



Pregled | Review

# Epidemiologija alergijskih bolesti

## Epidemiology of allergic diseases

Iva Topalušić<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Zavod za pedijatrijsku pulmologiju, alergologiju, imunologiju i reumatologiju, Klinika za dječje bolesti Zagreb

### Ključne riječi

EPIDEMIOLOGIJA; TRENDovi; ASTMA; ATOPIJSKI DERMATITIS; ALERGIJSKI RINITIS

### Keywords

EPIDEMIOLOGY; TRENDS; ASTHMA; ALLERGIC RHINITIS; ATOPIC DERMATITIS

**SAŽETAK.** Alergijske bolesti u značajnom su porastu od kraja 20. stoljeća. Najveći dio epidemioloških pokazatelja u alergologiji proizlazi iz rezultata velike Međunarodne studije alergije i astme u djetinjstvu (engl. *International Study of Allergy and Asthma in Childhood*, ISAAC), a do danas je stupanj razvijenosti zemlje najvažniji globalni čimbenik rizika za razvoj alergijskih bolesti. Noviji podatci za grad Zagreb, objavljeni 2022. godine, ukazuju na stabilnu prevalenciju astme (5,7%), ali i na eksponencijalni porast učestalosti obolijevanja od alergijskog rinitisa (AR) (35%) i atopijskog dermatitisa (18%). Jedno od objašnjenja porasta AR-a jest sinergističko djelovanje peludi, posebice ambrozije, i čimbenika onečišćenja zraka. Potrebne su promptne strategije prevencije alergijskih bolesti usmjerene na bolji kontakt ljudskog organizma s prirodom te smanjenje čimbenika onečišćenja okoliša.

**SUMMARY.** Allergic diseases have shown a dramatic increase since the end of the 20<sup>th</sup> century. The majority of the data come from the results of the International Study of Allergy and Asthma in Childhood (ISAAC). The gross domestic product (GDP) has been the most important global risk factor for allergic diseases. New data from the city of Zagreb have shown a stable prevalence of childhood asthma (5.7%) and an exponential increase in allergic rhinitis (AR) (35%) and atopic dermatitis (AD) (18%). One of the possible explanation come from the synergistic effect of the pollen and air pollution. Urgent strategies are needed, including better human contact with nature and diminishing air pollution.

Alergijske su bolesti sve do početka 20. stoljeća bile veoma rijetke, rezervirane za vrlo bogate slojeve društva, zbog čega su nazivane i „aristokratskim bolestima“.<sup>1</sup> Do kraja 20. stoljeća došlo je do eksponencijalnog porasta prevalencije ovih bolesti.<sup>2</sup> Tako se procjenjuje da danas oko 30% Europljana boluje od alergijskog rinitisa (AR), a 20% od astme.<sup>3</sup> Osim što su postale sve učestalije, klinička ekspresija bolesti sve je složenija, pa su djeca sve ranije polisenzibilizirana.<sup>4</sup> Stoga je Svjetska zdravstvena organizacija alergijske bolesti postavila kao jedan od tri globalna prioriteta za razvoj preventivnih strategija.<sup>5</sup> Epidemiološke studije, ključne u praćenju epidemioloških trendova u alergologiji, rasvijetlile su ulogu okolišnih čimbenika u nastanku alergijske epidemije, pružajući daljnji zamah razvoju bazičnih istraživanja te istraživanja interakcije gena i okolišnih čimbenika (epigenomika).<sup>6</sup> Kako je na globalnom nivou učestalost alergijskih bolesti rasla usporedno s procesom urbanizacije i modernizacije životnog stila<sup>6</sup>, tako se rastuća urbanizacija, industrijalizacija te onečišćenje okoliša smatraju ključnim čimbenicima rizika u razvoju alergijske epidemije, a glavne hipoteze koje objašnjavaju ove trendove jesu higijenska hipoteza<sup>7</sup>, hipoteza o biološkoj raznolikosti<sup>8</sup> i klimatske promjene.<sup>9</sup> Epidemiološki podatci u alergologiji dominantno proizlaze iz velikih presječnih epidemioloških istraživanja i rodničkih kohorti, te u novije vrijeme cjelogenomskih studija povezanosti i epigenomskih studija.<sup>2,10,11</sup>

