

Alergijske preosjetljivosti u dječjoj populaciji Šibensko-kninske županije

Allergic hypersensitivity in child population of Šibenik-Knin County

Nada Kljajić, Joško Mišulić, Marko Čičak, Eugenio Stoini, Nataša Sekulić Zubanović*

Sažetak

Cilj. Odrediti vrstu i učestalost alergijske preosjetljivosti na alergene u lokalnoj populaciji djece s alergijskim bolestima.

Ispitanici i metode. Izvršili smo retrospektivnu analizu rezultata kožnih ubodnih testova na inhalacijske i nutritivne alergene u populaciji djece Šibensko-kninske županije (n = 704) u dobi od 0 do 18 godina. Od ispitane djece bilo je 57,14% (n = 411) muške djece i 42,85% (n = 293) ženske djece. Od ukupnoga broja ispitanika 37,5% (n = 264) djece imalo je dijagnozu astme, 22,0% (n = 155) virusima induciranih bronhoopstrukcija, 14,4% (n = 102) atopijskog dermatitisa, 20,0% (n = 141) alergijskog rinitisa/rinokonjunktivitisa i 5,9% (n = 42) alergijske urtikarije.

Rezultati. U dojenačkoj dobi učestalija je preosjetljivost na nutritivne alergene (P < 0,01), u prvom redu na alergene cijelog kokošnjeg jajeta. Od inhalacijskih alergena najprije se pojavljuje preosjetljivost na alergene grinja, dlakavih kućnih ljubimaca i peludi trava. Od treće godine učestalija je preosjetljivost na inhalacijske alergene (P < 0,001). U ispitanika s astmom prevladava preosjetljivost na inhalacijske alergene (P < 0,001). Grinje su značajno češći uzročnici astme u odnosu na ostale inhalacijske alergene (P < 0,001). U ispitanika s izoliranim alergijskim rinitisom/alergijskim rinokonjunktivitisom prednjači preosjetljivost na pelud trava.

Zaključak. Ispitivanjem smo odredili učestalost alergijske preosjetljivosti na alergene u populaciji djece Šibensko-kninske županije. Dokazali smo visoku učestalost preosjetljivosti na grinje kućne prašine i alergene peludi trava.

Sukladno dobivenim rezultatima prilikom procjenjivanja alergijske preosjetljivosti kod izbora inhalacijskih alergena, predlažemo djecu iznad treće godine testirati na grinje kućne prašine, pelud trava, pelud masline, alergene dlakavih kućnih ljubimaca, ambroziju, brezu, čempres i pelin.

Ključne riječi: alergen, dijete, kožni ubodni test

Summary

Goal. To determine hypersensitivity to allergens in the local child population with allergic diseases.

Subjects and methods. We have carried out a retrospective analysis of the skin prick test results for inhalant and nutritional allergens in the local child population (n = 704) aged 0 to 18 years. 57.14% (n = 411) of the examined children were male and 42.85% (n = 293) female. 37.5% (n = 264) of the total number of subjects had a diagnosis of asthma, 22.0% (n = 155) of virus-induced bronchial obstructions, 14.4% (n = 102) atopic dermatitis, 20.0% (n = 141) allergic rhinitis/rhinoconjunctivitis and 5.9% (n = 42) allergic urticaria.

Results. In infancy, hypersensitivity to nutritional allergens (P < 0.01) is more frequent, primarily to the allergens of the whole chicken egg. As for the inhalant allergens, hypersensitivity to mite, hairy pets and grass pollen allergens appears first. From the age of three, hypersensitivity to inhalant allergens (P < 0.001) is more frequent. Hypersensitivity to inhalant allergens prevails in subjects with asthma (P < 0.001). Mites are significantly more frequent asthma causes than other inhalant allergens (P < 0.001). Hypersensitivity to grass pollen predominates in subjects with isolated allergic rhinitis/rhinoconjunctivitis.

* **Opća i veteranska bolnica "Hrvatski ponos" Knin, Odjel za dječje bolesti** (Nada Kljajić, dr. med., Eugenio Stoini, dr. med., Nataša Sekulić Zubanović, dr. med., Joško Mišulić, dr. med.); **Odjel ginekologije i porodništva** (Marko Čičak, dr. med.)

