

Karakteristike bolesnika s alergijskim rinitisom u Karlovačkoj županiji

Characteristics of allergic rhinitis patients in karlovac county

Vladimir Bauer*, Zorica Alerić

Sažetak. Cilj: Analizirati preosjetljivost na uobičajene inhalacijske alergene i simptome u populaciji odraslih bolesnika s kliničkom slikom alergijskog rinitisa u Karlovcu i okolici. **Metode:** Retrospektivno prikazujemo rezultate kožnog ubodnog testa i standardiziranog upitnika o simptomima bolesti, komorbiditetu s astmom, te alergijskim bolestima u obitelji. **Rezultati:** Od 456 testiranih bolesnika sa simptomima rinitisa, 227 ima pozitivnu reakciju na kožni ubodni test (49,7 %). Ispitanici su najčešće pokazali preosjetljivost na alergene grinja, zatim na pelud korova, pelud trava i pelud stabala. Monosenzibiliziranih je 35 %, na 2 alergena preosjetljivo je 28 %, na 3 i više 37 %. 40 % oboljelih mlađe je od 30 godina, a samo 7 % starije je od 60 godina. 65 % ispitanika ima sekreciju iz nosa, 58 % otežano disanje na nos, 41 % ispitanika kiše, 32 % kašlje, 37 % ima očne simptome, dok 26 % ima svrbež nosa. Obiteljska anamneza na alergijske bolesti pozitivna je u 36 % bolesnika. O komorbiditetu s astmom izvijestilo je 7,5 % ispitanika. Perzistentni oblik rinitisa ima 61 % bolesnika, a 39 % ima intermitentni. **Rasprava i zaključak:** U naših bolesnika s alergijskim rinitisom značajno je veći udio žena nego muškaraca. Ostali prediktori razvoja bolesti: dob, alergijske bolesti u obitelji, komorbiditet s astmom, komorbiditet s konjuktivitisom i oblik bolesti na razini su dosad opisanog. Grinje i pelud korova najčešći su alergeni koji izazivaju preosjetljivost. U usporedbi s drugim rezultatima, karlovačka regija ima osobine i mediteranskih i kontinentalnih europskih regija. Iako je općenito dobro proučen, alergijski rinitis je bolest koja pokazuje regionalne epidemiološke posebnosti koje zaslužuju biti ispitane i opisane.

Ključne riječi: alergijski rinitis, epidemiologija alergijskih bolesti, kožni ubodni test, preosjetljivost na inhalacijske alergene, simptomi alergijskog rinitisa

Abstract. Aim: To analyze the common aeroallergen hypersensitivity and symptoms within the population of adults suffering from allergic rhinitis in Karlovac County. **Methods:** Retrospectively we show the results of skin prick testing and standardized questionnaire regarding symptoms, comorbidity with asthma and family history of allergic diseases. **Results:** A total of 456 patients with rhinitis symptoms were tested and questioned. Two hundred and twenty seven of them had positive skin prick test (49,7 %). The most common hypersensitivity reaction was on the house dust, followed by weed pollen, grass pollen and the tree pollen. Thirty five per cent of patients were monosensitized, 28 % were hypersensitive on two allergens, 37 % on three or more tested allergens. Forty per cent of patients were under the 30 years of age, and only 7 % were above 60. Sixty five per cent of our allergic rhinitis patients complained on rhinorrhoea, 58 % on nasal obstruction, 41 % on sneezing, and 32 % on cough. Thirty seven per cent had ocular symptoms and 26 % had nasal itching. Allergy in family was confirmed by 36 % of patients, while 7,5 % of allergic rhinitis patients were also asthma patients. Persistent form of disease was verified in 61 % of patients, and intermittent in 39 %. **Discussion and conclusion:** In our study, the female predominance was significantly higher. The other predictors: age, family history of allergy, comorbidity with asthma and conjunctivitis, persistent or intermittent disease form were on the level described in the literature. Dust mites and weed pollen confirmed to be the most common aeroallergens. Although generally a well-studied pathological entity, allergic rhinitis shows regional epidemiological differences which are worth to be examined and evaluated.

Key words: aeroallergen hypersensitivity, allergic diseases epidemiology, allergic rhinitis, rhinitis symptoms, skin prick test

Služba za otorinolaringologiju,
Opća bolnica Karlovac, Karlovac

Primljeno: 14. 4. 2012.
Prihvaćeno: 23. 10. 2012.

