

## ONEČIŠĆENJE ZRAKA I ASTMA

ENA TOLIĆ<sup>1</sup>, MARINA LAMPALO<sup>1,2</sup>, ANAMARIJA ŠTAJDUHAR<sup>1</sup>, SANJA POPOVIĆ-GRLE<sup>1,3</sup>,  
DORA DARAPI<sup>1</sup>, NATAŠA KARAMARKOVIĆ-LAZARUŠIĆ<sup>4</sup>, GORDANA PAVLIŠA<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Klinika za plućne bolesti Jordanovac, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska; <sup>2</sup>Fakultet zdravstvenih studija, Sveučilište u Rijeci, Rijeka, Hrvatska; <sup>3</sup>Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska; <sup>4</sup>Poliklinika za bolesti dišnog sustava, Zagreb, Hrvatska

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije većina populacije živi u područjima nezadovoljavajuće kvalitete zraka, što utječe na ljudsko zdravlje, posebno na dišni sustav. Astma je kronična bolest dišnog sustava posredovana upalom, koja je nastaje poremećenjem ravnoteže proupalnih i protuupalnih čimbenika. Kratkoročna izloženost onečišćenju zraka povećava pojavu simptoma i egzacerbacija u osoba oboljelih od astme, povećava broj posjeta hitnim službama i hospitalizacija te smrtnost od bolesti, a neke komponente smanjuju plućnu funkciju. Novijim je istraživanjima pokazano da onečišćenje zraka djeluje i na povećanje prevalencije astme u djece. Vjeruje se da su glavni mehanizmi kojima je posredovano nepovoljno djelovanje onečišćenja zraka povećanje oksidativnog stresa u dišnom sustavu pojedinca, promjena odgovora imunološkog sustava, aktivacija upale, povećanje osjetljivosti na utjecaj alergena te remodeliranje dišnih puteva. Onečišćenje zraka neće jednako djelovati u svih zdravih pojedinaca i osoba oboljelih od astme. Ovi će učinci biti izraženiji u genetski predisponiranih pojedinaca, a smatra se da važnu ulogu u posredovanju ovih učinaka imaju i epigenetski mehanizmi. Intervencijama na globalnoj i lokalnoj razini mogli bismo utjecati na poboljšanje kvalitete života i ishoda milijuna ljudi oboljelih od astme, ali i zdravih pojedinaca. Intervencije na globalnoj razini uključuju smanjenje emisija štetnih plinova i čestica putem prometa, industrije i poljoprivrede, okretanje obnovljivim i čistim izvorima energije, a na lokalnoj razini javna upozorenja o onečišćenju zraka, edukacija bolesnika, razvoj prometne mreže biciklističkih staza i pješakačkih zona.

**Ključne riječi:** astma, onečišćenje zraka, egzacerbacije astme, upalni putovi, genetski i epigenetski čimbenici

**Adresa za dopisivanje:** Prof. dr. sc. Gordana Pavliša, dr. med.  
Klinika za plućne bolesti Jordanovac  
Klinički bolnički centar Zagreb  
Jordanovac 104  
10000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: gordanapavliisa11@gmail.com

### GLAVNE ZNAČAJKE ASTME

Astma je kronična bolest dišnog sustava koja je karakterizirana hiperreaktivnošću bronha koja je posredovana upalom. Očituje se simptomima dišnog sustava – kašljem, zviždanjem, otežanim disanjem, stezanjem u prsima. U dječjoj dobi češća je u muškog spola, dok je astma koja se javlja u odrasloj dobi učestalija u žena. Najviše prevalencije ove bolesti bilježe se u razvijenim zemljama svijeta (Švedska, Ujedinjeno Kraljevstvo, Australija, Sjedinjene Američke Države) (1-4). S druge strane, smrtnost od posljedica astme najviša je u slabije razvijenim zemljama (5). Hrvatska je prema ukupnom

broju oboljelih od astme unutar svjetskog prosjeka, s prevalecijom bolesti od 5 % (6).

Riječ je o heterogenoj bolesti koju čini više fenotipova, a sukladno tome, različiti patofiziološki mehanizmi utječu na njen razvoj. Nastaje međudjelovanjem genetskih i okolišnih čimbenika, ali još uvijek nije sasvim jasno u kojoj mjeri i koji sve čimbenici imaju utjecaj. Neki od poznatih etioloških čimbenika koji povećavaju rizik za razvoj astme su prematuritet, mala porođajna težina, starija dob majke pri porođaju, zagađenje zraka, izloženost duhanskom dimu, pretilost, alergijska atopija, učestale virusne infekcije (7).