Adresa za dopisivanje / *Correspondence address*: Nada Kljajić, dr. med., Opća i veteranska bolnica "Hrvatski ponos" Knin, Odjel za dječje bolesti, *General and veteran hospital "Croatian pride" Knin, Department of child diseases*, Svetoslava Suronje 12, 22 300 Knin; E-mail: nada.kljajic1@gmail.com

Primljeno/Received 2018-02-13; Ispravljeno/Revised 2018-07-04; Prihvaćeno/Accepted 2018-07-05

Conclusion. In the study, we have determined the incidence of hypersensitivity to allergens in the child population of Šibenik-Knin County. We have proved a high incidence of hypersensitivity to house dust mites and grass pollen allergens.

In accordance to the results obtained, when evaluating allergic hypersensitivity, we suggest that, in the selection of inhalant allergens, children above 3 years of age are tested for house dust mites, grass pollen, olive tree pollen, hairy pet allergens, Ambrosia (ragweed), birch, cypress and wormwood.

Key words: allergen, child, prick test

Med Jad 2019;49(1):59-65

Uvod

Živimo u vremenu kada smo sve više izloženi riziku obolijevanja od raznih alergija. Procjenjuje se da od različitih alergijskih bolesti boluje oko 30 do 40 % osoba u razvijenim zemljama. Početkom 20. stoljeća alergijske bolesti tretirane su kao rijetke. Međutim, u posljednjih nekoliko desetljeća svjedoci smo dramatičnog povećanja njihove prevalencije. Danas više od 150 milijuna Europljana pati od kroničnih alergijskih bolesti, a trenutna predviđanja su da će do 2025. godine polovica cjelokupne populacije Europske Unije biti pogođena nekim alergijskim poremećajem.¹

U Hrvatskoj se bilježi trend porasta prevalencije alergijskih bolesti kod djece. Ispitivanje prevalencije simptoma astme i prijavljenih dijagnoza povezanih s astmom, alergijskim rinitisom/konjunktivitisom i ekcemom među školskom djecom na sjeverozapadnom obalnom području Hrvatske i uspoređivanje rezultata dvaju istovjetnih istraživanja na istom području s odmakom od osam godina (školska godina 2001./02. u odnosu na školsku godinu 2009./10.) po protokolu Međunarodne studije astme i alergija u djetinjstvu (ISAAC), pokazalo je porast prevalencije. Istražena populacija obuhvaćala je dvije dobne skupine: prva skupina 6-7 godina i druga skupina 13-14 godina. Značajno povećanje prevalencije prijavljene dijagnoze zabilježeno je kod astme (6,9 u odnosu na 5,2) i peludne groznice (14,6 u odnosu na 10,5) u starijoj dobnoj skupini, a kod ekcema (14,1 u odnosu na 10,6) u mlađoj dobnoj skupini.²

Uzroci porasta učestalosti alergijskih bolesti u dječjoj populaciji vezani su uz okoliš i promijenjeni životni "stil", a ne uz genetsku predispoziciju. Tehnološki i civilizacijski napredak, te zapadnjački način življenja donijeli su promjene u radnim, prehrambenim, higijenskim i drugim navikama ljudi. Osim toga, u kontekstu povećanja broja osoba s alergijama, značajne su i promjene okoliša, kako vanjskog, tako i unutarnjeg, u kojem ljudi provode sve više vremena. Povećana i neplanska urbanizacija, kontaminacija zraka i vode, povećanje atmosferskih stakleničkih plinova i globalno zatopljenje, nepovoljno djeluju na zdravlje ljudi. Promijenjeni način prehrane, manji broj djece u obiteljima, izloženost duhanskom

dimu, rano korištenje antibiotika, promjena crijevne flore, smanjena prirodna imunostimulacija antigenima uobičajenih virusa, bakterija i parazita, čimbenici su koji dovode do promjene ekspresije određenih gena i rezultiraju atopijskim fenotipom.^{3,4}

Među alergenima odgovornima za alergijsku preosjetljivost, grinje su na prvom mjestu.⁵

Alergijske bolesti pokazuju karakterističan slijed pojavnosti i najčešće se očituju kao atopijski dermatitis i alergija na hranu. Alergija na hranu česta je bolest s incidencijom 5-8% kod djece i 1-3% kod odraslih. Prevalencija alergijskih reakcija na hranu zadnjih je godina u značajnom porastu, posebno u razvijenim zemljama Zapada. Oko 35% djece s atopijskim dermatitisom ima alergiju na hranu posredovanu IgE-protutijelima, a 6-8% djece s astmom ima piskanje (eng. *wheeZing*) uzrokovano hranom.⁶

Željeli smo ispitati učestalost alergijske preosjetljivosti na alergene kod djece u Šibensko-kninskoj županiji. Obradili smo rezultate testiranja alergološkim kožnim ubodnim testom.

