

مقایسه اثر کورتیکوستروئید سیستمیک و موضعی بر علائم بالینی و آزمایشگاهی مبتلایان به رینیت آلرژیک سالانه

دکتر محمد رضا فتح‌العلمی^۱، دکتر لیلا دلخواه اکبری^۱، عذرا رمضانخانی^۲، دکتر سعیداله نوحی^{۳*}،
دکتر علی فتاحی بافقی^۱، دکتر علی گلجانیان^۱

^۱ بخش گوش، گلو، بینی و جراحی سر و گردن، بیمارستان آیت اله طالقانی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
^۲ کارشناس ارشد تغذیه، واحد تحقیق و توسعه بیمارستان آیت اله طالقانی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

چکیده

سابقه و هدف: علی‌رغم اینکه کورتیکوستروئیدها یک گزینه درمانی در درمان رینیت آلرژیک هستند، هنوز در انتخاب نوع کورتیکوستروئید مصرفی برای بهبود علائم اتفاق نظر وجود ندارد. مطالعه حاضر با هدف مقایسه اثر دو نوع کورتیکوستروئید سیستمیک و موضعی بر علائم بالینی و ایمونوگلوبولین E (IgE) سرم در بیماران مبتلا به رینیت آلرژیک سالانه انجام گردید.

روش بررسی: در این کارآزمایی بالینی اتفاقی، ۸۶ بیمار در دو گروه ۴۳ نفری مورد بررسی قرار گرفتند. برای گروه اول، قرص پردنیزولون (کورتیکوستروئید سیستمیک) و برای گروه دوم اسپری بینی بکلومتازون (کورتیکوستروئید موضعی) تجویز گردید. سطح سرمی IgE و علائم آلرژی، قبل و بعد از درمان بصورت یک سوکور ارزیابی و ثبت گردید. میانگین IgE سرم در داخل هر گروه با آزمون t زوجی و بین دو گروه پس از درمان با آنالیز کوواریانس؛ تفاوت توزیع افراد از نظر علائم بالینی بین دو گروه با استفاده از آزمون کای دو و Mantel-Haenszel و تغییر وضعیت علائم بالینی در پایان درمان نسبت به قبل از درمان در داخل هر گروه با آزمون McNemar بررسی شد.

یافته‌ها: میزان IgE سرم در هر دو گروه پس از درمان کاهش معنی‌داری داشت. با تعدیل اثر میانگین IgE قبل از درمان، مقدار IgE سرم بعد از گرفتن درمان، در گروه درمان سیستمیک کاهش معنی‌داری نسبت به گروه درمان موضعی داشت ($P < 0/05$). پس از تعدیل اثر وضعیت متغیرها قبل از درمان، خارش چشم و عطسه در گروه درمان سیستمیک کاهش معنی‌داری نسبت به گروه درمان موضعی ($P < 0/05$) و احتقان بینی در گروه درمان موضعی کاهش معنی‌داری نسبت به گروه درمان سیستمیک داشت ($P < 0/01$).

نتیجه‌گیری: کورتیکوستروئیدهای سیستمیک در بهبود علائم عطسه و خارش چشم اثربخشی بیشتری نسبت به کورتیکوستروئید موضعی و در بهبود احتقان بینی، کورتیکوستروئیدهای موضعی اثربخشی بیشتری نسبت به کورتیکوستروئیدهای سیستمیک دارند.

واژگان کلیدی: کورتیکوستروئید، رینیت آلرژیک سالانه، درمان.