Kronična upala u podlozi astme nastaje poremećenjem ravnoteže proupalnih i protuupalnih čimbenika. Mnoge upalne stanice sudjeluju u ovom procesu (mastociti, neutrofilni, eozinofili, limfociti), ali glavnu ulogu imaju T pomoćnički limfociti (Th1 i Th2 stanice). Aktivacija tih stanica rezultira otpuštanjem citokina kao što su interleukin (IL) 2, IL-4, IL-5, IL-9 i IL-13 te interferona alfa ( $\alpha$ ). Ovi upalni medijatori reguliraju kaskadu događaja koja dovodi do nakupljanja upalnih stanica u području mukoze i submukoze bronha, otpuštanja drugih medijatora upale (histamin, leukotrieni, prostaglandini), hipertrofije glatkog mišićja bronha te povećane produkcije sluzi uz smanjenu učinkovitost njenog odstranjivanja (poremećen mukocilijarni transport). Posljedično nastaje hiperreaktivnost bronha koja varira u vremenu i intenzitetu. Dugoročno, ona posredovanjem procesa remodelacije, može dovesti do trajnog, ireverzibilnog suženja bronha. Čimbenici koji provociraju pojačavanje upale i suženje bronha, uzrokujući egzacerbaciju astme su virusne infekcije, alergeni, onečišćenje zraka, tjelesni napor, emocionalni stres, a u nekih bolesnika i acetilsalicilna kiselina (7). Dugo je u znanstvenim krugovima bila prihvaćena hipoteza higijene, prema kojoj rano izlaganje mikrobiološkim čimbenicima preusmjerava odgovor imunološkog sustava s Th2 prema Th1 stanicama, čime se sprječava alergijski odgovor i smanjuje vjerojatnost nastanka astme. Hipotezu su podržavali podatci o većoj prevalenciji astme u razvijenim zemljama, gdje su uvjeti života doveli do boljih higijenskih uvjeta i manje izloženosti djece infektivnim agensima, no danas se zna da je patofiziologija astme mnogo kompleksniji proces nego što je to ova hipoteza dala naslutiti (8).

## VRSTE I IZVORI ONEČIŠĆENJA ZRAKA

Onečišćenje zraka odnosi se na pojavu čestica i plinova u zraku koji mogu nepovoljno djelovati na ljudsko zdravlje. Posredovano je prirodnim procesima (šumski požari, vulkani, pelud biljaka) te antropogenim djelovanjem (poljoprivreda, promet, industrija), što je postalo posebno značajno nakon industrijske revolucije u 19. stoljeću. Glavne sastavnice onečišćenja u atmosferi mogu se podijeliti na lebdeće čestice (engl. *particulate matter*, PM) i plinove. Najznačajniji plinoviti onečišćivači su ozon ( $O_3$ ), sumporni dioksid ( $SO_2$ ), dušikov dioksid ( $NO_2$ ), ugljikov monoksid (CO) i dioksid ( $CO_2$ ) te hlapljivi organski spojevi. Oni se najvećim dijelom otpuštaju u atmosferu izgaranjem fosilnih goriva, ali mogu i nastati u zraku reakcijama iz prekursora. Tako na primjer, ozon nastaje u atmosferi djelovanjem UV zračenja na dušikov monoksid, hlapljive organske spojeve, druge plinovite prekursore. Lebdeće su čestice mješavina sitnih kapljica ili krutih tvari, koje uključuju prašinu, čađu, fragmente bakterija, dim, metale i dru-

go. Radi metoda mjerenja kvalitete zraka podijeljene su u nekoliko kategorija prema promjeru čestica. Grube čestice ( $PM_{10}$ ) promjera su 2,5 do 10  $\mu m$ , fine čestice ( $PM_{2,5}$ ) između 2,5 i 0,1  $\mu m$ , a ultra fine čestice ( $PM_{0,1}$ ) su manje od 0,1  $\mu m$ . Ova podjela ima i kliničko značenje budući da o veličini čestica ovisi dubina njihovog prodiranja u dišni sustav.

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije, 2019. godine 99 % svjetske populacije živjelo je u područjima gdje kvaliteta zraka nije bila zadovoljavajuća, a najlošiju kvalitetu zraka imaju slabije razvijene zemlje (Bangladeš, Indija, Pakistan, Afganistan).