## Globalni epidemiološki trendovi u alergijskim bolestima

Najveći dio epidemioloških pokazatelja u alergologiji rezultat je velike Međunarodne studije alergije i astme u djetinjstvu (engl. *International Study of Allergy and Asthma in Childhood*, ISAAC).<sup>2</sup> Prvi rezultati studije objavljeni su još 1998. godine, a istraživanje je provedeno u gotovo 200 centara diljem svijeta.<sup>2</sup> Rezultati su na svjetskoj razini pokazali jasan gradijent u učestalosti alergijskih bolesti u smjeru zapad-istok te sjever-jug, s najvišim prevalencijama alergijskih simptoma u najrazvijenijim zemljama svijeta.<sup>2</sup> Tako su najviše prevalencije simptoma astme zabilježene u Zapadnoj Europi (Ujedinjeno Kraljevstvo 35%), Australiji i Novom Zelandu (30%), Kanadi (25%), ali i u nekim zemljama Latinske Amerike (Brazil 30%, Peru 25%).<sup>2</sup> Najniže prevalencije astme zabilježene su u zemljama nižeg socioekonomskog stupnja (Albanija 4,0%, Ukrajina 4,5%, Estonija 5,0%, Latvija 5,0%, Rumunjska 5,5%, Indonezija 5,5%, Indija 1,4 – 10,5%, Etiopija 2,0 – 11,0%).<sup>2</sup> I u ponavljanim su istraživanjima razvijenost i bruto nacionalni dohodak po stanovniku bili najvažniji čimbenik rizika za razvoj alergijskih bole-

### Adresa za dopisivanje:

Dr. sc. Iva Topalušić, dr. med., <https://orcid.org/0000-0003-1252-9609>  
Zavod za pedijatrijsku pulmologiju, alergologiju, imunologiju i reumatologiju,  
Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, 10000 Zagreb,  
e-pošta: iva.topalusic89@gmail.com

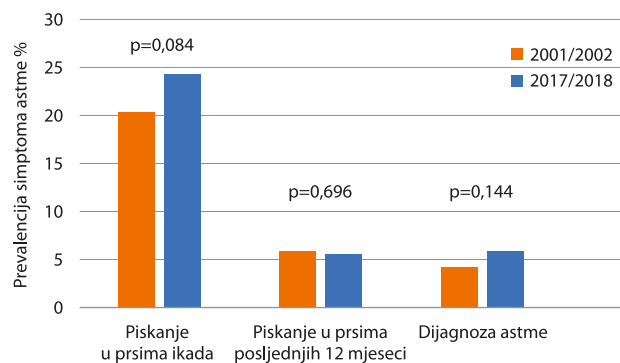
sti.<sup>12</sup> Suvremeni podatci iz epidemiologije alergijskih bolesti nedostaju, stoga je nedavno utemeljen novi projekt, Globalna mreža astme (engl. *Global Astma Network*).<sup>13</sup> Nedavni rezultati ovih studija ponovno ukazuju na izrazitu heterogenost između različitih centara u svijetu, međutim alergijske bolesti ostaju značajan problem u svim područjima.<sup>14</sup> Na globalnom nivou, 10% adolescenata i mlađe djece patilo je nekada tijekom života od astme, 15% adolescenata i 11% djece od AR-a, a 11% adolescenata i 13% djece od AD-a, s daljnjim uzlaznim trendom u manje i srednje razvijenim zemljama.<sup>14</sup> Podatci za Europu pokazuju da je u regiji Mediterana u odnosu na 2006. godinu došlo do značajnog porasta učestalosti AD-a (za 4,8% u Španjolskoj), a na globalnom nivou prevalencija aktivnog AD-a porasla je za 0,98% po svakom desetljeću u adolescenata te za 1,21% u djece, dok je učestalost teškog AD-a porasla za 0,26 i 0,23%.<sup>15</sup> Dostupno je i nekoliko novih epidemioloških studija u Srednjoj i Istočnoj Europi, koje ukazuju na značajan porast učestalosti obolijevanja od AR-a i AD-a. U istraživanju koje je ispitalo učestalost astme u djece Poljske, Ukrajine i Bjelorusije (engl. *Belarus, Ukraine, Poland Asthma Study, BUPAS*) objavljenom 2016. godine, utvrđena je niska prevalencija astme u sve tri zemlje (4,1%, 2,1%, 1,5%).<sup>16</sup> I u Mađarskoj je prevalencija astme bila niska, međutim, prevalencije AR-a i AD-a dosegle su vrijednosti najrazvijenijih zemalja svijeta. Tako je učestalost simptoma AR-a tijekom 12-mjesečnog razdoblja u Budimpešti bila čak 29%.<sup>17</sup> Učestalost AD-a u Poljskoj bila je 20%.<sup>18</sup> Epidemiološke studije provedene su i u specifičnim okolišima, poput ruralnog područja Alpi<sup>19–21</sup> te u ruskom i finskom dijelu pokrajine Karelje<sup>22</sup>, ukazujući na značajno češće obolijevanje od alergijskih bolesti u urbane djece, te na protektivnu ulogu kontakta s domaćim životinjama i konzumacijom svježeg nepasteriziranog mlijeka.<sup>19–21</sup>