مقدمه

شایع در حیطه گوش، گلو و بینی بوده و در طی ۳۰ سال گذشته شیوع آن بخصوص در جوامع شهری رشدی فزاینده داشته است، به طوری که امروزه میزان شیوع آن در ساکنین این جوامع بر حسب سن ۲۰-۱۰ درصد است. بیشترین شیوع این بیماری در سنین نوجوانی تا ۶۵ سال می‌باشد. رینیت آلرژیک سالانه (ابتلا به رینیت آلرژیک در تمام سال) کیفیت زندگی فرد مبتلا را تحت تاثیر قرار داده و فرد را مستعد

رینیت آلرژیک، یک واکنش حساسیتی با واسطه ایمونوگلوبولین E (IgE) می‌باشد. این بیماری از بیماری‌های

پیشرفته، فشار خون بالا، بیماری گوارشی و سابقه مصرف آنتی‌هیستامین و کورتیکوستروئید در ۲ هفته قبل را داشتند، از مطالعه حذف گردیدند. بیماران با استفاده از جدول اعداد تصادفی به دو گروه ۴۳ نفری تخصیص یافتند. برای گروه، اول قرص پردنیزولون ۵ میلی‌گرمی به عنوان کورتیکوستروئید سیستمیک (ساخت کارخانه ایران هورمون) به میزان ۱۰ میلی‌گرم روزانه (۵ میلی‌گرم صبح و ۵ میلی‌گرم شب) تجویز شد که هر سه روز ۱/۲۵ میلی‌گرم (یک چهارم قرص) از دوز دارو کم می‌شد، به طوری که در انتهای هفته سوم به میزان ۱/۲۵ میلی‌گرم می‌رسید. برای گروه دوم، اسپری بینی بکلومتازون (کورتیکوستروئید موضعی) با غلظت ۵۰ µg/puff (ساخت کارخانه Apotex کانادا) به میزان ۲ پاف صبح و ۲ پاف شب در هر حفره بینی به مدت ۳ هفته تجویز گردید. پس از تهیه دارو توسط بیمار، نحوه مصرف به طور شفاهی به بیمار آموزش داده شد و نیز بصورت کتبی در نسخه بیماردرج شد. کلیه بیماران جهت اندازه‌گیری سطح سرمی IgE، قبل از شروع درمان و در انتهای درمان به یک آزمایشگاه خاص معرفی گردیدند. علائم بیماران شامل آبریزش بینی، خارش بینی و چشم و عطسه بیش از ۳ عدد در دقیقه، گرفتگی (احتقان) بینی قبل و در انتهای درمان (پایان سه هفته) به صورت یک سوکور (single blind) ارزیابی و در فرم اطلاعاتی مربوط به هر بیمار ثبت گردید.

میانگین IgE سرم در هر دو گروه و قبل و بعد از درمان محاسبه و میانگین‌ها در داخل هر گروه با آزمون t زوجی و بین دو گروه پس از درمان با آنالیز کوواریانس با در نظر گرفتن مقدار پایه IgE سرم به عنوان متغیر کمکی مقایسه گردید. تفاوت توزیع افراد از نظر علائم بالینی بین دو گروه، پس از درمان، با استفاده از آزمون کای‌دو بررسی گردید. آزمون Mantel-Haenszel جهت بررسی توزیع افراد از نظر این علائم با تعدیل اثر علائم در شروع درمان مورد استفاده قرار گرفت. آزمون معنی‌دار بودن تغییر وضعیت علائم بالینی در پایان درمان نسبت به قبل از درمان در داخل هر گروه با آزمون McNemar صورت گرفت. تحلیل آماری داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS (SPSS Inc., Chicago IL. Version 9.05) انجام شد. در کلیه آزمون‌ها، $P < 0.05$ به عنوان سطح معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

میانگین سنی بیماران در گروه درمان موضعی $30.5 \pm 9/9$ با دامنه ۵۶-۱۰ سال و در گروه درمان سیستمیک $31.2 \pm 11/1$ با دامنه ۶۲-۱۴ سال بود. از ۴۳ بیمار گروه درمان موضعی،

