

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Maja Buljan**

**Alergijska astma**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2015.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Maja Buljan**

**Alergijska astma**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2015.**

Ovaj diplomski rad je izrađen na Klinici za plućne bolesti «Jordanovac» Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom doc.dr.sc. Marka Jakopovića, dr.med.i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2014. / 2015.

**KRATICE:**

1. DPI: inhalator sa suhim prahom (engl.dry powder inhaler)
2. FEV1: forsirani ekspiracijski volumen u 1. sekundi
3. FVC: forsirani vitalni kapacitet
4. GINA: globalna inicijativa za astmu (engl. Global Initiative for asthma)
5. GRI: gornje respiratorne infekcije
6. IgE: imunoglobulin E
7. IKS: inhalacijski kortikosteroidi
8. KOPB: kronično opstruktivna plućna bolest
9. LABA: sporodjelujući  $\beta$  agonisti (engl. long acting  $\beta$  agonist)
10. MDI: inhalator fiksnih doza ( metered dose inhaler)
11. PEF: vršni ekspiratorni protok (engl. peak expiratory flow)
12. SABA: brzodjelujući  $\beta$  agonisti (engl.short acting  $\beta$  agonist)
13. TBC: tuberkuloza

## **SADRŽAJ:**

1. SAŽETAK	
2. SUMMARY	
3. UVOD.....	1
4. ALERGIJSKA ASTMA.....	3
5. SIMPTOMI I ZNAKOVI.....	7
6. DIJAGNOZA.....	10
7. LIJEČENJE.....	12
8. PREVENCIJA.....	19
9. PROGNOZA.....	20
10. POPIS LITERATURE.....	22
11. ZAHVALE.....	25
12. ŽIVOTOPIS.....	26



## 1.SAŽETAK

**Naslov rada:** Alergijska astma

**Autor:** Maja Buljan

Astma je jedna od najčešćih bolesti respiratornog sustava. Vodeći je uzrok obolijevanja i smrti širom svijeta. Procjenjuje se da više od 20% stanovništva boluje od alergijskih bolesti poput alergijske astme, konjunktivitisa, rinitisa, atopijskog dermatitisa i anafilaksije. Alergijska astma je najčešći tip astme u dječjoj i odrasloj dobi. To je kronična bolest sa reverzibilnom bronhalnom opstrukcijom. Opstrukcija je uzrokovana upalom, edemom i kontrakcijom glatkih mišića u dišnim putevima. Alergeni koji dopijuju u dišni sustav uzrokuju reakciju preosjetljivosti, luče se brojne upalne stanice i dovode do karakterističnih promjena. Najčešći alergeni koji uzrokuju napadaje su pelud, prašina, životinjska dlaka, različite trave. Simptomi asmatskog napadaja su dispneja, kašalj, visokotonsko zviždanje tijekom ekspirija praćeno stezanjem u prsima ili kombinacija ovih simptoma. Asmatski status je naziv za napad koji dugo traje, progresivan je i ne reagira na terapiju. Potrebna je hospitalizacija jer može dovesti do smrtnog ishoda. Dijagnostika, klasifikacija i kontrola astme su definirani Globalnom inicijativom za astmu (GINA). Alergijska astma se dijagnosticira anamnezom, kliničkim pregledom, krvnim pretragama, alergijskim testovima i spirometrijom (zlatni standard). Liječenje uključuje izbjegavanje alergena i farmakološku terapiju (bronhodilatatori, kortikosteroidi). U kontroli astme važna je edukacija, pravilno uzimanje lijekova, vježbe disanja i relaksacije i izbjegavanje uzročnih faktora.

Ključne riječi: astma, alergeni, opstrukcija bronha, asmatski napad

## 2.SUMMARY

**Title:** Allergic asthma

**Author:** Maja Buljan

Asthma is very common disease of respiratory system. It is the leading cause of morbidity and mortality throughout the world. It is estimated that over 20% of world population suffers from allergic diseases such as allergic asthma, conjunctivitis, rhinitis, atopic dermatitis and anaphylaxis. Allergic asthma is the most common type asthma in children and adults. It is chronic disease with reversible bronchial obstruction. The obstruction is caused by inflammation, edema and smooth muscles contractions in airways. Allergens inhaled in airways cause hypersensitive reaction, many inflammation cells are produced and all that leads to characteristic changes. The most common allergens that cause attacks are pollen, dust, animal hair, some plants. The symptoms of asthma attack are dyspnea, cough, high tone wheezing during expiration followed with chest squeezing, or with combination of those symptoms. *Status asthmaticus* it is a term for progressive, long lasting attack that does not respond to usual therapy. Hospitalization is necessary because it can lead to death. Diagnostics, classification and control of asthma are defined by Global Initiative for Asthma (GINA). Allergic asthma is diagnosed by history, clinical examination, blood and allergy tests and spirometry (gold standard). The treatment includes avoiding of allergens and pharmacotherapy (bronchodilators, corticosteroids). Asthma can be controlled with regular education and drug use, breathing and relaxation exercises and avoidance of causative factors.

Key words: asthma, allergens, bronchial obstruction, asthma attack



### 3. Uvod

Astma je kronična plućna bolest u kojoj dolazi do reverzibilne opstrukcije dišnih puteva zbog upale i hiperreaktivnosti bronhalnog stabla. Otprilike 5% cjelokupne populacije i gotovo 10% djece ima astmu. Muška djeca dvaput češće obolijevaju od ženske djece. Obiteljska pojava astme upućuje na to da se sklonost za bolest nasljeđuje. U razvijenim zemljama Europe i Amerike astma je najčešći razlog za prijam u bolnicu u dječjoj dobi, a tijekom posljednjih dvadesetak godina izrazito su se povećale i učestalosti i smrtnosti od te bolesti (Damjanov I et al., 2011.)

Patogeneza astme zasniva se na reverzibilnoj opstrukciji bronhalnog stabla. Uzroci opstrukcije su spazam glatkih mišića bronhalne stijenke, edem bronhane sluznice, upala bronha i prekomjerno izlučivanje sluzi u bronhalni lumen. Patogeneza ovih promjena nije u potpunosti razjašnjena, ali se smatra da najvažniju ulogu u njihovu nastanku imaju upalne stanice u bronhanoj stijenci, koje luče brojne posrednike upale. Upalna reakcija može biti alergijske i nealergijske naravi..