Adresa za dopisivanje:
Vladimir Bauer, dr. med.
Služba za otorinolaringologiju
Opća bolnica Karlovac
A. Štampara 3, 47 000 Karlovac
e-mail: vbauermail@yahoo.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Cilj ovog rada je analizirati preosjetljivost na uobičajene inhalacijske alergene i simptome u populaciji odraslih bolesnika s kliničkom slikom alergijskog rinitisa (AR) u Karlovcu i okolici.

AR je najznačajnija kronična upalna bolest dišnog sustava. Takva ocjena proizlazi iz njegove visoke prevalencije, utjecaja na kvalitetu života, utjecaja na radnu sposobnost, te komorbiditeta, prvenstveno s astmom, zatim s kroničnom upalom pa-

Alergijski rinitis najznačajnija je kronična upalna bolest dišnog sustava. Ima visoku prevalenciju (15 – 30 %), snažan utjecaj na kvalitetu života i na radnu sposobnost, značajan komorbiditet, prvenstveno s astmom, zatim s kroničnom upalom paranazalnih sinusa, upalama srednjeg uha, nosnom polipozom, respiratornim infekcijama i očnim bolestima.

ranazalnih sinusa, upalama srednjeg uha, nosnom polipozom, respiracijskim infekcijama i očnim bolestima¹. AR je učestaliji u tehnološki razvijenim i ekonomski bogatijim zemljama. U Italiji zahvaća 17 % populacije, u Njemačkoj 20 %, Francuskoj 25 %, te u Belgiji 28 %. Češće poboļujejavaju mlađe dobne skupine². Značajno smanjuje kvalitetu života, osobito ako je udružen i s očnim simptomima^{3,4}. Smanjuje produktivnost vezanu uz posao i učenje, te će uzrokovati visokim troškovima za zdravstveni sustav⁵.

U ovom tekstu najviše riječi bit će o najčešćim obilježjima kliničke slike i alergenima na koje su naši ispitanici najčešće preosjetljivi.

Na AR se može posumnjati na temelju simptoma (curenje nosa, svrbež, otežano disanje na nos, kihanje). Uz tipične, često su prisutni simptomi komorbiditetnih stanja (rinosinitisa, konjuktivitisa, laringofaringitisa, astme) koji kliničku sliku čine različitom i kompleksnijom. Poznavanje najčešćih simptoma koji su razlog javljanja liječniku olakšava nam put do dijagnoze. Dijagnostički proces upotpunjava se alergološkim testiranjem kožnim testom ili nalazom alergena specifičnih imunoglobulina E u serumu^{1,6}. Najraširenije primjenjivan je kožni ubodni test (*prick test*) zbog pouzdanosti, proširenosti, jednostavnosti izvođenja i brzine⁷.

Poznato je da preosjetljivost na inhalacijske alergene iz okoliša nije jednaka u svim dijelovima svijeta. Čak i unutar istog ili sličnog klimatskog i biljnog pojasa razlikuje se od zemlje do zemlje. Identifikacija najčešćih alergena na koje su bolesnici preosjetljivi važna je u dijagnostici i terapiji alergijskog rinitisa. Navedena saznanja omogućavaju odabir palete najučestalijih alergena za dijagnostičke testove kao i za imunoterapiju⁸.

U Hrvatskoj postoje podaci o prevalenciji preosjetljivosti na inhalacijske alergene i o prevalenciji simptoma alergijskog rinitisa, ali najvećim dijelom za dječju populaciju. Alergijski rinitis zastupljen je u 12 – 17 % pedijatrijske populacije^{9,10}. Studije na odraslima su rijetke i prate preosjetljivost na pojedini alergen ili skupinu alergena u određenoj populaciji, bez obzira radilo se o simptomima astme ili rinitisa¹¹. Ovo retrospektivno istraživanje provedeno je na bolesnicima otorinolaringološke poliklinike opće bolnice koja je županijska bolnica Karlovačke županije. To je regija kontinentalne Hrvatske u kojoj dolazi do miješanja utjecaja ravničarskog i planinskog podneblja, a mogući su i utjecaji mediteranskog podneblja. Za Karlovačku županiju opisani su rezultati o učestalosti alergije na nikal u 10-godišnjem razdoblju¹² i rezultati epikutanog *patch* testa u osoba s alergijskim kontaktnim dermatitisom¹³. Ne postoje publikacije o karakteristikama alergijskog rinitisa, niti o alergijskim bolestima dišnog sustava uopće.

