

ALERGIJSKI RINITIS I UČESTALOST PRIDRUŽENIH OKULARNIH SIMPTOMA

Sladana Simović¹, Sandra Živanović², Nataša Karić³, Tatjana Šarenac⁴

¹Odsek za otorinolaringologiju, Dom zdravlja, Kragujevac

²Odsek za reumatologiju, Dom zdravlja, Kragujevac

³Odsek za oftalmologiju, Dom zdravlja, Kragujevac

⁴Klinika za oftalmologiju, Klinički centar „Kragujevac“, Kragujevac

ALLERGIC RHINITIS AND FREQUENCY OF ASSOCIATED OCULAR SYMPTOMS

Sladana Simovic¹, Sandra Zivanovic², Natasa Karić³, Tatjana Sarenac⁴

¹Department of Otorhinolaryngology, Health Center, Kragujevac, Serbia

²Department of Rheumatology, Health Center, Kragujevac, Serbia

³Department of Ophthalmology, Health Center, Kragujevac, Serbia

⁴Department of Ophthalmology, Clinical Center "Kragujevac", Kragujevac, Serbia

SAŽETAK

Cilj. Alergijski rinitis je zapaljenje sluzokože nosa koga karakterišu nazalni simptomi, koji mogu biti praćeni okularnim simptomima, posebno kod pacijenata alergičnih na alergene spoljašnje sredine. Cilj ovog istraživanja bio je da se utvrde sociodemografske i kliničke karakteristike kao i učestalost pridruženih okularnih simptoma u populaciji ispitanika sa alergijskim rinitisom.

Metode. Studijsku populaciju činili su pacijenti lečeni na Odeljenju otorinolaringologije Doma zdravlja Kragujevac. U istraživanju je učestvovalo 595 ispitanika sa alergijskim rinitisom (230 muškog i 365 ženskog pola) u periodu od 1. marta 2010. do 1. marta 2011., starijih od tri godine života. Dijagnoza je postavljena na osnovu anamneze, kompletnog otorinolaringološkog, oftalmološkog pregleda i alergološkog testiranja. Statistička obrada podataka uključila je metod deskriptivne analize.

Rezultati. U ovoj populaciji bilo je 61,2% (364/595) ispitanika sa perenijalnim i 38,8% (231/595) sa sezonskim alergijskim rinitisom. Okularnih simptoma u populaciji ispitanika sa sezonskim alergijskim rinitisom bilo je 27,3% (63/231) i 35,5% (92/259) kod ispitanika senzibilisanih na alergene spoljašnje sredine. Prevalenca alergijskog rinitisa porasla je u poslednjih nekoliko decenija, a podaci iz dostupne literature govore da u različitim zemljama sveta 20–60% obolelih od alergijskog rinitisa ima i okularne simptome. U našoj studiji 27,3–35,5% ispitanika sa alergijskim rinitisom ima pridružene okularne simptome.

Zaključak. Pridruženi okularni simptomi su česti kod osoba sa alergijskim rinitisom.

Ključne reči: rinitis, alergijski, sezonski; rinitis, alergijski, perinealni; konjunktivitis, alergijski.

UVOD

Prevalenca alergijskog rinitisa je u porastu u mnogim zemljama sveta. Termin rinokonjunktivitis se često u literaturi koristi za alergijski rinitis (AR) s pridruženim okularnim simptomima (OS) (1). AR i OS imaju veliki

ABSTRACT

Objective. Allergic rhinitis is defined as an inflammation of the lining of the nose and is characterized by nasal symptoms. Typical symptoms of allergic rhinitis may be followed with ocular symptoms particular in patients allergic to outdoor allergens. The aim of this study is to investigate socio-demographic, clinical characteristics and frequency of ocular symptoms comorbidity in allergic rhinitis.

Methods. Study population included the patients of Otorhinolaryngology Department of Health Centre Kragujevac. We observed 595 (230 male and 365 female) patients with allergic rhinitis from March 1, 2010 – March 1, 2011, older than 3 years. The diagnosis was based on anamnesis, clinical otorhinolaryngology, ophthalmologic examination and allergy tests. Statistical analysis included the method of descriptive statistics.

