

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET

Marina Perković

PREPOZNAVANJE BOLESNIKA S PREKLAPANJEM ASTME
I KRONIČNE OPSTRUKCIJSKE PLUĆNE BOLESTI
MJERENJEM KONCENTRACIJA IZDAHNUTOG
DUŠIKOVOG OKSIDA I SERUMSKOG INTERLEUKINA 13

Doktorski rad

Rijeka, 2026.

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET

Marina Perković

PREPOZNAVANJE BOLESNIKA S PREKLAPANJEM ASTME
I KRONIČNE OPSTRUKCIJSKE PLUĆNE BOLESTI
MJERENJEM KONCENTRACIJA IZDAHNUTOG
DUŠIKOVOG OKSIDA I SERUMSKOG INTERLEUKINA 13

Doktorski rad

Mentor: prof. dr. sc. Davor Štimac, dr. med.

Rijeka, 2026.

UNIVERSITY OF
RIJEKA FACULTY OF
MEDICINE

Marina Perković

IDENTIFICATION OF PATIENTS WITH ASTHMA-CHRONIC
OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE OVERLAP BY
MEASURING FRACTIONAL EXHALED NITRIC OXIDE AND
SERUM INTERLEUKIN-13 LEVELS

Doctoral dissertation

Mentor: Prof. Davor Štimac, MD, PhD

Rijeka, 2026.

Mentor: prof. dr.sc. Davor Štimac, dr. med.

Doktorski rad obranjen je dana _____ na Medicinskom fakultetu u
Rijeci pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr. sc. _____, dr. med.
2. prof. dr. sc. _____, dr. med.
3. prof. dr. sc. _____, dr. med.

Rad ima _____listova.

UDK: _____

SAŽETAK

Cilj istraživanja: Astma i kronična opstruktivska plućna bolest (KOPB) su kronične respiracijske bolesti sa zajedničkim kliničkim i upalnim obilježjima. Cilj ovog rada je istražiti vrijednost frakcije izdahnutog dušikovog oksida i serumskog interleukina 13 (IL-13) kao dijagnostičkih i terapijskih biomarkera u bolesnika s kroničnom opstruktivskom bolesti pluća i različitim fenotipovima preklapanja astme i kronične opstruktivske plućne bolesti.

Metode: Radi se o presječnom bicentričnom istraživanju koje je uključilo 215 ispitanika podijeljenih u dvije skupine od kojih je 126 oboljelih od KOPB-a i 89 ispitanika s preklapanjem astme i KOPB-a, te je izdvojeno 5 fenotipova preklapanja ovih bolesti. U svih ispitanika smo odredili razinu serumskog IL-13 u krvi i frakciju izdahnutog dušikovog oksida te ih korelirali s fenotipskim obilježjima (broj eozinofila u krvi i sputumu, broj neutrofila u krvi, ukupni imunoglobulin E) i kliničkih ishoda (godišnji broj egzacerbacija, težina simptoma i parametri plućne funkcije).

Rezultati: Istraživanje nije pokazalo značajne razlike u razinama IL-13 i frakcije izdahnutog dušikovog oksida između bolesnika s KOPB-om i različitim fenotipovima preklapanja astme i KOPB-a. Vrijednost frakcije izdahnutog dušikovog oksida bila je slabo negativno povezana s brojem neutrofila u krvi i pušenjem u skupini s preklapanjem astme i KOPB-a. Isto tako utvrdili smo postojanje slabe korelacije između IL-13 i frakcije izdahnutog dušikovog oksida u bolesnika s brojem eozinofila >300 stanica/ μ L kao i između IL-13 i dobi u skupini oboljelih od KOPB-a. Vrijednosti frakcije izdahnutog dušikovog oksida i serumskog IL-13 nisu bile statistički značajno povezane s različitim fenotipovima preklapanja astme i KOPB-a.

Zaključak: Serumski IL-13 i frakcija izdahnutog dušikovog oksida ne mogu razlikovati KOPB i preklapanje astme i KOPB-a uključujući i različite fenotipove preklapanja.

KLJUČNE RIJEČI: astma; frakcija izdahnutog dušikovog oksida; interleukin 13; kronična opstruktivska plućna bolest; preklapanje astme i kronične opstruktivske plućne bolesti

SUMMARY

Objective: Asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are chronic respiratory diseases with overlapping clinical and inflammatory characteristics. The aim of this study was to investigate the value of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) and serum interleukin-13 (IL-13) as diagnostic and therapeutic biomarkers in patients with COPD and different phenotypes of asthma-COPD overlap (ACO).

Methods: This was a cross-sectional, bicentric study that included 215 participants divided into two groups: 126 patients with COPD and 89 patients with asthma-COPD overlap, within whom five distinct overlap phenotypes were identified. Serum IL-13 levels and fractional exhaled nitric oxide were measured in all participants and correlated with phenotypic characteristics (blood and sputum eosinophil counts, blood neutrophil count, total immunoglobulin E) and clinical outcomes (annual number of exacerbations, symptom severity, and pulmonary function parameters).

Results: The study did not demonstrate significant differences in IL-13 levels or fractional exhaled nitric oxide between patients with COPD and those with different asthma-COPD overlap phenotypes. Fractional exhaled nitric oxide values were weakly negatively associated with neutrophil counts and smoking in the asthma-COPD overlap group. Additionally, a weak correlation was identified between IL-13 and fractional exhaled nitric oxide in patients with eosinophil counts >300 cells/ μ L, as well as between IL-13 and age in the COPD group. Neither fractional exhaled nitric oxide nor serum IL-13 levels were statistically significantly associated with different asthma-COPD overlap phenotypes.

Conclusion: Serum IL-13 and fractional exhaled nitric oxide are not able to distinguish COPD from asthma-COPD overlap, including its different phenotypes.

KEYWORDS: asthma; asthma–COPD overlap; chronic obstructive pulmonary disease; fractional exhaled nitric oxide; interleukin-13

SADRŽAJ

1. UVOD I PREGLED ISTRAŽIVANJA.....	1
1.1 Kronična opstruktivska plućna bolest.....	1
1.1.1 Patologija i patofiziologija KOPB-a.....	1
1.1.2 Dijagnostika KOPB-a.....	3
1.1.3 Procjena težine KOPB-a.....	5
1.1.4 Liječenje KOPB-a.....	6
1.2 Astma.....	7
1.2.1 Patofiziologija astme.....	8
1.2.2 Dijagnostika astme.....	11
1.2.3 Liječenje astme.....	12
1.3 Preklapanje astme i kronične opstruktivske plućne bolesti.....	14
1.4 Izdahnuti dušikov oksid.....	16
1.5 Interleukin 13.....	18
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	20
2.1 Glavni cilj.....	20
2.2 Specifični ciljevi.....	20
2.3 Hipoteze istraživanja.....	20
3. ISPITANICI I METODE.....	21
3.1 Ispitanici.....	21
3.2 Metode istraživanja.....	23
3.2.1 Testovi procjene plućne funkcije.....	23
3.2.2 Laboratorijska mjerenja.....	25
3.3 Statistička obrada podataka.....	26
4. REZULTATI.....	27
4.1 Korelacija ispitivanih obilježja kod svih ispitanika.....	38
4.2 Korelacija ispitivanih obilježja kod KOPB-a.....	42
4.3 Korelacija ispitivanih obilježja kod preklapanja astme i KOPB-a.....	46
4.4 Korelacija ispitivanih obilježja kod KOPB-a s brojem eozinofila >300 stanica/uL.....	50
4.5 Korelacija ispitivanih obilježja s preklapanjem astme i KOPB-a.....	52

4.6 Korelacija ispitivanih obilježja između fenotipova preklapanja astme i KOPB-a.....	54
5. RASPRAVA.....	60
6. ZAKLJUČCI.....	71
7. LITERATURA.....	73
ILUSTRACIJE.....	89
POPIS POKRATA.....	93
ŽIVOTOPIS	95

1. UVOD I PREGLED ISTRAŽIVANJA

1.1 Kronična opstruktivska plućna bolest

Kronična opstruktivska plućna bolest je sistemska i progresivna bolest koja je među najčešćim uzrocima smrti i pobola u svijetu, te je označena kao važan javnozdravstveni problem. Prevalencija bolesti je različita između zemalja, povećava se s dobi i smatra se da oko 10% osoba starijih od 40 godina ima KOPB [1, 2, 3, 4]. Prema dostupnim podacima KOPB je prije pandemije koronavirusom 19 bio treći uzrok smrti u svijetu [5].

KOPB je bolest dišnog sustava karakterizirana kroničnim respiratornim simptomima (kašalj, zaduha, iskašljavanje) i trajnom ireverzibilnom opstrukcijom dišnih puteva koji nastaju kao posljedica dugog učinka štetnih čestica i plinova [1].

Kronični bronhitis se definira kao kašalj koji traje duže od tri mjeseca u tijeku dvije uzastopne godine. Emfizem je obilježen proširenjem dišnih puteva niže od terminalnih bronhiola, a koji nastaje zbog pucanja stijenki alveola.

Pacijenti s emfizemom, kroničnim bronhitisom i kroničnim respiracijskim simptomima bez trajne opstrukcije dišnih puteva nemaju KOPB. Međutim, ovi pacijenti imaju veći rizik od nastanka komplikacija u dišnom sustavu i razvoja KOPB-a [6, 7, 8, 9].

Pušači u dobi od 30 do 45 godina života često imaju značajno izražene simptome i radiografske abnormalnosti poput emfizema, hiperinflacije i zadebljanja stijenki dišnih puteva, ali bez trajne opstrukcije [10].

1.1.1. Patologija i patofiziologija KOPB-a

Djelovanje štetnih čestica kod KOPB-a dovodi do patoloških promjena u dišnim putevima, parenhimu i krvnim žilama. Obrazac patoloških promjena ovisi o obilježjima osnovne bolesti, genetskoj predispoziciji i težini bolesti [1].

Oštećenje dišnih puteva je posljedica kronične upale koja nastaje udisanjem štetnih čestica i plinova, a najčešće se radi o sastojcima duhanskog dima.

Kronična upala u dišnim putevima karakterizirana je povećanim brojem vrčastih stanica, hiperplazijom mukoznih žlijezda, edemom mukoze, fibrozom, sužavanjem i gubitkom malih dišnih puteva i povećanjem lučenja sluzi. Kolaps dišnih puteva je posljedica pucanja alveolarnih stijenki u sklopu emfizema [11]. Procesi cijeljenja upale dovode do pojačanog nakupljanja kolagena i stvaranja ožiljaka koji dovode do remodeliranja tkiva i trajnog suženja dišnih puteva. Remodeliranje dišnih puteva dovodi do porasta perifernog otpora protoku zraka u dišnim putevima u KOPB-u.

Emfizem je stanje destrukcije plućnog parenhima koje zahvaća strukture distalno od terminalnih bronhiola. Centrilobularni emfizem je tip emfizema koji se najčešće vidi kod pacijenata s KOPB-om i podrazumijeva proširenje i spajanje bronhiola. Panacinarni emfizem je karakterističan za nedostatak alfa-1-antitripsina dok paraseptalni emfizem nema veliki klinički značaj.

Patološki nalaz plućne funkcije u pacijenta s KOPB-om odraz je upalnih promjena u terminalnim dišnim putevima. Upala dišnih puteva kod kroničnog bronhitisa i emfizema obilježena je prisutnošću CD8+ T limfocita, neutrofila i CD68+ monocita/makrofaga [12, 13]. Citotoksični T limfociti sudjeluju u nastanku KOPB-a tako što potiču stvaranje perforina, granzima-B i TNF- α koji dovode do lize i apoptoze epitelnih stanica u alveolama i tako doprinose održavanju upale. KOPB je karakteriziran povećanim brojem neutrofila u sputumu i bronhoalveolarnom lavatu, a taj broj se povećava kod svakog akutnog pogoršanja kada neutrofili pojačano luče neutrofilni katepsin, neutrofinu proteinazu-3 i neutrofilnu elastazu što dovodi do oštećenja parenhima i trajne produkcije sluzi [14]. Makrofazi potiču neutrofilnu upalu tako što oslobađaju posrednike upale kao što su interleukin 8 (IL-8), leukotrien B4 (LTB4) i faktor nekroze tumora (TNF) [15]. Štetni sastojci dima cigareta potiču epitelne stanice i makrofage da pojačano luče različite medijatore upale [16]. Izlaganje štetnim česticama dovodi do povećanog stvaranja proteaza u sklopu upalnih promjena izazvanih njihovim dugotrajnim djelovanjem. Najčešće se stvaraju neutrofilna elastaza, neutrofilna proteinaza D, neutrofilni katepsin G, katepsin koji potiče od makrofaga i proteinaze matriksa. Ove proteinaze svojim djelovanjem dovode do razgradnje vezivnih struktura u alveolarnoj stijenci. Izravni učinak toksičnih tvari iz duhanskog dima i upala dovode do nastanka oksidativnog stresa. Nastali slobodni kisikovi radikali dovode do disfunkcije lipida, proteina i DNA. U dišnim putevima bolesnika s KOPB-om nađeni su biljezi oksidativnog stresa, vodikov peroksid i dušikov oksid, koji su mjerljivi u izdahu i

urinu ovih bolesnika, te predstavljaju direktne pokazatelje upalnog procesa [17]. Dim cigareta sadrži više od 6000 tvari u kojima se nalaze visoko koncentrirani slobodni radikalni i drugi oksidansi. Koncentracija dušikovog oksida u duhanskom dimu se kreće između 500 i 1000 ppm [18].

KOPB je karakteriziran hipersekrecijom sluzi, cilijarnom disfunkcijom, opstrukcijom, plućnom hiperinflacijom, poremećajem izmjene plinova na alveokapilarnoj membrani, plućnom hipertenzijom i plućnim srcem. U ranim fazama bolesti ograničavanje protoka zraka dešava se samo u tjelesnoj aktivnosti, a poslije i u stanju mirovanja. Nepotpuna ekspiracija i relaksacija volumena dišnog sustava dovodi do dinamičke plućne hiperinflacije [19]. Povećanje funkcionalnog rezidualnog kapaciteta (FRC) može dovesti do gubitka funkcije i usklađenosti dišnih mišića. Smanjena ventilacija zbog smanjenja elastičnih svojstava parenhima, gubitak krvnih žila i neujednačena ventilacija dovode do poremećaja ventilacijsko-perfuzijskog odnosa što dovodi do manjka zasićenosti krvi kisikom. Disfunkcija inspiratornih mišića i alveolarna hipoventilacija rezultiraju nastankom kronične hiperkapnije [20].

1.1.2. Dijagnostika KOPB-a

Kod pacijenata koji imaju respiracijske simptome važno je procijeniti genetske, razvojne i okolišne čimbenike koji mogu predisponirati razvoj KOPB-a [1, 21, 22].

Za postavljenje dijagnoze KOPB-a neophodno je učiniti spirometriju prije i nakon primjene lijekova za bronhodilataciju kako bi se dijagnosticiralo ograničenja protoka zraka kroz dišne puteve te procijenila reverzibilnost opstrukcije. Postbronhodilatacijski omjer forsiranog ekspiracijskog volumena u prvoj sekundi (FEV1) i forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC) upućuje na postojanje trajne opstrukcije dišnih puteva, a postotak predviđene vrijednosti postbronhodilatacijskog FEV1 određuje težinu opstrukcije. Prema GOLD smjernicama omjer FEV1/FVC prije bronhodilatacije može se koristiti kao početni test za utvrđivanje opstrukcije dišnih puteva [1]. Za utvrđivanje težine KOPB-a i/ili isključivanje drugih opstrukcijskih bolesti pluća koje imaju reverzibilnu opstrukciju potrebno je učiniti postbronhodilatacijsku spirometriju. Na trajnu opstrukciju dišnih puteva upućuje vrijednost omjera $FEV1/FVC < 0,7$ [1]. S obzirom da se omjer FEV1/FVC smanjuje s godinama postoje i preporuke za

korištenje donje granice normale petog percentila omjera FEV1/FVC

(ili ekvivalentno z-vrijednost od -1,645) [23, 24, 25, 26, 27, 28]. Laboratorijske pretrage uključuju kompletnu krvnu sliku, određivanje vrijednosti alfa-1 antitripsina, procjenu elektrolita i funkcije bubrega, hormone štitnjače i koncentraciju N-terminalnog proBNP-a (NT-proBNP). RTG snimkom prsnog koša procjenjujemo prisustvo drugih parenhimskih procesa i plućnih komorbiditeta.

Kompjuterizirana tomografija (CT) ima veću osjetljivost i specifičnost od standardne radiografije prsnog koša u otkrivanju emfizema, posebno CT visoke rezolucije (HRCT) [29, 30, 31, 32, 33]. CT snimanje prsnog koša indicirano je provoditi kada simptomi ili fizikalni pregled ukazuje na razvoj komplikacija KOPB-a.

Difuzijski kapacitet za ugljikov monoksid (DLCO) na membrani između alveola i kapilara radi se metodom jednog udaha, a njegova vrijednost se smanjuje proporcionalno težini emfizema. Smanjena vrijednost DLCO povezana je s većim tegobama, pogoršanim zdravstvenim stanjem i većim rizikom od smrtnog ishoda bez obzira na postojanje opstrukcije dišnih puteva [34, 35, 36].

6-minutni test hoda (*engl. six-minute walk test, 6-MWT*) se koristi za procjenu toleriranja napora kod svakodnevnih tjelesnih aktivnosti kao i za procjenu kvalitete života. Isto tako služi i u određivanju stupnja invaliditeta, rizika od smrtnog ishoda i djelotvornosti liječenja.

Dijagnoza KOPB-a se postavlja kod pacijenta koji ispunjavaju sljedeće dijagnostičke kriterije [1, 37] :

- kronični respiratorni simptomi: zaduha, kronični kašalj, kronično iskašljavanje sputuma ili ponavljajuće akutne respiratorne egzacerbacije
- trajna opstrukcija protoka zraka tj. omjer FEV1/FVC < 0,7
- nema alternativnog objašnjenja za simptome i opstrukciju protoka zraka kroz dišne puteve

Diferencijalna dijagnoza KOPB-a obuhvaća kroničnu opstrukcijsku astmu, kronični bronhitis s urednom spirometrijom, opstrukciju srednjih dišnih puteva, bronhiektazije, zatajenje srca, tuberkulozu, spastični bronhiolitis, panbronhiolitis, limfangioleiomiomatozu.

1.1.3. Procjena težine KOPB-a

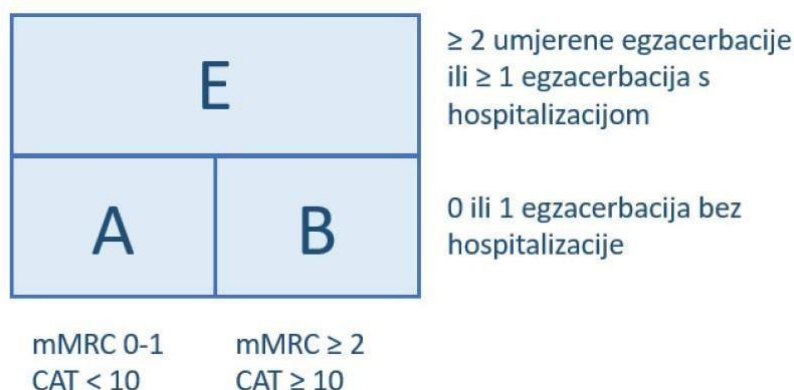
Procjena težine KOPB-a je važna radi određivanja optimalnog liječenja i prognoze.

Postoji nekoliko različitih klasifikacija koji osim spirometrijskih parametara uzimaju u obzir i druge aspekte bolesti poput težine simptoma, rizika od egzacerbacija i prisutnost komorbiditeta [1, 38].

GOLD smjernice procjenu težine KOPB-a temelje na spirometriji (postbronhodilatacijski omjer FEV1/FVC < 0,70) i dijele KOPB na četiri stupnja:

- GOLD 1 (blagi): FEV1 $\geq$ 80% predviđenog postotka
- GOLD 2 (umjereni): FEV1 50%-80% predviđenog postotka
- GOLD 3 (teški): FEV1 30%-50% predviđenog postotka
- GOLD 4 (vrlo teški): FEV1 <30% predviđenog postotka

Ovaj jednostavni sustav procjene koristi se u kliničkim ispitivanjima i opservacijskim studijima, ali ima skroman kapacitet za procjenu rizika od smrti [39]. Osim procjene težine bolesti na osnovu stupnja bronhoopstrukcije u praksi se koristi ABE klasifikacija temeljena na težini bolesti i broju akutnih pogoršanja te hospitalizacija u prethodnoj godini. Težina simptoma se procjenjuje na osnovu modificirane skale dispneje (*engl. Modified Medical Research Council Dyspnea Scale*, mMRC) i upitnika za procjenu simptoma KOPB-a (*engl. COPD Assessment Test*, CAT) [1] (Slika 1).



Slika 1. Modificirana ACE klasifikacija KOPB-a prema GOLD smjernicama

BODE indeks je sustav za procjenu težine i prognoze KOPB-a koji se izračunava na temelju indeksa tjelesne mase (ITM), FEV1, zaduhe (mMRC) i kapaciteta za vježbanje

procijenjenog šestominutnim testom hoda (6-MWT). Pruža bolje prognostičke podatke od samog FEV1, a koristi se za procjenu terapijskog odgovora na lijekove, plućnu rehabilitaciju i druge intervencije [40, 41, 42].

1.1.4. Liječenje KOPB-a

Mnogobrojna istraživanja su pokazala da su broj akutnih egzacerbacija, težina simptoma KOPB-a te patološki testovi plućne funkcije u direktnoj vezi s lošijim ishodom i većom smrtnošću [43].

Cilj liječenja KOPB-a je poboljšanje kvalitete života, ublažavanje svakodnevnih tegoba, te sprečavanje i smanjenje broja i težine akutnih pogoršanja [1]. Odabir farmakološkog liječenja ovisi od težine tegoba i rizika od budućih akutnih pogoršanja tj. od stupnja bolesti.

Osnovni lijekovi za stabilni simptomatski KOPB su inhalacijski bronhodilatatori koji smanjuju tonus glatke muskulature bronha. Dije se na dvije skupine: agoniste beta 2-adrenergičkih receptora i muskarinske antagoniste, a s obzirom na duljinu djelovanja na kratkodjelujuće i dugodjelujuće bronhodilatatore.

Beta2-agonisti stimulacijom ciljnih receptora povećavaju ciklički adenozin monofosfat (cAMP) koji dovodi do opuštanja glatke muskulature dišnih puteva. Dije se na beta2-agoniste kratkog djelovanja (*engl. short-acting β_2 -agonists*, SABA) koji se koriste prema potrebi i beta2-agoniste dugog djelovanja (*engl. long-acting β_2 -agonists*, LABA) koji se koriste jedanput ili dvaput dnevno.

Antimuskarinski lijekovi djeluju na glatkim mišićnim stanicama blokirajući vezanje acetilkolina na M3 muskarinske receptore i tako izazivaju bronhodilataciju. Dugodjelujući muskarinski antagonisti (*engl. long-acting muscarine antagonists*, LAMA) imaju produljen bronhodilatacijski učinak i primjenjuju se jedanput ili dvaput dnevno. Zapaženo je da je broj akutnih pogoršanja manji kod bolesnika koji su koristili monoterapiju LAMA-om u odnosu na LABA-u [44]. Kombinacijom dva bronhodilatatora različitih mehanizama djelovanja učinkovito se postiže bolja dilatacija dišnih puteva uz manji broj nuspojava u odnosu na upotrebu viših doza jednog lijeka [45].

Kod pojedinih pacijenata s KOPB-om primjena protupalnih lijekova može smanjiti broj

i težinu egzacerbacija. Primjena inhalacijskih glukokortikoida u kombinaciji s drugim lijekovima ima veći učinak kod pacijenata s većim brojem eozinofila u krvi (>300 eozinofila/uL) i učestalim akutnim pogoršanjima, te kod bivših pušača [46]. Kratkotrajna primjena sistemskih glukokortikoida u slučaju akutnih egzacerbacija poboljšava uspjeh liječenja, smanjuje stopu recidiva i poboljšava plućnu funkciju [47]. Inhibitori fosfodiesteraze-4 (PDE4) smanjuju upalu inhibicijom razgradnje unutarstaničnog cAMP-a. Koriste se u kombinaciji s drugim lijekovima.

Primjena antibiotika tijekom šest mjeseci do godinu dana (eritromicin dva puta tjedno po 250 mg ili azitromicin tri puta tjedno po 500 mg) kod pacijenata s učestalim egzacerbacijama smanjuje rizik od budućih pogoršanja.

U liječenju KOPB-a koriste se i metilksantini, mukolitici i antioksidansi, biološki lijekovi (monoklonalna protutijela koja se vežu na receptore za IL-4 i IL-5 i tako onemogućavaju njihovo djelovanje), vitamin D. Nefarmakološko liječenje bi uz farmakološko trebalo biti dio sveobuhvatnog tretmana KOPB-a, a podrazumijeva prestanak pušenja, cijepljenje, tjelesnu aktivnost i plućnu rehabilitaciju. Kod pojedinih bolesnika dolaze u obzir određeni interventni i kirurški zahvati te transplantacija pluća.

1.2 Astma

Astma je kronična bolest dišnih puteva karakterizirana povremenim kašljem, piskanjem u prsima i kratkoćom daha uzrokovanim karakterističnim okidačima, a nastaju kao posljedica hiperreaktivnosti dišnih puteva i njihove reverzibilne opstrukcije. Procjenjuje se da diljem svijeta oko 260 milijuna ljudi ima astmu [48]. U većini zemalja na globalnoj razini postoji trend povećanja prevalencije astme što može biti posljedica povećane svijesti kliničara i javnosti o znakovima i simptomima astme kao i promjenama u čimbenicima rizika za koje se smatra da uzrokuju i pogoršavaju astmu (npr. pretilost, izloženost duhanskom dimu, niske razine vitamina D i izloženost na radu). Istraživanja su pokazala da je astma odgovorna za oko 420 000 smrtnih slučajeva godišnje u svijetu [49].

Simptomi astme preklapaju se s KOPB-om. Ponekad je razlika između astme i KOPB-a jasna: kronično ograničenje aktivnosti i trajna opstrukcija protoka zraka kod osobe srednje ili starije životne dobi s anamnezom pušenja cigareta duljim od 20 godina

ukazuju na dijagnozu KOPB-a. Kod KOPB-a testiranje plućne funkcije prije i poslije primjene bronhodilatatora može potvrditi malu ili nikakvu reverzibilnost opstrukcije protoka zraka. Međutim, u drugim slučajevima razlika je manje jasna, kao što je slučaj kada pacijenti s KOPB-om pokazuju prolazne simptome i veliku reverzibilnu komponentu opstrukcije protoka zraka.

Astma se može javiti u svakoj životnoj dobi. Bolest je česta kod djece u kojih se zapaža izostanak tegoba oko puberteta s mogućnošću aktiviranja bolesti u odrasloj dobi. Odrasle osobe kod kojih se pojave simptomi često imaju dijagnosticiranu astmu u djetinjstvu [64]. Međutim, pojedina istraživanja govore da se u oko polovice odraslih osoba s astmom radi o bolesti kasnog početka. Astma s kasnim početkom ima različite kliničke karakteristike i čimbenike rizika od astme s ranim početkom [50, 51].

Simptomi astme se karakteristično javljaju i nestaju u kratkom vremenskom razdoblju, spontano se povlače uklanjanjem okidača ili kao odgovor na primjenu lijekova. Za astmu je karakteristično pojavljivanje simptoma ili njihovo pogoršanje tijekom noći, najčešće pred jutro. Respiratorni simptomi se pojavljuju nakon izlaganja tjelesnom naporu, hladnom zraku i izloženosti udahnutim alergenima. Alergeni koji često izazivaju simptome astme uključuju grinje kućne prašine, plijesni, dlaku životinja, spore plijesni i pelud.

