

Epidemiologija i značenje astme

Asthma Epidemiology and Public Health Impact

SANJA POPOVIĆ-GRLE

Klinika za plućne bolesti „Jordanovac“

KBC Zagreb

10000 Zagreb, Jordanovac 104

SAŽETAK Astma je poznata od davnina, ali je tek od polovice prošlog stoljeća izdvojena od ostalih bolesti s teškim disanjem [poput srčane ili bubrežne astme te kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB)]. Krajem XX. stoljeća prepoznata je kao važan javnozdravstveni problem, kao uzrok onesposobljenosti, medicinskih troškova i preventabilnih (sprečivih) smrti. Astma je najčešća kronična bolest dječje dobi i među 10 najčešćih bolesti odrasle dobi. Podaci o prevalenciji astme ovisili su o elementima astme koji su istraživani, simptomima, razini provedene dijagnostike, potrošnji lijekova ili dobnoj skupini. Kvalitetna, standardizirana i izjednačena istraživanja o prevalenciji astme (*International Study of Asthma and Allergy in Children, ISAAC*) posljednjih 15-ak godina pokazuju da se pojavnost astme razlikuje do 20 puta u raznim dijelovima svijeta, od 0,7% u Macau do 18,4% u Škotskoj. Nova istraživanja Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) našla su da srednja svjetska prevalencija astme iznosi 4,5%. Rezultati studije ISAAC provedene u više županija Hrvatske pokazuju da pripadamo zemljama s nižom do srednje visokom prevalencijom astme, od 5 do 8% u dobi od 14 godina. Posljednjih desetljeća pratio se porast broja oboljelih od astme, do 50% svakih 10 godina, a nedavna istraživanja pokazuju da je dalji porast prevalencije astme zaustavljen, barem u zemljama s visokom prevalencijom. Prema troškovima zdravstvenog novca smatra se da je astma na 5. mjestu. Mortalitet od astme nije visok (0,23/100.000 stanovnika) i smanjuje se u posljednjih 30-ak godina, ali je većinom mogao biti spriječen. Danas se smatra da je 1 od 250 smrti u svijetu uzrokovana astmom.

KLJUČNE RIJEČI astma, epidemiologija, prevalencija, troškovi liječenja, javnozdravstveno značenje

SUMMARY Asthma has been known since ancient times, and in the middle of the last century it was separated from other diseases associated with heavy breathing (like cardiac or renal asthma and COPD). By the end of the twentieth century, asthma was recognized as a significant public health problem causing incapability, high healthcare costs and preventable deaths. Asthma is the most common chronic childhood disease and also among the ten most common diseases in adults. The results of asthma prevalence studies depend on investigated elements, symptoms, established diagnosis, drug costs as well as age groups. The qualitative and standardized investigations on asthma prevalence (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood, ISAAC*) performed in the last 15 years have pointed to a large variation in the prevalence rates, thus showing that up to 20 different prevalence rates have been recorded in various parts of the world: from 0.7% in Macau to 18.4% in Scotland. New investigations of the World Health Organization (WHO) have shown that the medium world prevalence rate of asthma is 4.5%. Results of the ISAAC study conducted in many Croatian counties show that Croatia belongs to a group with lower to medium high asthma prevalence, i.e. 5-8% at the age of 14 years. In the last decades, the number of asthmatic patients has been increasing up to 50% every ten years. Recent researches have indicated that the further increase of asthma prevalence has been stopped, at least in countries with high prevalence rates. With regard to healthcare costs, asthma ranks 5th place. Mortality rate of asthma is not high (0.23/100.000 inhabitants) and has been reduced in the last 30 years. However, in most cases it could have been prevented. At present it is considered that 1 out of 250 deaths in the world is caused by asthma.

KEY WORDS asthma, epidemiology, prevalence, treatment costs, public health impact



Astma je tisućljećima poznata kao bolest. Riječ astma grčkog je podrijetla, izvedena je iz korijena riječi koji znači puhati i označava disanje s teškoćom ili dah-tanje. Početkom XX. stoljeća astma je bila širok medicinski pojam, koji se pripisivao svakoj bolesti s teškim disanjem te je uključivala sekundarnu bolest pridruženu primarnoj bubrežnoj ili srčanoj bolesti (1). Od 1958. godine kada je održan Cibin simpozij (2) astma je definirana ili, bolje rečeno, opisana kao „stanje osobe s opsežnim suženjem dišnih putova

koje se mijenja u kratkom razdoblju spontano ili na primijenjenu terapiju”. Od tada je astma (ne bronhalna astma) posebna (plućna) bolest dišnih putova. Teško disanje uz piskanje ili sviranje u prsima zbog popuštanja srca ili u sklopu renalne insuficijencije nije više srčana ili bubrežna astma, nego je tendencija točno dijagnosticirati bolest srca ili bregga koja je dovela do oslabljenog rada tog organa, a koja za posljedicu ima simptom teško disanje, između svih ostalih simptoma, npr. ishemijska kardiomiopatija itd.