Najčešći pokretači astmatskog napada su alergeni iz okoliša (kućne i radne sredine), zatim infekcije (respiratorni sincicijski virus i virus parainfluence u male djece, GRI i pneumonija u starije djece i odraslih), tjelesni napor, naročito u hladnoj i suhoj sredini (pri naporu se povećava minutna ventilacija pluća pa u donje dijelove pluća ulazi nezagrijan ili suh zrak, što istovremeno smanjuje sadržaj vode u epitelnim stanicama sluznice, to podražuje završetke n. vagusa i pokreće napad astme), udisanje iritansa (zagađenost zraka), uznemirenost, ljutnja i uzbuđenje. Acetilsalicilna kiselina je pokretač astmatskog napada u do 30% starijih ljudi ili teških astmatičara a u pravilu bolesnici imaju polipozu nosa i kongestiju sinusa. Gastroezofagealni refluks (GERB) je odnedavna prepoznat kao čest pokretač astmatskog

napada, što se objašnjava refleksnom bronhokonstrikcijom induciranom kiselinom u jednjaku ili mikroaspiracijom kiselog želudačnog sadržaja u dišne putove. Alergijski rinitis je čest pratilac astme, a nejasno je radi li se o dvije različite manifestacije istog alergijskog procesa ili je rinitis zaseban pokretač astme.

Nakon izloženosti alergenima ili faktorima rizika astme simptomi se najčešće javljaju naglo ili se u rjeđim slučajevima razvijaju tijekom nekoliko sati ili dana. Klasični simptomi napadaja astme su: kašljanje, otežano disanje (dispneja) i zviždanje u bronhima i plućima uz naglašeno produžen izdisaj. Prije početka napadaja astme, može doći do iritacije nosa i grla. Neki ljudi najprije osjete pritisak u prsima, bol ili podražajan kašalj. Napadaj obično počne hripanjem i ubrzanim disanjem. Kako se ono pogoršava, svi dišni mišići postaju aktivniji. Mišići vrata se stežu, te govor postaje otežan ili nemoguć. Kraj napadaja je često obilježen kašljem s iskašljavanjem guste sluzi. Astma se obično pogoršava noću, a napadaji se javljaju između 2 i 4 sata ujutro.

#### 4. Alergijska astma

Alergijska astma najčešći je oblik astme i preko 50% astmatičara boluje upravo zbog alergijske reakcije. Alergija je pojam koji označava preosjetljivost na tvar koja je inače kod zdravih ljudi potpuno bezopasna. Reakcija tijela na takvu tvar izaziva simptome poput kihanja, svrbeža, suzenja očiju te curenja ili začepljenost nosa. U medicini se ovakvi simptomi od strane nosa nazivaju alergijski rinitis. Kod nekih ljudi započinju još teže smetnje, kao što je teško disanje, gušenje i tzv. "sviranje" u prsima, što se naziva alergijskom astmom. Povezanost alergije i astme je vrlo česta pojava. Smatra se da oko 40% bolesnika s alergijskim rinitisom ima astmu, a da čak 90% bolesnika s astmom ima i alergijski rinitis.

Pod reakcijama preosjetljivosti podrazumijevamo pretjeran odgovor našeg imunskog sustava, koji posljedično dovodi do oštećenja tkiva i nastanka bolesti. Pri tome razlikujemo dvije skupine od kojih jednu čine autoimunosne bolesti u kojih je imunski odgovor usmjeren protiv vlastitih antigena, dok drugu skupinu bolesti čine bolesti koje nastaju zbog nekontroliranog i prekomjernog odgovora na neki strani antigen kao što su primjerice, alergeni (Damjanov I et al., 2011.). Oštećenje koje pri tom nastaje posredovano je istim mehanizmom kojima se imunski sustav brani od mikroorganizama. Alergijska preosjetljivost spada u prvi oblik preosjetljivosti. Javlja se u osoba koje su prethodno bile u dodiru sa antigenom. Nakon prvog kontakta s antigen- prezentirajućom stanicom, antigen počinje stvaranje CD4+ limfocita T, koji putem citokina potiču limfocite B na stvaranje IgE, te djeluju kao čimbenici rasta za mastocite. Stvorena IgE protutijela vežu se na Fc receptore na površini mastocita i bazofila. Nakon što osoba koja je prethodno bila u dodiru sa antigenom (senzibilirana osoba) dođe ponovo u dodir sa antigenom, on će se vezati za IgE na

površini bazofila i mastocita i to istodobno za više od jedne molekule IgE. Zbog toga će doći do međusobnog križnog povezivanja molekula IgE na površini mastocita i bazofila, što će poremetiti staničnu membranu i dovesti do degranulacije, pri čemu dolazi do otpuštanja primarnih posrednika iz zrnacakoja se nalaze u citoplazmi (Damjanov I et al., 2011.). Osim vezanja antigena za IgE protutijela, degranulaciju mogu izazvati i neki fizikalni i kemijski čimbenici poput C3a i C5a sastavnica komplemta, nekih lijekova, sastojaka pčelinjeg otrova. Pri prvom obliku preosjetljivosti odgovor se zbiva u dva razdoblja. Prvo razdoblje (početni, brzi odgovor) nastupa 5 do 30 minuta nakon dodira sa antigenom i povlači se za oko 30 minuta. On je izazvan primarnim posrednicima koji se nalaze u zrcima mastocita. To su histamin (uzrokuje povećanu propusnost krvožilnih stijenki, stezanje glatog mišićja bronhalne stijenke te pojačano izlučivanje sluzi iz mukoznih žlijezda), kemotaktični čimbenici za eozinofile i neutrofile, heparin, neutralne proteaze koje cijepaju komplement. Drugo razdoblje (odgođeni odgovor) nastupa 2 do 24h nakon dodira sa antigenom te može trajati danima. On je izazvan sekundarnim posrednicima koji su se tek stvorili u mastocitima, a ti posrednici su porijeklom iz arahidonske kiseline (leukotrini B<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, prostaglandin D<sub>2</sub> koji imaju iste učinke kao histamin samo jače), PAF te citokini koji novače nove upalne stanice na mjesto upale. Od upalnih stanica najvažniji su eozinofili, koji oštećuju tkivo otpuštanjem glavnog kationskog proteina i eozinofilnog kationskog proteina.

