

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN CRAIOVA
ȘCOALA DOCTORALĂ**



**STUDIUL CLINIC ȘI BIOLOGIC ASUPRA EFICIENȚEI
TRATAMENTULUI
ANTIINFLAMATOR ÎN RINITA ALERGICĂ**

Rezumatul tezei de doctorat

**CONDUCĂTOR DE DOCTORAT:
Prof. Univ. Dr. POPESCU FLORICA**

**STUDENT- DOCTORAND:
FLORINCESCU NONA-AURA
(FLORINCESCU-GHEORGHE)**

**CRAIOVA
2016**

Cuprins:

Abrevieri.....	3
1. STADIUL CUNOAȘTERII ÎN RINIT ALERGICĂ.....	4
1.1.Rinita alergică.....	4
1.2.Strategia terapeutică în rinita alergică.....	4
1.3.Markeri de inflamație.....	5
1.4.Conjunctivita alergică.....	5
2.CERCETĂRI PERSONALE.....	5
2.1.Obiective de cercetare.....	5
2.2.Material și metodă.....	6
2.3.Prelucrare statistică.....	7
2.4.Rezultate.....	7
2.4.1.Obiectivul 1.....	7
2.4.2.Obiectivul 2.....	7
2.4.3.Obiectivul 3.....	8
2.4.4.Obiectivul 4.....	9
2.4.5.Obiectivul 5.....	10
2.4.6.Obiectivul 6.....	11
3.CONCLUZII FINALE.....	12
4.Bibliografie selectivă.....	14

Cuvinte cheie: rinita alergică, markeri de inflamație, conjunctivita alergică, testul cutanat prick, polen *Ambrosia elatior*, tratament antiinflamator, mometazonă furoat, desloratadină, montelukast, calitatea vieții

Abrevieri

ARIA - Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma

IL - interleukin

IgE – immunoglobulin E

NO - nitrogen oxides

ORL - OtoRinoLaringologie

SPIREs - synthetic peptide immuno-regulatory epitopes

WHO - World Health Organization

GA²LEN - Global Allergy and Asthma European Network

GLORIA - Global Resources in Allergy

WAO – World Allergy Organization

HDL - high density lipoprotein

AAC - conjunctivită alergică acută

SAC - conjunctivită alergică sezohieră

PAC - conjunctivită alergică perenă

Apo A1 – apolipoprotein A1

MF – mometazonă furoat

DL - desloratadină

MTL – montelukast

1. STADIUL CUNOAȘTERII ÎN RINITA ALERGICĂ

1.1. Rinita alergică reprezintă o problemă generală de sănătate afectând 10 -20% din populația globului [1], subevaluată și subdiagnosticată, cu repercursiuni asupra calității vieții bolnavului și cu un impact economic de asemenea subevaluat.

Prin definiția dată de ARIA în 2008 rinita alergică se clasifică după durată în intermitentă și persistentă și în funcție de severitatea simptomelor în ușoară sau moderat/severă. În patogenia bolii pe lângă influența numeroaselor celule inflamatorii și imunomodulatoare ca mastocite, celule Th2, limfocite B și eozinofile care infiltrează mucoasa nazală ca rezultat al expunerii la alergene aeropurtate, a citokinelor eliberate ca IL-3, IL-4, IL-5, IL-13 [2], celulele epitelului nazal au o importantă acțiune imunomodulatoare eliberând eicosanoizi, citokine, chemokine, endopeptidaze [3,4]. Boala determină și o inflamație sistemică care explică legătura între rinita alergică și astm. Pe lângă factorii genetici sunt incriminați ca factori de risc: factorii de mediu, stilul de viață, deficitul de vitamină D [5,6,7]. În cadrul aeroalergenelor pot interveni acarienii din praful de casă, alergene din plante, (mai ales polenuri de graminee și buruieni) alergene de origine animală. Polenul de buruienă *Ambrosia elatior* este o cauză majoră de declanșare a rinitei alergice la un număr mare de populație. Pentru diagnosticul de rinită alergică sunt importante istoricul medical al bolii, examenul obiectiv și examenul ORL, testele alergologice, determinare IgE specifice, diagnosticul molecular, testele specifice nazale ca determinarea IgE nazale, examenului citologic al secreției nazale, testul de activare a bazofilelor, măsurarea NO în aerul expirat nazal. În cadrul managementului rinitei alergice un rol îl are educația pacientului pentru evitarea aeroalergenelor ca măsură profilactică, iar curativ tratamentul antiinflamator prin corticosteroizi intranazal, antihistaminice H1 de a doua generație, antileucotriene. Nu trebuie să uităm tratamentul cu imunoterapie alergen specifică la care s-au adăugat noi vaccinuri ca: alergen recombinanți, epitopi ai celulelor B combinați cu antigenul preS al virusului hepatitei B, SPIREs – epitopi de peptide sintetice imunoreglatorii și tratamente biologice cu anticorpi monoclonali ca omalizumab.