Razdvajanje astme i kronične opstruktivne plućne bolesti

Golem porast interesa za bolesti dišnih putova dogodio se 1952. godine kada se u Londonu tijekom nepovoljnih atmosferskih prilika dogodilo nekoliko tisuća smrti zbog gušenja i još znatno više egzacerbacija dišnih bolesti (3). Nakon toga čist zrak postao je obveza i ugrađen je u zakonske odredbe, a započet je niz istraživanja. Vijeće za medicinska istraživanja u Velikoj Britaniji (*British Medical Research Council, MRC*) napravilo je standardizirane upitnike i mjerne ljestvice za procjene stupnja zaduhe (MRC-ova ljestvica dispneje), kao i standardiziranu definiciju bolesti kroničnog bronhitisa, koja je prikladna za klinička i epidemiološka istraživanja (4). Na taj način kronični bronhitis postao je jedna od prvih bolesti uopće koja je definirana za svrhu epidemioloških studija. MRC je definirao kronični bronhitis kao „kronični produktivni kašalj najmanje tri mjeseca u godini, tijekom dvije uzastopne godine”. Tada se nije obratila pozornost na simptom piskanja (*wheezing*) ili dijagnozu astme, tako da se iz rezultata istraživanja tih godina ne može puno zaključiti o epidemiologiji astme. Prvo međunarodno usklađeno nastojanje za razlikovanje astme i kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB) vodio je britanski liječnik *Charles Fletcher* na Cibinu simpoziju 1958. godine (5) i tek je od tada počelo bolje razlikovanje ovih dviju velikih bolesti dišnih putova s opstruktivnim smetnjama ventilacije. Brojni liječnici i ugledni znanstvenici diljem svijeta uložili su velik trud u istraživanja astme i KOPB-a. Danas je uvriježeno mišljenje i prihvaćeno stajalište da su astma i KOPB dvije različite i posebne bolesti prema etiologiji, patogenezi, patofiziološkim osobitostima, fenotipskim značajkama i kliničkim prezentacijama bolesti uključujući fizikalni pregled i status bolesnika, pojavnosti i težini egzacerbacija, komorbiditetu, prisutnosti respiracijske insuficijencije u uznapredovalim stupnjevima bolesti, atopijskoj diatezi, biomarkerima, vrsti stanične infiltracije bronhalne sluznice, remodeliranju bronhalne muskulature i stijenke uključujući krvne žile, radiološkim promjenama strukture plućnog tkiva, terapijskom odgovoru na razne grupe lijekova, prirodnom tijeku bolesti i očekivanom trajanju života, prognozi bolesti i mortalitetu. Zbog toga specijalist pulmolog treba provesti kompleksan dijagnostički postupak (detaljna anamneza, fizikalni pregled, pretrage plućne funkcije, stanične i molekularne analize) kako bi razlikovao astmu i KOPB. Kada se taj postupak provede cjelovito i korektno interpretira, u većine bolesnika može se sa sigurnošću reći da bolesnik ima astmu ili KOPB. U manjeg broja bolesnika postoji astma/KOPB fenotip, za koji možemo reći da odgovara sindromu preklapanja („*overlap*”) (6). Ovaj fenotip astma/KOPB odnosi se klinički pretežno na bolesnike kojima je dijagnoza astme postavljena prije 40. godine života, a u kasnijoj dobi imaju ireverzibilnu opstrukciju dišnih