Glavni pokretači alergijske reakcije (alergeni) su grinja: *Dermatophagoides pteronyssinus* (glavni alergen u kućnoj prašini i posteljini), dlaka, perje i epitelni otpaci, životinja, plijesni, pelud drveća, trave i korova. U prisustvu provokativnih faktora, promjene karakteristične za astmu dovode do reverzibilne opstrukcije dišnih putova i neravnomjerne ventilacije pluća. Relativna perfuzija nadilazi relativnu ventilaciju u opstruiranim dijelovima a alveolarni tlak O<sub>2</sub> pada dok alveolarni tlak CO<sub>2</sub> raste. Većina bolesnika može kompenzirati ovaj problem

hiperventilacijom i tako održati PaCO<sub>2</sub> ispod normale. Međutim, kod ozbiljnih pogoršanja bolesti, difuzna bronhoopstrukcija dovodi do zarobljavanja zraka. Dišni mišići nisu u stanju proizvesti dostatnu inspiratornu silu pa se njihov rad povećava. U takvim se okolnostima hipoksemija i pojačan rad pri disanju pogoršavaju pa PaCO<sub>2</sub> raste. Nastaje respiratorna i metabolička acidoza što, ako se ne liječi, može dovesti do respiratornog i srčanog zastoja.

Astma se klasificira u 3 stupnja prema razini kontrole astme:

1. Kontrolirana astma
2. Djelomično kontrolirana astma
3. Nekontrolirana astma

( Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2015.)

Kontrola astme odnosi se na kontrolu klinčke manifestacije bolesti. Potpuna kontrola bolesti obično uspijeva uz adekvatnu terapiju, a cilj je da se kontrola bolesti uspostavi kroz što duži period.

**TABLICA 1.** Razine kontrole astme

Karakteristike	Kontrolirana	Djelomično kontr.	Nekontrolirana
Dnevni simpotmi	Bez	Više od 2x/tjedan	Tri ili više čimbenika djelomično kontr.astm. Prisutnih u 1 tjednu
Ograničenje aktivnosti	Bez	Prisutno	
Noćni simptomi/buđenje	Bez ( 1ili 2x/tjedan)	Prisutno	
Potreba za	Bez ( 1ili	Više od 2x/tjedan	

terapijom	2x/tjedan)		
Funkcija pluća FEV1 ili PEF	Normalna	< 80% predviđene ili najbolje osobne vrijednosti	
Egzarcebacije	Bez	1 ili više/godina	1 u bilo kojem tjednu

Prema: Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2015.

## 5. Simptomi i znakovi

Bolesnici sa kontroliranom ili djelomično kontroliranom bolesti su bez simptoma između epizoda pogoršanja bolesti. Oni s težom bolešću ili egzacerbacijom tuže se na gušenje, stezanje u prsištu, čujno piskanje i kašalj; u nekih od njih, kašalj može biti jedini simptom bolesti (astma s promjenljivim kašljem). Simptomi astme mogu pratiti dnevni ritam a obično se pogoršaju noću i u ranim jutarnjim satima (često oko 4 sata ujutro). Mnogi bolesnici sa težim oblikom bolesti tuže se na noćna buđenja (noćna astma). Pogoršanja astme vezana za dnevni ritam objašnjavaju se stupnjem bronhalne reaktivnosti koja ovisi o tonusu n. vagusa, padu koncentracije endogenog adrenalina i kortizola, povećanom stvaranju i oslobađanju upalnih medijatora i porastu propusnosti mikrokapilarne mreže ( Ivančević et al., 2010.). Noćna i ranojutarnja hiperreaktivnost dišnih putova tumači se većom izloženošću alergenima iz posteljine, ležanjem u krevetu, rashlađivanjem dišnih putova obično uslijed disanja na usta i GERB–om.

Znakovi su: piskanje u prsima, paradoksalni puls (pad sistoličkog tlaka  $>10$  mmHg u inspiriju), tahipneja, tahikardija i vidljivi naponi pri disanju (korištenje vratne i suprasternalne pomoćne muskulature, uspravan položaj tijela, napućene usne i nemogućnost govora). Pad sistoličkog tlaka u inspiriju i korištenje pomoćne dišne muskulature nastaje pri velikom negativnom intratorakalnom tlaku. Ekspiratorna faza disanja je produžena pa je inspiratorno/ekspiratorni omjer barem 1:3. Piskanje u prsištu može biti izraženo u obadvije faze disanja ili samo u ekspiriju. Bolesnici s teškom bronhoopstrukcijom ne moraju imati čujno disanje (tzv. tiha pluća) zbog izrazito ograničenog protoka zraka kroz dišne putove, što je loš prognostički znak.

Bolesnici s teškom egzacerbacijom i prijetećom respiratornom insuficijencijom u pravilu imaju neku varijantu poremećene svijesti; cijanozu, paradoksalni puls s padom tlaka >15 mmHg; saturaciju O<sub>2</sub> (O<sub>2</sub>sat) <90%; PaCO<sub>2</sub> >6 kPa ili 45% mmHg; i hiperinflaciju pluća (Ivančević et al., 2010.). Na RTG-u pluća rijetko se viđa pneumotoraks i pneumomediastinum. Simptomi i znakovi nestaju između akutnih napada bolesti, mada se tiho piskanje u prsima može čuti tijekom forsiranog ekspirija, nakon opterećenja, a u nekih asimptomatskih bolesnika i u miru. Hiperinflacija pluća može promijeniti torakalni zid u bolesnika s dugotrajnom i nekontroliranom astmom, dajući mu bačvast oblik. Svi simptomi i znakovi su nespecifični, reverzibilni ako se pravovremeno poduzme liječenje a u pravilu ih izaziva ekspozicija jednom ili većem broju okidača.

*Status asthmaticus* označava težak, snažan i produžen bronhospazam koji je tvrdokoran na terapiju. Važno je prepoznati pacijente u kojih postoji velika opasnost da će se razviti teški astmatski napadaj s prijetećim zatajenjem disanja i potencijalnom opasnosti fatalnog ishoda. Pacijenti koji imaju visok rizik od smrti uzrokovane astmom zahtijevaju intenzivnije praćenje i treba ih ohrabriti da traže hitnu pomoć još u ranoj fazi egzacerbacije. U ovu grupu spadaju pacijenti koji su ranije imali gotovo fatalan ishod astme, zatim pacijenti koji su hospitalizirani i tražili hitnu medicinsku pomoć zbog astme u zadnjih godinu dana, ili su prethodno zbog astme bili intubirani. U tu grupu spadaju pacijenti koji trenutno koriste ili su nedavno prestali koristiti oralne glukokortikosteroide i/ili koji su ovisni o brzodjelujućim inhalatornim beta 2-agonistima. Posebno su rizični pacijenti koji imaju psihosocijalne probleme i odbijaju priznati težinu bolesti, te da od nje uopće boluju i da imaju neadekvatan terapijski plan.