اختلالات خواب، آسم، اختلالات شیبور استاتاش و رینوسینوزیت می‌کند (۳-۱). علائم اصلی رینیت آلرژیک، عطسه به میزان بیش از ۳ عدد در دقیقه، گرفتگی (احتقان) و آبریزش بینی و خارش بینی و چشم می‌باشد (۴، ۵). در این بیماران، اکثراً سطح سرمی IgE از حد طبیعی بالاتر است. با اینکه بالا نبودن سطح سرمی IgE دلیلی بر رد رینیت آلرژیک نمی‌باشد، اما کاهش آن پس از شروع درمان نشان دهنده پاسخ بیمار به درمان می‌باشد (۶). از داروهای مورد استفاده در رینیت‌های آلرژیک، کورتیکوستروئیدها می‌باشند. اثربخشی کورتیکوستروئیدها در بهبود علائم رینیت آلرژیک به تایید رسیده است، به طوری که بسیاری از درمانگران کورتیکوستروئیدها را یکی از گزینه‌های درمانی لازم در رینیت آلرژیک می‌دانند (۷). اما هنوز در انتخاب نوع کورتیکوستروئید مصرفی (سیستمیک یا موضعی) بر میزان بهبود علائم رینیت آلرژیک اتفاق نظر وجود ندارد (۸، ۹). از آنجایی که عوارض کورتیکوستروئیدهای سیستمیک نسبت به موضعی بسیار بیشتر است (۴)، ما بر آن شدیم تا با بررسی میزان تأثیر دو نوع کورتیکوستروئید سیستمیک و موضعی بر علائم و سطح سرمی IgE بیماران مبتلا به رینیت آلرژیک سالانه به این سوال پاسخ دهیم که آیا اثرات این دو دارو بر علائم و سطح سرمی IgE مشابه هم هستند؟ و اگر نیستند هر کدام در بهبود چه علامتی در فرد مبتلا موثرترند؟ لذا این تحقیق با هدف مقایسه میزان اثربخشی کورتیکوستروئیدهای سیستمیک و موضعی بر میزان بهبود علائم و سطح سرمی IgE بیماران مبتلا به رینیت آلرژیک سالانه در بیمارستان آیت‌اله طالقانی تهران در سال ۱۳۸۷ انجام شد.

مواد و روشها

این تحقیق از نوع کارآزمایی بالینی اتفاقی (Randomized clinical trial) می‌باشد که از اسفند ماه سال ۱۳۸۶ به مدت یک سال انجام گرفت. تعداد افراد مورد بررسی ۸۶ نفر بود که تعداد آنها بر اساس مطالعات قبلی مشابه تعیین شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل داشتن سن بین ۱۰ تا ۶۵ سال از هر دو جنس زن و مرد، ابتلا به رینیت آلرژیک سالانه بر اساس شرح حال، معاینات بالینی و داشتن علائم آبریزش بینی، خارش بینی، خارش چشم، عطسه و احتقان بینی و موافقت بیماران در ورود به طرح بود. بیمارانی که سابقه جراحی بینی، ایمونوتراپی، فیبروز کیستیک، پولیپ، هیپرتروفی شاخک‌های بینی، انسداد کامل یک یا هر دو حفره بینی، گلوکوم، دیابت شیرین، ناپایداری روانی، استئوپروز

جدول ۱- میانگین و انحراف معیار Ig E سرم در دو گروه درمان موضعی و سیستمیک

شاخص	گروه درمان موضعی (n=۴۳)		گروه درمان سیستمیک (n=۴۳)		p-value*
	قبل از درمان	بعد از درمان	قبل از درمان	بعد از درمان	
Serum Ig E (U/mL)	۲۲۶/۳±۱۲۴/۱	۲۰۱/۵±۱۰۰/۶*	۲۶۲/۹±۱۳۳/۹	۱۹۳/۱±۱۱۰/۷†	۰/۰۲

* $p < 0.05$ ؛ † $p < 0.01$ در مقایسه با قبل از درمان از طریق T-test زوجی؛ ‡ مقایسه میانگین IgE پس از درمان بین دو گروه از طریق آنالیز کوواریانس ANCOVA پس از تعدیل نسبت به میانگین IgE قبل از درمان

جدول ۲- توزیع فراوانی افراد مورد مطالعه بر حسب تغییر وضعیت شاخص ها قبل و بعد از درمان و به تفکیک گروه‌های درمانی