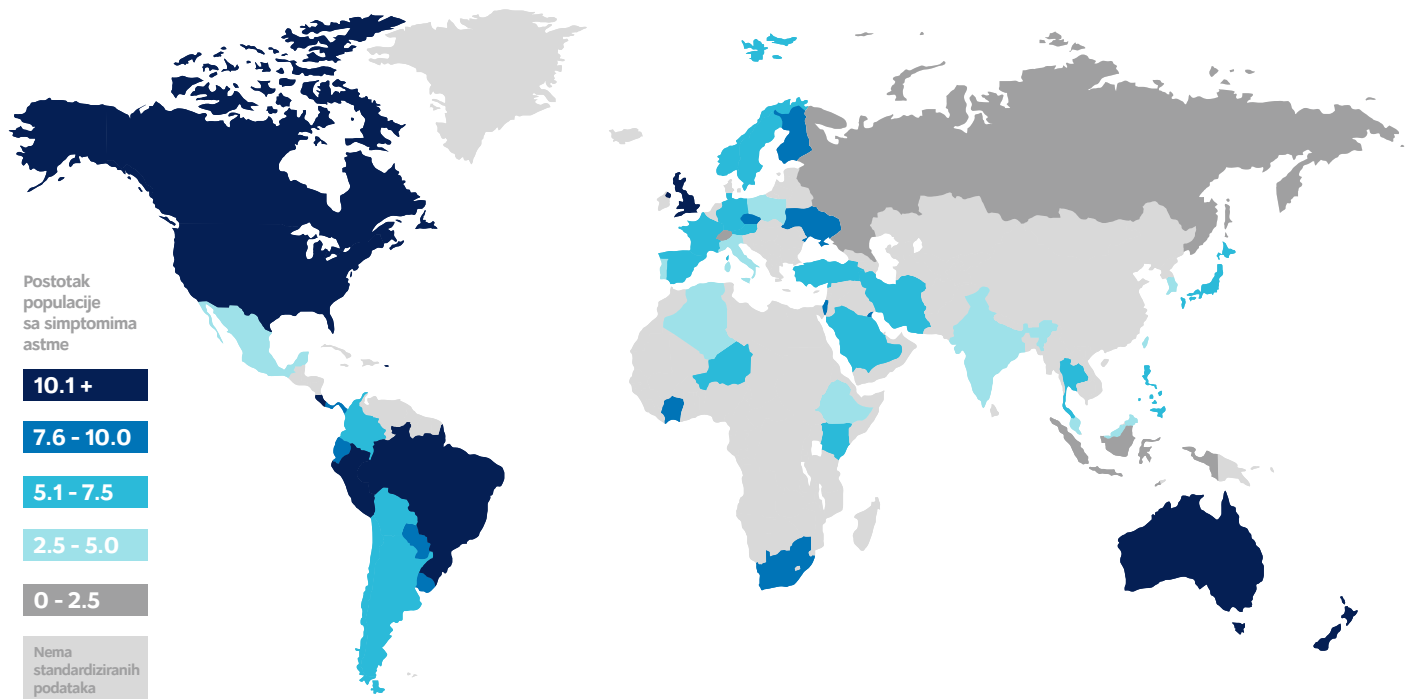
putova, iako čak i nisu pušači, pa zadovoljavaju kriterije i za KOPB. Smatra se da takvih bolesnika ima 13 - 20% (7). Osobno mislim da ćemo s razvojem medicinske znanosti i poboljšanjem laboratorijskih metoda u skoroj budućnosti moći još bolje razlikovati astmu i KOPB i da će se u skupini bolesti s opstrukcijom dišnih putova iskristalizirati još nekoliko novih entiteta.

Epidemiološka istraživanja o astmi

Epidemiološki podaci o bilo kojoj bolesti počinju definicijom te bolesti. Ovo pravilo osobito se tiče astme. Rezultati učestalosti astme različiti su ako se epidemiološko praćenje astme definira prema upitniku o simptomima astme ili ako se broje samo osobe kojima je astmu dijagnosticirao liječnik, ili ako sama osoba procjenjuje ima li astmu (*self-reported*) ili ako se broje podaci o potrošnji lijekova za astmu itd. Ako se promatra samo jedan simptom astme bilo kada u životu (piskanje ili sviranje u prsima, engl. *wheezing*) pri praćenju djece školske dobi, tada se dobivaju najviši postoci prevalencije, npr. prevalencija u Novom Zelandu od 27,2% ili 6,3% u Kini. Međutim ako se za kriterij astme rabi pozitivno inhalacijsko provokacijsko testiranje metakolinom (kao pokazatelj bronhalne hiperreaktivnosti), tada je prevalencija astme u Novom Zelandu 20%, a u Kini 4,1%. Kada se pri epidemiološkom istraživanju astme prati pitanje „astma bilo kada tijekom života”, rezultati prevalencije su viši nego kada se prati „sadašnja astma tijekom posljednje godine dana”. Prevalencija „sadašnje astme” na Novom Zelandu iznosi 9,1%, a u Kini 1,9% (8). Podaci o prevalenciji astme dodatno se mijenjaju ovisno o dobnoj skupini u kojoj se prate, radi li se o maloj djeci, adolescentima ili odraslim osobama itd. Međunarodna zajednica prepoznala je ovaj metodološki problem te je početkom 90-ih godina prošlog stoljeća napravljeno nekoliko standardiziranih i izjednačenih epidemioloških postupaka u istraživanju učestalosti astme u odraslih, Istraživanje Europske zajednice o respiracijskom zdravlju (9).