**TABLICA 2.** Izraženost akutne egzacerbacije

<b>SKORO SMRTONOSAN</b>	Visoki PaCO <sub>2</sub>	Potreba za mehaničkom ventilacijom
<b>PRIJETEĆI</b> <b>(bilo što od simptoma)</b>	Promjene svijesti Iscrpljenost Aritmija Niski krvni tlak Cijanoza Nečujno disanje	Vrhunac izdisaja < 33% Zasićenje kisikom < 92% PaO <sub>2</sub> < 8 kPa Normalni PaCO <sub>2</sub>
<b>AKUTNI TEŠKI</b> <b>(bilo što od simptoma)</b>	Vrhunac izdisaja 33-50% Disanje > 25 udisaja u minuti	Frekvencija srca > 110 u minuti Nemogućnost izgovaranja rečenice u jednom dahu
<b>UMJERENI</b>	Sve izraženiji simptomi Vrhunac izdisaja 50-80 %	Bez osobina akutne teške astme

Preuzeto iz . British Guideline 2009.

## 6. Dijagnoza

U dijagnostici astme i utvrđivanju točnog tipa bolesti važno je korelirati kliničku sliku i fizikalni nalaz na plućima sa rezultatima laboratorijskih i funkcijskih testova pluća. Dijagnoza se postavlja utvrđivanjem poremećaja koji dovode do pojave simptoma astme. Do konačne dijagnoze dolazi se na temelju anamnestičkih podataka, fizikalnog pregleda, mjerenja plućne funkcije i utvrđivanja alergijskog statusa. Z alergijsku astmu su važni podaci o alergiji, atopiji, ekcemu, alergijskom rinitisu ili nazalnim polipima. Neke bolesti poput nekontroliranog refluksnog ezofagitisa, sinusitisa, faringealne disfunkcije mogu oponašati simptome astme.

Fizikalni nalaz nad plućima kod astme loše korelira sa stupnjem suženja bronha prilikom objektivnog mjerenja testovima plućne funkcije. U bolesnika bez simptoma fizikalni nalaz nad plućima može biti uredan, ali piskanje u prsima može biti čujno u forsiranom izdisaju. Blagi bronhospazam se uglavnom očituje piskanjem samo u izdisaju. S jačim stupnjem bronhokonstrikcije, piskanje je čujno i pri udisaju i izdisaju, a sam izdisaj se produljuje. S pojačanjem suženja dišni šumovi postaju tiši, a bolesnik počinje koristiti pomoćne dišne mišiće. Frekvencija disanja veća od 30 u minuti i srčana frekvencija veća od 120 u minuti upućuje na teški bronhospazam ( Ivančević et al.,2010.). Bolesnik u takvom slučaju postaje agitiran, zbunjen, somnolentan i cijanotičan, što sve upućuje na postupno zatajenje disanja.

Bolesnike u kojih se sumnja na astmu treba podvrgnuti testovima za mjerenje plućne funkcije radi potvrde i kvantifikacije težine i reverzibilnosti bronhospstrukcije. Vjerodostojnost (kvaliteta) podataka o plućnoj funkciji ovisi o suradljivosti i uloženom naporu pa zahtijeva

obuku bolesnika prije izvođenja testova. Bronhodilatatore treba ukinuti prije testiranja:  $\beta$ -agoniste kratkog djelovanja 6 h prije, npr. salbutamol; ipratropij 8 h prije; teofilin 12–36 h prije;  $\beta$ -agoniste dugog djelovanja 24 h prije, npr. salmeterol i formoterol; a tiotropij 48 h prije (Ivančević et al., 2010.).

Spirometriju treba uraditi prije i nakon inhalacije bronhodilatatora kratkog djelovanja. Znakovi opstrukcije dišnih putova prije inhalacije su: smanjen forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi (FEV1) i smanjen omjer FEV1 prema forsiranom vitalnom kapacitetu (FEV1/FVC). FVC također može biti snižen. Mjerenje plućnih volumena može otkriti povećanje rezidualnog kapaciteta zbog zarobljenog zraka. Poboljšanje FEV1 >12% ili >0,2 L nakon primjene bronhodilatatora, potvrđuje reverzibilnu bronhoopstrukciju, iako izostanak ovog nalaza ne treba spriječiti liječnika da pokuša uvesti bronhodilatator. Spirometriju treba ponoviti bar jednom godišnje dokazanim astmatičarima radi praćenja progresije bolesti.

Krivulju protok–volumen također treba ponovo razmotriti kako bi se dijagnosticirala ili isključila disfunkcija glasnica, čest uzrok opstrukcije gornjih dišnih putova, koja oponaša astmu.

U nekim slučajevima se ne može sa sigurnošću dijagnosticirati astma niti nakon svega ranije navedenog, stoga je potrebno učiniti test kojim se utvrđuje pojačana bronhalna hiperreaktivnost koja je karakteristična za astmu. Bronhoprovokacijska testiranja izvode se u remisiji bolesti, pri normalnoj funkciji pluća. Stupanj bronhokonstrukcije mjeri se spirometrom ili tjelesnim pletizmografom.

Bronhoprovokacijski testovi mogu biti nespecifični i specifični. Nespecifični bronhoprovokacijski testovi se izvode, primjerice, udisanjem metakolina, histamina ili acetilkolina, suhog i hladnog zraka. Specifični bronhoprovokacijski testovi pojedinim alergenima vrlo su korisni kako bi se otkrio uzročni alergen u slučaju alergijske astme.. Kontraindikacije za bronhoprovokacijske testove su FEV1 <1 L ili <50%, svježi infarkt

miokarda ili moždani udar, teška hipertenzija (sistolički tlak >200 mmHg, dijastolički >100 mmHg) ( Ivančević et al.,2010.). Pad FEV1 >20% podržava dijagnozu astme. Međutim, pad FEV1 može biti odgovor na ove lijekove propisane za druge bolesti, npr. za KOPB.

