

Andrzej M. Fal, Robert Pawłowicz

Received: 03.08.2005

Accepted: 31.08.2005

Published: 30.09.2005

Alergia – wzrastające zagrożenie XXI wieku

Allergy – a growing threat in the XXI century

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Alergologii AM we Wrocławiu.

Kierownik: dr hab. n. med. B. Panaszek, profesor nadzwyczajny

Correspondence to: Andrzej M. Fal, Klinika Chorób Wewnętrznych i Alergologii, ul. Traugutta 57/59, 50-419 Wrocław, tel.: 071 370 01 28, 0 603 925 258, faks: 071 344 21 64, e-mail: amfal@pro.onet.pl

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

W ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat obserwuje się stały wzrost częstości występowania chorób alergicznych. Schorzenia te stanowią obecnie istotny czynnik ekonomiczny w opiece zdrowotnej krajów rozwiniętych, zarówno w kontekście kosztów leczenia, jak i kosztów społecznych związanych z absencją chorobową i świadczeniami rentalnymi. Badania naukowe wskazują na efekt związany z szkodliwym wpływem środowiska oraz na efekt błędnych zachowań związanych ze zmianą stylu życia, w konsekwencji których dochodzi do rozwoju alergii. W artykule przedstawiono zagrożenia, jakie niosą ze sobą te choroby, w kontekście zdrowia społeczeństwa oraz najczęściej wymieniane przyczyny coraz częstszej zapadalności na choroby atopowe. Autorzy przedstawiają krótką analizę najważniejszych badań epidemiologicznych ostatnich dekad. Analizowane jest narastanie częstości występowania astmy, alergicznego nieżytu nosa, a także anafilaksji ze szczególnym uwzględnieniem reakcji na leki. Dane pochodzą z badań przeprowadzonych w wielu krajach, na różnych kontynentach i dotyczą zarówno osób dorosłych, jak i dzieci. W Midspan family study – badaniu przeprowadzonym w Szkocji, stwierdzono trzykrotny wzrost występowania astmy oraz pyłkowicy w ciągu dwudziestoletniego okresu obserwacji. Podobne wyniki uzyskano wśród młodzieży szkolnej w Sydney, gdzie miał miejsce czterokrotny wzrost zachorowań na astmę i pyłkowicę. W latach dziewięćdziesiątych dwukrotny wzrost występowania tych chorób zanotowano również u dzieci w Izraelu. Podobna tendencja dała się zauważyć w Chinach. Dodatkowo stwierdzono tu, że częstość występowania astmy jest większa na obszarach silnie zurbanizowanych. Ze zwiększonym ryzykiem występowania astmy związane było między innymi: gotowanie potraw przy użyciu gazu, duża wilgotność w pomieszczeniach mieszkalnych oraz używanie poduszek z tworzyw sztucznych. Czynnikiem ochronnym okazało się natomiast używanie bawełnianej pościeli oraz częste spożywanie warzyw i owoców.

Słowa kluczowe: alergia, choroby atopowe, astma, anafilaksja, epidemiologia

Summary

Over the past few decades we are witnessing a steady increase of the prevalence of allergic diseases. Nowadays, this group of diseases constitutes a significant economic burden for the healthcare system of developed countries, both in the terms of direct treatment costs and social costs associated with absenteeism and disability pensions. Studies indicate that this might be associated with unfavourable influence of the environment and faulty behaviour leading to change of life-style, both leading to the development of allergies. This paper presents health hazards associated with these diseases in the context of public health and most frequently quoted causes of increasing incidence of atopic diseases. The authors present a short analysis of the key epidemiological studies of the last decades. The increasing incidence of asthma, allergic rhinitis and anaphylaxis is analysed, with special emphasis on drug reactions. Data originate from studies performed in many