MATERIJALI I METODE

Retrospektivno prikazujemo rezultate kožnog ubodnog testa i standardiziranog upitnika u koji se prije testiranja bilježe podaci o bolesniku. Testiranja su učinjena nakon prethodnog ORL pregleda. Ispitanici su imali simptome AR-a ili srodnih stanja iz patologije gornjih dišnih putova. Standardizirani upitnik, uz opće podatke (dob, spol) sadrži 9 pitanja o simptomima koje je ispitanik imao u periodu prije izvođenja testiranja (sekrecija iz nosa, opstrukcija, svrbež, kihanje, očni simptomi, kašalj, gubitak mirisa, grlobolja, plućni simptomi). Nadalje, sadrži pitanje o astmi i nosnoj polipozi u osobnoj anamnezi, pitanje o alergijskim bolestima u obitelji, te pitanja o duljini trajanja i intenzitetu tegoba. Kod svih ispitanika

testiranje je provedeno na isti način. Korišten je istovrsni set alergena (Imunološki zavod, Zagreb). Testirani su sljedeći alergeni: grinje, perje, biljna vlakna, tkanine, gljivice, bakterije, pelud trava, pelud korova, pelud stabala, pelud stabala mediteranskog područja (PSMP), životinjska dlaka, duhan i žohari. Provedena je pozitivna proba (5,34 mmol/L otopina histamin hidroklorida) i negativna proba (50 %-tna otopina glicerola u puferiranoj fiziološkoj otopini). Pozitivno je interpretiran rezultat gdje je promjer urtike bio tri puta veći od markacije negativne probe.

Testirano je 456 odraslih ispitanika, prosječne dobi 39,7 godina (SD \pm 16,4), 192 muškog i 264 ženskog spola. Jedan ispitanik nije imao reakciju na pozitivnu probu, a 5 ispitanika reagiralo je na negativnu. Isključeni su iz daljnjeg promatranja. Statistička

analiza učinjena je uporabom računalnog programa Microsoft Excel Statistic Package, Office 2010, za deskriptivnu analizu podataka. U promatranju frekvencija između skupina značajnost razlika testirana je χ^2 testom, uz pomoć softvera GraphPad dostupnog na adresi <http://www.graphpad.com/quickcalcs/contingency2.cfm>.

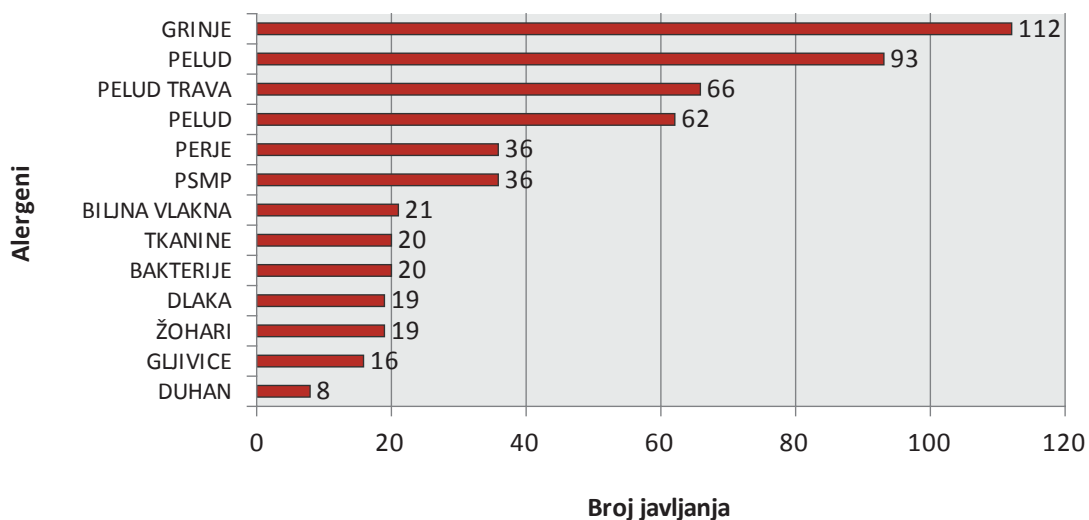
REZULTATI

Od 456 testiranih bolesnika sa simptomima AR-a, 227 imalo je pozitivnu reakciju na kožni ubodni test (49,7 %). Detaljnije karakteristike ispitanika prikazane su u tablici 1. Ispitanici su najčešće pokazali preosjetljivost na alergene grinja (112), zatim na pelud korova (93), pelud trava (66) i pelud stabala (62). Detaljni prikaz preosjetljivosti na pojedine alergene prikazan je na slici 1.