1.2. Strategia terapeutică în rinita alergică are la bază recomandările internaționale ale ghidului ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) în colaborare cu WHO, GA²LEN (Global Allergy and Asthma European Network), precum și GLORIA (Global resources in Allergy: Allergic rhinitis and allergic conjunctivitis, WAO 2001) oferind un plan

individualizat de tratament pentru pacienții cu rinită alergică bazat pe evidențe.

1.3.În capitolul „Markeri de inflamație în rinita alergică” am arătat că modelele proteomice și lipidomice promet să găsească noi biomarkeri ai inflamației în rinita alergică. Primul studiu proteomic din mucusul nazal la indivizi sănătoși a identificat 111 proteine diferite[8]. Apolipoproteina A1 care are proprietăți antiinflamatoare, antioxidante, antitrombotice și antifibrotice este o componentă majoră al lipoproteinelor cu densitate mare (HDL) care mediază transportul colesterolului din celule. Ea se preconizează a fi un biomarker al severității inflamației și pentru evidențierea eficienței tratamentului [9]. În timp ce eozinofilele în secreția nazală sunt considerați un marker local al bolii alergice, nivelul eozinofilelor în ser este considerat un marker sistemic al acestei boli [10,11].

1.4.Conjunctivita alergică este cea mai comună comorbiditate a rinitei alergice afectând între 10% și 25% din populația generală [12,13]. Ghidul internațional GLORIA preferă pentru conjunctivita alergică clasificarea în: conjunctivită alergică acută (AAC), conjunctivită alergică sezonieră (SAC), conjunctivită alergică perenă (PAC) [14]. Găsirea unei singure scheme de tratament care să fie eficientă pentru cele două afecțiuni ar crește și mai mult complianța la tratament.

2.CERCETĂRI PERSONALE

Partea de cercetări personale a tezei de doctorat a început în anul 2011 spre începutul perioadei de medic specialist în Alergologie și Imunologie Clinică în Ambulatoriul de Alergologie a Spitalului Municipal „Filantropia” Craiova.

2.1.Obiective de cercetare. Teza are 6 obiective ce vor fi dezvoltate ulterior:

2.1.1.Informații cu privire la prevalența rinitei alergice și sensibilizare la polenul de *Ambrosia elatior* în zona Olteniei .

2.1.2.Analiza eficienței clinice a tratamentului cu mometazonă furoat (MF) în monoterapie sau în combinație cu desloratadină (DL) /montelukast (MTL) pe baza scorului individual și total al simptomelor de rinită alergică la pacienții cu sensibilizare la polen de *Ambrosia elatior*.

2.1.3.și 2.1.4.Evaluarea tratamentului cu MF față de combinația de MF cu DL/MTL la pacienții cu rinită alergică și sensibilizare la polen de *Ambrosia elatior* în funcție de numărul eozinofilelor din sânge și secreția nazală și al apolipoproteinei A1 din ser.

2.1.5.Stabilirea eficienței clinice a tratamentului cu MF monoterapie sau în combinație cu DL/MTL asupra conjunctivitei alergice ca patologie asociată pacienților cu rinită alergică

și sensibilizare la *Ambrosia elatior*.

2.1.6. Evaluarea calității vieții pacienților cu simptome de rinoconjunctivă alergică și sensibilizare la polen de *Ambrosia elatior* și modul în care s-a îmbunătățit după tratamentul cu MF monoterapie sau în combinație cu DL/MTL.

2.2. Material și metodă

Lotul de studiu - 1004 pacienți diagnosticați cu rinită alergică dintre care un lot de 490 pacienți cu rinită alergică, cu simptome de cel puțin 2 ani în perioada de sezon de polen și teste cutanate pozitive la *Ambrosia elatior* a fost urmărit pe o perioadă 4 ani în Ambulatoriul Spitalului Clinic Filantropia, Craiova, pacienți proveniți din toată zona Olteniei, dar și un număr redus din județe limitrofe.

Pentru al 2-lea obiectiv am selectat din primul lot un număr de 490 pacienți cu rinită alergică, cu simptome de cel puțin 2 ani în perioada de sezon de polen și teste cutanate pozitive la *Ambrosia elatior*.