countries worldwide and refer to both adults and children. In the Midspan family study carried out in Scotland, a threefold increase in the prevalence of asthma and pollinosis has been noted over a period of twenty years of observation. Similar results were obtained in a study of schoolchildren in Sydney, where a fourfold increase in the incidence of asthma and pollinosis was noticed. A twofold increase in the incidence of these diseases has been noticed in Israel in the '90 and a similar trend was observed in China. An additional finding of the Chinese study was that the prevalence of asthma was higher in highly urbanized areas. There was a correlation between the risk of asthma and some everyday activities (e. g.: the use of gas ovens for cooking, high humidity in living areas, the use of pillows made of synthetic fabrics). On the other hand, the use of cotton bedclothes and high intake of fruits and vegetables had a protective effect.

Key words: allergy, atopic diseases, asthma, anaphylaxis, epidemiology

Śledząc przekazy telewizyjne, radiowe czy prasowe, zauważamy, jak wiele miejsca poświęca się różnym zagrożeniom u progu nowego tysiąclecia. Na pierwszy plan wysuwają się zwykle doniesienia o coraz większej zapadalności na choroby nowotworowe czy układu krążenia oraz o umieralności z ich powodu. W ciągu ostatnich 20-30 lat pojawił się jednak nowy, nie mniej groźny przeciwnik, którym jest alergia i choroby alergiczne, w tym astma oskrzelowa.

Alergia oznacza zmienioną i zwykle nieoczekiwanie silną odpowiedź układu immunologicznego na kontakt z czynnikami środowiskowymi (alergenami), które same nie są na ogół dla organizmu szkodliwe. Skutkiem takiej odpowiedzi immunologicznej (reakcji alergicznej) są reakcje tkankowe, aż do uszkodzenia tkanek włącznie, manifestujące się przejściowym lub długotrwałym zaburzeniem ich funkcji. Z pojęciem alergii związane jest też inne bardzo ważne pojęcie – atopia. Jest to genetycznie uwarunkowana zdolność organizmu do wzmożonej produkcji swoistych przeciwciał klasy IgE skierowanych przeciwko antygenom środowiskowym (alergenom). Tak więc w szerokim znaczeniu atopia nie oznacza choroby w rozumieniu jednostki nozologicznej, tylko zwiększoną podatność na rozwój chorób atopowych⁽¹⁾.

Liczne badania epidemiologiczne przeprowadzone w ostatnich latach wykazały stały 2-3-krotny wzrost częstości występowania chorób atopowych wśród ludzi zamieszkujących kraje Europy, Ameryki czy Azji. Większość z tych badań dotyczyła astmy oskrzelowej oraz alergicznego nieżytu nosa zarówno sezonowego (pyłkowica), jak i całorocznego.

Midspan family study⁽²⁾ było badaniem przeprowadzonym w dwóch miastach na wschodzie Szkocji. Miało na celu porównanie częstości występowania astmy i pyłkowicy w populacji dorosłych w dwudziestoletnim odstępie czasu (wiek badanych 45-65 lat). Udział w nim wzięli rodzice i ich dzieci. Obie grupy odpowiadały na te same, zawarte w kwestionariuszach, pytania dotyczące astmy, pyłkowicy oraz dolegliwości ze strony układu oddechowego, takich jak: świszczący oddech, odkształcenie płuc i duszność. U osób palących częstość występowania astmy i pyłkowicy wzrosła w odstępie 20 lat odpowiednio z 3% i 5,8% do 8,2% i 19,9%, a u osób niepalą-

cych odpowiednio z 1,6% i 5,4% do 5,3% i 15,5%. Z powyższej analizy wynika, że około trzykrotnie zwiększyła się częstość występowania astmy atopowej i alergicznego nieżytu nosa, natomiast (co ciekawe) częstość występowania astmy nieatopowej nie uległa zmianie.