Dozvoljene količine pojedinog onečišćivača u atmosferi propisane su zakonski, a Hrvatska je, kao država članica, podložna i direktivama Europske unije. Prema podacima više od 70 mjernih postaja za praćenje kvalitete zraka u Hrvatskoj iz 2021. godine, onečišćenje zraka najprisutnije je u urbanim područjima kontinentalnog dijela zemlje (Slavonski Brod, Sisak, Kutina, Zagreb). Najveći su problem u Hrvatskoj lebdeće čestice u zraku, a s obzirom na nepovoljan geografski položaj veliki dio tog zagađenja potječe iz susjednih država. Najviše se koncentracije onečišćivača u atmosferi bilježe u hladnijem dijelu godine s iznimkom ozona koji ovisi o Sunčevu zračenju te je stoga najviši u ljetnim mjesecima i to u području Istre i Dalmacije.

Da smo daleko od zadovoljavajuće kontrole kvalitete zraka ukazuju sljedeći podatci. Za  $PM_{10}$  lebdeće čestice prema Zakonu o zaštiti zraka dozvoljena koncentracija s obzirom na zaštitu zdravlja ljudi iznosi do 50  $\mu g/m^3$  na dnevnoj bazi, a unutar godine dana ne bi smjela biti prekoračena u više od 35 puta. Ipak, u 2021. godini dozvoljena je koncentracija u Osijeku prekoračena ukupno 91 dan, u Koprivnici tijekom 39 dana, u Kutini 48 te u Sisku tijekom 50 dana. U navedenim su područjima dozvoljene koncentracije prekoračene u svim godinama mjerenja, od 2013. do 2021. godine. U području Istre i Dalmacije dominantan je problem ozon, čije su ciljne vrijednosti koncentracija s obzirom na zaštitu zdravlja ljudi prekoračene u razdoblju od 2019. do 2021. godine (9-13).

Osim onečišćenja zraka u vanjskom okolišu, ljudsko je zdravlje ugroženo onečišćenim zrakom u unutarnjim prostorima. Prosječni suvremeni čovjek provede većinu svog života u zatvorenom prostoru. S obzirom na smanjene mogućnosti ventilacije, u unutarnjem prostoru zagađenje može biti i nekoliko puta veće nego u vanjskom. Neki izvori onečišćenja u unutrašnjem prostoru su duhanski dim, kućna ložišta, dimnjaci, plinske peći, boje i lakovi, sredstva za čišćenje te plijesni (13).

## UČINCI ONEČIŠĆENJA ZRAKA NA POGORŠANJE I RAZVOJ ASTME

Dosad su provedena mnoga istraživanja s ciljem utvrđivanja utjecaja kratkoročnog izlaganja onečišćenom zraku na oboljele od astme. Budući da onečišćenje zraka nastaje djelovanjem više plinovitih komponenti i čestica, nije uvijek moguće jasno odrediti koji se učinak može pripisati kojoj tvari. Zato se u istraživanjima često promatra utjecaj ukupnog onečišćenja koje dolazi iz istog izvora, primjerice onečišćenje zraka uzrokovano prometom. Onečišćenje zraka povećava pojavu simptoma i egzacerbacija u osoba oboljelih od astme, povećava broj posjeta hitnim službama i hospitalizacija, a neke komponente smanjuju plućnu funkciju u takvih bolesnika (tablica 1) (9,14-18). U izloženih je bolesnika povećana potrošnja lijekova, sama je bolest lošije kontrolirana, a bilježi se i smanjena kvaliteta života i povećana smrtnost od posljedica astme (19,20). Osim lošeg utjecaja u oboljelih od astme, brojnim novijim istraživanjima utvrđena je poveznica onečišćenja zraka i povećane prevalencije astme. Djeca izložena onečišćenju zraka uzrokovanog prometom te duhanskim dimom imat će veći rizik razvoja bolesti u odnosu na neizloženu djecu (21-23). Iako postoje podatci koji

ukazuju na utjecaj i na razvoj astme u odraslih, potrebna su daljnja, pažljivije strukturirana istraživanja kako bi se ta poveznica potvrdila (24-26).

## MOGUĆI MEHANIZMI NEPOVOLJNOG DJELOVANJA ONEČIŠĆENJA ZRAKA U BOLESNIKA S ASTMOM

Relativno su nam poznati učinci onečišćenja zraka u bolesnika s astmom, no mehanizmi kojima je ovo djelovanje posredovano još nam uvijek nisu dovoljno poznati. Oni se intenzivno istražuju u nadi da će nam bolje razumijevanje omogućiti smanjenje njihovog utjecaja i razvoj metoda zaštite bolesnika i zdravih pojedinaca. Vjeruje se da su glavni mogući mehanizmi povećanje oksidativnog stresa u dišnom sustavu pojedinca, promjena odgovora imunološkog sustava, poticanje nastanka upale, povećanje osjetljivosti na utjecaj alergena te remodeliranje dišnih puteva (slika 1). Neki agensi imaju izravno oksidativno djelovanje povećavajući koncentracije slobodnih radikala u dišnom sustavu. Drugi agensi mogu djelovati neizravno putem mehanizma aktivacije upale. Naime, u području upale

Tablica 1. Učinci pojedinih sastavnica onečišćenja zraka u oboljelih od astme

Tablica prikazuje kako najznačajnije komponente onečišćenja zraka (ozon, sumporni dioksid, ugljikov monoksid, dušikov dioksid te čestice) djeluju na simptome, egzacerbacije, broj hospitalizacija, plućnu funkciju i kvalitetu života u oboljelih od astme.