Ispitivanju osjetljivosti kože na inhalacijske alergene podvrgavaju se sva djeca koja imaju pozitivnu anamnezu na alergijske okidače (jer su sva djeca potencijalno pogodna za imunoterapiju). Alergološko testiranje odraslih dolazi u obzir ako anamneza ukazuje da simptomi astme nestaju kad bolesnik izbjegne alergene, te u slučajevima kad se razmatra mogućnost liječenja antitijelima protiv IgE. Alergološko testiranje na koži i određivanje za alergen specifičnog IgE pomoću radioalergosorbentnog testa može otkriti specifične alergenske okidače . Povišeni eozinofili u krvi (> 400 stanica/ $\mu$ L) i nespecifični IgE (>150 i.j.) upućuju na alergijsku astmu ali nemaju dijagnostičku vrijednost jer mogu biti povišeni kod različitih drugih stanja.

## **7. Liječenje**

Prva mjera u liječenju alergijske astme je kao i kod svih drugih alergijskih bolesti izbjegavanje kontakta s alergenom. Inhalacijski alergeni, najčešći okidači tegoba u alergijskoj astmi, dijele se na cjelogodišnje i sezonske. U prvu skupinu spadaju alergeni s kojima bolesnik može doći u kontakt tijekom cijele godine - grinje, plijesni te epitel, dlaka ili perje različitih životinja. U drugu skupinu spadaju alergeni s kojima se dolazi u kontakt ovisno o godišnjem dobu i podneblju u kojem se pojavljuju - peludi različitih stabala, trava i korova.

Kako s cjelogodišnjim alergenima u pravilu dolazimo u kontakt u zatvorenim prostorima u kojima provodimo veći dio vremena (stan, škola, radno mjesto, automobil...), kod alergije na iste nužno je provođenje mjera kontrole toga mikrookoliša. To podrazumijeva održavanje

navedenih prostora čistim, bez suvišnih zavjesa i tepiha, sa što više površina koje se mogu vlažno brisati (npr. namještaj presvučen kožom ili skajem, a ne platnom; podovi prekriveni parketom ili laminatom, ne tapisonom i sl.) ili usisavati usisavačima s adekvatnim filtrima. Nužno je izbjegavanje držanja kućnih ljubimaca koji imaju dlaku (posebice mačke) ili perje kao i prestanak eventualnog pušenja svih ukućana, uključujući, naravno, i samog bolesnika. Kod alergije na sezonske alergene pojava tegoba može se izbjeći ili umanjiti izbjegavanjem boravka u prirodi u sezoni pojave određene peludi (nužna edukacija o peludnom kalendaru), zadržavanjem u zatvorenim, klimatiziranim prostorima, redovitim umivanjem i tuširanjem kao i redovitim mijenjanjem i pranjem odjeće po ulasku u stambeni prostor nakon boravka u prirodi. Ako je moguće, idealna mjera u navedenom smislu je promjena klime u vrijeme pojave sezonskog alergena na koji je pacijent senzibiliziran (npr. boravak na moru za vrijeme cvjetanja ambrozije).

Peludni kalendar je informacija o periodima cvatnje pojedinih biljki u određenom području. Peludni kalendari se razlikuju u područjima koja imaju značajnije klimatske razlike. Poznavanje peludnoga kalendara pomaže u predviđanju vremena pojave simptoma alergijskoga rinitisa i astme što omogućuje pravovremeno uvođenje odgovarajućeg oblika liječenja. U ovih je bolesti važno započeti liječenje 1-2 tjedna prije očekivanoga početka cvatnje. U slučaju značajnijeg odstupanja od uobičajenih vremenskih prilika (neuobičajeno toplo ili hladno vrijeme) mogu se očekivati pomaci u peludnom kalendaru, tj. ranija ili pak zakašnjela cvatnja.

Alergijski semafor je način dnevnoga izvještavanja o količini peludnih zrnaca u zraku određenog područja koji se obično pojavljuje u tisku ili sredstvima javnog priopćavanja. Na temelju mjerenja količine peludnih zrnaca u prostornom metru atmosferskog zraka određuju

se boje alergijskog semafora. Zelena boja odgovara koncentraciji peludi koja će u malog broja jako osjetljivih osoba uzrokovati alergijske simptome. Žuta određuje koncentraciju koja u većine alergičnih osoba uzrokuje simptome; crvena vrlo visoku koncentraciju peludi koja će u svih osjetljivih osoba uzrokovati simptome, a koji u jako osjetljivih osoba mogu biti vrlo teški. Istovremena procjena razine peludi u zraku i elemenata vremenske prognoze (temperatura, vlažnost, vjetrovi) može dati vrlo korisne bioprognostičke podatke koji omogućuju alergičnim bolesnicima planiranje dnevnih aktivnosti i odgovarajućih preventivnih postupaka.

Sljedeća mjera u liječenju alergijske astme je primjena lijekova. Liječnik pritom na umu uvijek ima idealno stanje bolesnika, a to je odsutnost svih simptoma uz upotrebu što manjih doza lijekova te adekvatno trajanje terapije. Liječenje alergijske astme uvijek započinje minimalno 2-3 tjedna prije očekivanih tegoba (npr. kod alergije na ambroziju terapija počinje početkom kolovoza i traje do kraja listopada svake godine).

Glavne skupine lijekova koje se obično primjenjuju za liječenje astme i egzacerbacija astme su: bronhodilatatori ( $\beta$ -agonisti, antikolinergici), kortikosteroidi, stabilizatori mastocita, modifikatori leukotrijena i metilksantini. Lijekovi iz navedenih skupina se inhaliraju ili se uzimaju peroralno. Lijekovi za inhaliranje dolaze u obliku aerosola ili suhog praha. Uzimanje lijeka u obliku aerosola pomoću raspršivača i spejsera omogućava da čestice lijeka dospiju dublje u bronhe a ne da ostanu u ždrijelu; bolesnicima treba napomenuti da nakon svake uporabe operu i osuše spejser kako bi spriječili naseljavanje bakterija. Osim toga, uporaba aerosola zahtijeva usklađenost rukovanja inhalatorom i samog čina udisanja; praškasti oblici lijeka smanjuju potrebu za usklađivanjem tih radnji, jer se lijek doprema samo dok bolesnik

udiše. Osim toga, praškasti oblici lijeka smanjuju oslobađanje potisnog plina fluorouglijika u okoliš.