Tablica 1. Karakteristike ispitanika

Table 1 Patients' characteristics

Karakteristike	Svi ispitanici	Preosjetljivi ispitanici
Broj	456	227
Dob (godine \pm SD)	39,7 \pm 16,7	36,7 \pm 14,5
Spol N (%)		
Žene	264 (57,9 %)	133 (58,5 %)
muškarci	192 (42,1 %)	94 (41,5 %)
p- χ^2 test	p < 0,001	p < 0,001



Slika 1. Učestalost preosjetljivosti na inhalacijske alergene u ispitanika s pozitivnim kožnim testom (N = 227)

Figure 1 Aeroallergen sensitivity in patients with positive skin prick test (N=227)

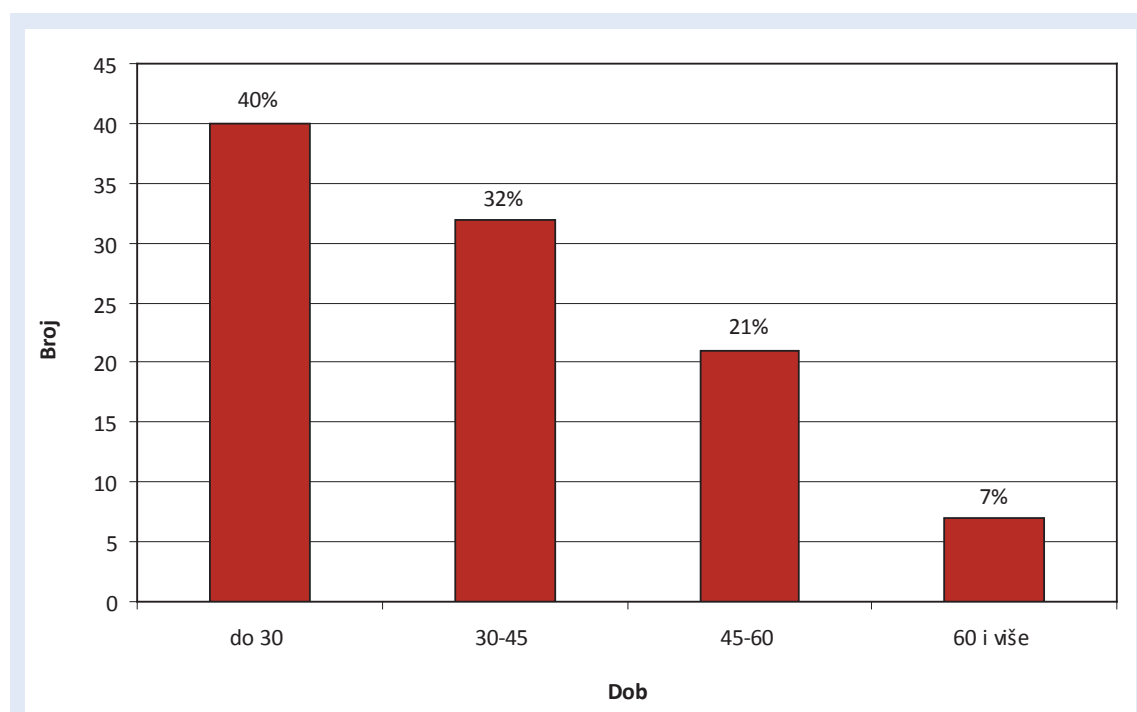
Monosenzibiliziranih ispitanika je 35 %, na 3 ili više alergena preosjetljivo je 37 %, a 28 % na dva alergena. Najveći broj ispitanika je u skupini do 30 godina starosti, njih 40 % (slika 2).

Kategorizirajući ih prema smjernicama *Allergic Rhinitis and Impact on Asthma (ARIA)*, nalazimo da 137 ispitanika (61 %) ima perzistentni oblik AR-a, a 90 (49 %) intermitentni oblik. 8 % bolesnika s perzistentnim oblikom nije iskazalo preosjetljivost na grinje ni druge tipične cjelogodišnje alergene, već samo na peludne alergene.

Od simptoma o kojima smo ih pitali, 65 % ispitanika s AR-om ima sekreciju iz nosa, 58 % otežano disanje na nos, 41 % ispitanika kiše, 32 % kašlje, 37 % ima očne simptome, 26 % svrbež nosa.

Učestalost simptoma za perzistentni i intermitentni oblik bolesti prikazana je u tablici 2.