1.2.1 Patofiziologija astme

Poznati čimbenici koji doprinose nastanku astme su atopija i genetska predispozicija za stvaranje imunoglobulin E (IgE) antitijela usmjerenih protiv različitih okolišnih alergena [52]. Upala dišnih puteva uz pridružen poremećaj funkcije glatkih mišićnih stanica, remodeliranje dišnih puteva te međudjelovanje epitelnih i mezenhimalnih stanica dovode do kliničke slike astme. Postojanje različitih kliničkih fenotipova upućuje na spoznaju o postojanju više funkcionalnih mehanizama, te da se u ovom slučaju ne radi o jednoj bolesti već o sindromu [53].

Za klinički razvoj astme ključni su učinci aktiviranih mastocita i posredovanje drugih stanica i njihovih medijatora. Nakon početne izloženosti alergenu slijedi proizvodnja specifičnih IgE antitijela. Regulacija proizvodnje specifičnog IgE povezana je s prekomjernom ekspresijom odgovora T-stanica tipa 2, vjerojatno kao posljedica

djelovanja okolišnih i genetskih čimbenika.

Alergen-specifična IgE antitijela koja sintetiziraju plazma stanice vežu se za receptore na bazofilima i mastocitima. Nakon što alergen dođe do mastocita sluznice ciljano umrežava alergen-specifična IgE antitijela na površini mastocita nakon čega slijedi brza degranulacija i oslobađanje medijatora. Oslobođeni medijatori dovode do kontrakcije glatkih mišića dišnih puteva, a mogu potaknuti i refleksne živčane puteve [54, 55].

Ponekad se nekoliko sati nakon rane faze može pojaviti ponovna opstrukcija dišnih puteva. Kasni fazni odgovor je obilježen aktivacijom i nakupljanjem upalnih i imunoloških stanica, osobito pomoćničkih memorijskih T-stanica, eozinofila i neutrofila u području izloženosti alergenu [54]. U ovaj proces su uključeni i monociti i dendritične stanice koji se nakupljaju u području upale i aktivno sudjeluju u upalnom odgovoru.

Eozinofili su najznačajnije stanice koje sudjeluju u upalnim procesima kod astme i alergijskih bolesti. Aktivirani eozinofili proizvode lipidne medijatore, poput leukotriena i faktora aktivacije trombocita koji posreduju u kontrakciji glatkih mišića, zatim toksične produkte granula (npr. glavni bazični protein, neurotoksin izveden iz eozinofila, eozinofilna peroksidaza ili eozinofilni kationski protein) koji mogu oštetiti epitel i živce dišnih puteva, te citokine, poput čimbenika stimulacije granulocita i makrofaga (GM-CSF), transformirajućih faktora rasta (TGF) alfa i beta te interleukina koji mogu biti uključeni u preoblikovanje dišnih puteva i fibrozu [56].

Broj mastocita povećan je u astmatičnim dišnim putevima u kojima proizvode medijatore bronhokonstrikcije (npr. histamin, određene prostaglandine i leukotriene) i oslobađaju faktor tumorske nekroze (TNF) alfa koji sudjeluje u aktivaciji upalnih stanica te djeluje na funkciju glatkih mišićnih stanica [57, 58, 59, 60].

Dišni putevi kod astme infiltrirani su T stanicama odnosno podskupinom T-pomoćnih stanica 2 (Th2) limfocita koji stimulirani antigenom proizvode niz citokina, uključujući interleukine IL-3, IL-4, IL-5, IL-13 i GM-CSF. Th2 limfociti također eksprimiraju kemokinske receptore (CCR4 i CCR8) i receptor za prostaglandin D2 (PGD2) što sugerira potencijalne interakcije između mastocita i signala koji ciljaju eozinofile i Th2 stanice te koji održavaju upalu dišnih puteva. IL-3 je faktor preživljavanja eozinofila i bazofila, a IL-4 pomaže u diferencijaciji slobodnih T stanica u Th2 stanice, preusmjeravanju sinteze B-limfocita na proizvodnju IgE i selektivnoj ekspresiji

molekule adhezije vaskularnih stanica-1 (VCAM-1) u endotelnim stanicama koja posreduje u specifičnom regrutiranju eozinofila, bazofila i T stanica. IL-5 je glavni hematopoetski citokin koji regulira proizvodnju i preživljavanje eozinofila [61, 62, 63]. IL-13 doprinosi eozinofiliji dišnih putova, hiperplaziji sluznice, fibrozi i remodeliranju dišnih puteva [64, 65].

Prirodne stanice ubojice T (*engl. natural killer T cells*, NKT) ekspimiraju konzervirani T-stanični receptor (V α 24–J α 18) koji prepoznaje glikolipidne antigene poput onih iz peludi biljaka. Brzo proizvode i IL-4 i IL-13 koji su uključeni u upalu dišnih puteva i proizvodnju IgE. Iako su Th2 limfociti glavni izvor citokina koji sudjeluju u upalnim procesima u astmi, bazofili proizvode histamin i leukotriene, te IL-4 i IL-13 premašujući razine koje proizvode T stanice [66]. Urođene limfoidne stanice tipa 2 (*engl. innate lymphoid cells type 2*, ILC2) su skupina urođenih imunoloških stanica koje su snažni proizvođači Th2 citokina, posebno IL-5, IL-13 i IL-4. Izravno ih aktiviraju epitelni citokini IL-25, IL-33, TSLP, PGD2 i cisteinil leukotrien, te virusi i alergeni. Ove značajke ukazuju na važnu ulogu ILC2 u Th2 upali koja nije alergijska [67, 68, 69].

Neutrofili su predominantni granulociti u dišnim putevima nekih bolesnika s teškom astmom ovisnom o glukokortikoidima i učestalim egzacerbacijama astme [70].

Strukturne stanice, posebno stanice bronhijalnog epitela, fibroblasti, glatki mišići i vaskularni endotel, proizvode medijatore i citokine koji doprinose upali i/ili pregradnji dišnih puteva. U tom smislu, epitelna disfunkcija i Th2-posredovana upala služe kao paralelni putevi za proliferativne signale do glatkih mišića, fibroblasta, krvnih žila i živaca koji surađuju kako bi uzrokovali pregradnju dišnih puteva putem međusobno povezanih kemokinskih i citokinskih signala [71].

Kontrakcija i opuštanje glatkih mišića dišnih puteva dovode do promjena u protoku zraka koje karakteriziraju ovu bolest i čine temelj za liječenje beta-agonistima koji dovode do smanjenja kontrakcije glatkih mišićnih stanica. Bronhokonstrikcija može biti posljedica izravnih učinaka kontraktilnih agonista oslobođenih iz upalnih stanica ili refleksnih neuronskih mehanizama. Medijatori mastocita i eozinofila poput leukotriena C4, D4 i E4 te histamina su snažni bronhokonstriktori.

Istraživanja su pokazala da mnogi pacijenti imaju simptome astme povremeno i normalne fiziološke testove između epizoda pogoršanja bolesti, dok druga podskupina pacijenata s astmom ima ireverzibilnu opstrukciju protoka zraka uzrokovanu

preoblikovanjem dišnih puteva [72].

Histopatološke promjene preoblikovanja dišnih puteva uključuju oštećenje ili gubitak normalne strukture epitela dišnih puteva, povećanje udjela vrčastih stanica koje proizvode sluz, fibrotično zadebljanje subepitelne retikularne bazalne membrane, povećan broj miofibroblasta, povećanu vaskularizaciju, povećanu masu glatkih mišića dišnih puteva i povećan izvanstanični matriks.

Bolesnici s težom astmom i astmom nastalom u djetinjstvu imaju brži gubitak plućne funkcije zbog preoblikovanja dišnih puteva. Odrasli bolesnici sa smanjenom plućnom funkcijom najčešće su imali smanjenu plućnu funkciju i u djetinjstvu što ukazuje da je abnormalnost bila prisutna rano i da je trajala duže vrijeme.

U studiji koja je koristila kompjuteriziranu tomografiju (CT) za procjenu debljine stijenke dišnih puteva bolesnici s teškom astmom imali su deblje stijenke dišnih puteva od onih s blagom astmom [73].

1.2.2 Dijagnostika astme

Kod pacijenata sa simptomima astme dijagnostička procjena je usmjerena na testiranje plućne funkcije. Druge laboratorijske pretrage, uključujući rendgen prsnog koša, krvne pretrage i alergološko testiranje, bitne su za fenotipizaciju bolesti, ali same po sebi ne mogu potvrditi ili opovrgnuti dijagnozu astme.

Otkrivanje ograničenja protoka zraka kod pacijenta s astmom postiže se spirometrijskim mjerenjima, mjerenjem vršnog ekspiracijskog protoka (*engl. peak expiratory flow*, PEF), analizom odnosa protoka i volumena te oscilometrijom [74, 75, 76, 77].

Spirometrija uključuje mjerenje plućnih volumena tijekom prisilnog ekspiracijskog manevra (tj. maksimalnog udisaja do ukupnog plućnog kapaciteta nakon čega slijedi maksimalni izdisaj). Tri najvažnija spirometrijska parametra su forsirani vitalni kapacitet (FVC), koji je ukupni volumen izdahnutog zraka, forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi (FEV1) i omjer FEV1/FVC. Bolesnici s astmom u stabilnoj fazi bolesti obično imaju uredan nalaz spirometrije dok u fazama pogoršanja bolesti imaju snižene spirometrijske parametre, prvenstveno omjer FEV1/FVC. Opstrukcija dišnih puteva je

prisutna ukoliko je omjer FEV1/FVC $< 0,70$. Ukoliko je uz to FEV1 viši od 70%-80% očekivane vrijednosti opstrukcija je blagog stupnja, od 50%-70% umjerenog stupnja i $< 50\%$ teškog stupnja.

Ograničenje protoka zraka uzrokovano astmom često pokazuje određeni stupanj reverzibilnosti nakon primjene inhalacije lijeka iz skupine beta-agonista. Smatra se da je bronhodilatacijski odgovor pozitivan ukoliko se FEV1 i /ili FVC poveća za 10 posto ili više od njihove predviđene srednje vrijednosti nakon primjene beta-agonista. Negativan bronhodilatacijski test u bolesnika s početnim ograničenjem protoka zraka može ukazivati na trajnu promjenu strukture pluća i dišnih puteva (remodeliranje), upalu dišnih putova koja zahtijeva dodatnu terapiju ili alternativnu dijagnozu (npr. KOPB, bronhiolitis). U slučaju negativnog bronhodilatacijskog testa beta-agonistom, hiperreaktivnost i reverzibilna opstrukcija dišnih puteva može se pokušati dokazati primjenom metakolina.

Vršni ekspiracijski protok (PEF) mjeri se tijekom maksimalno snažnog i brzog izdaha koji neposredno slijedi nakon maksimalnog udisaja. Mjerenja PEF-a najčešće se koriste za praćenje bolesnika s poznatom dijagnozom astme ili za procjenu uloge određene profesionalne izloženosti ili okidača.

Bolesnici s astmom općenito imaju visoke razine dušikovog oksida u izdahu što se izražava kao udio dušikovog oksida u izdahnutom zraku (*engl. fraction of exhaled nitric oxide*, FeNO).

1.2.3 Liječenje astme

Ciljevi liječenja astme su kontroliranje simptoma i smanjenje rizika od budućih akutnih pogoršanja bolesti, propadanja plućne funkcije i štetnog učinka lijekova.

Dobra kontrola astme znači smanjenje intenziteta i učestalosti simptoma te održavanje normalne ili gotovo normalne razine tjelesne aktivnosti. Povećanom riziku za buduće egzacerbacije doprinosi povijest ≥ 1 egzacerbacije u protekloj godini, neredovito uzimanje propisanih lijekova, nepravilna tehnika inhaliranja, snižena plućna funkcija, pušenje (npr. duhan, kanabis) ili vaping, povišena koncentracija izdahnutog dušikovog oksida i eozinofilija u krvi [78].

Edukacija bolesnika smanjuje broj egzacerbacija astme i hospitalizacija te poboljšava njihovo svakodnevno funkcioniranje i zadovoljstvo [79]. Edukacija o pravilnoj tehnici inhaliranja ključna je za učinkovito liječenje astme kao i prepoznavanje i izbjegavanje poznatih okidača bolesti. Sprečavanju pogoršanja bolesti doprinosi i liječenje respiratornih infekcija te redovito cijepljenje.

Međunarodne smjernice savjetuju primjenu farmakološke terapije na temelju učestalosti i težine simptoma, anamneze egzacerbacija koje zahtijevaju primjenu sistemskih glukokortikoida i rezultata mjerenja plućne funkcije (težina astme), a potom prilagođavanje terapije prema potrebi, postupnim pristupom, kako bi se postigla dobra kontrola astme [78]. Bolesnici s blagim simptomima i niskim rizikom od egzacerbacija često se mogu liječiti terapijom po potrebi (s prednošću lijeka za ublažavanje simptoma koji sadrži ICS). Pacijenti s težim oblikom bolesti liječe se inhalacijskim glukokortikoidima, inhalacijskim dugodjelujućim beta-agonistima (LABA) koji se mogu koristiti u kombinaciji s inhalacijskim glukokortikoidima, dugodjelujućim muskarinskim antagonistom (LAMA) te oralnim antagonistima leukotrienskih receptora (LTRA). Bolesnicima koji imaju akutnu egzacerbaciju astme često je potreban kratki ciklus sistemskih glukokortikoida uz intenziviranje dosadašnje terapije lijekovima za kontrolu astme.

Procjena kontrole astme odnosi se na simptome koje pacijent ima kao i na rizik od budućih egzacerbacija. Simptomi astme općenito se procjenjuju retrospektivno tijekom prethodna četiri tjedna i trebali bi uključivati dispneju tijekom dana, kašalj i piskanje, noćno buđenje zbog simptoma astme, učestalost upotrebe kratkodjelujućih beta-agonista za ublažavanje simptoma te poteškoće u obavljanju normalnih aktivnosti i vježbanja. Dobro kontrolirana astma znači da bolesnik ima dnevne simptome astme manje od dva dana u tjednu, noćna buđenja manje od jednom mjesečno, koristi kratkodjelujuće lijekove za ublažavanje tegoba manje od dva dana u tjednu te normalno obavlja svakodnevne aktivnosti.

Bolesnici koji ostaju slabo kontrolirani trebaju proći procjenu za biološku terapiju kako bi se izbjegla dugotrajna i ponovljena upotreba oralnih glukokortikoida. Dostupnost bioloških terapija (monoklonska antitijela usmjerena na ključne molekule uključene u upalu dišnih putova) doprinijela je uspješnom liječenju pacijenata s teškom astmom.

1.3 Preklapanje astme i kronične opstruktivske plućne bolesti

KOPB i astma imaju karakterističnu kliničku sliku, a u praksi se često susreću bolesnici koji imaju kliničke karakteristike obje bolesti. Ranije je uveden termin „preklapanje astme i KOPB-a“ (*engl. asthma copd overlap, ACO*) kako bi se definirali ovi bolesnici, ali novije smjernice sugeriraju da se radi o bolesnicima s dvije koegzistirajuće bolesti koje mogu imati zajednička obilježja poput eozinofilije ili određenog stupanja reverzibilnosti opstrukcije dišnih puteva [80, 78].

Prepoznavanje bolesnika s istodobnim karakteristikama obje bolesti je važno radi različitog terapijskog pristupa, zbrinjavanja i prevencije nastanka akutnih pogoršanja i brojnih drugih komplikacija ovih bolesti [1]. Ne postoje pouzdani podaci o prevalenciji istodobne astme i KOPB-a. Pretpostavke o njihovoj učestalosti u općoj populaciji temelje se na kliničkoj procjeni i kombinaciji spirometrijskih parametara koji upućuju da je prevalencija u općoj populaciji 2-3% dok samo za astmu iznosi 5-17%, a za KOPB 2-12% [81].

Analizirajući podatake o karakteristikama bolesti kod KOPB-a možemo naći obilježja astme u približno 25% bolesnika, dok kod bolesnika s astmom obilježja KOPB nalazimo u 10-31% slučajeva [81, 82]. Istraživanja pokazuju da je u populaciji bolesnika sa značajkama obje bolesti bilo više žena, zatim bolesnika s višim indeksom tjelesne mase (ITM), nižeg socioekonomskog statusa i niže razine obrazovanja od bolesnika samo s KOPB-om [82, 83, 84, 85, 86].

Prema dosadašnjim spoznajama bolesnici s preklapanjem astme i KOPB-a imaju lošije kontroliranu bolest, niže spirometrijske parametre i veću učestalost egzacerbacija u odnosu na bolesnike samo s astmom ili KOPB-om [87, 88].

Patogeneza bolesti kod pacijenata sa značajkama obje bolesti nije jasna. Prema jednoj teoriji i astma i KOPB-a počinju kao jedna bolest na koju onda djeluju čimbenici poput genetike ili okolišnih čimbenika koji utječu na nastanak kliničkog fenotipa sa značajkama bolesti između astme i KOPB-a [89, 90]. Prema drugoj teoriji ove bolesti imaju različitu upalnu patogenezu i to alergijsku upalu kod astme i kroničnu bakterijsku infekciju kod KOPB-a [91].

Razmatrajući heterogenost populacije s ACO-om uočavaju se bolesnici s astmom koji

su pušači što kod njih dovodi do neutrofilne upale, fiksne opstrukcije dišnih puteva i u konačnici do KOPB-a. Isto tako se kod pacijenta s KOPB-om može razviti atopija, hiperreaktivnost dišnih puteva i na kraju upala posredovana Th2 limfocitima. Bolesnici s KOPB-om i pridruženom upalom tipa 2 imaju korist od primjene inhalacijskih kortikosteroida kao i bioloških lijekova usmjerenih na ovu upalu [92, 93, 94].

Astma i KOPB-a su opstrukcijske bolesti pluća koje obilježava zaduha pri naporu, piskanje, pritisak u prsima i kašalj, a koji su promjenjive učestalosti i jačine. Kod starijih pacijenta s astmom koji su kontinuirano izloženi štetnim česticama ili plinovima (pušenje, pasivno pušenje, otvorena ognjišta) može doći do nastanka KOPB-a. Na to ukazuje pojava svakodnevnog produktivnog kašlja i slabiji klinički odgovor na raniju inhalacijsku terapiju. Isto tako pojava simptoma alergije ili nosne polipoze kod pacijenata s KOPB-om može ukazati na prisutnost astme. Astma koja se inicijalno dijagnosticira kod odraslih osoba najčešće je nealergijska, a izostanak alergije ne isključuje dijagnozu astme kod ovih bolesnika.

S obzirom na različiti terapijski pristup i prognozu bitno je dijagnosticirati obje bolesti. Potrebno je uzeti detaljne anamnestičke podatke o simptomima, prethodnim dijagnozama ili simptomima astme, atopije ili alergijskog rinitisa, detaljne podatke o izloženosti parama ili prašini, duhanskom dimu u radnom i kućnom okruženju.

Određivanje markera kao što su ukupni serumski imunoglobulin E (uIgE), broj eozinofila u perifernoj krvi veći od 300 stanica u mikrolitru krvi te frakcija izdahnutog dušikovog oksida veća od 50 ppb ima za cilj dijagnosticirati upalu tipa 2 koju vidimo kod bolesnika s astmom, ali i kod pojedinih fenotipova KOPB-a. Ovi markeri se do sada nisu pokazali kao značajan dijagnostički postupak za razlikovanje bolesnika s astmom od bolesnika s KOPB-om bez kliničkih značajki astme.

Za procjenu opstrukcije dišnih puteva ključna je prije i poslije bronhodilatacijska spirometrija kojom se utvrđuje stupanj opstrukcije protoka zraka i procjenjuje njena reverzibilnost. Za istodobno prisutnost astme i KOPB-a govori nalaz značajnog bronhodilatacijskog odgovora, ali bez potpune reverzibilnosti nakon inhalacije bronhodilatatora. Unatoč tome, na osnovu spirometrijskih parametara nije moguće postaviti dijagnozu ACO-a zbog varijacije nalaza kod bolesnika s astmom.

Prisutnost emfizema i sniženog difuzijskog kapaciteta za ugljični monoksid (DLCO) je češća kod KOPB-a u odnosu na astmu. Do sada nisu prihvaćeni jedinstveni kriteriji za

dijagnozu preklapanja astme i KOPB-a, odnosno istodobne astme i KOPB-a.

Ovi pacijenti trebaju imati trajnu postbronhodilatacijsku opstrukciju protoka zraka uz kliničke značajke i astme i KOPB-a koje mogu uključivati: dob ≥ 40 godina, trajne i varijabilne simptome, nepotpuno reverzibilnu opstrukciju dišnih puteva, povišene upalne markere tipa 2 (ulgE, periferni eozinofili ili FENO), anamnezu astme, atopije ili alergija, izloženost štetnoj noxi kao riziku od nastanka KOPB-a.

Diferencijalna dijagnoza opstrukcijske bolesti pluća uključuje bronhiektazije, sarkoidozu, obliterativni bronhiolitis, opstrukciju dišnih puteva benignim i malignim procesima, bronhiolitis i kronični sinusitis.

Nefarmakološke mjere liječenja obuhvaćaju prestanak pušenja, cijepljenje protiv gripe, pneumokoka, hripavca, akutnog respiratornog sindroma koronavirusa 2, respiracijskog sincicijskog virusa i herpes zostera, edukaciju o pravilnoj inhalacijskoj tehnici, izbjegavanju alergena i provođenje plućne rehabilitacije.

Globalna inicijativa za KOPB (GOLD) preporučuje da se pacijenti s istodobnom astmom i KOPB-om u početku liječe prema smjernicama za liječenje astme koje uključuju primjenu inhalacijskih kortikosteroida [1]. Primjena samo bronhodilatatora dugog djelovanja kod pacijenta s astmom dovode do povećanog rizika od egzacerbacija i smrti [78].

1.4 Izdahnuti dušikov oksid

Dušikov oksid (NO) je plinovita molekula koja prvenstveno nastaje izgaranjem fosilnih goriva i na taj način doprinosi onečišćenju zraka. Međutim, nove spoznaje o ovoj molekuli i otkriće slobodnog radikala NO 1987. godine ukazali su na ulogu ovog spoja u većini organskih sustava čovjeka. Unutar dišnog sustava NO regulira tonus krvnih žila i bronha (potiče dilataciju krvnih žila i dišnih puteva) i djeluje kao važan neurotransmiter za neadrenergičke i nekolinergičke neurone koji se nalaze u stijenci bronha [95, 96, 97].

NO nastaje od L-arginina u endotelu, a reakciju pospješuje endotelna sintaza dušikovog oksida (NOS) i kofaktor tetrahidrobiopterin. Identificirane su tri takve izoforme i nazivaju se tip I ili neuronska stanična NOS (nNOS), tip II ili inducibilna NOS

(iNOS) i tip III ili endotelna stanična NOS (eNOS) [98, 99]. Sve tri izoforme pospješuju adukciju gvanidinskog dušika aminokiseline arginina na molekule kisika. nNOS i eNOS sintetiziraju manju količinu NO-a, a sinteza je praćena promjenama u koncentraciji kalcija u stanici. iNOS pokazuje ekspresiju u epitelu dišnih puteva zdravih osoba kao i onih koji boluju od astme. iNOS također može generirati velike količine NO kada je transkripcijski pojačan upalnim citokinima kao što su IL-4, IL-13, TNF- α , interferon γ (INF- γ) i interleukin 1-beta (IL-1 β) [100].

Imunohistokemijskim metodama i DNA hibridizacijom nNOS je lociran u epitelu dišnih puteva i vjerojatno u submukoznim živcima, iNOS u epitelnim stanicama dišnih puteva, a eNOS u endotelu krvnih žila [101, 102, 103]. Opažanje da iNOS induciraju upalni citokini, a inhibiraju glukokortikoidi pokazuje da je aktivnost iNOS-a unutar epitelne stanice dišnih puteva razlog povišenog NO koji se susreće kod astme. Eozinofilna upala u dišnim putevima stimulira epitelne stanice na proizvodnju NO što FeNO čini potencijalno korisnim biomarkerom za praćenje upale dišnih puteva kod astme. Točna uloga NO u astmi nije do kraja jasna i vjerojatno je višestruka. Istraživanja su pokazala da izdahnuti zrak osoba s astmom sadrži više razine dušikovog oksida (NO) nego izdahnuti zrak zdravih osoba nepušača [104, 105]. Kod upalnih plućnih bolesti vrijednosti dušikovog oksida u izdahu je odraz eozinofilne upale te se stoga koristi u procjeni učinka liječenja glukokortikoidima.

Američko torakalno društvo i Europsko respiratorno društvo utvrdili su standardizirane metode za mjerenje izdahnutog NO. Vrijednosti FeNO manje od 25 ppb u odraslih isključuju eozinofilnu upalu dišnih puteva, dok vrijednost FeNO viši od 50 ppb kod odraslih ukazuje na eozinofilnu upalu dišnih puteva i potrebu glukokortikoidne terapije. Rezultate između 25 ppb do 50 ppb treba tumačiti u skladu s kliničkom slikom.

Na vrijednosti FeNO u različitoj mjeri utječu čimbenici kao što su dob, spol, visina, prisutnost atopije i pušenja cigareta [106, 107]. Istraživanja pokazuju da je vrijednosti FeNO minimalno povišena kod stabilnog KOPB-a dok se kod težih oblika bolesti ili egzacerbacija mogu izmjeriti više vrijednosti. Kod nepušača s KOPB-om mjerenje FeNO može biti korisno u utvrđivanju prisutnosti reverzibilne opstrukcije dišnih puteva i određivanju odgovora na glukokortikoidnu terapiju [108, 109, 110, 111]. Niske razine FeNO zabilježene su kod aktivnih pušača te bolesnika s cističnom fibrozom, plućnom hipertenzijom, hipotermijom, primarnom cilijarnom diskinezijom i bronhopulmonalnom displazijom, dok su povišene vrijednosti zabilježene kod atopije, neastmatskog

eozinofilnog bronhitisa, egzacerbacija KOPB-a, bronhiektazija i virusnih infekcija gornjih dišnih puteva.

1.5 Interleukin 13

IL-13 je ključni citokin u astmi, alergijama, fibrozi i drugim eozinofilnim poremećajima [106, 107]. Interleukin 13, citokin s različitim funkcijama u imunološkom sustavu, identificiran je 1989. godine, a ima strukturne i funkcionalne sličnosti s interleukinom 4 (IL-4). IL-13 djeluje kao glasnik koji je uključen u procese imunološkog sustava, posebno u poticanje alergijskih reakcija [112].

IL-13 ima ulogu u regulaciji imunoglobulina, upali, odgovoru na infekciju parazitima, fibrogenezi i alergijskim reakcijama. Također se može osloboditi kao preforma iz bazofila, mastocita ili eozinofila, procesom u kojem IgE igra važnu ulogu. IL-13 se veže na receptor IL-13R α 1, koji zatim regrutira IL-4R α na kompleks receptora tipa 2. Bilo kakva blokada prijenosa signala IL-13 stoga je moguća ili sprječavanjem vezanja na IL-13R α 1 receptor ili IL-4R α receptor [113, 114, 115, 116].

IL-13 je glavni medijator za pokretanje napada astme [113]. Zajedno s IL-4 ključni je medijator upale dišnih puteva uzrokovane Th2 stanicama [117]. IL-13 potiče bronhijalnu hiperaktivnost, potiče proizvodnju sluzi, sintezu IgE i preoblikovanje dišnih puteva, a može doprinijeti i progresiji emfizema putem oštećenja tkiva posredovanog eozinofilima [117, 118].