**$\beta$ -Agonisti** ( $\beta$ -adrenergici) opuštaju glatke mišiće bronha, smanjuju degranulaciju mastocita i oslobađanje histamina, inhibiraju mikrokrvarenje u dišnim putovima i povećavaju mukocilijarno čišćenje.  $\beta$ -Agonisti dolaze u promet kao pripravci brzog (kratkog) i dugog djelovanja. Brzodjelujući  $\beta$ -agonisti ili SABA (npr. salbutamol) se inhaliraju 2–8 puta prema potrebi. To su lijekovi izbora za otklanjanje akutne bronhoopstrukcije i za sprječavanje nastanka bronhoopstrukcije pri fizičkom naporu. Izazivaju bronhodilataciju za nekoliko minuta a učinak im traje 6–8 h, ovisno o dotičnom lijeku. Dugodjelujući  $\beta$ -agonisti (LABA) se inhaliraju prije spavanja ili 2×/dan jer njihov učinak traje 12 sati pa su pogodniji za bolesnike s pretežno noćnim ili ranojutarnjim simptomima. Koriste se kod umjerenog ili teškog oblika astme kao i kod blage astme koja uzrokuje noćna buđenja. Dugodjelujući  $\beta$ -agonisti imaju sinergističko djelovanje sa inhalacijskim kortikosteroidima, što omogućava primjenu manjih doza kortikosteroida. Oralni  $\beta$ -agonisti izazivaju sistemske učinke pa ih općenito treba izbjegavati. Tahikardija i tremor su najčešće akutne nuspojave nakon inhalacije  $\beta$ -agonista a ovise o dozi. Hipokalijemija je rijetka i blagog stupnja. Sigurnost redovitog i dugotrajnog uzimanja  $\beta$ -agonista je sporna; redovita, moguće prekomjerna uporaba vezana je za povećani mortalitet, ali je nejasno je li to samo nuspojava ili je stalno uzimanje lijeka posljedica suboptimalnog liječenja bolesti drugim lijekovima. Svakodnevno uzimanje  $\beta$ -agonista, povećanje doze ili smanjenje učinka, te trošenje jedne ili više kutija lijeka mjesečno, ukazuje na neodgovarajuću kontrolu bolesti što nalaže da se uvede ili pojača druga terapija.

**Antikolinergici** opuštaju glatke mišiće bronha kompetitivnom inhibicijom muskarinskih (M3) kolinergičnih receptora. Ipratropij ima neznatan učinak kad se uzima sam za liječenje astme, ali se njegov učinak pojačava kad se kombinira s kratkodjelujućim  $\beta$ -agonistima.

Nuspojave su proširene zjenice, nejasan vid i suha usta. Tiotropij je inhalacijski antikolinergik čije djelovanje traje 24 sata, ali nije dovoljno ispitan kao lijek za astmu.

**Kortikosteroidi** koče upalnu reakciju u dišnim putovima, obrću proces smanjivanja broja  $\beta$ -receptora, sprječavaju sintezu leukotrijena te inhibiraju stvaranje citokina i aktivaciju proteinske adhezije. Blokiraju kasni odgovor (ali ne rani odgovor) na inhalirane alergene. Daju se peroralno, intravenski ili se inhaliraju. Kod akutne egzacerbacije astme, rana primjena sistemskih kortikosteroida često prekida akutni napad, smanjuje potrebu za hospitalizacijom, sprječava recidiv i ubrzava oporavak. Inhalacijski kortikosteroidi nemaju nikakvu ulogu u akutnoj egzacerbaciji. Studije su pokazale njihovu efikasnost u redukciji simptoma astme, poboljšanju kvalitete života i funkcije pluća, smanjenju osjetljivosti dišnih puteva i čestih egzacerbacija astme (Hargreve et al.,1990.). Najveća korist od inhalacijskih kortikosteroida se postiže u odraslih u relativno malim dozama,ekvivalentima dozi budezonida od 400  $\mu$ g/dan (Gibson P et al.,2003.). Povećavanjem doza postiže se bolji učinak u kontroli astme ali se povećava rizik od nuspojava (Boushey HA et al.,2002.). Štetni lokalni učinci inhalacijskih kortikosteroida su promuklost i oralna kandidijaza, koje se mogu spriječiti ili ublažiti upotrebom "spejsera" ili ispiranjem usta i ždrijela vodom posle inhalacije. Sistemske nuspojave ovise o dozi, može ih izazvati oralna i inhalacijska terapija, a uglavnom se javljaju kad je inhalacijska doza >800  $\mu$ g/dan. Sistemske nuspojave su supresija adrenalno-hipofizne osovine, osteoporoza, katarakta, atrofija kože i sklonost modricama. Pitanje da li inhalacijski kortikosteroidi suprimiraju rast u djece je sporno. Većina djece dostiže očekivanu visinu u odrasloj dobi. Sistemski kortikosteroidi mogu reaktivirati pritajenu TBC.

**Stabilizatori mastocita** inhibiraju oslobađanje histamina iz mastocita, smanjuju bronhalnu hiperreaktivnost te sprječavaju ranu i kasnu reakciju na alergene. Profilaktički se daju inhalacijom bolesnicima s astmom koju provociraju fizički napor i alergeni. Nemaju učinka



kad su se simptomi već javili. Najsigurniji su od svih antiastmatika ali zato imaju najslabiji učinak.

**Leukotrijenski modifikatori** se upotrebljavaju kao alternativa terapiji za odrasle koji imaju djelomično kontroliranu astmu i astmu uzrokovanu preosjetljivošću na Aspirin koja reagira na leukotrijenske modifikatore (Blecker ER et al.,2000.). Ovi lijekovi se dobro podnose, nemaju pono nuspojava. Zileuton može uzrokovati oštećenje jetre pa je potrebna redovita kontrola jetrenih enzima (Dube LM et al.,2007.).

