

## SENZIBILIZACIJA NA INHALATORNE ALERGENE KOD PACIJENATA SA ALERGIJSKIM RINITISOM

Velina Petković, Dragana Kovačević, Dragan Gligović  
„Zastava“ Zavod za zdravstvenu zaštitu radnika, Kragujevac

## SENSITIZATION TO THE INHALATORY ALLERGENS IN THE PATIENTS WITH ALLERGIC RHINITIS

Velina Petkovic, Dragana Kovacevic, Dragan Gligovic  
"Zastava" Institute of Occupational Health, Kragujevac, Serbia

### SAŽETAK

**Cilj.** Cilj rada je da utvrdi učestalost senzibilizacije na inhalatorne alergene među pacijentima sa hroničnim alergijskim rinitisom koji su se lečili tokom 2008. godine, u ambulanti za alergologiju „Zastava“ Instituta za zdravstvenu zaštitu radnika u Kragujevcu.

**Metod.** Pacijenti su ispitani od strane otorhinolaringologa i alergologa, specijalista, i svi pacijenti su bili izloženi „prick“ testu sa kompletom standardnih inhalatorih alergena.

**Rezultati.** Ukupno je testirano 396 pacijenata: 296 žena (74.74%) i 100 (25.25%) muškaraca u dobi od 14-68 godina. Ukupno 290 (73.22%) bolesnika su bili osetljivi na domaće alergene: 199 (50.25%) na grinje i 91 (22.97%) na kućnu prašinu. Ukupno 106 (26.77%) bolesnika su bili osetljivi na alergene životne sredine. Većina pacijenata (83%) imala je pozitivan odgovor na dva ili više alergena. Ukupno 117 (29.54%) pacijenata sa alergijskim rinitisom koji su bili osetljivi na inhalatorne alergene je imalo i druga alergijska oboljenja: 15 pacijenata je imalo astmu, 32 urtikariju, 47 konjuktivitis, 5 polipozu nosa i 18 sinuzitis.

**Zaključak.** Žene su više patile od alergijskog rinitisa. Većina pacijenata ima simptome bolesti izražene tokom cele godine. Većina pacijenata je osetljiva na *Dermatophagoides pteronissinus*. Značajan broj pacijenata sa alergijskim rinitisom ima druga, pridružena alergijska oboljenja.

**Ključne reči:** rinitis, alergijski, višegodišnji; preosetljivost; polen; grinja; prašina.

### UVOD

Alergijski rinitis je najčešća atopijska bolest gornjih disajnih puteva od koje boluje oko 10–30% svetske populacije. Definiše se kao simptomatski poremećaj nosne sluznice koji se javlja nakon kontakta sa alergenima iz okruženja, pri čemu nastaje IgE posredovana inflamacijska reakcija, koja se manifestuje sa više simptoma i znakova: nazalna kongestija, vodenasta sekrecija, kihanje i svrab nosne sluznice (1).

Dakle, u osnovi alergijskog rinitisa je reakcija preosetljivosti I tipa (anafilaktička reakcija). Pri kontaktu respiratorne mukoze sa inhalatornim alergenima (polen drveća, trava i korova, kućna prašina, grinja, perje,

### ABSTRACT

**Objective.** The aim of the paper is to determine the frequency of sensitization to inhalatory allergens among the patients with chronic allergic rhinitis who were treated during 2008 in allergology outpatient unit of the "Zastava" Institute of Occupational Health in Kragujevac.

**Method.** The patients were examined by otorhinolaryngology and allergology specialists, and all of the patients were subjected to the prick tests with the complete set of standard inhalatory allergens.

**Results.** Total of 396 patients were tested: 296 women (74.74%) and 100 (25.25%) men at the ages of 14-68 years. Total of 290 (73.22%) patients were sensitized to domestic allergens: 199 (50.25%) to the mites and 91 (22.97%) to the house dust. Total of 106 (26.77%) patients were sensitized to environmental allergens. The majority of patients (83%) had a positive response to two or more allergens. Total of 117 (29.54%) of allergic rhinitis patients sensitized to inhalatory allergens also had other, concomitant allergic diseases: 15 patients had asthma, 32 urticaria, 47 conjunctivitis, 5 nasal polyposis and 18 sinusitis.