Istraživanja su pokazala da eozinofilni IL-13 indukcijom matriks metaloproteinaze 12 dovodi do alveolarne destrukcije i na taj način sudjeluje u razvoju emfizema kod bolesnika s eozinofilnim KOPB-om [118]. Klinički dokazi podupiru učinkovitost inhibicije IL-4/IL-13 puta u smanjenju egzacerbacija i kod astme i kod KOPB-a [119, 120]. Na staničnoj razini, IL-13 je medijator humoralnog imunološkog odgovora (proizvodnja antitijela od strane B stanica). U tom procesu ga proizvode Th2 pomoćničke stanice nakon čega stimulira diferencijaciju B limfocita [121]. IL-13 također inhibira aktivaciju makrofaga i inducira matriks metaloproteinaze, npr. u respiratornom traktu i gingivalnim fibroblastima [113, 122, 123].

IL-13 djeluje kao pleiotropni citokin. S jedne strane, povećana ekspresija IL-13 može

izazvati proinflamatorne učinke, dok s druge strane funkcionira kao medijator humoralnog imunološkog odgovora, proizvode ga Th2 pomoćničke stanice i stimulira diferencijaciju B limfocita [124]. Pokazuje sposobnost antagoniziranja Th1-pokrenutih proinflamatornih imunoloških odgovora i smanjenja sinteze različitih proinflamatornih citokina, uključujući IL1, IL6, IL10, IL12 i TNF-alfa, putem supresije NF-kappa-B. IL-13 nije ograničen samo na hematopoetske stanice, već djeluje i na nehematopoetske stanice poput endotelnih stanica inducirajući protein adhezije vaskularnih stanica 1/VCAM1, koji je ključan u regrutiranju eozinofila. Njegovi biološki učinci posredovani su receptorima koji čine lanac IL-4R i lanac IL-13RA1, aktivirajući JAK1 i TYK2 , što u konačnici dovodi do aktivacije STAT6. Osim IL-13RA1, drugi receptor, IL-13RA2, ima visoki afinitet za IL-13. IL-13 izravno reagira s IL-13RA2, što dodatno ilustrira složenost njegovih regulatornih mehanizama. Dakle, IL-13 stimulira širok raspon urođenih i adaptivnih imunoloških stanica te nehematopoetskih stanica da koordiniraju različite funkcije, uključujući imunološku regulaciju, proizvodnju antitijela i fibrozu [113, 125].

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

2.1 Glavni cilj

Glavni cilj je stražiti vrijednost frakcije izdahnutog dušikovog oksida i IL-13 u serumu kao dijagnostičkih i terapijskih biomarkera u bolesnika s kroničnom opstrukcijskom bolesti pluća i različitim fenotipovima preklapanja astme i kronične opstrukcijske bolesti pluća

2.2 Specifični ciljevi

1. Usporediti koncentraciju izdahnutog dušikovog oksida i serumskog IL-13 u ACO bolesnika u odnosu na bolesnike s KOPB-om
2. Odrediti odnos koncentracije izdahnutog dušikovog oksida i serumskog IL-13 s težinom bolesti i/ili progresijom (plućna funkcija, zdravstveno stanje i broj pogoršanja tijekom protekle godine) u svih skupina ispitanika
3. U odnosu na vrijednosti FeNO i IL-13 te upalne biljege (imunoglobulin E, eozinofili u krvi i/ili sputumu) u bolesnika s ACO-om definirati različite fenotipove

2.3 Hipoteze istraživanja

1. Koncentracije izdahnutog dušikovog oksida i serumskog IL-13 imaju ulogu u dijagnostici i razlikovanju bolesnika s različitim fenotipovima preklapanja astme i KOPB-a i bolesnika s KOPB-om
2. Koncentracije izdahnutog dušikovog oksida i serumskog IL-13 pozitivno koreliraju s Th2 upalnim biljezima u bolesnika s fenotipom upale dišnih putova koji će imati koristi od liječenja ICS-om
3. Koncentracija izdahnutog dušikovog oksida pozitivno korelira s težinom bolesti u KOPB bolesnika s eozinofilijom

3. ISPITANICI I METODE

3.1 Ispitanici

Istraživanje je provedeno prilikom redovitih ambulantnih pregleda bolesnika s KOPB-om i ACO-om na Zavodu za plućne bolesti Kliničkog bolničkog centra Rijeka i Specijalnoj bolnici za plućne bolesti, Zagreb. Od ukupno 215 uključenih ispitanika, 126 su oboljeli od KOPB-a, a 89 ispitanika su bolesnici s preklapanjem astme i KOPB-a. Svi uključeni ispitanici su stariji od 18 godina. Uključeni su bolesnici s dijagnosticiranim KOPB-om prema GOLD preporukama (*engl. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) - bolesnici s trajnim respiratornim smetnjama poput dispneje, kašlja i pojačanog stvaranja sputuma i spirometrijskog nalaza omjera forsiranog izdahnutog volumena u prvoj sekundi (FEV1) i forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC) < 70%. Zatim bolesnici s dijagnosticiranim ACO-om što prema GOLD/GINA podrazumijeva dijagnosticiran KOPB prema navedenim kriterijima uz:

1. pozitivan postbronhodilatacijski test (BDT) (povećanje FEV1>12% ili >200ml nakon inhalacije kratkotrajnog beta-2 agonista u spirometrijskom nalazu) ili
2. dijagnosticiranu astmu prije 40. godine života i/ili
3. broj eozinofila u krvi >300 st/ul.

Iz ispitivanja su isključeni bolesnici s akutnom respiracijskom infekcijom unazad dva tjedna, bolesnici s prethodno dijagnosticiranom malignom bolesti, astmom, alergijskim rinitisom, cističnom fibrozom, bronhiektazijama, nekontroliranom sistemskom bolešću i psihičkim bolestima zbog moguće nesuradnje. Svi ispitanici su usmenim i pisanim putem bili upoznati s postupcima koji su korišteni u ovom istraživanju nakog čega su potpisali suglasnost za sudjelovanje. U istraživanje su uključeni ranije dijagnosticirani i liječeni bolesnici u trenutku stabilne bolesti. Bolesnici su uključivani u istraživanje metodom slučajnog odabira, odnosno redoslijedom kako su bili naručeni na redoviti pregled u Ambulantu za opstrukcijske bolesti pluća u periodu trajanja istraživanja odnosno do uključanja potrebnog broja ispitanika. Ispitanici su ispunili odgovarajući CAT upitnik, te modificiranu skalu dispneje radi procjene subjektivnih tegoba te dali podatke o broju egzacerbacija unazad 12 mjeseci, podatke o kroničnoj

bronhodilatacijskoj i protuupalnoj terapiji i podatke o pušačkim godinama. Izmjerena im je visina i težina na osnovu čega je izračunat indeks tjelesne mase - ITM. Ispitanici su potom pristupili izvođenju funkcionalnih testova kako bi se procijenila plućna funkcija i to spirometrije i bronhodilatacijskog testa salbutamolom, FeNO testa i difuzijskog kapaciteta za ugljični monoksid. Ispitanici s KOPB-om su podijeljeni prema težini bolesti u 4 skupine (GOLD A-D, Tablica 1) s obzirom na nalaz plućne funkcije, rizik od akutnih pogoršanja te prisutnost simptoma koji se određuju ispunjavanjem standardiziranih upitnika – CAT test (Tablica 2) i mMRC skala (Tablica 3), a skladu s GOLD smjernicama:

GOLD 1 (blagi) - $FEV_1/FVC < 70\%$; $FEV_1 \geq 80\%$, nizak rizik

GOLD 2 (umjereni) – $FEV_1/FVC < 70\%$; $50\% \leq FEV_1 < 80\%$, nizak rizik

GOLD 3 (teški) - $FEV_1/FVC < 70\%$; $30\% \leq FEV_1 < 50\%$, visoki rizik

GOLD 4 (vrlo teški) - $FEV_1/FVC < 70\%$; $FEV_1 < 30\%$, visoki rizik

Broj egzacerbacija godišnje: nizak rizik ≤ 1 godišnje, visok rizik ≥ 2 godišnje.

Malo simptoma: mMRC 0-1 ili CAT < 10 , puno simptoma mMRC ≥ 2 ili CAT ≥ 10

Ispitanici skupine C i D su potom grupirani u zajedničku skupinu E.

Tablica 1. Podjela oboljelih ovisno o prisustvu simptoma, spirometriji i riziku od egzacerbacija

	Karakteristike	GOLD skupina	Broj egzacerbacija godišnje	mMRC	CAT
A	Nizak rizik malo simptoma	GOLD 1-2	≤ 1	0-1	< 10
B	Nizak rizik puno simptoma	GOLD 1-2	≤ 1	≥ 2	≥ 10
C	Visok rizik malo simptoma	GOLD 3-4	≥ 2	0-1	< 10
D	Visok rizik puno simptoma	GOLD 3-4	≥ 2	≥ 2	≥ 10

Ispitanici s ACO-om su podijeljeni u tri skupine:

1. KOPB s pozitivnim BDT
2. KOPB s dijagnosticiranom astmom prije 40. godine života
3. KOPB s eozinofilima u krvi >300 st/ul

Potom je ispitanicima uzet uzorak venske krvi za određivanje vrijednosti IL-13, broja eozinofila i neutrofila, C-reaktivnog proteina, ukupnog IgE i specifičnog IgE na kućnu prašinu ili grinje iz kućne prašine.

3.2 Metode istraživanja

3.2.1 Testovi procjene plućne funkcije

FeNO test je standardizirana neinvazivna pretraga kojom mjerimo koncentraciju frakcioniranog dušikovog oksida u izdahnutom zraku. Bronhalni FeNO testovi imaju standardne postavke koje iznose 50 ml/s protoka zraka i izdah trajanja 10 sekundi. Volumen uzorka za mjerenje iznosi 200 ml, a prikuplja se u zadnje 4 sekunde izdaha. Prilikom udaha primjenjuje se tlak između 4 i 10 cm H₂O, a prilikom izdaha tlak između 5 i 20 cm H₂O. Rezultati testa je koncentracija NO izražena u ppb (*engl. parts per billion*), a određuje se iz 1-2 izdaha. Vrijednost FENO testa manja od 25 ppb označava se kao uredan nalaz u odraslih osoba. Sat vremena prije izvođenja testa ne smije se ništa jesti niti piti, pušiti i imati teže fizičke napore. Testiranje je provedeno na aparatu HypAir FeNO (Medisoft, Sorrines, Belgium).

Spirometrija je neinvazivna metoda mjerenja funkcije pluća tj. plućnih kapaciteta i volumena te protoka zraka. Rezultati spirometrije se uspoređuju s očekivanim referentnim i individualnim vrijednostima koji se određuju na osnovu spola, dobi, visine i tjelesne težine. Određuju se sljedeći parametri: FVC - forsirani vitalni kapacitet, FEV₁ - forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi, PEF - najveći ekspiracijski protok, MEF₂₅ - forsirani ekspiracijski protok pri 25% FVC-a, MEF_{50%} - forsirani ekspiracijski protok pri 50% FVC-a, MEF_{75%} - forsirani ekspiracijski protok pri 75% FVC-a, FEV₁/FVC — Tiffeneau-ov indeks.

Potom je učinjen i bronhodilatacijski test inhaliranjem 4 udaha salbutamola i

ponovnim spirometrijskim mjerenjem nakon 20 min po inhaliranju. Mjerenja su izvedena na spirometru proizvođača SensorMedics (PFT System, VMAX229, CRCA 2000, Front, Italy) u skladu s preporukama Europskog respiratornog društva [126].

Difuzijski kapacitet pluća (DLCO) je standardna neinvazivna metoda mjerenja, a određena je količinom ugljikovog monoksida (CO) koja prolazi kroz alveokapilarnu membranu tijekom 1 minute pri razlici tlakova od 1 kPa. Na vrijednost DLCO utječe nekoliko čimbenika kao što su krvni volumen u kapilarama alveola, difuzijski kapacitet alveolarne membrane i brzina vezanja ugljikovog monoksida s oksihemoglobinom. Testiranje se izvodi metodom jednog udaha, a u skladu s preporukama Europskog respiratornog društva na spirometru proizvođača SensorMedics (PFT System, VMAX229, CRCA 2000, Front, Italy).

CAT test je upitnik koji služi za određivanje djelovanja KOPB-a na mentalno i tjelesno zdravlje i funkcioniranje bolesnika u svakodnevnom životu (Tablica 2). Radi se o standardiziranom upitniku koji ispunjava ispitanik tako da svaku izjavu ocjenjuje s 0-5 gdje je 0 bez simptoma, a 5 najteži stupanj. Maksimalni broj bodova je 40. Zbroj bodova > 10 govori u prilog intenzivnih simptoma. Svaka vrijednost iznad 20 ukazuje na značajan utjecaj bolesti na svakodnevno funkcioniranje bolesnika.

Tablica 2. CAT test (0= nema simptome, 1= simptomi blagog stupnja, 2= umjerenog stupnja, 3= srednje teškog stupnja, 4= teškog stupnja, 5= najtežeg stupnja)

Ne kašljem nikada	0 1 2 3 4 5	Kašljem stalno
Nemam sekreta u dišnim putevima	0 1 2 3 4 5	Dišni putevi su mi u potpunosti ispunjeni sekretom
Nemam osjećaj stezanja u prsnom košu	0 1 2 3 4 5	Imam osjećaj jakog stezanja u prsnom košu
Obavljam kućanske aktivnosti bez ograničenja	0 1 2 3 4 5	U obavljanju kućanskih poslova vrlo sam ograničen/a
Izlazim iz kuće s povjerenjem unatoč svojoj plućnoj bolesti	0 1 2 3 4 5	Uopće nisam siguran kad izlazim iz kuće zbog svoje plućne bolesti
Spavam dobro	0 1 2 3 4 5	Ne spavam dobro zbog svoje plućne bolesti
Osjećam da imam puno energije	0 1 2 3 4 5	Osjećam da uopće nemam energije
Nemam nedostatak zraka kad se penjem uz brdo ili po stepenicama	0 1 2 3 4 5	Osjećam jaki nedostatak zraka kada se penjem uz brdo ili po stepenicama

mMRC je standardizirani test kojim se određuje stupanj otežanog disanja. Ponuđeno je 5 odgovora na pitanje o stupnju dispneje koju pacijent osjeća prilikom tjelesne aktivnosti. Ispitanik označuje tvrdnju koja odgovara njegovim smetnjama. Intenzitet dispneje mjeren s 2 i više stupnjeva govori u prilog intenzivnih simptoma (Tablica 3).

Tablica 3. Modificirana skala dispneje (mMRC)

Stupanj	Simptomi
0	Nedostaje mi zraka samo kod napornih tjelesnih aktivnosti
1	Nedostaje mi zraka pri brzom hodu po ravnom ili po manjoj uzbrdici
2	Hodam sporije od vršnjaka zbog otežanog disanja ili odmaram zbog otežanog disanja kada hodam određenom brzinom po ravnom
3	Osjećem otežano disanje i stajem nakon 100 m hoda ili nakon nekoliko minuta hodanja
4	Osjećam nedostatak zraka u velikoj mjeri i zbog toga ne izlazim iz kuće, odnosno ostajem bez zraka prilikom odijevanja ili svlačenja

3.2.2 Laboratorijska mjerenja

Iz krvi su određene vrijednosti eozinofila i neutrofila metodom protočne citometrije na hematološkom analizatoru ADVIA 2120, C-reaktivni protein imunoturbidimetrijskom metodom na biokemijskom analizatoru Olympus AU640. Serumska koncentracija ukupnog i specifičnog imunoglobulina E određen je standardiziranom fluoroimunokemijskom metodom UniCAP (proizvođač opreme i reagensa Thermo Fischer, Uppsala, Švedska).

Interleukin 13 određen je ELISA metodom (BioVendor — Laboratorni medicina, Brno, Republika Češka) iz uzoraka seruma ispitanika. Bunarići na mikrotitarskoj pločici obloženi su monoklonskim protutijelima usmjerenim na ljudski IL-13. IL-13 iz uzorka seruma ispitanika veže se za protutijela u bunariću. Sekundarno protutijelo obilježeno biotinom veže se za drugi epitop na molekuli IL-13 imobiliziranoj u bunariću. Dodatkom streptavidina vezanog s peroksidazom, streptavidin se veže za biotin na sekundarnom

protutijelu. U zadnjem se koraku dodaje supstrat za peroksidazu koja pretvara supstrat u obojeni produkt čija se koncentracija mjeri spektrofotometrijski na valnoj duljini od 450 nm. Intenzitet obojenja proporcionalan je koncentraciji IL-13 u uzorku, a koncentracija se očitava iz krivulje dobivene mjerenjem serije standardnih otopina poznate koncentracije IL-13. Mjerni raspon metode je 1,6 – 100 pg/ml s granicom detekcije 0,7 pg/ml. Analitička nepreciznost metode (CV) dostupna od proizvođača iznosi 6,0%.

3.3 Statistička obrada podataka

Statistička analiza je učinjena u statističkom programu Statistica v.12 (StatSoft, Inc.Tulsa, OK, SAD) te MedCalc v.20 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgija). Za prikaz kategorijskih varijabli te njihovu usporedbu među skupinama korišten je broj i postotak (%) te Hi-kvadrat test. Za prikaz kontinuiranih varijabli te usporedbu među skupinama korišteni su interkvartilni raspon (IQR) i medijan te Mann-Whitney u-test jer raspodjela većine varijabli ne slijedi normalnu raspodjelu (testirana Kolmogorov-Smirnov testom). Povezanost varijabli utvrđena je Spearmanovim testom rang korelacije. Povezanost pojedinih varijabli (kontinuiranih i kategorijskih) s ACO utvrđena je logističkom regresijskom analizom. Kako bi se utvrdili endotipovi ACO provedena je faktorska analiza upalnih parametara. Također su upalni parametri uspoređeni među skupinama različitih fenotipova ACO i KOPB-a Kruskal-Wallis testom i Hi-kvadrat testom. Za sve provedene analize uzet je $p < 0,05$ kao statistički značajan.

4. REZULTATI

U ovom istraživanju određena je vrijednost frakcije izdahnutog dušikovog oksida (FeNO) i interleukina 13 (IL-13) u pacijenata s KOPB-om i uspoređena s vrijednostima istih markera u bolesnika s preklapanjem astme i KOPB-a.

Uključeno je ukupno 215 ispitanika u istraživanje. Od ukupnog broja ispitanika 126 ispitanika su oboljeli od KOPB-a, a 89 ispitanika imaju preklapanje astme i KOPB-a. Analizirajući dob ispitanika utvrdili smo da ne postoji statistički značajna razlika između ispitanika u skupini s KOPB-om i ispitanika s preklapanjem astme i KOPB-a.

Isto tako nije utvrđena statistički značajna razlika u spolu između ove dvije skupine ispitanika. Rezultati su prikazani u Tablici 4.

Tablica 4. Prikaz podataka o spolu ispitanika u skupini s KOPB-om i ispitanika u skupini s preklapanjem astme i KOPB-a (M=muški, Ž=ženski uz rezultat Hi-kvadrat korelacijskog testa usporedbe)

Spol	KOPB	Astma/KOPB	Hi-kvadrat
M	61 (48,4%)	39 (43,8%)	p=0,507
Ž	65 (51,6%)	50 (56,2%)	

Nadalje, sve ispitanike smo s obzirom na pušenje podijelili u tri skupine.

Rezultati ovog istraživanja su pokazali da ne postoji statistički značajna razlika u podacima o pušenju između ispitanika u skupini s KOPB-om i ispitanika s preklapanjem astme i KOPB-a. Rezultati su prikazani u Tablici 5.

Tablica 5. Prikaz podataka o pušenju ispitanika u skupini s KOPB-om i ispitanika u skupini s preklapanjem astme i KOPB-a uz rezultat Hi-kvadrat korelacijskog testa usporedbe

Pušenje	KOPB	Astma/KOPB	Hi-kvadrat
nepušač	9 (7,1%)	14 (15,7%)	p=0,123
bivši pušač	66 (52,4%)	40 (44,9%)	
aktivni pušač	51 (40,5%)	35 (39,3%)	

Nadalje, podaci su pokazali da u skupini pacijenata s KOPB-om nije bilo ispitanika kojima je astma dijagnosticirana prije 40. godine života.

Rezultati ovog istraživanja su pokazali da postoji statistički značajna razlika u podacima o astmi prije 40. godine života između ispitanika u skupini s KOPB-om i ispitanika s preklapanjem astme i KOPB-a. Rezultati su prikazani u Tablici 6.

Tablica 6. Prikaz podataka o astmii prije 40. godine života u skupini s KOPB-om i skupini s preklapanjem astme i KOPB-a uz rezultat Hi-kvadrat korelacijskog testa usporedbe

Astma prije 40 godine života	KOPB	Astma/KOPB	Hi-kvadrat
NE	126 (100%)	69 (77,5%)	p<0,001
DA	0	20 (22,5%)	

Nadalje, podaci su pokazali da u skupini pacijenta s KOPB-om nije bilo ispitanika s pozitivnim eozinofilima u sputumu.

Rezultati ovog istraživanja su pokazali da postoji statistički značajna razlika u podacima o prisutnosti eozinofila u sputumu između ispitanika u skupini s KOPB-om i ispitanika s preklapanjem astme i KOPB-a. Rezultati su prikazani u Tablici 7.

Tablica 7. Prikaz podataka o eozinofilima u sputumu u skupini s KOPB-om i skupini s preklapanjem astme i KOPB-a uz rezultat Hi-kvadrat korelacijskog testa usporedbe

Eozinofili u sputumu	KOPB	Astma/KOPB	Hi-kvadrat
NE	126 (100%)	52 (58,4%)	p<0,001
DA	0	37 (41,6%)	

U obje ispitivane skupine određen je specifični imunoglobulin E na grinje i kućnu prašinu te su prema nalazu svi ispitanici podijeljeni u 4 skupine.

Rezultati ovog istraživanja su pokazali da ne postoji statistički značajna razlika u specifičnim imunoglobulinima E za kućnu prašinu i grinje između ispitanika u skupini s KOPB-om i ispitanika s preklapanjem astme i KOPB-a.

Rezultati su prikazani u Tablici 8.

Tablica 8. Prikaz podataka o specifičnom imunoglobulinu E (IgE) u skupini s KOPB-om i skupini s preklapanjem astme i KOPB-a uz rezultat Hi-kvadrat korelacijskog testa usporedbe

Specifični IgE	KOPB	Astma/KOPB	Hi-kvadrat test
Negativan	115 (91,3%)	74 (83,1%)	p=0,087
Kućna prašina	3 (2,4%)	1 (1,1%)	
Grinje	6 (4,8%)	7 (7,8%)	
Kućna prašina i grinje	2 (1,6%)	7 (7,8%)	

Nadalje, rezultati ovog istraživanja su pokazali da postoji značajna statistička razlika u rezultatu bronhodilatacijskog testa između ispitanika u skupini s KOPB-om i ispitanika s preklapanjem astme i KOPB-a. Rezultati su prikazani u Tablici 9.

Tablica 9. Prikaz podataka o rezultatu bronhodilatacijskog testa u skupini s KOPB-om i skupini s preklapanjem astme i KOPB-a uz rezultat Hi-kvadrat korelacijskog testa usporedbe

Bronhodilatacijski test	KOPB	Astma/KOPB	HI-kvadrat
Negativan	116 (92,1%)	55 (61,8%)	p<0,001
Pozitivan	10 (27,8%)	34 (38,2%)	

U istraživanju su izmjerena i ostala kontinuirana obilježja te su uspoređene vrijednosti između skupine ispitanika s KOPB-om i skupine s ispitanicima s preklapanjem astme i KOPB-a.

Rezultati su pokazali da nema statistički značajne razlike u u vrijednosti C reaktivnog proteina, rezultata upitnika o kontroli simptoma astme, vrijednosti interleukina 13, rezultata skale dispneje, broja neutrofila u krvi i vrijednosti ukupnog imunoglobulina E.

Rezultati ovog istraživanja su pokazali da postoji značajna statistička razlika između ovih skupina u indeksu tjelesne mase, difuzijskog kapaciteta za ugljikov monoksid, broja eozinofila u krvi, vrijednosti frakcije izdahnutog dušikovog oksida, vrijednost forsiranog izdahnutog volumena u prvoj sekundi, omjera forsiranog izdahnutog volumena i forsiranog vitalnog kapaciteta, forsiranog vitalnog kapaciteta, transfer koeficijenta za ugljikov monoksid i pušačkim godinama. U skupini ispitanika s KOPB-om zabilježene su više vrijednosti C reaktivnog proteina, više je izražena dispneja, veći broj neutrofila u krvi i više pušačkih godina, dok je u skupini s preklapanjem

astme i KOPB-a zabilježen viši ukupni broj eozinofila u krvi, više vrijednosti frakcije izdahnutog dušikovog oksida, interleukina 13 i ukupnog imunoglobulina E. Rezultati su prikazani u Tablici 10.

Tablica 10. Mann-Whitney test usporedbe kontinuiranih obilježja u skupni s KOPB-om i skupini s preklapanjem astme i KOPB-a (ITM=indeks tjelesne težine, CAT=upitnik o kontroli simptoma, CRP=C reaktivni protein, DLCO=difuzija za ugljikov monoksid, FeNO=frakcija izdahnutog dušikovog oksida, FEV1=forsirani izdahnuti volumen u prvoj sekundi, FEV1/FVC=omjer forsiranog izdahnutog volumena u prvoj sekundi i forsiranog vitalnog kapaciteta, FEV50=forsirani izdahnuti volumen pri 50% FVC-a, IL-13=interleukin 13, KCO=transfer koeficijent za ugljikov monoksid, mMRC=skala dispneje, IgE=imunoglobulin E)

	KOPB			Astma/KOPB			Sig.
	N	Aritmetička sredina	Medijan, raspon	N	Aritmetička sredina	Medijan, raspon	
ITM (kg/m ²)	126	26,34	25,94 14,3-47,05	89	28,25	27,6 18,22-45,7	0,005
CAT	126	18,19	19 1-34	89	16,74	18 1-32	0,181
CRP (mg/L)	126	8,26	2,7 0,1-141,7	89	5,64	2,8 0,1-34,5	0,822
DLCO (%)	126	55	49,5 12-114	89	72,18	71 20-139	<0,001
dob	126	70,54	69,5 48-88	89	69,35	70 42-92	0,459
Eozinofili (stanica/μL)	126	141,27	135 0-360	89	247,30	180 0-1170	<0,001
FeNO (ppb)	126	21,34	18 4-86	89	33,23	21 3-363	0,019
FEV1 (%)	126	52,64	46 17-114	89	68,80	71 18-158	<0,001
FEV1/FVC (%)	126	43,87	43,5 21-77	89	52,32	54 23-72	<0,001

FEV1 (L)	126	1.28	1,02 0,3-3,26	89	1,67	1,51 0,5-4,12	<0,001
FEV50 (%)	126	17,33	12 3-120	89	2,21	25 5-74	<0,001
FVC (%)	126	92,63	89 31-173	89	102,33	102 86-185	0,014
IL-13 (pg/ml)	126	14.3	0,1 0-862,8	89	198,87	0,5 0- 12198,5	0,167
KCO (%)	126	63,73	61 11-139	89	75,48	75 25-130	<0,001
mMRC	126	1,97	2 0-4	89	1,62	2 0-4	0,055
Neutrofili (stanica/ μ L)	126	6030,8	5265 1180-16370	89	5387,87	4760 1700-13280	0,058
Pušačke godine	126	44,6	40,5 0-120	89	31,04	30 0-120	<0,001
ukupni IgE (kIU/L)	126	190,59	52,5 2-3450	89	217,86	63 2-1607	0,278

Ispitanici iz skupine s KOPB-om su na osnovu izmjerenih parametara podijeljeni u 3 skupine A-E. Rezultati su prikazani u Tablici 11.

