

## Vrijednosti laboratorijskih testova za dokaz preosjetljivosti kod bolesnika s pozitivnim kožnim testom na kućnu prašinu i grinje

*Laboratory test values as proof of hipersensitivity in patients with positive dermatological test on home dust and maggot*

Nataša Skitarelić, Joško Mišulić, Neven Skitarelić, Ana Vuletić, Vanja Troskot \*

---

### Sažetak

Uvod: Alergijske bolesti su danas u izrazitom porastu. Unatoč tome što su testovi za dokaz alergije već dugo prisutni u svakodnevnoj praksi, dijagnoza alergije i dalje ostaje složena s obzirom da ne postoji jedinstven i egzaktan test za dokazivanje preosjetljivosti. Svrha našega rada bila je ispitati vrijednost svakodnevnih laboratorijskih dijagnostičkih testova na skupini djece s preosjetljivošću na kućnu prašinu i grinje.

Bolesnici i metode: Prospektivno ispitivanje provedeno je u Službi za zaštitu zdravlja djece Opće bolnice u Zadru, a obuhvatilo je skupinu od 64 djece oboljele od astme i drugih alergijskih bolesti s preosjetljivošću u prick testu na kućnu prašinu i grinje. Svim ispitanicima uzeta je detaljna obiteljska i osobna anamneza, učinjen je klinički pregled, objektivno mjerenje plućne funkcije spirometrijom u djece starije od 7 godina, te kožno testiranje. Svi ispitanici testirani su metodom uboda u volarnu stranu podlaktice na kap alergena. Određena su i ukupna i specifična IgE protutijela, broj eozinofilnih granulocita u perifernoj krvi, Dunger test, citološki obrisak sluznice nosa, te serumski eozinofilni kationski protein. Statistička obrada podataka učinjena je na osobnom računalu, a statistički značajnim držane su vrijednosti  $P < 0.01$ .

Rezultati: Oboljela djeca bila su u dobi od 4 do 15 godina života. Od 64 djece, njih 39 (61%) bilo je muškog spola, dok je 25 djece (39%) bilo ženskog spola. Obiteljska anamneza bila je pozitivna na alergiju kod 28 (44%) oboljele djece. Kod 24 od 64 (37%) bolesnika uz kućnu prašinu i grinje, dokazana je i preosjetljivost na jedan ili više peludnih alergena. Većina oboljele djece, imala je kliničke simptome rinitisa ili rinitisa u kombinaciji s konjunktivitisom. Od ukupnog broja oboljele djece većina živi u gradskoj sredini. Statistički značajnim za dokaz preosjetljivosti na kućnu prašinu kod oboljele djece pokazali su se: povećani broj eozinofila u citološkom obrisku nosne sluznice, ImmunoCAP Total IgE (ukupni IgE) i UniCAP test (specifični IgE),  $P < 0.01$ .

Zaključak: Tri od ispitivanih šest laboratorijskih dijagnostičkih testova, pokazalo je visoku specifičnost za potvrdu alergije kod bolesnika s preosjetljivošću na kućnu prašinu u kožnom testu. Sva tri navedena testa neophodna su u svakodnevnom radu s atopičarima.

**Ključne riječi:** atopija, laboratorijski testovi, kućna prašina

---

### Summary

Introduction: Allergies are on the rise today. Besides the fact that allergy tests are present in daily practice, allergy diagnosis is still complicated considering that there is no unique and exact test for hipersensitivity proof. The aim of our work is to test the values of daily laboratory diagnostics tests on a group of children with hipersensitivity to house dust.

Patients and Methods: A prospective test was performed in the Child Health Protection Department of Zadar General Hospital which consisted of 64 children suffering from asthma and other allergy diseases with hipersensitivity in prick test on house dust and maggots. A detailed family and personal history was

---

\* **Opća bolnica Zadar**, Služba za zaštitu zdravlja (mr. sc. Nataša Skitarelić, dr. med., Joško Mišulić, dr. med., Vanja Troskot, dr. med.); Opća bolnica Zadar, Služba za otorinolaringologiju (doc. dr. sc. Neven Skitarelić, dr. med., specijalist otorinolaringolog, plastični kirurg glave i vrata); Opća bolnica Zadar, Služba za laboratorijsku dijagnostiku (Ana Vuletić, dipl. ing. med. biokem.)

