

Rinološka alergologija

Braut, Tamara; Blažina, Vedran

Educational content / Obrazovni sadržaj

Publication status / Verzija rada: **Accepted version / Završna verzija rukopisa prihvaćena za objavljivanje (postprint)**

Publication year / Godina izdavanja: **2021**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:509515>

Rights / Prava: [Attribution-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-26**



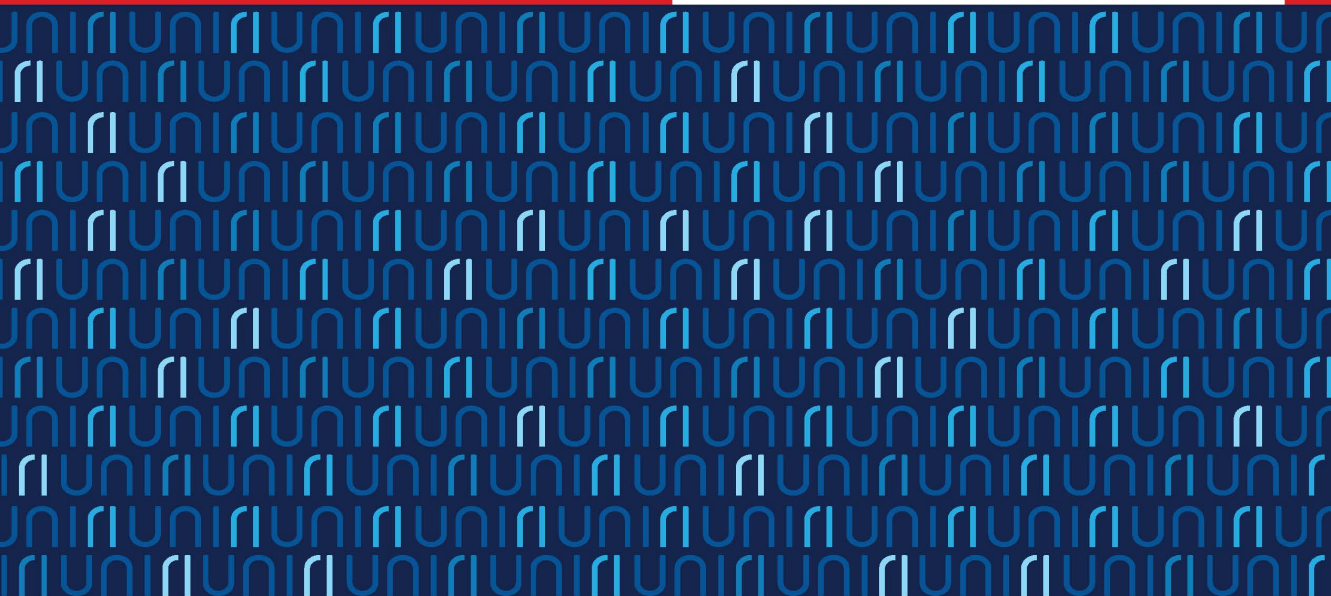
Repository / Repozitorij:

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



Tamara Braut
Vedran Blažina

Rinološka alergologija



UNIRI

MEDRI Medicinski fakultet
Sveučilišta u Rijeci

Tamara Braut
Vedran Blažina
Rinološka alergologija

Tamara Braut
Vedran Blažina

Rinološka alergologija

UNIRI

MEDRI

Medicinski fakultet
Sveučilišta u Rijeci

Izdavač:

Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet
Katedra za otorinolaringologiju

Za izdavača:

Izv. prof. dr. sc. Goran Hauser, dr. med.

Autor:

izv. prof. Tamara Braut, dr. med.

Koautor:

Vedran Blažina, dr. med.

Recenzenti:

prof. dr. sc. Natalia Kučić, dr. med.
doc. dr. sc. Draško Cikojević, dr. med.

Lektura:

Matea Roščić, prof. hrv. jez.

Grafička priprema:

Bulaja naklada

ISBN 978-953-7957-93-3

Odlukom Povjerenstva za izdavačku djelatnost Sveučilišta u Rijeci KLASA:
602-09/20-01/10 URBROJ: 2170-57-03-21-3 ovo se djelo objavljuje kao izdanje
Sveučilišta u Rijeci.

Sadržaj

1. Značaj alergijskog rinitisa _____	7
2. Kratki anatomski podsjetnik _____	9
3. Alergijski rinitis _____	11
4. Faktori rizika _____	15
5. Alergeni _____	25
6. Klasifikacija i klinička slika alergijskog rinitisa ____	37
7. Dijagnostika alergijskog rinitisa _____	43
8. Terapija alergijskog rinitisa _____	53
9. Posebne forme alergijskog rinitisa _____	69
10. Lokalni alergijski rinitis (LAR) _____	73
11. Neinfektivni nealergijski rinitis (NINAR) ili nealergijski rinitis (NAR) _____	75
12. Zaključak _____	83
13. Abecedni popis kratica _____	85
14. Literatura _____	91
Popis shema _____	105
Popis tablica _____	106
Popis slika _____	107

1. Značaj alergijskog rinitisa

Alergije predstavljaju veliki javnozdravstveni i socioekonomski teret zbog njihova utjecaja na kvalitetu života, gubitka dana na poslu i/ili u školi te medicinskih troškova. Alergijski rinitis, uz astmu i atopijski dermatitis, predstavlja osnovne alergijske bolesti.

Sve više ljudi boluje od alergijskog rinitisa, no, unatoč tome, on je vrlo često klinički neprepoznat ili pogrešno liječen. Simptomi alergijskog rinitisa značajno utječu na svakodnevne aktivnosti (uspjeh u školi i na poslu, bavljenje sportom), ritam i kvalitetu spavanja i odmora, a vrlo su česti i komorbiditeti (rinosinuitis, nosna polipoza, sekretorni otitis, astma, atopijski dermatitis, konjunktivitis i sl.).

Prema podacima Europske akademije za alergologiju i kliničku imunologiju (od eng. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* – EAACI) iz 2015. godine 100 milijuna Europljana pati od alergijskog rinitisa⁽¹⁾. Prema procjenama Svjetske alergološke organizacije (od eng. *World allergy organisation* – WAO) incidencija alergijskog rinitisa kreće se od 10-30% u SAD-u⁽²⁾.

Međunarodna studija astme i alergijskih bolesti u djece (od eng. *International Association of Allergology and Clinical Immunology* – ISAAC) pokazala je da je prevalencija alergijskog rinitisa u djece u Europi 23-30%⁽³⁾, a u Hrvatskoj se prevalencija alergijskog rinitisa u školske djece procjenjuje na 16,9-17,5%⁽⁴⁾.

Alergijski rinitis (AR) može imati i psihološke učinke, ometati socijalne interakcije te stvarati ekonomski teret ne samo za pacijenta, već i za obitelj i društvo u cjelini⁽⁵⁾.

Skoro 50% pacijenata u otorinolaringološkoj (ORL) ambulanti navodi alergijske tegobe kao glavni ili sporedni razlog dolaska. Na probleme uha, nosa i grla otpada velik dio problematike liječnika obiteljske medicine, a pogotovo primarne pedijatrije, zbog čega je važno prepoznati alergiju.

Godine 2001. skupina stručnjaka pod nazivom ARIA (akronim “ARIA” dolazi od “alergijski rinitis i njegov utjecaj na astmu”) razvija i objavljuje globalne smjernice o dijagnostici i liječenju alergijskog rinitisa⁽⁶⁾. ARIA je dokument iz nevladine organizacije Svjetske zdravstvene organizacije (od eng. *World Health Organisation* – WHO), odobren u brojnim znanstvenim društvima, poput Međunarodnog udruženja za alergologiju i kliničku imunologiju (od eng. *International Association of Allergology and Clinical Immunology* – IAACI) i Svjetske alergološke organizacije. ARIA dokument temelji se na konceptu “jedinственog dišnog puta” ili “jedan dišni put, jedna bolest”, zbog neospornih epidemioloških i etiopatogenetskih poveznica

između astme i alergijskog rinitisa. Oni čine “jedinственu bolest” čija je osnova kronični upalni proces dišnih putova, a na toj se pretpostavci treba temeljiti dijagnostička i terapijska strategija⁽⁷⁾.

Rana dijagnostika i adekvatno liječenje AR može poboljšati kvalitetu života i produktivnost, kao i spriječiti njegov razvoj u astmu. Prije nekoliko godina, cilj liječenja AR bio je poboljšati simptome. Danas je cilj blokirati patofiziološke mehanizme koji uzrokuju kroničnu upalu i čine organizam osjetljivijim na infekcije dišnog sustava. Terapijski pristup AR obuhvaća paletu metoda čiji se izbor i kombinacija postižu uzimajući u obzir trenutne smjernice za kliničku praksu, uz individualan pristup svakom pacijentu, ovisno o učestalosti (povremeni ili trajni AR) i intenzitetu simptoma (blagi ili umjereni/teški AR)^(6, 7, 8, 9, 10).