Tablica 11. Prikaz podataka o raspodjeli u GOLD skupine ispitanika u skupini s KOPB-om (GOLD=Globalna inicijativa za KOPB)

KOPB	GOLD A	GOLD B	GOLD E
	28 (22,2%)	57 (45,2%)	41 (32,5%)

Na osnovu rezultata spirometrije ispitanici iz skupine s KOPB-om i skupine s preklapanjem astme i KOPB-a podijeljeni su u četiri grupe prema težini bolesti.

Rezultati ovog istraživanja su pokazali da postoji značajna statistička razlika u grupiranju ispitanika po težini bolesti između ispitanika u skupini s KOPB-om i

ispitanika s preklapanjem astme i KOPB-a ($p < 0,0005$, Hi-kvadrat test). Rezultati su prikazani u Tablici 12.

Tablica 12. Prikaz podataka o GOLD 1-4 raspodjeli u skupini s KOPB-om i skupini s preklapanjem astme i KOPB-a uz rezultat Hi-kvadrat korelacijskog testa usporedbe

	KOPB	Astma/KOPB	Hi-kvadrat
GOLD 1	21 (16,6%)	32 (35,95%)	p<0,001
GOLD 2	28 (22,2%)	23 (25,84%)	
GOLD 3	50 (39,6%)	29 (32,58%)	
GOLD 4	27 (21,42%)	5 (5,61%)	

Dalje smo analizirali rezultate o liječenju ispitanika u skupini s KOPB-om i ispitanika u skupini s preklapanjem astme i KOPB-a.

U skupini ispitanika s KOPB-om nije bilo ispitanika koji su liječeni samo inhalacijskim kortikosteroidom.

Rezultati su pokazali da nije bilo statistički značajne razlike u primjeni inhalacijskih kortikosteroida kao jedinog lijeka između skupine s KOPB-om i skupine s preklapanjem astme i KOPB-a. Rezultati su prikazani u Tablici 13.

Tablica 13. Prikaz podataka o terapiji inhalacijskim kortikosteroidima (ICS) u skupini s KOPB-om i skupini s preklapanjem astme i KOPB-a uz rezultat Hi-kvadrat korelacijskog testa usporedbe

ICS	KOPB	Astma/KOPB	Hi-kvadrat
NE	126 (100%)	81 (92,9%)	p=0,154
DA	0	8 (7,1%)	

Zatim je provedena analiza upotrebe dugodjelujućih beta2 agonista u liječenju ispitanika s KOPB-om i preklapanjem astme i KOPB-a.

Rezultati su pokazali da nije bilo statistički značajne razlike u primjeni dugodjelujućih beta2 agonista kao jedinog lijeka između skupine s KOPB-om i skupine s preklapanjem astme i KOPB-a. Rezultati su prikazani u Tablici 14.

Tablica 14. Prikaz podataka o terapiji LABA u skupini s KOPB-om i skupini s preklapanjem astme i KOPB-a (LABA=dugodjelujući beta2 agonisti) uz rezultat Hi-kvadrat korelacijskog testa usporedbe

LABA	KOPB	Astma/KOPB	Hi-kvadrat
NE	123 (97,6%)	89 (100%)	p=0,144
DA	3 (2,4%)	0	

U obje skupine ispitanika analizirana je primjena dugodjelujućih antagonistata muskarinskih receptora.

Rezultati su pokazali da nije bilo statistički značajne razlike u primjeni dugodjelujućih antagonistata muskarinskih receptora kao jedinog lijeka između skupine s KOPB-om i skupine s preklapanjem astme i KOPB-a. Rezultati su prikazani u Tablici 15.

Tablica 15. Prikaz podataka o terapiji dugodjelujućim antagonistima muskarinskih receptora (LAMA) u skupini s KOPB-om i skupini s preklapanjem astme i KOPB-a uz rezultat Hi-kvadrat korelacijskog testa usporedbe

LAMA	KOPB	Astma/KOPB	Hi-kvadrat
NE	105 (83,3%)	63 (70,8%)	p=0,029
DA	21 (16,7%)	26 (29,2%)	

Nadalje je analizirano liječeno fiksnom kombinacijom inhalacijskog kortikosteroida i dugodjelujućeg beta2 agonista.

Rezultati su pokazali da postoji značajna statistička razlika u primjeni fiksne kombinacije inhalacijskog kortikosteroida i dugodjelujućeg beta2 agonista između skupine s KOPB-om i skupine s preklapanjem astme i KOPB-a. Rezultati su prikazani u Tablici 16.

Tablica 16. Prikaz podataka o terapiji ICS/LABA u skupini s KOPB-om i skupini s preklapanjem astme i KOPB-a (ICS=inhalacijski kortikosteroidi, LABA=dugodjelujući beta2 agonisti) uz rezultat Hi-kvadrat korelacijskog testa usporedbe

ICS/LABA	KOPB	Astma/KOPB	Hi-kvadrat
NE	110 (87,2%)	37 (41,5%)	p<0,001
DA	16 (12,7%)	52 (58,4%)	

Analizirano je liječenje fiksnom kombinacijom dugodjelujućeg antagonista muskarinskih receptora i dugodjelujućeg beta2 agonista u obje skupine ispitanika.

Rezultati su pokazali da ne postoji značajna statistička razlika u primjeni fiksne kombinacije dugodjelujućeg antagonista muskarinskih receptora i dugodjelujućeg beta2 agonista između skupine s KOPB-om i skupine s preklapanjem astme i KOPB-a. Rezultati su prikazani u Tablici 17.

Tablica 17. Prikaz podataka o terapiji LAMA/LABA u skupini s KOPB-om i skupini s preklapanjem astme i KOPB-a (LAMA=dugodjelujući antagonisti muskarinskih receptora, LABA=dugodjelujući beta2 agonisti) uz rezultat Hi-kvadrat korelacijskog testa usporedbe

LAMA/LABA	KOPB	Astma/KOPB	Hi-kvadrat
NE	105 (83,3%)	78 (87,6%)	p<0,383
DA	21 (16,7%)	11 (12,4%)	

Nadalje se analizirala primjena fiksne kombinacije inhalacijskog kortikosteroida, dugodjelujućeg antagonista muskarinskih receptora i dugodjelujućeg beta2 agonista u liječenju ispitanika s KOPB-om i preklapanjem astme i KOPB-a.

Rezultati su pokazali da postoji značajna statistička razlika u primjeni fiksne kombinacije inhalacijskog kortikosteroida, dugodjelujućeg antagoniste muskarinskih receptora i dugodjelujućeg beta2 agonista između skupine s KOPB-om i skupine s preklapanjem astme i KOPB-a. Rezultati su prikazani u Tablici 18.

Tablica 18. Prikaz podataka o kombiniranoj terapiji inhalacijski kortikosteroid (ICS)/dugodjelujući antagonisti muskarinskih receptora (LAMA)/dugodjelujući beta2 agonisti (LABA) u skupini s KOPB-om i skupini s preklapanjem astme i KOPB-a uz rezultat Hi-kvadrat korelacijskog testa usporedbe

ICS/LAMA/LABA	KOPB	Astma/KOPB	Hi-kvadrat
NE	76 (60,3%)	77 (86,5%)	p<0,001
DA	50 (39,7%)	12 (13,5%)	

Rezultati istraživanja su pokazali da je u skupini ispitanika s KOPB-om nije bilo ispitanika koji su liječeni montelukastom.

Na osnovu rezultata istraživanja utvrđeno je da postoji značajna statistička razlika u primjeni montelukasta između skupine s KOPB-om i skupine s preklapanjem astme i KOPB-a. Rezultati su prikazani u Tablici 19.

Tablica 19. Prikaz podataka o terapiji montelukastom u skupini s KOPB-om i skupini s preklapanjem astme i KOPB-a uz rezultat Hi-kvadrat korelacijskog testa usporedbe

montelukast	KOPB	Astma/KOPB	Hi-kvadrat
NE	126 (100%)	72 (80,9%)	p<0,001
DA	0	17 (19,1%)	

Potom je analiziran a primjena teofilina u liječenju ispitanika u obje skupine.

Rezultati su pokazali da postoji značajna statistička razlika u primjeni teofilina između skupine s KOPB-om i skupine s preklapanjem astme i KOPB-a. Rezultati su prikazani u Tablici 20.

Tablica 20. Prikaz podataka o terapiji teofilinom u skupini s KOPB-om i skupini s preklapanjem astme i KOPB-a uz rezultat Hi-kvadrat korelacijskog testa usporedbe

teofilin	KOPB	Astma/KOPB	Hi-kvadrat
NE	107 (84,9%)	84 (94,4%)	p<0,031
DA	19 (15,1%)	5 (5,6%)	

Dalje smo analizirali rezultate primjene kisika u liječenju ispitanika iz obje skupine.

Rezultati su pokazali da postoji značajna statistička razlika u primjeni kisika između skupine s KOPB-om i skupine s preklapanjem astme i KOPB-a. Rezultati su prikazani u Tablici 21.

Tablica 21. Prikaz podataka o terapiji kisikom u skupini s KOPB-om i skupini s preklapanjem astme i KOPB-a

kisik	KOPB	Astma/KOPB	Hi-kvadrat
NE	91 (72,2%)	80 (89,9%)	p<0,001
DA	35 (27,8%)	9 (10,1%)	

4.1. Korelacija ispitivanih obilježja kod svih ispitanika

U istraživanju smo analizirali korelaciju ispitivanih obilježja u cijelom uzorku ispitanika.

Rezultati su pokazali da nije bilo značajnije korelacije interleukina 13 i ukupnog imunoglobulina E s parametrima plućne funkcije (FEV1, omjer FEV1/FVC, FVC, DLCO, KCO). Isto tako nije utvrđena značajna statistička povezanost između vrijednosti FeNO, bronhodilatacijskog testa i broja eozinofila s parametrima plućne funkcije.

Nadalje, utvrđena je statistički značajna slaba negativna korelacija broja egzacerbacija bolesti i rezultata upitnika o kontroli simptoma astme s parametrima plućne funkcije, potom slaba do umjerena negativna povezanost skale dispneje i plućne funkcije. Rezultati su pokazali statistički značajnu dobru negativnu povezanost GOLD stupnja težine bolesti i parametara plućne funkcije u cijelom uzorku ispitanika. Rezultati su prikazani u Tablici 22.

Tablica 22. Korelacija izmjerenih varijabli (Spearmanova korelacija) u ukupnom uzorku ispitanika. Boje označavaju jačinu i smjer koeficijenta korelacije (r), u rasponu od jako pozitivne (crvena) do nepostojeće korelacije (zelena) i jako negativne (plava). Označeni su koeficijenti korelacije (r) s odgovarajućim p vrijednostima i veličinom uzorka (n). (ITM=indeks tjelesne težine, CAT=upitnik o kontroli simptoma, DLCO=difuzija za ugljikov monoksid, FeNO=frakcija izdahnutog dušikovog oksida, FEV1=forsirani izdahnuti volumen u prvoj sekundi, FEV1/FVC=omjer forsiranog izdahnutog volumena u prvoj sekundi i forsiranog vitalnog kapaciteta, IL-13=interleukin 13, KCO=transfer koeficijent za ugljikov monoksid, mMRC=skala dispneje, IgE=imunoglobulin E, GOLD=Globalna inicijativa za KOPB)

FEV1 (%)	0,898 p<0,001 n=215	1			
DLCO (%)	0,673 p<0,001 n=215	0,711 p<0,001 n=215	1		
FEV1/FVC	0,874	0,826	0,624	1	

(%)	p<0,001 n=215	p<0,001 n=215	p<0,001 n=215			
KCO (%)	0,511 p<0,001 n=215	0,494 p<0,001 n=215	0,851 p<0,001 n=215	0,539 p<0,001 n=215	1	
FVC (%)	0,561 p<0,001 n=215	0,776 p<0,001 n=215	0,486 p<0,001 n=215	0,338 p<0,001 n=215	0,209 p=0,002 n=215	1
BDT	0,253 p=0,002 n=215	0,222 p=0,001 n=215	0,173 p=0,011 n=215	0,206 p=0,002 n=215	0,189 p=0,005 n=215	0,149 p=0,029 n=215
FeNO	0,146 p=0,033 n=215	0,104 p=0,127 n=215	0,166 p=0,015 n=215	0,126 p=0,065 n=215	0,2 p=0,003 n=215	0,047 p=0,495 n=215
ukupni IgE	0,129 p=0,058 n=215	0,102 p=0,135 n=215	0,143 p=0,037 n=215	0,124 p=0,069 n=215	0,135 p=0,048 n=215	0,007 p=0,917 n=215
IL-13	0,044 p=0,519 n=215	0,054 p=0,433 n=215	0,08 p=0,244 n=215	0,063 p=0,357 n=215	0,028 p=0,679 n=215	0,023 p=0,737 n=215
Eoz	0,114 p=0,095 n=215	0,052 p=0,449 n=215	0,14 p=0,040 n=215	0,023 p=0,730 n=215	0,171 p=0,012 n=215	0,043 p=0,532 n=215
CAT	-0,35 p<0,001 n=215	-0,35 p<0,001 n=215	-0,36 p<0,001 n=215	-0,26 p<0,001 n=215	-0,269 p=0,001 n=215	-0,384 p<0,001 n=215
Egz	-0,341 p<0,001 n=215	-0,365 p<0,001 n=215	-0,334 p<0,001 n=215	-0,269 p=0,001 n=215	-0,243 p=0,001 n=215	-0,291 p<0,001 n=215
mMRC	-0,464 p<0,001 n=214	-0,545 p<0,001 n=214	-0,559 p<0,001 n=214	-0,416 p<0,001 n=214	-0,457 p<0,001 n=214	-0,463 p<0,001 n=214
GOLD (1-4)	-0,881 p<0,001 n=215	-0,934 p<0,001 n=215	-0,676 p<0,001 n=215	-0,812 p<0,001 n=215	-0,506 p<0,001 n=215	-0,678 p<0,001 n=215
	FEV50 (%)	FEV1 (%)	DLCO (%)	FEV1/FVC (%)	KCO (%)	FVC (%)

Nadalje, rezultati su pokazali značajnu umjereno pozitivnu korelaciju između težine dispneje mjerene skalom dispneje i vrijednosti upitnika o kontroli simptoma astme, zatim slabo pozitivnu povezanost težine dispneje mjerene skalom dispneje i broja egzacerbacija.

Rezultati su pokazali da je težina bolesti prema GOLD smjernicama statistički značajno slabo pozitivno povezana s vrijednosti upitnika o kontroli simptoma astme, dok je slabo negativno povezana s ukupnim IgE. Isto tako stupanj težine bolesti je statistički značajno umjereno pozitivno povezan s težinom dispneje mjerene skalom dispneje.

Nije utvrđena značajna statistička korelacija za ostala praćena obilježja u svih ispitanika. Rezultati su prikazani u Tablici 23.

Tablica 23. Korelacija izmjerenih varijabli (Spearmanova korelacija) u ukupnom uzorku ispitanika. Boje označavaju jačinu i smjer koeficijenta korelacije (r), u rasponu od jako pozitivne (crvena) do nepostojeće korelacije (zelena) i jako negativne (plava). Označeni su koeficijenti korelacije (r) s odgovarajućim p vrijednostima i veličinom uzorka (n). (BDT= bronhodilatacijski test, CAT=upitnik o kontroli simptoma, FeNO=frakcija izdahnutog dušikovog oksida, IL-13=interleukin 13, mMRC=skala dispneje, IgE=imunoglobulin E, eoz=eozinofili, Egz=egzacerbacije, GOLD=Globalna inicijativa za KOPB)

BDT	1						
FeNO	0,055 p=0,426 n=215	1					
ukupni IgE	0,06 p=0,370 n=215	0,117 p=0,086 n=215	1				
IL-13	0,063 p=0,358 n=215	0,043 p=0,527 n=215	0,171 p=0,012 n=215	1			
Eoz	0,032 p=0,928 n=215	0,163 p=0,017 n=215	0,149 p=0,028 n=215	0,105 p=0,124 n=215	1		
CAT	-0,008	-0,137	-0,05	0,038	-0,32	1	

	p=0,905 n=215	p=0,044 n=215	p=0,462 n=215	p=0,578 n=215	p=0,136 n=215			
Egz	-0,117 p=0,086 n=215	-0,043 p=0,527 n=215	-0,082 p=0,233 n=215	0,048 p=0,488 n=215	-0,218 p=0,100 n=215	0,35 p<0,001 n=215	1	
mMRC	-0,022 p=0,750 n=214	-0,074 p=0,279 n=214	-0,116 p=0,080 n=214	0,032 p=0,639 n=214	-0,124 p=0,071 n=214	0,654 p<0,001 n=214	0,409 p<0,001 n=214	1
GOLD (1-4)	-0,206 p=0,002 n=215	-0,111 p=0,106 n=215	-0,49 p=0,014 n=215	-0,053 p=0,442 n=215	0,49 p=0,474 n=215	0,452 p<0,001 n=215	0,357 p<0,001 n=215	0,52 p<0,001 n=214
	BDT	FeNO	Ukupni IgE	IL-13	Eoz	CAT	Egz	mMRC

4.2. Korelacija ispitivanih obilježja kod KOPB-a

Dalje smo analizirali korelaciju ispitivanih obilježja u skupini ispitanika s KOPB-om.

Rezultati su pokazali slabu pozitivnu korelaciju ITM-a s parametrima plućne funkcije (FEV1/FVC, DLCO, KCO) i brojem eozinofila u krvi.

Rezultati su pokazali da broj neutrofila u krvi slabo negativno kolerira s FEV1 i FVC, a učestalost egzacerbacija slabo negativno korelira s parametrima plućne funkcije. Nadalje je utvrđena slabo negativna korelacija rezultata CAT testa u odnosu na plućnu funkciju, te umjereno negativna povezanost vrijednost skale dispneje i težine bolesti prema GOLD skali s parametrima plućne funkcije.

Za ostala obilježja nije utvrđena korelacija u skupini ispitanika s KOPB-om u odnosu na parametre plućne funkcije i ITM. Rezultati su prikazani u Tablici 24.

Tablica 24. Korelacija izmjerenih varijabli (Spearmanova korelacija) u skupini pacijenata s KOPB-om. Boje označavaju jačinu i smjer koeficijenta korelacije (r), u rasponu od jako pozitivne (crvena) do nepostojeće korelacije (zelena) i jako negativne (plava). Označeni su koeficijenti korelacije (r) s odgovarajućim p vrijednostima i veličinom uzorka (n). (ITM=indeks tjelesne težine, DLCO=difuzija za ugljikov monoksid, FeNO=frakcija izdahnutog dušikovog oksida, FEV1=forsirani izdahnuti volumen u prvoj sekundi, FVC=forsirani vitalni kapacitet, FEV1/FVC=omjer forsiranog izdahnutog volumena u prvoj sekundi i forsiranog vitalnog kapaciteta, IL-13=interleukin 13, KCO=transfer koeficijent za ugljikov monoksid, IgE=imunoglobulin E, CRP=C reaktivni protein, p/y= pušačke godine, CAT=upitnik o kontroli simptoma, mMRC=skala dispneje, GOLD=Globalna inicijativa za KOPB)

DLCO (%)	0,749 p<0,001 n=126	1				
FEV1/FVC (%)	0,799 p<0,001 n=126	0,652 p<0,001 n=126	1			
FEV1 (L)	0,846 p<0,001 n=126	0,711 p<0,001 n=126	0,665 p<0,001 n=126	1		
KCO (%)	0,571 p<0,001 n=126	0,858 p<0,001 n=126	0,619 p<0,001 n=126	0,549 p<0,001 n=126	1	
FVC	0,76	0,524	0,267	0,638	0,268	

(%)	p<0,001	p<0,001	p=0,003	p<0,001	p=0,002	1	
	n=126	n=126	n=126	n=126	n=126		
ITM	0,239 p=0,007 n=126	0,381 p<0,001 n=126	0,286 p=0,001 n=126	0,279 p=0,002 n=126	0,483 p<0,001 n=126	0,073 p=0,416 n=126	1
ukupni IgE	0,168 p=0,060 n=126	0,194 p=0,020 n=126	0,237 p=0,008 n=126	0,21 p=0,018 n=126	0,196 p=0,028 n=126	-0,007 p=0,941 n=126	0,208 p=0,010 n=126
Eoz	0,027 p=0,766 n=126	0,179 p=0,045 n=126	-0,068 p=0,452 n=126	0,153 p=0,086 n=126	0,215 p=0,016 n=126	0,109 p=0,226 n=126	0,338 p=0,001 n=126
IL-13	0,047 p=0,604 n=126	0,049 p=0,587 n=126	0,017 p=0,852 n=126	-0,034 p=0,700 n=126	0,025 p=0,785 n=126	0,058 p=0,522 n=126	0,02 p=0,826 n=126
CRP	-0,042 p=0,642 n=126	0,016 p=0,855 n=126	0,018 p=0,837 n=126	-0,123 p=0,171 n=126	0,053 p=0,556 n=126	-0,077 p=0,393 n=126	0,047 p=0,600 n=126
dob	0,088 p=0,327 n=126	-0,085 p=0,347 n=126	-0,089 p=0,322 n=126	-0,09 p=0,315 n=126	-0,135 p=0,131 n=126	0,188 p=0,035 n=126	-0,098 p=0,277 n=126
FeNO	0,075 p=0,405 n=126	0,108 p=0,230 n=126	0,125 p=0,164 n=126	0,061 p=0,498 n=126	0,137 p=0,125 n=126	-0,008 p=0,933 n=126	0,138 p=0,123 n=126
pušenje	0,088 p=0,325 n=126	0,026 p=0,772 n=126	0,125 p=0,165 n=126	0,054 p=0,547 n=126	-0,047 p=0,600 n=126	-0,025 p=0,782 n=126	-0,247 p=0,005 n=126
p/y	-0,265 p=0,003 n=126	-0,208 p=0,010 n=126	-0,198 p=0,026 n=126	-0,164 p=0,067 n=126	-0,195 p=0,028 n=126	-0,24 p=0,007 n=126	-0,163 p=0,068 n=126
Neu	-0,316 p<0,001 n=126	-0,226 p=0,011 n=126	-0,206 p=0,021 n=126	-0,366 p<0,001 n=126	-0,147 p=0,101 n=126	-0,281 p=0,001 n=126	0,009 p=0,918 n=126
Egz	-0,357 p<0,001 n=126	-0,382 p<0,001 n=126	-0,275 p=0,002 n=126	-0,422 p<0,001 n=126	-0,378 p<0,001 n=126	-0,28 p=0,002 n=126	-0,173 p=0,053 n=126
CAT	-0,491 p<0,001 n=126	-0,443 p<0,001 n=126	-0,422 p<0,001 n=126	-0,495 p<0,001 n=126	-0,368 p<0,001 n=126	-0,35 p=0,001 n=126	-0,207 p=0,011 n=126
mMRC	-0,564 p<0,001 n=126	-0,609 p<0,001 n=126	-0,475 p<0,001 n=126	-0,559 p<0,001 n=126	-0,57 p<0,001 n=126	-0,421 p<0,001 n=126	-0,227 p=0,011 n=126
GOLD (1-4)	-0,934 p<0,001 n=126	-0,737 p<0,001 n=126	-0,786 p<0,001 n=126	-0,852 p<0,001 n=126	-0,58 p<0,001 n=126	-0,659 p<0,001 n=126	-0,266 p=0,003 n=126
	FEV1 (%)	DLCO (%)	FEV1/FVC (%)	FEV1 (L)	KCO (%)	FVC (%)	ITM

Rezultati su pokazali slabu pozitivnu korelaciju dobi i vrijednosti interleukina 13.

Isto tako rezultati ukazuju na slabu negativnu korelaciju između pušenja i dobi ispitanika u skupini s KOPB-om. U ovoj skupini nije utvrđena korelacija između interleukina 13, broja eozinofila i vrijednosti frakcije izdahnutog dušikovog oksida. Rezultati su prikazani u Tablici 25.

Tablica 25. Korelacija izmjerenih varijabli (Spearmanova korelacija) u skupini pacijenata s KOPB-om. Boje označavaju jačinu i smjer koeficijenta korelacije (r), u rasponu od jako pozitivne (crvena) do nepostojeće korelacije (zelena) i jako negativne (plava). Označeni su koeficijenti korelacije (r) s odgovarajućim p vrijednostima i veličinom uzorka (n).

(FeNO=frakcija izdahnutog dušikovog oksida, IL-13=interleukin 13, IgE=imunoglobulin E, CRP=C reaktivni protein, p/y= pušačke godine

Eoz	0,148 p=0,098 n=126	1						
IL-13	0,145 p=0,105 n=126	-0,012 p=0,891 n=126	1					
CRP	0,058 p=0,522 n=126	-0,057 p=0,523 n=126	0,002 p=0,984 n=126	1				
dob	-0,096 p=0,283 n=126	-0,125 p=0,163 n=126	0,289 p=0,001 n=126	-0,09 p=0,319 n=126	1			
FeNO	0,014 p=0,878 n=126	0,044 p=0,626 n=126	0,011 p=0,901 n=126	0,088 p=0,328 n=126	0,132 p=0,141 n=126	1		
pušenje	0,022 p=0,805 n=126	0,012 p=0,890 n=126	-0,054 p=0,548 n=126	0,024 p=0,787 n=126	-0,27 p=0,002 n=126	-0,207 p=0,020 n=126	1	
p/y	-0,059 p=0,512 n=126	-0,009 p=0,920 n=126	0,014 p=0,877 n=126	0,004 p=0,961 n=126	0,004 p=0,962 n=126	0,05 p=0,581 n=126	0,361 p<0,001 n=126	1
	ukupni IgE	Eoz	IL-13	CRP	dob	FeNO	pušenje	p/y

Rezultati su pokazali statistički značajnu slabo pozitivnu korelaciju između broja neutrofila i broja egzacerbacija bolesti, te između simptoma procijenjenih CAT testom i broja neutrofila. Isto tako vrijednost CAT testa slabo pozitivno korelira s brojem egzacerbacija bolesti.

Nadalje su rezultati pokazali da skala dispneje slabo pozitivno korelira s brojem neutrofila i brojem egzacerbacija u skupini ispitanika s KOPB-om, te da ima statistički značajno dobru pozitivnu povezanost sa simptomima procijenjenih CAT testom.

Prema dobivenim rezultatima težina bolesti prema GOLD-u je statistički značajno dobro pozitivno povezana sa skalom dispneje i simptomima bolesti procijenjenih CAT upitnikom, a slabo pozitivno s brojem neutrofila i brojem egzacerbacija bolesti u skupini ispitanika s KOPB-om. Rezultati su prikazani u tablici 26.

Tablica 26. Korelacija izmjerenih varijabli (Spearmanova korelacija) u skupini pacijenata s KOPB-om. Boje označavaju jačinu i smjer koeficijenta korelacije (r), u rasponu od jako pozitivne (crvena) do nepostojeće korelacije (zelena) i jako negativne (plava). Označeni su koeficijenti korelacije (r) s odgovarajućim p vrijednostima i veličinom uzorka (n). (CAT=upitnik o kontroli simptoma, mMRC=skala dispneje, GOLD=Globalna inicijativa za KOPB)

Egz	0,309 p<0,001 n=126	1		
CAT	0,245 p=0,006 n=126	0,327 p<0,001 n=126	1	
mMRC	0,245 p=0,006 n=126	0,399 p<0,001 n=126	0,593 p<0,001 n=126	1
GOLD (1-4)	0,351 p=0,001 n=126	0,407 p<0,001 n=126	0,539 p<0,001 n=126	0,561 p<0,001 n=126
	Neu	Egz	CAT	mMRC

4.3. Korelacija ispitivanih obilježja kod preklapanja astme i KOPB-a

U skupini ispitanika s preklapanjem astme i kronične opstruktivske plućne bolesti analizirali smo korelaciju ispitivanih obilježja.

