

Conference Paper

ARIA – JEDINSTVENA ALERGIJSKA BOLEST DIŠNOG SUSTAVA: ŠTO POVEZUJE NAŠA DOSADAŠNJA ISTRAŽIVANJA S KONCEPCIJOM?

Davor PLAVEC

Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada, Zagreb

Primljeno u veljači 2004.

ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) jest javnozdravstvena inicijativa Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) koja se temelji na koncepciji jedinstvene alergijske bolesti dišnog sustava. Pokretač inicijative bio je rastući broj dokaza (epidemioloških, anatomskih, patofizioloških, kliničkih, terapijskih) koji je upućivao na pandemijski porast učestalosti alergijskih bolesti dišnog sustava (alergijski rinitis i astma), neadekvatnost mjera primarne i sekundarne prevencije te nemogućnost zadovoljavajuće kontrole tih bolesti postojećim strategijama liječenja. Do sada prikupljeni dokazi (anatomski, histološki, etiološki, patofiziološki mehanizmi, terapijski uspjeh) upućuju na izrazitu povezanost alergijskog rinitisa i astme. Stoga je ARIA kao javnozdravstvena inicijativa usmjerena na zajedničko zbrinjavanje do sada dviju razdvojenih bolesti. U ovom pregledu biti će izneseni dokazi na kojima se temelji koncepcija jedinstvene alergijske bolesti dišnog sustava te doprinos suradnika Instituta za medicinska istraživanja i medicinu rada tim spoznajama.

KLJUČNE RIJEČI: *alergijski rinitis, anatomija, astma, epidemiologija, histologija, liječenje, patofiziologija*

ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) jest javnozdravstvena inicijativa Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) izrasla na koncepciji jedinstvenosti alergijske bolesti dišnog sustava (1-4). Uključivanje tako važne organizacije kao što je SZO u javnozdravstvenu inicijativu ARIA potaknuto je s jedne strane epidemiološkim razmjerima pojavnosti i učestalosti atopije, posebice alergijskih bolesti dišnog sustava (5-7), a s druge strane nedostacima dosadašnjih strategija njihova zbrinjavanja (8). Preporuke o primarnoj prevenciji atopije nisu se do sada pokazale djelotvornima u sprječavanju nastanka i širenja atopije te su u zemljama engleskoga govornog područja (posebice u Australiji) stope senzibiliziranih osoba dosegle alarmantne brojke (20-40 %) (6). Ni uvođenje novih lijekova (topički kortikosteroidi, leukotrijenski antagonisti) i novih strategija liječenja (GINA, Svjetska inicijativa za astmu)

uvođenjem smjernica za liječenje tih bolesti nije dalo zadovoljavajuće rezultate (8).

Koncepcija jedinstvene alergijske bolesti dišnog sustava (u izvorniku: one airway, one disease) ima svoje začetak još iz doba antičkog liječništva kada je uočeno da bolesti gornjeg dijela dišnog sustava pogoršavaju simptome astme. Taj je dio povezanosti učestalo istraživani 70-ih i 80-ih godina prošlog stoljeća (9-13) i zapravo zamro kao znanstveni interes tijekom 90-ih. Tada je uvođenje novih lijekova te novih strategija liječenja, uz velika epidemiološka istraživanja nastanka, razvoja i učestalosti atopije te izraziti napredak saznanja iz imunologije, stavio ta istraživanja u drugi plan. Očekivanja u uspjeh bila su velika, no otrežnjenje je proizašlo iz rezultata epidemioloških istraživanja koja su pokazala da epidemiju atopije neće biti lako zauzdati (5-8). Međutim, ekstenzivno istraživanje pojavnosti i učestalosti atopije upozorilo je na čvrstu vezu bolesti gornjeg i donjeg dijela dišnog sustava te na visoku

učestalost zajedničke pojavnosti alergijskog rinitisa i astme (14-16). Također je istraživanje primjene novih lijekova (topički kortikosteroidi i leukotrijenski antagonisti) ponudilo neke od odgovora i pokazalo da bi pretpostavljena veza na koju su upozorili još antički liječnici mogla biti jedan od odgovora za neuspjeh liječenja u tih bolesnika (17, 18).