U djece je istraživanje prevalencije astme provedeno u sklopu studije ISAAC (*International Study of Asthma and Allergy in Childhood*) (10). Studija je tih godina provedena u 56 zemalja te je pokazala da prevalencija astme varira od niske (2-3%) u istočnoj Europi, Grčkoj, Indoneziji, Indiji i Etiopiji, do visoke (oko 20%) u Velikoj Britaniji, Australiji i Novom Zelandu. Na kraju faze I u istraživanju ISAAC nađeno je da se prevalencija astme u 155 zemalja svijeta razlikuje čak do 20 puta. Stoga je odlučeno da se provede ISAAC faza II, gdje se osim standardiziranog upitnika provode i brojne dijagnostičke metode, poput kožnog alergološkog testiranja, bronhoprovokacijskog testiranja hipertoničnom otopinom, analize vrijednosti IgE-genotipizacija, ali i uzimanje uzoraka kućne prašine i endoksina, kako bi se procijenila razina ekspozicije (11). Smatra se da je uzrok važne

SLIKA 1. PREVALENCIJA ASTME U SVIJETU (37)

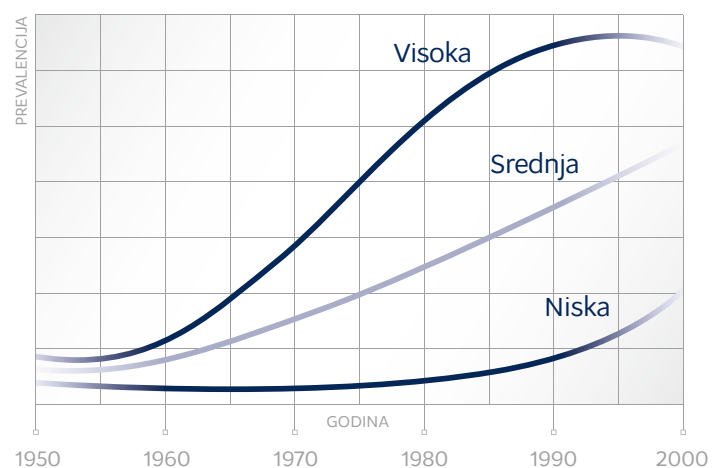


razlike u prevalenciji astme prijelaz ruralnog stanovništva u gradove te „zapadnjački” način življenja. David Strachan je 1989. godine objavio analizu 17.414-ero djece koja imaju peludnu groznicu te je uočio da je pojava sezonskog alergijskog rinitisa obrnuto proporcionalna veličini obitelji, tj. broju djece (12). Ova je studija rezultirala pojavom „higijenske dijateze”, koja je i danas na snazi i među najcitetijima u alergijskim bolestima. Ugledni epidemiolog pretpostavio je da smanjena izloženost djece infekcijama u ranoj dobi, zbog poboljšanja osobne higijene, boljeg standarda i smanjenja broja članova obitelji, dovodi do češćih atopijskih bolesti. Inače, porast astme prati i porast ostalih alergijskih bolesti te paralelno raste i prevalencija ekzema i alergijskog rinitisa (13). Astma i alergije nisu isti pojam, one se preklapaju, ali postoje alergijske bolesti bez astme i astma bez alergije. Ove činjenice osobito je važno poznavati u dijagnostičkom procesu oboljelog od astme (14). Cijelu situaciju dodatno komplicira ako je osoba s astmom pušač (15).