Rezultati su pokazali da vrijednosti ukupnog imunoglobulina E ne koreliraju značajno s parametrima plućne funkcije i težinom simptoma procijenjenih CAT testom. Težina simptoma procijenjena CAT testom slabo negativno korelira s parametrima plućne funkcije, dok je utvrđena dobra pozitivna povezanost sa skalom dispneje. Vrijednost skale dispneje slabo negativno korelira s parametrima plućne funkcije u skupini s preklapanjem astme i KOPB-a. Rezultati su prikazani u Tablici 27.

Tablica 27. Korelacija izmjerenih varijabli (Spearmanova korelacija) u skupini pacijenata s preklapanjem astme i KOPB-a. Boje označavaju jačinu i smjer koeficijenta korelacije (r), u rasponu od jako pozitivne (crvena) do nepostojeće korelacije (zelena) i jako negativne (plava). Označeni su koeficijenti korelacije (r) s odgovarajućim p vrijednostima i veličinom uzorka (n). (CAT=upitnik o kontroli simptoma, mMRC=skala dispneje, FEV1=forsirani izdahnuti volumen u prvoj sekundi, FEV1/FVC=omjer forsiranog izdahnutog volumena u prvoj sekundi i forsiranog vitalnog kapaciteta, FVC=forsirani vitalni kapacitet, DLCO=dufuzija za ugljikov monoksid, KCO=transfer koeficijent za ugljikov monoksid, IgE=imunoglobulin E, p/y=pušačke godine)

FEV1 (L)	1								
FEV1 (%)	0,849 p<0,001 n=89	1							
FEV1/FVC (%)	0,727 p<0,001 n=89	0,814 p<0,001 n=89	1						
DLCO (%)	0,594 p<0,001 n=89	0,538 p<0,001 n=89	0,456 p<0,001 n=89	1					
KCO	0,278	0,261	0,309	0,794					

(%)	p=0,008 n=89	p=0,014 n=89	p=0,003 n=89	p<0,001 n=89	1				
CAT	-0,256 p=0,015 n=89	-0,311 p=0,003 n=89	-0,033 p=0,758 n=89	-0,191 p=0,073 n=89	-0,046 p=0,670 n=89	1			
p/y	0,007 p=0,947 n=89	-0,089 p=0,407 n=89	-0,141 p=0,187 n=89	-0,125 p=0,243 n=89	-0,219 p=0,040 n=89	0,119 p=0,268 n=89	1		
FVC (%)	0,596 p<0,001 n=89	0,731 p<0,001 n=89	0,291 p=0,006 n=89	0,323 p=0,002 n=89	0,017 p=0,878 n=89	-0,426 p<0,001 n=89	0,003 p=0,979 n=89	1	
Ukupni IgE	0,092 p=0,394 n=89	-0,013 p=0,903 n=89	-0,088 p=0,412 n=89	0,013 p=0,906 n=89	0,021 p=0,843 n=89	0,009 p=0,933 n=89	0,133 p=0,215 n=89	0,016 p=0,883 n=89	1
mMRC	-0,408 p=0,001 n=88	-0,483 p<0,001 n=88	-0,246 p=0,021 n=88	-0,442 p<0,001 n=88	-0,223 p=0,037 n=88	0,743 p<0,001 n=88	0,068 p=0,529 n=88	-0,497 p<0,001 n=88	-0,021 p=0,846 n=88
	FEV1 (L)	FEV1 (%)	FEV1/FVC (%)	DLCO (%)	KCO (%)	CAT	p/y	FVC (%)	ukupni IgE

Rezultati istraživanja su pokazali da interleukin 13, broj eozinofila u krvi kao i vrijednost frakcije izdahnutog dušikovog oksida ne koreliraju s parametrima plućne funkcije i vrijednostima ukupnog imunoglobulina E u skupini ispitanika s preklapanjem astme i KOPB-a. Obilježje astme dijagnosticirane prije 40. godine života slabo pozitivno korelira s DLCO i KCO.

Isto tako rezultati su pokazali da broj egzacerbacija bolesti slabo negativno korelira s parametrima plućne funkcije, te slabo pozitivno korelira s težinom simptoma procijenjenih CAT testom i mMRC skalom dispneje. Vrijednost C reaktivnog proteina slabo negativno korelira s parametrima plućne funkcije i slabo pozitivno s CAT i mMRC, dok broj neutrofila u krvi slabo negativno korelira s FEV1. Analizom je utvrđena slaba negativna korelacija pušenja i KCO. Težina bolesti prema GOLD-u je umjereno negativno povezana s parametrima plućne funkcije, a slabo pozitivno s CAT testom i skalom dispneje. Rezultati su prikazani u Tablici 28.

Tablica 28. Korelacija izmjerenih varijabli (Spearmanova korelacija) u skupini pacijenata s preklapanjem astme i KOPB-a. Boje označavaju jačinu i smjer koeficijenta korelacije (r), u rasponu od jako pozitivne (crvena) do nepostojeće korelacije (zelena) i jako negativne (plava). Označeni su koeficijenti korelacije (r) s odgovarajućim p vrijednostima i veličinom uzorka (n). (IL13=interleukin 13, FeNO=frakcija izdahnutog dušikovog oksida, ITM= indeks tjelesne težine, CRP=C reaktivni protein, GOLD=Globalna inicijativa za KOPB)

IL-13	0,113 p=0,292 n=89	0,063 p=0,555 n=89	0,054 p=0,618 n=89	0,106 p=0,323 n=89	-0,014 p=0,894 n=89	-0,077 p=0,475 n=89	0,031 p=0,774 n=89	-0,048 p=0,658 n=89	0,168 p=0,115 n=89	-0,035 p=0,749 n=88	1
astma<40	0,169 p=0,130 n=89	0,043 p=0,689 n=89	-0,016 p=0,884 n=89	0,333 p=0,001 n=89	0,319 p=0,002 n=89	-0,152 p=0,156 n=89	-0,188 p=0,078 n=89	0,062 p=0,562 n=89	0,182 p=0,088 n=89	-0,215 p=0,044 n=88	0,032 p=0,768 n=89
Egz	-0,303 p=0,004 n=89	-0,315 p=0,003 n=89	-0,177 p=0,096 n=89	-0,214 p=0,044 n=89	0,016 p=0,880 n=89	0,369 p<0,001 n=89	-0,104 p=0,333 n=89	-0,259 p=0,014 n=89	0,048 p=0,656 n=89	0,408 p=0,001 n=88	0,111 p=0,302 n=89
Eoz	-0,07 p=0,517 n=89	-0,088 p=0,414 n=89	-0,063 p=0,558 n=89	-0,08 p=0,455 n=89	-0,003 p=0,975 n=89	-0,104 p=0,334 n=89	-0,022 p=0,835 n=89	-0,127 p=0,234 n=89	0,109 p=0,308 n=89	-0,028 p=0,799 n=88	0,181 p=0,089 n=89
FeNO	0,017 p=0,875 n=89	0,049 p=0,646 n=89	0,02 p=0,852 n=89	0,161 p=0,131 n=89	0,225 p=0,034 n=89	-0,075 p=0,485 n=89	-0,047 p=0,661 n=89	0,067 p=0,532 n=89	0,194 p=0,069 n=89	-0,128 p=0,236 n=88	0,057 p=0,597 n=89
ITM	-0,058 p=0,589 n=89	-0,163 p=0,127 n=89	-0,026 p=0,806 n=89	0,121 p=0,258 n=89	0,239 p=0,024 n=89	0,099 p=0,356 n=89	-0,243 p=0,022 n=89	-0,288 p=0,006 n=89	-0,052 p=0,629 n=89	0,059 p=0,586 n=88	0,023 p=0,828 n=89
CRP	-0,354 p<0,001 n=89	-0,406 p<0,001 n=89	-0,266 p=0,012 n=89	-0,219 p=0,040 n=89	-0,029 p=0,791 n=89	0,294 p=0,005 n=89	0,112 p=0,298 n=89	-0,391 p<0,001 n=89	-0,085 p=0,431 n=89	0,387 p<0,001 n=88	-0,072 p=0,504 n=89
Neu	-0,238 p=0,025 n=89	-0,296 p=0,005 n=89	-0,229 p=0,031 n=89	-0,22 p=0,039 n=89	-0,22 p=0,038 n=89	0,162 p=0,129 n=89	0,084 p=0,433 n=89	-0,241 p=0,023 n=89	0,011 p=0,919 n=89	0,361 p<0,001 n=88	-0,098 p=0,360 n=89
pušenje	0,081 p=0,452 n=89	-0,026 p=0,810 n=89	-0,144 p=0,178 n=89	-0,218 p=0,040 n=89	-0,348 p<0,001 n=89	0,027 p=0,805 n=89	0,552 p<0,001 n=89	0,162 p=0,130 n=89	0,166 p=0,119 n=89	0,005 p=0,963 n=88	-0,109 p=0,311 n=89
dob	-0,237 p=0,026 n=89	-0,023 p=0,828 n=89	-0,114 p=0,286 n=89	-0,14 p=0,191 n=89	-0,079 p=0,462 n=89	0,023 p=0,834 n=89	-0,04 p=0,710 n=89	0,064 p=0,550 n=89	-0,09 p=0,400 n=89	0,18 p=0,093 n=88	-0,066 p=0,539 n=89
GOLD (1-4)	-0,807 p<0,001 n=89	-0,921 p<0,001 n=89	-0,792 p<0,001 n=89	-0,485 p<0,001 n=89	-0,312 p=0,003 n=89	0,289 p=0,006 n=89	0,151 p=0,157 n=89	-0,634 p<0,001 n=89	-0,067 p=0,532 n=89	0,419 p<0,001 n=88	-0,039 p=0,716 n=89
	FEV1 (L)	FEV1 (%)	FEV1/FVC (%)	DLCO (%)	KCO (%)	CAT	p/y	FVC (%)	ukupni IgE	mMRC	IL-13

Nadalje, rezultati su pokazali da astma dijagnosticirana prije četrdesete godine života slabo pozitivno korelira s indeksom tj. težine, dok slabo negativno korelira s dobi ispitanika.

Broj egzacerbacija u ovom istraživanju slabo pozitivno korelira s CRP-om. Rezultati su pokazali da vrijednost FeNO testa slabo negativno korelira s brojem neutrofila u krvi i pušenjem. Vrijednost CRP-a slabo pozitivno korelira s brojem neutrofila u krvi kao i težinom bolesti prema GOLD-u. Rezultati su prikazani u Tablici 29.

Tablica 29. Korelacija izmjerenih varijabli (Spearmanova korelacija) u skupini pacijenata s preklapanjem astme i KOPB-a. Boje označavaju jačinu i smjer koeficijenta korelacije (r), u rasponu od jako pozitivne (crvena) do nepostojeće korelacije (zelena) i jako negativne (plava). Označeni su koeficijenti korelacije (r) s odgovarajućim p vrijednostima i veličinom uzorka (n). (IL13=interleukin 13, FeNO=frakcija izdahnutog dušikovog oksida, ITM= indeks tjelesne težine, CRP=C reaktivni protein, GOLD=Globalna inicijativa za KOPB)

astma<40	1							
Egz	-0,07 p=0,515 n=89	1						
Eoz	-0,028 p=0,792 n=89	-0,128 p=0,231 n=89	1					
FeNO	0,114 p=0,289 n=89	0,035 p=0,747 n=89	0,211 p=0,047 n=89	1				
ITM	0,289 p=0,006 n=89	-0,001 p=0,995 n=89	0,041 p=0,705 n=89	0,026 p=0,811 n=89	1			
CRP	-0,231 p=0,029 n=89	0,317 p=0,002 n=89	0,037 p=0,730 n=89	-0,006 p=0,953 n=89	0,076 p=0,481 n=89	1		
Neu	-0,08 p=0,458 n=89	0,186 p=0,081 n=89	-0,195 p=0,066 n=89	-0,316 p=0,003 n=89	0,015 p=0,888 n=89	0,288 p=0,006 n=89	1	
pušenje	0,022 p=0,836 n=89	-0,246 p=0,020 n=89	-0,03 p=0,781 n=89	-0,343 p=0,001 n=89	-0,315 p=0,003 n=89	-0,134 p=0,210 n=89	0,123 p=0,249 n=89	1

dob	-0,395 p=0,001 n=89	0,098 p=0,363 n=89	-0,117 p=0,275 n=89	0,087 p=0,418 n=89	-0,107 p=0,320 n=89	0,16 p=0,135 n=89	0,135 p=0,207 n=89	-0,288 p=0,006 n=89	1
GOLD (1-4)	-0,045 p=0,674 n=89	0,232 p=0,029 n=89	0,046 p=0,669 n=89	-0,015 p=0,886 n=89	0,139 p=0,194 n=89	0,384 p<0,001 n=89	0,282 p=0,008 n=89	0,08 p=0,453 n=89	0,057 p=0,594 n=89
	astma<40	Egz	Eoz	FeNO	ITM	CRP	Neu	pušenje	dob

4.4. Korelacija ispitivanih obilježja kod KOPB-a s brojem eozinofila >300 stanica/ μ L

U skupini ispitanika s KOPB-om i brojem eozinofila >300 stanica/ μ L analizirali smo korelaciju ispitivanih obilježja.

Rezultati su pokazali slabo pozitivnu korelaciju između vrijednosti FeNO i DLCO, te slabo negativnu povezanost FeNO i skale dispneje. Potom je utvrđena slabo pozitivna korelacija između broja eozinofila u krvi i pozitivnog bronhodilatacijskog testa, te vrijednosti interleukina 13 i FeNO.

U ovom istraživanju nije dokazana korelacija između vrijednosti ukupnog imunoglobulina E i praćenih obilježja (plućne funkcije, težine bolesti, upalnih markera, broja egzacerbacija) u skupini ispitanika s KOPB-om i brojem eozinofila >300 stanica/ μ L. Rezultati su pokazali negativnu povezanost težine simptoma izraženih CAT upitnikom i skalom dispneje i parametara plućne funkcije. Rezultati su prikazani u Tablici 30.

Tablica 30. Korelacija izmjerenih varijabli (Spearmanova korelacija) u skupini pacijenata s KOPB-om i eozinofilijom >300. Boje označavaju jačinu i smjer koeficijenta korelacije (r), u rasponu od jako pozitivne (crvena) do nepostojeće korelacije (zelena) i jako negativne (plava). Označeni su koeficijenti korelacije (r) s odgovarajućim p vrijednostima i veličinom uzorka (n). (IL13=interleukin 13, FeNO=frakcija izdahnutog dušikovog oksida, GOLD=Globalna inicijativa za KOPB, mMRC=skala dispneje, FEV1=forsirani izdahnuti volumen u prvoj sekundi, FEV1/FVC=omjer forsiranog izdahnutog volumena u prvoj sekundi i forsiranog vitalnog kapaciteta, DLCO=dufuzija za ugljikov monoksid, KCO=transfer koeficijent za ugljikov monoksid, IgE=imunoglobulin E, BDT=bronhodilatacijski test, CAT=upitnik o kontroli simptoma astme)

FEV1/FVC (%)	0,834 p<0,001 n=29	1											
DLCO (%)	0,684 p<0,001 n=29	0,521 p=0,004 n=29	1										
FVC (%)	0,768 p<0,001 n=29	0,361 p=0,055 n=29	0,528 p=0,003 n=29	1									
FeNO	0,258 p=0,176 n=29	0,162 p=0,401 n=29	0,433 p=0,019 n=29	0,26 p=0,173 n=29	1								
KCO (%)	0,306 p=0,106 n=29	0,277 p=0,146 n=29	0,749 p<0,001 n=29	0,099 p=0,610 n=29	0,295 p=0,120 n=29	1							
BDT	0,265 p=0,165 n=29	0,145 p=0,454 n=29	0,087 p=0,655 n=29	0,28 p=0,142 n=29	-0,034 p=0,862 n=29	0,048 p=0,804 n=29	1						
Eoz	0,185 p=0,337 n=29	0,227 p=0,236 n=29	0,107 p=0,582 n=29	0,017 p=0,931 n=29	0,092 p=0,634 n=29	0,056 p=0,773 n=29	0,368 p=0,050 n=29	1					
IL-13	-0,13 p=0,502 n=29	0 p=0,999 n=29	-0,083 p=0,670 n=29	-0,263 p=0,168 n=29	0,369 p=0,049 n=29	-0,065 p=0,739 n=29	-0,221 p=0,249 n=29	-0,197 p=0,306 n=29	1				
ukupni IgE	0,292 p=0,124 n=29	0,172 p=0,373 n=29	0,275 p=0,148 n=29	0,288 p=0,130 n=29	0,348 p=0,064 n=29	0,092 p=0,634 n=29	0,13 p=0,501 n=29	0,031 p=0,873 n=29	0,331 p=0,080 n=29	1			
CAT	-0,407 p=0,028 n=29	-0,114 p=0,555 n=29	-0,5 p=0,006 n=29	-0,392 p=0,035 n=29	-0,159 p=0,411 n=29	-0,33 p=0,080 n=29	0,145 p=0,454 n=29	0,234 p=0,221 n=29	-0,026 p=0,893 n=29	-0,289 p=0,129 n=29	1		
Egz	-0,309 p=0,103 n=29	-0,181 p=0,346 n=29	-0,293 p=0,122 n=29	-0,266 p=0,164 n=29	-0,103 p=0,596 n=29	-0,027 p=0,891 n=29	-0,224 p=0,242 n=29	-0,168 p=0,384 n=29	0,299 p=0,115 n=29	-0,313 p=0,099 n=29	0,182 p=0,345 n=29	1	
mMRC	-0,491 p=0,007 n=29	-0,171 p=0,375 n=29	-0,668 p=0,001 n=29	-0,536 p=0,003 n=29	-0,419 p=0,024 n=29	-0,431 p=0,020 n=29	0,102 p=0,600 n=29	0,108 p=0,579 n=29	0,017 p=0,931 n=29	-0,369 p=0,049 n=29	0,824 p<0,001 n=29	0,22 p=0,251 n=29	1
GOLD (1-4)	-0,915 p<0,001 n=29	-0,825 p<0,001 n=29	-0,55 p=0,002 n=29	-0,664 p=0,001 n=29	-0,091 p=0,639 n=29	-0,275 p=0,149 n=29	-0,236 p=0,217 n=29	-0,158 p=0,414 n=29	0,157 p=0,415 n=29	-0,317 p=0,094 n=29	0,352 p=0,061 n=29	0,226 p=0,239 n=29	0,36 p=0,055 n=29
	FEV1 (%)	FEV1/FVC (%)	DLCO (%)	FVC (%)	FeNO	KCO (%)	BDT	Eoz	IL-13	ukupni IgE	CAT	Egz	mMRC

4.5. Korelacija ispitivanih obilježja s preklapanjem astme i KOPB-a

U istraživanju smo analizirali povezanost ispitivanih obilježja s preklapanjem astme i KOPB-a metodom multivarijatne logističke regresije.

Rezultati su pokazali da nema statistički značajne povezanosti interleukina 13, frakcije izdahnutog dušikovog oksida i ukupnog imunoglobulina E s preklapanjem astme i KOPB-a. Isto tako analizom nije utvrđena statistički značajna povezanost dobi, indeksa tjelesne težine, C reaktivnog proteina, broja neutrofila i eozinofila u krvi te vrijednosti skale dispneje i ove bolesti.

Nadalje rezultati su pokazali da je muški spol značajno povezan s nižom učestalošću astme/KOPB-a pri čemu muškarci imaju 62% manju šansu za razvoj ove bolesti u odnosu na žene.

Isto tako je analiza pokazala da je svako povećanje vrijednosti DLCO statistički značajno povezano s blagim porastom šanse za pojavu astme/KOPB-a, dok je svako povećanje vrijednosti KCO statistički značajno povezano s blagim smanjenjem šanse za pojavu ove bolesti, odnosno niži KCO znači veću šansu za razvoj astme/KOPB-a.

Rezultati su pokazali da je pozitivan bronhodilatacijski test najsnažniji neovisni prediktor prisutnosti astme/KOPB-a pri čemu ispitanici s pozitivnim testom imaju statistički značajno veću šansu za bolest u usporedbi s ispitanicima s negativnim bronhodilatacijskim testom. Rezultati su prikazani u Tablici 31.

Tablica 31. Povezanost obilježja s preklapanjem astme i KOPB-a prikazanih multivarijantnom logističkom regresijskom analizom (statistička značajnos $p < 0.05$, OR=omjer šansi, ITM: indeks tjelesne težine, CRP=C reaktivni protein, IgE=imunoglobulin E, FENO=frakcija izdahnutog dušikovog oksida, DLCO=difuzijski kapacitet za ugljikov monoksid, KCO=koeficijent prijenosa ugljikovog monoksida, mMRC=skala dispneje)

Variable	Koeficijent	Standradna pogreška	p-vrijednost	OR	95% interval pouzdanosti
Dob (godine)	0,0073835	0,0238782	0,756	1,01	0,96-1,06
Spol (muški)	-0,97961	0,46385	0,035	0,38	0,15-0,93
ITM (kg/m ²)	0,016913	0,043039	0,694	1,02	0,94-1,11
CRP (mg/L)	-0,014537	0,025343	0,566	0,99	0,94-1,036
Neutrofili u krvi (stanice/μL)	0,000033876	0,0001007	0,736	1,00	0,99-1,00
Eozinofili u krvi (stanice/μL)	0,0042856	0,002332	0,066	1,00	0,99-1,01
Eozinofili u sputumu (prisutni)	23,181118	6322,15461	0,997	1,17 x 10 ⁻⁶	-
Ukupni IgE (kIU/L)	0,00033132	0,00043649	0,448	1,00	0,99-1,00
Interleukin-13 (pg/ml)	0,001276	0,0012637	0,313	1,00	0,99-1,00
FeNO (ppb)	0,016517	0,010378	0,1115	1,02	0,99-1,04
DLCO (%)	0,061369	0,018344	0,001	1,06	1,03-1,10
KCO (%)	0,041758	0,019225	0,030	0,96	0,92-0,99
Bronhodilatacijski test (+)	2,6837	0,53691	<0,001	14,64	5,11-41,93
mMRC	0,083014	0,22258	0,709	1,09	0,70-1,69

4.6. Usporedba ispitivanih obilježja između fenotipova preklapanja astme i KOPB-a

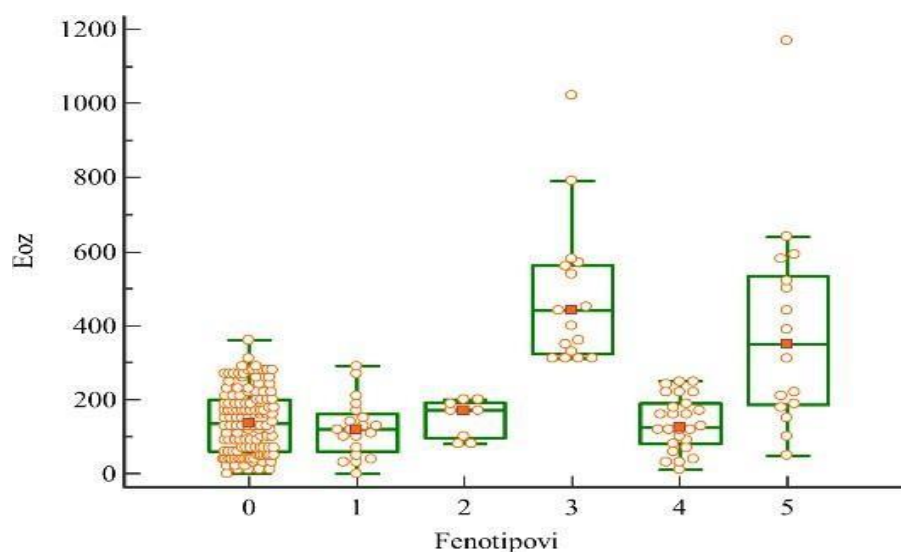
U istraživanju smo dalje analizirali korelaciju ispitivanih obilježja u skupini ispitanika s KOPB-om i skupinama različitih fenotipova preklapanja astme i KOPB-a.

Skupinu ispitanika s preklapanjem astme i KOPB-a podijelili smo u pet različitih podskupina (fenotipova). Rezultati su prikazani u Tablici 32.

Tablica 32. Podaci o podjeli prema fenotipskim obilježjima skupine ispitanika s preklapanjem astme i KOPB-a (n=broj)

Fenotipovi	n
Astma/KOPB/pozitivan bronhodilatacijski test	20
Astma <40. godine života/KOPB	9
Astma/KOPB/eozinofili u krvi >300 stanica/ μ L	17
Astma/KOPB/bez fenotipskih obilježja	26
Astma/KOPB/ >1 fenotipsko obilježje	17

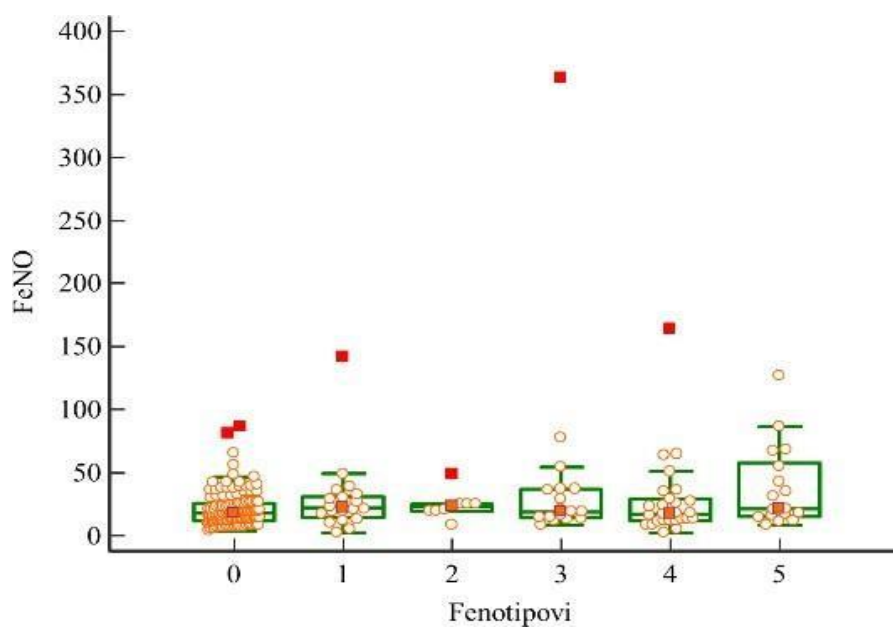
Rezultati su pokazali statistički značajnu povezanost između broja eozinofila i skupine s preklapanjem astme i KOPB-a, naročito skupina 3 i 5. Rezultati su prikazani na Slici 2.



Slika 2. Grafički prikaz podataka o eozinofilima u skupini s KOPB-om i ispitanika u skupinama s različitim fenotipovima preklapanja astme i KOPB-a (Eoz= eozinofili, O=KOPB, 1= astma /KOPB / +bronhodilatacijski test, 2=astma <40. godine/KOPB, 3=astma/KOPB/eozinofili >300, 4=astma/KOPB/bez fenotipskih karakteristika, 5=astma/KOPB/>1 fenotipske karakteristike), Kruskal-Wallis test $p < 0,001$

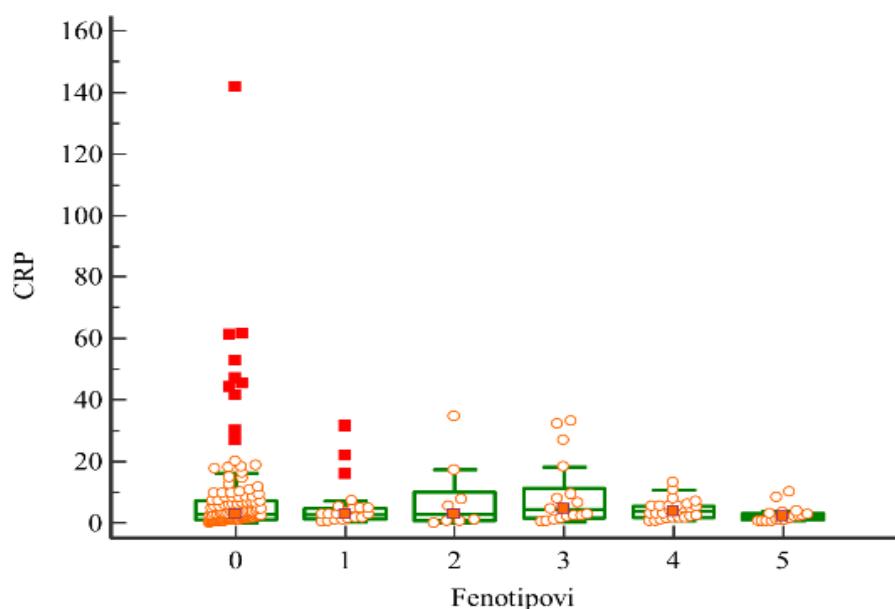
Nadalje, rezultati nisu pokazali statistički značajnu povezanost frakcije izdahnutog dušikovog oksida i različitih fenotipova preklapanja astme i KOPB-a.