Kožni alergijski ubodni (eng. *prick*) test osnovni je test alergološke obrade za dokazivanje alergijske reakcije tipa I posredovane IgE protutijelima. To je test jednostavan za primjenu, prihvatljive razine invazivnosti i cijene. Rezultati testa brzo su poznati. Međutim, pozitivan test koji pokazuje preosjetljivost nije uvijek i klinički značajan.

Prilikom procjenjivanja preosjetljivosti kožnim ubodnim testom izbor alergena ovisit će o kliničkoj slici/simptomima i dobi djeteta, ali i o profilu alergijske preosjetljivosti u lokalnoj populaciji.⁷

Ispitanici i metode

Proveli smo retrospektivno ispitivanje djece koja su alergološki testirana u razdoblju od 2012. do 2016. godine. U ispitivanje je bilo uključeno 704 djece u dobi od 0 do 18 godina s područja Šibensko-kninske županije. Djeca su alergološki testirana u Pulmološkoj ambulanti Odjela za dječje bolesti Opće i veteranske bolnice "Hrvatski ponos" Knin.

Testiranje je vršeno kožnim ubodnim testom paletom inhalacijskih i nutritivnih alergena. Pozitivnim testom smatrali smo onaj s urtikom promjera ≥ 3 mm.

Indikacija za testiranje bili su atopijski dermatitis, alergijska urtikarija, virusima inducirane bronhoopstrukcije, alergijska astma, alergijski rinitis, alergijski rinokonjunktivitis i astma s pridruženim alergijskim rinitisom/rinokonjunktivitisom.

Rezultati

Od ispitane djece bilo je 58,3% (n = 411) muške djece i 41,6% (n = 293) ženske djece. Do petnaeste godine u broju ispitanika dominira muški spol, a nakon toga se broj ispitanika oba spola izjednačuje. Od ukupnoga broja ispitanika 37,5% (n = 264) djece imalo je dijagnozu astme, 22,0% (n = 155) virusima induciranih bronhoopstrukcija, 14,4% (n = 102) atopijski dermatitis, 20,0% (n = 141) alergijski rinitis/rinokonjunktivitis i 5,9% (n = 42) djece alergijsku urtikariju. Kod ispitanika s astmom, 140 ispitanika imalo je astmu bez pridruženog alergijskog rinitisa/alergijskog rinokonjunktivitisa, a 124 ispitanika astmu s pridruženim alergijskim rinitisom/alergijskim rinokonjunktivitisom.

Ispitanici su bili podijeljeni u pet skupina prema dobi, pa je u skupini od 0 do 2 godine bilo 10,6%

(n = 75), od 3 do 5 godina 19,1% (n = 135), od 6 do 8 godina 21,4% (n = 151), od 9 do 11 godina 18,4% (n = 130), od 12 do 14 godina 18,7% (n = 132) i od 15 do 18 godina 11,5% (n = 81) djece.

Kod naših ispitanika nutritivni alergeni češći su uzrok alergijske preosjetljivosti u djece do treće godine života (P < 0,01). To su cijelo kokošje jaje u 60,0% (n = 45) djece, kikiriki u 29,3% (n = 22), kravlje mlijeko u 18,6% (n = 14) i pšenično brašno u 17,3% (n = 13). Od inhalacijskih alergena najranije se pojavljuju alergijska preosjetljivost na grinju kućne prašine 36% (n = 27), epitel mačke s 20,0% (n = 15) i pelud trava s 10,6% (n = 8).

Od treće godine učestalija je preosjetljivost na inhalacijske alergene (P < 0,001). Do dobi od 15 godina najučestalija je alergijska preosjetljivost na grinju kućne prašine s trendom porasta preosjetljivosti na pelud trava, a u dobi 15 do 18 godina učestalija je preosjetljivost na pelud trava kod 55,5% ispitanika u odnosu na grinju kućne prašine s 53,8% ispitanika. Slijede ih preosjetljivost na pelud masline, alergene dlakavih kućnih ljubimaca, ambroziju, brezu, čempres i pelin (Tablica 1).

