

ALERGIJSKI I NEALERGIJSKI RINITIS

Kihas, Domagoj

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:474235>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-13**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Domagoj Kihás

ALERGIJSKI I NEALERGIJSKI RINITIS

Diplomski rad

Rijeka, 2020.

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Domagoj Kihás

ALERGIJSKI I NEALERGIJSKI RINITIS

Diplomski rad

Rijeka, 2020.

Mentor rada: prof.dr.sc. Tamara Braut, dr.med.

Diplomski rad ocjenjen je dana _____ na katedri za otorinolaringologiju

Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. doc.dr.sc. Milodar Kujundžić, dr.med.

2. prof.dr.sc. Jagoda Ravlić-Gulan, dr.med.

3. doc.dr.sc. Dubravko Manestar, dr.med.

Rad sadrži 27 stranica, 2 slike, 0 tablica, 29 literaturnih navoda.

ZAHVALA

Veliku zahvalnost dugujem svojoj mentorici, prof.dr.sc. Tamari Braut, na pruženom znanju, vodstvu i savjetima tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Posebnu zahvalu iskazujem svojoj obitelji na bezuvjetnoj podršci i razumijevanju te povjerenju koje su mi ukazali tijekom studija.

Sadržaj

1. UVOD.....	1
2. SVRHA RADA.....	2
3. EPIDEMIOLOGIJA	2
4. ALERGIJSKI RINITIS.....	3
4.1. Definicija i klasifikacija alergijskog rinitisa.....	3
4.2. Patofiziologija alergijskog rinitisa	4
5. NEALERGIJSKI RINITIS	5
5.1. Rinitis u starijih (senilni)	6
5.2. Gustatorni rinitis	6
5.3. Rinitis uzrokovan hormonima.....	7
5.4. Rinitis povezan s radnim mjestom (profesionalni)	7
5.5. Rinitis uzrokovan lijekovima	8
5.6. Idiopatski rinitis	8
6. LAR i NARES	9
7. DIJAGNOSTIKA ALERGIJSKOG I NEALERGIJSKOG RINITISA.....	10
8. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA RINITISA	12
9. LIJEČENJE ALERGIJSKOG I NEALERGIJSKOG RINITISA.....	13
10. RASPRAVA	15
11. ZAKLJUČAK.....	19
12. SAŽETAK	20
13. SUMMARY	20
14. LITERATURA	22
15. ŽIVOTOPIS.....	27

POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

AR – alergijski rinitis

NAR – nealergijski rinitis

LAR – lokalni alergijski rinitis

NANIR – nealergijski, neinfektivni rinitis

NARES – nealergijski rinitis sa sindromom eozinofilije

ARIA – Allergic rhinitis and its impact on asthma (alergijski rinitis i njegov utjecaj na astmu)

CRS – kronični rinosinusitis

IAR – intermitentni alergijski rinitis

PER – perzistentni alergijski rinitis

IL – interleukin, INF - interferon

TNF – tumor necrosis factor (tumorski faktor nekroze)

NGF – nerve growth factor (čimbenik rasta neurona)

BDGF – brain derived growth factor (čimbenik rasta porijeklom iz moždanog tkiva)

SPT – skin prick test (kožni ubodni test)

IgE – imunoglobulin E, sIgE – specifični imunoglobulin E

NAPT – nazalni alergijski provokacijski test

HMW, LMW – high, low molecular weight (visoka i niska molekularna masa)

NSAID – nesteroidni, protuupalni lijekovi

NA-NIPER – nealergijski, neinfektivni, perenijalni rinitis

1. UVOD

Kronični je rinitis bolest koja zahvaća 30 do 40 posto svjetske populacije (1,2). Definira se kao upala sluznice nosa karakterizirana nosnom opstrukcijom, rinorejom, kihanjem i svrbežom nosa te simptomima očiju (crvenilo, suzenje, svrbež) (3). Etiološki se kronični rinitis može razvrstati u tri jednostavne skupine, alergijski, nealergijski i infektivni, no u kliničkoj je praksi na temelju simptoma teško razlučiti o kojoj se etiologiji bolesti radi (4). Alergijski rinitis (AR) predstavlja upalu sluznice nosa posredovanu IgE protutijelima nakon senzibilizacije bolesnika na alergen koji je došao u kontakt sa spomenutom sluznicom (5). Nealergijski je rinitis (NAR) također karakteriziran upalom sluznice nosa, ali bez senzibilizacije bolesnika na alergen, kao i bez infektivne podloge zbog čega se još i često naziva nealergijskim, neinfektivnim rinitisom odnosno NANIR-om (Non-allergic, non-infectious rhinitis) (5). Nealergijski se rinitis dalje dijeli na nekoliko podgrupa ovisno o uzroku koji je doveo do upale sluznice, a to su nealergijski rinitis uzrokovan lijekovima, rinitis u starijih, hormonalni rinitis, nealergijski gustatorni rinitis, rinitis vezan uz mjesto rada (profesionalni) i idiopatski rinitis koji čini otprilike polovicu bolesnika s kroničnim nealergijskim rinitisom (3). Razumijevanje etiologije kroničnog rinitisa ključno je u postavljanju dijagnoze i odabiru liječenja bolesnika, a važno je istaknuti i da kronični rinitis može biti i miješane etiologije što može predstavljati dodatnu prepreku u dijagnosticiranju i liječenju.

2. SVRHA RADA

Pojavnost alergijskog i nealergijskog rinitisa u svijetu raste iz godine u godinu i smatra se bolešću 21. stoljeća. Stoga je svrha ovog rada dati uvid u etiologiju, patofiziologiju i simptomatologiju alergijskog i nealergijskog rinitisa, kao i dati uvid u mogućnosti dijagnostike i liječenja ovih bolesti koje zahvaćaju velik broj populacije, kako diljem svijeta, tako i u Hrvatskoj. Posebnost ove tematike je to što se simptomi alergijskog i nealergijskog rinitisa preklapaju zbog čega je važno imati uvid u mogućnosti dijagnostike i različitih terapijskih izbora, kao i mogućnosti povećanja kvalitete života.