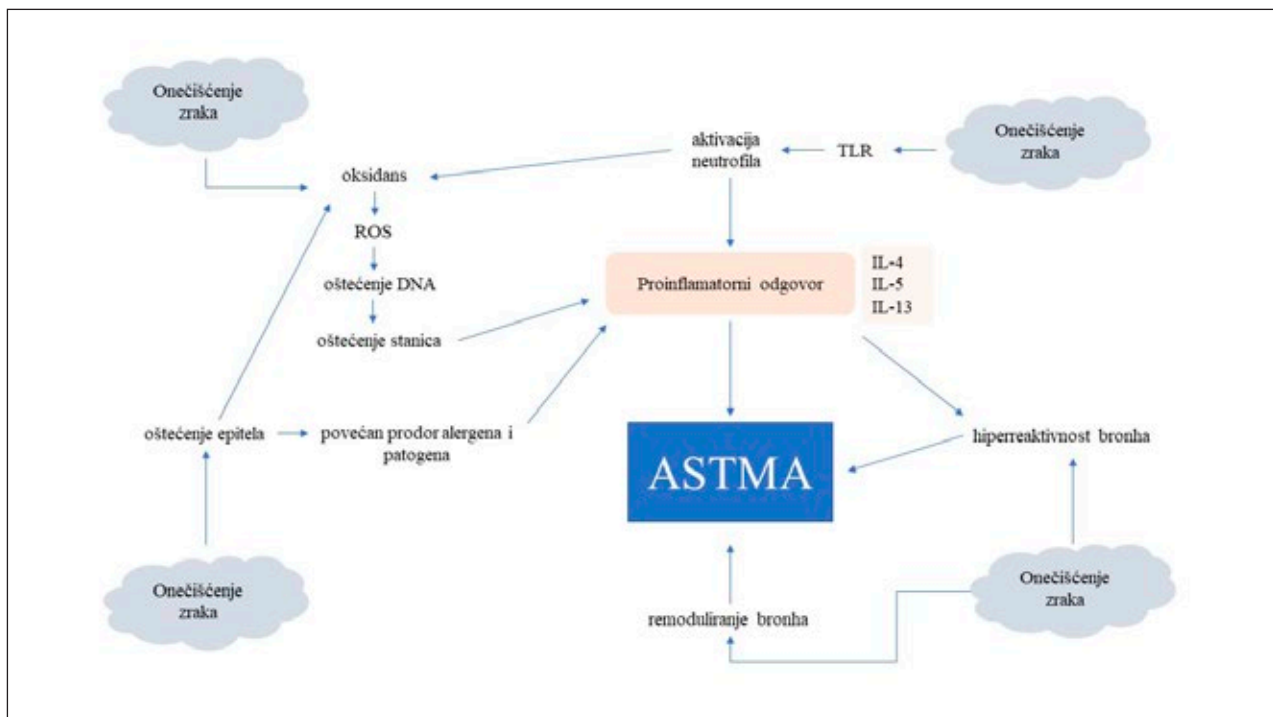
(Prilagođeno iz izvora: Tiotiu AI, Novakova P, Nedeva D i sur. Impact of Air Pollution on Asthma Outcomes. Int J Environ Res Public Health 2020;17(17):6212.)

Zagađivač	Simptomi astme	Egzacerbacije astme	Hospitalizacije zbog astme	Plućna funkcija	Kvaliteta života
PM <sub>10</sub>	↑	↑	↑	↓	↓
PM <sub>2.5</sub>	↑	↑	↑	↓	↓
Ozon	-	↑	↑	↓	↓
NO <sub>2</sub>	↑	↑	↑	↓	↓
SO <sub>2</sub>	↑	↑	↑	↓	↓
CO	-	↑	-	-	↓