### Suvremeni epidemiološki pokazatelji za Republiku Hrvatsku

U Republici Hrvatskoj (RH) postoji bogata tradicija epidemioloških studija u alergologiji. U razdoblju od 2001. do 2009. godine proveden je niz studija ISAAC-ovom metodologijom, i to u Gradu Zagrebu, Primorsko-goranskoj, Međimurskoj, Brodsko-posavskoj i Požeško-slavonskoj županiji.<sup>23–32</sup> Učestalost simptoma astme kretala se od 5% do 14%, AR-a između 10% i 25%, a AD-a 4,80 – 10%. U Primorsko-goranskoj županiji provedeno je i istraživanje praćenja vremenskih trendova u periodu od osam godina, a istraživanje je ukazalo na dominantan trend porasta obolijevanja od svih triju alergijskih entiteta.<sup>31</sup>

U gradu Zagrebu objavljeno je 2022. godine novo istraživanje, provedeno tijekom školske godine 2017./2018., također usmjereno na praćenje vremenskih

trendova u epidemiologiji astme, AR-a i AD-a u školske djece dobne skupine od deset godina, uspoređujući nove podatke s podacima dobivenima u istraživanju 2002. godine.<sup>33</sup> U istraživanju je utvrđena trenutna prevalencija simptoma astme od 5,7%. U usporedbi s podacima proizašlima iz prve ISAAC studije u gradu Zagrebu<sup>23</sup>, niti u jednoj od varijabli koje opisuju simptome astme nije dokazana statistički značajna promjena tijekom promatranog razdoblja<sup>33</sup> (slika 1).

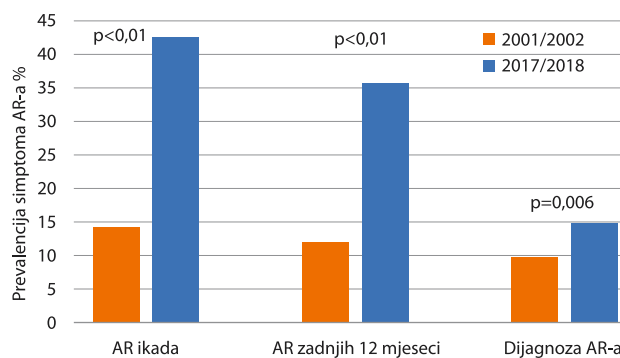


SLIKA 1. VREMENSKI TREND OVI U PREVALENCIJI SIMPTOMA ASTME U GRADU ZAGREBU. PREUREĐENO PREMA REF. 33.

FIGURE 1. TIME TRENDS IN THE PREVALENCE OF ASTHMA IN THE CITY OF ZAGREB. ACCORDING TO THE REFERENCE 33.

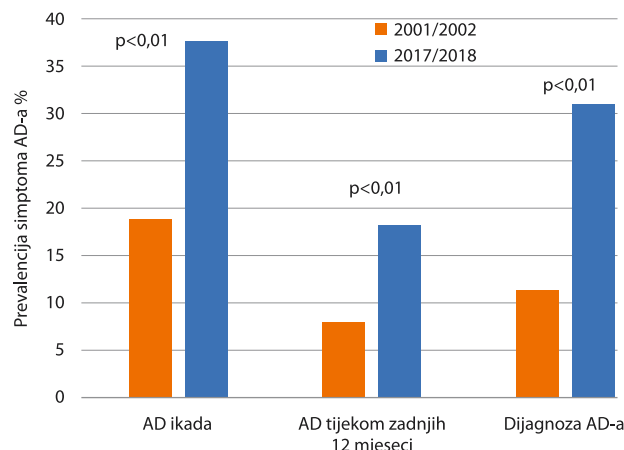
Suprotno podacima dobivenima za simptome astme, u promatranom je vremenskom periodu došlo do eksponencijalnog porasta obolijevanja od simptoma AR-a i AD-a (slike 2 i 3). Tako prevalencija trenutnih simptoma AR-a i AD-a u gradu Zagrebu doseže visoke razine od 35% i 18%.<sup>33</sup>