Podobne badanie⁽³⁾ zostało przeprowadzone wśród dzieci (8-11 lat) ze szkół w okolicy Sydney w latach 1982, 1992 oraz 2002. Wszystkie dzieci odpowiadały na identyczne pytania zawarte w odpowiednich kwestionariuszach; wykonywano u nich także wziewny test prowokacyjny z histaminą, aby ocenić nadreaktywność oskrzeli oraz testy skórne w celu wykrycia cech atopii. Stwierdzono czterokrotny wzrost zapadalności na astmę, pyłkowicę oraz wyprysk alergiczny pomiędzy latami osiemdziesiątymi i dziewięćdziesiątymi. Zjawisko to uległo częściowemu zahamowaniu do 2002 roku.

W Izraelu⁽⁴⁾ badano dzieci w wieku 13-14 lat w okresie 1980-1989 i wykazano dwukrotny wzrost chorobowości z powodu astmy w tym czasie (5,6% w 1980 r. i 11,2% w 1989 r.). Analizowano również występowanie określonych czynników socjoekonomicznych, które mogłyby tłumaczyć ten wzrostowy trend. Wzięto pod uwagę: ilość członków rodziny, wykształcenie rodziców, używanie gazu do kuchenek do przyrządzania posiłków i nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy pod względem częstości występowania poszczególnych czynników pomiędzy grupami chorych na astmę i zdrowych dzieci. Jedynie palenie papierosów przez matki oraz choroby układu oddechowego u rodziców występowały częściej u dzieci chorych na astmę, ale różnice te nie były istotne statystycznie.

Podobnie Devenny i wsp.⁽⁵⁾ stwierdzili wzrost częstości występowania astmy oskrzelowej wśród dzieci w Aberdeen począwszy od 1964 roku, w którym astmę stwierdzono u 4% uczestniczących w programie dzieci, poprzez rok 1989, gdy nastąpił wzrost do 10%; rok 1994 – wzrost do 20%, aż do roku 1999, kiedy astmę rozpoznano u 24% dzieci.

W Chinach zostało przeprowadzone badanie⁽⁶⁾ oparte na kwestionariuszu ISAAC. Autorzy podali, że astma występuje w Chinach rzadziej niż w krajach zachodnich, a w obrębie tego kraju, pomiędzy różnymi regionami obserwuje się znaczne zróżnicowanie częstości występowania (Hong Kong – 12,4% wśród 13-let-

nich dzieci i średnio 4,2% wśród 13-letnich dzieci w całych Chinach). Dzieci uczestniczące w tym projekcie mieszkaly w 3 miastach różniących się między sobą położeniem geograficznym, klimatem oraz stopniem urbanizacji. Częstość występowania astmy była znacząco wyższa wśród dzieci mieszkających w Hong Kongu (silnie zurbanizowane miasto, zachodni styl życia) w porównaniu z miastami położonymi w głębi kraju (bardziej tradycyjny styl życia, mniejsza urbanizacja). Spośród analizowanych czynników ze zwiększonym ryzykiem występowania „świszczącego oddechu” związane było gotowanie potraw przy użyciu gazu, duża wilgotność w pomieszczeniach mieszkalnych oraz używanie poduszek z tworzyw sztucznych. Czynnikiem ochronnym było natomiast używanie bawełnianej pościeli oraz częste spożywanie warzyw i owoców. W Anglii i Kanadzie⁽⁷⁻⁹⁾ podobnie stwierdzono wśród dzieci częstsze występowanie astmy, gdy w gospodarstwach domowych używano gazu do gotowania potraw. Badania przeprowadzone przez Shaheen i wsp.⁽¹⁰⁾ w Londynie oraz przez Woods i wsp.⁽¹¹⁾ w Australii wśród osób dorosłych potwierdzają z kolei zmniejszenie ryzyka pojawienia się astmy i nadreaktywności oskrzeli u osób stosujących dietę bogatą w świeże warzywa i owoce. Wielu innych badaczy potwierdziło także, zarówno wśród dorosłych, jak i dzieci, wpływ dużej wilgotności mieszkań oraz używania syntetycznych poduszek na zwiększone występowanie astmy⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Dane dotyczące częstości występowania astmy wśród dorosłych są mniej jednolite niż u dzieci⁽¹⁵⁾. U osób dorosłych, poza czynnikami ryzyka identycznymi z określonymi dla wieku dziecięcego, dodatkowym zagrożeniem mogą być warunki oraz ekspozycja na czynniki w miejscu pracy, co skutkuje rozwojem astmy zawodowej. Astma zawodowa [AZ] jest związana przyczynowo z czynnikami występującymi w danym środowisku pracy, ale nie poza nim⁽¹⁶⁾. W krajach wysoko rozwiniętych jest to najczęstsza choroba zawodowa płuc. W badaniu SWORD⁽¹⁷⁾ AZ stanowiła 28% wszystkich rozpoznanych chorób zawodowych, przy stałej tendencji wzrostowej. Według badania SHIELD⁽¹⁸⁾ przeprowadzonego wśród pracowników w regionie West Midlands w Wielkiej Brytanii wskaźnik wzrostu zapadalności na tę chorobę wynosi 0,0043% rocznie. Najczęstszymi czynnikami wywołującymi astmę zawodową są izocyjaniany – 20,4% przypadków, następnie mąka – 8,5% i kalafonia – 8,3%.