dolazi do povećanja broja neutrofila, koji mogu i sami povećati stvaranje slobodnih radikala. Sustavni antioksidansi suprotstavljaju se djelovanju viška slobodnih radikala, no samo do određene razine mogu sprječavati stanično oštećenje. Kada ipak do njega dođe, pokreću se proupalni mehanizmi, koji će posredovati daljnje oštećenje tkiva. Stanično i međustanično oštećenje učinit će tkivo podložnijim prodoru i djelovanju različitih patogena (u prvom redu virusa) i alergena, koji su najčešći provocirajući čimbenici za nastanak egzacerbacija bolesti. Neke komponente onečišćenja zraka aktiviraju određene unutarstanične signalne puteve (na primjer, djelovanjem na „Toll-like“ receptore – TLR). Dolazi do lučenja proupalnih citokina (primjerice, IL-4, IL-5, IL-13) te aktivacije Th17 i Th2 odgovora, koji imaju važnu ulogu u nastanku astme. Poveća se i proizvodnja imunoglobulina E (IgE) protutijela, koja dovodi do neprimjerenog odgovora imunološkog sustava na alergene (27-29). Mehanizmi kojima je posredovano djelovanje onečišćenja zraka u pogoršanju i nastanku astme mnogobrojni su i kompleksni, a svaka njegova sastavnica ima svoje specifičnosti. Primjerice, ugljikov dioksid produljuje sezonu polinacije, povećava količinu i alergeni stvorene peludi, djelujući neizravno na povećanje učestalosti egzacerbacija astme (30). Sumporov dioksid je jaki iritans dišnog sustava. Kao plinoviti agens dospjeva u male dišne puteve te djeluje na osjetne receptore provocirajući bronhokonstrikciju

i povećanje produkcije sluzi čime djeluje na smanjenje plućne funkcije, pogoršanje simptoma astme i potiče nastanak egzacerbacija (31). Lebdeće čestice važna su sastavnica onečišćenja zraka uzrokovano prometom. One, osim djelovanja već navedenim mehanizmima, mogu na sebe vezati teške metale, komponente bakterija, virusa, alergena, unoseći ih duboko u dišni sustav te na taj način provociraju oksidativni stres i upalu (32).

Važno je razumjeti da onečišćenje zraka neće jednako djelovati u svih zdravih pojedinaca i osoba oboljelih od astme. Ovi će učinci biti izraženiji u genetski predisponiranih pojedinaca. Na npr. osobe s određenim polimorfizmima gena koji kodiraju za enzim glutatyon-S-transferazu, važan antioksidans, bit će podložniji djelovanju prizemnog ozona u razvoju astme, od osoba s drugim polimorfizmima (33). Polimorfizmi gena koji kodiraju za „Toll-like“ receptore TLR2 i TLR4 prepoznati su kao važni u patogenezi djelovanja onečišćenja zraka na razvoj astme u dječjoj dobi (34). Osim genetskih, čini se da važnu ulogu u posredovanju ovih učinaka imaju i epigenetski mehanizmi (metilacija deoksiribonukleinske kiseline - DNA, modifikacija histona i interferencija ribonukleinskom kiselinom - RNA) (35). Primijećeno je da je prenatalna izloženost duhanskom dimu povećala rizik nastanka astme u djece (36). Također, djeca čije su bake bile izložene duhanskom dimu



Sl. 1. Neki od važnijih mehanizama posrednika u djelovanju onečišćenja zraka na nastanak i pogoršanje astme. Vjeruje se da su glavni mogući mehanizmi nepovoljnog djelovanja onečišćenja zraka u oboljelih od astme povećanje oksidativnog stresa u dišnom sustavu pojedinca, promjena odgovora imunološkog sustava, promocija upale, povećanje podložnosti organizma utjecaju alergena te remodeliranje dišnih puteva.



imala su veću vjerojatnost razvoja astme, neovisno o izloženosti majke istome agensu (37). Vjeruje se da su u ovim slučajevima okolišni čimbenici utjecali na promjenu epigenetskih svojstava, koja su prenošena na sljedeće generacije (36). U jednom istraživanju osobe koje su bile izložene djelovanju onečišćenja zraka imale su izraženu hipermetilaciju lokusa Foxp3, što je dovelo supresije regulatornih T limfocita i pomicanje ravnoteže imunološkog odgovora u smjeru Th2 staničnog odgovora, čija je važnost u patogenezi astme prethodno već istaknuta (38). Prema istraživanju iz 2012. godine, djeca koja su imala visoke razine metilacije beta-2 adrenergičnog receptora (ADRB2 5'-UTR) imala su veći rizik razvoja teške astme kada su bila izložena djelovanju dušikovog dioksida, dok u djece s niskim vrijednostima metilacije nije bilo značajne poveznice onečišćenja zraka i težine astme (39). Mnoga su dosadašnja saznanja nastala istraživanjima na životinjskim i *in vitro* modelima. Budući da je ovo područje kompleksno i zahtjevno za istraživanje na humanim modelima, bit će potrebno dulje vrijeme i brojna dodatna istraživanja da steknemo veće razumijevanje mehanizama na koje onečišćenje zraka uzrokuje učinke prepoznate u opservacijskim studijama (35).