Obiteljska anamneza na alergijske bolesti pozitivna je u 36 % bolesnika. 7,5 % ispitanika s AR-om izvijestilo je o komorbiditetu s astmom.



Slika 2. Raspodjela preosjetljivih ispitanika s obzirom na dob

Figure 2 Distribution of the hypersensitive patients according to age

Tablica 2. Učestalost simptoma u perzistentnom N = 137 (100 %) i intermitentnom N = 90 (100 %) obliku AR-a (%).
Table 2 The frequency of symptoms in persistent N=137 (100 %) and intermitent N=90 (100 %) form of the AR (%).

	Perzistentni	Intermitentni	p-x ² test
Sekrecija iz nosa	71	56	0,041
Kašalj	36	30	0,321
Očni simptomi	35	40	0,484
Svrbež nosa	25	28	0,645
Opstrukcija	57	60	0,681
Kihanje	47	32	0,042
Poremećaj njuha	19	14	0,481
Grlobolja	18	20	0,767

RASPRAVA

Naš rad prikazuje epidemiološke karakteristike preosjetljivosti na inhalatorne alergene i simptome AR-a u regiji kontinentalne Hrvatske. Dijagnostika i liječenje alergijskih bolesti kod nas za sada su u nadležnosti obiteljskih liječnika i različitih specijalista; od specijalista dermatologa, pedijatra, otorinolaringologa do internista i subspecijalista pulmologa. Bolesnici se usmjeravaju s obzirom na organe ili organski sustav od kojeg dolaze najznačajniji simptomi. Potreba za međusobnom suradnjom nužna je i kontinuirana. Procjena alergijskog statusa neizostavan je dio postupka s bolesnikom koji pokazuje simptome alergije, bez obzira od kojeg organa, kojeg simptoma ili od kojeg liječnika tretman počinje. U procjeni alergijskog statusa, anamneza i kožni ubodni test dva su najznačajnija postupka. Za oboljele od AR-a mogu biti i jedini, sasvim dostatni postupci iz kojih se može postaviti dijagnoza^{1,6}. Na temelju simptoma i rezultata kožnog ubodnog testa moguće je razvrstati AR u neku od skupina ovisno o trajanju tegoba (intermitentni, perzistentni) ili ovisno o težini kliničke slike (blagi oblik ili umjereni do teški oblik)¹. Već samo na temelju tih nalaza moguće je započeti liječenje i pokušati izbjegavati alergene na koje je utvrđena preosjetljivost. Zatim, uvesti smjernicama preporučene antialergike (intranazalne kortikosteroide ili antihistaminike), te razmotriti specifičnu imunoterapiju^{1,14}. Poznavanjem alergena pokretača tegoba uz poznavanje peludnog kalendara, u osoba alergičnih na sezonske alergene moguće je početi liječenje prije pojave očekivanih simptoma^{1,14}. To je mjera tercijarne prevencije alergijskih bolesti.

Prevalencija pozitivnog kožnog testa veća je od prevalencije alergijskih bolesti¹¹. Bolesna je samo osoba koja uz preosjetljivost na alergene ima i razvijenu kliničku sliku alergijske bolesti. S obzirom na to da su naši ispitanici testiranju pristupili nakon ORL pregleda, a zbog već razvijene kliničke slike, sve pozitivne nalaze ubodnog testa smatrali smo i potvrdom dijagnoze AR-a.

Istražene epidemiološke karakteristike AR-a mogu nam pomoći u određivanju kliničkih prediktora bolesti.

U našoj skupini ispitanika AR je prisutan više u žena nego u muškaraca. Spol je snažan prediktiv-

ni faktor u razvoju AR-a. Iz rada Osmana i sur. na škotskoj populaciji poznato je da u dječjoj dobi više dječaka obolijeva od AR-a, ali nakon 15. godine dolazi do izmjene uloga, raste udio ženskog spola. Žena s AR-om odrasle dobi više je nego muškaraca^{15,16}. Incidencija među muškarcima je 7/1.000 godišnje, a među ženama 7,95/1.000 godišnje, što predstavlja statistički značajnu razliku na razini $p = 0,002$ ¹⁶. I među našim ispitanicima AR je češći u žena, 133 : 94 (X^2 , $p < 0,001$) s razlikom većom od one pretpostavljene iz literature.

Kategorizirajući naše bolesnike prema smjernicama ARIA vidimo da čak 61 % ima perzistentni oblik bolesti.