3. EPIDEMIOLOGIJA

Prema reviziji ARIA smjernica iz 2017. godine, od alergijskog rinitisa boluje čak i do 40 posto svjetske populacije (2). Prevalencija je nealergijskog rinitisa nepoznata i teško ju je utvrditi jer još uvijek ne postoji ujednačena, općeprihvaćena definicija nealergijskog rinitisa, kao ni konsenzus oko dijagnostičkih kriterija (3). Postotak odraslih ljudi koji boluju od alergijskog rinitisa u Europskoj Uniji varira, ali prosječna pojavnost iznosi 22,7% (6). Prevalencija alergijskog rinitisa u djece u Hrvatskoj prema istraživanju iz 2004. iznosi 16 – 17%, no pretpostavlja se da je ta brojka danas veća (7). Alergijski se rinitis u 80% slučajeva razvije prije 20.-te godine života, ali se simptomi mogu razviti i kasnije (8). S druge strane nealergijski se rinitis razvija kasnije u životu, obično u dobi između 30.-te i 60.-te godine života (9). Važno je naglasiti da se i alergijski i nealergijski rinitis dovodi u vezu s astmom. Prema longitudinalnoj studiji iz 2008. godine, praćenjem bolesnika s alergijskim i nealergijskim rinitisom kroz 8 godina, izračunato je da postoji povećani relativni rizik za oboljenje od astme u pacijenata s NAR-om (10). Prema različitim istraživanjima bolesnici koji pate od alergijskog rinitisa u 15

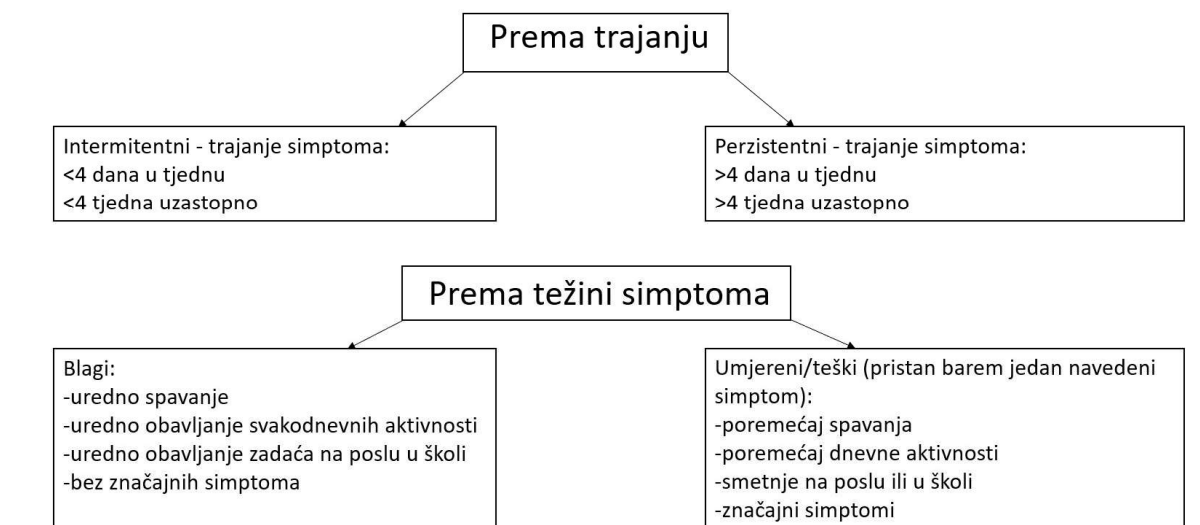
do 38% slučajeva boluju od astme, odnosno smatra se da je alergijski rinitis rizični faktor za astmu (2).

4. ALERGIJSKI RINITIS

4.1. Definicija i klasifikacija alergijskog rinitisa

Alergijski je rinitis upala sluznice nosa posredovana IgE protutijelima nakon senzibilizacije bolesnika na alergen (1). Simptomi bolesti uključuju rinoreju, kihanje, svrbež nosa, začepljen nos, smetnje njuha i simptome vezane uz oči (crvenilo, svrbež i suzenje) (3, 4). Klasifikacija alergijskog rinitisa u kliničkoj je praksi temeljena na ARIA smjernicama i klasificira se prema trajanju simptoma te prema težini simptoma (1). Ako simptomi bolesti traju kraće od 4 dana u tjednu, odnosno kraće od 4 uzastopna tjedna, onda govorimo o intermitentnom alergijskom rinitisu (IAR), a ako simptomi traju duže od 4 dana u tjednu, odnosno 4 uzastopna tjedna onda govorimo o perzistentnom alergijskom rinitisu (PER). Ovisno o težini simptoma, alergijski se rinitis može klasificirati kao blagi ili kao umjereni do teški. Ako ne postoje nikakvi značajni simptomi i bez problema je omogućeno svakodnevno obavljanje aktivnosti i obaveza u školi ili na poslu, onda govorimo o blagom obliku alergijskog rinitisa. S druge strane, ako je prisutan jedan ili više simptoma kao što su poteškoće u spavanju, poteškoće u obavljanju svakodневnih aktivnosti ili na poslu, odnosno u školi, ili postojeći simptomi značajno narušavaju svakodnevnu kvalitetu životu, tada govorimo o umjerenom do teškom alergijskom rinitisu (Slika 1) (1).

Klasifikacija prema ARIA smjernicama



Slika 1. Klasifikacija alergijskog rinitisa prema ARIA smjernicama

Osim ove klasifikacije, u upotrebi je još uvijek i podjela alergijskog rinitisa prema vremenskom nastanku i trajanju simptoma na sezonski i perenijalni alergijski rinitis (8). Sezonski je alergijski rinitis vezan uz tzv. vanjske alergene kao što je pelud, dok je cjelogodišnji alergijski rinitis tipično vezan uz kućne alergene kao što su prašine, kućna plijesan i životinje (11). Važno je naglasiti da neki alergeni koji se smatraju sezonskima mogu biti prisutni cijelu godinu u nekim područjima, kao i obrnuto (1). Isto tako bolesnici često mogu biti senzibilizirani na različite alergene zbog čega se preporuča korištenje klasifikacije prema ARIA smjernicama.

4.2. Patofiziologija alergijskog rinitisa

Patofiziološki slijed koji dovodi do alergijskog rinitisa je dobro poznat i opisan više puta. Sam proces se svodi na to da bolesnici nakon prvog kontakta s alergenom počnu proizvoditi alergen specifične imunoglobuline E (IgE) koji se vežu na površinu mastocita u nosnoj sluznici, odnosno bazofila u perifernoj krvi. Kada bolesnik ponovno dođe u kontakt s alergenom, alergen se veže na površinu mastocita i bazofila te ih aktivira, odnosno potakne njihovu degranulaciju, pri čemu se oslobađaju medijatori upale kao što su histamin, prostaglandini,

leukotrijeni, bradikinin, ali i pro-upalni citokini kao što su interleukini (IL)-1, IL-4, IL-5, TNF- α (tumor necrosis factor), INF- γ (interferon) i drugi, a svi su oni odgovorni za upalu sluznice i posljedično znakove i simptome alergijskog rinitisa (4). Pro-upalni citokini potiču i rast i migraciju eozinofila zbog čega je eozinofilija karakteristika alergijskog rinitisa. Eozinofili stvaraju slobodne kisikove radikale i pro-upalne citokine koji potiču hematopoezu, ali i proliferaciju Th2 stanica i mastocita te time zatvaraju krug (12). Alergijski se odgovor može podijeliti u dvije faze, ranu i kasnu (12). Rana faza odgovara fazi degranulacije mastocita i nastupa nakon nekoliko sekundi ili minuta s vrhuncem nakon otprilike 30 minuta, a potom razina prostaglandina i histamina kreće opadati. Kasna faza odgovara infiltraciji sluznice bazofilima, eozinofilima i drugim upalnim stanicama te svoj vrh postiže nakon 6 do 12 sati, a nije prisutna u svih bolesnika i smatra se podlogom kroniciteta alergijskog rinitisa. Osim upalnih stanica u fiziološki je odgovor uključen i neurološki kaskadni niz (4). Upalni medijatori aktiviraju aferentne živčane završetke u sluznici nosa koji potom otpuštaju neurotropine kao što su NGF (nerve growth factor) i BDGF (brain derived growth factor) te različite neuropeptide za koje se smatra da imaju imunomodulacijski učinak na eozinofile i mastocite (4).