TEMELJNI DOKAZI I NAŠ DOPRINOS

Koji su to temeljni dokazi na kojima počiva koncepcija jedinstvene alergijske bolesti dišnog sustava i u čemu je doprinos suradnika Instituta za medicinska istraživanja i medicinu rada (u kasnijem tekstu: Institut) u razvoju ove zamisli? Još su *Sandford et al.* (19) upozorili na moguće razloge za zajedničku prisutnost rinitisa i astme: 1) zajednički cilijarni epitel; 2) obje su bolesti povezane s alergijom; 3) isti alergeni sudjeluju u etiologiji objiju bolesti; 4) postoji obiteljska veza s atopijom; 5) zajednički pretpostavljeni patofiziološki mehanizam (sino-bronhalni refleksi). ARIA dijeli temeljne dokaze na one povezane s: epidemiologijom, anatomijom, patofiziologijom, kliničkom slikom i liječenjem.

Epidemiologija alergijskog rinitisa i astme

Epidemiološka istraživanja provedena 80-ih i 90-ih godina prošlog stoljeća podastrla su tri vrste dokaza za potporu koncepciji jedinstvene alergijske bolesti dišnog sustava. Prvi posebice važan dokaz je izuzetan porast pojavnosti i učestalosti atopije, posebice alergijskog rinitisa i astme, koji je moguće zamijetiti tijekom posljednjih desetljeća u cijelom svijetu, a koji nije zaustavljen u zemljama u razvoju, čak ni u onim populacijskim skupinama koje su vjerodostojno provodile mjere primarne i sekundarne prevencije tih bolesti (5-8, 20). Krajem 20. stoljeća atopija je prerasla u pandemiju (7). Osobito je u tome važan podatak da je najviše porasla učestalost u najmlađim dobnim skupinama, što upućuje na to da ćemo prave razmjere ove epidemije tek doživjeti. Drugi ključni dokaz je da je rinitis nezavisni rizični čimbenik za razvoj astme (omjer šansi približno 3) (21). Najčešće citirano istraživanje koje to pokazuje jest ono *Settipanea et al.* (22), no dokazi su višestruki. Treći ključni dokaz je visoka uzajamna pojavnost rinitisa i astme, što je također višestruko dokazano u velikim epidemiološkim istraživanjima. Rinitis se nalazi u do 90 % ispitanika s alergijskom astmom te u do 75 %

ispitanika s nealergijskom astmom (16). Također je u velikog broja bolesnika s alergijskim rinitisom moguće utvrditi prisutnost pokazatelja upale u bronhima čak i kada oni nemaju simptoma i znakova bolesti donjeg dijela dišnog sustava (23, 24). To su pokazala i naša ispitivanja nespecifične reaktivnosti bronha u ispitanika s alergijskim rinitisom na pelud crkvine (*Parietaria judaica*), a bez znakova ili simptoma astme (25).

Zajednička anatomija dišnog sustava

Anatomija nas neosporno više nego ostalo upućuje na zajedništvo tih dvaju dijelova dišnog sustava kojima je zajednička funkcija dovesti zrak (kisik) do alveolarno-kapilarne membrane te omogućiti mijenu plinovitih tvari. Nos ovdje ima pripremnu i zaštitnu funkciju uz onu provodnu, koja je zajednička. Traheja i bronhi također iskazuju svoju zaštitnu funkciju. Mnogo je istovjetnosti u građi dišnih putova na obje razine. Gotovo jednaka građa sluznice s višerednim cilindričnim epitelom, prožetim vrčastim sekretornim stanicama te bazalnim stanicama proteže se od nosa do bronhiola. U submukozi su prisutne krvne žile i mukozne žlijezde s fibroblastima, rijetkim upalnim stanicama i živcima. Živčana regulacija pretežito je određena parasimpatikusom, dok je uloga neadrenergičkog, nekolinergičkog (NANC) živčanog sustava još prijeporna (26, 27). Važnu ulogu u regulaciji na obje razine ima dušikov oksid (NO) koji djeluje kao važni posrednik vazodilatacije i upale te kao neurotransmiter (28). Iz istovjetnosti građe proizlazi i mogućnost istovjetnih patofizioloških mehanizama.