**Metilksantini** opuštaju glatke mišiće bronha (vjerojatno neselektivnom inhibicijom fosfodiesteraze) a mogu poboljšati kontraktilnost miokarda i ošita nepoznatim mehanizmima. Izgleda da metilksantini inhibiraju intracelularno oslobađanje kalcija, smanjuju mikrovaskularno krvarenje u sluznici dišnih putova i sprječavaju kasni odgovor na alergene. Smanjuju infiltraciju eozinofila u bronhalnoj sluznici i T limfocita u epitelu. Metilksantini služe za dugotrajnu kontrolu astme kao dodatak  $\beta$ -agonistima; pripravak teofilina s postupnim otpuštanjem pomaže u liječenju noćne astme. S teofilinom treba biti oprezan zbog brojnih nuspojava i interakcija s drugim lijekovima. Najčešće nuspojave su: glavobolja, povraćanje, srčane aritmije i konvulzije. Metilksantini imaju uzak terapijski indeks. Brojni lijekovi (svi koji se razgrađuju pomoću citokroma P450, npr. makrolidni antibiotici, cimetidin, ciprofloksacin i oralni kontraceptivi) i stanja (npr. vrućica, bolest jetre, zatajivanje srca) remete metabolizam i eliminaciju metilksantina. Suprotno, pušenje, alkohol, antiepileptici i rimfapicin pojačavaju aktivnost jetrenih enzima koji razlažu metilksantine, te skraćuju trajanje učinka lijeka. Koncentracija teofilina u serumu se mora povremeno kontrolirati i održavati u terapijskom rasponu između 5 i 15  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (28 i 83  $\mu\text{mol}/\text{L}$ ).

## 7.1. Liječenje akutnog napadaja u dječjoj dobi

Liječenje pacijenata sa teškim astmatskim napadajem (*status asthmaticus*) koji zahtijeva prijem u intenzivnu skrb podrazumijeva primjenu općih mjera, tj. uspostavu sigurnog venskog puta, oksigenaciju sa 2-3 l/min kako bi se postigla saturacija kisikom do 95% (Hadžibeganović M, 2007.). Uz to neophodan je hemodinamski monitoring, odnosno praćenje frekvencije disanja i rada srca, te rehidracija i praćenje elektrolitskog i aciodobaznog statusa. Specifične mjere podrazumijevaju primjenu lijekova, a esencijalni lijekovi su brzodjelujući beta-2-agonisti u adekvatnim dozama. Treba početi sa 2-4 udisaja spreja svakih 20 minuta u toku prvog sata, blaga egzacerbacija zahtijeva 2-4 udisaja svaka 3-4 sata, a srednje teška 6-10 udisaja svakih 1-2 sata. Kada je pacijent u zdravstvenoj ustanovi može dobiti beta-2-agonist kratkog djelovanja preko električnog inhalatora ili potiskivan kisikom i to u dozi 0,1-0,15 mg/kg TM. Oralni glukokortikoidi se daju u dozi 0,5-1 mg prednisona na kg TM ili ekvivalent tokom 24 sata. Metilprednison se može dati parenteralno u dozi 1 mg/ kg TM svakih 6 sati, četiri puta tokom prvih 48 sati (Hadžibeganović M, 2007.). Glukokortikoidi uvedeni rano u terapiju srednje teškog, ili teškog napadaja pomažu u smanjenju inflamacije i bržem oporavku. Metilksantini nisu preporučljivi ako se koriste zajedno sa visokim dozama inhalatornih beta-2-agonista. Teofilin se može koristiti ukoliko beta-2-agonisti nisu dostupni. Ako pacijent već uzima teofilin u svakodnevnoj terapiji, potrebno je odrediti nivo teofilina u serumu, prije nego što se doda intravenski aminofilin. Aminofilin dajemo u dozi od 6-7 mg/kg TM intravenski u bolusu tokom 15 minuta, a po potrebi ga ponoviti nakon 4 do 6 sati u dozi 4 mg/kg TM intravenski u bolusu kroz 15 minuta ( Ahel V et al., 2006.) . U istoj dozi se daje pacijentima koji su peroralno uzimali sporooslobađajući teofilin prije prijema u bolnicu i administracije aminofilina . Adrenalin je indiciran kod liječenja anafilaksije i angioedema, ali

nije indiciran kod astmatskih napada . Kod pacijenata sa prijetećim zastojem disanja potreban je prijem u odjel intenzivne skrbi i eventualna mehanička ventilacija.

Lijekovi koji se ne preporučuju u toku astmatskog napadaja su: sedativi (treba ih strogo izbjegavati); mukolitici (jer mogu pogoršati kašalj); antibiotici (ne liječe napad, ali su indicirani u slučajevima kada imamo pridruženu pneumoniju ili bakterijsku upalu kao npr. sinusitis); hidracija velikom količinom tekućine. Potrebno je evaluirati simptome i što je češće moguće određivati vršni protok. U bolnici treba određivati saturaciju kisikom i acidobazni status arterijske krvi kod pacijenata sa hipoventilacijom, iscrpljenošću, teškim distresom ili vršnim protokom između 30-50% od očekivanog ( Ahel V et Hadžibeganović M,2005.).

## **8. Prevencija**

Mjere za prevenciju astme kao cilj imaju prevenciju alergijske preosjetljivosti ili prevenciju razvoja astme u preosjetljivih ljudi. Sprječavanje izloženosti duhanskom dimu prije i nakon rođenja jedna je od najprihvaćenijih mjera u prevenciji razvoja astme. Alergijska preosjetljivost može nastati već prenatalno no trenutno nema dovoljno spoznaja o tome kako bi se mogla spriječiti (Holloway A et al.,2000.). Ako trudnice drže dijetu kako bi izbjegle kontakt sa mogućim alergenima, to im neće umanjiti rizik da rode atopično dijete. Dijeta zapravo može imati suprotan učinak na majčinu i djetetovu uhranjenost. Studije su pokazale da djeca koja su se hranila majčinim mlijekom imaju manju šansu za bolesti respiratornog sustava od djece koja su se hranila kravljim ili sojinim mlijekom (Friedman NJ et Zeiger JS,2005). Ako se djeca u prvim mjesecima života isključivo hrane majčinim mlijekom imaju

manju šansu za razvoj astme tijekom djetinjstva (Gdalevich M et al.,2001.). Uloga probiotika je nejasna u prevenciji alergije i astme (Arvilommi H et al.,2001.). Izloženost duhanskom dimu prenatalno i postnatalno se povezuje a slabim razvojem pluća i povećanom riziku za plućne bolesti (Halonen M et al.,1995.). Iako postoji malo dokaza da pušenje u trudnoći uzrokuje preosjetljivot u djece, pasivno pušenje povećava rizik za razvoj preosjetljivoti u djece (Cook DG et Strachan DG,1998.). Trudnicama i roditeljima male djece se savjetuje da ne puše u dječjem okuženju.