Tablica 1. Učestalost preosjetljivosti na alergene s obzirom na atopijsku bolest

Table 1 Incidence of hypersensitivity to allergens with regard to atopic disease

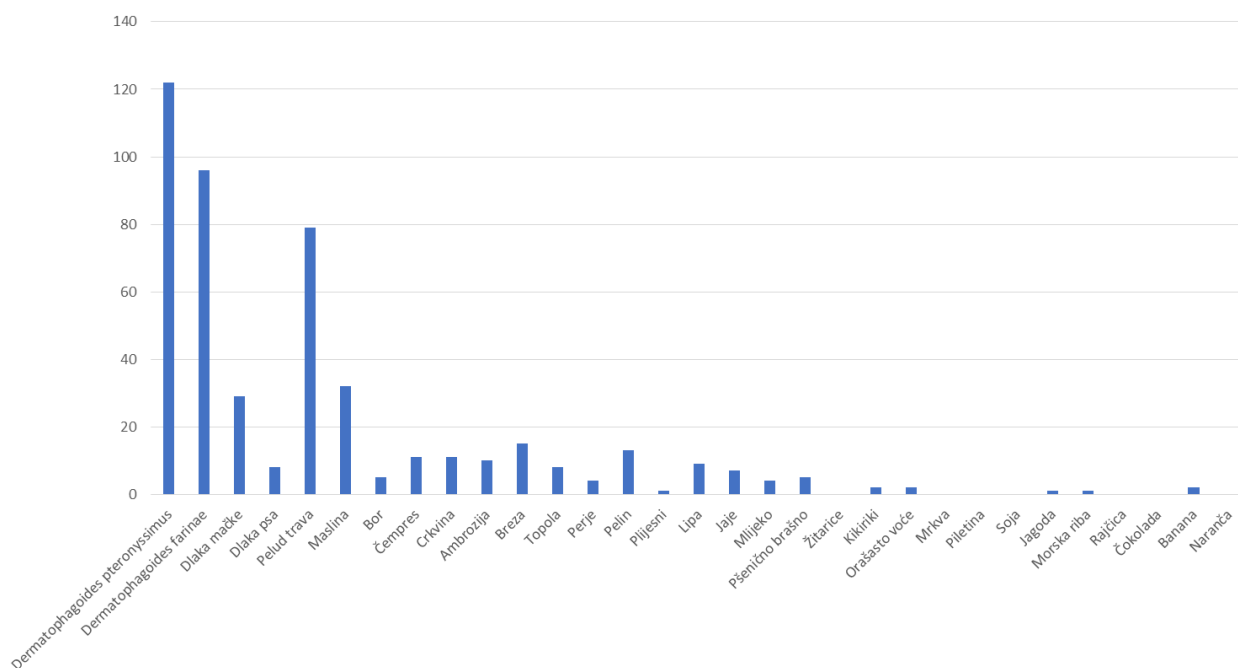
	Atopijski dermatitis <i>Atopic dermatitis</i>	Alergijski rinitis / Alergijski rinokonjunktivitis <i>Allergic rhinitis/ Allergic rhinoconjunctivitis</i>	Astma <i>Asthma</i>	Astma + Alergijski rinitis/Alerg. rinokonjunktivitis <i>Asthma + Allergic rhinitis/al. rhinoconjunctivitis</i>	Alergijska urtikarija <i>Aller. nettle rash</i>	Virusima inducirane bronhoopstrukcije <i>Bronchopstriction induced by viruses</i>
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	57	79	122	70	16	70
<i>Dermatophagoides farinae</i>	7	23	96	13	3	12
Dlaka mačke <i>Cat hair</i>	8	20	29	23	6	16
Dlaka psa <i>Dog hair</i>	5	12	8	18	6	10
Pelud trava <i>Grass pollen</i>	28	84	79	57	8	37
Maslina <i>Olive</i>	9	34	32	27	4	11
Bor <i>Pine</i>	3	6	5	5	3	8
Čempres <i>Cypruss</i>	1	16	11	12	4	9
Crkvina <i>Pellitory</i>	1	24	11	10	2	5