## RASPRAVA I ZAKLJUČAK

Nastojanje da razumijemo načine na koje onečišćenje zraka utječe na morbiditet astme omogućava nam da to znanje primijenimo u zaštiti od njegovog štetnog djelovanja. Na globalnoj razini treba težiti smanjenju emisija štetnih plinova i čestica putem prometa, industrije i poljoprivrede okrećući se obnovljivim i čistim izvorima energije. Djelovanje na tako širokoj razini zahtijeva angažman cjelokupne međunarodne zajednice, ali i određeno vrijeme prilagodbe novim uvjetima. Međutim, oboljelima od astme, kao i zdravom dijelu populacije, rješenja trebaju sada. Na regionalnoj razini može se djelovati razvojem prometne infrastrukture koja će omogućiti učinkovitiji javni prijevoz i sigurno putovanje za bicikliste i pješake, kako bi se smanjila upotreba motornih vozila. Bolesnicima s astmom preporuča se živjeti na barem 300 metara udaljenosti od velikih prometnica, budući da će se koncentracija čestica i plinova u zraku djelomično smanjiti na toj udaljenosti. Također, u vrijeme kada su povećane koncentracije onečišćenja u atmosferi, trebali bi izbjegavati izlazak iz domova i boravak u vanjskim prostorima. Od velike pomoći mogli bi biti i javni regionalni alarmi koji bi određenim danima upozoravali na potencijalno štetne koncentracije onečišćenja u zraku. Tijekom vožnje u automobilima preporuča se ne otvarati prozore te koristiti unutarnje kruženje zraka (14,40). Prema nekim istraživanjima prehrana bogata voćem i povrćem ima zaštitni učinak na razvoj alergijskih bo-

lesti u djece izložene onečišćenju zraka. Pretpostavlja da bi za takav učinak moglo biti zaslužno njihovo antioksidativno djelovanje (41). Iako još nema definitivnih preporuka, istražuje se korist uzimanja suplemenata vitamina C, D i E na zaštitu od djelovanja onečišćenja zraka na razvoj i loše ishode astme (42).

U istraživanju objavljenom 2019. godine analizirani su podaci 18 europskih država o koncentracijama određenih komponenti u onečišćenom zraku te podaci o broju novih slučajeva astme u djece. Prema procjeni temeljenoj na tim podacima, 15-33 % slučajeva astme u djece moglo bi se spriječiti značajnim smanjivanjem koncentracija NO<sub>2</sub>, PM<sub>2.5</sub> i ugljika u zraku (43). Dobro provedenim intervencijama mogli bismo spriječiti razvoj milijuna slučajeva astme u svijetu, kao i mnoge komplikacije bolesti. Zabranom pušenja u zatvorenim javnim prostorima već smo uspjeli postići korak unaprijed za zdravlje populacije. Podizanjem svijesti o ovom globalnom problemu sigurno možemo postići i mnogo više.

## LITERATURA

1. 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.
2. Chowdhury NU, Guntur VP, Newcomb DC, Wechsler ME. Sex and gender in asthma. *Eur Respir Rev* 2021; 30(162): 210067.
3. Asher MI, García-Marcos L, Pearce NE, Strachan DP. Trends in worldwide asthma prevalence. *Eur Respir J* 2020; 56(6): 2002094.
4. Song P, Adeloye D, Salim H i sur. Global, regional, and national prevalence of asthma in 2019: a systematic analysis and modelling study. *J Glob Health* 2022; 12: 04052.
5. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020; 396(10258): 1204-22.
6. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Rezultati projekta EUROSTAT "Morbidity Statistics" Podaci za Hrvatsku, [Internet] Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo [cited 2023 March 5]. Available from: <https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2022/03/Rezultati-projekta-EUROSTAT-Morbidity-Statistics-Rezultati-za-Hrvatsku.pdf>
7. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Internet]. Updated 2022. [cited 2023 February 14]. Available from: <https://ginasthma.org/gina-reports/>
8. van Tilburg Bernardes E, Arrieta MC. Hygiene Hypothesis in Asthma Development: Is Hygiene to Blame? *Arch Med Res* 2017; 48(8): 717-26.
9. Tiotiu AI, Novakova P, Nedeva D i sur. Impact of Air Pollution on Asthma Outcomes. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17(17): 6212.