Rezultat je to koji zahtijeva potvrdu u daljnjem istraživanju na većem broju bolesnika, uključujući druge oblike alergijskih bolesti dišnog sustava u regiji.

Uz spol, snažan prediktor je i dob^{1,5,8,17-20}. Naši rezultati pokazuju da je 40 % oboljelih mlađe od 30 godina, a samo 7 % starije od 60. Gotovo istovjetni su i rezultati u literaturi koji opisuju odraslu populaciju zahvaćenu AR-om u dijelovima Grčke¹⁹ i kontinentalne Francuske²⁰.

Kao prediktor koji smo pratili nadalje navodimo obiteljsko opterećenje alergijskim bolestima. Više je radova koji dovode u pozitivnu korelaciju alergijski rinitis i alergijske bolesti u bližjoj obitelji. Mehanizam kojim nasljeđe regulira ekspresiju alergijskih bolesti nije poznat. U već navedenom radu Alexandropulos i sur.¹⁹ opisuju statistički značajnu korelaciju za alergije u roditelja s pojavnošću AR-a u djece. Drugi rad, koji isto uključuje populaciju u Grčkoj, navodi u čak 77 % oboljelih od AR-a pozitivnu obiteljsku anamnezu na atopijske bolesti²¹. U našem istraživanju 36 % ispitanika navodi srodnika s alergijskim bolestima.

Komorbiditet rinitisa s astmom poznat je. Iz velike, multicentrične, međunarodne studije proizlazi da je rizik od razvoja astme u osoba bez rinitisa 2 %, raste na 6,7 % u osoba s rinitisom preosjetljivim na pelud, na 11,9 % u osoba s rinitisom preosjetljivim na životinjske alergene. Najveći rizik za razvoj astme je u osoba s rinitisom preosjetljivim na biljne i na životinjske alergene – 18,8 %²². Među našim ispitanicima 7,5 % ima astmu. Vjerujemo da je taj broj i veći. Sigurni smo da je jedan

broj bolesnika s AR-om, zbog dominantnih plućnih tegoba, zaobišao našu polikliniku i u tretmanu je pulmologa.

Kao učestale simptome naši ispitanici redom navode: rinoreju, opstrukciju, kihanje, kašalj, očne simptome, svrbež nosa, grlobolju. Možemo reći da su simptomi polimorfni. Neki radovi koji za predmet imaju populaciju sličnu našoj, opisuju uži spektar značajnih simptoma – kihanje, sekreciju, opstrukciju^{19,23}. U našem radu veći je udio ispitanika s perzistentnim oblikom alergijskog rinitisa, stoga vjerujemo da postoji i veći komorbiditet s kroničnim rinosinuitisom. Miješanje simptoma AR-a i kroničnog rinosinuitisa držimo odgovornim za ovako različite simptome naših ispitanika. Značajnim držimo podatak da 35 – 40 % naših ispitanika ima očne simptome. Mišljenja smo da im i bolesnici i liječnici pridaju premalo pažnje. Terapijske mogućnosti postoje i treba ih koristiti. Intranazalni kortikosteroidi djeluju i na nosne i na očne simptome^{1,14}.

Uočili smo razlike u učestalosti simptoma između perzistentnog i intermitentnog oblika bolesti. Sekrecija i kihanje značajno su češći u perzistentnom obliku bolesti ($p = 0,041$ i $p = 0,042$).

Ostali simptomi zastupljeni su u istoj mjeri u oba oblika bolesti. I naši rezultati još su jedna potvrda da aktualna podjela ne odgovara prijašnjoj podjeli AR-a na sezonski i cjelogodišnji. Demoly i sur.²⁴ dokazali su, uvidom u trajanje tegoba 43 % bolesnika koji su kategorizirani kao bolesnici sa sezonskim rinitisom, da se zapravo radi o bolesnicima koji imaju perzistentni rinitis. Imati intermitentni oblik bolesti ne znači biti preosjetljiv samo na sezonske, peludne alergene. I obrnuto, imati perzistentni oblik ne podrazumijeva obaveznu preosjetljivost na grinje ili druge tipične cjelogodišnje alergene. Mi smo utvrdili da 8 % naših ispitanika sa slikom perzistentnog AR-a ima samo pozitivitet na peludne alergene, stoga nas ne iznenađuje nepostojanje izraženije razlike u simptomima promatranih oblika.