Ambrozija <i>Ambrosia</i>	6	26	10	19	3	8
Breza <i>Beech</i>	2	28	15	13	3	8
Topola <i>Poplar</i>	1	11	8	4	2	8
Perje <i>Feathers</i>	3	7	4	5	2	5
Pelin <i>Wormwood</i>	4	17	13	13	2	2
Plijesni <i>Mold</i>	0	1	1	4	0	2
Lipa <i>Lime</i>	1	12	9	7	3	5
Jaje <i>Egg</i>	40	2	7	4	8	15
Mlijeko <i>Milk</i>	16	2	4	1	2	4
Pšenično brašno <i>Wheat flour</i>	8	0	5	1	0	4
Žitarice <i>Cereals</i>	6	0	0	0	0	0
Kikiriki <i>Peanuts</i>	19	5	2	6	7	12
Orašasto voće <i>Nuts</i>	2	1	2	1	0	2
Mrkva <i>Carrot</i>	1	0	0	0	0	0
Piletina <i>Chicken</i>	2	1	0	0	1	0
Soja <i>Soya</i>	6	1	0	0	0	1
Jagoda <i>Strawberry</i>	0	0	1	0	0	0
Morska riba <i>Sea fish</i>	2	1	1	0	0	1
Rajčica <i>Tomato</i>	2	0	0	0	0	1
Čokolada <i>Chocolate</i>	0	0	0	0	3	0
Banana <i>Banana</i>	1	0	2	0	0	0
Naranča <i>Orange</i>	1	0	0	0	0	1

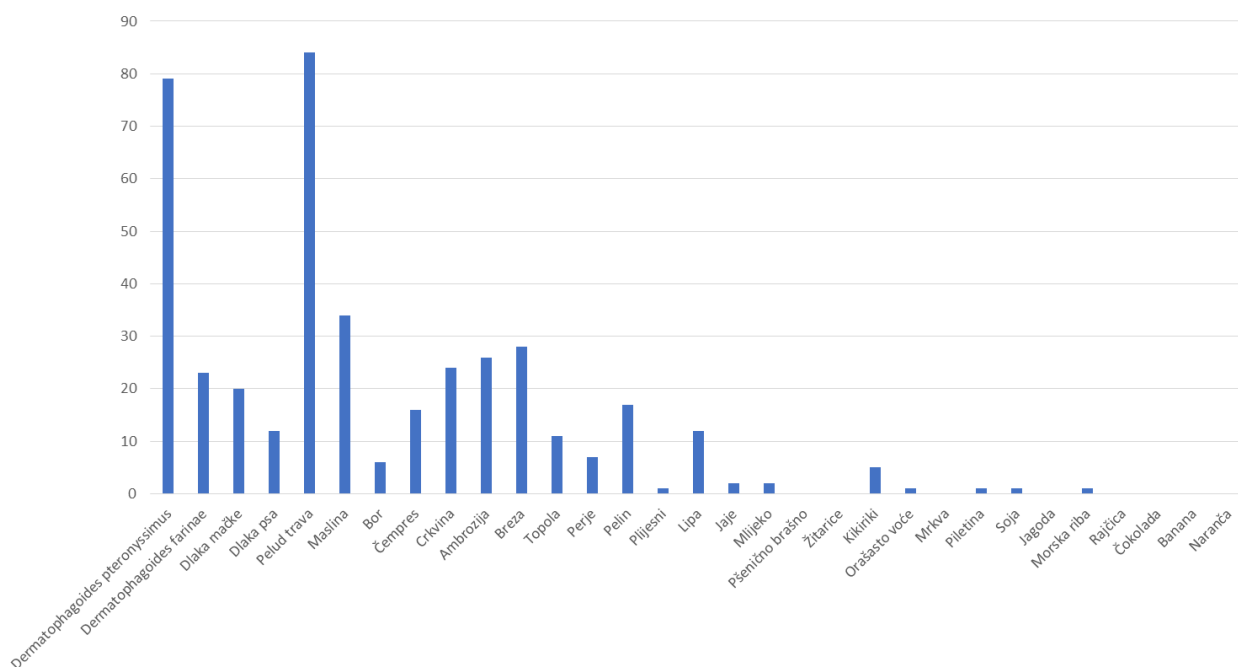
U skupini djece s dijagnozom astme bez pridruženog alergijskog rinitisa/alergijskog rinoconjunktivitisa najučestalija je preosjetljivost na grinju kućne prašine ($P < 0,001$) i to *Dermatophagoides pteronyssinus* kod 87,1% ($n = 122$) ispitanika, a *Dermatophagoides farinae* kod 68,57% ($n = 96$)

ispitanika. Visoki postotak ispitanika s astmom preosjetljivih na grinju potvrdio je glavnu ulogu tih alergena u izazivanju simptoma bolesti (Slika 1).