Prevalencija astme

Prevalencija astme u svijetu danas se kreće između 1-18%, ovisno o zemljopisnim područjima (16). Smatra se da postoji 300 milijuna oboljelih, a da će 2020. godine biti 400 milijuna bolesnika s astmom (17). Najviša prevalencija astme nalazi se u Velikoj Britaniji, Novom Zelandu i SAD-u, zapravo u zemljama engleskoga govornog područja (slika 1). U odnosu na različite rase, nema značajnih razlika u prevalenciji astme, ali je primijećen različit odgovor na lijekove, pri čemu afroamerički građani imaju znatno lošiji odgovor na beta2-agoniste dugog djelovanja (LABA), čak i kada ih redovito uzimaju s inhalacijskim kortikosteroidom (18). Prema rezultatima ECRHS-a prevalencija astme

SLIKA 2. TRENDOVI PREVALENCIJE ASTME U ZEMLJAMA S RAZLIČITOM UČESTALOSTI ASTME (24)



u Europi varira od 2 do 3,3% u Italiji, Španjolskoj, Njemačkoj, Austriji, Grčkoj i Estoniji, te od 8 do 11,9% u Velikoj Britaniji, Novom Zelandu i Australiji. Najniža prevalencija u navedenom istraživanju bila je 0,7% u Macau, dok je u Škotskoj zabilježena visoka prevalencija od 18,4%. Upravo zbog navedenih razlika Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) provela je svoj upitnik (*World Health Survey, WHS*) na 178.215 ispitanika u 70 zemalja. Da bi se smatralo da ispitanik ima astmu, trebao je odgovoriti pozitivno na jedno od tri pitanja, a sva su se ticala posljednjih 12 mjeseci – imate li dijagnozu astme postavljenu od liječnika, uzimate li lijekove za astmu i imate li piskanje (sviranje) u prsima. Iz ovog istraživanja proizašao je rezultat da globalna prevalencija astme iznosi 4,5% (19). Navedena studija navodi velik problem što su 24% bolesnika s astmom pušači.

Upravo pušenje smatra se jednim od glavnih problema u neuspjehu smanjenja zdravstvenih troškova povezanih s astmom.

U Hrvatskoj je prevalencija astme ispitivana također prema standardiziranoj studiji ISAAC u više centara. Rezultati su pokazali da prevalencija atopijskih bolesti raste tijekom 2000-tih godina u odnosu na nekoliko ranijih desetljeća (20). Prevalencija astme u Hrvatskoj srednje je visoka i kreće se između 5-8% u djece i srednjoškolske mladeži. U gradu Zagrebu prevalencija simptoma astme (*wheezing*) tijekom 12 mjeseci u djece u dobi od 14 godina bila je 2003. godine 6,02% (21), u Primorsko-goranskoj županiji u isto vrijeme, na uzorku djece iste dobi istom metodologijom piskanje je bilo prisutno u 8,4% djece (20), dok je u Međimurskoj županiji piskanje bilo prisutno u 5,1% djece (22). Prema ovim rezultatima prevalencija astme u dječjoj dobi niža je u kontinentalnoj Hrvatskoj nego u mediteranskom dijelu Hrvatske.

Tijekom nekoliko posljednjih desetljeća uočen je porast broja oboljelih od astme, do 50% svakih 10 godina (23). U posljednje se vrijeme u svijetu primjećuje plato porasta astme, barem u zemljama s visokom prevalencijom (24), čini se da je dalji porast prevalencije astme zaustavljen, i u djece (25) i u odraslih (26) (slika 2).

Troškovi zbrinjavanja astme

Prema troškovima zdravstvenog novca smatra se da je astma na 5. mjestu, jer se kumuliraju tijekom cijelog života. Direktni troškovi uključuju troškove bolničkog liječenja i potrošnju lijekova, a indirektni troškovi gubitak radnih i školskih dana. U Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) bilježi se na godinu 10 milijuna posjeta liječnicima zbog astme ili 500.000 hospitalizacija. Analize troškova vezanih za astmu pokazuju da su oni u posljednje vrijeme veći nego u prošlom desetljeću, iako je smanjen broj hospitalizacija, kao i posjeta hitnim službama. Također su smanjeni izostanci s radnog mjesta i iz škole. Smatra se da su ovim poželjnim smanjenjima pridonijeli bolji lijekovi. Ipak ukupni troškovi po glavi bolesnika s astmom povećani su tijekom prvog desetljeća XXI. stoljeća (u SAD-u iznose 5322 \$) u odnosu na iste troškove u zbrinjavanju astme po bolesniku u posljednjem desetljeću XX. stoljeća (3802 \$), pretežno na račun većih troškova za lijekove u astmi. Isto tako, u novije vrijeme duljina bolničkog liječenja skratila se od 9,3 dana na 6,4 dana po bolesniku s astmom (27). Liječenje nekontrolirane astme košta višestruko skuplje nego liječenje dobro kontrolirane astme, smatra se do 3000 eura više po bolesniku na godinu. Ekonomski troškovi astme na razini cijele Europe za sve osobe s astmom iznose 17 milijuna eura na godinu. Gubitak produktivnosti zbog astme Europu košta 9,8 milijuna eura na godinu (28). Podaci u Hrvatskoj pokazali su da