Pentru al treilea obiectiv am folosit un număr de 450 pacienți excluzând pacienții cu parazitoze și sub tratament care poate influența rezultatul testelor.

Pentru cel de-al patrulea obiectiv am inclus în studiu 52 de pacienți urmărindu-i clinic și prin determinarea apolipoproteinei A1 în perioada de polen a *Ambrosiei elatior* în anul 2015 pe o perioadă de 4 săptămâni.

Al cincelea obiectiv a inclus 341 pacienți cu rinoconjunctivă și sensibilizare la polen de *Ambrosia elatior*, urmărind eficiența tratamentului timp de 4 săptămâni.

La al 6-lea obiectiv am folosit un chestionar standardizat pentru determinarea calității vieții la debutul bolii și după 4 săptămâni de tratament pe un lot de 74 pacienți.

Ca metode de lucru am folosit: anamneza alergologică, teste alergologice cutanate, tabloul clinic al simptomelor de rinită și conjunctivă alergică, determinarea numărului de eozinofile în sânge și în secrețiile nazale, determinarea nivelului apolipoproteinei A1 în ser, spirometria pentru confirmarea astmului ca boală asociată. Intensitatea simptomelor pacienților cu rinoconjunctivă a fost evaluată în funcție de scorul total și individual al simptomelor nazale și oculare cu ajutorul unei scale analog vizuale de 4 puncte. Pacienții din fiecare lot de studiu au fost repartizați aleator în 3 grupe de tratament: monoterapie cu MF și asocieri MF+DL și MF+MTL, stabilindu-se eficiența tratamentului după prelucrarea statistică.

2.3. Analiza statistică a datelor

În vederea evaluării rezultatelor cercetării am folosit programul Microsoft Excel, împreună cu suita XLSTAT pentru MS Excel și programul IBM SPSS Statistics 20.0. Am descris fiecare analiză și fiecare etapă de studiu cu multă acuratețe, luând în calcul fiecare factor ce ar putea influența rezultatele.

2.4. Rezultate

2.4.1. Din primul studiu am identificat un total de 1004 pacienți cu rinită alergică în zona Olteniei, cu o proporție între bărbați și femei asemănătoare populației zonei cercetate. Dintre toate formele de alergii diagnosticate predomină net rinita alergică (65,64%). Factorul genetic (20,82%) nu poate explica numărul mare de pacienți alergici din zonă. 41,83% au avut sensibilitate la acarieni, 8,67% la mușcagiiuri, 7,89% la epiteliile de animale, 77,09% sensibilizare la polenuri. În zona Olteniei numărul pacienților cu rinită alergică și sensibilizare la polen *Ambrosia elatior* este mai mare decât al celor cu sensibilizare la acarieni și polen de graminee. Rinita persistentă a reprezentat 97,76% dintre cazurile de rinită alergică, dintre care 88,13% ca gravitate forma moderat-severă. Cei cu rinită intermitentă au fost în proporție de 63,77% cu formă moderat-severă. Din totalul pacienților cu rinită alergică 47,11% pacienți au prezentat și conjunctivită alergică și 35,66% au avut asociat și astmul. Dintre cei cu rinită alergică și sensibilizare la polen de *Ambrosia elator* 73,06% au avut asociată conjunctivita alergică și 22,65% astmul. 46,33% au fost polisensibilizați și la *Artemisia vulgaris*. Incidența rinitei alergice date de *Ambrosia elatior* a crescut înalt semnificativ într-o perioadă de 2 ani.

Ambrosia elatior este o buruienă de carantină care a fost inclusă în lista oficială a buruienilor de carantină în multe țări. Numărul celor care suferă de alergie la *Ambrosia* variază de la 2,5% în Finlanda până la 60% în Ungaria [15]. Epidemia alergiei date de *Ambrosia* poate deveni o povară enormă în ceea ce înseamnă cheltuieli de îngrijire a sănătății în întreaga Europă [16].

2.4.2. Pentru al 2-lea obiectiv am selectat 490 pacienți cu rinită alergică și teste cutanate pozitive la polenul de *Ambrosia elatior* împărțit aleator în 3 grupe de tratament: monoterapie cu MF (200μg/zi - 2 pufuri fiecăară nară o.d/zi), și asocieri MF (200μg/zi - 2 pufuri în fiecăară nară o.d/zi)+DL (5mg/zi), sau MF(200μg/zi - 2 pufuri în fiecăară nară o.d/zi) +MTL (10 mg/zi). Eficiența tratamentului a fost evaluată la 2 și la 4 săptămâni, folosind o scală analog vizuală de 4 puncte (0 – fără simptome, 3 – simptome foarte supărătoare) cu

calcularea scorului individual și total al simptomelor nazale (prurit, strănut, rinoree, congestie, starea globală a nasului).