Adresa za dopisivanje / Correspondence address: Mr. sc. Nataša Skitarelić, dr. med., Put Murvice 33, 23000 Zadar  
Primljeno / Received 2008-11-05; Ispravljeno / Revised 2008-11-20; Prihvaćeno / Accepted 2008-12-15.

taken from all the children, clinical exam performed, objective lung spirometry measurement in children older than 7 and skin testing. All examinees were tested by the method of pricking the volar part of the forearm with allergen drops. Total and specific IgE antibodies were established, the number of eosinophilic granulocytes in peripheral blood, Dunger test, cytological swabs of the nose mucuous membrane and serum eosinophile catheon protein. Statistical data processing was performed on a PC, and the values  $P < 0.01$  were considered statistically significant.

Results: The sick children were from 4 to 15 years of age: among the 64 children 39 (61%) were of male gender, while 25 children (39%) were of female gender. The family history was positive on allergies with 28 (44%) of the sick children. Besides house dust and maggots, 24 of the 64 (37%) patients proved hypersensitive to one or more pollen allergens. Most of the patients had clinical symptoms of rhinitis or rhinitis combined with conjunctivitis.

Most of the afflicted children live in an urban environment. An increased number of eosinophiles in the cytological swap of nose mucuous, ImmunoCAP Total IgE and UniCAP test,  $P < 0.01$  were statistically significant proof of hypersensitivity to house dust and maggots with afflicted children.

Conclusion: Three out of six laboratory tests of the skin have shown high particularity in confirming allergy with patients that are hypersensitive to house dust. All three aforesaid tests are inevitable in the daily work with atopists.

**Key words:** atopy, laboratory tests, house dust

*Med Jad 2009;39(1-2):13-18*

## Uvod

Alergijske bolesti su danas u izrazitom porastu. Alergijski rinitis najčešći je oblik atopijske bolesti s prevalencijom od 5 do 22%.<sup>1</sup> Od 19 do 38% oboljelih od alergijskog rinitisa boluje istovremeno i od alergijske astme.<sup>2</sup> Drži se da moderan način života doprinosi nastanku alergijskih bolesti.

Unatoč tome što su testovi za dokaz alergije već dugo prisutni u svakodnevnoj praksi, dijagnoza alergije i dalje ostaje složena obzirom da ne postoji jedinstven i egzaktni test za dokazivanje preosjetljivosti. Skup testova koji su danas u kliničkoj primjeni imaju različitu specifičnost. U našem istraživanju ispitali smo različite laboratorijske testove za dokaz preosjetljivosti, koji se koriste u svakodnevnoj praksi kod obrade alergoloških bolesnika.

## Bolesnici i metode

### Bolesnici

Prospektivno ispitivanje provedeno je u Službi za zaštitu zdravlja djece Opće bolnice u Zadru, obuhvatilo je skupinu od 64 djece oboljele od astme i drugih alergijskih bolesti s preosjetljivošću u prick testu na kućnu prašinu.

Svim ispitanicima uzeta je detaljna obiteljska i osobna anamneza, učinjen je klinički pregled, objektivno mjerenje plućne funkcije spirometrijom u djece starije od 7 godina, te kožno testiranje. Svi ispitanici testirani su metodom uboda u volarnu stranu podlaktice na kap alergena. Određena su i ukupna i specifična IgE protutijela, broj eozinofilnih granulocita u perifernoj krvi, Dunger test, citološki

obrisak sluznice nosa, te je određen serumski eozinofilni kationski protein.