Patofiziološki mehanizmi

Istovjetnost građe obaju dijelova dišnog sustava pokazuje da bi i patofiziološki mehanizmi nastanka alergijske bolesti trebali biti istovjetni ili slični. Na to upućuje obiteljska povezanost s atopijom u obje bolesti, što pretpostavlja određenu zajedničku nasljednu predispoziciju (19). Simptome u obje bolesti izazivaju isti pokretači, a povezuje ih i senzibilizacija na zajedničke alergene. U obje bolesti moguće je utvrditi istovjetne markere upale u sluznici (biokemijske, stanične, histopatološke, funkcionalne). Istovjetnost reagiranja na vanjske podražaje pokazali su rezultati više istraživanja provedenih u Institutu. Dokazali smo da je utjecaj duhanskog dima na nespecifičnu reaktivnost nosne i bronhalne sluznice istovjetan te da akutna izloženost smanjuje, a kronična povećava reaktivnost sluznice na obje razine (29, 30). Također smo utvrdili da kronična (profesionalna) izloženost

dišnim iritansima izaziva rinitis na isti način kao što izaziva i astmu u osjetljivih pojedinaca koji rade u takvoj atmosferi (31, 32). Utvrdili smo i da je u većine bolesnika (85 %) s alergijskim rinitisom prisutna hiperreaktivnost nosne sluznice na histamin te istovjetnost doze histamina ($3 \mu\text{mol}$) koja razgraničuje stanje hiperreaktivnosti od normoreaktivnosti u rinitisu i astmi (33).

Osim što ta dva dijela dišnog sustava pokazuju istovjetne patofiziološke mehanizme, postavlja se i pitanje postojanja veze između patofizioloških zbivanja na obje razine. Predloženo je nekoliko mehanizama koji povezuju rinitis i astmu, a mogu se podijeliti na indirektnu i direktnu (34).

Indirektni mehanizam prouzročen je opstrukcijom nosa te izostankom njegove pripreme i zaštitne funkcije. Na taj način rinitis dovodi do veće izloženosti bronhalne sluznice fizikalnim (kalorijsko opterećenje), kemijskim (djelovanje dišnih iritansa, smanjen podražaj putem NO iz nosa i paranazalnih sinusa) i biološkim štetnostima (direktna izloženost alergenima, virusima) indirektno uzrokujući astmu ili pogoršanje simptoma.

Predložena su i tri direktna mehanizma: postnazalni iscjedak upalnih stanica ili posrednika upale; resorpcija upalnih stanica ili posrednika upale u sistemnu cirkulaciju te nazo-bronhalni refleksi.

Postnazalni iscjedak upalnih stanica ili posrednika upale višestruko je istraživan, ali nije nikada sa sigurnošću dokazan (35-37). Resorpcija upalnih stanica ili posrednika upale čini se vjerojatnijom opcijom i poduprta je višestrukim dokazima povezanosti patofizioloških mehanizama na obje razine dišnog sustava. Predložena su tri puta djelovanja: 1) resorpcija spazmogena (histamin, leukotrijeni) u sistemnu cirkulaciju i njihovo bronhokonstriktorno djelovanje; 2) resorpcija citokina u sistemnu cirkulaciju te djelovanje na stanice koštane srži čime se povećava broj upalnih stanica u cirkulaciji, djelujući tako na njihovo povećano nakupljanje na mjestima upale te 3) aktivacija endotela koji regrutira aktivirane cirkulirajuće upalne stanice u sluznicu. Tako je npr. istraživanje *Tarode de la Fuente et al.* (38) pokazalo da je gustoća eozinofila jednaka u nosnoj i bronhalnoj sluznici astmatičara bez rinitisa te značajno povećana u odnosu na zdrave ispitanike ili one liječene topičkim kortikosteroidima. Istraživanje *Zangrillija et al.* (39) pokazalo je da bolesnici s rinitisom slijede isti obrazac povećanja upalnih markera (VCAM-1, IL-5) u bronhalnoj sluznici nakon lokalne primjene alergena (endobronhalna provokacija), kao i bolesnici s astmom. Isto je, ali u