je 12,5% bolesnika bilo hospitalizirano, dok je 35,2% bolesnika imalo hitne intervencije u prethodnoj godini. Među njima 42,5% bolesnika s astmom ima ograničenje dnevnih aktivnosti tijekom prethodne godine, a 70% bolesnika osjećalo je smanjenu učinkovitost na radnome mjestu zbog astme, što jasno pokazuje koliko bolesnicima s astmom njihova bolest utječe na život (29).

Astma i javnozdravstveno značenje

Tek u drugoj polovici XX. stoljeća (od 1965. godine) astma je dobila javnozdravstveno značenje, prepoznata kao uzrok onesposobljenosti, medicinskih troškova, kao i preventabilnih smrti. Astma je najčešća kronična bolest dječje dobi i među najčešćih 10 bolesti odrasle dobi. Gledajući ukupan broj bolesnika s astmom, najveći je broj oboljelih do 5. godine života. U polovine bolesnika astma se javlja do 10. godine života, češće u muškog spola, da bi nakon puberteta astma bila češće bolest ženskog spola (30). Zbog velikog javnozdravstvenog značenja astme Svjetska zdravstvena organizacija i Nacionalni institut za srce, pluća i krv iz Bethesde, SAD, pokrenuli su inicijativu za astmu 1995. godine, iz koje su proizišle najcitiranije smjernice za dijagnostiku i liječenje astme GINA (*Global Initiative for Asthma*) (16). Svakih nekoliko godina revidiraju se sve objavljene kliničke studije i znanstvena istraživanja iz područja astme te se obnove i ugrade nova saznanja u dijagnostiku i liječenje astme.

Mortalitet u astmi

Smrtnost se od astme, nakon uvođenja kvalitetnih protuupalnih lijekova, značajno smanjila, ali i dalje postoji. Mortalitet od astme postao je predmet istraživanja kada je uočena epidemija smrti zbog astme u Novom Zelandu 60-ih i 70-ih godina prošlog stoljeća. Tada je prevalencija mortaliteta porasla 10 puta u 5 godina! Smatra se da su ove smrti bile povezane s povećanom uporabom izoproterenola i fenoterola te je ukidanjem tih lijekova došlo do značajnog smanjenja broja smrtnih slučajeva zbog astme (31). Sredinom 90-ih u Novom Zelandu mortalitet od astme iznosio je 0,5/100.000 bolesnika s astmom (32). Postoje konzistentni podaci u literaturi da je mortalitet od astme viši u osoba crne rase nego u Bijelaca, ali ti podaci ne vrijede za hispano-latinsku rasu. Jedna od teorija jest socioekonomska situacija, kao i slabija dostupnost zdravstvene zaštite u Crnaca, što rezultira povećanom smrtnošću od astme u crnačkoj rasi.

Danas se smatra da jedna od 250 smrti nastaje zbog astme, a većina je mogle biti spriječena, jer se radi o bolesnicima na suboptimalnoj dugotrajnoj medicinskoj skrbi i o kašnjenju davanja pomoći u završnome teškom napadaju astme (16). Drugačije rečeno, mortalitet od astme na globalnoj razini danas je 0,23/100.000 i značajno je niži nego prije 30-ak godina (33). U Europi na godinu umire zbog egzacerbacije astme 180.000 osoba oboljelih od astme (34).