Spirometrija je rađena kompjuteriziranom spirometrijom na spirometru Flowscreen (Jaeger, Njemačka). Mjerena su tri maksimalna izdaha u stojećem položaju, a najbolji rezultat iskorišten je za obradu. Opstruktivne smetnje ventilacije dijagnosticirane su kada su bila prisutna dva od tri navedena kriterija: forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi ( $FEV_1$ ) ispod 80% od referentnih vrijednosti; Tiffneauov index ( $FVC/FEV_1$ ) ispod 70%, a  $FEF_{25\%-75\%}$  ispod 60% u odnosu na referentne vrijednosti.<sup>3</sup>

Ispitanicima koji su imali opstruktivne smetnje ventilacije napravljen je i bronhodilatacijski test salbutamolom. Učinjena su dva udaha salbutamola (200 $\mu$ g), a kontrolna spirometrija napravljena je 10 minuta nakon toga. Test je držan pozitivnim, ako je kontrolni  $FEV_1$  porastao za 200 ml i/ili 12% u odnosu na ishodišnu vrijednost.<sup>4</sup>

### Kožno testiranje

Kožni alergološki test rađen je prick-metodom.<sup>5</sup> Upotrebljen je standardni test alergena proizvođača Imunološkog zavoda, Zagreb, koji je obuhvaćao: 1. negativnu kontrolu (0,9%-tnu otopinu NaCl); 2. pozitivnu kontrolu (histamin 1 mg/ml); 3. kućnu prašinu; 4. Dermatophagoides Pteronyssimus; 5. pelud trava; 6. pelud stabala; 7. pelud korova; 8. perje; 9. dlaka psa; 10. dlaku mačke; 11. Candida albivans; 12. jaja; 13. banane; 14. čokoladu; 15. mlijeko; 16. meso I; 17. meso II; 18. ribu. Kod bolesnika s preosjetljivošću u kožnom testu na grupne peludi trava,

stabala ili korova, rađen je dodatni prick test s pojedinačnim alergenima peludi.

U prick-testu upotrebljena je standardizirana lanceta KG Peterlin s.p., ROB, Slovenija s vrškom 1 mm kojim je napravljen ubod pod kutom od 90° kroz svaku kap alergenskog pripravka u epidermis volarne strane podlaktice. Za svaki alergen korištena je nova lanceta. Ubodom kroz kapljicu alergena potiču se mastociti kože smješteni u *stratum corneum* na degranulaciju, ako je na testirani alergen prisutna preosjetljivost. Nastaje kožna reakcija u obliku urtike s okolnim eritemom. Veličina nastale urtike mjerena je 15 do 20 minuta nakon uboda u kožu podlaktice. Nastale urtike su označene tako da su zaokružene točno na granici prema okolnom crvenilu pomoću kemijske olovke. Mjeren je najveći promjer otiska urtike (D) i drugi promjer koji je pod kutom od 90° u odnosu na najveći promjer (d), oba mjerena u milimetrima. Veličina reakcije dobivena je zbrojem tih dviju vrijednosti, podijeljeno s dva [(D+d)/2]. Ako je srednji promjer nastale urtike bio  $\geq 3$  mm, reakcija je smatrana pozitivnom.<sup>6,7</sup> Četrdesetosam sati prije testiranja ispitanici nisu koristili: kortikosteroide, dinatrijev kromoglikat, H<sub>1</sub> i H<sub>2</sub>-antagoniste, a astemizol, ketotifen i tricikličke antidepressive najmanje tri tjedna prije testiranja.

#### Enzimatsko-imunološki «in vitro» testovi

Kod svih ispitanika s pozitivnim kožnim testom na prašinu i grinje uzeti su uzorci venske krvi za analizu, te su određeni nespecifični i specifični Ig E eoznofilni kationski protein (ECP).

Ukupni IgE određen je enzimatsko-imunološkom metodom immunoCAP (ImmunoCAP™ Total IgE, Fluoroenzymeimmunoassay, Phadia AB, Uppsala, Sweden). Normalne vrijednosti ukupnog IgE bile su za dob 1-6 godina < 60 kU/l, 6-9 godina < 90 kU/l, 12-15 godina < 200 kU/l.