Częstość występowania pyłkowicy w różnych krajach waha się w granicach od trzech do kilkunastu procent ogólnej populacji. Najwięcej przypadków odnotowuje się w Australii i Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej, gdzie w grupie studentów w wieku 24 lat pyłkowicę stwierdzono aż u 15-20% osób⁽¹⁹⁾. Zapadalność na tę chorobę stale rośnie i dotyczy państw wszystkich kontynentów, szczególnie jednak krajów silnie uprzemysłowionych i przede wszystkim obszarów zurbanizowanych. Badania^(2,3) wykazały ponad dwukrotny wzrost

częstości występowania polinozy w dwudziestoleciu pomiędzy 1976 i 1996 rokiem.

W ciągu ostatnich kilkunastu lat problemem stała się również alergia na pokarmy. Problem ten w sposób istotny dotyczy przede wszystkim dzieci. Z wiekiem alergia na pokarmy zdaje się stopniowo wygasać, ustępując miejsca uczuleniom na alergeny wziewne, jednakże po okresie dojrzewania może utrzymywać się nawet u 15% dorosłych atopików. Wg badań statystycznych w Polsce uczulają najczęściej: pomidory, mleko, kakao, ziemniaki, mąka, marchew, seler, jabłko, ryba, fasola, białko jaja, wieprzowina⁽²⁰⁾. Z kolei według Ortolanego i wsp.⁽²¹⁾ najczęstsze reakcje alergiczne na owoce występują (wymienione w kolejności od najczęstszych): po jabłkach, orzechach laskowych, orzechach ziemnych, brzoskwinia, pomarańczach, gruszkach.