5. NEALERGIJSKI RINITIS

Nealergijski se rinitis definira kao kronična upala sluznice nosa koja nije posljedica infekcije niti senzibilizacije bolesnika na alergen, u trajanju od najmanje tri mjeseca (13). NAR zapravo obuhvaća veći broj podtipova rinitisa, odnosno grupa ljudi koji imaju znakove i simptome rinitisa, ali njihova bolest nije posljedica alergije, odnosno infekcije, zbog čega se i često zove nealergijski, neinfektivni rinitis (NANIR, NINAR) (11). Dijagnoza NAR-a se postavlja na temelju anamneze i isključivanja uzroka bolesti, u ovom slučaju alergije i infekcije. Osim

isključivanja alergije kao uzroka rinitisa potrebno je napraviti endoskopski pregled kako bi se kao uzrok isključio i kronični rinosinusitis (3). Težina simptoma ocjenjuje se kao i kod alergijskog rinitisa na temelju vizualne analogne skale, upitnika o kvaliteti života i sna te na temelju ARIA klasifikacije (13). NAR se dijeli u više podtipova, od kojih postoji najmanje šest, a to su: rinitis uzrokovan lijekovima (drug-induced rhinitis), gustatorni rinitis (gustatory rhinitis), rinitis uzrokovan hormonima (hormone-induced rhinitis), rinitis u starijih (rhinitis of the elderly), nealergijski profesionalni rinitis, odnosno vezan uz radno mjesto (occupational rhinitis) i idiopatski rinitis (3). Važno je naglasiti da u sklopu NAR-a postoji i tip miješanog rinitisa, odnosno populacije bolesnika koji imaju više uzroka rinitisa.

5.1. Rinitis u starijih (senilni)

Senilni rinitis ili rinitis u starijih je stanje koje zahvaća osobe starije od 65 godina, a karakterizira ga bistra rinoreja s prisutnom patologijom sluznice nosa (11). Patofiziologija rinitisa u starijih nije u potpunosti jasna, ali se povezuje s kolinergičnom hiperreaktivnošću (14). Zbog kolinergične podloge ova bolest dobro reagira na terapiju antikolinergicima kao što je ipratropij bromid.

5.2. Gustatorni rinitis

Gustatorni rinitis karakterizira vodenasta rinoreja koja se javlja nakon unosa određene hrane, obično vruće i ljute, te nekih pića, najčešće alkohola (15). Gustatorni se rinitis ne smije shvatiti kao alergija na hranu koja ima drugačiji patofiziološki slijed i može uzrokovati po život opasne alergijske reakcije, već se ova vrsta rinitisa povezuje s hiperreaktivnim neadrenergičnim, nekolinergičnim ili peptidegričnim sustavom (16).

5.3. Rinitis uzrokovan hormonima

Hormonalni se rinitis povezuje s ženskim hormonima koji za posljedicu uzrokuju upalu nosa i kongestiju (13). Sam hormonalni rinitis se dalje može podijeliti na dva podtipa, a to su rinitis uzrokovan trudnoćom i rinitis povezan s menstruacijskim ciklusom (11). Osim u tim slučajevima, bolest se povezuje i s hipotireozom i akromegalijom, ali takvi su slučajevi rijetki (3). Patofiziologija bolesti leži u učinku estrogena na nosnu sluznicu. Estrogeni potiču bubrenje vaskularnih struktura u nosnoj sluznici što dovodi do kongestije i povećane sekrecije (17). Osim toga, beta-estradiol i progesteron povećavaju ekspresiju H1 histaminskih receptora na endotelu krvnih žila i uzrokuju vazodilataciju (17). Točan uzrok i patofiziološki slijed hormonalnog rinitisa nije poznat, ali se često javlja u trudnoći. Gestacijski rinitis je relativno čest, a jedini za sad poznati rizični faktor je pušenje cigareta (3).

5.4. Rinitis povezan s radnim mjestom (profesionalni)

Ovaj se oblik nealergijskog rinitisa javlja kao posljedica izlaganja agensima na radnom mjestu (3). Profesionalni rinitis može nastati kao posljedica dugotrajnom izlaganju nekom agensu ili kao posljedica kratkotrajnog izlaganja velikim dozama agensa. Rinitis vezan uz radno mjesto javlja se kao posljedica djelovanja kemijskih agensa ili čestica u zraku (15). Postoje takozvane HMW i LMW (high i low mollecular weight) čestice, odnosno iritansi i alergeni, koji se povezuju s profesionalnim (LMW), ali i alergijskim rinitisom (HMW) (3). Alergijski rinitis vezan uz alergene na radnom mjestu ima istu patofiziološku osnovu kao i klasičan alergijski rinitis te je posredovan IgE protutijelima. Nealergijski rinitis vezan za radno mjesto ima u podlozi druge patofiziološke mehanizme, jedan od njih je neutrofilna upala sluznice za koju se smatra da je neurogene etiologije, a drugi je mehanizam izlaganje visokim koncentracijama toksičnih tvari koje uzrokuju neposredno uništavanje sluznice nosa (11). Prvi se oblik još i naziva rinitis uzrokovan iritansima, a drugi se naziva korozivni rinitis. Problem ove vrste

rinitisa je što dugotrajno izlaganje agensima može dovesti do astme zbog čega ga je važno na vrijeme prepoznati (3).

5.5. Rinitis uzrokovan lijekovima

Rinitis može uzrokovati veliki broj lijekova, a većinom uzrokuju nazalnu opstrukciju. Ova se vrsta nealergijskog rinitisa može podijeliti na dva tipa, to su rinitis kao nuspojava lijekova u sustavnoj terapiji i rinitis uzrokovan abuzusom nazalne dekonjestivne terapije koji se još zove rinitis medicamentosa (3). Najčešće se rinitis kao posljedica uzimanja lijekova javlja u slučaju dugotrajnog uzimanja NSAID-a, obično aspirina, ali često i ibuprofena, koji inhibiraju djelovanje ciklooksigenaze-1 i posljedično utječu na proizvodnju cisteinil leukotrijena (11). Osim NSAID-a rinitis se može javiti i kao posljedica dugotrajnog uzimanja alfa- i beta-adrenergičnih blokatora koji smanjuju tonus simpatikusa u krvnim žilama i na taj način uzrokuju upalu sluznice (11). Na vaskularnu strukturu sluznice nosa utječu i lijekovi za liječenje erektilne disfunkcije (sildenafil, adalafil i drugi). Od drugih lijekova važno je još napomenuti i antidepresive, oralne kontraceptive, ali i abuzus kokaina (13). Rinitis medicamentosa nastaje kao posljedica dugotrajnog uzimanja lokalne dekonjestivne terapije alfa-adrenergičnim agonistima za koje se pretpostavlja da uzrokuju hipoksiju i oštećuju sluznicu što dovodi do vazodilatacije i kongestije (11).