Kod svih bolesnika pozitivnih u kožnom testu na kućnu prašinu određena su i specifični IgE. Također, kod bolesnika kod kojih je uz kućnu prašinu postojala pozitivna kožna reakcija na jedan ili više peludnih alergena, uz kućnu prašinu i grinje, određeni su i specifični Ig E na odgovarajuće peludi pozitivne u kožnom testu. Specifična Ig E protutijela određena su enzimatsko-imunološkom metodom immunoCAP (UniCAP, Fluoroenzymeimmunoassay, Pharmacia, Upjohn, Sweden) u kojoj je alergen vezan u trodimenzionalnoj solidnoj fazi.<sup>8</sup> Alergen reagira sa specifičnim Ig E protutijelima u serumu bolesnika te stvara vezane komplekse.

Povišenim vrijednostima specifičnog Ig E u serumu smatraju se vrijednosti jednake ili veće od 0,35 kU<sub>A</sub>/l, a razvrstavaju se u šest razreda. Enzimatsko-imunološkom metodom (ImmunoCAP™ ECP Fluoroenzymeimmunoassay, Phadia AB, Uppsala, Sweden) određeno je kvantitativno mjerenje ECP u serumu bolesnika.

Normalnim vrijednostima u serumu bolesnika držane su vrijednosti < 10 µg/l.

#### Statistička analiza

Statistička obrada podataka učinjena je programom Statistica<sup>9</sup>, na osobnom računaru Pentium-S CPU 200. Korišten je  $\chi^2$ -test uz korištenje Yatesove korekcije. Statistički značajnim držane su vrijednosti P < 0.01.

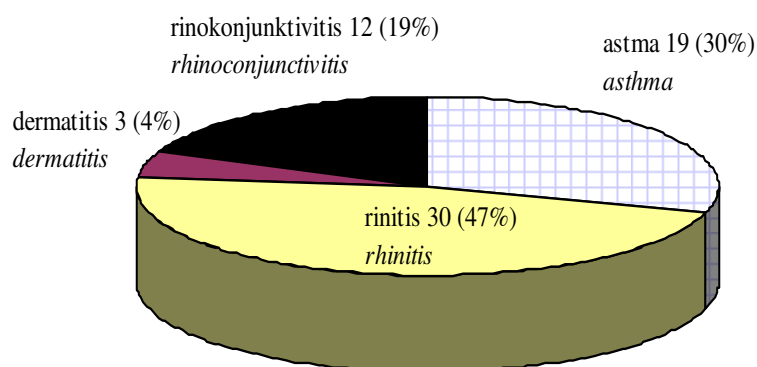
### Rezultati

Oboljela djeca bila su u dobi od 4 do 15 godina života (prosječna dob 11.6 godina života). Od 64 djece 39 (61%) je bilo muškog spola, dok je 25 djece (39%) bilo ženskog spola. Obiteljska anamneza bila je pozitivna na alergiju kod 28 (44%) oboljele djece. Kod 24 od 64 (37%) bolesnika, uz kućnu prašinu i grinje dokazana je i preosjetljivost na jedan ili više peludnih alergena, prick testom i određivanjem specifičnih IgE.