شاخص ها	گروه درمان موضعی (n=۴۳)		گروه درمان سیستمیک (n=۴۳)		p-value*
	وجود عارضه قبل از درمان*	عدم وجود عارضه قبل از درمان*	وجود عارضه قبل از درمان*	عدم وجود عارضه قبل از درمان*	
آبریزش بینی	۱۸ (۵۴/۵)	۰	۲۵ (۸۳/۳)	۱ (۷/۷)	۰/۰۰۱
خارش بینی	۱۷ (۵۶/۷)	۰	۲۱ (۷۲/۴)	۲ (۱۴/۳)	۰/۰۰۱
خارش چشم	۳ (۲۳/۱)	۰	۱۴ (۷۷/۸)	۱ (۴)	۰/۰۰۱
عطسه	۸ (۲۹/۶)	۰	۱۶ (۶۶/۷)	۱ (۵/۳)	۰/۰۰۱
احتقان بینی	۳۵ (۸۵/۴)	۰	۱۴ (۳۸/۹)	۰ (۰)	۰/۰۰۱

* اعداد بیانگر تعداد افراد بدون عارضه بعد از درمان و اعداد داخل پرانتز درصد افراد بدون عارضه بعد از درمان از کل افراد عارضه دار قبل از درمان است.

† اعداد بیانگر تعداد افراد عارضه دار بعد از درمان و اعداد داخل پرانتز درصد افراد عارضه دار بعد از درمان از کل افراد بدون عارضه قبل از درمان است.

‡ مقدار P برای مقایسه تغییر وضعیت عارضه بعد از درمان نسبت به قبل از درمان، از طریق آزمون McNemar

($P < 0.001$). در گروه درمان موضعی، ۲۹/۶ درصد (۸ از ۲۸ نفر) افرادی که قبل از درمان عارضه عطسه را داشتند، پس از درمان بهبود یافتند و عارضه عطسه در هیچ یک از افرادی که قبل از درمان عارضه نداشتند، پس از درمان ایجاد نگردید ($P < 0.01$). در ۸۵/۴ درصد (۳۵ از ۴۱ نفر) بیمارانی که قبل از درمان موضعی احتقان بینی داشتند، پس از درمان این عارضه بهبود یافت و ایجاد عارضه پس از درمان مشاهده نشد ($P < 0.001$). در گروه درمان سیستمیک، ۸۳/۳ درصد (۲۵ از ۳۰ نفر) افرادی که قبل از درمان آبریزش بینی داشتند، پس از درمان بهبود یافتند و ۱ نفر از ۱۳ نفری (۷/۷ درصد) که آبریزش بینی نداشتند، پس از درمان سیستمیک دچار آبریزش بینی شد ($P < 0.001$). خارش بینی در ۷۲/۴ درصد (۲۱ از ۲۹ نفر) افراد دارای این عارضه، پس از درمان سیستمیک بهبود یافت و ۲ نفر از ۱۴ نفری (۱۴/۳ درصد) که این عارضه را نداشتند، پس از درمان سیستمیک مبتلا به این عارضه گردیدند ($P < 0.001$). میزان بهبودی خارش چشم، عطسه و احتقان بینی در گروه درمان سیستمیک نیز پس از درمان نسبت به ابتلا به این عوارض پس از درمان، افزایش معنی‌داری داشت ($P < 0.001$).