**Conclusion.** Women are more likely to suffer from allergic rhinitis. Most patients have symptoms of the disease expressed throughout the year. The majority of the patients were sensitized to *Dermatophagoides pteronissinus*. A significant number of patients with allergic rhinitis had other concomitant allergic diseases.

**Key words:** rhinitis, allergic, perennial; hypersensitivity; pollen; mites; dust.

životinjska dlaka, buđ i dr.) kod osoba sa atopijskom konstitucijom dolazi do senzibilizacije na alergene. Osobe sa atopijom su genetski predisponirane za prekomernu, burnu reakciju na uobičajene alergene sa obilnom produkcijom IgE antitela (2-4).

U procesu senzibilizacije učestvuju Langerhansove dendritične ćelije u epitelu respiratorne mukoze. Ove antigen prezentujuće ćelije prepoznaju svaki strani protein, prerade ga u manje deliće (epitope) i prezentuju zajedno sa MHC molekulom druge klase Th0 limfocitima. Oni se dalje diferentuju u pravcu Th2 limfocita koji lučenjem IL4, IL5, IL13 citokina utiču na B limfocite i

tako ih usmeravaju na proizvodnju IgE antitela (5-7). Antitela klase IgE se vezuju za receptore na površini mast ćelija i bazofilnih leukocita. Nakon ponovnog izlaganja alergenu dolazi do njegovog vezivanja za IgE antitelo na mast ćelijama što predstavlja signal za aktivaciju mast ćelija. Degranulacija mast ćelija je kritični momenat u započinjanju procesa alergijske inflamacije, pri čemu dolazi do oslobađanja medijatora alergijske reakcije (8-9).

Alergijski rinitis često je udružen sa drugim bolestima disajnih puteva kao što su: bronhijalna astma, sinuzitis, otitis media, nazalna polipoza, konjunktivitis, urtikarija i respiratorne infekcije. Kod 30% bolesnika sa alergijskim rinitisom dolazi tokom vremena do razvoja alergijske bronhijalne astme, i uočeno je da je njihova klinička slika teža nego kod onih koji imaju samo rinitis. Agresivnom terapijom rinitisa može se prevenirati nastanak astme, što je u skladu sa Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) inicijativom i uklapa se u slogan „misli globalno, deluj globalno” (10-12).

Posle postavljanja dijagnoze na osnovu anamneze i tipičnih simptoma, fizikalnog pregleda specijaliste ORL, pulmologa (spirometrije), alergologa, kao i pozitivnog alergološkog kožnog prick testa na inhalatorne alergene, povišenih ukupnih IgE u serumu što je dokaz atopijskog statusa, povišenih specifičnih IgE u krvi (kada se kožne probe ne mogu raditi ili kada su probe negativne, a postoje simptomi alergijskog rinitisa), povišenih vrednosti ECP i MBP u serumu, procenjuje se težina bolesti i pristupa lečenju.

Lečenje alergijskog rinitisa je kompleksno i podrazumeva: eliminaciju alergena preventivnim i edukativnim organizovanim radom (13-15). Takođe, da bi lečenje bilo uspešno treba primeniti farmakoterapiju: oralne antihistaminike, lokalne antihistaminike, intranazalne kortikosteroide, dekongestante (oralne i intranazalne), intranazalne antiholinergike, lokalne kromone i antagoniste leukotrijena, kao i alergen specifičnu imunoterapiju (16-20).

Cilj rada je da se utvrdi koji inhalatorni alergeni najčešće izazivaju senzibilizaciju kod pacijenata kod kojih je dijagnostikovano hronični alergijski rinitis u alergološkom kabinetu „Zastava“ Zavod za zdravstvenu zaštitu radnika, Kragujevac (ZZZZR), kao i prisustvo pridruženih alergijskih bolesti kod ispitivanih bolesnika.

## BOLESNICI I METOD

Ispitivanjem je obuhvaćeno 396 pacijenata upućenih na alergološko testiranje u Kabinet za alergologiju u ZZZZR Kragujevac u 2008. godini. Studija je sprovedena u uslovima svakodnevne kliničke prakse, prema pragmatičnom (naturalističkom) dizajnu po tipu serije slučajeva (21).