Results. Among all patients 61.2% (364/595) had perennial and 38.8% (231/595) had seasonal allergic rhinitis. Ocular symptoms at patient suffering from seasonal rhinitis was recorded in 27.3% (63/231) and 35.5% (92/259) in patients allergic to outdoor allergens. The prevalence of allergic rhinitis has increased in recent decades and as it is known from literature; 20–60% allergic rhinitis sufferers will experience ocular symptoms in different geographic areas. In our study ocular symptoms were recorded in 27.3–35.5% patients with allergic rhinitis.

Conclusion. Associated ocular symptoms are common in patients with allergic rhinitis.

Key words: rhinitis, allergic, seasonal; rhinitis, allergic, perennial; conjunctivitis, allergic.

uticaj na kvalitet života i prisutni su kod stanovnika celog sveta, bez obzira na versku i etičku pripadnost (2). To je zapaljenje sluzokože nosa koje karakterišu sledeći simptomi: prednja i zadnja rinoreja, kijanje, zapanjenost nosa i/ili svrab nosa (3–6). Ovi simptomi se javljaju u toku dva ili više uzastopnih dana, duže od 1 h u većini dana (3, 4, 7). Nazalni simptomi kod AR predstavljaju tipičnu

alergijsku bolest kod koje postoji nasledna sklonost da se u prisustvu alergena i provocirajućih faktora aktiviraju T pomažući limfociti klase 2 koji utiču na povećano stvaranje specifičnog imunoglobulina klase E (IgE) (3, 6). Alergijski rinitis je najčešća hronična respiratorna bolest, od koje boluje 10–20% svetske populacije (3, 4, 8). Prevalenca obolelih odraslih osoba od AR u Evropi je oko 23% (9). Od ovog broja oko 40% pripada dečjoj populaciji i oko 10–30% odraslim osobama (1, 3, 10, 11). U nekim zemljama 50% adolescenata ima simptome AR (12).

Prema istraživanjima Globalne evropske mreže za alergiju i astmu GALEN (Global Allergy and Asthma European Network) utvrđene su velike razlike u prevalenci alergijskih bolesti među zemljama engleskog govornog područja, gde je prevalenca znatno veća nego u mediteranskim zemljama i u zemljama Istočne Evrope (6). Definicija i klasifikacija AR pretrpela je značajne promene 2001. godini, potom 2003. i 2008. godine prema preporuci ARIA na inicijativu i podršku Svetske zdravstvene organizacije, i redefinisana je kao najčešća hronična respiratorna bolest koja je u komobiditetu sa astmom, za koju je i najveći faktor rizika (4, 5, 7). Zbog hroničnog toka i simptoma bitno utiče na kvalitet života bolesnika, ima uticaj na društveni život, uspeh u školi i produktivnost u radu (2). Kvalitet života bolesnika podrazumeva: kvalitet sna, dnevne aktivnosti u školi ili na radnom mestu i sportske ili rekreativne aktivnosti.

Prema preporuci ARIA podela AR izvršena je prema dužini trajanja simptoma na intermitentni i perzistentni AR; prema težini simptoma na blagi i umereni do teški AR i prema ekspoziciji uzročnom alergenu na sezonski, perenijalni i profesionalni AR (6). Prema dužini ekspozicije uzročnom alergenu AR je podeljen na sezonski (SAR) i perenijalni (PAR). Sezonski alergijski rinitis izazvan je alergenima spoljašnje sredine, odnosno različitim vrstama polena, dok je PAR izazvan alergenima zatvorenog prostora.

Faktori rizika za nastanak AR su višestruki. Razmatra se interakcija između genetske predispozicije i faktora iz okruženja. Inhalatorni alergeni spoljašnje sredine (polen i buđ) i alergeni zatvorenih prostora (grinje, prašina i produkti kućnih ljubimaca) najčešći su uzrok AR, astme i OS (13-15). Tipični simptomi AR su zapašenost i curenje nosa, kihanje i svrab, a okularni simptomi (OS) su: svrab, crvenilo i suzenje očiju. Dijagnoza AR sprovodi se na osnovu lične i porodične alergološke anamneze u korelaciji sa kliničkim nalazom (1, 4, 5). Specifična alergološka dijagnostika bazirana je na detekciji specifičnih IgE antitela *in vivo* i *in vitro* metodama. Metod izbora je kutano prik testiranje i u indikovanim slučajevima radioalergosorbent test (RAST) (1, 3-6).