۲۲ نفر (۵۱/۲ درصد) زن و ۲۱ نفر (۴۸/۸ درصد) مرد و از ۴۳ نفر گروه درمان سیستمیک، ۲۴ نفر (۵۵/۸ درصد) زن و ۱۹ نفر (۴۴/۲ درصد) مرد بودند. تفاوت معنی‌داری در میانگین سنی و جنس بین دو گروه درمان مشاهده نگردید. میانگین و انحراف معیار ایمونوگلوبولین E سرم (Ig E) دو گروه، در قبل و بعد از درمان در جدول ۱ نشان داده شده است. میانگین ایمونوگلوبولین E سرم در هر دو گروه پس از درمان کاهش معنی‌داری داشت. با تعدیل اثر میانگین IgE قبل از درمان، مشاهده گردید که مقدار IgE سرم بعد از گرفتن درمان، در گروه درمان سیستمیک کاهش معنی‌داری نسبت به گروه درمان موضعی داشت ($P < 0.05$). جدول ۲ توزیع فراوانی افراد مورد مطالعه را بر حسب تغییر وضعیت علائم بالینی بعد از درمان نسبت به قبل از درمان نشان می‌دهد. در گروه درمان موضعی، ۵۴/۵ درصد (۱۸ از ۳۳ نفر) افرادی که قبل از درمان آبریزش بینی داشتند، بعد از درمان بهبود یافتند و هیچ فردی بعد از درمان مبتلا به آبریزش بینی نشد ($P < 0.001$). همچنین در این گروه، ۵۶/۷ درصد (۱۷ از ۳۰ نفر) افرادی که قبل از درمان خارش بینی داشتند، پس از درمان بهبود یافتند و در هیچ یک از افرادی که خارش بینی نداشتند، این عارضه پس از درمان ایجاد نشد

جدول ۳- توزیع افراد مورد بررسی بر حسب شاخص‌های مورد مطالعه قبل و بعد از درمان و به تفکیک گروه درمانی

شاخص	گروه درمان موضعی (n=۴۳)		گروه درمان سیستمیک (n=۴۳)		p-value*
	قبل از درمان	بعد از درمان	قبل از درمان	بعد از درمان	
آبریزش بینی	۳۳(۷۶/۷)*	۱۵(۳۴/۹)	۳۰(۶۹/۸)	۶(۱۴)	۰/۰۶۲
خارش بینی	۳۰(۶۹/۸)	۱۳(۳۰/۲)	۲۹(۶۷/۴)	۱۰(۲۳/۳)	۰/۶۶۴
خارش چشم	۱۳(۳۰/۲)	۱۰(۲۳/۳)	۱۸(۴۱/۹)	۵(۱۱/۶)	۰/۰۳۷
عطسه	۲۷(۶۲/۸)	۱۹(۴۴/۲)	۲۴(۵۵/۸)	۹(۲۰/۹)	۰/۰۴۴
احتقان بینی	۴۱(۹۵/۳)	۶(۱۴)	۳۶(۸۳/۷)	۲۲(۵۱/۲)	۰/۰۰۱

* اعداد بیا نگر تعداد افراد و اعداد داخل پرا نتر بیا نگر درصد افراد می باشد.

† بیانگر مقدار p برای مقایسه شاخصها بعد از درمان بین دو گروه موضعی و سیستمیک از طریق آزمون مجذور کای می باشد.

‡ مقدار p برای مقایسه شاخصها بعد از درمان بین دو گروه موضعی و سیستمیک ، پس از تعدیل نسبت به وضعیت متغیر قبل از درمان ، از طریق آزمون Mantel-Haenszel می باشد.

همچنین نشان دهنده آن است که کورتین موضعی و سیستمیک هر دو سطح IgE سرم را به میزان معنی‌داری کاهش می‌دهند، اما میزان کاهش در نوع سیستمیک به طور معنی‌داری نسبت به کورتیکوستروئید موضعی بیشتر است. این نتیجه می‌تواند نشان دهنده کمی جذب کورتیکواستروئیدهای موضعی از مخاط بینی باشد.