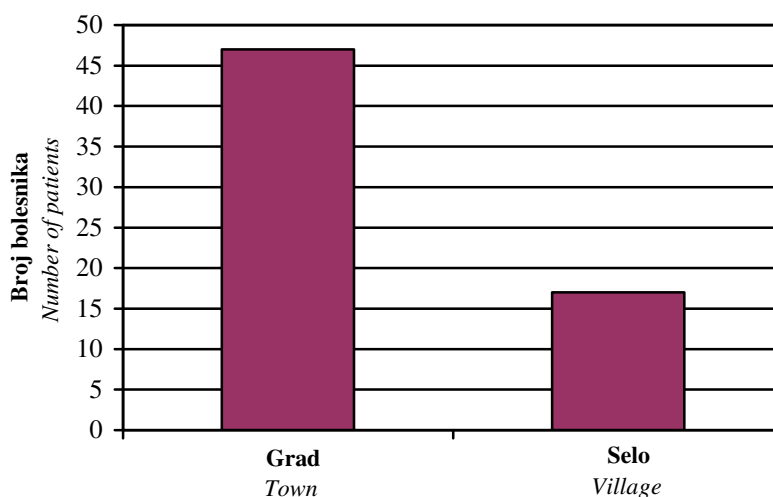
Na Slici 1. prikazani su bolesnici s preosjetljivošću na kućnu prašinu razvrstani prema vodećim kliničkim simptomima bolesti. Većina oboljele djece, 42 od 64 ili 66% imala je kliničke simptome rinitisa ili rinitisa u kombinaciji s konjunktivitisom.

Od ukupnog broja oboljele djece većina živi u gradskoj sredini, a taj omjer između oboljele gradske i seoske djece iznosi više od 2:1 (73% : 27%). Rezultati ispitivanja oboljele djece s preosjetljivošću na kućnu prašinu obzirom na sredinu u kojoj žive prikazani su na Slici 2.

Preosjetljivost na kućnu prašinu i grinje potvrđena je pomoću kožnog prick testa kod svih bolesnika nakon provedenog kožnog testiranja. Nakon dokaza preosjetljivosti u kožnom testu, svi oboljeli obrađeni su laboratorijskim dijagnostičkim testovima navedenim u Tablici 1. Tablica prikazuje rezultate obrade kod bolesnika s alergijom na kućnu prašinu. Statistički značajnim za dokaz preosjetljivosti na kućnu prašinu kod oboljelih pokazali su se: povećani broj eozinofila u citološkom obrisku nosne sluznice, ImmunoCAP Total IgE (ukupni IgE) i UniCAP test (specifični IgE), P < 0.01.



Slika 1. Bolesnici s preosjetljivošću na kućnu prašinu, prikazani prema vodećim kliničkim simptomima  
 Figure 1. The major clinical signs in patients with hypersensitivity to home dust



Slika 2. Bolesnici s preosjetljivošću na kućnu prašinu prikazani s obzirom na sredinu u kojoj žive  
 Figure 2. Patients with hypersensitivity to home dust in comparison to town and village residing population

Tablica 1. Usporedba rezultata dijagnostičkih testova kod bolesnika s alergijom na kućnu prašinu. Statističku značajnost za dokaz preosjetljivosti na kućnu prašinu pokazala su tri od ispitivanih šest testova,  $P < 0.01$ .  
 Table 1. Comparison between results of diagnostic tests in patients with home dust hypersensitivity. Statistical significance for hypersensitivity on home dust was proven in three from six mentioned tests,  $P < 0.01$ .

Laboratorijska metoda <i>Laboratory method</i>	Broj bolesnika <i>Number of patients</i>	Pozitivni nalaz <i>Positive findings</i>	Negativni nalaz <i>Negative findings</i>	P vrijednost <i>P value</i>
Dunger test <i>Dunger test</i>	64	35	29	$P > 0.05$
Broj eozinofila u perifernoj krvi <i>Number of eosinophils in peripheral blood</i>	64	37	27	$P > 0.05$
Serumski eozinofilni kationski protein <i>Serum eosinophil cationic protein</i>	64	27	37	$P > 0.05$

Laboratorijska metoda <i>Laboratory method</i>	Broj bolesnika <i>Number of patients</i>	Pozitivni nalaz <i>Positive findings</i>	Negativni nalaz <i>Negative findings</i>	P vrijednost <i>P value</i>
Broj eozinofila u obrisku nosne sluznice <i>Number of eosinophiles in nasal mucosa swab</i>	64	49	15	P < 0.01
ImmunoCAP Total IgE <i>ImmunoCAP Total IgE</i>	64	59	5	P < 0.01
UniCAP test <i>UniCAP test</i>	64	58	6	P < 0.01