Bardzo dużym zagrożeniem dla życia pacjentów, głównie ze względu na gwałtowny przebieg, są coraz powszechniejsze reakcje anafilaktyczne. Anafilaksja w klasycznym znaczeniu podanym przez Richtera i Portiera w 1902 roku jest lokalną i/lub ogólnoustrojową reakcją zagrażającą życiu wywołaną ponownym kontaktem z danym antygenem⁽²²⁾. Obecnie definiuje się ją jako zespół charakterystycznych objawów klinicznych, w którym różne mechanizmy prowadzą do aktywacji mastocytów i bazofilów, uwalniając z nich mediatory. Najczęstszymi przyczynami reakcji anafilaktycznych są leki, rentgenowskie środki kontrastowe oraz preparaty krwi⁽²³⁾. Wśród nich antybiotyki stanowią w chwili obecnej najczęstszą grupę czynników powodujących najliczniej groźne dla życia reakcje anafilaktyczne. Amerykańskie dane statystyczne wskazują, że przyczyną śmiertelnych reakcji anafilaktycznych są penicyliny (ryzyko śmiertelnego wstrząsu ocenia się na 0,002%) oraz ich półsyntetyczne pochodne, cefalosporyny dające reakcje krzyżowe z penicyliną⁽²³⁾. Rzadziej reakcje anafilaktyczne wywołują aminoglikozydy (gentamycyna, tobramycyna), tetracykliny i makrolidy. Reakcje anafilaktyczne powstają również po lekach zwiotezających mięśnie poprzecznie prążkowane (np. suksametonium, pankuronium). Odpowiedzialne za to zjawisko są najprawdopodobniej jony amoniowe zawarte w cząsteczkach tych leków⁽²⁴⁾.

Drugie miejsce po penicylinie w światowych statystykach zgonów z powodu wstrząsu anafilaktycznego zajmują użądlenia owadów błonkoskrzydłych. W USA 0,4-3% populacji wykazuje reakcje systemowe po użądleniu przez wyżej wspomniane owady, a rocznie stwierdza się do 40 zgonów w wyniku użądlenia. W Wielkiej Brytanii notuje się z tego powodu 5 zgonów rocznie, a w Niemczech – 15 zgonów rocznie⁽²⁵⁾.

Przyczyną ciężkich reakcji anafilaktycznych mogą być również pokarmy. Po spożyciu orzeszków śmiertelne reakcje anafilaktyczne stwierdzano nawet u 80 osób rocznie (większość w USA)⁽²⁶⁾. Aktualnie, ze względu na powszechną oświatę zdrowotną i dostępne informacje na ten temat, śmiertelność spadła poniżej 15 przypadków w skali roku.

Nie można obecnie jednoznacznie wyjaśnić lawinowego wzrostu zapadalności na choroby o podłożu alergicznym. Wiadomo, że schorzenia te stanowią świetny przykład ścisłego współdziałania czynników środowiskowych i genetycznych na wszystkich etapach rozwoju procesu chorobowego. Łącznie z czynnikami swoistymi (alergenami) środowiskowe czynniki nieswoiste modyfikują powstawanie, rozwój i przebieg reakcji atopowych. Przeprowadzone do tej pory badania nie wykazały bezwzględnego wzrostu stężenia alergenów w powietrzu. Stąd wzrost częstości chorób alergicznych należy raczej wiązać się z pojawieniem się nowych elementów środowiska, będących skutkiem rozwoju cywilizacyjnego, lub ze związaną z tym zmianą stylu życia⁽¹⁾. W konsekwencji schorzenia alergiczne należy uznać za choroby cywilizacyjne.

W ostatnim okresie nastąpiło nasilenie urbanizacji oraz zmiana stylu życia i warunków mieszkaniowych. Pojawiają się materiały złożone z dotychczas rzadko spotykanych związków chemicznych, ponadto w mieszkaniach o zmienionym mikroklimacie występuje zwykle większa wilgotność, co sprzyja rozwojowi roztoczy i pleśni. W diecie pojawiają się nowe pokarmy, dodatki chemiczne do żywności w coraz większym stopniu przetworzonej przemysłowo. Zwiększa się narażenie na dym papierosowy matek w ciąży i dzieci, rzadsze jest karmienie piersią. Wszystkie wyżej wymienione czynniki korelują z występowaniem alergii i uznawane są za bezpośrednie czynniki jej ryzyka⁽¹⁾. Istnieją też bezpośrednie dowody na potwierdzenie tzw. hipotezy higienicznej. Według niej poprawa warunków higienicznych życia codziennego i rzadsze występowanie pospolitych zakażeń są silnie związane ze zwiększeniem częstości występowania alergii i chorób alergicznych w krajach rozwiniętych. W badaniu przeprowadzonym równoległe we wschodnich i zachodnich Niemczech⁽²⁷⁾ wykazano między innymi, że wśród dzieci w wieku 9-11 lat częstość występowania astmy i pyłkowicy w słabiej rozwiniętej ekonomicznie części wschodniej jest znacząco mniejsza (3,9% vs 5,9% i 2,7% vs 8,6%).