پژوهش‌های Meltzer و Mandl نشان داده است که تمام علائم اصلی آلرژی با مصرف کورتیکوستروئید موضعی بهبودی معنی‌داری می‌یابد (۱۲،۱۱). در مطالعه حاضر با مصرف کورتیکوستروئیدهای موضعی کلیه علائم مورد بررسی به جز خارش چشم کاهش معنی‌داری داشتند و کورتیکوستروئید سیستمیک سبب بهبودی کلیه علائم شده بود. مقایسه بین دو نوع کورتیکوستروئید از نظر درصد افراد علامت‌دار پس از درمان نشان داد که فراوانی خارش چشم و عطسه در گروه درمان سیستمیک به طور معنی‌داری کمتر از گروه درمان موضعی بود، ولی فراوانی احتقان بینی در گروه درمان موضعی کاهش معنی‌داری نسبت به گروه درمان سیستمیک داشت. مطالعات زیادی نشان داده‌اند که اگرچه اولین خط درمانی برای آلرژی‌های بینی تجویز اسپری نازال می‌باشد، ولی در آلرژی‌های مربوط به چشم نیز این نوع درمان باعث کاهش علائم می‌گردد (۱۵-۱۳). در مطالعه حاضر تفاوت معنی‌داری بین فراوانی آبریزش بینی و خارش بینی در دو گروه مشاهده نگردید. دلیل اثر بخشی بیشتر کورتیکوستروئید سیستمیک بر علائم خارش چشم و عطسه احتمالاً بدلیل کاهش بیشتر IgE سرم در این نوع مصرف دارو می‌باشد که باعث کاهش بیشتر لوکوترین‌ها می‌شود و دلیل اثربخشی بیشتر کورتیکوستروئید موضعی بر احتقان بینی احتمالاً بدلیل موضعی بودن آنها می‌باشد. Pullerits و همکارانش در تحقیقی نشان دادند که اسپری‌های نازال کورتیکوستروئیدی با گذر از موکوس بینی و رسیدن به

فراوانی بیمارانی بر حسب مشاهده علائم بالینی بعد از درمان در دو گروه در جدول ۳ نشان داده شده است. همان طور که ملاحظه می‌گردد، درصد افرادی که بعد از درمان، آبریزش بینی و عطسه داشتند، در گروه درمان سیستمیک کاهش معنی‌داری نسبت به گروه درمان موضعی داشت (P<۰/۰۵). ولیکن درصد افرادی که بعد از درمان احتقان بینی داشتند، در گروه درمان موضعی کاهش معنی‌داری نسبت به گروه درمان سیستمیک داشت (P<۰/۰۰۱). پس از تعدیل اثر وضعیت متغیرها قبل از درمان، خارش چشم و عطسه در گروه درمان سیستمیک کاهش معنی‌داری نسبت به گروه درمان موضعی (P<۰/۰۵) و احتقان بینی در گروه درمان موضعی کاهش معنی‌داری نسبت به گروه درمان سیستمیک داشت (P<۰/۰۰۱).

بحث

تحقیق نشان داد که سطح سرمی IgE پس از درمان در هر دو گروه نسبت به قبل از درمان کاهش داشته و در گروه درمان سیستمیک پس از درمان، این مقدار کمتر از گروه درمان موضعی بوده است. یکی از روش‌های درمان آلرژی کاهش دادن سطح سرمی IgE می‌باشد که باعث کاهش یا بهبودی علائم آلرژی در فرد مبتلا می‌شود (۶). Kopp و همکارانش با کاهش دادن IgE سرم توسط آنتی IgE، کاهش رهاسازی لوکوترین‌ها را مشاهده نمودند. این عمل باعث کاهش و یا از بین رفتن علائم آلرژی در فرد می‌شود (۱۰). مطالعه Pullerits و همکارانش بر بیمارانی استفاده کننده از کورتیکوستروئید موضعی (اسپری نازال)، نشان دهنده کاهش معنی‌دار میزان IgE سرم نسبت به گروه شاهد بود (۶). در مطالعه ما نیز سطح سرمی IgE با اسپری نازال کورتیکوستروئید کاهش معنی‌داری یافت. نتایج تحقیق ما

IgE سرم بیماران می‌باشد. همچنین در بهبود علائم احتقان بینی، کورتیکوستروئیدهای موضعی اثربخشی بیشتری نسبت به کورتیکوستروئیدهای سیستمیک دارند که به نظر می‌رسد به دلیل کاهش دادن التهاب در محل (مهاجرت دادن ائوزینوفیل‌ها) است.