Većinu ispitanika (61 %) kategorizirali smo u perzistentni oblik AR-a. To odgovara podacima iz drugih epidemioloških radova^{14,19-21,23}. Općenito uzevši, taj je oblik bolesti češći, što nam govori o značaju bolesti, jer kroz više od 4 dana u tjednu i kroz više od 4 konsektivna tjedna bolesnici imaju izražene tegobe.

Alergeni na koje je naša populacija preosjetljiva najčešće su grinje i peludi korova, trava i stabala. Učestalost peludi korova nešto je veća nego što bismo očekivali gledajući rezultate rada na populaciji kontinentalne Hrvatske¹¹. Pitamo se govori li to o zabrinjavajućem porastu neobrađivanih i zapuštenih površina u Karlovcu i okolici, prepuštenih korovu? Unatoč dojmu o pojačanoj izloženosti, rijetka preosjetljivost na antigene žohara karakteristika je i našeg podneblja (8,3 % ispitanika s AR-om i 4,1 % svih ispitanih), jednako kao i opisana u domaćoj literaturi²⁵ i dolazi vjerojatno od križne preosjetljivosti s grinjama kućne prašine. Naši rezultati usporedivi su i podudarni sa istraživanjem provedenim u Službi za laboratorijsku dijagnostiku naše ustanove, u kojem je preosjetljivost na alergene za područje grada Karlovca i okolice analizirana metodom određivanja serumskog specifičnog imunoglobulina E²⁶. Izvijesteno je o najvećoj preosjetljivosti na alergene grinja, zatim redom na peludi trava (pasji zub), pelud korova (ambrozija), pelud drveća (lijeska) te dlaku psa i mačke.

Klinička slika svih ispitanika upućivala je na alergijski uzrok tegoba; kožni test pozitivan je u polovine ispitanika. U usporedbi sa sličnim hrvatskim istraživanjima udio pozitivnih nalaza je sličan²⁷. Smatramo da smo jednom dijelu ispitanika propustili dokazati alergijski uzrok tegoba. Kožni ubodni test široko je prihvaćen kao zlatni standard u određivanju preosjetljivosti na inhalacijske alergene^{1,7,8,14} i ne smatramo da bi neka druga metoda kao metoda prvog izbora bila bolja. Pretpostavljamo da naša paleta alergena ne uključuje sve relevantne alergene za naše podneblje i da zaslužuje promjene. Preosjetljivost na duhan, bakterije, gljivice i biljna vlakna potvrđena je u manje od 10 % alergičnih ili u manje od 5 % ukupno ispitane populacije, stoga su navedeni alergeni uklonjeni iz rutinske uporabe pri svakom kožnom testiranju, a paletu alergena planira se upotpuniti novim, prvenstveno pojedinačnim alergenima.

ZAKLJUČAK

U našoj skupini bolesnika s AR-om značajno je veći udio žena nego u literaturi koja opisuje slične epidemiološke karakteristike. Ostali prediktori razvoja bolesti: dob, alergijske bolesti u obitelji, ko-

morbiditet s astmom, komorbiditet s konjunktivitisom, na razini su opisanog. Grinje i pelud korova najčešći su alergeni koji izazivaju preosjetljivost. Većina oboljelih ima perzistentni oblik AR-a. Uspoređujući je s drugim rezultatima, karlovačka regija sadrži značajke i mediteranskih i kontinentalnih europskih regija.

Iako općenito dobro proučen, AR je bolest koja pokazuje regionalne epidemiološke posebnosti koje zaslužuju biti ispitane i opisane.