Preosjetljivost na pelud trava dominantna je u skupini djece s alergijskim rinitisom/alergijskim rinoconjunktivitisom kod 59,5% ($n = 84$) ispitanika (Slika 2).



Slika 1. Učestalost pojedinih alergena kao uzroka preosjetljivosti u ispitanika s astmom
 Picture 1 Incidence of certain allergens as causes of hypersensitivity in subjects with asthma



Slika 2. Učestalost pojedinih alergena kao uzroka preosjetljivosti u ispitanika s alergijskim rinitisom/alergijskim rinokonjunktivitisom
 Picture 2 Incidence of certain allergens as causes of hypersensitivity in subjects with allergic rhinitis/allergic rhinoconjunctivitis

Analizirajući učestalost preosjetljivosti, bez obzira na dob i alergijsku bolest, najučestalija je preosjetljivost na grinju kućne prašine *Dermatophagoides pteronyssinus* kod 69,8% (n = 492) ispitanika. Slijede preosjetljivost na pelud trava kod 48,8% (n = 344),

maslinu kod 18,7% (n = 132), epitel mačke kod 17,8% (n = 126), jaje kod 11,6% (n = 82), ambroziju kod 11,5% (n = 81), brezu kod 10,3% (n = 73), čempres kod 8,9% (n = 63), pelin kod 8,8% (n = 62) i kikiriki kod 7,3% (n = 52) ispitanika.

Rasprava

Učestalost preosjetljivosti na određene nutritivne i inhalacijske alergene značajno se mijenja prema dobi ispitanika. U dojenačkoj dobi i u dobi malog djeteta učestalija je alergijska preosjetljivost na nutritivne alergene s najvišom učestalosti u dobi od godinu dana, dok preosjetljivost na inhalacijske alergene postaje značajnija tek nakon treće godine života (Slika 3). Rezultati su u skladu s relevantnim literaturnim podacima da je prevalencija alergije na hranu najviša u dobi od jedne godine, nakon čega progresivno pada.

Među alergenima iz hrane najučestalija je preosjetljivost na alergene cijelog kokošjeg jajeta. Preosjetljivost na alergene jaja u ranoj životnoj dobi, a osobito u dobi od četiri godine, prediktor je za kasniju pojavnost alergijske astme.⁸

Kod djece iznad treće godine života najčešći izvor alergijske preosjetljivosti su grinje kućne prašine. Preosjetljivost na grinje ponajprije je odgovorna za pojavu različitih kliničkih oblika alergijskih bolesti dišnog sustava i kože. Alergijske bolesti, koje nastaju kao posljedica preosjetljivosti, uključuju cjelogodišnji alergijski rinitis često praćen očnim simptomima, alergijsku astmu i atopijski dermatitis.⁹

Grinje sadrže više različitih proteina koji u preosjetljivih osoba mogu potaknuti stvaranje specifičnih IgE protutijela. Ovi alergogeni proteini razvrstani su u nekoliko funkcionalnih skupina. Najčešći uzrok alergijske preosjetljivosti na grinje su cistein-proteinaza i epididimalni protein. Izloženost različitim