Alergijski rinitis jedno je od najčešćih oboljenja u rinološkoj praksi te edukacija pacijenata o njegovom liječenju i njezi sluznice nosne šupljine ostaje aktualni problem rinologije. Stoga je potrebno informirati pacijente i mlade kolege kako bi mogli pružiti bolesnicima s alergijskim rinitisom najbolju moguću skrb, sukladno ARIA smjernicama.

2. Kratki anatomski podsjetnik

(Prilagođeno i preuzeto iz *Hitna stanja u otorinolaringologiji*, 2. izdanje)

Brojne su funkcije nosa čija je uloga u našem zdravlju često neprepoznata i podcijenjena, a pacijentima i nepoznata.

Nosna šupljina početni je dio respiratornog trakta. Respiracijska funkcija nosa neposredno je povezana sa zaštitnom ulogom i osjetom njuha. Prolazeći kroz nosnu šupljinu, udahnuti zrak čisti se od prašine i mikroorganizama, vlaži i zagrijava te time priprema za ulazak u niže dijelove dišnog puta (grkljan, traheja, bronhi i pluća), ali i prolaz kroz orofarinks i hipofarinks. Ako je nos začepljen te dišemo na grlo, nepripremljen hladan zrak iz okoline može potaknuti razvoj bolesti ždrijela i usne šupljine (razne grlobolje), pa čak i karijesa te češćih problema s donjim dišnim putovima. Kroz nosnu se šupljinu otplavljaju suze te je bitna i za zdravlje oka, a kroz Eustahijevu cijev zrak iz epifarinksa dospijeva u srednje uho te je uredno nazalno disanje bitno i za održavanje ispravnih tlakova u srednjem uhu, a ima ulogu i u fonaciji zbog svoga rezonancijskog svojstva. Stoga je nos, na neki način, središnji dio ove anatomske regije te je zdravlje nosa bitno i za zdravlje sinusa, uha, grla, pluća, pa čak i oka.

Vanjski nos čini nosna piramida koja se sastoji od nosnih kostiju i hrskavica. U nosnoj šupljini valvula čini granicu između vestibuluma (u kojemu se nalazi koža te su stoga u tom području moguće sve kožne bolesti – od furunkula do karcinoma) te prave nosne šupljine u kojoj nalazimo sluznicu s respiratornim epitelom (višeredni cilindrični epitel s trepeticama).

Sluznici pripada vodeća uloga u zaštitnoj funkciji nosa. Izuzetno je bitna dobra pokretljivost cilija jer se njihovim gibanjem pokreće mukus te se udahnute čestice odstranjuju i sprječava se njihovo zadržavanje u nosu te posljedično pokretanje upalnog procesa. Nosna šupljina čini jedinstvenu cjelinu s paranazalnim sinusima koji zajedno predstavljaju pneumatske prostore viscerokranija. Treba naglasiti da se sve paranazalne šupljine ne razvijaju istovremeno. U novorođenčeta nalazimo začetke maksilarnih i etmoidalnih sinusa koji se postepeno razvijaju tijekom djetinjstva. Njihove upale, zbog bliskog kontakta s okolnim strukturama (pogotovo etmoidalnog sinusa s očnom šupljinom) mogu dovesti do komplikacija te ih valja na vrijeme prepoznati i liječiti. Tek kasnije i intenzivnije, nakon 6. godine, razvijaju se frontalni i sfenoidalni sinus. Stoga je nepotrebno zbog frontalne glavobolje ordinirati radiogram sinusa u maloga djeteta koje još nema razvijene frontalne sinuse. U tim je slučajevima uzroke potrebno prvenstveno tražiti u neurološkoj problematici. Unatoč

klasičnoj anatomskoj podjeli sinusa na maksilarne, etmoidalne, frontalne i sfenoidalne, bitnija je funkcionalna podjela sinusa na prednje i stražnje, ovisno o njihovim drenažnim putovima. Naime, prednja grupa sinusa, u koju spadaju maksilarni i frontalni sinus te prednje etmoidalne celule, drenira se između srednje i donje nosne školjke i tipično pacijenti navode curenje sekreta iz nosa. S druge strane, stražnja skupina sinusa, u koju spadaju stražnje etmoidalne celule (odvojene od prednjih bazalnom lamelom srednje školjke) i sfenoidalni sinus, dreniraju se u epifarinks, a osnovna simptomatologija im je postnazalni drip.

Sposobnost kojom osigurava visoki stupanj zagrijavanja i vlaženja zraka što prolazi kroz nosnu šupljinu uvjetovana je složenom arhitektonikom strukture nosnih hodnika i paranazalnih sinusa uz obilnu mrežu krvnih žila s brojnim arteriovenskim anastomozama što čini nos jednim od najprokrvljenijih organa tijela. Vaskularne strukture nosa siromašne su kontraktilnim vlaknima, što favorizira sklonost krvarenjima već i pri manjim ozljedama. Sluznica nosa bogato je vaskularizirana preko vanjske i unutarnje karotide, uz opširan sustav anastomoza.

Poznavanje anatomije i vaskularizacije nosa važno je prilikom zaustavljanja krvarenja. Kod djece i mlađih ljudi najčešća su krvarenja u razini arterijsko-venskih kapilarnih spletova prednje trećine nosnog septuma (tzv. *locus Kiesselbachi*). Kiesselbachova vaskularna točka predstavlja anastomozu tri arterijska sustava – *a. ethmoidalis ant.*, *a. sphenopalatine* i *a. facialis*. Mjesto krvarenja u starijih osoba obično je locirano u većim vaskularnim strukturama dubljih partija nosa.

Nosna šupljina bogato je inervirana adrenergičkim, kolinergičkim i senzornim živcima koji su odgovorni za brojne obrambene reflekse, ali i za kaskadnu reakciju i simptome rinitisa. Zbog anatomskih veza nazalnih vena, preko vene oftalmike i preko pterigoidnog pleksusa s kavernozi sinusom, moguća su širenja upalnih procesa u navedene regije, što ima veliki klinički značaj.

Dospijevanje zraka u olfaktornu zonu omogućuje stimulaciju osjetnih stanica neuroolfaktornog epitela te percepciju mirisa. Time nos osigurava vrlo važnu – iako često zanemarivanu – funkciju njuha. Naime, mirisi nas štite od štetnih i opasnih tvari u našoj okolini (npr. miris plina) te instinktivno tjeraju da se odmaknemo od neugodnih mirisa koji su često toksični. Za olfaktorne neuralne stanice karakteristično je da bipolarni neuron daje dendrite koji izlaze na mukoznu površinu, dok akson vodi u mozak te predstavlja svojevrsni “prozor u mozak” – jedinstveni dio našeg tijela u kojem neuralne stanice čine komunikaciju središnjega živčanog sustava s vanjskim svijetom. Olfaktorni bulbus povezan je s limbičkim sustavom, hipotalamusom te autonomim živčanim sustavom. Mirisi, dakle, imaju značajan utjecaj na naše tijelo i emocije.

3. Alergijski rinitis

Alergijskim rinitisom smatramo simptomatsku upalu nosne sluznice uzrokovanu IgE posredovanom reakcijom izazvanu kontaktom s alergenom koji možemo dokazati.

Patofiziološki razlikujemo ranu i kasnu fazu alergijskog rinitisa.

U ranoj fazi (Shema 1.) dolazi do degranulacije mastocita te oslobađanja histamina i drugih medijatora upale kao što su: kalikrein, vazoaktivni intestinalni peptid (od eng. *Vasoactive intestinal peptide* – VIP), serotonin, heparin itd. Do njihovog djelovanja dolazi već nakon 15 minuta (maksimalno nakon 30 minuta). Histamin i preformirani medijatori povećavaju propusnost krvnih žila, podražuju živčane završetke i žlijezde nosne sluznice, što dovodi do kihanja, svrbeža i rinoreje.

Često alergičare prepoznamo po klasičnom tzv. “alergijskom pozdravu” (od eng. *allergic salute*), tj. s maramicom u ruci pri kihanju te gestom češanja nosa zbog svrbeža (Slike 1. i 2.).