ZAKLJUČAK

Na kraju, s obzirom na veliku važnost astme, kao i alergijskih bolesti, od kojih se smatra da u Europi boluje oko 60 milijuna ljudi, a u svijetu čak oko milijarde osoba, postoji velika potreba za daljim istraživanjima. Liječnička stručna organizacija Europska alergološka akademija (EAACI) i organizacija bolesnika Europsko udruženje bolesnika s astmom i KOPB-om (EFA) smatraju da su prioriteta istraživanja u ovom području uspješna prevencija, učinkoviti lijekovi i točna dijagnostika (35). Posljednjih godina istaknuta je važnost zasebnih endotipova astme. Endotip bi, prema skupini istraživača pri Europskoj i Američkoj akademiji za

alergologiju i kliničku imunologiju (EAACI i AAAAI) PRACTALL (od engl. *Practical Allergy*), bio podtip bolesti definiran posebnim patofiziološkim mehanizmom i karakterističnim fenotipom astme (36). Izuzetno je važno da svi liječnici kliničari i praktičari koji su uključeni u proces dijagnostike i liječenja astme u susretu s bolesnicima ulože dodatni napor kako bi bolje definirali fenotip/endotip bolesnika s astmom. Na taj način različiti klinički sindromi kategorizirali bi se u izjednačene konzistentne skupine koje uspješno odgovaraju na određene grupe lijekova, čime bi se značajno unaprijedilo liječenje, minimalizirale nuspojave, smanjili zdravstveni troškovi, poboljšala radna sposobnost i kvaliteta življenja bolesnika s astmom.

LITERATURA

- BURNEY PG. Asthma. U: The European Respiratory Monograph: Respiratory Epidemiology in Europe. Eur Resp Monogr 2000;5(Monogr 15):48-66.
- Terminology, definitions, and classifications of chronic pulmonary emphysema and related conditions: a report of the conclusions of a Ciba guest symposium. Thorax 1959;14:286-99.
- Ministry of Health. Mortality and morbidity during the London fog in December 1952. London, HMSO, 1954.
- Medical Research Council's Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis. Definition and classification of chronic bronchitis for clinical and epidemiological purposes. Lancet 1965;i:775-9.
- FLETCHER CM, PRIDE NB. Definitions of chronic bronchitis, emphysema, asthma and airflow obstruction: 25 years on from Ciba symposium. Thorax 1984;39:81-5.
- GIBSON PG, SIMPSON JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? Thorax. 2009;64:728-5.
- PIRAS B, MIRAVITTLES M. The overlap phenotype: the (missing) link between asthma and COPD. Multidiscip Respir Med. 2012;7(1):8.
- WOOLCOCK AJ, PEAT JK. Definition, classification, epidemiology and risk factors for asthma. U: O'Byrne P, Thomson NC. Manual of asthma management. WB Saunders Co. Ltd., London, 1995.
- BURNEY PGJ, LUCZYNSKA C, CHINN S, JARVIS D. The European Community Respiratory Health Survey. Eur Respir J 1994;7(5):954-60.
- ASHER I, KEIL U, ANDERSON HA i sur. International study of asthma and allergy in childhood (ISAAC): rationale and methods. Eur Respir J 1995;8(3):483-91.
- WEILAND SK, BJOKSTEN B, BRUENKREEF B, COOKSON WO, Von MUTIUS E, STRACHAN DP; International Study of Asthma and Allergy in Childhood Phase II Study Group. Phase II of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC II): rationale and methods. Eur Respir J 2004;24(3):406-12.
- STRACHAN DP. Hay fever, hygiene and household size. BMJ 1989;299(6710):1259-60.