5.6. Idiopatski rinitis

Idiopatski rinitis predstavlja grupu pacijenata s NAR-om za koje se ne zna jasna etiologija bolesti. Otprilike 50% pacijenata s NAR-om pripada ovoj grupi bolesnika. Ovaj se tip nealergijskog rinitisa u literaturi često može sresti i pod drugim imenima kao što su nealergijski, neinfektivni perenijalni rinitis (NA-NIPER), intrinzični rinitis i vazomotorni rinitis (11). Kao što je spomenuto, njegova etiologija nije u potpunosti jasna, a pretpostavlja se da se javlja kao posljedica upalnog odgovora koji nije posredovan IgE protutijelima ili da se

javlja kao posljedica neurogenog odgovora, no još uvijek nedostaje dovoljan broj istraživanja koja bi to potvrdila jer su dosadašnja dala različite rezultate (4). Isto tako, smatra se da se simptomi rinitisa javljaju kao posljedica izlaganja vanjskim stimulansima kao što je dim cigareta, različiti mirisi, promjene u temperaturi, vlažnosti zraka, industrijski plinovi, alkohol i drugi agensi (18). Zbog ovoga je pokušano klasificirati idiopatski rinitis na više podtipova s obzirom na to koji ga iritans uzrokuje, no zbog velikog broja mogućih iritansa takvu je klasifikaciju teško napraviti.

6. LAR i NARES

Lokalni alergijski rinitis (LAR) predstavlja lokalni, nazalni, alergijski odgovor u bolesnika koji nemaju sistemsku atopiju (negativan SPT), a karakterizira ga lokalna produkcija specifičnog IgE (sIgE) nakon izlaganja alergenu (19). Prevalencija LAR-a je nepoznata, ali pretpostavlja se da veliki broj pacijenata kojima se prije dijagnosticirao NAR zapravo imaju LAR. Alergeni koji izazivaju LAR jednaki su alergenima koji izazivaju klasični alergijski rinitis, a sama bolest se može klasificirati na jednaki način po ARIA smjernicama na intermitentni ili perzistentni, odnosno na blagi ili umjereni/teški oblik (11). Simptomi LAR-a jednaki su AR-u i NAR-u zbog čega je razumljivo da se ova bolest zbog negativnog skin prick testa i negativnog nalaza sIgE u serumu do nedavno dijagnosticirala kao nealergijski rinitis ili kao idiopatski rinitis (19). Patofiziologija LAR-a leži u lokalnoj proizvodnji sIgE i lokalnom Th2 upalnom odgovoru s povišenom razinom eozinofila, bazofila, mastocita, CD3⁺ i CD4⁺ limfocita, kao i pozitivan nazalni provokacijski alergenski test (NAPT), slično kao i u alergijskom rinitisu (11). Dijagnoza LAR-a može se postaviti detekcijom lokalnog sIgE nakon lavaže nosne sluznice ili nazalnim provokacijskim testom (NAPT), no zbog niske specifičnosti metode detekcije sIgE i kompleksnosti i cijene NAPT-a, u praksi se često dijagnoza postavlja na temelju kliničke slike

jer LAR ionako dobro reagira na terapiju intranazalnim kortikosteroidima (11). Problem toga je što se velik dio pacijenata s lokalnim alergijskim rinitisom na taj način i dalje dijagnosticira kao NAR. S obzirom na to da LAR karakterizira eozinofilija bez sustavne IgE senzibilizacije, LAR se velikim dijelom preklapa s NARES-om (nealergijski rinitis sa sindromom eozinofilije). NARES je bolest koju karakterizira upala sluznice s eozinofilijom u sekretima i na patohistološkim preparatima te praćena negativnim alergološkim testovima (15). Iz tog se razloga često pretpostavlja da se radi o istoj bolesti, no istraživanja pokazuju da to nije tako zbog negativnih nalaza sekreta na specifični IgE antigen (20). Usto, pacijenti s NARES-om imaju negativan nazalni alergijski provokacijski test.

7. DIJAGNOSTIKA ALERGIJSKOG I NEALERGIJSKOG RINITISA

Razlikovanje alergijskog odNealergijskog rinitisa ponekad može biti teško jer su često simptomatologija i fizikalni nalaz vrlo slični (9). DijagnozaNealergijskog rinitisa je zapravo dijagnoza isključenja alergijskog rinitisa, odnosno isključenje senzitivizacije na alergene (3). Dijagnoza alergijskog iNealergijskog rinitisa se temelji na detaljnoj anamnezi i kliničkom pregledu koji nam daju uvid u simptome bolesti i njihovo kretanje kroz godinu, jesu li oni stalni ili povremeni, te nam upućuju sumnju na moguću ovisnost o vanjskim alergenima. U anamnezi je isto tako važno procijeniti kvalitetu života, ispitati postoje li smetnje spavanja, smetnje na poslu ili u školi, kao i ispitati simptome nevezane za AR i NAR, kao što su agitiranost, umor, mučnina, iritabilnost i u djece simptomi agitacije i hiperaktivnosti (6). Prisutnost najmanje dva od sljedećih simptoma u trajanju od najmanje sat vremena dnevno upućuju nam na dijagnozu alergijskog, odnosnoNealergijskog rinitisa, a to su vodenasta rinoreja, kihanje, nazalna opstrukcija, nazalni pruritus i moguća prisutnost konjuktivitisa (21). Ponekad se mogu javiti

simptomi kao što su hiposmija ili čak anosmija, hrkanje, kronični kašalj, ali i sedacija inducirana samim rinitisom (1).

U kliničkom pregledu je važno obratiti pozornost na spomenute simptome i napraviti prednju rinoskopiju koja se u ambulanti obiteljske medicine može izvesti i običnim otoskopom s jednokratnim vršnim nastavkom čime se može vidjeti otečena sluznica i vodenasti sekret. Preporučuje se učiniti i potpunu nazalnu endoskopiju kako bi se dobio uvid u stanje cijele nosne šupljine, kao i uvid u postojanje nosnih polipa (3).