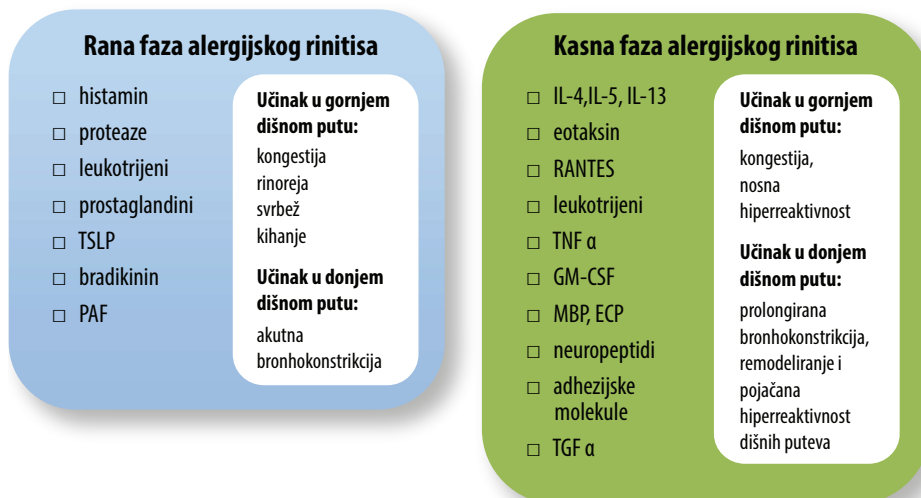


Slika 1. Kihanje s maramicom u ruci



Slika 2. Češanje nosa zbog svrbeža, tzv. alergološki pozdrav

Kasna tzv. stanična faza (Shema 1.) javlja se nakon 6-12 sati. Dolazi do infiltracije sluznice eozinofilima, bazofilima, T-limfocitima i sl. te oslobađanja dodatnih medijatora upale, što naposljetku dovodi do rupture epitela i edema. Stoga se u ovoj fazi pojavljuje nazalna opstrukcija (otežano disanje) kao predominantni simptom stanične faze upale.



Shema 1. Biomarkeri alergijskog rinitisa – rana i kasna faza alergijskog rinitisa

Objašnjenje kratica: **TSLP** (od eng. *Thymic stromal lymphopoietin*) – Limfopoetin strome timusa, **PAF** (od eng. *Platelet Activation Factor*) – Čimbenik aktivacije trombocita, **RANTES** (od eng. *regulated on activation, normal T cell expressed and secreted*), **TNF α** (od eng. *Tumor necrosis factor alpha*) – Faktor nekroze tumora alfa, **GM-CSF** (od eng. *Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) – Faktor stimulacije granulocitno – makrofagnih kolonija, **MBP** (od eng. *Major basic protein*) – Glavni bazični protein, **ECP** (od eng. *Eosinophil cationic protein*) – Eozinfilni kationski protein, **TGF α** (od eng. *Transforming growth factor alpha*) – Transformacijski čimbenik rasta alfa

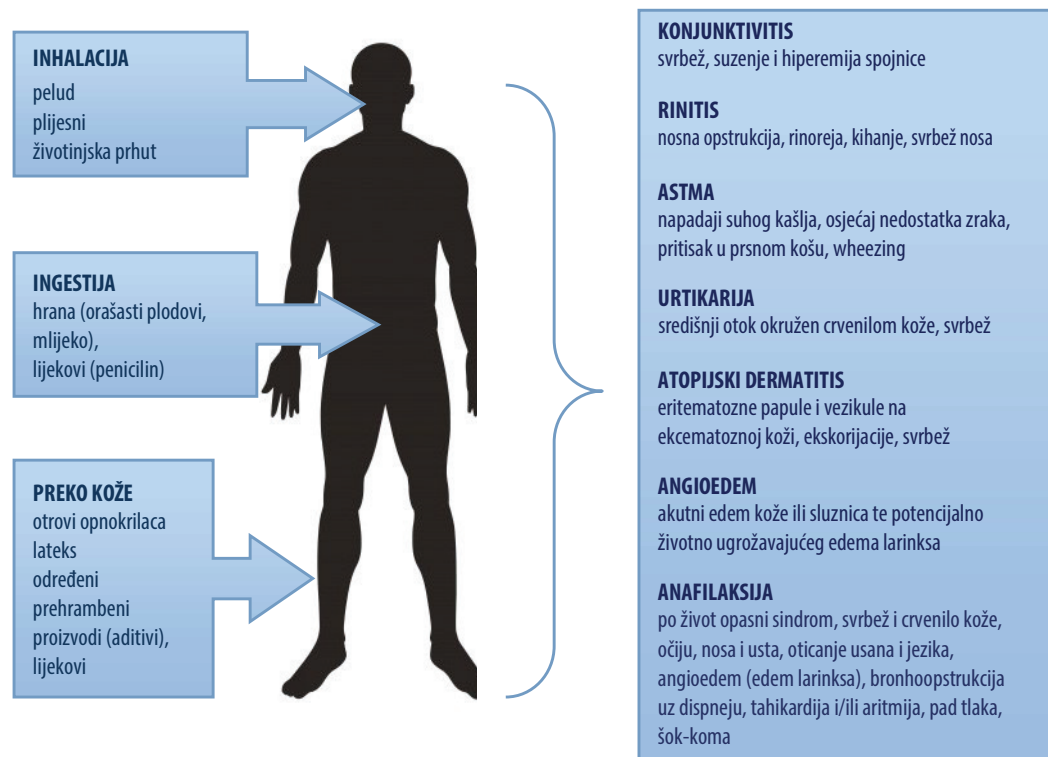
Navedene faze alergijske reakcije važne su za tretman alergijskog rinitisa. Dok na ranu histaminsku fazu djeluju antihistaminici, oni ispoljavaju tek diskretnu učinkovitost na nazalnu opstrukciju i staničnu fazu upale, na koju znatno bolje djeluju protuupalni kortikosteroidni pripravci.

Alergijski rinitis često se javlja u sklopu multimorbiditeta s astmom. Smatra se da bolesnici s alergijskim rinitisom imaju tri puta veći rizik za razvoj astme. Otprilike 25-35% pacijenata s alergijskim rinitisom ima astmu, dok 85% pacijenata s astmom ima alergijski rinitis⁽⁵⁾. Stoga svakom bolesniku s alergijskim rinitisom treba pristupiti multidisciplinirano te ga uputiti i pulmologu, kao što je kod svakog astmatičara u sklopu dobre dijagnostike poželjan rinološki pregled.

Često su, pogotovo kod intermitentnih rinitisa i senzibilizacije na peludi, nosnoj simptomatologiji pridruženi i simptomi konjunktivitisa. Perinealne rinitise u odraslih učestalo prate i kronične upale sinusa te grlobolje, a u pedijatrijske populacije sekretorni otitisi. Stoga, kod čestih otitisa u djece te rinosinitisa i faringitisa odraslih (“grebanja” u grlu) treba posumnjati na alergijsku podlogu tegoba te učiniti alergološku obradu⁽¹¹⁾.

3. Alergijski rinitis

Alergija je sistemska bolest (Slika 3.) koja se može ispoljavati na organskim sustavima putem kojih tijelo dolazi u kontakt s antigenima iz okoline (gastrointestinalni sustav, respiratorni sustav, koža, sluznica oka).



Slika 3. Izbijanje alergije na različitim organima

Na navedenim organima alergija može izbiti istovremeno, ali češće je u različitim fazama života jače izražena i predominantna simptomatologija određenog organa, što se opisuje kao “alergološki hod”.

Obično se kod dojenčadi i male djece (do treće godine života) alergijska reakcija najprije javlja na nutritivne alergene (bjelančevine kravljeg mlijeka, bjelanjak jajeta, soju, žitarice, orašaste plodove) u vidu gastrointestinalnih smetnji (Slika 4.). Ona je često popraćena kožnim promjenama (Slika 5.) u obliku ekcema i drugih dermatoloških smetnji.



Slika 4. Gastrointestinalne smetnje zbog alergije na nutritivne alergene



Slika 5. Ekcematozne promjene kože u alergičnog djeteta

Preosjetljivost na inhalatorne alergene javlja se kasnije – obično iza treće godine života te se u djeteta od četiri i pol do pet godina počinje ispoljavati respiratorna simptomatologija u vidu rinitisa i/ili astme. Ukoliko nije ispravno tretirana, alergija može i progredirati (u vidu proširivanja spektra senzibilizacije pacijenta), a simptomatologija postajati sve teža. Stoga je važno prepoznati alergiju u ranoj fazi te preventivno spriječiti njezin daljnji tijek.

4. Faktori rizika

Zbog visokog porasta incidencije respiratornih alergija u posljednjim desetljećima te u cilju poduzimanja preventivnih mjera kod rizične populacije, veliki trud uložen je u identifikaciju njihovih rizičnih čimbenika. U načelu oni se mogu podijeliti na **genetske i okolišne faktore**. Pošto se genetska predispozicija tijekom stoljeća nije značajnije mijenjala, smatra se da je za eksponencijalan porast alergija odgovoran današnji način života, pogotovo u urbanim sredinama.

Atopija se definira kao nasljedna sklonost imunološkog sustava da na uobičajene antigene okoline reagira pojačanom produkcijom IgE antitijela.

Genetske studije alergijskog rinitisa još su uvijek rijetke, za razliku od detaljnih studija astme i atopijskog dermatitisa.

Iz dostupne literature naslućuje se da su geni vezani uz mitohondrijalne funkcije, B stanice, regulatorne T stanice (T_{reg}) te geni epitelijalne barijere, ključni za razvitak alergijskog rinitisa (geni MRPL4, BCAP, C11orf30, FERDL3), no potrebna su dodatna istraživanja^(12, 13).