nosnoj sluznici nakon endobronhalne provokacije, uočeno i u istraživanju *Braunstahla et al.* (40), što pokazuje da te dvije razine simultano reagiraju upalnim zbivanjem bez obzira na kliničku ekspresiju. *Chakir et al.* (41) pokazali su da u vrijeme polinacije postoji značajan porast gustoće upalnih stanica u bronhalnoj sluznici u bolesnika sa sezonskim alergijskim rinitisom. Slične su podatke podastri i drugi radovi za druge markere upale (42) kao što je i naše istraživanje (25) bolesnika s alergijskim rinitisom na polen crkvine a bez simptoma astme, koje je pokazalo značajan porast nespecifične reaktivnosti bronha na metakolin u vrijeme polinacije. No da nije sve jednoznačno, pokazali su i podaci dvaju naših istraživanja (43, 44) koji nisu potvrdili povezanost nespecifične reaktivnosti nosa i bronha u zdravih ispitanika, ispitanika izloženih dišnim iritansima te u bolesnika s alergijskim rinitisom. Možda tu leži odgovor o različitoj individualnoj kliničkoj ekspresiji bez obzira na jedinstvenost upale.

Nazo-bronhalni refleksi treći je predloženi mehanizam međusobne veze patofizioloških zbivanja u rinitisu i astmi. Iako često ispitivan s pomoću raznorodnih protokola, nije dokazano njegovo postojanje (45). Ni mi nismo uspjeli potvrditi njegovo postojanje na velikom uzorku od 360 ispitanika uporabom histamina za podražaj nosne sluznice (46). Refleksni luk od nosa do bronha ima poznatu anatomsku podlogu i uključuje aferentna vlakna *nervusa trigeminusa* od kojega prve i druge grane senzibilno inerviraju nosnu sluznicu i sluznicu paranazalnih sinusa te eferentna vlakna - parasimpatičke niti *vagusa*, koje potječu iz stanica *nucleus ambiguus* i stražnje motoričke jezgre *vagusa* koja nakon sinapse u paratrahealnim i parabronhalnim ganglijima inerviraju glatke mišiće bronha. Istraživanje *Correna et al.* (47) pokazalo je da, iako nosna provokacija alergenom u astmatičara nije uspjela dokazati postojanje nazo-bronhalnog refleksa, dovela je do značajnog povećanja nespecifične reaktivnosti bronha. Naša su istraživanja (48) pokazala zapravo suprotni učinak na nespecifičnu reaktivnost bronha, ali je podražaj nosne sluznice proveden histaminom. Čini se da je smanjenje nespecifične reaktivnosti bronha nakon podražaja nosne sluznice histaminom najizrazitije u astmatičara (49). Kako bismo detaljnije ispitali mogući mehanizam takve reakcije, proveli smo ispitivanje kojim smo pokazali da je mehanizam refleksno uvjetovan (blokiran nakon primjene lokalnog anestetika) te da je posredovan simpatičkim podražajem (blokiran nakon primjene beta-blokatora) najvjerojatnije na razini paratrahealnih i parabronhalnih parasimpatičkih ganglija (50).

Klinička slika i liječenje

Povezanost u okviru kliničke slike uočili su još antički liječnici, a srećemo se s njom još i danas u obliku sino-bronhalnog sindroma u definiranju dijagnoze bolesti. Više je istraživanja upozorilo na to da postoji međuzavisnost u kliničkoj ekspresiji obiju bolesti. Tako je dokazano da bolesnici s rinitisom i astmom imaju teži oblik rinitisa nego bolesnici sa samim rinitisom, a da bolesnici s rinitisom i astmom s težim oblikom rinitisa imaju težu astmu (51).

Terapijske intervencije su također podastrale dokaze u prilog koncepciji jedinstvene alergijske bolesti dišnog sustava. Uočeno je u više istraživanja da primjena intranazalnih kortikosteroida kao terapije rinitisa ima povoljan učinak na astmu te da poboljšava simptome astme, smanjuje potrebnu količinu lijekova za astmu, smanjuje bronhalnu hiperreaktivnost te smanjuje rizik od pogoršanja astme i broj hospitalizacija (17, 18). *Greiff et al.* (52) utvrdili su također povoljan učinak topičkih kortikosteroida primijenjenih u terapiji astme na nosne simptome u bolesnika s rinitisom i astmom. Iz više je istraživanja (53, 54) poznato i da liječenje sinuitisa povoljno djeluje na simptome astme. Prijeporni su jedino rezultati kirurške terapije sinuitisa (55).