Pridruženost OS alergijskom rinitisu opisuje se već dugi duže vreme, a u literaturi se uglavnom prikazuje zajedno sa alergijskim simptomima nosa kao

rinokonjunktivitis (1, 16). Mehanizam nastanka OS nije u potpunosti definisan i verovatno je multifaktorijalan. Moguće objašnjenje je u direktnom kontaktu konjunktive sa alergenom kod senzibilisanih osoba. Drugi mogući mehanizam podrazumeva parasimpatički nazookularni refleksni put, koji predstavlja kontakt alergena i nosne sluznice, što pokreće refleks sa aktivacijom OS (1, 6).

Cilj ovog istraživanja bio je da se utvrde sociodemografske karakteristike ispitanika, kliničke karakteristike AR i učestalost pridruženih OS u populaciji bolesnika sa AR koji su lečeni na Odeljenju otorinolaringologije Doma zdravlja u Kragujevcu.

ISPITANICI I METODE

Sprovedena je prospektivna studija serije slučajeva u Domu zdravlja Kragujevac od 1. marta 2010. do 1. marta 2011, koja je obuhvatila 595 ispitanika sa AR. Formirana je posebna baza podataka ispitanika sa AR i OS. Svi ispitanici detaljno su evaluirani i praćeni. Kriterijumi za odabir ispitanika bili su subjektivni i objektivni. Subjektivni kriterijumi bili su: svrab, zapašenost nosa, curenje bistrog sekreta, kihanje, kao i crvenilo, svrab i suzenje očiju. Objektivni kriterijum obuhvatio je zapaljenske promene nosne i konjunktivalne sluznice, pozitivan kutani Prick test na bar jedan od inhalatornih alergena i/ili određivanje specifičnih IgE antitela u serumu i mikrobiološko ispitivanje. Dijagnoza AR postavljena je na osnovu detaljno i ciljano uzete anamneze/heteroanamneze, porodične anamneze, kompletnog ORL pregleda i alergološkog testiranja. OS su dijagnostikovani na osnovu detaljne anamneze/heteroanamneze i oftalmološkog pregleda (pregled biomikroskopom). Statistička analiza je uključila deskriptivni metod.

REZULTATI

Od 1. marta 2010. do 1. marta 2011. bilo je 595 ispitanika starijih od tri godine kod kojih je dijagnostikovano AR. Distribucija prema uzrastu prikazana je u tabeli 1. Tabela pokazuje da je bilo 206 (34,6%) dece, 218 (36,7%) adolescenata i 171 (28,7%) odraslih ispitanika. Ispitanika muškog pola bilo je 230 (38,7%) a ženskog pola 365 (61,3%). Sociodemografske karakteristike su prikazane u tabeli 1. Prosečna starost ispitanika je kod: deca $6,6 \pm 1,7$, adolescenata $14,7 \pm 3,9$, odraslih $42,9 \pm 7,2$ godine. Pripadnika muškog pola bilo je 230 (38,7%), a ženskog pola 365 (61,3%); dok u urbanoj sredini živi 511 (85,9%), u ruralnoj sredini živi 84 (14,1%) ispitanika. Kutano Prick testiranju podvrgnuto je 580 (97,5%), dok je kod 15 (2,5%) ispitanika određen nivo specifičnog IgE u serumu. Pozitivan odgovor na najmanje jedan od ispitivanih alergena bio je kod 572 (98,6%) ispitanika, dok kod 8 (1,4%) ispitanika negativan odgovor nije bio u korelaciji sa kliničkim nalazom, pa su i oni uključeni u studiju sa dijagnozom alergijskog rinitisa.

Tabela 1. Sociodemografske karakteristike ispitanika.