Genetika ne može, međutim, objasniti sve veću prevalenciju alergijskog rinitisa, stoga se smatra da su epigenetski mehanizmi uključeni u njegovu patologiju.

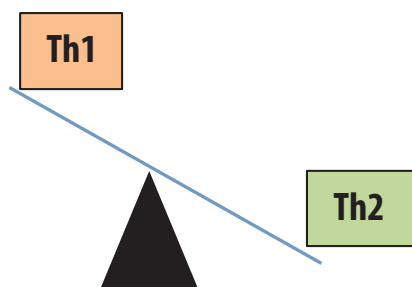
U epigenetske mehanizme spadaju stečene, potencijalno reverzibilne modifikacije koje ne uključuju alteracije primarne DNA sekvencije. Tu se ubrajaju procesi poput DNA metilacije koja inhibira mRNA ekspresiju te modifikacije kromatinske strukture, poput histonskih proteina, koje mogu utjecati na vezivanje transkripcijskih faktora na promotorne regije. Smatra se da metilacija DNA, histonske modifikacije te nekodirajuće RNA doprinose okolišnim utjecajima u etiologiji astme, kao i njenoj fenotipskoj varijabilnosti. Među malobrojnim studijama epigenetike alergijskog rinitisa nađene su razlike između alergičara i nealergičara za promotor CpG PIEZO1⁽¹⁴⁾. Dokazano je da DNA metilacija djeluje na diferencijaciju T stanica. Neke studije dokazale su pozitivne efekte imunoterapije, smanjenjem DNA metilacije Foxp3 promotorske regije T regulatornih stanica na alergičarima prije i poslije alergijske imunoterapije (od eng. *Allergen immunotherapy* – AIT), a istraživanja između alergičara i nealergičara dokazale su različite uzorke DNA metilacije. Stoga bi DNA metilacija mogla biti koristan dijagnostički, ali i prediktivni terapijski marker, kao i jedan od ciljeva za buduće terapijske opcije^(14, 15).

Antropogeni faktori okoliša, poput zagađenja zraka, mogu direktno utjecati na ljudsko zdravlje, ali i na razvitak alergijske senzibilizacije, iako metaanalize nisu dokazale jasnu korelaciju alergijskog rinitisa i zagađenja. Navedeno je vjero-

jatno uzrokovano različitim metodologijama te dužinom istraživanja (kratkoročne i dugoročne studije i sl.)⁽¹⁶⁾. Zasiurno, globalno zatopljenje i promjena klime, uz produžene sezone polinacije, utječu na porast incidencije alergijskog rinitisa, kao što i ozon pojačava alergenost određenih peludi, primjerice breze^(17, 18).

Znatno povećanje alergija u svijetu, veže se uz “zapadnjački” način života karakteriziran urbanizacijom, obiteljima s manje djece, poboljšanjem higijenskog standarda, većim brojem poroda carskim rezom, promjenom načina prehrane te češćom uporabom antibiotika što objašnjavaju tzv. higijenska i ekološka teorija o porastu alergija.

Higijenska teorija objašnjava se disbalansom u stimulaciji limfocita te preusmjerenjem imunološkog odgovora s Th1 na Th2 populaciju limfocita. Naime, nekad su djeca više boravila u prirodi, bila u kontaktu s raznim virusima, životinjama i sl. Danas, sve duži boravak u zatvorenim prostorima, redovito cijepljenje te uporaba antibiotika smanjuju stimulaciju imunološkog sustava u borbi protiv uobičajenih patogena (virusi, bakterije) te dolazi do disbalansa Th1/Th2 odgovora (Slika 6.) u korist Th2 limfocita i njihovih citokina (IL4, IL5, IL13) koji su odgovorni za alergijski odgovor. Stoga se i danas uočava da je kod višečlanih obitelji, seoskih domaćinstava (Slika 7.) te jače izloženosti “svakodnevnim” mikroorganizmima manje alergijskih reakcija u djece.



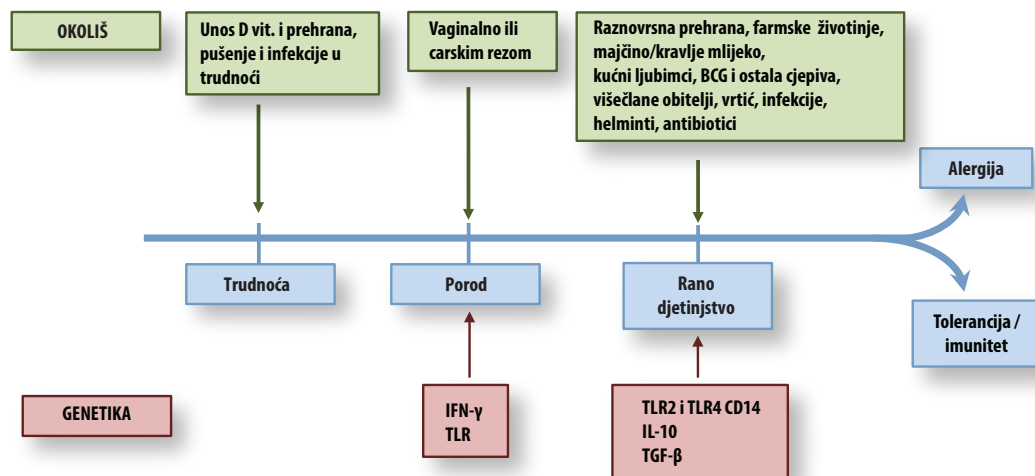
Slika 6. Disbalans Th1/Th2 populacije limfocita u korist Th2 populacije izaziva alergijski rinitis



Slika 7. Kod djece u seoskim domaćinstvima manja je pojavnost alergijskih reakcija zbog ravnomjernije stimulacije imunološkog odgovora

4. Faktori rizika

Brojni faktori tijekom perinatalnog i ranog postnatalnog “prozora”, kao i u ranom djetinjstvu, mogu biti izvorom bolesti koja će se ispoljiti kasnije tijekom života (Shema 2.).

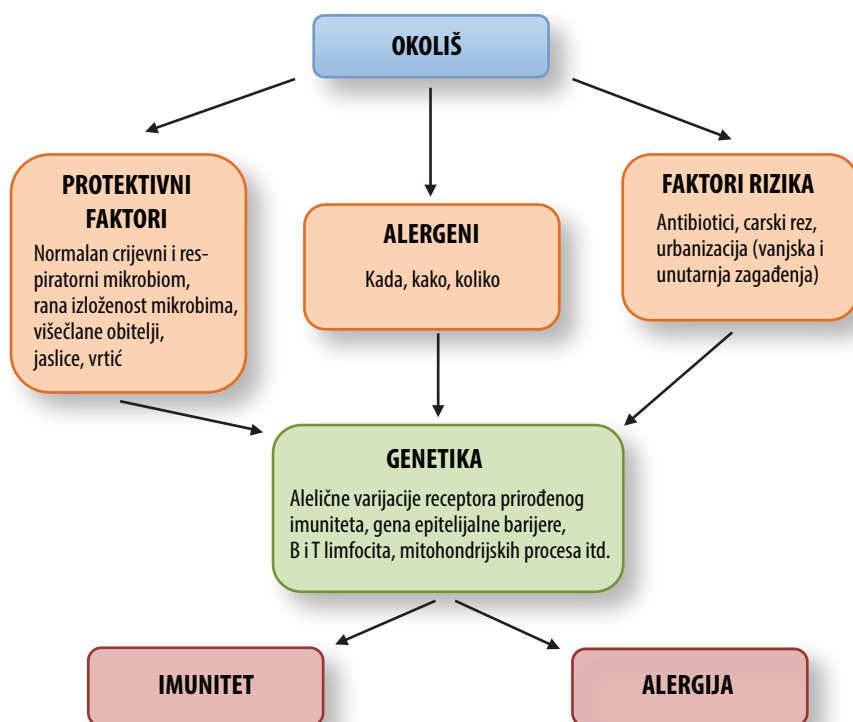


Shema 2. Faktori koji utječu na razvoj imunološkog sustava^(20, 21)

U prilog navedenome govori, u literaturi spominjan, tzv. **efekt farme**. U brojnim zemljama postoje jaki dokazi o protektivnom učinku klasične seoske sredine na razvoj alergijskih bolesti^(24, 25, 26).