Rezultati su prikazani na Slici 3.



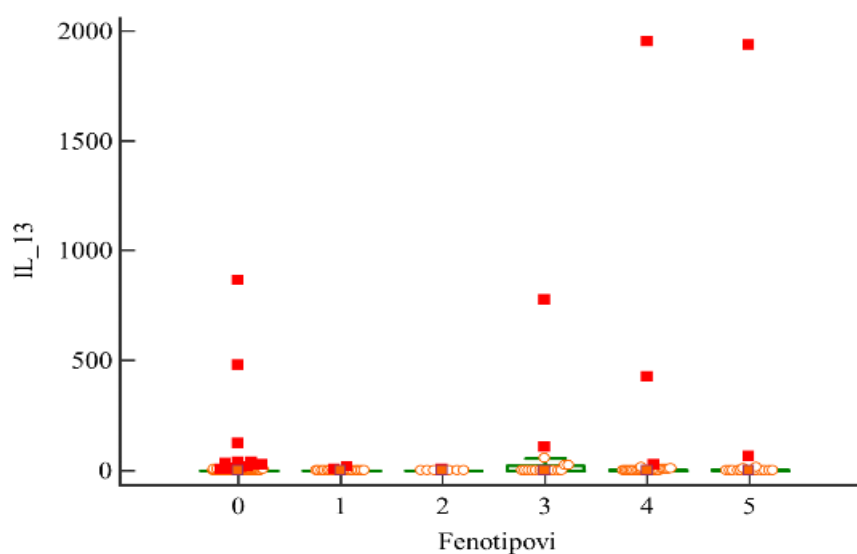
Slika 3. Grafički prikaz podataka o frakciji izdahnutog dušikovog oksida (FeNO) u skupini s KOPB-om i ispitanika u skupinama s različitim fenotipovima preklapanja astme i KOPB-a (0=KOPB, 1 = astma / KOPB /+bronhodilatacijski test, 2=astma <40.godine/KOPB, 3=astma/KOPB/eozinofili >300, 4=astma/KOPB/bez fenotipskih karakteristika, 5=astma/KOPB/>1 fenotipske karakteristike); Kruskal-Wallis test $p=0,138$

Rezultati istraživanja nisu pokazali statistički značajnu povezanost C reaktivnog proteina i različitih fenotipova preklapanja astme i KOPB-a. Rezultati su prikazani na Slici 4.



Slika 4. Grafički prikaz podataka o C reaktivnog proteina (CRP) u skupini s KOPB-om i ispitanika u skupinama s različitim fenotipovima preklapanja astme i KOPB-a (O = KOPB, 1= astma / KOPB/ +bronhodilatacijski test, 2 = astma <40. godine / KOPB, 3 = astma / KOPB / eozinofili >300, 4=astma/KOPB/bez fenotipskih karakteristika, 5=astma/KOPB/>1 fenotipske karakteristike); Kruskal-Wallis test $p=0,356$

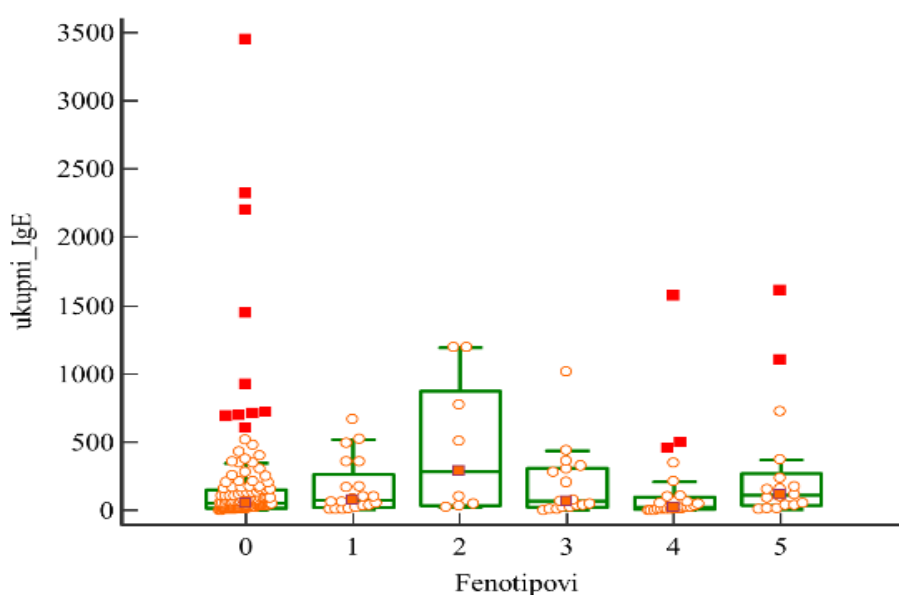
Dalje smo istraživali povezanost interleukina 13 s različitim fenotipovima ACO-a. Rezultati istraživanja nisu pokazali statistički značajnu povezanost interleukina 13 i različitih fenotipova preklapanja astme i KOPB-a. Rezultati su prikazani na Slici 5.



Slika 5. Grafički prikaz podataka o interleukinu 13 (IL-13) u skupini s KOPB-om i ispitanika u skupinama s različitim fenotipovima preklapanja astme i KOPB-a (O=KOPB, 1 = astma /

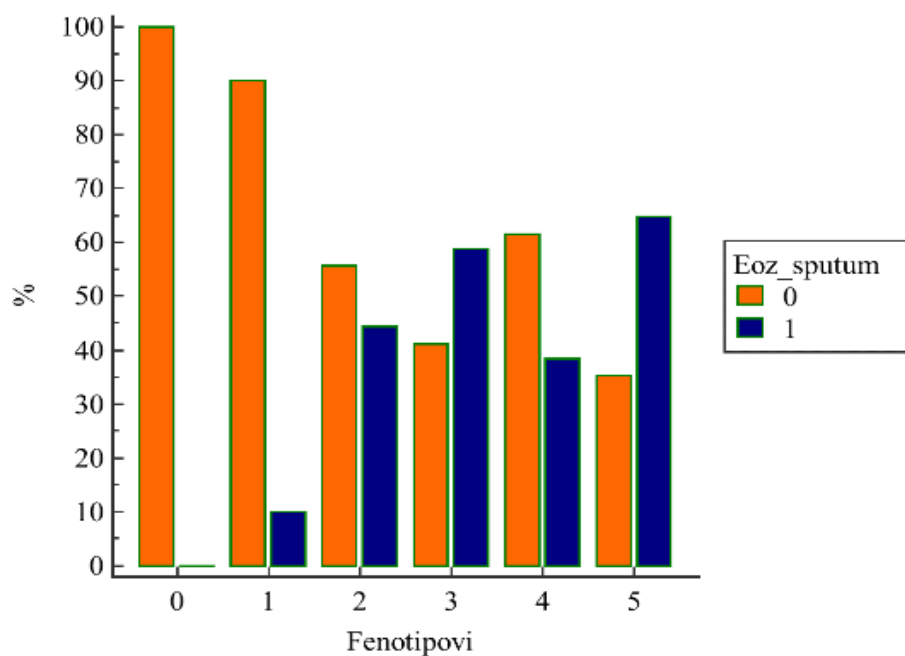
KOPB / +bronhodilatacijski test, 2=astma <40.godine/KOPB, 3=astma/KOPB/eozinofili >300, 4=astma/KOPB/bez fenotipskih karaketristika, 5=astma/KOPB/>1 fenotipske karakteristike); Kruskal-Wallisov test $p=0,317$

Rezultati nisu pokazali statistički značajnu povezanost ukupnog imunoglobulina E i različitih fenotipova preklapanja astme i KOPB-a. Rezultati su prikazani na Slici 6.



Slika 6. Grafički prikaz podataka o ukupnom imunoglobulinu E (IgE) u skupini s KOPB-om i ispitanika u skupinama s različitim fenotipovima preklapanja astme i KOPB-a (0 = KOPB, 1 = astma/ KOPB/ +bronhodilatacijski test, 2 = astma <40. Godine / KOPB, 3 = astma/ KOPB/ eozinofili >300, 4=astma/KOPB/bez fenotipskih karaketristika, 5=astma/KOPB/>1 fenotipske karakteristike); Kruskal-Wallis test $p=0,034$

Nadalje rezultati su pokazali statistički značajnu povezanosti između eozinofila u sputumu i preklapanja astme i KOPB-a, najviše u skupina 3 i 5. Rezultati su prikazani na slici 7.



Slika 7. Grafički prikaz podataka o eozinofilima u sputumu u skupini s KOPB-om i ispitanika u skupinama s različitim fenotipovima preklapanja astme i KOPB-a (Eoz= eozinofili, 0 = KOPB, 1 = astma/ KOPB/ +bronhodilatacijski test, 2=astma <40.godine/KOPB, 3=astma/KOPB/eozinofili >300, 4 = astma/ KOPB/ bez fenotipskih karakteristika, 5 = astma/ KOPB/ >1 fenotipske karakteristike); Kruskal-Walisov test $p < 0,001$

5. RASPRAVA

KOPB je bolest dišnog sustava obilježena kroničnim i slabo reverzibilnim ili ireverzibilnim suženjem dišnih puteva nastalog zbog dugotrajnog učinka štetnih čestica i plinova.

S obzirom da je jedan od vodećih uzroka pobola i smrti u svijetu, KOPB predstavlja važan javnozdravstveni problem. KOPB i astma su kronične upalne bolesti dišnih puteva povezane s imunološkim odgovorom posredovanim Th2 limfocitima u astmi i Th1 limfocitima u KOPB-u. Dok je eozinofilna upala dišnih puteva karakteristika astme, KOPB je tipično povezan s neutrofilnim upalnim odgovorom na razne štetne nokse [127].

Incidencija akutnih pogoršanja u ranom stadiju KOPB-a je viša od očekivane te veliki dio tih pogoršanja ostaje neprepoznat [128]. Učestalija akutna pogoršanja bolesti dovode do bržeg pogoršanja parametara plućne funkcije, bržeg napretka bolesti i smanjenja kvalitete života u odnosu na bolesnike koji nemaju česta akutna pogoršanja. [129]. Iz tih razloga potrebno je što ranije prepoznati bolest i primijeniti adekvatnu terapiju.

Zbog sličnih simptoma i različitog terapijskog pristupa važno je razlikovati astmu i KOPB, osobito u ranom stadiju KOPB-a. Pojedine studije su pokazale da svaki četvrti bolesnik s astmom zapravo boluje od KOPB-a [130]. Za razliku od KOPB-a, kod astme je opstrukcija dišnih puteva reverzibilna što se u dijagnostici potvrđuje pozitivnim bronhodilatacijskim testom u spirometrijskom nalazu. Za bolesnika s kroničnim plućnim simptomima koji imaju dijagnozu i obilježja KOPB-a i astme uz suženje dišnih puteva koje nije reverzibilno na primjenu lijekova za bronhodilataciju kažemo da imaju preklapanje astme i KOPB-a. Radi se o heterogenom entitetu radi čega su predloženi dijagnostički i terapijski pristupi temeljeni na proučavanju upalnih obrazaca u bolesnika s KOPB-om, astmom i preklapanjem astme i KOPB-a [131].

Kako bi se unaprijedila preciznost dijagnoze i liječenja kroničnih bolesti dišnih puteva postoji potreba za pouzdanim biomarkerima i poboljšanim klasifikacijskim sustavima. Određivanje individualnih fenotipskih i endotipskih obilježja te identificiranje osobina koje se mogu liječiti može omogućiti personalizirani i učinkovitiji terapijski pristup.

Cilj ovog rada je bio analizirati ulogu interleukina 13 i frakcije izdahnutog dušikovog oksida u razlikovanju KOPB-a i preklapanja astme i KOPB-a, definirati podtipove preklapanja astme i KOPB-a, te istražiti odnos IL-13 i FeNO s kliničkim i fenotipskim obilježjima.

S obzirom da su prema dosadašnjim spoznajama frakcija izdahnutog dušikovog oksida i interleukin 13 povezani s upalom dišnih puteva posredovane Th 2 upalom usporedili smo vrijednost ovih biomarkera između ispitanika s KOPB-om i ispitanika s preklapanjem astme i KOPB-a, te pretpostavili da ćemo dobiti povišene vrijednosti ovih biomarkera u skupini ispitanika s preklapanjem astme i KOPB-a i da će nam rezultati omogućiti razlikovanje bolesnika s različitim fenotipovima preklapanja astme i KOPB-a od bolesnika samo s KOPB-om [132].

U ovom istraživanju najprije smo usporedili kontinuirana obilježja: dob, spol, pušački staž, dijagnosticiranu astmu prije četrdesete godine života, prisustvo eozinofila u sputumu, ukupni imunoglobulin E, bronhodilatacijski test između ispitanika s KOPB-om i ispitanika s preklapanjem astme i KOPB-a.

Rezultati su pokazali da se skupine nisu statistički značajno razlikovale prema dobi i spolu ispitanika što je očekivani rezultat, jer su u istraživanje uključeni bolesnici s KOPB-om koji se najčešće dijagnosticira u starijoj životnoj dobi. Prevalencija KOPB-a je povezana sa starenjem i dugotrajnom izloženošću štetnim noksama [1]. Hardin i suradnici su 2016. godine izvjestili da su žene sklonije razvoju emfizema i KOPB-a od muškaraca [133].

Daljnijim analiziranjem utvrđeno je da ne postoji značajna statistička razlika u podacima o pušenju između ispitanika u skupini s KOPB-om i preklapanjem astme i KOPB-a. Brojne epidemiološke studije su pokazale da je pušenje duhana najvažniji rizični čimbenik za razvoj KOPB-a [134]. Trajanje pušenja povezano je s većim rizikom nastanka bolesti, dok su istraživanja pokazala da genetski faktori mogu povećati osjetljivost pojedinca na štetni učinak duhanskog dima [135, 136].

Naše istraživanje je pokazalo da postoji statistički značajna razlika u podacima o dijagnosticiranoj astmi prije četrdesete godine života između ispitivanih skupina s većim brojem u skupini s preklapanjem astme i KOPB-a što je očekivani rezultat. Tan i suradnici su 2023. godine u longitudinalnoj populacijskoj kohortnoj studiji utvrdili da bolesnici s astmom i remisijom tijekom djetinjstva ili odrasle dobi imaju umjereno

povećan rizik za KOPB, dok su oni s trajnom astmom imali visoki rizik za razvoj KOPB-a [137].

Nadalje, utvrdili smo da postoji značajna statistička razlika u prisutnosti eozinofila u sputumu između ispitivanih skupina. Veći broj bolesnika s prisutnim eozinofilima zabilježen je u skupini s preklapanjem astme i KOPB-a. Rezultati su u skladu s istraživanjem Dime i suradnika koji su 2010. godine objavili da je broj eozinofila u induciranom sputumu bio viši u ispitanika s KOPB-om i reverzibilnom opstrukcijom u odnosu na zdrave kontrole. Također broj eozinofila je bio smanjen u ispitanika s KOPB-om u odnosu na ispitanike s astmom [138].

Rezultati su pokazali da nema statistički značajne razlike u vrijednosti specifičnih imunoglobulina E za kućnu prašinu i grinje između ispitanika s KOPB-om i ispitanika s preklapanjem astme i KOPB-a. Ovaj rezultat je u skladu s ranijim spoznajama da je atopija povezana s povećanim rizikom za razvoj KOPB-a, te da dokazana atopija bez astme dovodi do bržeg pada plućne funkcije i mogućeg razvoja KOPB-a [139].

U istraživanju je utvrđena značajna statistička razlika u rezultatu bronhodilatacijskog testa između ispitivanih skupina. Rezultati su pokazali značajno veći broj pozitivnog nalaza bronhodilatacijskog testa u skupini ispitanika s preklapanjem astme i KOPB-a što je očekivani rezultat jer je jedna od glavnih obilježja astme reverzibilnost dišnih puteva.

Nadalje, utvrdili smo značajnu statističku razliku u indeksu tjelesne mase između skupina što je u skladu s izvještajem Zhoua i suradnika 2021. godine koji su u svojoj meta analizi usporedbe kliničkih obilježja preklapanja astme i KOPB-a u odnosu na KOPB utvrdili povezanost pretilosti s preklapanjem astme i KOPB-a [140]. Isto tako utvrđena je statistički značajna razlika u parametrima plućne funkcije (FEV1, FEV1/FVC, FVC) gdje su bolesnici s KOPB-om pokazali niže vrijednosti u odnosu na drugu skupinu pacijenata što upućuje na uznapređovaliju opstrukciju dišnih puteva i oštećenje parenhima. Ovaj nalaz je u suprotnosti s prethodnim studijama koji općenito izvještavaju da pacijenti s preklapanjem astme i KOPB-a imaju više simptoma i lošiju plućnu funkciju od onih s astmom ili samo s KOPB-om [140, 141].

Difuzijski kapacitet za CO i transfer koeficijent se statistički značajno razlikuju u ispitivanim skupinama našeg istraživanja. Naš rezultat je u skladu s rezultatima meta analize kliničkih obilježja preklapanja astme i KOPB-a Penga i suradnika iz 2022.

godine [142]. DLCO je pokazatelj izmjene plinova između alveola i kapilara, a ovaj proces može biti poremećen kod preoblikovanja dišnih puteva što se događa kod KOPB-a, dok se kod astme viši DLCO održava boljom ventilacijom i perfuzijom u vršnim dijelovima pluća [143].

U daljnjem istraživanju korelirali smo ispitivana obilježja kod svih ispitanika. Nije utvrđena statistički značajna korelacija između IL-13 i imunoglobulina E u odnosu na parametre plućne funkcije tj. ovi biomarkeri nisu korelirali s težinom bolesti. Ovi nalazi su u suprotnosti s istraživanjima koji sugeriraju na inverznu povezanost IgE i FEV1/FVC-a kod astme, te ulogu atopije u smanjenju plućne funkcije tijekom vremena [144]. U naše istraživanje bilo je uključeno više ispitanika s obilježjima KOPB-a što može objasniti ovaj rezultat.

Nadalje, rezultati nisu pokazali statistički značajnu korelaciju između razine IL-13 i ukupnog IgE što je u suprotnosti s poznatom ulogom IL-13 u poticanju sinteze IgE [122]. U ovom istraživanju nismo dokazali vezu između IL-13 i drugih Th2 markera, simptoma, parametara plućne funkcije ili težine bolesti.

U ukupnoj kohorti ispitanika nije utvrđena statistički značajna korelacija između vrijednosti FeNO i spirometrijskih parametara plućne funkcije. Ranija istraživanja su pokazala da su više razine FeNO povezane s bržim padom plućne funkcije kod astme [145]. Isto tako postoje različite spoznaje o povezanosti FeNO i parametara plućne funkcije u ispitanika s KOPB-om. Većina dosadašnjih istraživanja nije našla povezanost između FeNO i parametara plućne funkcije što je u skladu s našim rezultatom [146, 147]. Međutim, Lehouk i suradnici su u svom istraživanju 2010. g. pokazali da postoji negativna korelacija između vrijednosti FeNO-a i FEV1 u ispitanika s KOPB-om [148]. Različiti rezultati dijelom se mogu objasniti i heterogenošću ispitanika, poput dobi i liječenja, te razlika u graničnoj vrijednosti FeNO u svakom istraživanju.

Utvdili smo statistički značajnu slabo pozitivnu korelaciju između broja egzacerbacija bolesti i rezultata upitnika o kontroli simptoma astme i skale dispneje, te umjereno pozitivnu povezanost GOLD stupnja bolesti i skale dispneje što je očekivani rezultat.

U skupini ispitanika s KOPB-om rezultati našeg istraživanja pokazuju slabo pozitivnu korelaciju između indeksa tjelesne mase i parametara plućne funkcije, te broja eozinofila. Ranija istraživanja su potvrdila nisku razinu alveolarnog i bronhalnog dušikovog oksida, smanjen difuzijski kapacitet i povećan otpor dišnih puteva kod pretilih ispitanika. Naši rezultati su u suprotnosti s ranijim istraživanjima koja su pokazala da neutrofilna upala kod pretilih pacijenata može skrivati eozinofilni obrazac upale dišnih puteva što zahtjeva daljnja istraživanja [149].

Rezultati su očekivano pokazali negativnu korelaciju između pušenja, broja neutrofila, broja egzacerbacija bolesti, pokazatelja simptoma bolesti (CAT, mMRC, GOLD stupnja bolesti) i parametara plućne funkcije.

Nadalje, neočekivano smo u našem istraživanju pronašli blagu pozitivnu korelaciju između dobi i razine IL-13 u skupini pacijenata s KOPB-om. Nismo pronašli slična zapažanja u literaturi u vezi sa serumskim IL-13. Međutim više razine IL-13 utvrđene su u očnoj vodici pacijenata s degeneracijom makule povezane sa starenjem [150]. To se može objasniti činjenicom da upalni markeri, uključujući IL-13, imaju tendenciju povećanja s godinama života [151].

Nismo utvrdili povezanost između pušenja i razine FeNO. U literaturi postoje oprečni rezultati o povezanosti pušenja i FeNO u pacijenata s KOPB-om. Michilis i suradnici su u svom radu objavili da su razine FeNO bile mnogo više u bivših pušača nego u sadašnjih. Ova heterogenost može se objasniti različitim čimbenicima. Poznato je da trenutno pušenje smanjuje razine FeNO smanjenom proizvodnjom i povećanom potrošnjom NO [152]. Suprotno tome Wagener i suradnici izvještavaju da ranije pušenje ne utječe na razinu FeNO [153].

Astma i KOPB su kronične respiracijske bolesti uzrokovane složenim interakcijama između unutarnjih i vanjskih čimbenika koji rezultiraju širokim spektrom kliničkih prezentacija. Unatoč jasnim razlikama u njihovoj etiologiji i patofiziologiji, razlikovanje astme i KOPB-a na dijagnostičkoj razini često je izazovno, posebno zato što nalazi plućne funkcije i upalnih markera često ukazuju na fenotipove opstruktivske bolesti dišnih puteva koji obuhvaćaju kombinaciju obilježja astme i KOPB-a [154].

Trenutno ne postoji univerzalno prihvaćena definicija preklapanja astme i kronične plućne bolesti, prvenstveno zbog njene heterogenosti, a istaknula se potreba

određivanja onih obilježja bolesti koji se mogu liječiti. Biomarkeri su ključna komponenta koncepta lječivih obilježja i sve se više koriste u procjeni mogućnosti liječenja, u dijagnostici i praćenju opstruktivskih bolesti dišnih putova. U istraživanjima su kao biomarkeri najčešće korišteni frakcija izdahnutog dušikovog oksida, broj eozinofila u perifernoj krvi ili sputumu i razine serumskog IgE [155]. Broj eozinofila u krvi identificiran je kao prediktor odgovora na liječenje inhalacijskim kortikosteroidima kod KOPB-a [156].

U ovom istraživanju nismo našli povezanost između interleukina 13, broja eozinofila i frakcije izdahnutog dušikovog oksida s ukupnim imunoglobulinom E u ispitanika s preklapanjem astme i KOPB-a. Utvrdili smo slabo negativnu korelaciju između težine simptoma i parametara plućne funkcije što je očekivani rezultat. Rezultati su pokazali da je vrijednost FeNO slabo negativno povezana s pušenjem što je u skladu s dijelom do sada objavljenih radova [152]. Nije utvrđena korelacija IL-13 s drugim praćenim obilježjima u skupini ispitanika s preklapanjem astme i KOPB-a. Shirai i sur. su u svom istraživanju izvijestili da su serumski periostin, povezan s eozinofilnom upalom tipa 2 i YKL-40, protein sličan hitinazi koji sudjeluje u upali i pregradnji dišnih putova, značajno bili povišeni kod pacijenata s preklapanjem astme i KOPB-a [157]. Međutim, Katouh i suradnici su u svom radu izvijestili da nisu našli povišene razine periostina kod pacijenata s astmom i KOPB-om, ali je vrijednost periostina bila povišena kod pacijenta s atopijskom astmom [158]. Iwamoto i suradnici su izvijestili o rezultatu svog istraživanja u kojem su utvrdili povišenu razinu lipokalina u sputumu povezanog s neutrofilnom želatinazom u pacijenta s preklapanjem astme i KOPB-a što bi moglo predstavljati obilježje koje bi razlikovalo preklapanje od KOPB-a. Isto tako ovaj nalaz sugerira pojačanu neutrofilnu upalu dišnih puteva i oštećenje epitela dišnih putova kod preklapanja astme i KOPB-a [159]. Wang i suradnici objavili su da su razine YKL-40 i neutrofilne želatinaze povezane s lipokalinom, ali ne i periostin, bile više u pacijenata s KOPB-om nego u bolesnika s astmom ili preklapanjem astme i KOPB-a [160]. Rezultati su očekivani s obzirom na heterogenost obilježja preklapanja astme i KOPB-a.

Razina eozinofila u krvi kod pacijenata s astmom služi kao biomarker za buduće egzacerbacije, smanjenje plućne funkcije i odgovor na terapiju inhalacijskim kortikosteroidima i biološkim lijekovima [161, 162, 163]. Prevalencija eozinofilije u krvi bolesnika s KOPB-om varira ovisno o ispitivanoj populaciji i pragu korištenom za procjenu.

U skupini pacijenata s KOPB-om i brojem eozinofila >300 stanica/ μL utvrdili smo slabu pozitivnu korelaciju između endotipskog markera interleukina 13 i fenotipskog biomarkera frakcije izdahnutog dušikovog oksida, dok nije utvrđena korelacija između imunoglobulina E i ostalih ispitivanih obilježja. Ovi nalazi sugeriraju da bi u ovoj skupini ispitanika interleukin 13 mogao poslužiti kao ciljno terapijsko obilježje, a ne kao razlikovni faktor između KOPB-a i preklapanja astme i KOPB-a. Do sada provedena istraživanja koja su uključivala primjenu anti-IL-4/13 antitijela pokazala su najbolje rezultate upravo u skupini pacijenata s KOPB-om i visokim brojem eozinofila u krvi [164, 165].

Nismo utvrdili korelaciju između broja eozinofila u krvi i broja egzacerbacija što je u skladu s jednim dijelom drugih istraživanja [166, 167]. Naime, u literaturi variraju objavljeni rezultati istraživanja s prijavljenim i pozitivnim i negativnim nalazima. Yun i suradnici su tako 2018. godine izvijestili da su više razine eozinofila u krvi (>300 stanica/ μL) povezane s povećanim rizikom od egzacerbacija [168]. To možemo objasniti i razlikama u ispitivanoj populaciji, određenom pragu za broj eozinofila, broju mjerenja, komorbiditetima i primjeni različite terapije. U prilog tome govore rezultati istraživanja Casanove i suradnika 2017. godine koji su u skupni ispitanika s KOPB-om određivali broj eozinofila u tri navrata tijekom dvije godine. Utvrdili su postojanje značajne varijabilnosti u broju eozinofila u krvi pri čemu je samo 15% ispitanika imali stalno visok broj eozinofila u krvi (>300 stanica/ μL) [169].