Dijagnoza alergijskog rinitisa postavljena je na osnovu tipičnih simptoma alergijskog rinitisa, fizikalnog pregleda specijaliste ORL, pulmologa (spirometrije), alergologa i alergoloških kožnih prick proba sa baterijom standardnih inhalatornih alergena (mešavina bakterija, mešavina gljivica, kućna prašina, grinja, mešavina polena drveća, trava i korova, perje, životinjska dlaka i duvan). Kada su postojali jasni simptomi alergijskog rinitisa, a kožne probe nisu bile jasno pozitivne, senzibilizacija je potvrđena in vitro testiranjem (specifični IgE u serumu) u saradnji sa Institutom za javno zdravlje u Kragujevcu (kod tri pacijenta).

Alergološko testiranje je sprovedeno kožnim „prick“ testom (22). On se izvodi tako što se na kožu podlaktice stavi kap vodenog rastvora alergena i ubode lancetom pod uglom od 45 stepeni, a potom koža lako podigne naviše, čime se osigurava da je koža probušena iglom. Uz probe sa alergenima istovremeno se rade i one sa standardnim rastvorom histamina (1 mg/mL) kao pozitivna kontrola (23), i sa fiziološkim rastvorom (da se isključi dermografizam kao uzrok pozitivnosti proba, pri čemu kod naših testiranih pacijenata nije bilo dermografizma).

Alergeni koje smo koristili za testiranje proizvedeni su na Odseku za alergologiju i imunodijagnostiku Instituta za virusologiju, vakcine i serume “Torlak”, Beograd, što znači da su standardizovani, a čuvani su na optimalnoj temperaturi u frižideru (4°C). Maksimalna reakcija nakon aplikovanja alergena javlja se posle 15 minuta, kada se test očitava. Procena jačine reakcije u odnosu na histamin vrši se na osnovu kriterijuma koje je dala Evropska akademija za alergologiju i imunologiju (tabela 1). Svim pacijentima pre testiranja isključeni su sledeći lekovi: antihistaminici, teofilinski preparati i beta-agonisti da ne bi redukovali kožni odgovor.

Tabela 1. Očitavanje rezultata „prick“ testa.

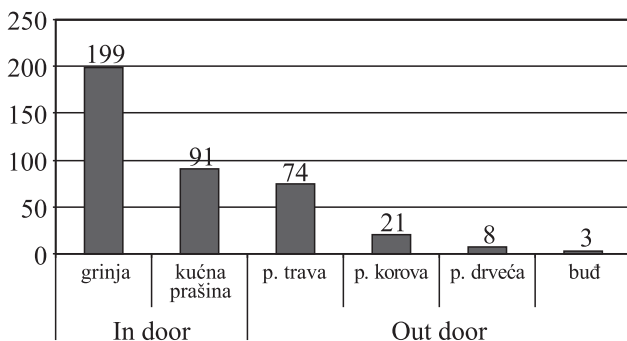
Stepen reakcije	Eritem	Otok
0	< 5 mm	< 5 mm
+/-	5–10 mm	5–10 mm
+	11– 20 mm	5–10 mm
++	21–30 mm	5–10 mm
+++	31–40 mm	5–10 mm sa pseudopodama
++++	>40 mm	>15 mm sa mnogo pseudopoda

Za statističku obradu dobijenih rezultata korišćene su metode deskriptivne statistike i testiranje hipoteze. Za ispitivanje razlika učestalosti zavisnosti kategorijskih promenljivih unutar podgrupa studijske populacije korišćen je  $\chi^2$ -kvadrat test. Nivo verovatnoće je ustanovljen na manji ili jednako 0.05. Kalkulacija podataka je vršena korišćenjem statističkog programskog paketa SPSS 13.0