Kožni alergološki testovi (SPT) su trenutno zlatni standard u prvoj liniji otkrivanja senzitivacije na alergen (11). SPT-ovi su siguran način za otkrivanje senzitivacije na pojedine alergene, no ponekad mogu uzrokovati sistemsku reakciju na alergen zbog čega se provode u kontroliranoj okolini u specijalističkim alergološkim ambulantomama. Ispitivanje se uvijek provodi uz negativnu (fiziološka otopina) i pozitivnu kontrolu (histamin HCl 0,1%) (21). Pojava ružičaste lezije promjera za 3mm većeg od negativne kontrole upućuje na pozitivan SPT (21). Uz kožne alergološke testove, potrebno je odrediti razinu alergena specifičnog IgE u serumu. Glavni cilj alergoloških dijagnostičkih testova je dokazati prisutnost alergena specifičnog IgE i njegov značaj u korelaciji sa simptomima (21). Mjerenje ukupnog IgE u serumu služi za utvrđivanje atopijske bolesti, ali je od malog značaja za postavljanje dijagnoze alergijskog rinitisa jer njegova razina ne mora korelirati s prisutnim simptomima (22). U slučaju da utvrđivanje razine alergena specifičnog IgE u serumu ne potvrđuje dijagnozu, ali se još uvijek sumnja na alergiju, preporuča se odrediti lokalnu razinu IgE u nosnoj sluznici koja nam upućuje na dijagnozu lokalnog alergijskog rinitisa (LAR) (1,21). Isto tako postoje i nazalni provokacijski testovi, NAPT-ovi, koji se provode inhalacijom male količine alergena u jednu ili obje nosnice kako bi se isprovocirala alergijska reakcija ako je u nosnoj sluznici prisutan alergen specifičan IgE (21). Osim inhalacije alergena postoje i inhalatorni testovi u kojima se inhaliraju tvari koje nisu alergeni, ali za koje se vjeruje da uzrokuju provokaciju simptoma, kao što su hladan zrak u

nealergijskom rinitisu uzrokovanom živčanom hiperreaktivnošću (11). Inhalacijski provokacijski testovi tvarima za koje se sumnja da provociraju simptome rinitisa, zlatni su standard za postavljanje dijagnoze profesionalnog rinitisa (11).

Ako su svi alergološki testovi negativni, a anamneza i klinička slika upućuju na kronični rinitis, onda se isključenjem alergijskog rinitisa može postaviti dijagnoza nealergijskog rinitisa. U postavljanju dijagnoze NAR-a, najvažnija nam je anamneza koja nam, kako je spomenuto prije, daje uvid u pojavu i kretanje simptoma, radnu okolinu i uzimanje lijekova te nas na taj način upućuje na mogući fenotip NAR-a (3).

Radiološke metode nisu indicirane u postavljanju dijagnoze kroničnog rinitisa, ali se koriste za isključivanje drugih bolesti kada postoji sumnja na drugu patologiju (1).

Uz ovo se može provesti i citološka dijagnostika uzorka iz nosa kako bi se stekao uvid u upalu i prisutnost stanica u nazalnoj šupljini pacijenata s rinitisom ili rinosinusitisom. Uzorak se može dobiti na više načina, ispuhivanjem nosa, lavažom, četkanjem nosne šupljine, umetanjem filter papira ili aspiracijom sadržaja (21).

8. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA RINITISA

Kronični rinosinusitis (CRS), sa ili bez nosne polipoze, upala je sinusa praćena nosnom kongestijom, bolovima u području lica, osjećajem punoće sinusa, sekretima i hiposmijom, simptomima koji se javljaju i u kroničnom rinitisu, zbog čega ju je u sklopu kliničkog pregleda potrebno isključiti. (3)

Strukturni poremećaji i mehaničke opstrukcije, kao što su prednja devijacija septuma i hipertrofija adenoida u djece, mogu se prezentirati kliničkom slikom nalik na rinitis, odnosno

čest su uzrok nazalne kongestije (11). Nosni polipi i nazalni tumori isto tako uzrokuju mehaničku opstrukciju i nazalnu kongestiju (3,11).

Sistemske se bolesti također mogu prezentirati simptomima kroničnog rinitisa. Jedna od njih je cilijarna disfunkcija koja ometa odstranjivanje sluzi iz nosa (11). Cistična se fibroza, kao i bolesti s poremećajem staničnog ili humoralnog imunog odgovora, također može prezentirati simptomima rinitisa (22). Eozinofilna granulomatoza s poliangitisom (EGPA) je autoimuna bolest koju karakterizira astma i rinitis, a simptomi rinitisa mogu se javiti i kod odlaganja amiloida u amiloidozi, kao i kod granulomatozne upale u sklopu sarkoidoze (11).

Ozljeda baze lubanje s istjecanjem cerebrospinalnog likvora u nosnu šupljinu jedno je od stanja koje se prezentira kliničkom slikom nalik na rinitis (3). Sumnju na ozljedu baze lubanje treba postaviti kada pacijent u anamnezi navodi traumu i prezentira se slikom unilateralne rinoreje koja ne reagira na terapiju intranazalnim kortikosteroidima (3).

9. LIJEČENJE ALERGIJSKOG I NEALERGIJSKOG RINITISA

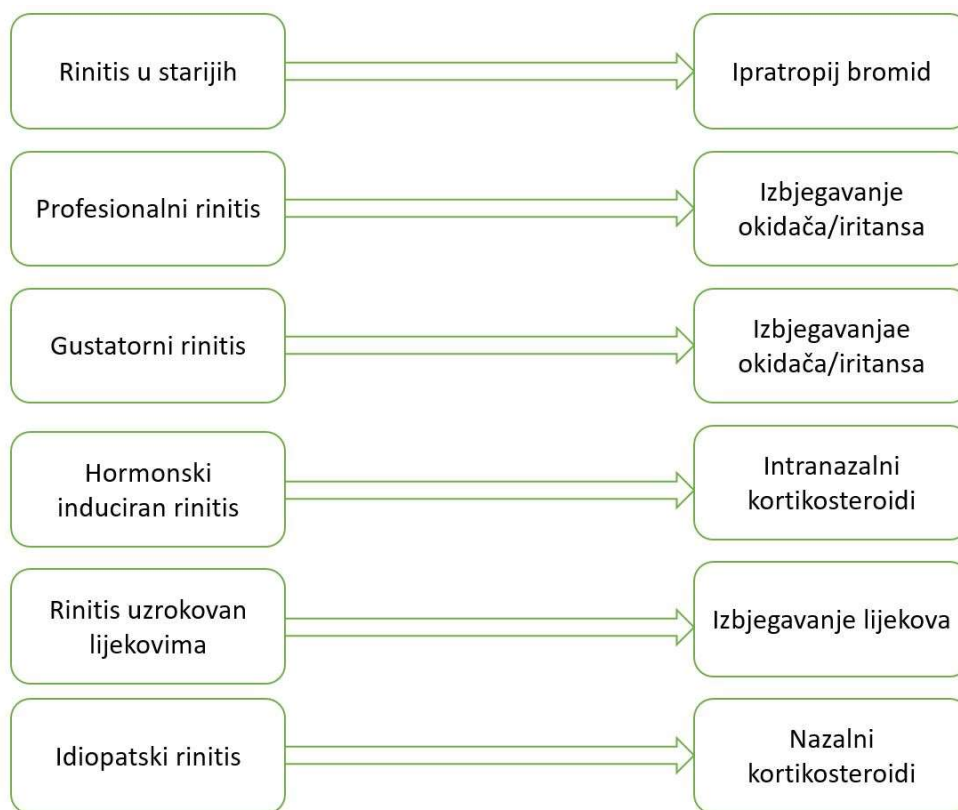
Liječenje se alergijskog rinitisa temelji na izbjegavanju alergena i nosnoj lavaži, farmakoterapiji, etiološkoj terapiji u vidu imunoterapije i, ako je indicirano, kirurškim zahvatima. Izbjegavanje kontaktnih alergena je moguće, no otežano je u slučaju inhalatornih alergena (1). U slučaju nealergijskog rinitisa potrebno je izbjegavati iritanse, odnosno okidače simptoma kao što su parfemi, sredstva za čišćenje i dim cigareta, kao i iritanse na radnom mjestu koji su uzrok profesionalnog rinitisa (3,9).