## **9. Prognoza**

Alergijske bolesti su kronične bolesti kod kojih intenzitet tegoba varira ovisno o raznim čimbenicima. U većini slučajeva, posebno kod alergijskih bolesti dišnog sustava, intenzitet tegoba može biti kroz nekoliko godina izražen te potom u periodu od nekoliko godina jenjati (valovita izraženost simptoma). Nužno je naglasiti da je dokazano da i u fazama manje izraženih simptoma postoji aktivna alergijska upala, te stoga nije preporučljivo samoinicijativno prekidati liječenje i odlazak na redovite kontrole bez savjetovanja sa subspecijalistom koji je terapiju propisao. Kod pojave alergijskih bolesti dišnog sustava kod djece, posebno kod početka u predškolskoj dobi i kod djece u koje se liječenje dosljedno provodi, često nakon puberteta simptomi bolesti prestaju i ista ne zahtjeva daljnje liječenje. Moguće je, međutim, da se kod nekih od navedenih bolesnika kasnije tijekom života

simptomi ponovno jave (npr. kod žena koje su u djetinjstvu liječene zbog alergijske astme simptomi se ponovno mogu javiti tijekom ili neposredno nakon trudnoće).

Uz današnju terapiju smatra se da se gotovo svaka alergijska bolest može u najvećoj mjeri adekvatno kontrolirati. Stoga, danas u većini slučajeva alergijska bolest ne dovodi do invaliditeta ili skraćivanja životnog vijeka, ali zahtijeva različito dugo liječenje, a ponekad i doživotan angažman bolesnika oko liječenja.

## 10. POPIS LITERATURE:

1. Adelroth E, Godfrey RW, Jeffrey PK, Johansson SA, Neloson F, Rogers A (1992.) Effects on treatment of airway inflammation and thickening of basement membrane reticular collagene in asthma. *Am Rev Respir Dis*; 145 (4 Pt 1): 890-9.
2. Ahel V et Hdžibeganović M (2005.) Dijagnostika i terapija astme u djece. *Pedijatrija danas*; 1(2): 63-72.
3. Ahel V, Banac S, Rožmanić V (2006.) Astma dječje dobi. *Medix*; 64: 74-8.
4. Arvlommi H, Isolauri E, Salminen S, Sutas Y (2001.) Probiotics effects in immunity. *Am J Clin Nutr*; 73 (2 Suppl): 444S-50S
5. Barnes PJ, Lofdahl CJ, Pauwels RA (1997.) Effect of inhaled formoterol and bundesoide on exacerbations of asthma. *Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy(FACET) International Study Group. N Engl Med*; 337(20):1405-11.
6. Bleecker ER, Johnson M, Karlberg C (2000.) Low dose inhaled fluticasonepropionate versus oral afirlukast in treatment of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*; 105(6 Pt 1):1123-9.
7. Bossios A, Papadopulos NG (2006) Viruses and astma exacerbations. *Breathe* ; 3(1): 51-8
8. Boushey HA, Cherniack RM, Chinchilli VM, et al. (2002.) Significat variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*; 109(3):410-8.
9. Cook DG et Strachan DP (1997.) Helath effect of passive smoking. Parenteral smoking and lower respiratory illness in infancy and early childhood. *Thorax*;52(10):9015-14.
10. Cook DG et Strachen DP (1998.) Health effect of passive smoking. Parenteral smoking and allergic sensitisation in children. *Thorax*; 53(2): 117.23.
11. Damjanov I, Jukić S, Nola M (2011.) *Patologija*, Zagreb, Medicinska naklada

12. Dube LM, Cameron CM, Kasten LE, Watkins PB (2007.) Clinical pattern of ileuton-associated liver injury: results of a 12-month study in patients with chronic asthma. *Drug Staf*; 30(9): 805-15.
13. Friedman NJ et Zeiger RS (2005.) The role of breast feeding in the development of allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunol* ;115(6): 1238-48.
14. Gdalevich M, Mimouni D, Mimouni M (2001.) Breast feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: a systematic review with meta-analysis of prospective studies. *J Pediatr*; 139(2): 261-6.
15. Gibson PG et Powell H (2003.) Inhaled corticosteroids doses in asthmaan evidence-based approach. *Med J Aust*; 178(5): 223-5.
16. Hadžibeganović M (2007) Liječenje akutnog napada astme. *Pediatr Croat* ; 51(1): 75-79.
17. Halonen M, Holberg JC, Martine Fd, Morgan WJ, Taussig (1995.) Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med*;335(3): 133-8.
18. Hargreave FE, Juniper EF, Klippe PA, Ramsdale EH, Van ieleghem MA (1990.) Effect of long-term treatment of with inhaled corticosteroids(budesonide) on airway hyperresonsiveness and clinical asthma in nonsteroid-dependent asthmatics. *Am Rev Respir Dis*; 142(4): 832-6.
19. Ivančević Ž i suradnici (2010.) MSD priručnik dijagnostike i terapije, drugo hrvatsko izdanje, Placebo
20. The Childhood asthma Managment Program Research Group (2000.) Long term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med*; 343(15): 1054-63.
21. World Heatlh Organization, Prevention of allergy and allergic asthma, Geneva 2002

## 10.1. POPIS MREŽNIH STRANICA

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma 2015, dostupno na: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
2. <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/pulmologija/astma>
3. <http://www.plivazdravlje.hr/bolestclanak/bolest/191/Astma.html>
4. <http://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/21523/Lijecenje-alergijske-astme.html>
- 5.. <http://vasezdravlje.com/izdanje/clanak/168/1/>



## **11. ZAHAVLE**

Zahvaljujem se mentoru doc.dr.sc. Marku Jakopoviću na pomoći pri nastajanju ovog rada, konstantnoj dostupnosti i podršci te stručnim savjetima. Posebno se zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima koji su mi bili podrška tijekom cijelog studija.

## **12.ŽIVOTOPIS**

Zovem se Maja Buljan, rođena sam 16.11.1988.g. u Sinju. Od 1995.-2003.g. pohađala sam OŠ «Ivan Lovrić» zatim od 2003.-2007.g. gimnaziju «Dinko Šimunović» u Sinju. Studij medicine upisala sam u akademskoj godini 2007./2008. Trenutno sam studentica šeste godine.