ZAKLJUČAK

Koncepcija jedinstvene alergijske bolesti pluća vratila nas je osnovnoj funkciji dišnog sustava. Dva dijela dišnog sustava koja su zbog razlike u dostupnosti ljudskom pogledu bila nepravedno podijeljena između dvije specijalističke grane medicine danas teže sjedinjenju dijagnostikom i zajedničkim zbrinjavanjem u bolesti. Ovaj pregled pokazuje da su suradnici Instituta uvijek slijedili rezultate istraživanja te koncepcije ne podliježući trenutnoj modi i odvojenosti alergijskog rinitisa od astme u pristupu većine kliničara te da su dali zamjetan doprinos u istraživanju tog problema.

LITERATURA

- Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA). ARIA Workshop Report. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108 supl 5:147S-333S.
- Grossman J. One airway, one disease. *Chest* 1997;111: 11S-6S.
- Vignola AM, Chanez P, Godard P, Bousquet J. Relationship between rhinitis and asthma. *Allergy* 1998;53:833-9.
- Simons FE. Allergic rhinobronchitis: the asthma-allergic rhinitis link. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104: 534-40.
- Peat JK, Haby M, Spijker J, Berry G, Woolcock AJ. Prevalence of asthma in adults in Busselton, Western Australia [journal article]. *BMJ* 1992;305:1326-9.
- Peat JK, van den Berg RH, Green WF, Mellis CM, Leeder SR, Woolcock AJ. Changing prevalence of asthma in Australian children. *BMJ* 1994;308:1591-6.
- Strachan D, Sibbald B, Weiland S, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson HR, i sur. Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatric Allergy Immunol* 1997;8:161-76.
- Vermeire PA, Rabe KF, Soriano JB, Maier WC. Asthma control and differences in management practices across seven European countries. *Respir Med* 2002;96: 142-9.
- Kaufman J, Wright GW. The effect of nasal and nasopharyngeal irritation on airway resistance in man. *Am Rev Respir Dis* 1969;100:626-30.
- Krajina Z, Midžić S, Poljak Ž. Our clinical and spirometric observations in the relationship between upper and lower respiratory tract. *Int Rhinol* 1969;6:23-6.
- Krajina Z. The relationship between upper and lower respiratory tracts in bronchial asthma. *Ann Otol Rhinol Laryn* 1970;79:506-12.
- Yan K, Salome C. The response of the airways to nasal stimulation in asthmatics with rhinitis. *Eur J Respir Dis* 1983;64 supl 128:105-8.
- Schumacher MJ, Cota KA, Taussing LM. Pulmonary response to nasal-challenge testing of atopic subjects with stable asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78: 30-5.
- Sibbald B, Rink E. Epidemiology of seasonal and perennial rhinitis: clinical presentation and medical history. *Thorax* 1991;46:895-901.
- Yawn BP, Yunginger JW, Wollan PC, Reed CE, Silverstein MD, Harris AG. Allergic rhinitis in Rochester, Minnesota residents with asthma: frequency and impact on health care charges. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:54-9.
- Huovinen E, Kaprio J, Laitinen LA, Koskenvuo M. Incidence and prevalence of asthma among adult Finnish men and women of the Finnish Twin Cohort from 1975 to 1990, and their relation to hay fever and chronic bronchitis. *Chest* 1999;115:928-36.
- Reed CE, Marcoux JP, Welsh PW. Effects of topical nasal treatment on asthma symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:1042-7.
- Adams RJ, Fuhlbrigge AL, Finkelstein JA, Weiss ST. Intranasal steroids and the risk of emergency