Liječenje se kroničnog rinitisa velikim dijelom temelji na farmakoterapiji intranazalnim kortikosteroidima, oralnim ili intranazalnim antihistaminicima, antileukotrijenima i drugim lijekovima. Prema najnovijim ARIA smjernicama (23) prvu liniju u terapiji alergijskog rinitisa,

kao i idiopatskog rinitisa, predstavljaju intranazalni kortikosteroidi za koje se smatra da su najučinkovitiji lijek za liječenje simptoma kroničnog rinitisa, posebice u slučaju nazalne kongestije (1,15,24).

Primjena klasične farmakoterapije (intranazalnih kortikosteroida, antihistaminika i antileukotrijena) nema jednaku uspješnost u ublažavanju simptoma u NAR-u kao što ima u AR-u. Razlog je u različitim patofiziološkim mehanizmima nastanka bolesti zbog čega je pristup liječenju NAR-a ovisan o njegovom podtipu (3).

Primjena antikolinergičnih lijekova, ipratropij bromida, preporuča se u pacijenata u kojih dominira simptom rinoreje, kao što je u slučaju rinitisa u starijih (3), a u novije se vrijeme u eksperimentalnom liječenju NAR-a sve više primjenjuje i kapsaicin (3,5,9).



Slika 2. Liječenje NAR-a

Primjena intranazalnih dekonjestanata može i u slučaju alergijskog i nealergijskog rinitisa pružiti kratkotrajno ublažavanje simptoma (1,9). Oni smanjuju kongestiju i rinoreju te izazivaju vazokonstrikciju, ali se mogu primjenjivati u trajanju od maksimalno 5 dana jer nakon toga imaju suprotan učinak i uzrokuju rinitis medicamentosa (9). Lavaža nosa fiziološkom otopinom također je uspješna i jeftina metoda za otklanjanje simptoma rinitisa (22). Ovim se postupkom smanjuje koncentracije upalnih medijatora i edem sluznice nosa što dovodi do smanjenja kongestije, rinoreje i simptoma svrbeži (25).

10. RASPRAVA

Alergijski i nealergijski rinitis karakteriziraju jednaki simptomi, a to su kihanje, vodenasta rinoreja, nazalna opstrukcija i nosni pruritus te im mogu biti pridruženi simptomi oka, kao što su crvenilo, suzenje i svrbež očiju. Alergijski i nealergijski rinitis, međutim, imaju različite mehanizme nastanka bolesti. U oba se slučaja radi o upali sluznice nosa, no u slučaju alergijskog rinitisa je ona posredovana IgE protutijelima nakon senzibilizacije bolesnika na alergen, dok upala sluznice u nealergijskom rinitisu ima brojne, različite, patofiziološke mehanizme nastanka. Drugim riječima, nealergijski rinitis obuhvaća veći broj podtipova kroničnog rinitisa u kojih upala sluznice nije posljedica infekcije, niti senzibilizacije na alergen. Zato se kod dijagnosticiranja ovih bolesti, dijagnoza NAR-a tretira kao isključenje AR-a. U shvaćanju uzroka kroničnog rinitisa u dijagnostici je važno provesti temeljitu anamnezu koja će dati uvid u kretanje simptoma i na temelju koje se može postaviti sumnja radi li se o alergijskom ili nealergijskom rinitisu. Ona se upotpunjuje kliničkim pregledom i kožnim alergološkim testiranjem (SPT). Ako je alergološko testiranje pozitivno postavlja se dijagnoza alergijskog rinitisa, dok se u suprotnom pretpostavlja da se radi o nealergijskom rinitisu. Kožna alergološka testiranja će biti negativna i u slučaju LAR-a, lokalnog alergijskog rinitisa, u kojem

se javlja lokalni alergijski dogovor, što znači da nema sistemske atopije pa su SPT-ovi negativni. Dijagnoza lokalnog alergijskog rinitisa se može potvrditi inhalatornim alergološkim testiranjima, no ona se rijetko provode i zbog toga se LAR često dijagnosticira kao NAR. Kako je već prije spomenuto u dijagnozi NAR-a ključna je anamneza jer nedostaju specifični dijagnostički alati za dijagnozu različitih podvrsta NAR-a, izuzetak su inhalacijski provokacijski testovi kod profesionalnog rinitisa. Zbog ovog se većina pacijenata s nealergijskim rinitisom svrstava u skupinu idiopatskog rinitisa. Kod dijagnostike je isto tako važno diferencijalno dijagnostički razlučiti između kroničnog rinitisa i prije svega rinosinitisa, kao i drugih stanja koja mogu uzrokovati nosnu opstrukciju, ali i iscjedak likvora u nos što se može zamijeniti s rinorejom u kroničnom rinitisu. Terapijski pristup kroničnog rinitisa ovisi o etiopatofiziologiji bolesti. Alergijski će rinitis, kao i LAR, dobro reagirati na farmakoterapiju intranazalnim kortikosteroidima, antihistaminicima i antileukotrijenima, pri čemu su intranazalni kortikosteroidi prvi izbor liječenja. Prednost intranazalnih kortikosteroida je to što svoj učinak ostvaruju lokalno, zbog čega postoji minimalni rizik pojave sustavnih komplikacija kortikosteroida. Mogu se primjenjivati dugotrajno i njihov učinak započinje 7 do 8 sati nakon prve primjene, no puni se učinak može ostvariti u nekim slučajevima tek nakon 2 tjedna (26). Nuspojave intranazalnih kortikosteroida su rijetke, a najčešće su to suhoća nosne sluznice i iritacija nosnog septuma (9).

Intranazalni i oralni H1 antihistaminici druge generacije također su vrlo učinkoviti u liječenju simptoma alergijskog rinitisa, posebice u pacijenata s izraženim simptomom svrbeži i očnim simptomima, a smatra se da sličan učinak imaju i antagonisti leukotrijenskih receptora (2,22,23). Primjena oralnih antihistaminika u liječenju nealergijskog rinitisa je ograničena, učinkoviti su u liječenju simptoma rane faze i obično pomažu pacijentima u kojih u kliničkoj slici dominiraju simptomi kihanja i svrbeži, ali njihova učinkovitost u liječenju opstrukcije je znatno manja (9). S druge su strane topikalni antihistaminici pokazali veću korist u liječenju

nealergijskog rinitisa u pacijenata s rinorejom i nazalnom kongestijom, pretpostavlja se zbog njihovog lokalnog protu-upalnog djelovanja, no oni nisu dostupni na hrvatskom tržištu (9,15). U slučajevima alergijskog rinitisa gdje nije postignut željeni terapijski odgovor moguća je kombinacija intranazalnih kortikosteroida s oralnim ili topikalnim antihistaminikom (2,23). Postoji i fiksna kombinacija intranazalnog kortikosteroida i antihistaminika (MPAzeFlu) koja je indicirana u bolesnika u kojih nije postignut željeni odgovor, ali i u bolesnika s težim oblikom bolesti kada je potreban brzi učinak lijekova. Ako pacijenti s vrlo teškim simptomima i dalje ne reagiraju na nijednu od spomenutih terapija, mogu se kratkotrajno liječiti primjenom sistemskih kortikosteroida do ublažavanje simptoma, no takvi su slučajevi vrlo rijetki (2,22). Osim simptomatske, postoji i etiološka terapija u vidu alergen-specifične imunoterapije.