Toate cele trei scheme de tratament ameliorează simptomele nazale și starea globală [17], dar combinația MF+DL este mai eficace decât combinația MF+MTL sau monoterapia cu MF atât la nivelul pruritului cât și pe starea globală (Figura nr.1). Pentru strănut și rinoree combinația MF+DL sau MF+MTL este mai eficace decât monoterapia cu MF. Între cele două terapii combinate nu există diferențe semnificative. Pentru congestia nazală există diferențe semnificative între combinația MF+DL sau MF+MTL față de monoterapia cu MF dar între combinația MF+DL și MF+MTL am găsit diferențe la 2 săptămâni, dar la 4 săptămâni nu mai există aceste diferențe semnificative.

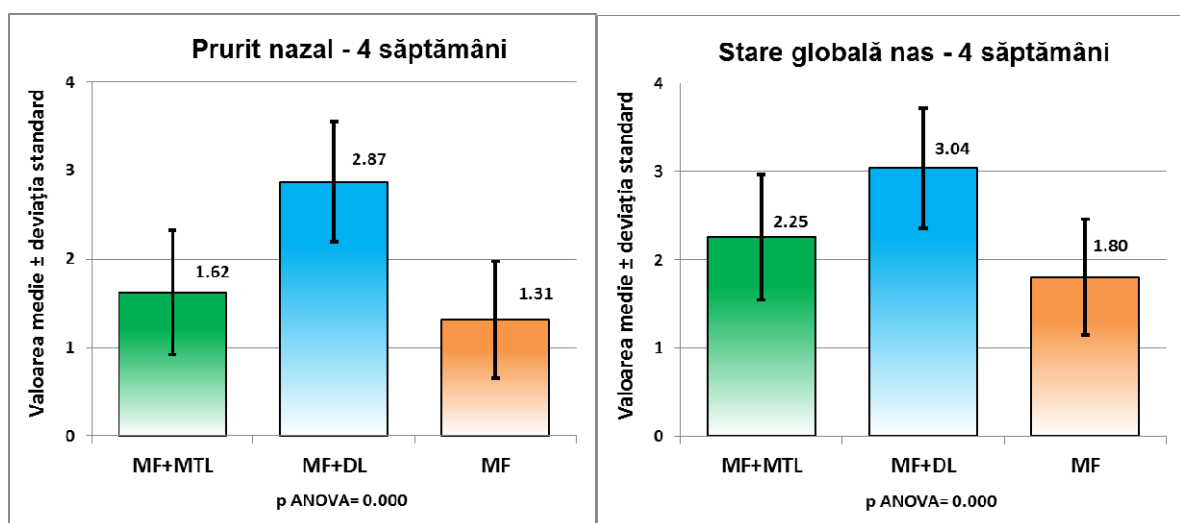


Figura nr.1 Evoluția pruritului nazal (stg) și a stării globale a nasului (dr) la 4 săptămâni în funcție de tratament

2.4.3. În cadrul obiectivului 3 în care folosind aceeași schemă de tratament și de monitorizare, dar cu verificarea eficienței prin determinarea numărului de eozinofile totale în sânge și în secreția nazală lotul a fost micșorat la 450 pacienți, excluzând pacienții cu parazitoze sau sub un tratament care ar fi influențat valorile biologice. Înainte de tratament numărul de eozinofie a fost crescut la 36% în sânge și la 87% în secrețiile nazale (Figura nr.2), necorelat însă cu gravitatea simptomelor rinitei alergice, coeficientul de corelație Pearson fiind foarte apropiat de zero în ambele cazuri. Toate cele trei scheme de tratament au redus numărul eozinofilelor atât în sânge cât și secreția nazală (Figura nr.2), dar nu am constatat diferențe semnificativ statistic între ele prin urmare nu poate fi folosit ca un criteriu pentru aprecierea eficienței terapiei după tipul de medicație.