## REZULTATI

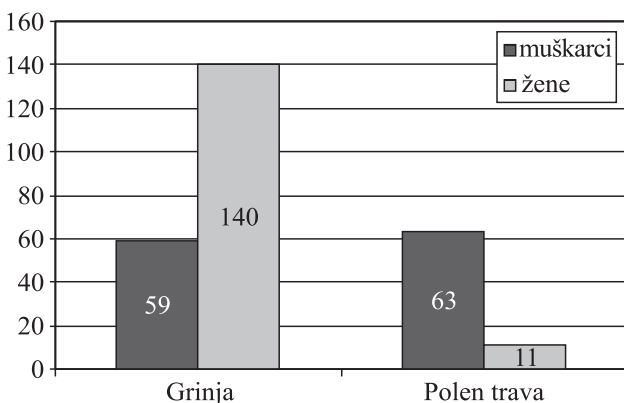
Istraživanje je sprovedeno na uzorku od 396 pacijenata, pri čemu je bilo 296 žena (74,74%) i 100 muškaraca (25,26%) životne dobi od 14 do 68 godina. Kod svih bolesnika utvrđena je senzibilizacija na inhalatorne alergene. Pacijenti su dalje podeljeni u dve grupe prema tome da li su senzibilisani na alergene iz kućne sredine („in door“) ili na alergene iz spoljašnje sredine („out door“).

Senzibilizaciju na kućne alergene (grinju i kućnu prašinu) imalo je 290 (73,22%) pacijenata pri čemu je na grinju bilo senzibilisano 199 (50,25%, 140 žena i 59 muškaraca), a na kućnu prašinu 91 bolesnik (22,97%, 77 žena i 14 muškaraca). Na alergene iz spoljašnje sredine (buđ, polene drveća, korova i trava) senzibilisano je 106 pacijenata (26,77%). Od toga je na buđ osetljivo 3 pacijenta (0,75%, 1 žena i 2 muškarca), na polen drveća 8 bolesnika (2,02%, 6 žena i 2 muškarca), na polen korova 21 pacijent (5,30%, 3 žene i 18 muškaraca), i na polen trava osetljivo je 74 bolesnika (18,08%) (slika 1). Većina ispitanika (83%) bila je polisenzibilisana, tj. imala je pozitivan odgovor na dva ili više alergena, dok je 17% ispitanika bilo je monosenzibilisano.



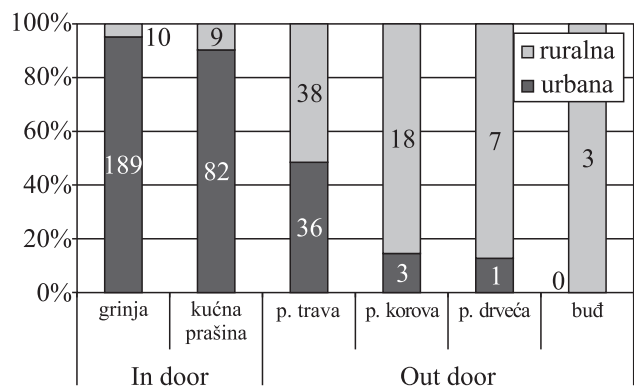
Slika 1. Učestalost senzibilizacije na pojedinačne alergene.

Na najčešće zastupljeni „in door“ alergen (grinje), bilo je osetljivo 140 žena (70,35%) i 59 muškaraca (29,65%), dok je senzibilizaciju na najčešći „out door“ alergen (polen trava) imalo 11 žena (14,87%) i 63 muškaraca (85,13%) (slika 2).



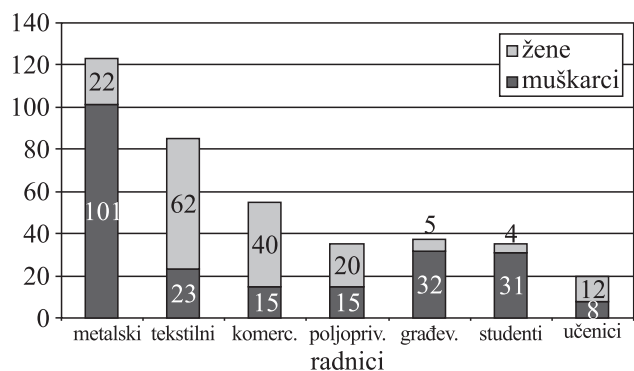
Slika 2. Učestalost senzibilizacije po polu na najčešće alergene.