Ekološka analiza pokazala je da je u promatranom periodu porasla učestalost vlage i plijesni u kućanstvima, pušenja u trudnoći te polaznja vrtića, međutim navedenim čimbenicima pomoću logističke regresije nisu se uspjeli objasniti uočeni epidemiološki trendovi.<sup>33</sup> Moguće objašnjenje ovog eksponencijalnog porasta simptoma AR-a jest sinergistički učinak onečišće-



SLIKA 2. VREMENSKI TREND OVI U PREVALENCIJI SIMPTOMA AR-A U GRADU ZAGREBU. PREUREĐENO PREMA REF. 33, AR – ALERGIJSKI RINITIS

FIGURE 2. TIME TRENDS IN THE PREVALENCE OF AR IN THE CITY OF ZAGREB. ACCORDING TO THE REFERENCE 33



SLIKA 3. VREMENSKI TREND OVI U PREVALENCIJI SIMPTOMA AD-A U GRADU ZAGREBU. PREUREĐENO PREMA REF. 33., AD – ATOPIJSKI DERMATITIS

FIGURE 3. TIME TRENDS IN THE PREVALENCE OF AD IN THE CITY OF ZAGREB. ACCORDING TO THE REFERENCE 33

nja zraka (posebice slobodnim česticama) i peludi<sup>34,35</sup> uzimajući u obzir da je u gradu Zagrebu porasla učestalost alergijske senzibilizacije na pelud ambrozije, i da su simptomi AR-a bili najizraženiji tijekom sezone polinacije ambrozije<sup>33</sup>. Ključni mehanizmi kojima čimbenici onečišćenja okoliša djeluju u AR-u jesu oštećenje epitelne barijere, oksidativni stres, usmjerenje imunoloških procesa u sluznici nosa u upalnom smjeru te fragmentacija čestica peludi.<sup>36–40</sup> Sličan trend pokazuju i rezultati u Mađarskoj, čime problem alergena ambrozije postaje ključan u području panonskog bazena.<sup>17,40</sup> Osim alergena ambrozije, u Zagrebu je porasla učestalost alergijske senzibilizacije na alergene trava, dok je alergijska senzibilizacija na grinje ostala nepromijenjena, čime se djelomično može objasniti stabilna prevalencija simptoma astme u ovoj populaciji.<sup>33</sup>

### Zaključak

U RH i u Srednjoj Europi noviji epidemiološki podatci ukazuju na porast obolijevanja od AR-a i AD-a. S ovim se trendovima povezuju gubitak kontakta s biološki raznolikim vrstama iz okoliša te klimatske promjene i onečišćenje zraka. Potrebno je daljnje praćenje epidemioloških trendova u populaciji, kao i promptne strategije prevencije alergijskih bolesti usmjerene na bolji kontakt ljudskog organizma s prirodom te smanjenje onečišćenja zraka.

### Popis kratice

ISAAC: Međunarodna studija alergije i astme u djetinjstvu (engl. *International Study of Allergy and Asthma in Childhood*)