13. POPOVIĆ-GRLE S, VRBICA Z, JANKOVIĆ M, KLARIĆ I. Different phenotypes of intermittent and persistent respiratory allergy in Zagreb, Croatia. *Ann Agric Environ* 2009;16(1):137-42.
14. POPOVIĆ-GRLE S, MEHULIĆ M, PAVIČIĆ F, BABIĆ I, BEG-ZEC Z. Clinical validation of bronchial hyperresponsiveness, allergy tests, and lung function in the diagnosis of asthma in persons with dyspnea. *Coll Anthropol* 2002; Suppl 26:119-27.
15. POPOVIĆ-GRLE S. Clinical Variants of Allergic Rhinitis and Asthma Phenotypes in Patients with or Without a Smoking History. U: Marek L. Kowalski. *Allergic Rhinitis*, ISBN 978-953-51-0288-5, p. 61-80, doi: 10.5772/25353. Dostupno na: <http://www.intechopen.com/articles/show/title/endotypes-of-allergic-rhinitis-with-or-without-asthma-and-smoking>. Datum pristupa: 15. 3. 2013.
16. The global burden of asthma report. Global initiative for asthma (GINA). Dostupno na: www.ginaasthma.org. Datum pristupa 25. 2. 2013.
17. LITONJUA AA, WEISS S. Epidemiology of asthma. Up to Date. Dostupno na: <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-asthma>. Datum pristupa: 20.5.2013.
18. WECHSLER ME, CASTO M, LEHMAN E i sur. NHLBI Asthma Clinical Research Network. Impact of race on asthma treatment failures in the asthma clinical research network. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184(11):1247-53.
19. TO T, STANOJEVIC S, MOORES G i sur. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health* 2012;12:204. doi: 10.1186/1471-2458-12-204.
20. BANAC S, TOMULIĆ KL, AHEL V i sur. Prevalence of asthma and allergic disease in Croatian children is increasing: survey study. *Croat Med J* 2004;45(6):721-6.
21. STIPIĆ-MARKOVIĆ A, PEVEC B, PEVEC MR, ČUSTOVIĆ A. Prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinitis, conjunctivitis and atopic eczema: ISAAC in a population of schoolchildren in Zagreb. *Acta Med Croatica* 2003;57(4):281-5.
22. MUNIVRANA H, VORKO-JOVIĆ 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(11):CR505-509.
23. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Asthma-United States, 1982-1992. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1995;43(51-52):952-5.
24. BOUSQUET J, BOUSQUET PJ, GODARD P, DAURES JP. The public health impact of asthma. *Bull WHO* 2005;83(7):548-54.
25. WENNERGREN G. The prevalence of asthma has reached a plateau. *Acta Paediatr* 2011;100(7):938-9. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02307.x.
26. BJERG A, EKERLJUNG L, MIDDLEVELD R i sur. Increased prevalence of symptoms of rhinitis but not of asthma between 1990 and 2008 in Swedish adults: comparisons of the ECRHS and GA²LEN surveys. *PLoS One* 2011;17(6(2)):e16082. doi: 10.1371/journal.pone.0016082.
27. RANK MA, LIESENGER JT, ZIEGENFUSS JY i sur. Asthma expenditures in the United States comparing 2004 to 2006 and 1996 to 1998. *Am J Manag care* 2012;18(9):499-504.
28. European Lung Foundation and European Respiratory Society. *European White Book*, 2003. Dostupno na: <http://dev.ersnet.org/268-white-book.htm>. Datum pristupa: 15. 3. 2012.
29. OREŠKOVIĆ S, BOŽIČEVIĆ I, MASTILICA M, BAKRAN I, POPOVIĆ-GRLE S, BEN-JOSEPH R. Health-care resources use by asthmatics in Croatia. *J Asthma* 2002;39(4):351-8.
30. TUDORIĆ N, VRBICA Ž, PAVIČIĆ F i sur. Smjernice Hrvatskog pulmološkog društva za dijagnostiku i liječenje astme u odraslih. *Liječ Vjesn* 2007; 129(10-11):315-21.
31. STOLLEY PD, SCHINAR R. Association between asthma mortality and isoproterenol aerosols. *A Review Prev med* 1978;7(4):519-38.
32. KEMP T, PEARCE N. The decline in asthma hospitalisations in persons aged 0-34 years in New Zealand. *Aust N Z J Med* 1997;27(5):578-81.
33. WIJESINGHE M, WEATHERALL M, PERRIN K, CRANE J, BEASLEY R. International trends in asthma mortality rates in the 5- to 34-year age group: a call for closer surveillance. *Chest* 2009;135(4):1045-9.
34. WHO. *Bronchial asthma. WHO Fact Sheet 206*, 2006.
35. PAPADOPOULOS NG, AGACHE I, BAVBEK S i sur. Research needs in allergy: an EAACI position paper, in collaboration with EFA. *Clin Transl Allergy* 2012;2(1):21. doi: 10.1186/2045-7022-2-21.
36. LOTWALL J, CEZMI AA, BACHARIER LB i sur. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities with the asthma syndrome. *J Allerg Clin Immunol* 2011;127(2):355-60.
37. BBC News. UK centre of global asthma crisis. Dostupno na: <http://news.bbc.co.uk/2/hi/health/3492731.stm#map>. Datum pristupa: 15. 3. 2012.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Doc. dr. sc. Sanja Popović-Grle, dr. med.
 Klinika za plućne bolesti „Jordanovac“
 KBC Zagreb
 10000 Zagreb, Jordanovac 104
 e-mail: sanja.grle@kbc-zagreb.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

27. 2. 2013.
 February 27, 2013

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

18. 4. 2013.
 April 18, 2013