Według jednej z koncepcji rozwoju alergii wyróżnia się w nim 2 fazy. Faza pierwsza dotyczy wszystkich ludzi, zaczyna się jeszcze w życiu płodowym i we wczesnym dzieciństwie. Wiąże się ona z powstaniem swoistych limfocytów T dla powszechnych alergenów środowiskowych oraz ze różnicowaniem tych komórek w okresie dzieciństwa w kierunku klonów Th1 lub Th2. W uproszczeniu limfocyty Th1 powstają pod wpływem IL-12, IFN gamma, a wydzielane przez nie cytokiny (IL-12, IFN gamma) promują odpowiedź typu komórkowego i zapalenie neutrofilowe. Limfocyty Th2 powstają w obecności IL-4, IL-13, a produkowane przez nie cytokiny (m.in. IL-4, IL-5, IL-13, IL-16) nasilają produkcję IgE, aktywują komórki tuczne, bazoofile i eozynofile. Faza druga rozwoju alergii dotyczyć ma tylko części populacji i polega na stopniowym rozwoju pod wpływem przewlekłej stymulacji alergenami swoistych limfocytów Th2 oraz uzyskiwaniu przez nie przewagi nad klonami Th2⁽¹⁾ i

w efekcie, powstania schorzenia alergicznego, szczególnie na bazie istniejącej atopii.

Wraz ze wzrostem zagrożenia chorobami alergicznymi rośnie również zainteresowanie badaczy tą problematyką i, mimo wielu niewyjaśnionych problemów, wiemy coraz więcej o skomplikowanej naturze tych chorób. Stały rozwój wiedzy pozwala nam na efektywniejsze leczenie. Niektóre doniesienia⁽²⁸⁾ już teraz wskazują na wyhamowywanie tego niekorzystnego wzrostowego trendu występowania alergii dzięki prawidłowej profilaktyce.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Kowalski M.: Immunopatogeneza astmy atopowej. W: Kowalski M. (red.): Immunologia kliniczna. Mediton, Łódź 2000.
2. Upton M.N., McConnachie A., McSharry Ch. i wsp.: Intergenerational 20 year trends in the prevalence of asthma and hay fever in adults: the Midspan family study surveys of parents and offspring. *BMJ* 2000; 321: 88-92.
3. Toelle B.G., Ng K., Belousova E. i wsp.: Prevalence of asthma and allergy in schoolchildren in Belmont, Australia: three cross sectional surveys over 20 years. *BMJ* 2004; 328: 386-387.
4. Goren A.I., Hellmann S.: Changing prevalence of asthma among schoolchildren in Israel. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 2279-2284.
5. Devenny A., Wassal H., Ninan T. i wsp.: Respiratory symptoms and atopy in children in Aberdeen: questionnaire studies of defined school population repeated over 35 years. *BMJ* 2004; 329: 489-490.
6. Wong G.W., Ko F.W., Hui D.S. i wsp.: Factors associated with difference in prevalence of asthma in children from three cities in China: multicentre epidemiological survey. *BMJ* 2004; 329: 486.
7. Dekker C., Dales R., Bartlett S. i wsp.: Childhood asthma and the indoor environment. *Chest* 1991; 100: 922-926.
8. Jarwis D., Chinn S., Luczynska C., Burney P.: Association of respiratory symptoms and lung function in young adults with use of domestic gas appliances. *Lancet* 1996; 347: 426-431.
9. Burr M.L., Anderson H.R., Austin J.B. i wsp.: Respiratory symptoms and home environment in children: a national survey. *Thorax* 1999; 54: 27-32.
10. Shaheen S.O., Sterne J.A., Thompson R.L. i wsp.: Dietary antioxidants and asthma in adults; population-based case-control study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1823-1826.
11. Woods R.K., Walters E.H., Raven J.M. i wsp.: Food and nutrient intakes and asthma risk in young adults. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003; 78: 414-421.
12. Strachan D.P., Carey I.M.: Home environment and severe asthma in adolescence: a population based case-control study. *BMJ* 1995; 311: 1053-1056.
13. Strachan D.P., Carey I.M.: Reduced risk of wheezing in children using feather pillows is confirmed. *BMJ* 1997; 314: 518.
14. Brunekreef B., Dockery D.W., Speizer F.E. i wsp.: Home dampness and respiratory morbidity in children. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 140: 1363-1367.