Pristup liječenju nealergijskog rinitisa je nešto drugačiji i ovisi o njegovom podtipu, odnosno patofiziološkom mehanizmu, a uglavnom se temelji na izbjegavanju iritansa, odnosno okidača koji su uzrokovali upalu, primjeni intranazalnih kortikosteroida i ipratromij bromida za liječenje rinitisa u starijih. U eksperimentalnom se liječenju koristi i kapsaicin, koji djeluje na receptore na epitelu nosne sluznice i modulira odgovor nociceptivnih neurona u sluznici bez da narušuje integritet i funkciju epitela (3). Primjena kapsaicina se pokazala uspješnom u otklanjanju simptoma kongestije i rinoreje u pacijenata s idiopatskim i gustatornim rinitisom, no nije pokazala učinak na druge podtipove nealergijskog rinitisa, kao ni u pacijenata s alergijskim rinitisom (5).

U liječenju se alergijskog rinitisa, kao jedini etiološki oblik liječenja, može primijeniti i alergen-specifična imunoterapija koja se temelji na opetovanoj ekspoziciji pacijenta sve većoj količini ekstrakta alergena, s ciljem smanjenja alergijskog odgovora (1). Alergen se može administrirati subkutano i sublingvalno, a liječenje bi se trebalo provoditi u kontroliranim uvjetima, sa standardiziranim preparatima kako bi se smanjila mogućnost nastanka sustavne alergijske reakcije (22). Imunoterapiju bi trebalo razmotriti u slučajevima kada je dokazana

alergijska bolest, s teškim i učestalim simptomima i nezadovoljavajućim odgovorom na farmakoterapiju (1).

Također se u liječenju alergijskog rinitisa mogu primijeniti i rekombinantna anti-IgE protutijela (omalizumab) koja se vežu na IgE protutijela i blokiraju njihovu interakciju s mastocitima i bazofilima što dovodi do smanjenja slobodnog IgE u serumu i smanjenja pojave simptoma alergijskog rinitisa (27).

U liječenju kroničnog rinitisa mogu se primjenjivati i kirurške intervencije s ciljem povećanja prohodnosti nosne šupljine što u sinergiji s farmakološkom terapijom vodi ublažavanju simptoma (9). Kirurški je tretman indiciran u osoba koje imaju hipertrofiju nosnih školjki, koštanu ili hrskavičnu opstrukciju none šupljine, nosne polipoze ili bolesti sinusa (1).

Prema ARIA smjernicama iz 2016. godine pacijentima se preporuča korištenje MASK-air mobilne aplikacije za bilježenje simptoma i procjenu kontrole alergijskog rinitisa (28). Aplikacija putem upitnika i vizualnih skala prikuplja podatke o simptomima, obliku bolesti (sezonski/perenijalni), utjecaju simptoma na kvalitetu života i podatke o terapiji koju pacijenti uzimaju (29). Na temelju prikupljenih podataka pacijenti dobivaju preporuke o mogućem poboljšanju kontrole bolesti i kvalitete života ili dobivaju preporuku da posjete liječnika koji onda zahvaljujući aplikaciji ima detaljniji uvid u pojavu simptoma i kvalitetu života bolesnika (29). Ova aplikacija nije dostupna na hrvatskom području, no njena bi upotreba doprinijela boljoj kontroli bolesti i tome da alergijski rinitis ne bude ograničavajući faktor u izboru zanimanja, kao ni u svakodnevnim aktivnostima i hobijima.

11. ZAKLJUČAK

Kronični je rinitis bolest s visokom prevalencijom koja ozbiljno može narušiti kvalitetu bolesnikova života. Pravilno uzeta anamneza i fizikalni pregled, upotpunjeni alergološkim testiranjem, glavni su preduvjet za postavljanje dijagnoze alergijskog, odnosno nealergijskog rinitisa. Iako postoji široka ponuda terapijskih mogućnosti, liječenje nealergijskog rinitisa, zbog različitih podtipova i patofizioloških mehanizama, nije zadovoljavajuće. Stoga je ključno nova istraživanja usmjeriti prema boljem razumijevanju etiopatogeneze nealergijskog rinitisa koja će predstavljati temelj za razvijanje novih lijekova i terapijskih strategija. Osim odabira pravilne terapijske strategije alergijskog i nealergijskog rinitisa, potrebno je osigurati dobru kontrolu bolesti putem upitnika i mobilnih aplikacija kako bi pacijentima omogućili što bolju kvalitetu života.

12. SAŽETAK

Kronični je rinitis upala sluznice nosa koju karakteriziraju simptomi kihanja, vodenog iscjetka, opstrukcije i pruritusa, a može im biti pridružen i konjuktivitis. Predstavlja globalni problem i zahvaća ljude svih dobnih skupina. Alergijski rinitis (AR), kako je prije spomenuto, nastaje kao posljedica senzitivizacije osobe na alergen te se na temelju ARIA smjernica klasificira prema trajanju i težini simptoma. Nealergijski rinitis (NAR) u podlozi može imati različite patofiziološke mehanizme koji nisu senzibilizacija na alergen, niti su posljedica infekcije, zbog čega se još i naziva neinfektivnim, nealergijskim rinitisom, odnosno NINAR-om. Postoji više podtipova NAR-a, no u preko polovice bolesnika se NAR dijagnosticira kao idiopatski rinitis. Dijagnostika u pacijenata s alergijskim rinitisom se temelji na anamnezi, kliničkim pregledu i alergološkim testiranjima. Pozitivni alergološki testovi potvrđuju sumnju na alergijski rinitis, dok negativni upućuju na dijagnozu nealergijskog rinitisa. Intranazalni kortikosteroidi su terapija prvog izbora za liječenje alergijskog rinitisa, dok terapija nealergijskog rinitisa ovisi o njegovom podtipu.