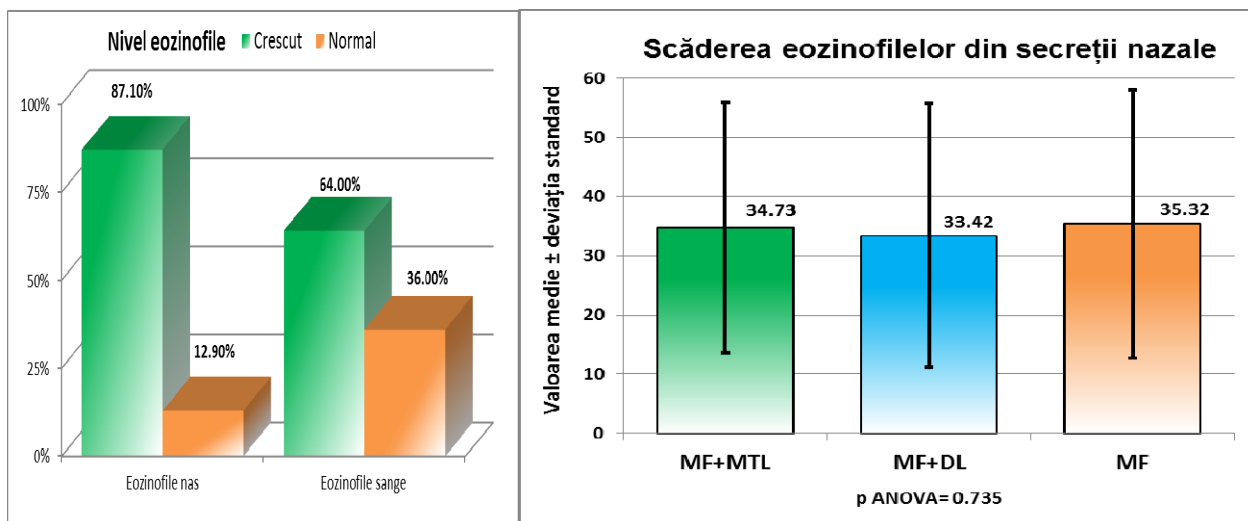


Figura nr.2 Distribuția eozinofilelor în secreția nazală și sânge (stg); scăderea numărului de eozinofile după 4 săptămâni de tratament (dr).

2.4.4. În studiu care investighează nivelul seric al apolipoproteinei A1 (Apo A1) la pacienții cu rinită alergică și sensibilizare la polen *Ambrosia elatior* am inclus 52 de pacienți care au respectat criteriile de includere și excludere. S-a folosit aceeași schemă de tratament pe 3 loturi omogene ca vârstă medie, sex și formă de rinită alergică, iar pacienții au fost urmăriți la 4 săptămâni.

Față de valorile standard nivelul Apo A1 a fost scăzut inițial și corelat invers cu intensitatea simptomelor, adică cu cât nivelul este mai mic cu atât severitatea simptomelor este mai mare, dar rezultatul este nesemnificativ statistic.

După 4 săptămâni de tratament nivelul Apo A1 a crescut la pacienții tratați cu combinația MF+ DL și MF + MTL față de cei tratați cu monoterapie MF (Figura nr.3); între cele 2 scheme combinate de tratament nu există diferențe semnificative statistic. Totuși rezultatele sunt ușor mai bune la asocierea glucocorticoid - antihistaminic H1. Studiul nostru pune în evidență răsunetul sistemic al bolii cu o scădere a apolipoproteinei A1 în faza acută de boală și o creștere a sa după o evoluție favorabilă sub tratament antiinflamator specific prin glucocorticoid i.n. și antihistaminic H1 sau antagoniști ai cisteinil-leucotrinelor. Concluzia studiului lui Park S-W et al din 2013 a fost că apolipoproteina A1 reduce inflamația în căile respiratorii și ar putea fi o strategie terapeutică în bolile inflamatorii cronice care se asociază cu defecte ale barierei epiteliale [18].

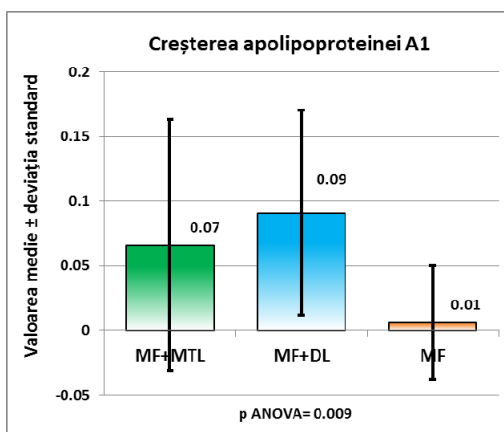


Figura nr.3 Evoluția apolipoproteinei A1 la 4 săptămâni în funcție de schema de tratament.