- department visits for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:636-42.
19. Sandford AJ, Shirakawa T, Moffatt MF, Daniels SE, Ra C, Faux JA, i sur. Localisation of atopy and beta subunit of high-affinity IgE receptor (Fc epsilon RI) on chromosome 11q. *Lancet* 1993;341:332-4.
 20. Nickel R, Lau S, Niggemann B, Gruber C, von Mutius E, Illi S, i sur. MAS Group. Messages from the German Multicentre Allergy Study. *Pediatric Allergy Immunol* 2002;13 supl 15:7-10.
 21. Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C, Liard R, Neukirch F. Perennial rhinitis: An independent risk factor for asthma in nonatopic subjects: results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:301-4.
 22. Settipane RJ, Hagy GW, Settipane GA. Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. *Allergy Proc* 1994;15:21-5.
 23. Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE. Bronchial responsiveness to methacholine in chronic bronchitis: relationship to airflow obstruction and cold air responsiveness. *Thorax* 1984;39:912-8.
 24. Townley RG, Ryo UY, Kolotkin BM, Kang B. Bronchial sensitivity to methacholine in current and former asthmatic and allergic rhinitis patients and control subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1975;56:429-42.
 25. Gudelj I, Plavec D, Sušac A, Cvitanović S, Tudorić N. Reaktivnost bronha u bolesnika sa sezonskim alergijskim rinitisom. *Liječ Vjes* 2002;124:305-9.
 26. Barnes PJ. Autonomic control of airway function in asthma. *Chest* 1987;91 supl 5:45S-8S.
 27. Barnes PJ. Is asthma a nervous disease? The Parker B. Francis Lectureship. *Chest* 1995;107 supl 3:119S-25S.
 28. Lane AP, Prazma J, Baggett HC, Rose AS, Pillsbury HC. Nitric oxide is a mediator of neurogenic vascular exudation in the nose. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;116:294-300.
 29. Kukin D, Plavec D, Zavalic M. The effect of cigarette smoke on nonspecific nasal reactivity. *Toxicol Lett* 1996;88 supl 1:97.
 30. Plavec D, Kukin D. Difference in acute and chronic effect of cigarette smoke on nonspecific bronchial reactivity in occupational exposure to irritants. *Toxicol Lett* 1996;88 supl 1:16.
 31. Plavec D, Somogyi-Žalud E, Godnić-Cvar J. Nonspecific nasal responsiveness in workers occupationally exposed to respiratory irritants. *Am J Ind Med* 1993;24:525-32.
 32. Plavec D, Godnić-Cvar J. Airway Responsiveness in Workers Occupationally Exposed to Irritants. *TOLED5* 1995;78 supl1:66-7.
 33. Plavec D, Somogyi-Žalud E, Godnić-Cvar J. Modified Method of Nonspecific Nasal Provocation with Histamine for Routine Use. *Ann Allergy* 1994;72:321-8.
 34. Corren J. Allergic rhinitis and asthma: how important is the link? *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:781S-6S.
 35. Huxley EJ, Viroslov J, Gray WR, Pierce AK. Pharyngeal aspiration in normal adults and patients with depressed consciousness. *Am J Med* 1978;64:564-8.
 36. Bardin PG, Van Heerden BB, Joubert JR. Absence of pulmonary aspiration of sinus contents in patients with asthma and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:82-8.
 37. Carney IK, Gibson PG, Murree-Allen K, Saltos N, Olson LG, Hensley MJ. A systematic evaluation of mechanisms in chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:211-6.
 38. Tarodo de la Fuente P, Romagnoli M, Carlsson L, Godard P, Bousquet J, Chanez P. Eosinophilic inflammation assessed by induced sputum in corticosteroid-dependent asthma. *Respir Med* 1999;93:183-9.
 39. Zangrilli JG, Shaver JR, Cirelli RA, Cho SK, Garlisi CG, Falcone A, et al. sVCAM-1 levels after segmental antigen challenge correlate with eosinophil influx, IL-4 and IL-5 production, and the late phase response. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1346-53.
 40. Braunstahl GJ, Kleinjan A, Overbeek SE, Prins JB, Hoogsteden HC, Fokkens WJ. Segmental bronchial provocation induces nasal inflammation in allergic rhinitis patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:2051-7.
 41. Chakir J, Laviolette M, Turcotte H, Boutet M, Boulet LP. Cytokine expression in the lower airways of nonasthmatic subjects with allergic rhinitis: influence of natural allergen exposure. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:904-10.
 42. Madonini E, Briatico-Vangosa G, Pappacoda A, Maccagni G, Cardani A, Saporiti F. Seasonal increase of bronchial reactivity in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:358-63.
 43. Godnić-Cvar J, Plavec D, Somogyi-Žalud E, Tudorić N. Non-specific nasal and bronchial reactivity are not correlated in non-asthmatic subjects occupationally exposed to irritants and in healthy subjects. *Am J Ind Med* 1999;35:426-31.
 44. Plavec D, Godnić-Cvar J. Lack of correlation between nonspecific nasal and bronchial reactivity in allergic rhinitis subjects. *Lung* 1999;177:169-77.
 45. Bucca C, Rolla G, Scappaticci E, Chiampo F, Bugiani M, Magnano M, i sur. Extrathoracic and intrathoracic airway responsiveness in sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:52-9.
 46. Kukin D, Plavec D, Zavalic M. Nasobronchial reflex: fact or fiction? *Eur Respir J* 1996;9 supl 23:18S.
 47. Corren J, Adinoff AD, Irvin CG. Changes in bronchial responsiveness following nasal provocation with allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:611-8.
 48. Godnić-Cvar J, Somogyi-Žalud E, Plavec D. Nasal challenge with histamine decreases non-specific bronchial reactivity in workers exposed to respiratory irritants. *Am J Ind Med* 1999;35:420-5.