Zaključno možemo reći da samo jedno određivanje broja eozinofila u krvi neće dati pouzdane podatke s obzirom na utjecaj drugih čimbenika na njihov broj.

Multivarijatnom logističkom regresijskom analizom smo u našem istraživanju pokazali da je viši DLCO povezan s povećanom vjerojatnošću preklapanja astme i KOPB-a, dok je Kco pokazao negativnu povezanost. Viši DLCO kod pacijenata s preklapanjem astme i KOPB-a vjerojatno odražava očuvan integritet alveo-kapilarne membrane i niži stupanj emfizema u usporedbi sa samo KOPB-om što je u skladu s komponentom astme u ACO-u gdje je alveolarna arhitektura općenito očuvana [170]. Nasuprot tome, smanjeni Kco, koji predstavlja DLCO korigiran za alveolarni volumen, sugerira povećani alveolarni volumen zbog hiperinflacije i nepravilne ventilacije što su obilježja samog KOPB-a [171]. Ovo tumačenje je u skladu s prethodnim istraživanjima koji

pokazuju da je nizak Kco povezan s većim rizikom od egzacerbacija kod pacijenata s preklapanjem astme i KOPB-a [172].

Rezultati ovog istraživanja su pokazali da je pozitivan bronhodilatacijski test snažan prediktor preklapanja astme i KOPB-a što je očekivani rezultat s obzirom da je jedan od dijagnostičkih kriterija koji se koriste za razlikovanje preklapanja astme i KOPB-a od samog KOPB-a [1, 78].

Nadalje, utvrdili smo da je ženski spol češće povezan s ovim fenotipom što je u skladu s prethodnim izvješćima koja ukazuju na veću prevalenciju preklapanja astme i KOPB-a kod žena [173]. To je vjerojatno posljedica veće učestalosti pojave astme kod žena u odrasloj dobi, hormonalnih utjecaja na upalu dišnih puteva i povećane hiperreaktivnost dišnih puteva u usporedbi s muškarcima [174, 175]. Nismo utvrdili značajnu povezanost ostalih ispitivanih obilježja s preklapanjem astme i KOPB-a.

Heterogenost pacijenata s preklapanjem astme i KOPB-a dovela je do razvoja nekoliko definicija koje opisuju ključna klinička, fiziološka i biološka obilježja ovog stanja. Očito je da ACO uključuje više fenotipova što može utjecati na optimalni izbor terapije i prognozu bolesti. Predloženo je nekoliko ACO fenotipova na temelju obilježja pacijenta kao što su dob i spol, opterećenje simptomima, spirometrijski nalaz, povijest pušenja i temeljna upala dišnih puteva. U našem istraživanju odredili smo tri fenotipa preklapanja astme i KOPB-a uzimajući u obzir rezultat bronhodilatacijskog testa salbutamolom, dijagnosticiranu astmu prije četrdesete godine života te broja eozinofila u krvi >300 stanica/ μL . S obzirom da smo uvidjeli da postoje pacijenti s više od jednog obilježja, te oni bez ovih obilježja odredili smo još dva fenotipa. Visoka varijabilnost dišnih putova kod atopijskog ACO-a sugerira da bi ovi pacijenti mogli biti bolji kandidati za bronhodilatacijsku terapiju i da mogu imati češće egzacerbacije.

Povišene razine eozinofila kod ispitanika s pozitivnim bronhodilatacijskim testom ukazuju na to da bi eozinofilija mogla pomoći u definiranju ACO-a kod pacijenata koji imaju negativan bronhodilatacijski test. Osim toga, pacijenti s pozitivnim bronhodilatacijskim testom obično imaju manje uznapredovalu bolest i bolju plućnu funkciju [176]. U našem istraživanju smo utvrdili da postoji značajna povezanost između broja eozinofila i svih fenotipova preklapanja astme i KOPB-a u odnosu na skupinu samo s KOPB-om. Ovo je očekivani rezultat, a naročito u skupini u kojoj je praćeno obilježje broj eozinofila >300 stanica/ μL . Fenotip preklapanja astme i KOPB-

a s povišenim brojem eozinofila u krvi čini skupinu pacijenata koji će imati koristi od liječenja inhalacijskim kortikosteroidima i na taj način opravdati učinkovitost primjene kortikosteroida i smanjenja rizika od nuspojava kao što su upala pluća ili osteoporoza.

Globalna inicijativa za KOPB preporučuje upotrebu inhalacijskih kortikosteroida u kombinaciji s LABA ili LABA/LAMA u pacijenata s učestalim egzacerbacijama i brojem eozinofila >300 stanica/ μL [1]. Suzuki i suradnici su u svom radu istaknuli da su pacijenti s povišenim brojem eozinofila u krvi imali znatno sporiji pad FEV1 što je u konačnici povezano s boljom prognozom bolesti [177]. Suprotno tome, objavljeni su rezultati istraživanja koji nisu potvrdili povezanost eozinofilije i pada plućne funkcije [178].

Rezultati našeg istraživanja nisu pokazali statistički značajnu povezanost između vrijednosti frakcije izdahnutog dušikovog oksida i različitih fenotipova ACO-a u odnosu na pacijente samo s KOPB-om. Goto i suradnici su pokazali da otprilike jedan od četiri ispitanika s KOPB-om ima preklapanje astme i KOPB-a te da je razina FeNO bila značajno viša kod ispitanika s preklapanjem astme i KOPB-a u usporedbi s onima samo s KOPB-om, dok nije utvrđena dijagnostička vrijednost FeNO za razlikovanje preklapanja astme i KOPB-a od samog KOPB-a što je u skladu i s našim rezultatom [179]. U suprotnosti s rezultatima našeg istraživanja je podatak da je FeNO značajno viši u ispitanika s preklapanjem bolesti u odnosu na KOPB što se može tumačiti heterogenošću skupine s preklapanjem astme i KOPB-a i izdvajanjem samo tri obilježja u našem istraživanju.

CRP je sistemski upalni marker za koji je dokazano da korelira s upalom dišnih puteva kod raznih respiracijskih bolesti. Kao protein akutne faze, povišene razine CRP-a odražavaju sistemsku upalu i mogu pogoršati preoblikovanje dišnih putova poticanjem infiltracije neutrofila, neravnoteže proteaza-antiproteaza i oksidativnog stresa [180, 181, 182]. Kod astme, posebno kod pacijenata koji nisu primali kortikosteroide, povišene razine CRP-a povezane su s povećanom debljinom stijenke dišnih putova i eozinofilnom upalom [183]. Slično tome, kod KOPB-a, fluktuacije razina CRP povezane su s upalnim markerima dišnih putova i kliničkim ishodima tijekom akutnih egzacerbacija [184]. Ove spoznaje su u skladu s rezultatima našeg istraživanja u kojem nismo utvrdili statistički značajnu razliku u vrijednostima CRP-a između KOPB-a

i različitih fenotipova preklapanja astme i KOPB-a, vjerojatno zbog heterogenosti ispitanika.

U našem istraživanju nismo našli statistički značajnu povezanost vrijednosti IL-13 s različitim fenotipovima preklapanja astme i KOPB-a i samog KOPB-a. Ovaj rezultat je u skladu s rezultatima drugih istraživanja. De Liano i suradnici su izvijestili da su citokini povezani s Th2 upalom (IL-13 i IL-5) pokazali najviše vrijednosti kod astme, najniže kod KOPB-a, te medijalne vrijednosti kod pacijenata s preklapanjem astme i KOPB-a. Isto tako nisu uspjeli pronaći povezanost između različitih biomarkera i upalnih obrazaca u ACO pacijenata. Upravo heterogenost astme i KOPB-a inducira različite upalne puteve koji koegzistiraju kod ACO-a, pri čemu je IL-13 zajednički čvor koji orkestrira upalu u tim stanjima. Ipak, ni citokini seruma koji nisu povezani s Th2 ni oni povezani s Th2 ili periostin (samostalno ili u kombinaciji) nisu omogućili razlikovanje astme, KOPB-a i preklapanja astme i KOPB-a ili predviđanje upalnog obrasca s visokim Th2 [185]. Suprotan je rezultat istraživanja Agachea i suradnika koji su u svom radu izvijestili o snažnoj povezanosti između razina eozinofila u krvi i IL-5 i IL-13 u pacijenta s različitom težinom astme što možemo tumačiti i nalazom fiksne bronhoopstrukcije u samo 6% ispitanika u tom istraživanju [186].

Iako su serumski citokini pokazali dovoljnu pouzdanost tijekom vremena nekoliko autora je izvijestilo o slabij povezanosti razine biomarkera u sputumu i serumu kako kod KOPB-a tako i kod astme te je moguće da mjerenje serumskih citokina ne odražava dovoljno upalne procese unutar dišnih puteva [187, 188, 189]. Agusti i suradnici su u svom radu naglasili koncept lječivih osobina koji favorizira korištenje lječivih fenotipova u odnosu na specifične dijagnostičke kategorije bolesti dišnih puteva poput KOPB-a ili astme. Povišeni ukupni IgE je lječiva osobina astme na koju se može ciljati omalizumabom, monoklinalnim antitijelom na IgE [190]. U skladu s tim australsko istraživanje i post-hoc analiza kliničkog ispitivanja PROSPERO pokazala je da je omalizumab učinkovit u liječenju ACO-a [191].

U našem istraživanju nismo utvrdili značajnu povezanost IgE i različitih fenotipova preklapanja astme i KOPB-a kao i samog KOPB-a. Naši rezultati su u skladu s istraživanjem Hersha i suradnika koji su objavili da razine IgE nisu jasno predviđale dijagnozu ACO-a [192].

Zaključno se može reći da određivanje IgE pomaže u fenotipizaciji pacijenata s alergijskim ACO-om koji potencijalno ima različiti mehanizam bolesti i terapijski pristup, no nije dokazan kao univerzalni biomarker za definiciju preklapanja astme i KOPB-a.

Cilj ovog istraživanja je bio utvrditi mogu li frakcija izdanutog dušikovog oksida i serumski interleukin 13 biti biomarkeri za razlikovanje bolesnika s KOPB-om od bolesnika s preklapanjem astme i KOPB-a, uključujući različite fenotipove preklapanja. U ovom presječnom istraživanju na 215 ispitanika nije pronađena statistički značajna razlika u vrijednostima frakcije izdahnutog dušikovog oksida i serumskog interleukina 13 između ispitanika s KOPB-im i različitih fenotipova preklapanja astme i KOPB-a. Unatoč tome, rezultati ovog istraživanja doprinose postojećim znanstvenim spoznajama o heterogenosti kroničnih opstruktivskih plućnih bolesti i ograničenju upotrebe serumskog interleukina 13 i frakcije izdahnutog dušikovog oksida kao biomarkera za razlikovanje ovih bolesti. Isto tako ukazuju na potrebu daljnjih istraživanja kako bi se poboljšalo razumijevanje složene interakcije između endotipskih i fenotipskih obilježja i kliničkih ishoda kod kroničnih bolesti dišnih puteva, a s ciljem preciznije fenotipizacije i personaliziranog pristupa liječenju.

6. ZAKLJUČCI

Analizom vrijednosti FeNO i serumskog IL-13 u bolesnika s preklapanjem astme i KOPB-a došli smo do sljedećih zaključaka:

1. Vrijednost serumskog IL-13 nije statistički značajno povezana s ispitivanim obilježjima u oboljelih od KOPB-a i ACO-a
2. Vrijednost FeNO nije statistički značajno povezana s ispitivanim obilježjima u oboljelih od KOPB-a i ACO-a
3. Vrijednost serumskog IL-13 slabo pozitivno korelira s dobi u oboljelih od KOPB-a
4. Vrijednost FeNO nije statistički značajno povezana s ispitivanim obilježjima u oboljelih od KOPB-a
5. Vrijednost serumskog IL-13 nije statistički značajno povezana s ispitivanim obilježjima kod oboljelih od ACO-a
6. Vrijednost FeNO slabo negativno korelira s brojem neutrofila i pušenjem kod oboljelih od ACO-a
7. Vrijednost serumskog IL-13 slabo pozitivno korelira s FeNO u skupini oboljelih od KOPB-a s brojem eozinofila >300 stanica/ μ L
8. Vrijednost FeNO slabo pozitivno korelira s DLCO, dok nije utvrđena povezanost s težinom bolesti određenom parametrima plućne funkcije u oboljelih od KOPB-a s brojem eozinofila >300 stanica/ μ L
9. Nije utvrđena povezanost vrijednosti serumskog IL-13 i FeNO u prepoznavanju ACO-a

10. Vrijednost serumskog IL-13 nije statistički značajno povezana s različitim fenotipovima ACO-a

11. Vrijednost FeNO nije statistički značajno povezan s različitim fenotipovima ACO-a

7. LITERATURA

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). *Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2025 report*. Available from: www.goldcopd.org. (accessed November 18, 2025).
2. QuickStats: Percentage of adults aged ≥ 18 years with diagnosed chronic obstructive pulmonary disease, by urbanization level and age group—National Health Interview Survey, United States, 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70:959.
3. Sullivan J, Pravosud V, Mannino DM i sur. National and state estimates of COPD morbidity and mortality—United States, 2014–2015. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2018;5:324–33.
4. Trends in the prevalence of chronic obstructive pulmonary disease among adults aged ≥ 18 years—United States, 2011–2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023;72:1250–6.
5. World Health Organization. *Chronic obstructive pulmonary disease*. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)) (accessed March 15, 2025).
6. Rosenbloom J, Campbell EJ, Mumford R i sur. Biochemical/immunologic markers of emphysema. *Ann N Y Acad Sci*. 1991;624 Suppl:7–17.
7. Petty TL, Silvers GW, Stanford RE. Mild emphysema is associated with reduced elastic recoil and increased lung size but not airflow limitation. *Am Rev Respir Dis*. 1987;136:867–71.
8. Çolak Y, Lange P, Vestbo J i sur. Susceptible young adults and development of chronic obstructive pulmonary disease later in life. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024;210:607–16.
9. Bhatt SP, Abadi E i sur. A multidimensional diagnostic approach for chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA*. 2025;333:2164–73.

10. Ritchie AI, Donaldson GC, Hoffman EA i sur. Structural predictors of lung function decline in young smokers with normal spirometry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024;209:1208–18.
11. McDonough JE, Yuan R, Suzuki M i sur. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2011;365:1567–75.
12. Aoshiba K, Nagai A. Differences in airway remodeling between asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2004;27:35–43.
13. Baraldo S, Turato G, Badin C i sur. Neutrophilic infiltration within the airway smooth muscle in patients with COPD. *Thorax*. 2004;59:308–12.
14. Barmes PJ. New concepts in chronic obstructive pulmonary disease. *Annu Rev Med*. 2003;54:113–29.
15. Grumelli S, Corry DB, Song LZ i sur. An immune basis for lung parenchymal destruction in chronic obstructive pulmonary disease and emphysema. *PLoS Med*. 2004;1:e8.
16. Brightling CE, Monteiro W, Ward R i sur. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in COPD: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2000;356:1480–5.
17. Repine JE, Bast A, Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156:341–57.
18. MacNee W. Oxidants/antioxidants and COPD. *Chest*. 2000;117:303–17.
19. Kim WD, Eidelman DH, Izquierdo JL. Centrilobular and panlobular emphysema in smokers. *Am Rev Respir Dis*. 1991;144:1385–90.
20. Pavčić F, Tudorić N. Kronična opstruktivna plućna bolest. In: Francetić I, Jakšić B, Labar B, Vučelić B, editors. *Interna medicina*. 2nd ed. Zagreb: Naprijed; 2003. p. 707–14.

21. Celli B, Fabbri L, Criner G i sur. Definition and nomenclature of chronic obstructive pulmonary disease: time for its revision. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;206:1317–25.
22. Stolz D, Mkorombindo T, Schumann DM i sur. Towards the elimination of chronic obstructive pulmonary disease: a Lancet Commission. *Lancet*. 2022;400:921–72.
23. Celli BR, MacNee W; ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD. *Eur Respir J*. 2004;23:932–46.
24. Shirtcliffe P, Weatherall M, Marsh S i sur. COPD prevalence in a random population survey. *Eur Respir J*. 2007;30:232–8.
25. Vaz Fragoso CA, Gill TM, McAvay G i sur. Use of lambda-mu-sigma-derived Z score for evaluating respiratory impairment in middle-aged persons. *Respir Care*. 2011;56:1771–7.
26. Vaz Fragoso CA, Concato J, McAvay G i sur. Respiratory impairment and COPD hospitalisation in older persons. *Eur Respir J*. 2012;40:37–44.
27. Vaz Fragoso CA, Gill TM, McAvay G i sur. Respiratory impairment in older persons. *Am J Med*. 2013;126:49–57.
28. Malinovschi A, Zhou X, Andersson A i sur. Consequences of using post- or prebronchodilator reference values in interpreting spirometry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;208:461–70.
29. Klein JS, Gamsu G, Webb WR i sur. High-resolution CT diagnosis of emphysema in symptomatic patients. *Radiology*. 1992;182:817–21.
30. Park KJ, Bergin CJ, Clausen JL. Quantitation of emphysema with three-dimensional CT densitometry. *Radiology*. 1999;211:541–7.
31. Mair G, Miller JJ, McAllister D i sur. Computed tomographic emphysema distribution. *Eur Respir J*. 2009;33:536–42.
32. Lynch DA, Austin JH, Hogg JC i sur. CT-definable subtypes of chronic obstructive pulmonary disease. *Radiology*. 2015;277:192–205.

33. Pompe E, Strand M, van Rikxoort EM i sur. Five-year progression of emphysema and air trapping at CT. *Radiology*. 2020;295:218–26.
34. Boutou AK, Shrikrishna D, Tanner RJ i sur. Lung function indices for predicting mortality in COPD. *Eur Respir J*. 2013;42:616–25.
35. De-Torres JP, O'Donnell DE, Marín JM i sur. Prognostic impact of low diffusing capacity in GOLD I COPD. *Chest*. 2021;160:872–80.
36. Balasubramanian A, Putcha N, MacIntyre NR i sur. Diffusing capacity and mortality in COPD. *Ann Am Thorac Soc*. 2023;20:38–46.
37. Rennard S, Thomashow B, Crapo J i sur. COPD Foundation guide for diagnosis and management of COPD. *COPD*. 2013;10:378–89.
38. Lange P, Marott JL, Vestbo J i sur. Prediction of the clinical course of COPD using GOLD classification. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:975–81.
39. Soriano JB, Lamprecht B, Ramírez AS i sur. Mortality prediction comparing GOLD 2007 and 2011. *Lancet Respir Med*. 2015;3:443–50.
40. Cote CG, Pinto-Plata VM, Marin JM i sur. The modified BODE index. *Eur Respir J*. 2008;32:1269–74.
41. Puhan MA, Mador MJ, Held U i sur. Interpretation of treatment changes in 6-minute walk distance. *Eur Respir J*. 2008;32:637–43.
42. Celli BR. Change in the BODE index reflects disease modification. *Chest*. 2006;129:835–42.
43. Soriano JB, Lamprecht B, Ramírez AS i sur. Mortality prediction comparing GOLD 2007 and 2011. *Lancet Respir Med*. 2015;3:443–50.
44. Tashkin DP. Long-acting anticholinergic use in COPD. *Curr Opin Pulm Med*. 2010;16:97–105.
45. Cazzola M, Molimard M. Rationale for combining LABA and LAMA in COPD. *Pulm Pharmacol Ther*. 2010;23:257–67.
46. Yang IA, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable COPD. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(7):CD002991.

47. Adrish M, Hanania NA. Should triple inhaled therapy be considered in all Group E COPD patients? *Chest*. 2024;166:12–17.
48. GBD 2021 Asthma and Allergic Diseases Collaborators. Global burden of asthma and atopic dermatitis. *Lancet Respir Med*. 2025;13:425–38.
49. Global Burden of Disease. *The Global Asthma Report 2018: Asthma mortality*. Available from: <http://www.globalasthmareport.org> (accessed March 9, 2020).
50. Tan DJ, Walters EH, Perret JL i sur. Early- vs late-onset adult asthma. *Thorax*. 2016;71:981–7.
51. Sood A, Qualls C, Schuyler M i sur. Adult-onset asthma becomes the dominant phenotype among women by age 40 years: the CARDIA study. *Ann Am Thorac Soc*. 2013;10:188–97.
52. National Asthma Education and Prevention Program. *Expert Panel Report II: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma*. Bethesda (MD): National Heart, Lung, and Blood Institute; 1997. NIH Publication No. 97-4051.
53. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE i sur. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:315–23.
54. Liu MC, Hubbard WC, Proud D i sur. Immediate and late inflammatory responses to ragweed antigen challenge. *Am Rev Respir Dis*. 1991;144:51–8.
55. Riccio MM, Proud D. Enhanced nasal reactivity to bradykinin in allergic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;97:1252–63.
56. Wong CK, Cheung PF, Ip WK, Lam CW. Toll-like receptor-mediated activation of eosinophils. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2007;37:85–94.
57. Nakae S, Ho LH, Yu M i sur. Mast cell-derived TNF contributes to airway hyperreactivity in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:48–55.
58. Stewart AG, Tomlinson PR, Fernandes DJ i sur. Tumor necrosis factor- α modulates airway smooth muscle. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1995;12:110–9.
59. Howarth PH, Babu KS, Arshad HS i sur. TNF- α as a therapeutic target in corticosteroid-dependent asthma. *Thorax*. 2005;60:1012–8.

60. Berry MA, Hargadon B, Shelley M i sur. Evidence of a role of TNF- α in refractory asthma. *N Engl J Med*. 2006;354:697–708.
61. Mikhak Z, Fukui M, Farsidjani A i sur. CCR4 and CCR8 in Th2 cell trafficking. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:67–73.
62. Xue L, Gyles SL, Wetley FR i sur. Prostaglandin D2 induces Th2 cytokine production. *J Immunol*. 2005;175:6531–6.
63. Gyles SL, Xue L, Townsend ER i sur. CCR2 mediates chemotaxis of Th2 lymphocytes. *Immunology*. 2006;119:362–8.
64. Zhu Z, Homer RJ, Wang Z i sur. Pulmonary expression of interleukin-13 causes asthma-like pathology. *J Clin Invest*. 1999;103:779–88.
65. Ingram JL, Kraft M. IL-13 in asthma and allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:829–42.
66. Redrup AC, Howard BP, MacGlashan DW Jr i sur. Regulation of IL-4 and IL-13 secretion by basophils. *J Immunol*. 1998;160:1957–64.
67. Korta MR, Broide DH, Doherty TA. Group 2 innate lymphoid cells in airway disease. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016;16:8.
68. Smith SG, Chen R, Kjarsgaard M i sur. Activated group 2 innate lymphoid cells in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:75–86.
69. Nagakumar P, Denney L, Fleming L i sur. Type 2 innate lymphoid cells in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:624–6.
70. Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL i sur. Inflammatory subtypes of severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:1001–8.
71. Holgate ST, Davies DE, Lackie PM i sur. Epithelial–mesenchymal interactions in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105:193–204.
72. Limb SL, Brown KC, Wood RA i sur. Irreversible lung function deficits after childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:1213–9.
73. Aysola RS, Hoffman EA, Gierada D i sur. Airway remodeling in severe asthma measured by CT. *Chest*. 2008;134:1183–92.

74. Kaminsky D, Irwin CG, editors. *Pulmonary Function Testing: Principles and Practice*. New York: Humana Press; 2018.
75. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V i sur. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005;26:948–68.
76. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR i sur. Standardization of spirometry 2019 update. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200:e70–88.
77. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR i sur. ERS/ATS technical standard on lung function interpretation. *Eur Respir J*. 2022;60:2101499.
78. Global Initiative for Asthma (GINA). *Global Strategy for Asthma Management and Prevention: 2025 report*. Available from: <https://ginasthma.org> (accessed June 12, 2025).
79. Castro M, Zimmermann NA, Crocker S i sur. Asthma intervention program prevents readmissions. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:1095–9.
80. Woodruff P, Van den Berge M, Boucher R i sur. ATS/NHLBI asthma–COPD overlap workshop report. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196:375–81.
81. Leung JM, Sin DD. Asthma–COPD overlap syndrome. *BMJ*. 2017;358:j3772.
82. Alshabanat A, Zafari Z, Albanyan O i sur. Asthma and COPD overlap syndrome: systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10:e0136065.
83. Van Boven JF, Román-Rodríguez M, Palmer JF i sur. Comorbidity of asthma–COPD overlap. *Chest*. 2016;149:1011–20.
84. Cosentino J, Zhao H, Hardin M i sur. Analysis of asthma–COPD overlap defined by bronchodilator response. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13:1483–9.
85. Kumbhare S, Pleasants R, Ohar JA, Strange C. Characteristics of asthma–COPD overlap in the US. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13:803–10.
86. Chung JW, Kong KA, Lee JH i sur. Characteristics and self-rated health of overlap syndrome. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:795–804.
87. Hardin M, Silverman EK, Barr RG i sur. Clinical features of the overlap between COPD and asthma. *Respir Res*. 2011;12:127.

88. Vaz Fragoso CA, Murphy TE, Agogo GO i sur. Asthma–COPD overlap syndrome in the US. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:517–27.
89. Orie NG. Correlations of emphysema and asthmatic constitution. *Acta Allergol*. 1961;16:407–19.
90. Orie NGM, Sluiter JH, de Vries K. The host factor in bronchitis. In: *Bronchitis: An International Symposium*. Assen: Royal Van Gorcum; 1960. p. 43–59.
91. Barnes PJ. Against the Dutch hypothesis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:240–3.
92. Pascoe S, Barnes N, Brusselle G i sur. Blood eosinophils and treatment response in COPD (IMPACT). *Lancet Respir Med*. 2019;7:745–56.
93. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT i sur. Triple inhaled therapy in COPD. *N Engl J Med*. 2020;383:35–48.
94. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA i sur. Dupilumab for COPD with type 2 inflammation. *N Engl J Med*. 2023;389:205–14.
95. Belvisi MG, Ward JK, Mitchell JA, Barnes PJ. Nitric oxide as a neurotransmitter in human airways. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1995;329:97–110.
96. Jain B, Rubinstein I, Robbins RA i sur. Modulation of ciliary beat frequency by nitric oxide. *Biochem Biophys Res Commun*. 1993;191:83–8.
97. Belvisi MG, Stretton CD, Yacoub M, Barnes PJ. Nitric oxide is the endogenous neurotransmitter of bronchodilator nerves. *Eur J Pharmacol*. 1992;210:221–2.
98. Marletta MA. Nitric oxide synthase: structure and catalysis. *Cell*. 1994;78:927–30.
99. Nathan C, Xie QW. Nitric oxide synthases: roles and controls. *Cell*. 1994;78:915–8.
100. Donohue JF, Jain N. Exhaled nitric oxide to predict corticosteroid responsiveness. *Respir Med*. 2013;107:943–52.
101. Asano K, Chee CBE, Gaston B i sur. Constitutive and inducible nitric oxide synthase gene expression, regulation, and activity in human lung epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91:10089–93.

