2009;51(2):157-160. (prikaz, stručni)
2. **Sabolić Pipinić I**, Macan J. Profesionalni virusni hepatitisi. *Sigurnost* 2008;50(3); 325-327. (prikaz, stručni)
3. **Sabolić Pipinić I**, Macan J. Profesionalna astma. *Sigurnost* 2008;50(2):159-162. (prikaz, stručni)
4. Macan J, Gomzi M, Varnai VM, **Sabolić Pipinić I**, Prester Lj, Orct T. Occupational versus household exposure to endotoxin and sick building syndrome-related symptoms in librarians. *Proceedings of the 11th International Conference on Indoor Air Quality and Climate*. Strom-Tejsen, Peter ; Olesen, Bjarne W. ; Wargocki, Pawel ; Zukowska, Daria ; Toftum, Jorn (ur.).Copenhagen : International Centre for Indoor Environment and Energy, Technical University of Denmark, 2008. .(predavanje,međunarodna recenzija,objavljeni rad,znanstveni).
5. Macan J, Ljubičić Čalušić A, **Sabolić Pipinić I**. Novosti u suzbijanju prašinskih grinja (Acari). *DDD i ZUPP 2008- globalno zatopljenje, biološke promjene*. Korunić, Zlatko (ur.). Zagreb : Korunić d.o.o. Zagreb, 2008. 157-166. (predavanje,domaća recenzija,objavljeni rad, stručni)

PRILOG 1. UPITNIK O ZDRAVSTENOM STANJU I NAČINU ŽIVOTA

OPĆI PODACI

Fakultet: _____

ID

Datum pregleda: _____

Prezime i ime: _____

Datum rođenja: _____ Spol : M Ž

ZAVRŠENA SREDNJA ŠKOLA

GIMNAZIJA _____

STRUKOVNA _____

STANOVANJE:

I. SADAŠNJE PREBIVALIŠTE

Adresa: _____

Telefon: _____

II. DOSADAŠNJE PREBIVALIŠTE

Adresa: _____

Telefon: _____

1) u gradu na selu

2) Do sada ste stanovali u:

obiteljskoj kući broj soba____ broj osoba____ broj pušača____

stambenoj zgradi broj soba____ broj osoba____ broj pušača____

drugdje: _____ broj soba____ broj osoba____ broj pušača____

3) Stan ste prozračivali: prirodno klima uređajima

drugo_____

4) Grijanje u stanu je bilo:

centralno centralno etažno (plin) peć na kruto gorivo peć na plin

peć na struju drugo_____

5) Štednjak za kuhanje je bio na: plin struju kruto gorivo

6) Spavali ste na krevetu sa:

sintetskom posteljinom pernatom posteljinom vunenom posteljinom

pamučnom posteljinom

7) Je li stan bio vlažan? NE DA

8) Koliko dugo ste živjeli na dosadašnjem prebivalištu? _____

III. Ako ste do sada promijenili prebivalište molimo odgovorite na slijedeća pitanja:

1) Živjeli ste : u gradu na selu

2) Koliko dugo? _____

3) Stanovali ste u:

obiteljskoj kući broj soba____ broj osoba____ broj pušača____

stambenoj zgradi broj soba____ broj osoba____ broj pušača____

drugdje: _____ broj soba____ broj osoba____ broj pušača____

4) Stan ste prozračivali: prirodno klima uređajima

drugo_____

5) Grijanje u stanu je bilo :

centralno centralno etažno peć na kruto gorivo peć na plin

peć na struju drugo_____

6) Štednjak za kuhanje je bio na: plin struju kruto gorivo

7) Spavali ste na krevetu sa:

sintetskom posteljinom pernatom posteljinom vunenom posteljinom

pamučnom posteljinom

8) Je li stan bio vlažan? NE DA

TEKSTIL:

1.1) Da li imate ili ste ikada imali zdravstvenih poteškoća prilikom nošenja odjeće?

NE **DA** (koji tekstil) _____

1.2) Ako "da", koje ste zdravstvene poteškoće imali?

- svrbež crvenilo osip ekcem
 koprivnjača drugo _____

2.1) Kako dozirate sredstva (prašak/tekućina) za pranje rublja?

- stavljam preporučenu dozu prema uputama na ambalaži
 stavljam više od preporučenog (koliko više) _____
 stavljam manje od preporučenog (koliko manje) _____

2.2) Koristite li omekšivač za pranje rublja? DA NE

2.3) Ako "da", kako dozirate omekšivač prilikom pranja rublja?