Dalszy ciąg piśmiennictwa znajduje się na stronie 159.

Dalszy ciąg piśmiennictwa do pracy Andrzeja M. Fala i Roberta Pawłowicza pt. „Alergia – wzrastające zagrożenie XXI wieku” ze strony 144.

15. Światowa strategia rozpoznawania, leczenia i prewencji astmy. (GINA) Raport NHLBI/WHO. Med. Prakt. 2002; 6 (wyd. spec.).
16. Liebhart J., Liebhart E., Kuźniar T.: Astma zawodowa. W: Małolepszy J. (red.): Choroby alergiczne i astma. Volumed, Wrocław 1996: 205.
17. Meredith S.K., McDonald J.C.: Work related respiratory disease in the United Kingdom, 1989-1992: report on the SWORD project. Occup. Med. 1994; 44: 183-189.
18. Gannon P.F., Burge P.S.: The SHIELD scheme in the West Midlands Region, United Kingdom. Midland Thoracic Society Group. Br. J. Ind. Med. 1993; 50: 791-796.
19. Rogala E.: Pyłkowica. W: Chyrek-Borkowska S., Wiśniewski K. (red.): Farmakoterapia chorób alergicznych. PZWL, Warszawa 1998: 176.
20. Romański B.: Alergia na pokarmy. W: Chyrek-Borkowska S., Wiśniewski K. (red.): Farmakoterapia chorób alergicznych. PZWL, Warszawa 1998: 271.
21. Ortolani A., Ipsano M., Pastorello E.A. i wsp.: Comparison of results of skin prick tests (with fresh foods and food extract) and RAST in 100 patients with oral allergy syndrome. J. Allergol. Clin. Immunol. 1989; 83: 683-690.
22. Małolepszy J.: Anafilaksja. W: Chyrek-Borkowska S., Wiśniewski K. (red.): Farmakoterapia chorób alergicznych. PZWL, Warszawa 1998: 156.
23. Kamiński B., Kübler A. (red.): Anestezjologia i intensywna terapia. PZWL, Warszawa 2000.
24. Baldo B.A., Pham N.H., Heddle R.: Anaphylactic sensitivity to muscle relaxant drugs in anesthesia. Is there a link with environmental chemical? XV International Congress of Allergology and Clinical Immunology. Stockholm 1994: abstr: 305.
25. Golden D.B., Marsh G.D., Kagey-Sobotka A. i wsp.: Epidemiology of insect venom sensitivity. JAMA 1989; 262: 240-244.
26. Sikorska E., Małolepszy J., Fal A.M.: The prevalence of peanut allergy in children in South-West Poland. Allergy 2001; 56 (supl. 68): 214.
27. Von Mutius E., Martinez F.D., Fritzsche C. i wsp.: Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1994; 149: 358-364.
28. Braun-Fahrlander C., Gassner M., Grize L.: No further increase in asthma, hay fever and atopic sensitisation in adolescents living in Switzerland. Eur. Respir. J. 2004; 23: 407-413.