Prema mestu stanovanja pacijente smo podelili u dve grupe: na one koji žive u gradskoj sredini – 311 (78,53%) i one koji žive u seoskoj sredini – 85 (21,47%). Utvrdili smo da je kod pacijenata iz gradske sredine senzibilizacija najčešće bila na grinje kod 189 pacijenata (60,77%). Na kućnu prašinu osetljivo je 82 (26,36%), polen trava 36 (11,57%), polen korova 3 (0,96%), polen drveća 1 (0,32%), dok na buđ nije bilo senzibilisanih. Kod pacijenata koji žive u seoskoj sredini najviše je bilo senzibilisanih na polen trava 38 (44,80%). Od ostalih alergena na polen korova osetljivo je 18 (21,17%), polen drveća 7 (8,23%), na buđ 3 (3,52%), na grinju 10 (11,76%), i na kućnu prašinu 9 (10,58%) pacijenata (slika 3).



Slika 3. Učestalost senzibilizacije na pojedinačne alergene u odnosu na mesto življenja.

Od ukupnog broja pacijenata najviše ih je bilo iz metalske industrije 123 (31,06%, 22 žene i 101 muškarac), zatim tekstilne industrije 85 (21,46%, 62 žene i 23 muškarca), građevinske industrije 35 (8,83%, 4 žene i 31 muškarac), komercijalnih radnika 55 (13,18%, 40 žena i 15 muškaraca), poljoprivrednih radnika 37 (9,34%, 5 žena i 32 muškarca), studenata 41 (10,35%, 31 student i 10 studentkinja) i na kraju učenika 20 (5,05%, 12 učenica i 8 učenika) (slika 4). Kod učenika, studenata, radnika tekstilne industrije i komercijalnih radnika dominira senzibilizacija na inhalatorne alergene iz kućne sredine („in door“), dok kod radnika metalske i građevinske industrije, kao i kod poljoprivrednih radnika dominira senzibilizacija na alergene spoljašnje sredine („out door“).



Slika 4. Učestalost alergijskog rinitisa prema zanimanju i polu.

Najveći broj pacijenata sa alergijskim rinitisom bio je u starosnoj grupi od 36–46 godina i to 145 (36,61%), a za njom sledi grupa od 25–35 godina sa 134 (33,83%) obolelih. U grupi od 14–24 godine bilo je 65 pacijenata (16,41%), u grupi od 47–57 godina 39 (9,84%), dok je 13 bolesnika (3,28 %) imalo od 58 do 68 godina. Ukupno, 117 (29,54%) pacijenata sa alergijskim rinitisom kod kojih je utvrđena senzibilizacija na inhalatorne alergene imalo je pridružene druge alergijske bolesti – astmu 15 pacijenata, urtikariju 32, konjunktivitis 47 pacijenata, polipozu nosa 5 obolelih i sinuzitis 18 bolesnika.

## DISKUSIJA

Značaj pojedinih alergena u različitim sredinama je različit, ali za otkrivanje respiratorne senzibilizacije dovoljna je serija od desetak alergena što se u alergološkom Kabinetu ZZZZR u Kragujevcu sprovodi (kućna prašina, dermatophagoides pteronyssinus, buđ, mešavina bakterija, poleni drveća, poleni trava, poleni korova, životinjska dlaka, perje, duvan), a po potrebi vrši se testiranje i na druge specifične alergene. Analizirajući rezultate alergološkog testiranja naših pacijenata sa alergijskim rinitisom utvrđeno je da je 73,22% pacijenata senzibilisano na alergene iz kućne sredine, a 50,25% pacijenata ima preosetljivost na dermatophagoides pteronyssinus, što znači da nazalne simptome imaju tokom cele godine. Pacijenti senzibilisani na kućne alergene (grinje i kućnu prašinu) potiču većinom iz gradske sredine (78,53%) zbog savremenog načina života.