Epidemiološke studije dokazale su da izlaganje mikroorganizmima u seoskim domaćinstvima pojačava ekspresiju gena za Toll-u slične receptore (od eng. *Toll-like receptor* – TLR) i njihove signalne kaskade kao i regulatornih citokina poput IL10 i TGF β ^(19, 20, 21). Čak je zapaženo da protektivni utjecaj seoske sredine na incidenciju alergijskih bolesti počinje već tijekom trudnoće. Svakodnevni kontakt trudnica s farmskim životinjama, povećava ekspresiju gena receptora prirođenog imuniteta poput TLR2, TLR4 i CD14, uz porast njihove ekspresije u novorođenčeta, što rezultira protektivnim učinkom za razvoj atopijskog dermatitisa⁽²¹⁾. No za razvoj imuniteta važna je i genska predispozicija pa su tako studije ukazale da konzumacija sirovog mlijeka pojačava ekspresiju gena za receptore CD14 samo ako je prisutan njegov polimorfizam⁽²²⁾. Studije genskih ekspresija, kao i nove tehnologije poput sekvenciranja RNA, svakako će unaprijediti istraživanja na tom polju⁽²³⁾. Izloženost

kravama, slami i konzumacija kravljeg mlijeka povezuje se s manjom incidencijom astme, a stočna hrana i gnojivo s onom atopijskog dermatitisa. Odnos između navedenih stimulusa i prevalencije vrlo je dinamičan te se može brzo mijenjati ovisno o promjeni okoline. Navedeno je zabilježeno u studijama provedenim u Poljskoj objavljenima 2007. i 2014. godine^(25, 26). Naime, ulaskom Poljske u Europsku uniju postalo je neisplativo za seoska domaćinstva držati krave i druge velike domaće životinje, čiji je broj naglo pao za 80%. Posljedično je došlo do izrazitog porasta atopije u seoskoj populaciji (čak više od dvostruko, s 3% na 7,7%), dok je ona ostala ista za istraživanu populaciju u gradskoj sredini (7,1% naspram 7,2%). Također je interesantan podatak da je porast alergijskog rinitisa zabilježen u svim dobnim skupinama. Dramatičan porast prevalencije alergija zabilježen u Poljskoj unutar devet godina, uočen je i u Njemačkoj nakon pada Berlinskog zida, gdje se udvostručila prevalencija atopije unutar tri godine⁽²⁷⁾, što navodi da je vrlo tanka linija između imuniteta i alergije. Kontinuirana izloženost mogla bi biti kritična komponenta protektivnog učinka farme.



Shema 3. Pojednostavljen prikaz složene interakcije genetskih i okolišnih faktora na razvitak alergije

4. Faktori rizika

Ispravna stimulacija od presudne je važnosti za stvaranje imuniteta. Naime, za razvitak našeg imunološkog sustava jako je važno kada, kako i uolikoj mjeri je antigen došao u kontakt s našim tijelom. S jedne strane može doći do razvitka alergije, a s druge strane do stjecanja imuniteta (Shema 2. i Shema 3.). Postepenim uvođenjem određene hrane, kontaktom sa životinjama i sl. stimulira se Th1 populacija limfocita te ne dolazi do disbalansa Th1/Th2 odgovora. Na tom se principu bazira imunomodulacijska terapija hiposenzibilizacije koja mijenja imunološki odgovor tijela te preusmjerava alergijski odgovor u stjecanje imuniteta.

Boravak na svježem zraku te izloženost sunčevoj svjetlosti (što najčešće asocira na ruralne sredine, a obično je manje u gradske populacije), također se u nekim studijama povezuje uz smanjenu incidenciju alergijskih oboljenja. Vitamin D pojačava prirodne antimikrobne mehanizme, djeluje na regulatorne T stanice (T_{reg}), a pospješuje i djelovanje kortikosteroida koji su okosnica simptomatskog tretmana brojnih alergijskih oboljenja^(28, 29).

Ekološka teorija povezuje se s načinom života u zatvorenom prostoru, globalizacijom (Slika 8.), urbanizacijom (Slika 9.) te suživotom velikog broja ljudi na malom prostoru (unutarnje zagađenje – dim cigareta (Slika 10.), neprozračeni klimatizirani prostori (Slika 11.), stagnacija zraka i sl.

Tome se pridružuje i vanjsko zagađenje (ispušni plinovi tvornica i automobila, NO_2 , SO_2 , razni korozivi, mirisi, formaldehid i sl.) koje se često povezuje s tzv. nosnom hiperreaktivnošću. Stoga se smatra da su navedene supstance uključene u etiologiju alergijskog, kao i široke palete nealergijskog rinitisa.

Nosna hiperreaktivnost može biti uzrokovana specifičnim, ali i nespecifičnim podražajima (Shema 4.).



Slika 8. Globalizacija



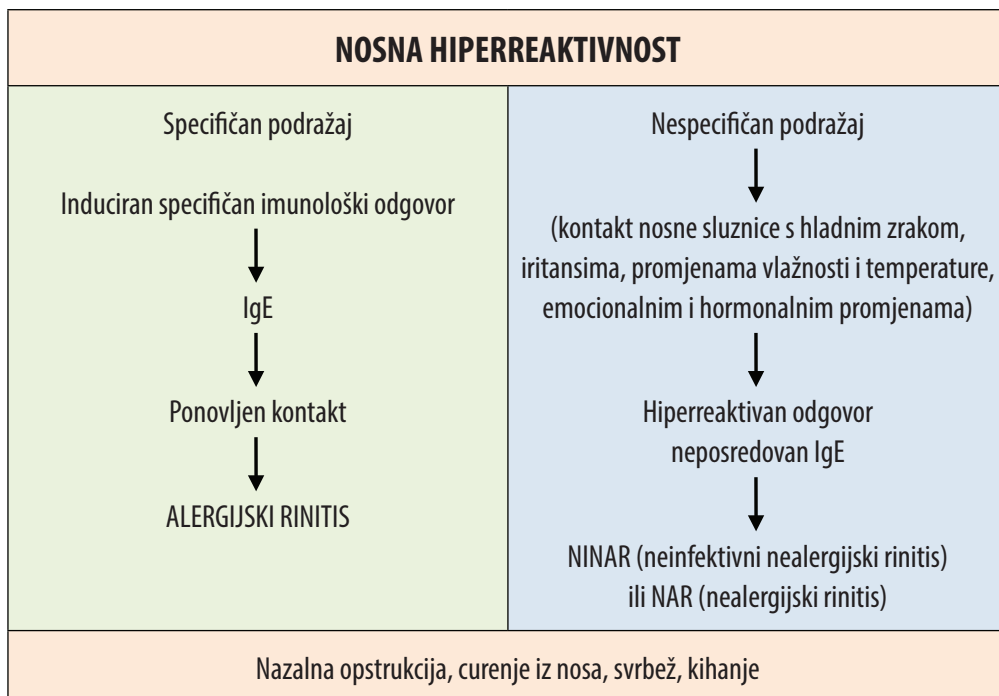
Slika 9. Urbanizacija



Slika 10. Dijete koje puši
Dim cigarete, pušenje majke te pasivno pušenje u zatvorenim prostorima navode se kao uzročnici porasta alergijskih reakcija u djece



Slika 11. Zagušljivi neklimatizirani prostori



Shema 4. Nosna hiperreaktivnost

4. Faktori rizika

Antropogeni efekti zagađivanja zraka, npr. zagađivači nastali zbog intenzivnog prometa poput dizelskih ispušnih plinova i ozona, direktno se vezuju uz pojavnost astme. Iako je njihov učinak na alergijski rinitis dvosmislen, zagađivači pojačavaju ekspresiju alergenijskih proteina i adjuvansa peludi te stoga mogu indirektno utjecati na AR⁽¹⁷⁾.

Iako malobrojne, postoje međutim i studije koje dovode u direktnu vezu dizelske ispušne plinove s ranom senzibilizacijom na inhalatorne alergene i alergijskim rinitisom u četverogodišnje djece⁽³⁰⁾.

Suvremeni način života implicira i promjenu **prehrambenih navika** (Slika 12.), npr. ne jede se samo sezonsko voće i povrće, već i namirnice koje su boravile po skladištima, doputovale iz dalekih krajeva, koje su prskane raznim pesticidima, preparati s konzervansima radi produljenja vijeka trajanja te genetski modificirana hrana.

Također, važnost ima i izloženost stresu koji, putem **neuroimunološkog odgovora**, dodatno pojačava alergijsku kaskadu (Slika 13.).



Slika 12. Košara s voćem
Voće koje je doputovalo iz dalekih krajeva prskano je pesticidima i konzervansima

Slika 13. Stres » Pojačanje alergijskog odgovora » Alergijski rinitis



Histološki gledano, alergijski rinitis, ali i široka paleta tzv. neinfektivnog nealergijskog rinitisa NINAR-a (od eng. *Nonallergic noninfectious rhinitis* – NANIR) danas češće zvanog NAR tj. nealergijski rinitis (od eng. *non-allergic rhinitis*), pokazuju određenu hiperinervaciju, što sugerira uključenost **neuroinflamatornih procesa**. Bogata inervacija nosa adrenergičkim, kolinergičkim i senzornim živcima odgovorna je za niz fizioloških obrambenih refleksa i kaskadnih reakcija, no bilo kakav disbalans ili pretjerane reakcije, dovode do simptoma rinitisa. Dok simpatička vlakna otpuštaju noradrenalin i neuropeptid Y uz posljedičnu vazokonstrukciju i smanjenu nazalnu sekreciju, parasimpatička vlakna otpuštaju acetilkolin i VIP.