AD: atopijski dermatitis

AR: alergijski rinitis

### LITERATURA

1. Platts-Mills TA. The allergy epidemics: 1870–2010. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 Jul;136(1):3–13. doi: 10.1016/j.jaci.2015.03.048
2. *The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee.* Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet.* 1998;351:1225–32.
3. White Book on Allergy, World Allergy Organisation: Update 2013.
4. *The European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI).* Advocacy Manifesto Tackling the Allergy Crisis in Europe—Concerted Policy Action Needed. June 2015 Version. Dostupno na: <http://www.eaaci.org/outreach/public-declarations.html>. [Pristupljeno: 2. svibnja 2022.]
5. Haahtela T, Alenius H, Lehtimäki J, Sinkkonen A, Fyhrquist N, Heikki H. Immunological resilience and biodiversity for prevention of allergic diseases and asthma. *Allergy.* 2021;76:3613–26.
6. Haahtela T. A biodiversity hypothesis. *Allergy.* 2019;74:1445–56.
7. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ.* 1989;299:1259–60.
8. Haahtela T, Holgate S, Pawankar R, Akdis CA, Benjaponpitak S, Caraballo L i sur. WAO Special Committee on Climate Change and Biodiversity. The biodiversity hypothesis and allergic disease: world allergy organization position statement. *World Allergy Organ J.* 2013;6:3–13.
9. Rothenberg ME. The climate change hypothesis for the allergy epidemic. *J Allergy Clin Immunol.* 2022 May;149(5):1522–1524. doi: 10.1016/j.jaci.2022.02.006.
10. Schoettler N, Rodríguez E, Weidinger S, Ober C. Advances in asthma and allergic disease genetics: Is bigger always better? *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(6):1495–506. doi: 10.1016/j.jaci.2019.10.023.
11. Xu CJ, Söderhäll C, Bustamante M, Baiz N, Gruziova O, Gehring U i sur. DNA methylation in childhood asthma: an epigenome-wide meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2018;6:379–88.
12. Mallol J, Crane J, von Mutius E. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: A Global Synthesis. *Allergologia et Immunopathologia.* 2013;41:73–85.
13. Ellwood P, Asher MI, Billo NE, Bissell K, Chiang CY, Ellwood E. The Global Asthma Network rationale and methods for Phase I global surveillance: prevalence, severity, management and risk factors. *Eur Respir J.* 2017 Jan 11;49(1):1601605. doi: 10.1183/13993003.01605-2016 (Epub ahead of print).
14. García-Marcos L, Asher MI, Pearce N, Ellwood E, Bissell K, Chiang C-Y i sur. The Global Asthma Network Phase I Study Group. *The burden of asthma, hay fever and eczema in children in 25 countries: GAN Phase I study.* *Eur Resp J.* 2022;60:2102866; DOI: 10.1183/13993003.02866-2021.
15. Langan SM, Mulick AR, Rutter CE, Silverwood RJ, Asher MI, García-Marcos L i sur. The Global Asthma Network Phase I Study Group. Trends in eczema prevalence in children and adolescents: A Global Asthma Network Phase I Study. *Clin Exp Allergy.* 2023;53:335–52. [DOI: 10.1111/cea.14276]
16. Brozdek G, Lawson J, Shpakou A, Fedortsiv O, Hryshchuk L, Rennie D i sur. Childhood asthma prevalence and risk factors in three Eastern European countries—the Belarus, Ukraine,