2.4.5. Pentru obiectivul numărul 5 s-a studiat eficiența clinică a tratamentului cu MF față de combinația MF+ DL și MF + MTL pe un lot de 341 de pacienți cu simptome de rinoconjunctivă de cel puțin doi ani și teste cutanate prick pozitive la polen de *Ambrosia elatior*. S-a folosit de asemenea 3 grupe de pacienți cu caracteristici apropiate (număr, sex, vârstă medie) și cele 3 scheme de tratament, în posologia de mai sus. Studiul a arătat că tratamentul combinat MF + DL ameliorează semnificativ simptomele oculare la subiecții cu rinoconjunctivă alergică și sensibilizare la polen *Ambrosia elatior*.

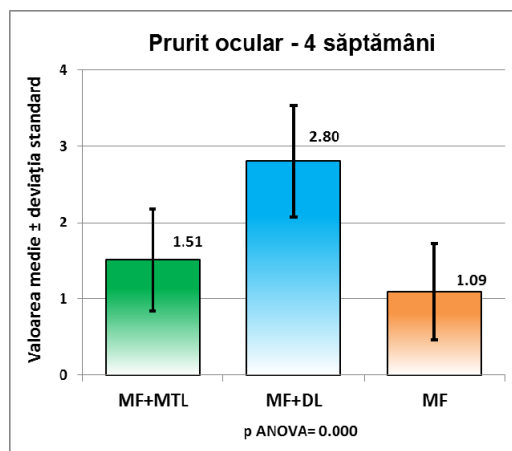


Figura nr. 4 Evoluția pruritului ocular la 4 săptămâni în funcție de tratament.

În studiul nostru pruritul ocular a fost cel mai supărător simptom și astfel adăugând desloratadină oral ca antihistaminic H1 la mometazonă furoat intranasal am obținut o ameliorare mai bună pe prurit (Figura nr.4) și pe starea globală la fel ca în alte studii [19], precum și diferențe semnificative pentru lăcrimare și roșeață comparativ cu monoterapia cu mometazonă furoat. Gane Jennie et al susțin că sunt necesare studii controlate atât în conjunctivita alergică sezonieră cât și perenă la copii și adulți pentru compararea

antagoniștilor de leucotriene cu antihistaminice H1 oral sau corticosteroizi intranazal [20]. Din acest punct de vedere considerăm că studiul nostru răspunde cerințelor pe care le pun diverși cercetători precum Gane Jennie et al. și analizează influența eficienței terapiei locale intranazal cu antiinflamator corticosteroid și asocierea MF cu antihistaminic H1 oral sau antagonist de cisteinil-leucotriene oral în contextul conjunctivitei alergice asociate.

2.4.6. Calitatea vieții pacienților cu rinoconjunctivă a fost evaluată pe un lot de 74 de pacienți selectați din lotul de la primul obiectiv care au fost consultați pe parcursul anului 2015 și care au respectat criteriile de includere și excludere menționate.