### Rasprava

Alergijski rinitis je najčešća imunološka bolest karakterizirana IgE uzrokovanom upalom potaknutom određenim alergenom.<sup>10</sup> Uz alergijski rinitis astma je jedna od najčešćih kroničnih bolesti djece u razvijenim zemljama. Epidemiološko ispitivanje alergije u Švicarskoj pokazalo je da učestalost astme u cijeloj populaciji, bez obzira na dob, iznosi 9%.<sup>11</sup> Alergija ili preosjetljivost na alergene iz okoliša ima nesumnjivo važnu ulogu u dječjoj astmi. Međutim, odnos između alergije i astme nije lako procijeniti. Tijekom zadnjih stotinu godina, od vremena Jonathana Bostocka<sup>12</sup> i prvog detaljnog opisa bolesnika oboljelog od alergijskog rinitisa i astme, za potvrdu alergije, uvedeni su brojni testovi za dokaz alergije. Takvi testovi temelje se na činjenici da osobe s hipersenzibilizacijom na određeni alergen stvaraju visoke koncentracije IgE protiv takvog alergena. U kožnom testiranju korišteni su različiti tipovi testova poput: test ljepljenja alergena na kožu (patch), test grebanja kože (scratch), intradermalni test, ubodni (prick) test, a danas i intradermalni test s različitim razrjeđenjima antigena, pogodan i za dijagnostiku i za hiposenzibilizaciju oboljelih.<sup>13</sup> Osim kožnog ubodnog testiranja koje je osnova alergološke obrade,<sup>13,14</sup> u dijagnostici alergija koristimo se i laboratorijskim dijagnostičkim testovima. Osobe s alergijskim rinitisom ili astmom imaju IgE antitijela koja se vezuju receptorima visokog afiniteta na mast stanice i bazofile, a receptorima niskog afiniteta na stanice poput monocita, eozinofila i trombocita.<sup>1</sup> I kožni testovi i enzimski laboratorijski testovi mogu detektirati ovu senzitivnost imunoglobulina E. Naše ispitivanje u svakodnevnoj praksi dostupnih laboratorijskih testova pokazalo je da tri laboratorijska testa: broj eozinofila u citološkom obrisku nosne sluznice, ImmunoCAP Total IgE (ukupni IgE) i UniCAP test (specifični IgE), imaju statistički dokazanu senzitivnost kod bolesnika s alergijom na prašinu. Uz to UniCAP test, za razliku od druga dva navedena testa, visoko je specifičan, s obzirom da se njime određuju specifična IgE antitijela

za pojedine ispitivane alergene. Iako nespecifičan, jer određuje ukupne IgE, ImmunoCAP Total IgE pokazuje visoku senzitivnost na razini značajnosti od 1%. Ovo omogućuje korištenje navedenog testa uz kožno testiranje kao dobru skrining metodu za ispitivanje nespecifične inhalacijske preosjetljivosti.<sup>15</sup> Za razliku od istraživanja Yuksela i suradnika,<sup>16</sup> određivanje serumskog ECP-a u našoj skupini bolesnika nije pokazalo značaj u dijagnostici atopije. Navedenim testom možemo pratiti aktivirane eozinofile koje osim atopije mogu potaknuti i druga stanja, poput infekcije, autoimune upale, te parazitarne bolesti.<sup>17,18</sup> Naša dosadašnja iskustva, kao i iskustva nekih autora<sup>19</sup> pokazuju da je ECP koristan za praćenje terapijskog učinka kod atopičara.

U našoj skupini oboljele djece s dokazanom alergijom na kućnu prašinu dominirali su dječaci.