- Poland Asthma Study (BUPAS): an international prevalence study, *BMC Pulm Med.* 2016;16:1–11.
17. Sultesz M, Horvath A, Molnar D, Katona G, Mezei G, Hirschberg A i sur. Prevalence of allergic rhinitis, related comorbidities and risk factors in schoolchildren. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2020;16:98–109.
  18. Brozek G, Jankowski M, Jarosinska A, Zejda J, Kocot K i sur. Prevalence of asthma, respiratory symptoms and allergic diseases in children aged 6–9 in Katowice (Poland). *Eur Respir J.* 2019;54:10–15.
  19. Alfvén T, Braun-Fahrlander C, Brunekreef B, von Mutius E, Riedler J, Scheynius A i sur. Allergic diseases and atopic sensitization in children related to farming and anthroposophic lifestyle – the PARSIFAL study. *Allergy.* 2006; 61:414–21.
  20. Illi S, Depner M, Genuneit J, Horak E, Loss G, Strunz-Lehner C i sur. Protection from childhood asthma and allergy in Alpine farm environments—the GABRIEL Advanced Studies. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:1470–7.
  21. Depner M, Taft DH, Kirjavainen PV, Kalanetra KM, Karvonen AM, Peschel S i sur. PASTURE study group. Maturation of the gut microbiome during the first year of life contributes to the protective farm effect on childhood asthma. *Nat Med.* 2020; 26:1766–75.
  22. Hahtela T, Laatikainen T, Alenius H, Auvinen P, Fyhrquist N, Hanski I i sur. Hunt for the origin of allergy – comparing the Finnish and Russian Karelia. *Clin Exp Allergy.* 2015;45: 891–901.
  23. Stipić Marković A, Čvorišćec B, Pevec B, Radulović Pevec M. Prevalencija simptomske astme, alergijskog rinitisa i konjunktivitisa te atopijskog ekcema: ISAAC u populaciji školske djece u Zagrebu. *Acta Med Croat.* 2003;57:281–5.
  24. Stipić Marković A, Pevec B, Radulović Pevec M, Čustović A, Predović J. Allergic diseases in relationship with environmental factors in a population of school children in Zagreb, Croatia. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2004;55:221–8.
  25. Stipić Marković A, Pevec B, Radulović Pevec M, Turkalj M, Zimić L, Čvorišćec B. Skin reactivity to inhalant allergens in Zagreb school children. *Period Biol.* 2007;109:161–4.
  26. Aberle N, Kljajić Bukvić B, Blekić M, Bardak A, Gudelj A, Čančarević G i sur. ISAAC II. Prevalencija alergijskih bolesti i predisponirajući čimbenici za astmu dječje dobi na području Brodsko-posavske županije. U: Stipić Marković A, ur. Zbornik radova Prvog kongresa hrvatskih alergologa i kliničkih imunologa s međunarodnim sudjelovanjem. Zagreb; 2009, str. 23.
  27. Banac S. Prevalence of allergic childhood asthma on the islands of Cres-Losinj. *Paediatrica Croatica.* 1994;38:7–13.
  28. Banac S, Lah Tomulić K, Ahel V, Rozmanić V, Simundić N, Zubović S i sur. Prevalence of asthma and allergic diseases in Croatian children is increasing: survey study. *Croat Med J.* 2004;45:721–6.
  29. Munivrana H, Vorko-Jovic A, Munivrana S. The prevalence of allergic diseases among Croatian school children according to the ISAAC Phase One questionnaire. 2007;13:505–9.
  30. Drkulec V, Tesari H, Tomić Rajić M. Prevalencija astme, alergijskog rinitisa / rinokonjunktivitisa i atopijskog dermatitisa u školske djece Požeško-slavonske županije (ISAAC I). U: Stipić Marković A, ur. Zbornik radova Prvog kongresa hrvatskih alergologa i kliničkih imunologa s međunarodnim sudjelovanjem. Zagreb; 2009, str. 28.
  31. Banac S, Rožmanić V, Manestar K, Korotaj-Rožmanić K, Lah-Tomulić K, Vidović I i sur. Rising trends in the prevalence of asthma and allergic diseases among school children in the north west coastal part of Croatia. *Journal of Asthma.* 2013; 50(8):810–11.
  32. Banac S. Epidemiološki aspekti alergijskih bolesti u djece. *Paediatr Croat.* 2012;56:71–6.
  33. Topalušić I, Stipić Marković A, Artuković M, Dodig S, Bucić L, Lugović Mihić L. Divergent Trends in the Prevalence of Children's Asthma, Rhinitis and Atopic Dermatitis and Environmental Influences in the Urban Setting of Zagreb, Croatia. *Children (Basel).* 2022 Nov 22;9(12):1788. doi: 10.3390/children9121788.
  34. Ozturk AB, Bayraktar R, Gogebakan B, Mumbuc S, Bayram H. Comparison of inflammatory cytokine release from nasal epithelial cells of non-atopic non-rhinitic, allergic rhinitic and polyp subjects and effects of diesel exhaust particles in vitro. *Allergol Immunopathol.* 2017;45:473–81.
  35. Koehler C, Paulus M, Ginzkey C, Hackenberg S, Scherzad A, Ickrath P i sur. The Proinflammatory Potential of Nitrogen Dioxide and Its Influence on the House Dust Mite Allergen Der p 1. *Int Arch Allergy Immunol.* 2016;171:27–35.
  36. Naclerio R, Ansotegui IJ, Bousquet J, Canonica GW, D'Amato G, Rosario N i sur. International expert consensus on the management of allergic rhinitis (AR) aggravated by air pollutants: Impact of air pollution on patients with AR: Current knowledge and future strategies. *PLoS Med.* 2014 Mar 11; 11(3):e1001611. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32256939/>. [Pristupljeno 6. svibnja 2022.].
  37. *Traffic-related air pollution: a critical review of the literature on emissions, exposure, and health effects — Special Report.* Health Effects Institute. Dostupno na: <https://www.health-effects.org/publication/> [Pristupljeno 6. svibnja 2022.].
  38. Li N, Georas S, Alexis N, Fritz P, Xia T, Williams MA i sur. A work group report on ultrafine particles (American Academy of Allergy, Asthma & Immunology): Why ambient ultrafine and engineered nanoparticles should receive special attention for possible adverse health outcomes in human subjects. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138:386–96.
  39. London NR, Tharakan A, Rule AM, Lane AP, Biswal S, Ramanathan M. Air pollutant-mediated disruption of sinonasal epithelial cell barrier function is reversed by activation of the Nrf2 pathway. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138:1736–8.
  40. *Ambrosia pollen map in Europe, 2018.* Dostupno na: [www.polleninfo.org](http://www.polleninfo.org). [Pristupljeno: 5. travnja 2022.]