سلول‌های التهابی (ائوزینوفیل‌ها) باعث مهاجرت آنها از منطقه شده و بدین وسیله التهاب ناحیه را کاهش می‌دهند (۱۶). شاید دلیل کمی اثربخشی کورتیکوستروئید موضعی بر عطسه و آبریزش بینی کمی جذب خونی آنها است و آنها بیشتر اثرات موضعی اعمال می‌کنند. در تحقیقی Stanley و همکاران نشان دادند که استفاده از اسپری نازال Fluticasone propionate (۲۰۰ µg/day) به مدت ۶ هفته در کودکان ۲-۳ ساله تاثیری بر محور هیپوفیز - آدرنال ندارد (۸).

قدردانی و تشکر

نویسندگان مقاله از کلیه کارکنان محترم درمانگاه گوش و حلق و بینی بیمارستان آیت الله طالقانی و تمامی افرادی که در این مطالعه شرکت نمودند، کمال تشکر و قدردانی را دارند.

با توجه به نتایج بدست آمده از این مطالعه می‌توان گفت که کورتیکوستروئیدهای سیستمیک در بهبود علایم عطسه و خارش چشم اثربخشی بیشتری نسبت به کورتیکوستروئید موضعی دارند که احتمالاً این اثرات به دلیل کاهش بیشتر در

REFERENCES

1. Solé D, Melo KC, Camelo-Nunes IC, Freitas LS, Britto M, Rosário NA, et al. Changes in the prevalence of asthma and allergic diseases among Brazilian school children (13-14 years old): comparison between ISAAC phases one and three. *J Trop pediatric* 2007; 53: 13-21.
2. Galassi C, De Sario M, Biggeri A, Bisanti L, Chellini E, Ciccone G, et al. Changes in prevalence of asthma and allergies among children and adolescents in Italy 1994-2002. *Pediatrics* 2006; 117: 34-42.
3. Lee SL, Wong W, Lau YL. Increasing prevalence of allergic rhinitis but not asthma among children in Hong Kong from 1995 to 2001 (Phase 3 International Study of Asthma and Allergies in Childhood). *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15: 72-78.
4. Van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy* 2000; 55: 116-34.
5. Bradley F, Marple M.D, John A, Fornadley MD, Alpen A, Patel MD. Keys to successful management of patients with allergic rhinitis: Focus on patient confidence, compliance, and satisfaction. *Otolaryngology- Head and Neck Surgery* 2007; 136: 107-24.
6. Pullerits T, Praks L, Sjöstrand M, Rak S, Skoogh B.E, Lötvall J. Nasal provocation with allergen induces a secondary serum IgE antibody response. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 601-605.
7. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Bachert C, Canonica GW, Demoly P, Durham SR, 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: 192-97.
8. Galant SP, Melamed IR, Nayak AS, Blake KV, Prillaman BA, Reed KD, et al. Lack of effect of fluticasone propionate aqueous nasal spray on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in 2- and 3-year-old patients. *Pediatrics* 2003; 112: 96-100.
9. Juniper EF, Ståhl E, Doty RL, Simons FE, Allen DB, Howarth PH. Clinical outcomes and adverse effect monitoring in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: S390-S413.
10. Kopp M.V, Brauburger J, Riedinger F, Beischer D, Ihorst G, Kamin W, et al. Treatment on *in vitro* leukotrine release in children with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 728-35.
11. Meltzer EO, Grant JA. Impact of cetirizine on the burden of allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83: 455-63.
12. Mandl M, Nolop K, Lutsky B.N. Comparison of once daily mometasone furoate (Nasonex) and fluticasone propionate aqueous nasal sprays for the treatment of perennial rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 79: 370-38.
13. Ratner PH, Howland WC 3rd, Arastu R. Fluticasone propionate aqueous nasal spray provided significantly greater improvement in daytime and nighttime nasal symptoms of seasonal allergic rhinitis compared with montelukast. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90: 536-42.

14. Nelson HS. Mechanisms of intranasal steroids in the management of upper respiratory allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: S138–S43.
15. Physicians' Desk Reference. 61st ed. Montvale, New Jersey, USA: Thomson PDR; 2007.
16. Pullerits T, Lindén A, Praks L, Cardell LO, Lötval J. Upregulation of nasal mucosal eotaxin in patients with allergic rhinitis during grass pollen season: effect of a local glucocorticoid. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1469-75.