102. Kobzik L, Bredt DS, Lowenstein CJ i sur. Nitric oxide synthase in human and rat lung: immunocytochemical and histochemical localization. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1993;9:371–7.
103. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1995;333:214–21.
104. Persson MG, Zetterström O, Agrenius V i sur. Single-breath nitric oxide measurements in asthmatic patients and smokers. *Lancet.* 1994;343:146–7.
105. Kharitonov SA, Yates D, Robbins RA i sur. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet.* 1994;343:133–5.
106. Olin AC, Rosengren A, Thelle DS i sur. Height, age, and atopy are associated with fraction of exhaled nitric oxide in a large adult general population sample. *Chest.* 2006;130:1319–25.
107. Collaro AJ, Chang AB, Marchant JM i sur. Developing fractional exhaled nitric oxide predicted and upper limit of normal values for a disadvantaged population. *Chest.* 2023;163:624–33.
108. Brindicci C, Ito K, Resta O i sur. Exhaled nitric oxide from lung periphery is increased in COPD. *Eur Respir J.* 2005;26:52–9.
109. Hou XF, Hou CG. Association between acute tobacco exposure and fractional exhaled nitric oxide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: NHANES 2007–2012. *Respir Med.* 2024;234:107831.
110. Papi A, Romagnoli M, Baraldo S i sur. Partial reversibility of airflow limitation and increased exhaled NO and sputum eosinophilia in COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:1773–7.
111. Song WJ, Kim HJ, Shim JS i sur. Diagnostic accuracy of fractional exhaled nitric oxide in chronic cough. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140:701–9.
112. Koning H, Neijens HJ, Baert MR i sur. T cell subsets and cytokines in allergic and non-allergic children. *Cytokine.* 1997;9:416–26.

113. Bernstein ZJ, Shenoy A, Chen A, Heller NM, Spangler JB. Engineering the IL-4/IL-13 axis for targeted immune modulation. *Immunol Rev.* 2023;Nov;320(1):29-57.
114. Borriello F, Longo M, Spinelli R i sur. IL-3 synergises with basophil-derived IL-4 and IL-13. *Eur J Immunol.* 2015;45:2042–51.
115. Brøgger P, Blom LH, Simonsen S i sur. Antagonism of IL-4 receptor α promotes Th1 signalling. *Scand J Immunol.* 2020;91:e12835.
116. Fichtner-Feigl S, Strober W, Kawakami K i sur. IL-13 signaling through IL-13 α 2 receptor induces TGF- β 1 and fibrosis. *Nat Med.* 2006;12:99–106.
117. Pelaia C, Heffler E, Crimi C i sur. Interleukins 4 and 13 in asthma. *Front Pharmacol.* 2022;13:851940.
118. Doyle AD, Mukherjee M, LeSuer WE i sur. Eosinophil-derived IL-13 promotes emphysema. *Eur Respir J.* 2019;53:1801291.
119. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA i sur. Dupilumab for COPD with type 2 inflammation. *N Engl J Med.* 2023;389:205–14.
120. Castro M, Corren J, Pavord ID i sur. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med.* 2018;378:2486–96.
121. Bullens DM, Kasran A, Thielemans K, Bakkus M, Ceuppens JL. CD40L-induced IL-12 production is further enhanced by the Th2 cytokines IL-4 and IL-13. *Scand J Immunol.* 2001;53:455–63.
122. Beklen A. Effects of IL-13 on TGF- β and MMP-1 in periodontitis. *Biotech Histochem.* 2017;92:374–80.
123. Zhu Z, Zheng T, Homer RJ i sur. Acidic mammalian chitinase in asthmatic Th2 inflammation and IL-13 pathway activation. *Science.* 2004;304:1678–82.
124. Trigona WL, Hirano A, Brown WC, Estes DM. Immunoregulatory roles of interleukin-13 in cattle. *J Interferon Cytokine Res.* 1999;19:1317–24.
125. Raabe J, Kaiser KM, To Vinh M i sur. Identification and characterisation of a hepatic IL-13–producing ILC3-like population potentially involved in liver fibrosis. *Hepatology.* 2023;78(3):787-802.

126. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J*. 2009;34:648–54.
127. Eltboli O, Brightling CE. Eosinophils as diagnostic tools in chronic lung disease. *Expert Rev Respir Med*. 2013;7(1):33–42.
128. O'Reilly JF, Williams AE, Holt K, Rice L. Defining COPD exacerbations: impact on estimation of incidence and burden in primary care. *Prim Care Respir J*. 2006;15(6):346–53.
129. Xu W, Collet JP, Shapiro S i sur. Negative impacts of unreported COPD exacerbations on health-related quality of life at 1 year. *Eur Respir J*. 2010;35:1022–30.
130. Tinkelman DG, Price DB, Nordyke RJ, Halbert RJ. Misdiagnosis of COPD and asthma in primary care patients 40 years of age and over. *J Asthma*. 2006;43(1):75–80.
131. Toledo-Pons N, van Boven JFM, Roman-Rodriguez A i sur. ACO: time to move from the description of different phenotypes to the treatable traits. *PLoS One*. 2019;14(1):e0210915.
132. Choudhury P, Biswas S, Singh G i sur. Immunological profiling and development of a sensing device for detection of IL-13 in COPD and asthma. *Bioelectrochemistry*. 2022;143:107971.
133. Hardin M, Foreman M, Dransfield MT i sur. Sex-specific features of emphysema among current and former smokers with COPD. *Eur Respir J*. 2016;47:104.
134. Burney P, Patel J, Minelli C i sur. Prevalence and population-attributable risk for chronic airflow obstruction in a large multinational study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203:1353.
135. Bhatt SP, Kim YI, Harrington KF i sur. Smoking duration alone provides stronger risk estimates of chronic obstructive pulmonary disease than pack-years. *Thorax*. 2018;73:414.

136. Celedon JC, Speizer FE, Drazen JM i sur. Bronchodilator responsiveness and serum total IgE levels in families of probands with severe early-onset COPD. *Eur Respir J*. 1999;14:1009.
137. Tan DJ, Lodge CJ, Walters EH i sur. Longitudinal asthma phenotypes from childhood to middle age: a population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;208:132.
138. Dima E, Rovina N, Gerassimou C, Roussos C, Gratziou C. Pulmonary function tests, sputum induction, and bronchial provocation tests as diagnostic tools for distinguishing asthma and COPD phenotypes. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2010;5:287–96.
139. Gottlieb DJ, Sparrow D, O'Connor GT, Weiss ST. Skin test reactivity to common aeroallergens and decline of lung function. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 153–61.
140. Zhou XL, Zhao LY. Comparison of clinical features and outcomes for asthma–COPD overlap syndrome versus COPD patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25:1495–510.
141. Alshabanat A, Zafari Z, Albanyan O, Dairi M, FitzGerald JM. Asthma and COPD overlap syndrome: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10:e0136065.
142. Peng J, Wang M, Wu Y i sur. Clinical indicators for asthma–COPD overlap: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022;17:2567–75.
143. Hegewald MJ. Diffusing capacity. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2009;37(3):159–66.
144. Sherrill DL, Lebowitz MD, Halonen M, Barbee RA, Burrows B. Longitudinal evaluation of the association between pulmonary function and total serum IgE. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:98–102.
145. Matsunaga K, Hirano T, Oka A, Ito K, Edakuni N. Persistently high exhaled nitric oxide and loss of lung function in controlled asthma. *Allergol Int*. 2016;65:266–71.

146. Kunisaki KM, Rice KL, Janoff EN, Rector TS, Niewoehner DE. Exhaled nitric oxide, systemic inflammation, and spirometric response to inhaled fluticasone in severe COPD. *Ther Adv Respir Dis*. 2008;2:55–64.
147. Deng DD, Zhou AY, Shuang QC, Chen P. Value of fractional exhaled nitric oxide in diagnosis of asthma–COPD overlap syndrome. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2017;40:98–101.
148. Lehouck A, Carremans C, De Bent K, Decramer M, Janssens W. Alveolar and bronchial exhaled nitric oxide in COPD. *Respir Med*. 2010;104:1020–26.
149. Maniscalco M, de Laurentiis G, Zedda A i sur. Exhaled nitric oxide in severe obesity: effect of weight loss. *Respir Physiol Neurobiol*. 2007;156:370–3.
150. Rea IM, Gibson DS, McGilligan V, McNerlan SE, Alexander HD, Ross OA. Age and age-related diseases: role of inflammation triggers and cytokines. *Front Immunol*. 2018;9:586.
151. Choudhury P, Biswas S, Singh G i sur. Immunological profiling and development of a sensing device for detection of IL-13 in COPD and asthma. *Bioelectrochemistry*. 2022;143:107971.
152. Michils A, Louis R, Peché R, Baldassarre S, Van Muylem A. Exhaled nitric oxide as a marker of asthma control in smoking patients. *Eur Respir J*. 2009;33:1295–301.
153. Wagener AH, Nijs SB, Lutter R i sur. External validation of blood eosinophils, FeNO and serum periostin as surrogates for sputum eosinophils in asthma. *Thorax*. 2015;70:115–20.
154. Suzuki M, Makita H, Konno S i sur. Asthma-like features and clinical course of COPD: analysis from the Hokkaido COPD cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194:1358–65.
155. Cataldo D, Corhay JL, Derom E i sur. A Belgian survey on the diagnosis of asthma–COPD overlap syndrome. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:601–13.
156. Bafadhel M, Peterson S, De Blas MA i sur. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in COPD. *Lancet Respir Med*. 2018;6:117–26.

157. Shirai T, Hirai K, Gon Y i sur. Combined assessment of serum periostin and YKL-40 may identify asthma–COPD overlap. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7:134–45.
158. Katoh S, Ikeda M, Shirai R i sur. Biomarkers for differentiation of asthma and COPD. *J Asthma.* 2018;55(10):1052–8.
159. Iwamoto H, Gao J, Koskela J i sur. Differences in plasma and sputum biomarkers between COPD and COPD–asthma overlap. *Eur Respir J.* 2014;43:421–9.
160. Wang J, Lv H, Luo Z i sur. Plasma YKL-40 and NGAL in distinguishing ACO from asthma and COPD. *Respir Res.* 2018;19:47.
161. Bakakos A, Loukides S, Bakakos P. Severe eosinophilic asthma. *J Clin Med.* 2019;8:1375.
162. Anderson WC, Apter AJ, Dutmer CM i sur. Advances in asthma: individualized management approaches. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140:671–80.
163. Chung KF. Precision medicine in asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 2018;24:4–10.
164. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA i sur. Dupilumab for COPD with blood eosinophil evidence of type 2 inflammation. *N Engl J Med.* 2024;390:74–83.
165. Jaroenpuntaruk V, Pongdee T. Phase 3 trial of dupilumab in COPD with elevated eosinophils. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2024;12:1394–6.
166. Hastie AT, Martinez FJ, Curtis JL i sur. Sputum and blood eosinophils and COPD severity: SPIROMICS cohort. *Lancet Respir Med.* 2017;5:956–67.
167. Turato G, Semenzato U, Bazzan E i sur. Blood eosinophilia does not reflect tissue eosinophils in COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197:1216–9.
168. Yun JH, Lamb A, Chase R i sur. Blood eosinophil thresholds and exacerbations in COPD. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141:2037–47.e10.
169. Casanova C, Celli BR, de-Torres JP i sur. Persistent blood eosinophilia and outcomes in COPD. *Eur Respir J.* 2017;50:1701162.
170. Goldin J, Cascella M. Diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.

171. Verbanck S, Hughes M. Impaired diffusion at submaximal lung inflation in asthma and COPD. *Respir Physiol Neurobiol*. 2024;328:104304.
172. Ogata H, Katahira K, Enokizu-Ogawa A i sur. Transfer coefficient and exacerbation risk in asthma–COPD overlap. *BMC Pulm Med*. 2022;22:22.
173. Wheaton AG, Pleasants RA, Croft JB i sur. Gender and asthma–COPD overlap syndrome. *J Asthma*. 2016;53:720–31.
174. To T, Zhu J, Gray N i sur. Asthma and COPD overlap in women. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15:1304–10.
175. Rea IM, Gibson DS, McGilligan V, McNerlan SE, Alexander HD, Ross OA. Age and age-related diseases: role of inflammation triggers and cytokines. *Front Immunol*. 2018;9:586.
176. Atik Ö, Tepetam F, Özden Ş, Ak A. Clinical characteristics of asthma–COPD overlap phenotypes. *Adv Dermatol Allergol*. 2025;42(3):283–90.
177. Suzuki M, Makita H, Konno S i sur. Asthma-like features and clinical course of COPD: analysis from the Hokkaido COPD cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194:1358–65.
178. Shin SH, Park HY, Kang D i sur. Serial blood eosinophils and clinical outcomes in COPD. *Respir Res*. 2018;19:134.
179. Goto T, Camargo CA Jr, Hasegawa K. Fractional exhaled nitric oxide in asthma–COPD overlap: NHANES 2007–2012. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:2149–55.
180. Li L, Guo Z, Zhao Y i sur. Oxidative stress and abnormal lipid metabolism. *Arch Biochem Biophys*. 2025;766:110348.
181. Brantly M, Stocks J, Lascano J i sur. Inhaled alpha-1 antitrypsin restores protease–antiprotease balance. *ERJ Open Res*. 2025;11(1).
182. Woo SD, Park HS, Yang EM i sur. 8-Iso-prostaglandin F2 α as a biomarker of type 2-low airway inflammation. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2024;133(1):73–80.e2.

183. Hoshino M, Ohtawa J, Akitsu K. C-reactive protein and airway wall thickness in asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;113(1):37–41.
184. Liang Y, Chang C, Zhu H i sur. CRP decrease and outcomes during COPD exacerbation. *Intern Emerg Med.* 2015;10:685–91.
185. De Llano LP, Cosío BG, Iglesias A i sur. Mixed Th2 and non-Th2 inflammation in asthma–COPD overlap. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:591–601.
186. Agache I, Strasser DS, Klenk A i sur. Serum IL-5 and IL-13 as predictors of eosinophilia. *Allergy.* 2016;71(8):1192–202.
187. Röpcke S, Holz O, Lauer G i sur. Repeatability of potential COPD biomarkers. *PLoS One.* 2012;7(10):e46207.
188. Núñez B, Sauleda J, Garcia-Aymerich J i sur. Lack of correlation between pulmonary and systemic inflammation in COPD. *Arch Bronconeumol.* 2016;52(7):361–7.
189. Mukherjee M, Nair P. Blood or sputum eosinophils to guide asthma therapy? *Lancet Respir Med.* 2015;3(11):824–5.
190. Agustí A, Bel E, Thomas M i sur. Treatable traits in chronic airway diseases. *Eur Respir J.* 2016;47(2):410–9.
191. Maltby S, Gibson PG, Powell H, McDonald VM. Omalizumab response in severe allergic asthma with overlapping COPD. *Chest.* 2017;151(1):78–89.
192. Hersh CP, Zacharia S, Prakash Arivu Chelvan R i sur. Immunoglobulin E as a biomarker for asthma–COPD overlap. *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2020;7(1):1–12.

ILUSTRACIJE

Popis slika

Slika 1. Modificirana ACE klasifikacija KOPB-a prema GOLD smjernicama

Slika 2. Grafički prikaz podataka o eozinofilima u skupini s KOPB-om i ispitanika u skupinama s različitim fenotipovima preklapanja astme i KOPB-a

Slika 3. Grafički prikaz podataka o frakciji izdahnutog dušikovog oksida (FeNO) u skupini s KOPB-om i ispitanika u skupinama s različitim fenotipovima preklapanja astme i KOPB-a

Slika 4. Grafički prikaz podataka o C reaktivnog proteina (CRP) u skupini s KOPB-om i ispitanika u skupinama s različitim fenotipovima preklapanja astme i KOPB-a

Slika 5. Grafički prikaz podataka o interleukinu 13 (IL-13) u skupini s KOPB-om i ispitanika u skupinama s različitim fenotipovima preklapanja astme i KOPB-a

Slika 6. Grafički prikaz podataka o ukupnom imunoglobulinu E (IgE) u skupini s KOPB-om i ispitanika u skupinama s različitim fenotipovima preklapanja astme i KOPB-a

Slika 7. Grafički prikaz podataka o eozinofilima u sputumu u skupini s KOPB-om i ispitanika u skupinama s različitim fenotipovima preklapanja astme i KOPB-a

Popis tablica

Tablica 1. Podjela oboljelih ovisno o prisustvu simptoma, spirometriji i riziku od egzacerbacija

Tablica 2. CAT test

Tablica 3. Modificirana skala dispneje

Tablica 4. Prikaz podataka o spolu ispitanika u skupini s KOPB-om i ispitanika u skupini s preklapanjem astme i KOPB-a

Tablica 5. Prikaz podataka o pušenju ispitanika u skupini s KOPB-om i ispitanika u skupini s preklapanjem astme i KOPB-a

Tablica 6. Prikaz podataka o astmi prije 40. godine života u skupini s KOPB-om i skupini s preklapanjem astme i KOPB-a

Tablica 7. Prikaz podataka o eozinofilima u sputumu u skupini s KOPB-om i skupini s preklapanjem astme i KOPB-a

Tablica 8. Prikaz podataka o specifičnom imunoglobulinu E (IgE) u skupini s KOPB-om i skupini s preklapanjem astme i KOPB-a

Tablica 9. Prikaz podataka o rezultatu bronhodilatacijskog testa u skupini s KOPB-om i skupini s preklapanjem astme i KOPB-a

Tablica 10. Mann-Whitney test usporedbe kontinuiranih obilježja u skupini s KOPB-om i skupini s preklapanjem astme i KOPB-a

Tablica 11. Prikaz podataka o raspodjeli u GOLD skupine ispitanika u skupini s KOPB-om

Tablica 12. Prikaz podataka o GOLD 1-4 raspodjeli u skupini s KOPB-om i skupini s preklapanjem astme i KOPB-a

Tablica 13. Prikaz podataka o terapiji inhalacijskim kortikosteroidima (ICS) u skupini s KOPB-om i skupini s preklapanjem astme i KOPB-a

Tablica 14. Prikaz podataka o terapiji LABA u skupini s KOPB-om i skupini s preklapanjem astme i KOPB-a

Tablica 15. Prikaz podataka o terapiji dugodjelujućim antagonistima muskarinskih receptora (LAMA) u skupini s KOPB-om i skupini s preklapanjem astme i KOPB-a

Tablica 16. Prikaz podataka o terapiji ICS/LABA u skupini s KOPB-om i skupini s preklapanjem astme i KOPB-a

Tablica 17. Prikaz podataka o terapiji LAMA/LABA u skupini s KOPB-om i skupini s preklapanjem astme i KOPB-a

Tablica 18. Prikaz podataka o kombiniranoj terapiji inhalacijski kortikosteroid (ICS)/dugodjelujući antagonisti muskarinskih receptora (LAMA)/dugodjelujući beta2 agonisti (LABA) u skupini s KOPB-om i skupini s preklapanjem astme i KOPB-a

Tablica 19. Prikaz podataka o terapiji montelukastom u skupini s KOPB-om i skupini s preklapanjem astme i KOPB-a

Tablica 20. Prikaz podataka o terapiji teofilinom u skupini s KOPB-om i skupini s preklapanjem astme i KOPB-a

Tablica 21. Prikaz podataka o terapiji kisikom u skupini s KOPB-om i skupini s preklapanjem astme i KOPB-a

Tablica 22. Korelacija izmjerenih varijabli (Spearmanova korelacija) u ukupnom uzorku ispitanika

Tablica 23. Korelacija izmjerenih varijabli (Spearmanova korelacija) u ukupnom uzorku ispitanika

Tablica 24. Korelacija izmjerenih varijabli (Spearmanova korelacija) u skupini pacijenata s KOPB-om

Tablica 25. Korelacija izmjerenih varijabli (Spearmanova korelacija) u skupini pacijenata s KOPB-om

Tablica 26. Korelacija izmjerenih varijabli (Spearmanova korelacija) u ukupnom uzorku ispitanika

Tablica 27. Korelacija izmjerenih varijabli (Spearmanova korelacija) u skupini pacijenata s preklapanjem astme i KOPB-a

Tablica 28. Korelacija izmjerenih varijabli (Spearmanova korelacija) u skupini pacijenata s preklapanjem astme i KOPB-a

Tablica 29. Korelacija izmjerenih varijabli (Spearmanova korelacija) u skupini pacijenata s preklapanjem astme i KOPB-a

Tablica 30. Korelacija izmjerenih varijabli (Spearmanova korelacija) u skupini pacijenata

s KOPB-om i eozinofilijom >300

Tablica 31. Povezanost obilježja s preklapanjem astme i KOPB-a prikazanih multivarijatnom logističkom regresijskom analizom

Tablica 32. Podaci o podjeli prema fenotipskim obilježjima skupine ispitanika s preklapanjem astme i KOPB-a

POPIS POKRATA

KOPB - kronična opstruktivska plućna bolest

ACO - preklapanje astme i kronične opstruktivske plućne bolesti (*engl. asthma copd overlap*)

FeNO - frakcija izdahnutog dušikovog oksida (*engl. fraction of exhaled nitric oxide*)

BDT - bronhodilatacijski test

TNF- α - faktor nekroze tumora alfa

IL-8 - interleukin 8

IL-13 - interleukin 13

NO - dušikov oksid

FRC - funkcionalni rezidualni kapacitet

FEV1 - forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi

FVC - forsirani vitalni kapacitet

FEV1/FVC - forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi / forsirani vitalni kapacitet;
Tiffeneauov indeks

PEF - najveći ekspiracijski protok (*engl. peak expiratory flow*)

CRP - C reaktivni protein

DLCO - difuzijski kapacitet pluća (*engl. Diffusing capacity for lung carbon monoxide*)

ITM - indeks tjelesne težine (*engl. body mass indeks*)

CAT – upitnik za procjenu simptoma kronične opstruktivske plućne bolesti (*engl. COPD Assesment Test*)

mMRC - modificirana skala dispneje (*engl. Modified Medical Research Council Dyspnea Scale*)

GOLD - globalna inicijativa za kroničnu opstruktivsku plućnu bolest (*engl. Global initiative for chronic obstructive lung disease*)

SABA - beta2 agonisti kratkog djelovanja (*engl. short-acting β_2 -agonists*)

LAMA - dugodjelujući muskarinski antagonisti (*engl. long-acting muscarine antagonists*)

LABA - beta2 agonisti dugog djelovanja (*engl. long-acting β_2 -agonists*)

ICS - inhalacijski kortikosteroidi

LTRA - antagonist leukotrienskih receptora

IL-4 - interleukin 4

IL-5 - interleukin 5

IgE - imunoglobulin E

VCAM-1 - vaskularna adhezijska molekula (*engl. Vascular Cell Adhesion Molecule-1*)

ILC-2 - urođene limfoidne stanice tipa 2 (*engl. innate lymphoid cells type 2*)

NKT - prirodne stanice ubojice (*engl. natural killer T cells*)

TGF - transformirajući faktor rasta

LTC4 - leukotrieni C4

PDE4 - inhibitor fosfodiesteraze 4

CT - kompjuterizirana tomografija

c-AMP - ciklički adenzin monofosfat (*engl. cyclic adenosine monophosphate*)

ŽIVOTOPIS

Marina Perković je završila Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu 1998. godine. Pripravnički staž obavlja u Općoj bolnici Bjelovar nakog čega radi kao liječnik primarne zdravstvene zaštite u Domu zdravlja Varaždinske županije. Specijalističko usavršavanje iz područja interne medicine obavlja od 2004. do 2009. godine u Kliničkom bolničkom centru Zagreb, te potom subspecijalističko usavršavanje iz pulmologije od 2015. do 2017. godine na Klinici za pulmologiju „Jordanovac“ KBC-a Zagreb. Od 2013. godine zaposlena je Specijalnoj bolnici za plućne bolesti u Zagrebu gdje je od 2018. do 2025. godine obavljala dužnost Pomoćnika ravnatelja za kvalitetu te aktivno sudjelovala u procesima međunarodne akreditacije Bolnice. Trenutno obavlja dužnost Voditelja odjela za opstruktivne bolesti pluća, respiracijsku insuficijenciju i tuberkulozu. Aktivno sudjeluje na brojnim domaćim i međunarodnim stručnim/znanstvenim skupovima.

Autor je i koautor sljedećih publikacija:

1. **Perković M**, Vukičević Lazarević V, Perković P, Perković T, Dolenec V, Hađak A, Šupak Smolčić V, Bulat Kardum L. The Role of Interleukin-13 in Chronic Airway Diseases: A Cross-Sectional Study in COPD and Asthma-COPD Overlap. Diseases. 2025 Sep 1;13(9):287.
2. Hadak A, Premec D, **Perković M**, Dolenec V, Bozan M, Nedeljkovic V, Kelava T, Markovic I. Serum tryptase levels in patients with post-acute COVID-19 syndrome. Bratisl Lek Listy. 2024;125(5):318-321.
3. Perković P, Dekanić A, **Perković M**, Lazarević VV, Perković T, Štimac T. Expression of Cripto-1 protein in placentas from term pregnancies with and without fetal growth restriction: a retrospective cohort study in Croatia. Obstet Gynecol Sci. 2026 Jan;69(1):53-64.
4. Perković P, Štifter-Vretenar S, **Perković M**, Štefančić M, Holjević E, Dekanić A, Štimac T. Survivin Expression in Placentas with Intrauterine Growth Restriction. Biomedicines. 2025 Jun 27;13(7):1576.

5. Munko T, Vukičević Lazarević V, Barišić J, **Perković M**, Vignjević T. Rural Residence and One-Person Households Are Associated with Diagnostic Delay in Pulmonary Tuberculosis in a Low-Incidence European Setting. *Trop Med Infect Dis*. 2026 May 4;11(5):120.
6. Marković I, Božan M, **Perković T**, Paušek K, Nedeljković V, Perković M, Kelava T, Artuković M, Stipić Marković A. Incidence of immediate allergic reactions to mRNA COVID-19 vaccines in adults with drug allergies and other allergic disorders. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Jul 29;101(30):e29571.
7. **Perković M**, Perković T. Value of fractional exhaled nitric oxide and neutrophillia in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, *Science and Us*, 1st Biomedicine and Health PhD Students Congress at University of Rijeka, Faculty of Medicine, May 19-20, 2022., poster prezentacija
8. Hađak A, Dolenec V, Premec Đ, **Perković M**, Lukić T. Establishing the etiology of interstitial pulmonary infiltrates in a patient with immunological and infectious features, *Pneumo Update Europe*, 12-13 June 2026, Salzburg, poster prezentacija
9. Dolenec V, Hađak A, **Perković M**, Premec Đ, Lukić-Jurišić T. Pulmonary tuberculosis mimicking lung malignancy: A case report, *Pneumo Update Europe*, 12-13 June 2026, Salzburg, poster prezentacija
10. Perković P, **Perković M**. Smoothened protein expression in placentas with fetal growth restriction and pathological Doppler findings of the umbilical artery, *Science and Us*, 1st Biomedicine and Health PhD Students Congress at University of Rijeka, Faculty of Medicine, May 19-20, 2022., poster prezentacija
11. **Perković M**, Hađak A, Dolenec V. Vrijednost izdahnutog dušikovog oksida i interleukina 13 u akutnoj egzacerbaciji kronične opstruktivne plućne bolesti, 8. kongres Hrvatskog pulmološkog društva HLZ-a s međunarodnim sudjelovanjem, 13.-16.10.2022., Dubrovnik, poster prezentacija
12. Doder F, Božan M, Nedeljković V, Hađak V, Dolenec V, **Perković M**, Artuković M. Pleural effusion as the first manifestation of lymphoproliferative neoplasm in a patient with Nijmegen breakage syndrome: case report. 8. kongres Hrvatskog pulmološkog društva HLZ-a s međunarodnim sudjelovanjem, 13.-16.10.2022., Dubrovnik, poster prezentacija

13. Perković T, **Perković M**. Tuberkuloza pluća i larinksa prezentirana kao laringealni karcinom. 11. Kongres Hrvatskog torakalnog društva, 19.-22.5.2021., Zagreb, poster prezentacija
14. **Perković M**, Dolenec V, Hađak A. Primjena klorfazimina u liječenju mikobakterioze pluća, 14. Kongres Hrvatskog torakalnog društva, 22.-25.5.2024., Zagreb, poster prezentacija
15. Hađak A, **Perković M**, Dolenec V, Marković I, Božan M, Premec Đ. Tijek sarkoidoze kroz više desetljeća — prikaz bolesnice s uznapređovalom plućnom sarkoidozom, 13. Kongres Hrvatskog torakalnog društva, 24.-27.5.2023., Zagreb, poster prezentacija