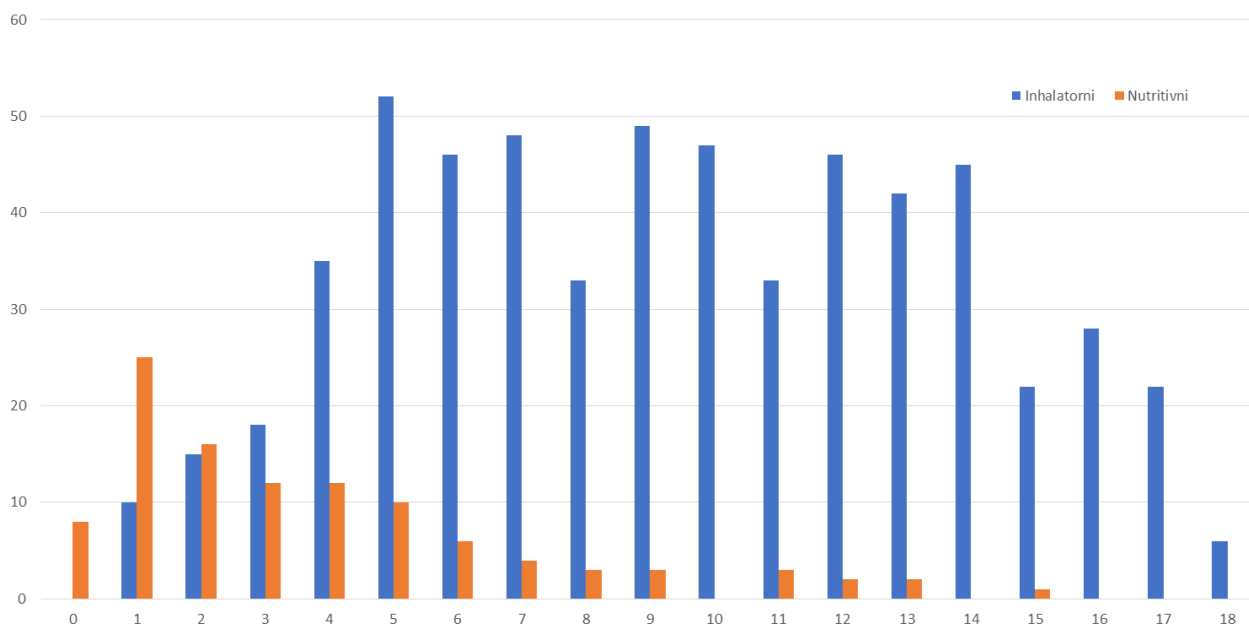
vrstama grinja dovodi do pojave različitih profila preosjetljivosti, karakterističnih za pojedine regije. Brojnim istraživanjima dokumentiran je višegodišnji trend porasta prevalencije alergijskih bolesti u industrijaliziranim zemljama, pri čemu su alergeni unutarnjeg okoliša, a posebno grinje kućne prašine, vodeći rizični čimbenik.¹⁰

Preosjetljivost na alergene grinja u općoj populaciji naše djece, dakle i u one djece koja nemaju nikakve alergijske simptome, najčešća je od svih alergena.¹¹

Prema podacima iz literature, preosjetljivost na alergene grinja je okidač u čak 65–90 % slučajeva astme, dok su vanjski i kućni alergeni – grinje, žohari, dlakavi kućni ljubimci, peludi i plijesni – okidači u 80% djece s astmom.^{12,13}

Optimalni uvjeti za razvoj grinja su temperatura od +22-25°C i relativna vlažnost zraka od 75-80%. Budući da svoju potrebu za vodom zadovoljavaju isključivo apsorpcijom vodene pare iz okoliša, relativna vlažnost zraka smatra se ključnim čimbenikom za njihovo preživljavanje. Razlikama u relativnoj vlažnosti zraka objašnjavaju se sezonske varijacije u pojavnosti grinja unutar jednog područja, kao i njihova različita rasprostranjenost među pojedinim zemljopisnim područjima.¹⁴

Većina naših ispitanika je iz unutrašnjosti Šibensko-kninske županije, gdje vlada umjereno topla i vlažna klima s vrućim ljetom. Klimatski uvjeti u našoj županiji s prosječnom vlažnošću od oko 70% pokazali su se povoljnima za preživljavanje grinja.



Slika 3. Odnos učestalosti preosjetljivosti na alergene s obzirom na dob ispitanika
Picture 3 Ratio of incidence of hypersensitivity to allergens with regard to the age of subjects

Drugi alergeni po značaju u ispitivanom području su alergeni peludi trava, a potom slijede alergeni peludi stabala i korova. Tijekom posljednjih 20 godina zbog porasta temperature okoliša zabilježen je raniji početak cvatnje stabala, kao što su brijest, joha, breza i lijeska, a trajanje sezone cvjetanja produljeno je i kod ljetnih vrsta, primjerice kod raznih vrsta trava, te korovnih biljaka ambrozije i pelina. U posljednjih 30 godina duljina sezone cvjetanja breze produljila se za 10 do 11 dana, a ukupna godišnja koncentracija pokazala je slab trend porasta. Trend globalnog zatopljenja dovodi do povećanja smetnji bolesnika s alergijama u sezoni cvatnje, a u budućnosti možemo očekivati trend još većeg produljenja sezone cvatnje i povećanje broja bolesnika sa sezonskim alergijama.¹⁵

Zaključak

Ispitivanjem smo odredili učestalost alergijske preosjetljivosti na inhalacijske i nutritivne alergene u populaciji djece Šibensko-kninske županije. Dokazali smo visoku učestalost preosjetljivosti na grinje kućne prašine i alergene peludi trava. Kod djece u prve dvije godine života češća je preosjetljivost na nutritivne alergene, u prvom redu alergen cijelog kokošnjeg jajeta, ali se i u toj dobnoj skupini uočava pojava preosjetljivosti na grinje, te alergene dlakavih kućnih ljubimaca i pelud trava.