49. Plavec D, Godnić-Cvar J, Kovač S, Kanceljak-Macan B. Extremely altered non-specific bronchial reactivity in a moderate asthmatic patient after nasal challenge. International Conference "Advances in Allergology and Clinical Immunology"; Dubrovnik 1998. Abstract book str. 9.
50. Plavec D. Mechanism of attenuated non-specific bronchial reactivity after nasal challenge. Eur Respir J 1996;9 suppl 23:69S.
51. Togias A. Mechanisms of nose-lung interaction. Allergy 1999;54 suppl 57:94-105.
52. Greiff L, Andersson M, Svensson C, Linden M, Wollmer P, Brattsand R, i sur. Effects of orally inhaled budesonide in seasonal allergic rhinitis. Eur Respir J 1998;11:1268-73.
53. de Benedictis FM, del Giudice MM, Severini S, Bonifazi F. Rhinitis, sinusitis and asthma: one linked airway disease. Paediatric Respir Rev 2001;2:358-64.
54. Tosca MA, Cosentino C, Pallestrini E, Caligo G, Milanese M, Ciprandi G. Improvement of clinical and immunopathologic parameters in asthmatic children treated for concomitant chronic rhinosinusitis. Ann Allergy Asthma Immunol 2003;91:71-8.
55. Uri N, Cohen-Kerem R, Barzilai G, Greenberg E, Doweck I, Weiler-Ravell D. Functional endoscopic sinus surgery in the treatment of massive polyposis in asthmatic patients. J Laryngol Otol 2002;116:185-9.

Summary

ARIA – ONE AIRWAY, ONE DISEASE: WHAT LINKS OUR RESEARCH TO THE CONCEPT?

ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) is a public health initiative of the World Health Organization (WHO) based on the "one airway, one disease" concept. The trigger for the initiative was a growing evidence (from epidemiology, anatomy, pathophysiology, clinical diagnostics, therapy) of a pandemic increase in the prevalence of allergic disorders of the respiratory tract (allergic rhinitis and asthma), of the deficiency of primary and secondary preventive measures, and of incomplete therapeutic control over these conditions using current management strategies. Evidence gathered so far suggest a strong link between allergic rhinitis and asthma (anatomical and histological features, aetiology, similar pathophysiological mechanisms, related therapeutic results). Therefore, ARIA as a public health initiative aims at uniting the management of these, till now separated disorders. This review discusses the evidence on which the "one airway, one disease" concept and ARIA are based, including a contribution made by scientists from the Institute of Medical Research and Occupational Health, Zagreb, Croatia.

KEY WORDS: *allergic rhinitis, anatomy, asthma, epidemiology, histology, physiopathology, therapy*

REQUESTS FOR REPRINTS:

dr. sc. Davor Plavec, dr. med.
Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada
Ksaverska c. 2, pp 291
HR-10001 Zagreb
E-mail: dplavec@imi.hr