Do sličnih rezultata došli su i drugi autori koji su utvrdili da je većina ispitivanih pacijenata bilo preosetljivo na Dermatophagoides pteronyssinus. Ubedljivo najvažniji uzrok perenijalnog alergijskog rinitisa jeste Dermatophagoides pteronyssinus, tj. kućna grinja. Kućna grinja je slična, nevidljiva golim okom, a nalazi se u posteljini, tepisima, jastucima i svim predmetima koji sadrže tekstil, jer joj ova mesta pružaju dobru zaštitu od gubljenja vlažnosti. Ona se hrani našom peruti, a njen izmet je jak alergen koji dovodi do pojave simptoma alergijskog rinitisa. Rizičan nivo za nastajanje senzibilizacije je 2 µg/g kućne prašine. Glavni antigen grinje je Der p 1, potentna proteaza koja može da cepa molekul CD23 koji se nalazi na B limfocitima, utičući tako na regulaciju sinteze imunoglobulina E (24,25).

Kod ispitivanih pacijenata koji žive u seoskoj sredini najčešća senzibilizacija utvrđena je na polene trava i to kod 44,80% pacijenata. U našoj zemlji poleni trava imaju najveći značaj u senzibilisanju osoba, što je posledica njihove široke rasprostranjenosti, ogromne količine polena koje stvaraju (samo jedna antera, organ gde se stvaraju poleni, oslobodi između 2 i 5 miliona zrna polena u jednoj sezoni cvetanja), i prisustva polena tokom dužeg perioda. Naime, cvetanje trava počinje već sredinom

aprila i traje do sredine avgusta, a nekada i kasnije u zavisnosti od godine (26). Poleni su idealni alergeni zbog svojih bioloških osobina – stvaraju se u ogromnim količinama, lete na velike daljine nošeni vetrom jer su sitni i laki, sadrže veoma jake alergene koji su strukturni proteini zrna .

Od ukupnog broja naših pacijenata, najviše ih je bilo iz metalske 123 (31,06%), tekstilne 85 (21,46%) i građevinske 35 (8,83%) industrije. Komercijalnih radnika bilo je 55 (13,18 %), poljoprivrednih radnika 37 (9,34%), studenata 41 (10,35%) i učenika 20 (5,05%). Kod učenika, studenata, radnika tekstilne industrije i komercijalnih radnika dominira senzibilizacija na inhalatorne alergene iz kućne sredine („in door“), dok kod radnika metalske i građevinske industrije, kao i kod poljoprivrednih radnika najviše je prisutna preosetljivost na alergene spoljašnje sredine („out door“).

Povećan broj pacijenata koji su imali alergijski rinitis, a bili su iz metalske, tekstilne i građevinske industrije, može se objasniti, između ostalog, i dejstvom zagađivača vazduha kao što su: sumpor-dioksid, azot-oksidi, ozon, izduvni gasovi automobila. Pored uticaja na disajne puteve gde mogu da podstaknu inflamaciju, zagađivači vazduha dovode i do promena na alergenima izazivajući morfološke promene, degranulaciju polenovog zrna i na taj način mogu promeniti alergogenost polena i uticati na prevalencu alergijskih bolesti. Većina naših ispitanika (83%) bila je polisenzibilisana, što znači da je imala pozitivan odgovor na dva ili više alergena, dok je 17% ispitanika bilo monosenzibilisano. Do sličnih rezultata dolaze autori iz Vojvodine (27,28).

Našim istraživanjem utvrđeno je da su svi pacijenti kod kojih je utvrđena senzibilizacija na inhalatorne alergene imali alergijski rinitis, a 29,54% bolesnika je osim alergijskog rinitisa imalo još neku alergijsku bolest, što je u skladu sa rezultatima drugih autora (29). Naime, udruženost alergijskog rinitisa i drugih atopijskih bolesti, kao što su bronhijalna astma, konjunktivitis, urtikarija i nazalna polipoza, odavno su klinički uočene.

Najviše je izučavan međusobni odnos rinitisa i astme. Pored činjenice da mnogi bolesnici sa astmom imaju i alergijski rinitis, kao i hipoteze da je alergijski rinitis najverovatnije predisponirajući faktor za razvoj astme, uočeno je da osobe sa alergijskim rinitisom i astmom imaju težu kliničku sliku rinitisa u odnosu na osobe koje imaju samo rinitis. Takođe, osobe sa obe bolesti imaju teži oblik astme, ukoliko imaju i težu kliničku sliku rinitisa u poređenju sa osobama koje imaju lakši oblik rinitisa.