Varijabla	Vrednost*
Životno doba	206 (34,6%), 6,6 ± 1,7 godina
Deca (3–12 godina)	218 (36,7%), 14,7 ± 3,9 godina
Adolescenti (13–19 godina)	171 (28,7%), 42,9 ± 7,2 godina
Odrasli (> 19)	
Pol (muški/ženski)	253 (42,5%) / 342 (57,5%)
Mesto življenja (urbano/ruralno)	511 (85,9%) / 84 (14,1%)

*broj, srednja vrednost, standardna devijacija

Senzibilisanost ispitanika na standardne inhalatorne alergene prikazana je tabela 2. Ispitanici su senzibilisani na jedan ili više alergena, a rezultati prikazuju procenat u odnosu na ukupan broj ispitanika posebno za svaki od inhalatornih alergena.

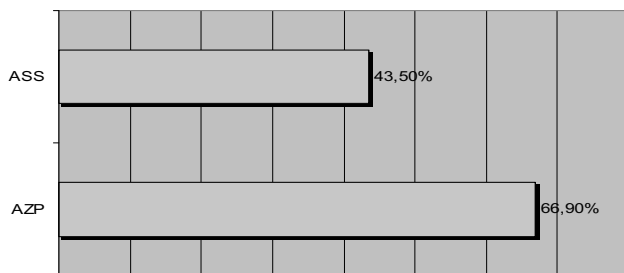
Tabela 2. Učestalost senzibilisanosti na inhalatorne alergene.

Alergen	AR [N%]	SAR [N%]	PAR [N%]
Kućna prašina	126 (21,2)	37 (16,0)	89 (24,4)
Dermatophagoides pteronyssinus	398 (66,9)	40 (17,3)	358 (98,3)
Perje	35 (5,9)	13 (5,6)	22 (6,0)
Posteljna prašina	51 (8,6)	16 (6,9)	35 (9,6)
Bakterije	37 (6,2)	6 (2,6)	31 (8,5)
Gljivice/buđ	73 (12,3)	48 (20,8)	25 (6,9)
Polen drveća	121 (20,3)	106 (45,9)	15 (4,1)
Polen trava	219 (36,8)	191 (82,7)	28 (7,7)
Polen korova	134 (22,5)	102 (44,2)	32 (8,8)
Duvan	43 (7,2)	20 (8,7)	23 (6,3)
Životinjska dlaka	56 (9,4)	15 (6,5)	41 (11,3)

AR – alergijski rinitis; SAR – sezonski alergijski rinitis;

PAR – perenijalni alergijski rinitis

Senzibilisanost na alergene spoljašnje sredine i alergene zatvorenog prostora prikazana je na slici 1. U našoj ispitivanoj grupi bilo je 398 (66,9%) ispitanika koji su senzibilisani na alergene zatvorenog prostora, a 259 (43,52%) na alergene spoljašnje sredine.

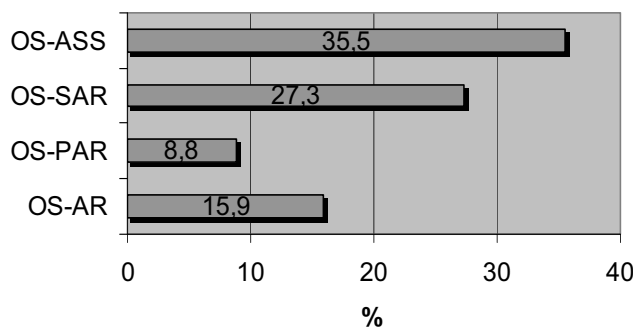


Slika 1. Procenat ispitanika senzibilisanih na alergene spoljašnje sredine (ASS) i alergene zatvorenog prostora (AZP).

Ispitanici su na osnovu dužine trajanja simptoma podeljeni u tri grupe: tegobe AR koje su trajale 2–4 godine prisutne su kod 391 (65,7%), 5–9 godina kod 116 (19,5%) i duže od 10 godina kod 88 (14,8%) ispitanika. U našoj populaciji prvi put je dijagnostikovano AR kod 132 (22,3%) ispitanika, dok je kod ostalih dijagnoza već bila postavljena. Od ukupnog broja ispitanika kod 38,8% (231/595) bio je prisutan SAR, a kod 61,2% (364/595) PAR. SAR je prisutan kod dece u 51,1% (118/231),

adolescenata 46,3% (107/231) i odraslih 24,2% (88/231), dok je a PAR prisutan kod dece u 27,3% (63/365), adolescenata 30,5% (111/365) i odraslih 45,3% (165/364) ispitanika. U populaciji ispitanika sa PAR bilo je 7,9% sa sezonskim egzacerbacijama (29/364).