Sukladno dobivenim rezultatima, prilikom procjenjivanja alergijske preosjetljivosti, u svakodnevnom radu s ispitivanom populacijom potrebno je odabrati upravo one alergene koji odgovaraju djetetovoj dobi i simptomima alergijske bolesti. Predlažemo da se kod djece starije od 3 godine koja imaju simptome astme i/ili alergijskog rinokonjunktivitisa učini kožni ubodni test na grinje kućne prašine, pelud trava, pelud masline, alergene dlakavih kućnih ljubimaca, ambroziju, brezu, čempres i pelin.

Literatura

1. The European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). Advocacy Manifesto Tackling the Allergy Crisis in Europe – Concerted Policy Action Needed. Dostupno na adresi http://www.eaaci.org/images/media/EAACI_Manifesto_brochure_Interactive.pdf. Pristupljeno: travanj 2018.
2. Banac S, Rožmanić V, Manestar K, et al. Rising trends in the prevalence of asthma and allergic diseases among school children in the north-west coastal part of Croatia. *J Asthma*. 2013;50:810-4.
3. Banac S. Epidemiološki aspekti alergijskih bolesti u djece. *Paediatr Croat*. 2012;56 Suppl 1:71-6.
4. Kheradmand F, Rishi K, Corry DB. Environmental contributions to the allergic asthma epidemic. *Environ Health Perspect*. 2002; 110 Suppl 4:553-6.
5. Stipić-Marković A, Pevec B, Radulović Pevec M, Turkalj M, Zimić L, Čvorišćec B. High prevalence of skin sensitization to inhalant allergens in school children from Zagreb, Croatia. *Periodic Biol*. 2007;109: 161-4.
6. Turkalj M, Mrkić I. Alergijske reakcije na hranu. *Liječ Vjesn*. 2012;134:168-173.
7. Crnogaj T, Đokić B, Đorđevski M, Mačkić M, Kvenić B, Banac S. Alergijska senzitivacija u ovisnosti o dobi i kliničkoj prezentaciji. *Med Flum*. 2016;52:540-549.
8. Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA, Arshad SH. Egg allergy in infancy predicts respiratory allergic disease by 4 years of age. *Pediatr Allergy Immunol*. 2000;11: 162-7.
9. Pevec B, Radulović Pevec M, Stipić Marković A, Batišta I. Alergija na grinje kućne prašine-život s nevidljivim sustanarima, *Acta Med Croatica*. 2012;66: 95-103. Uvodnik 95.
10. Barnes C, Tuck J, Simon S, Pacheco F, Hu F, Portnoy J. Allergenic materials in the house dust of allergy clinic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001; 86:517-23.
11. Stipić-Marković A, Pevec B, Radulović Pevec M, Čustović A. Prevalencija simptoma astme, alergijskog rinitisa i konjunktivitisa te atopijskog ekcema: ISAAC u populaciji školske djece u Zagrebu. *Acta Med Croatica*. 2003;57:281-5.
12. Litonjua AA, Weiss ST. Risk factors for asthma [Internet]. UpToDate Waltham, Massachusetts: UpToDate, Inc (US). Dostupno na adresi: <https://www.uptodate.com/contents/risk-factors-for-asthma>. Pristupljeno travanj 2018.
13. Sawicki G, Haver K. Asthma in children younger than 12 years: Initial evaluation and diagnosis [Internet]. Waltham, Massachusetts: UpToDate, Inc (US) [cited 2015 May 18]. Dostupno na adresi: <https://www.uptodate.com/contents/asthma-in-children-younger-than-12-years-initial-evaluation-and-diagnosis>. Pristupljeno travanj 2018.
14. Hart BJ. Life cycle and reproduction of house-dust mites: environmental factors influencing mite populations. *Allergy*. 1998; 53 Suppl 48:13-7.
15. Weinmann, A. (14 April 2010) Seasonal Allergies getting worse from Climate Change; National Wild Life Federation, Media Center. Retrieved on 31 August 2010. Dostupno na adresi: <https://www.nwf.org/en/Educational-Resources/Scientific-Reports/2010/04-14-2010-Extreme-Allergies-Global-Warming>. Pristupljeno travanj 2018.