10. World Health Organization. WHO Ambient Air Quality Database [Internet]. Updated 2022. [cited 2023 March 20]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/who-air-quality-database-2022>
11. IQAir. 2022 World Air Quality Report [Internet]. 2022. [cited 2023 March 20]. Available from: <https://www.iqair.com/world-air-quality-report>
12. Paviša P. Onečišćenje zraka u Republici Hrvatskoj [Internet]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Ekonomski fakultet; 2020 [cited 2023 March 20]. Available from: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:148:846342>.
13. Baček I, Pejaković D. Izvješće o praćenju kvalitete zraka na teritoriju Republike Hrvatske za 2021. Godinu [Internet]. Ministarstvo gospodarstva i održivog razvoja. Zagreb, 2023. [cited 2023 March 20]. Available from: <http://iszz.azo.hr/iskzl/datoteka?id=140132>.
14. Guarneri M, Balmes JR. Outdoor air pollution and asthma. *Lancet* 2014; 383(9928): 1581-92.
15. Orellano P, Quaranta N, Reynoso J, Balbi B, Vasquez J. Effect of outdoor air pollution on asthma exacerbations in children and adults: Systematic review and multilevel meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12(3): e0174050.
16. Zheng XY, Orellano P, Lin HL, Jiang M, Guan WJ. Short-term exposure to ozone, nitrogen dioxide, and sulphur dioxide and emergency department visits and hospital admissions due to asthma: A systematic review and meta-analysis. *Environ Int* 2021; 150: 106435.
17. Zheng XY, Ding H, Jiang LN i sur. Association between Air Pollutants and Asthma Emergency Room Visits and Hospital Admissions in Time Series Studies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10(9): e0138146.
18. Li X, Chen Q, Zheng X i sur. Effects of ambient ozone concentrations with different averaging times on asthma exacerbations: A meta-analysis. *Sci Total Environ* 2019; 691: 549-61.
19. Liu Y, Pan J, Zhang H i sur. Short-term exposure to ambient air pollution and asthma mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200(1): 24-32.
20. El Homsy M, Sclison S, Huguot D i sur. Association between air pollution levels and drug sales for asthma and allergy in 63 million people in metropolitan France. *J Asthma* 2022; 1-9.
21. Khreis H, Kelly C, Tate J i sur. Exposure to traffic-related air pollution and risk of development of childhood asthma: A systematic review and meta-analysis. *Environ Int* 2017; 100: 1-31.
22. Gehring U, Wijga AH, Koppelman GH i sur. Air pollution and the development of asthma from birth until young adulthood. *Eur Respir J* 2020; 56(1): 2000147.
23. Jerrett M, Shankardass K, Berhane K i sur. Traffic-related air pollution and asthma onset in children: a prospective cohort study with individual exposure measurement. *Environ Health Perspect* 2008; 116(10): 1433-8.
24. Jacquemin B, Siroux V, Sanchez M i sur. Ambient air pollution and adult asthma incidence in six European cohorts (ESCAPE). *Environ Health Perspect* 2015; 123(6): 613-21.
25. Jacquemin B, Schikowski T, Carsin AE i sur. The role of air pollution in adult-onset asthma: a review of the current evidence. *Semin Respir Crit Care Med* 2012; 33(6): 606-19.
26. Boogaard H, Patton AP, Atkinson RW i sur. Long-term exposure to traffic-related air pollution and selected health outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Environ Int* 2022; 164: 107262.
27. Michaeloudes C, Abubakar-Waziri H, Lakhdar R i sur. Molecular mechanisms of oxidative stress in asthma. *Mol Aspects Med* 2022; 85: 101026.
28. Liu L, Poon R, Chen L i sur. Acute effects of air pollution on pulmonary function, airway inflammation, and oxidative stress in asthmatic children. *Environ Health Perspect* 2009; 117(4): 668-74.
29. Glencross DA, Ho TR, Camiña N, Hawrylowicz CM, Pfeffer PE. Air pollution and its effects on the immune system. *Free Radic Biol Med* 2020; 151: 56-68.
30. Poole JA, Barnes CS, Demain JG i sur. Impact of weather and climate change with indoor and outdoor air quality in asthma: A Work Group Report of the AAAAI Environmental Exposure and Respiratory Health Committee. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143(5): 1702-10.
31. Peden DB. Mechanisms of pollution-induced airway disease: in vivo studies. *Allergy* 1997; 52(38 Suppl): 37-44.
32. Kelly FJ, Fussell JC. Size, source and chemical composition as determinants of toxicity attributable to ambient particulate matter. *Atmos Environ* 2012; 60: 504-26.
33. Romieu I, Ramirez-Aguilar M, Sienna-Monge JJ i sur. GSTM1 and GSTP1 and respiratory health in asthmatic children exposed to ozone. *Eur Respir J* 2006; 28(5): 953-9.
34. Kerkhof M, Postma DS, Brunekreef B i sur. Toll-like receptor 2 and 4 genes influence susceptibility to adverse effects of traffic-related air pollution on childhood asthma. *Thorax* 2010; 65(8): 690-7.
35. Syed A, Hew K, Kohli A, Knowlton G, Nadeau KC. Air Pollution and Epigenetics. *J Environ Protec* 2013; 4: 114-22.
36. Wu CC, Hsu TY, Chang JC i sur. Paternal tobacco smoke correlated to offspring asthma and prenatal epigenetic programming. *Front Genet* 2019; 10: 471.
37. Magnus MC, Häberg SE, Karlstad Ø i sur. Grandmother's smoking when pregnant with the mother and asthma in the grandchild: the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Thorax* 2015; 70(3): 237-43.
38. Nadeau K, McDonald-Hyman C, Noth EM i sur. Ambient air pollution impairs regulatory T-cell function in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126(4): 845-52.
39. Fu A, Leaderer BP, Gent JF, Leaderer D, Zhu Y. An environmental epigenetic study of ADRB2 5'-UTR methylation and childhood asthma severity. *Clin Exp Allergy* 2012; 42(11): 1575-81.
40. Pfeffer PE, Mudway IS, Grigg J. Air pollution and asthma: Mechanisms of harm and considerations for clinical interventions. *Chest* 2021; 159(4): 1346-55.
41. Gref A, Rautiainen S, Gruzjeva O i sur. Dietary total antioxidant capacity in early school age and subsequent allergic disease. *Clin Exp Allergy* 2017; 47(6): 751-59.
42. Whyand T, Hurst JR, Beckles M, Caplin ME. Pollution and respiratory disease: can diet or supplements help? A review. *Respir Res* 2018; 19(1): 79.
43. Khreis H, Cirach M, Mueller N i sur. Outdoor air pollution and the burden of childhood asthma across Europe. *Eur Respir J* 2019; 54(4): 1802194.