Nova saznanja o nosnoj inervaciji dokazala su i postojanje intraepitelnih te perivaskularnih neadrenergičkih nekolinergičkih NANC (od eng. *non-noradrenergic non-cholinergic*) osjetnih vlakana koja otpuštaju neuropeptide: tvar P, neuropeptid povezan s genom za kalcitonin (od eng. *Calcitonin gene-related peptide* – CGRP), neurokinin A i B itd. Uz normalnu prevagu simpatikusa osiguran je balans reakcije nosa koja bi trebala biti primjerena stimulusu. Prevaga parasimpatikusa i senzornih NANC vlakana dovodi do pretjerane vazodilatacije, posljedične nazalne kongestije, pojačane nazalne sekrecije i refleksa kihanja.

Novija istraživanja ukazuju da bi u podlozi alergijskih reakcija mogle biti i interakcije **mikrobiote** i domaćina. Mikrobi koloniziraju naše tijelo po rođenju, a sastav mikrobioma podložan je stalnim promjenama tijekom godina te ovisi o okolišnim utjecajima, stilu života, imunitetu, upalama i slično. Interakcije između domaćina i mikroorganizama igraju ključnu ulogu u stvaranju našega imuniteta kao i razvitku bolesti te je njihova simbioza važna za naše zdravlje. Sluznica nosa je tkivo u kojem međuodnos mikrobioma i domaćina može utjecati na funkciju sluznične barijere te utjecati na odgovor na alergene i iritanse. U karakterističan mikrobiom nosa pripadaju potencijalno patogene bakterije kao *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* i *Moraxella catarrhalis*⁽³¹⁾.

U određenim okolnostima, bakterije koje inače čine dio normalne flore mogu se razbuknati te pokrenuti upalne procese u našem tijelu. Brojni faktori mogu utjecati na nazofaringealnu mikrobiotu poput cijepljenja, virusnih infekcija, izloženosti mikrobima u raznim klimatskim pojasima i sezonama. Primjerice, dokazane su razlike u mikrobioti u ljetnim i zimskim mjesecima u istog pojedinca⁽³²⁾. Kohortne studije u djece do dvije godine dokazale su da dojenje i “zdraviji” roditelji (manje evidentiranih respiratornih i drugih infekcija u obitelji) povoljno utječu na stabilnost mikrobiote i prevalenciju *Moraxellae catarrhalis* i *Corynebacterium species*⁽³³⁾.

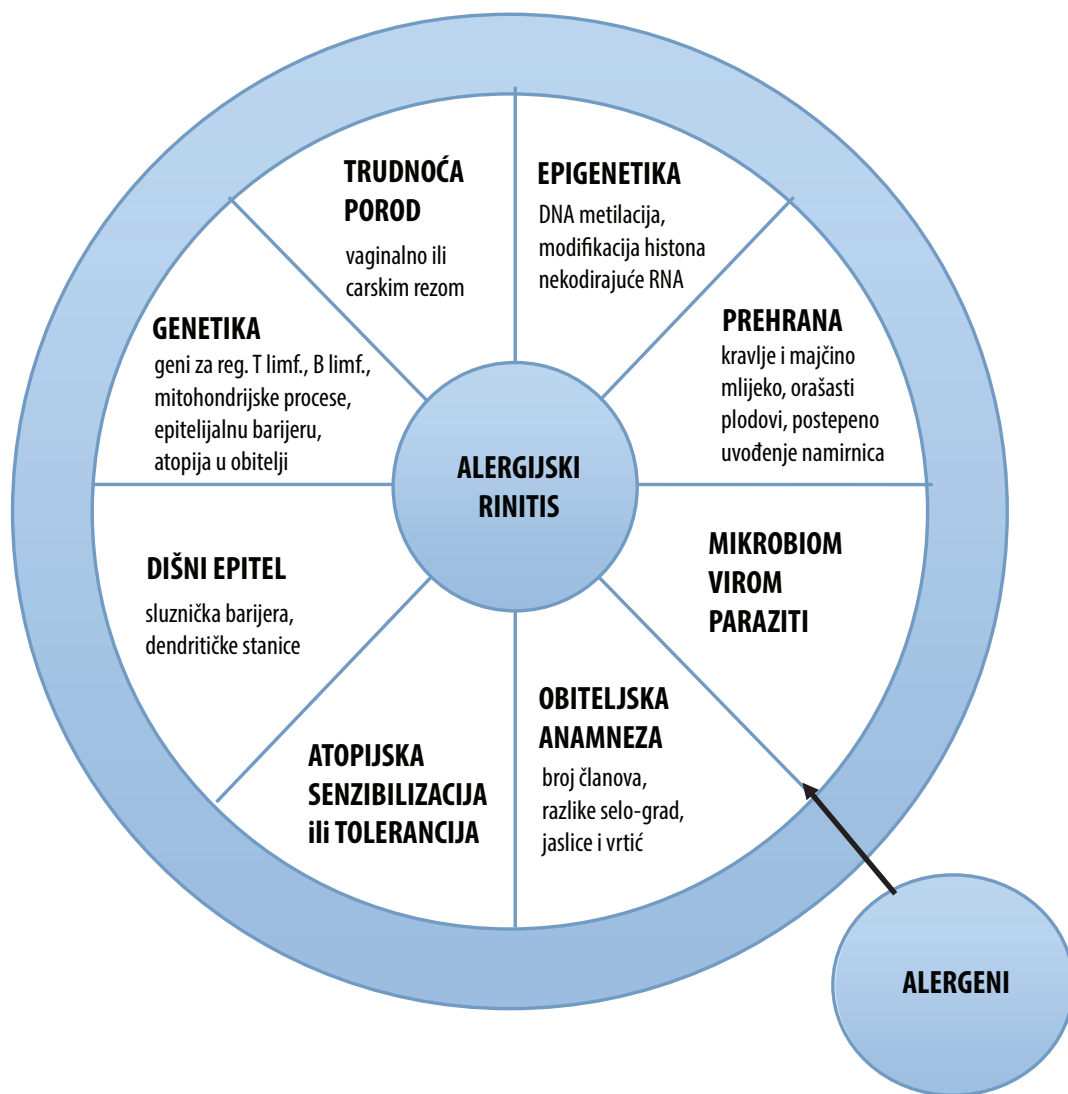
Budući da su **virusne infekcije** gornjih dišnih puteva vrlo česte, pretpostavlja se da i one mogu modulirati alergijski odgovor te se razvitkom genomičnih i transkriptomičnih metoda u zadnje vrijeme počelo istraživati viralne sojeve nosne mukoze.

4. Faktori rizika

Svanes i sur. navode da boravak u vrtićima te višečlane obitelji (što podrazumijeva i češće respiratorne infekcije) smanjuju rizik za pojavu alergijskog rinitisa⁽³⁴⁾. S druge strane, prospektivna kohortna studija Ballemans i sur. nije našla nikakve korelacije između rekurentnih respiratornih infekcija u djetinjstvu i alergijskog rinitisa⁽³⁵⁾. Iako većina istraživanja dokazuje da česte virusne respiratorne infekcije smanjuju rizik za razvitak respiratornih alergija, u određene djece s atopijskom predispozicijom dobiveni su čak oprečni rezultati. Dokazano je da djeca s atopijskim fenotipom imaju smanjenu produkciju virusno induciranog interferona alfa. Tako su npr. Lee i sur. našli da djeca s pozitivnom obiteljskom anamnezom za astmu i atopiju imaju veći rizik od razvitka alergijskog rinitisa kod čestih infekcija parainfluenza virusom te picornavirusom u prvoj godini života⁽³⁶⁾. S obzirom da interferon alfa ima anti-viralne i imunoregulatorne učinke, razlike u prikupljenim podacima upućuju da bi se odgovor na navedene infekcije krio u genetskim razlikama domaćina⁽³⁷⁾. Kod atopijski predisponirane djece, imunoinflamatorni odgovor bio bi predispozicija za razvitak alergijskog rinitisa.

Studije mikrobiote alergičara i nealergičara jasno su dokazale da su alergije vezane uz razlike mikrobioma i prevagu određenih mikroorganizama. Postavlja se pitanje što je uzrok, a što posljedica. Uzrokuju li određene bakterije predispoziciju za alergije ili alergije stvaraju povoljan okoliš za razvitak određenih mikroorganizama? Istraživanja različitih uzroka **disbioze** nosnih mikroorganizama mogla bi biti ključna za bolje razumijevanje alergijskih reakcija kao i za njihovu prevenciju i terapijske opcije.