I neka ranije provedena epidemiološka ispitivanja kod oboljelih s alergijom pokazala su nešto češću pojavu alergije kod muškog spola.<sup>11,20</sup>

Usporedba bolesnika prema mjestu stanovanja kod naših bolesnika, pokazala je da više od polovine bolesnika s dokazanom preosjetljivošću na kućnu prašinu živi u gradu. I druga ispitivanja<sup>20,21</sup> pokazala su veću učestalost atopijskih bolesnika u gradskoj populaciji. Unatoč tome što u našoj sredini industrijsko zagađenje zraka nije jače izraženo, stalno povećanje cestovnog prometa uzrokuje onečišćenje zraka pojačanom emisijom toksičnih plinova, osobito dušičnog dioksida. Morgenstern i suradnici<sup>22</sup> jasno su pokazali da ovakva vrsta zagađenja potiče nastanak atopijskih bolesti, osobito astmatskog bronhitisa.

Obiteljska anamneza bila je pozitivna na alergiju, kod nešto manje od polovine oboljelih. Kod endogenih činitelja nastanka preosjetljivosti važna je obiteljska sklonost, jer će osobe s pozitivnom obiteljskom anamnezom odgovoriti s preosjetljivošću i na manji antigenski poticaj.<sup>23</sup> Općenito se drži da je obiteljska anamneza o atopiji ključni rizični činitelj za pojavu atopije u dječjoj dobi.<sup>24</sup> Sposobnost organizma da stvara visoke koncentracije IgE protiv nekog alergena, može biti nasljedno vezana za kromosom 11 i prenositi

se kao autosomno dominantna karakteristika s različitom sposobnošću širenja u populaciji.<sup>25</sup>

Kod više od polovine bolesnika, preosjetljivost na kućnu prašinu/grinje se očitovala uglavnom rinitisom ili rinitisom praćenim konjunktivitisom. Rinitis je općenito najčešći oblik atopijske bolesti u populaciji.<sup>1,2</sup> Naše istraživanje bolesnika senzibiliziranih na pelud masline<sup>20</sup> također je pokazalo da je rinitis najčešći klinički oblik javljanja atopijske bolesti. Nasuprot tome, neki autori<sup>26</sup> su u ispitivanju djece s atopijskim bolestima u našoj zemlji ukazali na astmu kao najčešću bolest među atopičarima. U našem ispitivanju astma je bila vodeći klinički simptom kod trećine bolesnika s dokazanom preosjetljivošću na kućnu prašinu i grinje. Važno je istaknuti da senzibilizacija na kućnu prašinu započinje već u djetinjstvu, nerijetko kao atopički dermatitis ili rinitis koji u kasnijoj fazi kod djece prelazi u astmu. Poznato je da je odgovor senzibilizirane nosne sluznice gotovo identičan odgovoru senzibilizirane sluznice bronha, što upućuje na jedinstvenost respiracijskog sustava u fiziološkom i imunološkom smislu. Brojna istraživanja<sup>2,27</sup> pokazala su jasnu povezanost astme i rinitisa, koji nerijetko prethodi astmi. Čak kod trećine bolesnika s alergijskim rinitisom istovremeno je prisutna i bronhalna astma.<sup>2</sup>