- stavljam preporučenu dozu prema uputama na ambalaži
 stavljam više od preporučene doze (koliko više) _____
 stavljam manje od preporučene doze (koliko manje) _____

ZDRAVSTVENI UPITNIK

1. SADAŠNJE TEGOBE

Da li ste sada bolesni **DA** **NE**
(navesti bolest)_____

Da li sada uzimate lijekove **DA** **NE**
(koje)_____

Slijedeća 4 pitanja odnose se na alergijske tegobe dišnog sustava i kože

2. TEGOBE S OČIMA (nevezano uz prehladu/naprezanje)

	Ikada		U zadnjih 12 mj.	
Svrbež očiju	DA	NE	DA	NE
Suzenje očiju	DA	NE	DA	NE
Crvenilo očiju	DA	NE	DA	NE

3. TEGOBE S NOSOM (nevezano uz prehladu ili gripu)

	Ikada		U zadnjih 12 mj.	
Otežano disanje	DA	NE	DA	NE
Iscjedak	DA	NE	DA	NE
Kihanje	DA	NE	DA	NE
Svrbež	DA	NE	DA	NE

4. TEGOBE U PRSIMA (PLUĆIMA) (nevezano uz prehladu/upalu pluća)

	Ikada		U zadnjih 12 mj.	
Kašalj suhi	DA	NE	DA	NE
Stezanje u prsima	DA	NE	DA	NE
Sipljenje u prsima	DA	NE	DA	NE
Otežano disanje (mirov.)	DA	NE	DA	NE
Otežano disanje (napor)	DA	NE	DA	NE

5. TEGOBE S KOŽOM (nevezano uz bakt./virusne/gljivične upale)

	Ikada		*Lokalizacija	U zadnjih 12 mj.		*Lokalizacija
	DA	NE		DA	NE	
Svrbež	DA	NE		DA	NE	
Crvenilo	DA	NE		DA	NE	
Osip	DA	NE		DA	NE	
Ekcem	DA	NE		DA	NE	
Koprivnjača	DA	NE		DA	NE	

[†]vodeni mjehurići koji svrbe, pucanje kože

*Navedite na kojim dijelovima tijela su se pojavile promjene

6. DOSADAŠNJE TEGOBE

6.1. Da li ste imali?	U zadnjih 12 mj.		Ikada		Utvrдио liječnik	
Upala sinusa	DA	NE	DA	NE	DA	NE
Upala pluća	DA	NE	DA	NE	DA	NE
Astma	DA	NE	DA	NE	DA	NE
Peludna hunjavica	DA	NE	DA	NE	DA	NE
Kožne alergije	DA	NE	DA	NE	DA	NE
Preosjetljivost na hranu <i>Koju?</i>	DA	NE	DA	NE	DA	NE
	_____	_____	_____	_____	DA	NE
	_____	_____	_____	_____	DA	NE
	_____	_____	_____	_____	DA	NE
Preosjetljivost na lijekove <i>Koje?</i>	DA	NE	DA	NE	DA	NE
	_____	_____	_____	_____	DA	NE
	_____	_____	_____	_____	DA	NE
	_____	_____	_____	_____	DA	NE
Preosjetljivost na ubod insekata <i>Kojeg?</i>	DA	NE	DA	NE	DA	NE
	_____	_____	_____	_____		
	_____	_____	_____	_____		
Preosjetljivost na sunce	DA	NE	DA	NE	DA	NE

9. NAVIKE

PUŠENJE

9.1.1 Pušite li?

Broj cig. dnevno
Broj god. pušenja
Pušački indeks

DA	NE

9.1.2. Jeste li prije pušili?

Koliko god. ne pušite
Koliko cigareta dnevno ste pušili
Koliko godina ste pušili
Pušački indeks

DA	NE

9.1.3. Jeste li izloženi udisanju dima cigareta drugih osoba?

NE

povremeno (kafići, noćni klubovi)

DA: a) 1-9 god. b) više od 10 god.