LITERATURA

1. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:466-76.
2. Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J* 2004;24:758-64.
3. Miraglia Del Giudice M, Marseglia A, Leonardi S, La Rosa M, Salpietro C, Brunese FP et al. Allergic rhinitis and quality of life in children. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2011;24(4 Suppl):25-8.
4. Virchow JC, Kay S, Demoly P, Mullol J, Canonica W, Higgins V. Impact of ocular symptoms on quality of life (QoL), work productivity and resource utilisation in allergic rhinitis patients--an observational, cross sectional study in four countries in Europe. *J Med Econ* 2011;14:305-14.
5. Canonica GW, Bousquet J, Mullol J, Scadding GK, Virchow JC. A survey of the burden of allergic rhinitis in Europe. *Allergy* 2007;62 Suppl 85:17-25.
6. Plavec D, Turkalj M, Erceg D. Procjena alergijskog statusa u bolesnika s alergijskim bolestima dišnog sustava. *Medicus* 2011;2:151-6.
7. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy* 2012;67:18-24.
8. Bousquet PJ, Kogevinas M, Burney P, Jarvis D. European Community Respiratory Health Survey I. Geographical variation in the prevalence of positive skin tests to environmental aeroallergens in the European Community Respiratory Health Survey I. *Allergy* 2007;62:301-9.
9. Banac S, Tomulić KL, Ahel V, Rozmanić V, Simundić N, Zubović S et al. Prevalence of asthma and allergic diseases in Croatian children is increasing: survey study. *Croat Med J* 2004;45:721-6.
10. Stipić-Marković A, Pevec B, Pevec MR, Custović A. Prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinitis, conjunctivitis and atopic eczema: ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) in a population of schoolchildren in Zagreb. *Acta Med Croat* 2003;57:281-5.
11. Stipić-Marković A, Čvorišćec B, Pevec B, Radulović-Pevec M. Increasing Incidence of Allergy in Croatia. *Rad Medical Sciences* 2008;32:105-16.
12. Kuljanac I, Knežević E, Cvitanović H. Učestalost alergije na nikal u desetogodišnjem razdoblju u Karlovačkoj županiji. *Med Jad* 2006;36:3-4.
13. Kuljanac I, Knežević E, Cvitanović H. Epicutaneous patch test results in children and adults with allergic contact dermatitis in Karlovac county: a retrospective survey. *Acta Dermatovenerol Croat* 2011;19:91-7.
14. Roje Ž, Selimović M, Omero L. Alergijski rinitis. *Medicus* 2011;2:235-41.
15. Osman M, Hansell AL, Simpson CR, Hollowell J, Helms PJ. Gender-specific presentations for asthma, allergic rhinitis and eczema in primary care. *Prim Care Respir J* 2007;16:28-35.
16. Matheson MC, Dharmage SC, Abramson MJ, Walters EH, Sunyer J, de Marco R et al. Early-life risk factors and incidence of rhinitis: results from the European Community Respiratory Health Study--an international population-based cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:816-23.
17. Marco R de, Cappa V, Accordini S, Rava M, Antonicelli L, Bortolami O et al. Trends in the prevalence of asthma and allergic rhinitis in Italy between 1991 and 2010. *Eur Respir J* 2012;39:883-92.
18. Moral L, Roig M, Garde J, Alós A, Toral T, Fuentes MJ. Allergen sensitization in children with asthma and rhinitis: marked variations related to age and microgeographical factors. *Allergol Immunopathol* 2008;36:128-33.
19. Alexandropoulos T, Haidich AB, Pilalás D, Dardavessis T, Daniilidis M, Arvanitidou M. Characteristics of patients with allergic rhinitis in an outpatient clinic: A retrospective study. *Allergol Immunopathol*. 2012; In press.
20. Klossek JM, Annesi-Maesano I, Pribil C, Didier A. INSTANT: national survey of allergic rhinitis in a French adult population based-sample. *Presse Med* 2009;38:1220-9.
21. Makris M, Koulouris S, Koti I, Aggelides X, Sideri K, Chliava C et al. Temporal relationship of allergic rhinitis with asthma and other co-morbidities in a Mediterranean country: a retrospective study in a tertiary reference allergy clinic. *Allergol Immunopathol* 2010;38:246-53.
22. Leynaert B, Neukirch C, Kony S, Guenegou A, Bosquet J, Aubier M et al. Association between asthma and rhinitis according to atopic sensitization in a population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:86-93.
23. Nyembue TD, Vinck AS, Corvers K, Bruninx L, Hellings PV, Jorissen M. Sensitization to common aeroallergens in patients at an outpatient ENT clinic. *B-ENT* 2011;7:79-85.
24. Demoly P, Allaert F-A, Lecasble M, Bousquet J. Validation of the classification of ARIA (allergic rhinitis and its impact on asthma). *Allergy* 2003;58:672-5.
25. Macan J, Plavec D, Kanceljak B, Milkovic-Kraus S. Exposure levels and skin reactivity to German cockroach (*Blattella germanica*) in Croatia. *Croat Med J* 2003;44:756-60.
26. Vrdoljak-Gudasić J, Bokulić J, Džaja N, Vrane V. Pregled najčešće traženih i najčešće pozitivnih alergena za područje grada Karlovca i okolice. *Biochem Med* 2009;Suppl 1:S1-192.
27. Cvitanović S, Znaor L, Kanceljak-Macan B, Macan J, Gudelj I, Grbić D. Allergic rhinitis and asthma in southern Croatia: impact of sensitization to *Ambrosia elatior*. *Croat Med J* 2007;48:68-75.