Prisustvo okularnih simptoma prikazano je na slici 2. Uočeno je da su OS prisutni u ispitivanoj populaciji sa AR kod 15,9% (95/595), u populaciji sa PAR kod 8,8% (32/364), a u populaciji sa SAR kod 27,3% (63/231). Prisustvo OS kod ispitanika koji su alergični na alergene spoljašnje sredine je 35,5% (92/259).



Slika 2. Učestalost okularnih simptoma (izražena u procentima) u populaciji ispitanika: senzibilisanih na alergene spoljašnje sredine (OS-ASS), sa sezonskim alergijskim rinitisom (OS-SAR), sa perenijalnim alergijskim rinitisom (OS-PAR), sa alergijskim rinitisom (OS-AR).

DISKUSIJA

U ovoj studiji prikazani su ispitanici svih uzrasnih grupa oboleli od AR. Prema podacima iz dostupne literature 40% pripada dečjoj populaciji (1, 3), 10–30% odraslima (10, 11), a u nekim zemljama 50% populacije adolescenata ima simptome AR (12). Naši podaci su u korelaciji sa prethodnim podacima i govore da je 34,6% dece, 36,7% adolescenata i 28,7% odraslih koji boluju od AR. Na osnovu ovih podataka možemo reći da je u našoj populaciji bilo 71,3% dece i adolescenata, što znači da je kod većine ispitanika dijagnoza postavljena do adolescentnog doba, što nalažu i preporuke ARIA smernica (6). Mesto življenja (urbana/ruralna sredina) i životne navike imaju važan uticaj na prevalencu AR (1, 3). Studije sprovedene u Evropi (17, 18), Centralnoj Americi (19) i Južnoj Africi (20) pokazuju da je prevalenca AR veća u urbanim nego u ruralnim sredinama (21, 22). Većina naših ispitanika živi u urbanoj sredini (85,9%).

Najčešći inhalatorni alergeni koji izazivaju AR su grinja, polenovi, buđ i životinjske dlake (1). Naši rezultati pokazuju da je najveći broj ispitanika senzibilisan na grinje 66,9%, polene trave 36,8%, polene korova 22,5%, kućnu prašinu 21,2%, polene drveća 20,3%, a znatno manje na buđ 12,3% i životinjsku dlaku 9,4%. Alergeni spoljašnje sredine predstavljaju rizik za sezonski AR (23), a alergeni zatvorenog prostora za perenijalni AR (24).

Naši podaci pokazuju da su alergeni spoljašnje sredine: poleni trave 82,7%, drveća 45,9% i korova 44,2% i buđ 20,8% bili dominantni alergeni kod SAR; dok su alergeni zatvorenog prostora (grinje *Dermatophagoides pteronyssinus*) 98,3%, kućna prašine 24,4% i životinjska dlaka 11,3%) bili dominantni kod PAR. Incidenca SAR je 10%, a PAR je 10–20% u celokupnoj populaciji (25–35).

Ne postoje relevantne studije koje su ispitivale incidencu SAR i PAR na teritoriji Kragujevca, pa smo odlučili da naše podatke uporedimo sa brojem prvih pregleda (2546) tokom definisanog perioda. U našoj studiji podaci pokazuju da 38,8% (231/595) ima SAR, a 61,2% (364/595) PAR, što je u odnosu na broj prvih pregleda 9,1% za SAR i 14,8% za PAR. Prevalenca SAR je veća kod dece i adolescenata nego kod odraslih, dok je PAR češći kod odraslih (1). Naši rezultati su u saglasnosti sa navedenim podacima: SAR ima 51,1% dece, 46,3% adolescenata i 24,2% odraslih, dok PAR ima 27,3% dece, 30,5% adolescenata i 45,3% odraslih ispitanika.