ALKOHOL

9.2. Da li konzumirate alkohol?

- a) ne, nikada b) ponekad (nekoliko puta mjesečno) c) da, 1 čašu vina ili piva / dan
d) da, 2 i > čaša vina ili piva / dan e) da, < od 1 čaše piva ili vina/dan
f) 2-3 čaše piva ili vina/ tjedan g) da, žestoka pića h) da, samo vikendom

1 alkoholno piće=3 dcl piva ili 1 dcl vina ili 0,3 dcl žestokog pića

TJELESNA AKTIVNOST

9.3.1. Kako ocjenjujete osobnu tjelesnu aktivnost?

- izuzetno dobra uglavnom zadovoljavajuća osrednja
 ne baš zadovoljavajuća loša jako loša

9.3.2. U zadnjih godinu dana koliko prosječno sati na dan provodite u slijedećim aktivnostima: (molimo staviti križić)

<i>Aktivnosti</i>	<i>nikad</i>	<i>manje od 1</i>	<i>1-2</i>	<i>3-4</i>	<i>5-6</i>	<i>7-10</i>	<i>11 i više</i>
Sjedenje u prijevoznom sredstvu (tramvaj i sl.)							
Sjedenje na poslu/u školi							
Sjedenje pred TV/kompjuterom (u slobodno vrijeme)							
Sjedenje prilikom obroka							
Druge sjedeće aktivnosti (čitanje, igranje karata, učenje)							

9.3.3. U zadnjih godinu dana koliko prosječno sati na tjedan provodite u slijedećim aktivnostima: (molimo staviti križić)

<i>Aktivnosti</i>	<i>nikad</i>	<i>½-1</i>	<i>2-3</i>	<i>4-6</i>	<i>7-10</i>	<i>11-20</i>	<i>21-30</i>	<i>31 i više</i>
Vrlo naporni sportovi (npr. đogiranje, biciklizam prirodi, tenis, aerobik i sl.)								
Vrlo teški poslovi (npr. nošenje namještaja, dizanje utega ili drugog teškog tereta i sl.)								
Umjerene aktivnosti (npr. kućni poslovi, brzi hod, golf, kuglanje, vrtlarstvo, vožnja bicikla i sl.)								

9.3.4. U zadnjih godinu dana koliko prosječno puta na tjedan se bavite teškim aktivnostima u toj mjeri da se znojite ?

- nikad 2 puta 4 puta 6 puta
 1 puta 3 puta 5 puta 7 i više put

9.4. Da li se bavite nekim hobijem? DA NE

Kojim? _____

SAMO ZA ŽENE:

1. S koliko godina ste dobili prvu menstruaciju ? _____

2. Kako ocjenjujete svoje menstrualne cikluse:

(a) urednim (b) uglavnom urednim (c) neredovitima (d) uglavnom neredovitima

3. Da li ste ikad zatrudnjeli ? **Da Ne**

- Ako `Da`:

- Kako je završila Vaša prva trudnoća?

(a) rodili ste živo i zdravo dijete (b) nešto drugo

- S koliko godina ste prvi puta rodili ? _____

4. Da li ste ikad koristili hormonalna kontraceptivna sredstva (radi kontracepcije/medicinskih razloga) ?

(a) Ne (b) Da, i sad ih koristim (c) Da, ali ne više

- Ako `Da`:

- Koju _____

- Koliko dugo ste ih koristili ?

(a) manje od godinu dana (e) 10-14 godina

(b) 1-2 godina (f) 15-19 godina

(c) 3-5 godina (g) 20 i više godina

(d) 6-9 godina

- Koliko godina ste imali kad ste ih počeli koristiti?

(a) manje od 15 (e) 26-30

(b) 15-17 (f) 31-35

(c) 18-20 (g) više od 36

(d) 21-25

FIZIKALNI PREGLED

Krvni tlak: _____ / _____ mmHg

Visina: _____

Puls: _____

Težina: _____

Ždrijelo:

Pluća:

Srce:

Koža:

Ostalo:

PRILOG 2. PREHRAMBENI UPITNIK

PREHRAMBENI UPITNIK

1. Je li Vaša uobičajena prehrana

- mješovita s mesom
- vegetarijanska s ribom, jajima i mliječnim proizvodima _____
(koliko god.)
- vegetarijanska s ribom, bez jaja i mliječnih proizvoda _____
(koliko god.)
- vegetarijanska bez ribe, jaja i mliječnih proizvoda _____
(koliko god.)

2. Kako procjenjujete osobnu tjelesnu masu?

- (a) zadovoljna/an sam (b) imam previše kilograma
- (c) imam premalo kilograma (d) ne znam

3. Da li ste trenutno na dijeti ? DA NE

- Ako 'Da', na kakvoj?