Zaključno, kao i za druge bolesti vezano uz atopiju, za razvitak alergijskog rinitisa odgovorna je interakcija genetskih i okolišnih faktora (Shema 5.)⁽³⁸⁾. Revidirajući higijensku hipotezu, postaje jasno da je za razvitak imuniteta od presudne važnosti prenatalni period kao i rano djetinjstvo kada dolazi do kolonizacije tijela normalnom mikroflorom, ali i patogenim mikroorganizmima. U genetski predisponiranih pojedinaca navedene interakcije mogu dovesti do disbalansa imuniteta što rezultira razvitkom alergijskih i autoimunih oboljenja koja su u konstantnom porastu. Za bolje razumijevanje alergijskog rinitisa svakako su potrebna daljnja istraživanja o epigenetskim učincima, interakcijama među genima kao i između gena i okoliša.



Shema 5. Složenost interakcije genetskih i okolišnih faktora na razvitak alergijskih oboljenja

5. Alergeni

Alergije su oduvijek bile predmet interesa medicine iako se dugo nije znalo čime su uzrokovane i što pokreće alergijsku reakciju u određenih ljudi. Prvo spominjanje anafilaktičkog šoka kao najtežeg oblika alergijskog odgovora potječe iz doba faraona Menesa (oko 3100. pr. Kr.) za kojeg se misli da je preminuo nakon uboda ose. Naziv "alergija" prvi koristi bečki pedijatar Clemens von Pirquet 1906. godine, a dolazi od grčkih riječi *allos*, što znači druga ili drukčija i od riječi *ergia*, što znači energija⁽³⁹⁾, a po definiciji alergija je neuobičajen i neprimjeren odgovor našeg imunološkog sustava na različite faktore okoliša.

Alergeni su antigeni koje imunološki sustav prepoznaje kao strane što rezultira pokretanjem alergijske reakcije kod preosjetljivih ljudi. Svaki alergen zapravo je mješavina proteina, glikoproteina ili lipoproteina od kojih su mnogi sami po sebi inertni.

Jedan kompletni alergen se tako sastoji od glavnih (*major*) i sporednih (*minor*) alergena. Glavni alergen je onaj koji je najčešće prepoznat te uzrokuje stvaranje IgE antitijela u više od 50% pacijenata (tj. koji senzibilizira velik broj ljudi), dok sporedni alergen uzrokuje IgE odgovor u manje od 50% pacijenata alergičnih na alergijski izvor. Razlikujemo tzv. prirodne alergene koje označavamo prefiksom *n* (npr. nBet v 1) i rekombinantne alergene koje označavamo prefiksom *r* (rBet v 1). Prirodni su se alergeni (od eng. *natural*) prethodno u literaturi često spominjali pod nazivom nativni (od eng. *native*). Navedeni naziv danas se ne koristi kako bi se izbjegla povezanost s nativnom konformacijom proteina⁽⁴⁰⁾.

U nomenklaturi alergena koristimo se nazivljem pri kojem prva tri slova označavaju rod, sljedeće slovo označava vrstu te brojkom koja označava kronologiju otkrića alergena (npr. Fel d 1 je prvootkriveni alergen mačke *Felis domesticus*).

Razvitkom molekularnih tehnologija, krajem 80-ih godina dvadesetog stoljeća počinje razvoj **rekombinantnih alergena** koji se danas koriste u alergološkom testiranju zbog svojih dobro poznatih svojstava, biološke aktivnosti i nekontaminiranosti⁽⁴¹⁾.

5.1. Prirodni inhalatorni alergeni

Inhalatorni alergeni su proteini pretežno biljnog i životinjskog porijekla koji potiču IgE posredovanu alergijsku reakciju u osjetljivih osoba. Osim IgE imunološkog odgovora, brojni alergeni izazivaju imunološke i upalne procese aktivacijom proteolitičkih procesa dovodeći do lize i oštećenja mukoznih slojeva dišnih puteva^(6, 42).

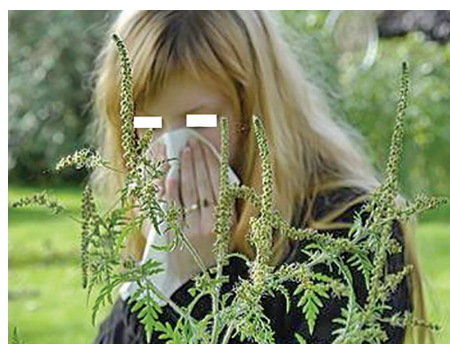
Najčešće se u populaciji pod alergijskim rinitisom podrazumijeva tzv. peludna groznica (od eng. *hay fever*) tj. rinitis koji se javlja u sezoni cvata određenih biljaka, a praćen je tipičnim simptomima (kihanje, curenje nosa i svrbež očiju). Stoga ljudi smatraju najjačim alergenima razne vrste peludi dok zanemaruju perinealne alergene, poput npr. grinja (*Dermatophagoides pteronyssinus*) koje su dominantne kod cjelogodišnjeg alergijskog rinitisa karakteriziranog nosnom opstrukcijom kao glavnim simptomom⁽⁴³⁾. Naime, ljudi često ne prepoznaju otežano disanje kao alergijski simptom te je stoga alergijski rinitis često neprepoznata i neadekvatno liječena bolest.

Ovisno o njihovom utjecaju na trajanje simptoma alergijskog rinitisa, po ARIA klasifikaciji alergene dijelimo na **“intermitente”** i **“perinealne”**, što je ispravnije od prije korištenog izraza “sezonskih” alergena s obzirom da sezone nisu globalno primjenjive. Naime, pelud trava u zonama umjerene klime pokazuje sezonalni karakter polinacije dok je u suptropskoj klimi prisutna cijelu godinu izazivajući perinealne smetnje. Drugi primjer predstavljaju spore gljiva koje, unatoč cjelogodišnjoj prisutnosti, što ih uvrštava u perinealne alergene, mogu izazivati jake egzacerbacije kliničkih simptoma alergije dramatičnim porastom broja spora raznošenih prilikom oluja i jakih atmosferskih promjena.

Peludi su muške spolne stanice biljaka (stabala, trava i korov) te služe njihovom razmnožavanju. Česta je zabluda da su biljke koje oprašuju kukci snažan izvor alergena (Slika 14.) jer one produciraju mali broj peludnih zrnaca te rijetko uzrokuju alergijsku reakciju. Puno su veći problem peludi biljaka koje se oprašuju uz pomoć vjetra, čija se peludna zrnca raznose na velike udaljenosti (Slika 15.). Peludi trava, stabala i korova imaju sezonski karakter cvatnje koji je ovisan o vrsti klime (mediteranska, kontinentalna) i geografskoj širini. Stoga postoje peludni kalendari (Slika



Slika 14. Biljke oprašene kukcima rijetko uzrokuju alergijske reakcije



Slika 15. Reakcija kihanja u djevojke uz ambroziju
Peludi nošene vjetrom znatno su opasnije za razvitak respiratornih alergija.

5. Alergeni

16.) dostupni na internetskim stranicama koji pacijentima omogućuju praćenje sezona cvata, kao i peludni (alergijski) semafori (Slika 17.) koji upozoravaju na koncentraciju peluda u zraku.

PELUDNI KALENDAR GRADA ZAGREBA

Program „Edukacija javnosti o utjecaju aeroalergena na zdravlje s naglaskom na korovnu biljku ambroziju“

Zrak sadrži veliki broj čestica različitog podrijetla, oblika i veličina koje sačinjavaju atmosferski aerosol

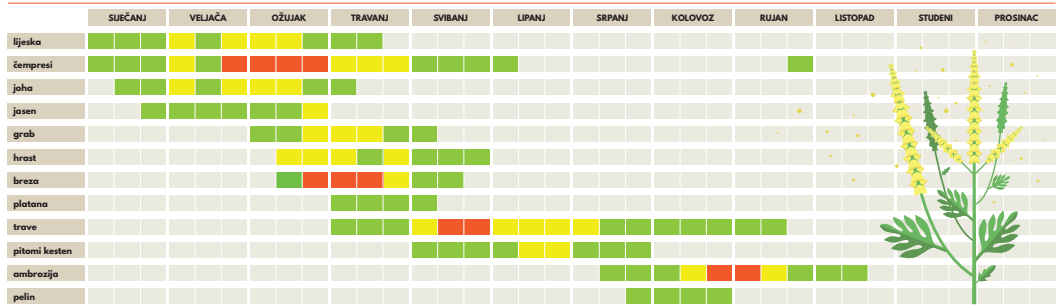
Što je pelud

Pelud je najčiji prirodni alergen. Mikroskopske je veličine (nevidljivi oku), a protječe ga biljke kako bi se mogle razmnožiti. Za nas je važna pelud koja se prenosi putem zraka i koja može uzrokovati alergijske bolesti dišnog sustava. Peludna zrnca su raznih oblika, veličina i laganja. Notena vjetrovom mugi se prenosi na udaljenosti od nekoliko stotina kilometara od same biljke. Alergeni pelud posjeduju manje od stotinu biljaka širom svijeta.