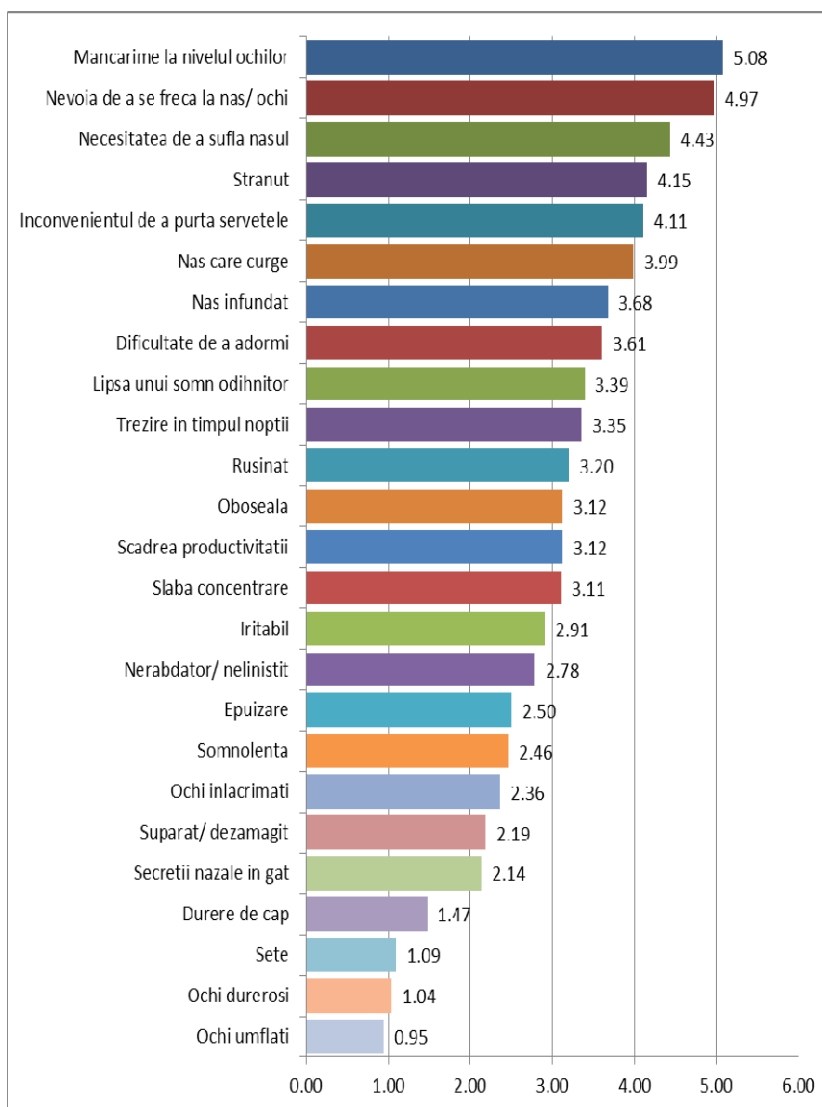


Figura nr.5 Problemele care scad calitatea vieții pacienților cu simptome de rinoconjunctivă cu sensibilizare la polen *Ambrosia elatior* în funcție de gradul de afectare.

Toți pacienții au trebuit să-și amintească cum au fost afectați de simptomele de rinoconjunctivă în săptămâna anterioară consultației și să răspundă pe o scală de la 0 la 7

puncte (0 - nu au fost deranjați deloc, 6 - au fost deranjați foarte mult). Scorul de ansamblu al chestionarului este o medie a celor 28 de întrebări și scorul individual pe domenii este o medie a fiecărui domeniu al lor. În urma selectării pacienților și completării chestionarului, aceștia au fost împărțiți aleator în 3 grupe și au primit aceeași schemă de tratament. Simptomele ce afectează mai mult calitatea vieții pacienților cu rinoconjunctivă și sensibilizare la polen *Ambrosia elatior* sunt pruritul ocular și nazal (Figura nr.5).

Per ansamblu calitatea vieții bolnavilor cu rinoconjunctivă acută alergică și sensibilizare la polenul de *Ambrosia elatior* s-a îmbunătățit simțitor la asocierea MF i.n. și DL oral, aceștia putând să ducă o viață normală.

2. CONCLUZII FINALE

1. Acarienii și polenurile sunt principalele surse de aeroalergene la pacienții cu rinită alergică.
2. Polenurile de buruieni și graminee sunt cele mai reprezentative surse de polenuri alergene.
3. Studiul oferă date originale cu privire la prevalența rinitei alergice și sensibilizare la polen *Ambrosia elatior* în zona Olteniei, precum și incidența acesteia în ultimii ani, unde numărul celor sensibilizați a crescut semnificativ.
4. În zona Olteniei numărul pacienților cu rinită alergică și sensibilizare la polen *Ambrosia elatior* a depășit pe cel la acarieni și polen graminee.
5. Simptomele pacienților cu rinită alergică și sensibilizare la polen de *Ambrosia elatior* sunt ca severitatea moderat-severe.
6. Trei sferturi dintre acești pacienți au și simptome de conjunctivită alergică, iar simptomele sunt comparabile ca severitate cu cele ale rinitei alergice.
7. Simptomul dominant este pruritul nazal și ocular.
8. În practică folosirea unei singure scheme de tratament care să amelioreze atât simptomele nazale cât și pe cele oculare ar crește complianța la tratament.
9. Combinația MF + DL s-a dovedit mai eficientă decât celelalte scheme de tratament prin ameliorarea pruritului nazal, a simptomelor oculare și a stării generale.

10. Nivelul seric al apolipoproteinei A1 s-a corelat invers proporțional cu scorul de severitatea al rinitei alergice deși nu semnificativ statistic. Combinația MF +DL a fost mai eficientă decât monoterapia cu MF crescând mai mult nivelul seric al apolipoproteinei A1.
11. Studiul privind nivelul seric al apolipoproteinei A1 ca răspuns la tratament la pacienții cu rinită alergică și sensibilizare la polen de *Ambrosia elatior* este primul studiu efectuat în România și el poate deschide calea unor noi strategii terapeutice pentru pacienții cu rinită alergică.
12. Tratamentul cu MF+ DL s-a dovedit mai eficient la nivelul pruritului ocular, lăcrimării, congestiei oculare, dar și asupra stării generale la pacienții cu rinită alergică și sensibilizare la polen de *Ambrosia elatior* care asociază și simptome de conjunctivită alergică.
13. Calitatea vieții pacienților cu rinoconjunctivită alergică și sensibilizare la polen de *Ambrosia elatior* este afectată de simptomele bolii. Îndeplinirea sarcinilor de serviciu, odihna sau activitățile în aer liber, dar și șofatul sunt numai câteva din elementele calității vieții care sunt mult afectate de aceste simptome.
14. Combinația MF+ DL aduce un beneficiu suplimentar față de monoterapia cu mometazonă furoat pe calitatea vieții acestor pacienți.
15. Studiul de față se vrea a fi un semnal de alarmă pentru autoritățile locale, dar și la nivel național pentru luarea unor măsuri de eradicare a acestei buruieni.

4. BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ:

1. Brozecz JL, Bousquet J, Carlos E. Baena-Cagnani et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 Revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126: 466-76.
2. Cezmi A. Akdis, Peter W. Hellings, Agache. *Global Atlas of Allergic Rhinitis and Chronic Rhinosinusitis*. Published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, June 8, 2015, Barcelona, Spain;
3. Shoji S, Ertl RF, Linder J, Koizumi S, Duckworth WC, Rennard SI. Bronchial epithelial cells respond to insulin and insulin-like growth factor-I as a chemoattractant. *Am J Respir Cell Mol Biol*.1990;2:553-557.
4. Campbell AM, Chanez P, Vignola AM, Bousquet J, Couret I, Michel FB, Godard P. Functional characteristics of bronchial epithelium obtained by brushing from asthmatic and normal subjects. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147:529–534.
5. Li J, Zhang L, Zhang L. Discovering susceptibility genes for allergic rhinitis and allergic using a genome-wide association study strategy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015;15: 33-40.
6. Beck I, Jochner S, Gilles S et al. High environmental ozone levels lead to enhanced allergenicity of birch pollen. *Plos One* 2013; 8:e80147.
7. Bener A, Ehlal MS, Bener HZ et al. The impact of vitamin D deficiency on asthma, allergic rhinitis and wheezing in children: An emerging public health problem; *J Family Community Med* 2014 sept (3):154-61.
8. Casado, B., Pannell, L.K., Iadarola, P., Baraniuk, J.N. Identification of human nasal mucous proteins using proteomics. *Proteomics*. 2005;5:2949–2959.
9. Tomazic P, Birner-Grünberger R, Britta O. The (potential) role of apolipoproteins in nasal mucus of allergic rhinitis patients. *Clinical and Translational Allergy* 2014, 4(Suppl 2):P19.
10. Droste JH, Kerhof M, de Monchy JG et al: Association of skin test reactivity, specific IgE, total IgE, and eosinophils with nasal symptoms in a community-based population study. The Dutch ECRHS. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:922-932.

11. Winther L, Moseholm L, Reimert CM et al: Basophil histamine release, IgE, eosinophil counts, ECP, and EPX are related to the severity of symptoms in seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 1999;54:436-445.
12. 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.
13. Skoner, DP. Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108:S2–S8.
14. GLORIA-Global Resources in Allergy. Allergic Conjunctivitis . Updated June 2011 an educational program of WAO- World Allergy Organization.
15. Marje Prank, Daniel S.Champan, James M.Bullock et al. An operational model for forecasting ragweed pollen release and dispersion in Europe. *Agricultural and Forest Meteorology.* Vol.182-183 (2013):43-53.
16. European Commission – Cordis, Community Research and Development Information Service. Atopica Report Summary. http://cordis.europa.eu/result/rcn/171069_en.html.
17. Florincescu-Gheorghe Nona-Aura, Popescu Florica, Alexandru D.O. Treatment evaluation with mometasone furoate, alone or in combination with desloratadine/montelukast in moderate severe allergic rhinitis. *Acta Medica Marisiensis* 2014;60(3):106-108.
18. Park S-W, Lee E.H., Lee E-J et al. Apolipoprotein A1 potentiates lipoxin A4 synthesis and recovery of allergen-induced disrupted tight junctions in the airway epithelium. *Clinical & Experimental Allergy* 2013;vol.43(8):914-927.
19. Florincescu-Gheorghe Nona-Aura, Popescu Florica, Alexandru Dragos. Clinical benefit of combined treatment with desloratadine and mometasone furoate in comparison with mometasone furoate alone in allergic conjunctivitis associated with allergic moderat-severe. *Current health sciences journal* 2014;vol 40(9):15-19.
20. Gane Jennie, Buckley Roger. Leukotriene Receptor Antagonists in Allergic Eye Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* January 2013;vol.1(1):65-74.