Ukoliko bolesnici sa AR budu izloženi alergenu preko nosne sluznice, kod 20% javiće OS (6). U jugozapadnim predelima SAD 60% ispitanika sa AR prijavilo je i OS (1, 36). Naše istrživanje pokazuje da su OS u populaciji ispitanika sa AR prisutni u 15,9%, a u populaciji sa SAR 27,3%. Podaci iz literature govore da su OS prisutni najčešće kod bolesnika senzibilisanih na alergene spoljašnje sredine (1, 6, 36, 37). U našoj populaciji ispitanika alergičnih na alergene spoljašnje sredine prisustvo OS je 35,5% što pokazuje da su OS najčešće prisutni upravo u ovoj populaciji. Predisponirajući faktori koji se odnose na sociodemografske karakteristike ispitanika i senzibilisanost na inhalatorne alergene veoma su značajni u nastanku AR i OS, i treba ih, ukoliko moguće, identifikovati i to eliminisati (5, 38). Kvalitet života bolesnika je veoma važan, a AR sa pridruženim OS ga bitno narušavaju.

Dijagnostikovanje AR je relativno jednostavno, ali ipak mnogi bolesnici ostaju nedijagnostikovani. Često se simptomi AR i pridruženih OS ne prepoznaju kao uzrok koji može da ugrozi društveni život, uspeh u školi ili produktivnost na poslu. Potrebno je identifikovati predisponirajuće faktore i edukovati bolesnike kako da ih eliminišu ili izbegavaju, pravovremeno postaviti dijagnozu i sprovesti adekvatnu i savremenu medikamentoznu terapiju kako bi se ovi neprijatni simptomi sprečili ili umanjili.

SKRAĆENICE

AR – alergijski rinitis (engl. allergic rhinitis)

ARIA – Alergijski rinitis i njegov uticaj na astmu (engl. allergic rhinitis and its impact on asthma)

ASS – alergeni spoljašnje sredine

AZP – alergeni zatvorenog prostora

GALEN – Globalna evropska mreža za alergiju i astmu (engl. Global Allergy and Asthma European Network)

IgE – imunoglobulin E (engl. immunoglobulin E)

OS – okularni simptomi (engl. ocular symptoms)

PAR – perenijalni alergijski rinitis (engl. perennial allergic rhinitis)

RAST – radioalergosorbent test (engl. radioallergosorbent test)

SAR – sezonski alergijski rinitis (eng. seasonal allergic rhinitis)

LITERATURA

1. Ait-Khaled N, Pearce N, Anderson HR, et al. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. *Allergy* 2009; 64: 123–48.
2. Laforest L, Bousquet J, Pietri G, et al. Quality of life during pollen season in patients with seasonal allergic rhinitis with or without asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 136: 281–6.
3. 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.
4. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines: 2010 Revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 466–76.
5. Scadding GK, Durham SR, Mirakian R, et al. BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 19–42.
6. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and allergen). *Allergy* 2008; 63: 10–89.
7. International Consensus Report on diagnosis and management of rhinitis. International Rhinitis Management Working Group. *Allergy* 1994; 49(19 Suppl): 1–34.
8. Salib RJ, Drake-Lee A, Howarth PH. Allergic rhinitis: past, present and future. *Clin Otolaryngol* 2003; 28: 291–303.
9. Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J* 2004; 24: 758–64.
10. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Bechert C, et al. Requirements for medications commonly used in the treatment of allergic rhinitis. *European Academy of*