## S U M M A R Y

### AIR POLLUTION AND ASTHMA

E. TOLIĆ<sup>1</sup>, M. LAMPALO<sup>1,2</sup>, A. ŠTAJDUHAR<sup>1</sup>, S. POPOVIĆ-GRLE<sup>1,3</sup>, D. DARAPI<sup>1</sup>,  
N. KARAMARKOVIĆ-LAZARUŠIĆ<sup>4</sup>, G. PAVLIŠA<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Jordanovac Department for Lung Diseases, Zagreb University Hospital Center, Zagreb, Croatia; <sup>2</sup>Faculty of Health Studies, University of Rijeka, Rijeka, Croatia; <sup>3</sup>School of Medicine, University of Zagreb, Zagreb, Croatia; <sup>4</sup>Outpatient Center for Respiratory Diseases, Zagreb, Croatia

According to the World Health Organization data, the majority of the population live in areas with poor air quality, which has an impact on human health, particularly respiratory system. Asthma is a chronic respiratory disease induced by inflammation due to an imbalance of proinflammatory and anti-inflammatory factors. Short-term exposure to air pollution causes an increase in asthmatic symptoms, number of exacerbations, visits to emergency services, hospitalizations, an increase in mortality, and some air pollutants may also decrease lung function. Furthermore, according to the latest research, air pollution can also increase the occurrence of asthma in children. It is considered that the main mechanisms by which air pollution mediates the development and exacerbation of asthma are an increase in oxidative stress in the individual's respiratory system, a change in the immune system response that promotes inflammation, an increase in the body's susceptibility to the influence of allergens, and airway remodeling. The effect of air pollution will be more pronounced among genetically predisposed individuals. In addition to genetic pathways, epigenetic mechanisms appear to have a significant part in mediating these effects. Interventions at the global and local scale might contribute to the improvement of the quality of life and outcomes in millions of asthmatic patients, but also in healthy individuals. Global interventions include reduction of harmful gas and particle emissions from transportation, manufacturing, and agriculture, and transition to renewable and cleaner energy sources is indispensable. Some interventions at the local scale may be public air pollution warnings, patient education, development of better infrastructure for cyclists and pedestrians, etc.

**Key words:** asthma, air pollution, asthma exacerbations, inflammation pathways, genetic and epigenetic factors