#### Literatura

1. Naclerio RM. Allergic Rhinitis. *N Engl J Med.* 1991;325:860-869.
2. Plaut M, Valentine MD. Allergic Rhinitis. *N Engl J Med.* 2003;353:1934-1944.
3. Report of the Working Party of the European Community for Coal and Steel: Standardization of Lung Function Tests. *Bull European Physiopathol Resp.* 1983;19(Suppl 5):18-31.
4. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pederson OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows: *Eur Respir J.* 1993;6(Suppl 16):5-40.
5. Dreborg S, Frew AJ. Allergen standardization and skin tests. *Allergy.* 1993;48(Suppl 14):48-82.
6. Woolcock A, Peat JK. Definition, classification, epidemiology and risk factors for asthma. U: O'Byrne PM&Thomson NC,ed. *Manual of asthma management.* London: W. B. Saunders Co. Ltd., 1995, str. 9-22.
7. Kanceljak-Macan B, Macan J, Milković-Kraus S. Suvremeni ekološki i klinički aspekti senzibilizacije na prašinske grinje. *Liječ Vjesn.* 1999;121:315-320.
8. Nystrand M, Bjorkman E, Persson E, Borwell P, Kober A, Yman L. A new in vitro test system UniCAP™, for diagnosis and monitoring of allergy and inflammation. U: XVI European Congress of Allergology and Clinical Immunology - EAACI 95. Basomba A, Sastre J, Monduzzi I. ed., Bologna, 1995;185-189.
9. Dizdar D, Maršić T. Priručnik za korištenje programskog sustava Statistica. Zagreb: Dizidor; 2000, str. 1-153.
10. Ciprandi G, Passalacqua G. Allergy and the nose. *Clin Exp Immunol.* 2008;153(Suppl 1):22-26.
11. Wuthrich B. Epidemiology of allergies in Switzerland. *Ther Umsch.* 2001;58:253-258.
12. Bostock J. Case of periodical affection of the eyes and chest. *Med Chr Trans.* 1819;10:161.
13. Seshul M, Pillsbury H 3rd, Eby T. Use of Intradermal Dilutional Testing and Skin Prick Testing: Clinical Relevance and Cost Efficiency. *Laryngoscope.* 2006;116:1530-1538.
14. Raos M, Dodig S. Usporedba rezultata kutanog testiranja intradermalnim i prick metodom uz istovremeno praćenje količine specifičnih IgE protutijela u dječjoj dobi. *Jugosl Pedijatr.* 1987;30:59-61.
15. Krouse JH, Stachler RJ, Shah A. Current in vivo and in vitro screens for inhalant allergy. *Otolaryngol Clin North Am.* 2003;36:855-868.
16. Yuksel H, Yilmaz O, Sogut A, Ertan P, Onur E. Correlation of Quality of Life with Clinical Parameters and Eosinophilic Cation Protein Levels in Children with Allergic Rhinoconjunctivitis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2008;148:18-22.
17. Paganelli R, Fanales-Belasio E, Scala E et al. Serum eosinophil cationic protein (ECP) in human immunodeficiency virus (HIV) infection. *J Allergy Clin Immunol.* 1991;88:416-418.
18. Hallgren R, Bjelle A, Venge P. Eosinophil cationic protein in inflammatory synovial effusions as evidence of eosinophil involvement. *Ann Rheum Dis.* 1984;43:556-562.
19. Anaev Ekh, Cherniaev AL, Chernik AV, Chuchalin AG. The correlational analysis assessment of exacerbation in bronchial asthma and treatment efficacy. *Ter Arkh.* 1996;68:55-58.
20. Skitarelić N, Sindik N, Skitarelić N, Mazzi A, Vuletić A, Mišulić J. Učestalost senzibilizacije na maslinu u bolesnika s peludnom alergijom na području Zadra i Dubrovnika. *Liječ Vjesn.* 2004;126:65-70.
21. Barberio G, Monego A, Pajno GB. Aspetti epidemiologici e clinici della sensibilizzazione al polline di olivo in età pediatrica. *Minerva Pediatrica.* 1985;37:521-523.
22. Morgenstern V, Zutavern A, Cyrys J et al. Atopic diseases allergic sensitization, and exposure to traffic-related air pollution in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:1331-1337.
23. Gerrand JW, Blumenthal MN. Genetic factors U: Weiss EB, Stein M, ur. *Bronchial asthma. Mechanisms and therapeutics,* 3iss. Boston: Little, Brown and Company; 1993, 26-31.
24. Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA, Stevens M, Arshad SH, Hide DW. The prevalence of risk factors for atopy in early childhood: a whole population birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;101:587-593.
25. Trigg CJ, Davies RJ. Allergic Rhinitis. *Arch Dis Child.* 1991;66:565-568.
26. Dodig S, Raos M. Ispitivanje povezanosti mjeseca rođenja i očitovanje atopijskih bolesti u djece i mladeži. *Liječ Vjesn.* 1999;121:333-338.
27. Shaaban R, Zureik M, Soussan D et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. *Lancet.* 2008;372:1012-1014.