- (a) da bi smanjili tjelesnu masu (c) da bi povećali tjelesnu masu
- (e) da bi smanjili unos: _____ (b) da bi poboljšali kakvoću prehrane
- (d) da bi poboljšali unos: _____

4. Kako ocjenjujete osobnu prehranu:

- (a) vrlo dobra (b) dobra (c) loša (d) vrlo loša (e) ne znam (f) srednja

5. Da li ste u zadnjih godinu dana koristili neki multivitaminski/multimineralni preparat ?

DA NE

- Ako 'Da':

- 5.1) Koje:** vitamin A/karotenoidi vitamin C vitamin E
- ω-6 masne kiseline ω-3 masne kiseline
- magnezij selen
- drugo _____

5.2) Koliko tableta?

Koje tablete? (navesti pripravak)

- (a) 1-3 tjedno _____
(b) 4-6 tjedno _____
(c) jednu dnevno _____
(d) dvije dnevno _____
(e) tri i više dnevno _____

5.3) Koliko godina?

- (a) jednu godinu i manje (koje) _____
(b) 2-4 godine (koje) _____
(c) 5 i više godina (koje) _____

6. Koje se masnoće koriste u pripremi Vaše hrane?

- maslac margarin suncokretovo ulje
 maslinovo ulje sojino ulje drugo _____

7. Koliko često jedete prženu hranu?

- svakodnevno 4-6 puta tjedno 1-3 puta tjedno <1 puta tjedno

8. Kakvo se ulje obično koristi u pripremi Vaše hrane?

- suncokretovo maslinovo sojino ne znam
 biljno _____ neko drugo: _____ ne koristim ulje

9. Da li dodatno za vrijeme obroka solite hranu?

- DA** **NE** **ponekad**

10. Koliko često konzumirate (postavite X u odgovarajuće polje):

	Perhrambeni proizvodi	Porcija	Nikad/<1x mesečno	1-3 x mesečno	1 x tjedno	2-4 x tjedno	5-6 x tjedno	Svaki dan	Veličina porcije
1	proizvodi od integralnog brašna	knjiga							
2	müesli, žitarice	slika							
3	suhomesnati proizvodi	knjiga							
4	mlijeko, jogurt	knjiga							
5	sir	knjiga							
6	svježi sir	knjiga							
7	maslac	slika							
8	margarin	slika							
9	suncokretovo ulje	slika							
10	maslinovo ulje	slika							
11	jaja (sama/u jelima)	1 kom.							
12	grahorice (grah, leća, slanutak i sl.)	knjiga							
13	proizvodi od soje	knjiga							
14	iznutrice	knjiga							
15	plava riba (srdele, skuše, tuna, losos i sl.)	knjiga							
16	bijela riba	knjiga							
17	školjke, škampi, rakovi, lignje i sl.	knjiga							
18	riža	knjiga							
19	krumpir	knjiga							
20	tijesto	knjiga							
21	kuhano povrće (sve)	sl./knj.							
22	kuhano lisnato povrće (blitva, špinat, kelj i sl.)	sl./knj.							
23	svježe povrće (sve)	sl./knj.							
24	svježe lisnato povrće (salata, kupus i sl.)	knjiga							
25	mrkva, rajčica	sl./knj.							
26	jabuka	knjiga							
27	kruška	knjiga							
28	agrumi (naranča, limun, grejp) <i>u sezoni</i>	knjiga							
29	koštunjčavo voće (3 marelice, breskva, nektarina) <i>u sez.</i>	knjiga							
30	bobičasto voće (jagode, borovnice, maline i sl.) <i>u sez.</i>	slika							
31	egzotično voće (1 kivi, 1/4 ananasa, 1 banana i sl.)	knjiga							
32	sušeno voće (grožđice, marelice, šljive, smokve i sl.)	slika							
33	orašasti plodovi (orasi, lješnjaci, bademi i sl.)	slika							
34	med	1 žličica							
35	crna čokolada	2 kock.							
36	zeleni, bijeli čaj	2 dcl.							
37	crno vino	1 dcl.							
38	bijelo vino	1 dcl.							
39	žestoka alkoholna pića	0,3 dcl.							
40	gazirana pića	2 dcl.							
41	čips, štapići, kikiriki i sl.	50 g.							
42	<i>brza hrana</i>	slika							

PRILOG 3. OBJAVLJENI RADOVI VEZANI UZ TEMU DISERTACIJE