Mnoge studije ukazuju na to da nazalni simptomi i znaci rinitisa postoje kod 28–78% bolesnika sa astmom i da bolesnici sa alergijskim rinitisom u oko 38% slučajeva dobijaju astmu. Alergijski rinitis i astma su tokom vremena posmatrane kao dve odvojene bolesti, da bi novije studije ukazale na to da ih je bolje proučavati kao



inflamaciju koja u kontinuitetu zahvata disajne puteve u različitim periodima života. Settipane i saradnici ispitivali su grupu od 690 studenata koju su pratili tokom 23 godine i rezultati su pokazali da je pojava astme bila tri puta češća kod osoba sa rinitisom u poređenju sa grupom bolesnika bez alergijskog rinitisa (30).

Povezanost rinitisa i astme značajna je prilikom lečenja jer se lečenjem nazalne inflamacije omogućava bolja kontrole astme, a osim toga rana terapija rinitisa ujedno je prevencija za progresiju bolesti u donjim disajnim putevima. Utvrđena je povezanost nazalne polipoze i pozitivnih kožnih testova na inhalatorne alergene u istraživanjima mnogih autora. Tako, studija Settipanea i saradnika nalazi da 76% bolesnika sa nazalnom polipozom ima rinitis i astmu (31,32). Mnogi autori, poput Zuberbiera, utvrdili su da se urtikarija i alergijski rinitis javljaju udruženo u znatnom procentu ispitanika (33-38).

U zaključku, analizom dobijenih rezultata može se zaključiti da je najviše pacijenata sa alergijskim rinitisom senzibilisano na kućne („in door“) alergene, što znači da najveći broj pacijenata ima simptome tokom cele godine. Dermatophagoides pteronyssinus je alergen na koji je preosetljiv najveći broj pacijenata. Značajan broj bolesnika sa alergijskim rinitisom imao je pridružene alergijske bolesti (astmu, konjunktivitis, nazalnu polipozu, sinuzitis i urtikariju).

### SKRAĆENICE

ARIA – Allergic Rhinitis and its impact on asthma

ECP – Eozinofilni katjonski protein

MBP – Glavni bazni protein

MHC – Glavni kompleks tkivne histokompatibilnosti

Th – Pomoćnički limfocit T (T helper)

### LITERATURA

1. International Rhinitis Management Working Group. International Consensus Report on the Diagnosis and Management of Rhinitis. *Allergy* 1994; 49 (19 Suppl): 1-34.
2. Pepys J. Atopy: a study in definition. *Allergy* 1994; 49: 397-9.
3. Hopkin JM. Mechanisms of enhanced prevalence of asthma and atopy in developed countries. *Curr Opin Immunology* 1997; 9: 788-92.
4. Barnes KC, Marsh DG. The genetics and complexity of allergy and asthma. *Immunol Today* 1998; 19: 325-32.
5. Romagnani S. T cells, cytokines and IgE regulation in allergic disease. In: Johansson SGO, ed. *Progress in Allergy and Clinical Immunology*. Seattle: Hofgrafe-Huber, 1995: 5-13.
6. Abbas KA, Lichtman HA, Pober SJ. T lymphocyte antigen and activation. In: Abbas KA, Andrew H, Lichtman JS, Pober, eds. *Cellular and Molecular Immunology*. Philadelphia: Saunders, 1997: 138-69.
7. Schou C. Allergens in rhinitis: B and T cell epitopes of allergen molecules. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 10-4.
8. Galli SJ. New concept about the mast cell. *Engl J Med* 1993; 328: 257-65.
9. Wardlaw AJ, Symon FS, Walsh GM. Eosinophil adhesion in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 1163-71.
10. Bogić M. Uzajamni odnos alergijskog rinitisa i drugih bolesti disajnih puteva. U: Bogić M, ur. *Atopijske bolesti*. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, 2000; 193-204.
11. Bousquet J. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA). *Allergy* 2002; 57: 841-55.
12. Bousquet J. Allergy as a global problem: "Think globally, act globally". *Allergy* 2002; 57: 661-2.
13. Durham SR. Effect of intranasal corticosteroid treatment on asthma in children and adults. *Allergy* 1999; 54: 124-31.
14. Davies RJ, Bagnall AC, McCabe RN, Calderon MA, Wang JH. Antihistamines: topical vs oral administration. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 11-17.
15. Braun JJ, Alabert JP, Michel FB et al. Adjunct effect of loratadine in the treatment of acute sinusitis in patients with allergic rhinitis. *Allergy* 1997; 52: 650-5.
16. Malling HJ. Sublingval immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 1228-31.
17. Quirino T, Iemoli E, Siciliani E, Parmiani S, Millazzo F. Sublingual versus injective immunotherapy in grass pollen allergic patients: a double blind (double dummy) study. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 1253-61.
18. Acquistapace F, Agostinis F, Castella V, et al. Efficacy of sublingual specific immunotherapy in intermittent and persistent allergic rhinitis in children: an observational case-control study on 171 patients. *The EFESO-children multicenter trial. Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20: 660-4.
19. Perić Popadić A. Lečenje alergijske inflamacije nesteroidnim antiinflamatornim lekovima. U: Bogić M, ur. *Atopijske bolesti*. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, 2000; 241-50.
20. Lorente F, Isidoro M, Davila I, Laffond E, Moreno E. Prevention of allergic diseases. *Allergol Immunopathol* 2007; 35: 151-6.
21. Mehulić M. Učestalost senzibilizacije na pelude u odrasle populacije s atopijom u Zagrebu i okolici. *Doktorski rad*. Zagreb: Medicinski fakultet, 2008.
22. Dreborg S. Skin testing in allergen standardization and research. *Immunol Allergy Clinics N Am* 2001; 21: 329-54.