- Allergy and Clinical Immunology (EAACI), Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA). *Allergy* 2003; 58: 192–7.
11. Brunton SA. Allergy management strategies: an update. *Patient Care* 2002; Spring (Suppl): 16–25.
 12. Sears MR, Burrows B, Herbison GP, et al. Atopy in childhood: II. Relationship to airway responsiveness, hay fever and asthma. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 949–56.
 13. Boulet LP, Turcotte H, Laprise C, et al. Comparative degree and type of sensitization to common indoor and outdoor allergens in subjects with allergic rhinitis and/or asthma. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 52–9.
 14. Platts-Mills TA, Wheatley LM, Aalberse RC. Indoor versus outdoor allergens in allergic respiratory disease. *Curr Opin Immunol* 1998; 10: 634–9.
 15. Marogna M, Massolo A, Berra D, et al. The type of sensitizing allergen can affect the evolution of respiratory allergy. *Allergy* 2006; 61: 1209–15.
 16. Bonini S. Allergic conjunctivitis: the forgotten disease. *Chem Immunol Allergy* 2006; 91: 110–20.
 17. Meltzer EO. The prevalence and medical and economic impact of allergic rhinitis in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 805–28.
 18. Charpin D, Sibbald B, Weeke E, et al. Epidemiologic identification of allergic rhinitis. *Allergy* 1996; 51: 293–8.
 19. Von-Mutius E, Martinez FD, Fritzsche C, et al. Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 358–64.
 20. Soto-Quiros ME, Silverman EK, Hanson LA, Weiss ST, Celedon JC. Maternal history, sensitization to allergens, and current wheezing, rhinitis, and eczema among children in Costa Rica. *Pediatr Pulmonol* 2002; 33: 237–43.
 21. Crockett AJ, Cranston JM, Alpers JH. The changing prevalence of asthma-like respiratory symptoms in South Australian rural schoolchildren. *J Paediatr Child Health* 1995; 31: 213–17.
 22. Nicolaou N, Siddique N, Custovic A. Allergic disease in urban and rural populations: increasing prevalence with increasing urbanization. *Allergy* 2005; 60: 1357–60.
 23. Braun-Fahrlander C, Wuthrich B, Gassner M, et al. Validation of a rhinitis symptom questionnaire (ISAAC core questions) in a population of Swiss school children visiting the school health services. SCARPOL-team. Swiss Study on Childhood Allergy and Respiratory Symptom with respect to Air Pollution and Climate. International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 1997; 8: 75–82.
 24. Gergen PJ, Turkeltaub PC. The association of individual allergen reactivity with respiratory disease in a national sample: data from the second National Health and Nutrition Examination Survey, 1976-80 (NHANES II). *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 579–88.
 25. Mygind N, Anggard A, Druce H. Definition, classification, and terminology. In: Mygind N, Weeke B, eds. *Allergic and vasomotor rhinitis*. Copenhagen: Munksgaard, 1985: 15.
 26. Linna O, Kokkonen J, Lukin M. A 10-year prognosis for childhood allergic rhinitis. *Acta Paediatr* 1992; 81: 100–2.
 27. Petković V. Kontaktni alergijski dermatitis na očnim kapcima. *Med Čas* 2011; 45(3): 21–6.
 28. Wright AL, Holberg CJ, Martinez FD, et al. Epidemiology of physician-diagnosed allergic rhinitis in childhood. *Pediatrics* 1994; 94: 895–901.
 29. Aberg N, Engstrom I. Natural history of allergic diseases in children. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79: 206–11.
 30. Tang RB, Tsai LC, Hwang HM, et al. The prevalence of allergic disease and IgE antibodies to house dust mite in schoolchildren in Taiwan. *Clin Exp Allergy* 1990; 20: 33–8.
 31. Schachter J, Higgins MW. Median age at onset of asthma and allergic rhinitis in Tecumseh, Michigan. *J Allergy Clin Immunol* 1976; 57: 342–51.
 32. Aberg N. Familial occurrence of atopic disease: genetic vs environmental factors. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 829–43.
 33. Gerrard JW, Vickers P, Gerrard CD. The familial incidence of allergic disease. *Ann Allergy* 1976; 36: 10–5.
 34. Fireman P. Allergic rhinitis. In: Fireman P, Slavin R, editors. *Atlas of allergies*. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1991: 9.2–9.18.
 35. Meltzer EO. The prevalence and medical and economic impact of allergic rhinitis in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 805–28.
 36. Ono SJ, Abelson MB. Allergic conjunctivitis: update on pathophysiology and prospects for future treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 118–22.
 37. Petković V, Kovačević D, Gligović D. Senzibilizacija na inhalatorne alergene kod pacijenata sa alergijskim rinitisom. *Med Čas* 2011; 45(4): 21–6.
 38. Brozek JL, Akl EA, Compalati E, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines Part 3 of 3. The GRADE approach to developing recommendations. *Allergy* 2011; 66: 588–95.