13. SUMMARY

Chronic rhinitis is defined as inflammation of the nasal mucosa, characterised by sneezing, watery discharge, nasal congestion and itching, and can sometimes be accompanied by conjunctivitis. Rhinitis presents a global problem and affects people of all ages. Allergic rhinitis (AR), as mentioned before, develops as a result of allergen sensitisation and can be, based on the ARIA classification, categorised by the duration and severity of the symptoms. Nonallergic rhinitis (NAR) is an umbrella term, describing many different pathophysiological mechanisms that can cause chronic rhinitis, but which are not the result of an allergic sensitisation or the result of an infection, which is why it's also called nonallergic, non-infectious rhinitis or NANIR. There are different subtypes of nonallergic rhinitis, but over half of the patients are

categorised as patients with idiopathic rhinitis. The diagnosis of the disease is based on a thorough medical history, physical examination and allergy testing. If the performed allergy tests are positive, it confirms the diagnosis of allergic rhinitis, if not, it suggests that the patient has nonallergic rhinitis. Intranasal corticosteroids are considered the best option for treating allergic rhinitis, while nonallergic rhinitis requires a different approach based on the subtype of NAR.

14. LITERATURA

1. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, 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(suppl 86):8-160.

Dostupno na:

<https://onlinelibrary.wiley.com/action/showCitFormats?doi=10.1111%2Fj.1398-9995.2007.01620.x>

2. Brożek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(4):950-958.

doi:10.1016/j.jaci.2017.03.050

Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28602936/>

3. Hellings PW, Klimek L, Cingi C, et al. Non-allergic rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy.* 2017;72(11):1657-1665.

doi:10.1111/all.13200

Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28474799/>

4. Van Gerven L, Boeckxstaens G, Hellings P. Up-date on neuro-immune mechanisms involved in allergic and non-allergic rhinitis. *Rhinology.* 2012;50(3):227-235.

doi:10.4193/Rhin11.152

Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22888478/>

5. Fokkens W, Hellings P, Segboer C. Capsaicin for Rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016;16(8):60. doi:10.1007/s11882-016-0638-1

Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27485456/>

6. Včeva A, Zubčić Ž, Mihalj H, Mendeš T Alergijski rinitis u djece. Paediatr Croat. 2017; 61 (Supl 1): 152-157ISSN 1330-724X. - 61 (2017)

Dostupno na: <http://docplayer.net/84651322-Alergijski-rinitis-u-djece.html>

7. Banac S, Lah Tomulić K, Ahel V i sur. Prevalence of asthma and allergic diseases in croatian children is increasing: survey study. Croat Med J 2004; 45: 721-6.

8. Roje, Ž., Selimović, M. i Omero, L. (2011). Alergijski rinitis. Medicus, 20 (2_Alergije), 235-241. Preuzeto s <https://hrcak.srce.hr/81088>

9. Leader P, Geiger Z. Vasomotor Rhinitis. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.

Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31613484/>

10. Shaaban R, Zureik M, Soussan D, et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. Lancet.2008;372:1049-1057.

11. Papadopoulos NG, Bernstein JA, Demoly P, et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report. Allergy. 2015;70(5):474-494.

doi:10.1111/all.12573

Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25620381/>

12. Orban NT, Saleh H, Durham SR. Allergic and non-allergic rhinitis. In: Middleton's allergy: Principles and practice, 7th ed, Adkinson NF, Bochner BS, Busse WW, et al (Eds), Mosby, St. Louis 2009. p.973.

13. Bousquet J, Fokkens W, Burney P, et al. Important research questions in allergy and related diseases: nonallergic rhinitis: a GA2LEN paper. Allergy. 2008;63(7):842-853.

doi:10.1111/j.1398-9995.2008.01715.x

Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18588549/>

14. Tran NP, Vickery J, Blaiss MS. Management of rhinitis: allergic and non-allergic. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011;3:148–156.
15. Sur DKC, Plesa ML. Chronic Nonallergic Rhinitis. *Am Fam Physician*. 2018;98(3):171-176.
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30215894/>
16. Settipane RA. Other causes of rhinitis: mixed rhinitis, rhinitis medicamentosa, hormonal rhinitis, rhinitis of the elderly, and gustatory rhinitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2011;31:457-467.
17. Ellegard EK. Clinical and pathogenetic characteristics of pregnancy rhinitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2004;26:149–159.
18. Bernstein JA, Levin LS, Al-Shuik E, Martin VT. Clinical characteristics of chronic rhinitis patients with high vs low irritant trigger burdens. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;109:173–178.
19. Rondón C, Campo P, Togias A, et al. Local allergic rhinitis: concept, pathophysiology, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(6):1460-1467.
doi:10.1016/j.jaci.2012.02.032
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22516477/>
20. Becker, S., Rasp, J., Eder, K. et al. Non-allergic rhinitis with eosinophilia syndrome is not associated with local production of specific IgE in nasal mucosa. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 273, 1469–1475 (2016). <https://doi.org/10.1007/s00405-015-3769-4>
21. Hellings PW, Scadding G, Alobid I, et al. Executive summary of European Task Force document on diagnostic tools in rhinology. *Rhinology*. 2012;50(4):339-352.

doi:10.4193/Rhino11.252

Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23181247/>

22. Roberts G, Xatzipsalti M, Borrego LM, et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2013;68(9):1102-1116.
doi:10.1111/all.12235

Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23952296/>

23. Bousquet J, Schünemann HJ, Togias A, et al. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(1):70-80.e3. doi:10.1016/j.jaci.2019.06.049

Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31627910/>

24. Klimek L, Bachert C, Pfaar O, et al. ARIA guideline 2019: treatment of allergic rhinitis in the German health system. *Allergol Select*. 2019;3(1):22-50. Published 2019 Dec 30.
doi:10.5414/ALX02120E

Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32176226/>

25. Barr JG, Al-Reefy H, Fox AT i sur. Allergic rhinitis in children. *BMJ* 2014; 348: 4153.

26. Selner JC, Weber RW, Richmond GW, Stricker WE, Norton JD. Onset of action of aqueous beclomethasone dipropionate nasal spray in seasonal allergic rhinitis. *Clin Ther* 1995;17:1099–1109.

27. Holgate S, Casale T, Wenzel S, Bousquet J, Deniz Y, Reisner C. The anti-inflammatory effects of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:459–465.

28. Bousquet J, Hellings PW, Agache I, et al. ARIA 2016: Care pathways implementing emerging technologies for predictive medicine in rhinitis and asthma across the life cycle [published correction appears in Clin Transl Allergy. 2019 Oct 10;9:53]. Clin Transl Allergy. 2016;6:47. Published 2016 Dec 30. doi:10.1186/s13601-016-0137-4

29. Bousquet J, Caimmi DP, Bedbrook A, et al. Pilot study of mobile phone technology in allergic rhinitis in European countries: the MASK-rhinitis study. Allergy. 2017;72(6):857-865. doi:10.1111/all.13125

Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28072463/>

15. ŽIVOTOPIS

Domagoj Kihás rođen je 9. studenog 1995. godine u Koprivnici. 2002. godine upisuje Područnu školu „Fran Galović“ Peteranec i 2006. godine svoje daljnje osnovnoškolsko obrazovanje nastavlja u Osnovnoj školi „Fran Koncelak“ Drnje, te istu završava 2010. godine. Od 2010. do 2014. godine pohađa opći smjer Gimnazije „Fran Galović“ u Koprivnici kojeg završava s odličnim uspjehom. Nakon polaganja državne mature, 2014. godine upisuje Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci. Aktivno se služi engleskim, a pasivno njemačkim jezikom.