23. Koš R, Nestorović B, Maticki D, Janić D. Reaktivnost na histamin u prick kožnom testu u dece Srp Arh Celok Lek 1990; 188: 193-6.
24. Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 1-84.
25. Salehi M, Moradi S, Chavochradeh Z, Gorji FA, Kharamrooz Z, Rezaei N. A study of home characteristics in children with allergic rhinitis an asthma. *Acta Clin Croat* 2011; 50: 225-7.
26. Zvezdin B, Milutinov S, Tanasković I, et al. The frequency of sensitisation to inhalatory allergens and concomitant rhinitis in asthatic patients. *Vojnosanit Pregl* 2011; 68: 1-10.
27. Zvezdin BS, Radišić PK, Kojičić M, et al. Alergijske bolesti respiratornog trakta i polen ambrozije kao njihov uzročni faktor. *Pneumon* 2004; 41: 9-16.
28. Radišić P, Jarić D. Aeroalergogeni polen kao riziko faktor alergijskih bolesti respiratornog trakta. U: Popović D, ur. *Zdravlje ljudi u Vojvodini*. Novi Sad: Matica Srpska, Univerzitet u Novom Sadu, 2002; 125-31.
29. Small P, Kim H. Allergic rhinitis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2011; 7 (Suppl 1): S3.
30. Greisner WA 3rd, Settepane RJ, Settepane GA. The course of asthma parallels that of allergic rhinitis: a 23 years follow-up study of college students. *Allergy Asthma Proc* 2000; 21: 371-5.
31. Settipane GA, Chafee FH. Nasal polyps in asthma and rhinitis: a review of 6137 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 59: 17-21.
32. Fokkens W, Lund V, Mullol J. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinol Suppl* 2007; 20: 1-136.
33. Zuberbier T. Urtikaria. *Allergy* 2003; 58: 1224-34.
34. Dimitrijević S, Živanović S, Šarenac LJ. Asthma u detinjstvu i njeni komorbiditeti. *Acta Fac Med Nais* 2011; 28: 83-8.
35. Ohta N. Allergic rhinitis. *Arerugi* 2011; 60: 1516-22. (in Japanese)
36. GINA Workshop Report: Global Strategy for Asthma Management and Prevention Guidelines 2010. (<http://www.ginasthma.org/guidelines-gina-report-global-strategy-for-asthma.html>.)
37. Bosić-Živanović D, Najić B. Inhalatomi alergeni kao uzročnici bronhijalne astme. *Opšta medicina* 2010; 16: 56-62.
38. Cazzoletti L, Marcon A, Corsico A et al. Asthma severity according to Global Initiative for Asthma and its determinants: an international study. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 151: 70-79.