Peludni kalendar

Peludni kalendar predstavlja grafički prikaz peludnog spektra u zraku različitih područja tijekom određenog vremena. Zbog različitosti biljnih vrsta i početka njihovog cvatnje, peludni kalendar se razlikuje za svako biogeografsko područje. Peludni kalendar prikazuje informacije o početku, trajanju i kraju cvatnje/opravljanja pojedine biljne vrste na određenom području.

Alergeni potencijal biljaka i utjecaj na zdravlje

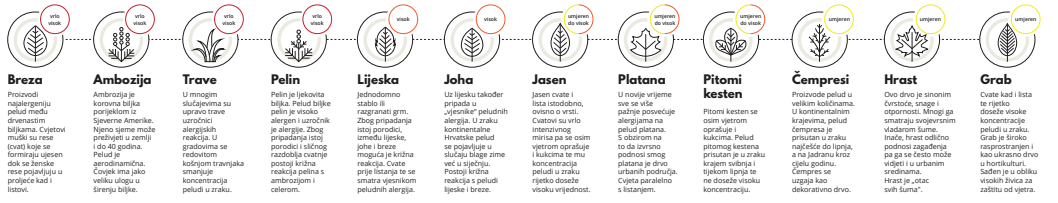


Koncentracija peludi

NISKA samo osjetljive osobe će imati tegobe
UMJERENA većina alergijskih osoba će imati tegobe
VISOKA sve alergijske osobe će imati tegobe

Uključimo se svi u akciju "Zagreb bez ambrozije!"

Akcije uklanjanja ambrozije treba organizirati i provoditi prije cvatnje. Ukoliko uklanjamo biljku u vrijeme cvatnje, trešnjom biljke pomažemo znatno smanjenje i oslobađanje peludi u zrak.



Kriterij za ocjenu razine peluda u zraku

Razna peludi	Koncentracija peludi u zraku (broj zrnaca/m ³ zraka)		
	Drveće	Trave	Korovi
Niska	1-15	1-5	1-10
Umjeren	16-90	6-20	11-50
Visoka	91-1500	21-200	51-500
Vrlo visoka	više od 1500	više od 200	više od 500

Sve informacije dostupne su na www.stampar.hr

Kalendar izraden prema ograničenim 10 godišnjim rezultatima NASTAVNOM ZAVODU ZA JAVNO ZDRAVSTVO "DR. ANDRIJA ŠTAMPAR".

NASTAVNI ZAVOD ZA
JAVNO ZDRAVSTVO
DR. ANDRIJA ŠTAMPAR
Štovišnja ulaznica 200/2002

Provoditelj Program: Nastavni zavod za javno zdravstvo "Dr. Andrija Štampar", Mirogajska c. 16, 10000 Zagreb

Logo of the Institute for Public Health "Dr. Andrija Štampar"

Program sufinancira: Gradski ured za zdravstvo, Grad Zagreb

Slika 16. Peludni kalendar za grad Zagreb

Razina peluda	Koncentracija peluda (broj zrnaca/m ³ zraka)		
	Drveće	Trave	Korovi
Niska	1 do 15	1 do 5	1 do 10
Umjeren	16 do 90	6 do 20	11 do 50
Visoka	91 do 1500	21 do 200	51 do 500
Vrlo visoka	više od 1500	više od 200	više od 500

Slika 17. Peludni semafor

U Hrvatskoj, peludi stabala (maslina, bor, breza, brijest, topola itd.) imaju najranije i obično najkraće oprašivanje u rano proljeće (kroz nekoliko tjedana). Slijedi oprašivanje trava u kasno proljeće i ljeto kada određene visoke koncentracije peludi počinju ispoljavati i korovi (ambrozija). Korovi svoja peludna zrnca ispuštaju tijekom jeseni, obično do prvih mrazova. Ovisno o veličini zrnca (teža pelud manje se raspršuje), određene se vrste peludi mogu prenositi na velike udaljenosti u kratkom vremenskom periodu. Na primjer, oslobađanje peludi trava može se pojačati i do 20 puta tijekom naglih promjena atmosferskog tlaka (prilikom oluja).

Obično među populacijom postoji čak pretjerani strah od peludi, dok se zanemaruju cjelogodišnji ili **perinealni alergeni** te pacijent odgovara na pitanje o pozitivnosti alergo-testa “da je samo malo pozitivan na grinje i gljive”.

Među najčešće perinealne alergene ubrajamo **grinje kućne prašine** (*Dermatophagoides pteronyssinus* i *Dermatophagoides farinae*). Od raznih alergena izoliranih u kućnoj prašini, najjača alergena svojstva imaju grinje (Slika 18.). Iako smo stalno izloženi grinjama, simptomi su jači u proljeće i najesen zbog njihovog ciklusa razmnožavanja.



Slika 18. Grinje

Dvije su osnovne grinje kućne prašine iz roda *Dermatophagoides* (od lat. “koji jede kožu” ili od eng. *skin eater*) koje uzrokuju alergijske reakcije, europska i američka kućna grinja *Dermatophagoides pteronyssinus* i *Dermatophagoides farinae*, koje unatoč nazivu, nisu ograničene na navedene kontinente, nego rasprostranjene po cijelom svijetu⁽⁴⁴⁾. U tropskim krajevima predominantna grinja prašine je *Blomia tropicalis*. Glavni alergen *Dermatophagoides pteronyssinus* je Der p1, cisteinska proteaza, digestivni enzim nađen u izmetu grinje. Razmnožavanju grinja pogoduju vlažni pro-

5. Alergeni

stori i toplina (idealna temperatura 25°C, vlaga 85%) te ne opstaju na velikim nadmorskim visinama iznad 1500 metara, stoga ne čudi da alergičarima na grinje godi boravak u planinama i skijanje. Hrane se, kako i sam naziv kaže, našim odumrlim stanicama kože stoga ih se najviše nalazi u posteljini (u jednom jastuku se može naći i do 2 milijuna grinja u 1 g prašine), no ima ih i po platnenom i tapeciranom namještaju (foteljama, kaučima), tepisima, tepisonima i sl. Jedna grinja u svom životnom ciklusu može proizvesti i preko 2000 alergenskih čestica. Stoga se, unatoč prevenciji (filtri, usisavači, hipoalergijski madraci i sl.), provjetravanju i čišćenju doma, grinje ne mogu u potpunosti eradicirati, no opsežne mjere suzbijanja grinja u spavaćim sobama i kućanstvima, mogu biti od koristi u smanjenju simptoma perinellanog rinitisa⁽⁴⁵⁾.

Još jedan snažan, a zanemaren, alergen jesu **plijesni**, ubikvitarni organizmi koji služe za degradaciju. Najčešći uzročnici alergija spadaju u vrste *Alternaria*, *Aspergillus*, *Helminthosporium*, *Cladosporium* i *Penicillium*. Njihove sitne spore (veličine 3-10 mikrona) vjetar raznosi na velike udaljenosti. Zbog svoje veličine, spore dospjevaju do donjih dišnih putova te mogu uzrokovati pulmonalne smetnje. Za plijesni je (npr. *Aspergillus*) specifično da, osim alergijske reakcije, mogu izazvati opsežnu bolest otpuštajući iritirajuće organske supstance koje izazivaju upalne reakcije dišnih puteva⁽⁴⁶⁾. Često je otežano povezati alergijsku reakciju s plijesnima te se ona obično ne dijagnosticira zbog loše uzete anamneze (npr. smatra se da je osoba alergična na papigu, dok je pravi izvor alergena plijesan u njenom izmetu u krletci; osoba navodi alergiju na travu, dok se prilikom košenja dižu spore plijesni koje su pravi uzrok respiratornih tegoba i sl.). Razmnožavanju plijesni pogoduju vlažni i tamni prostori poput zemlje u kućnim biljkama, otirača u kadama, kutovi hladnjaka, suhog lišća, vlažnog tla, ostataka hrane i sl.

Inhalatorne alergijske reakcije vežu se i s gljivičnim dermatofitima poput *Trichophyton spp.*, *Candida albicans* i *Epidermophyton spp.*

Osim grinja i plijesni, brojne se dodatne alergene i nealergene supstance u kućanstvu povezuju uz respiratorne alergije i oboljenja dišnih puteva.

Kondenzacija na prozorima u zimskim mjesecima indikator je loše ventilacije i visokog postotka vlage te se povezuje s alergijskim rinitisom u studijama provedenima u Kini i Švedskoj. Kao glavni uzroci provokacije alergijskih tegoba u takvoj sredini, navode se, uz plijesni, razni hlapljivi organski spojevi (aldehidi i sl.), mikrotoksini, endotoksini, bakterije itd.^(47, 48). Dobra ventilacija važna je u redukciji ekspozicije navedenim supstancama te smanjenju vlage i plijesni u stanu⁽⁴⁹⁾.

Kemijske emisije novouređenih stanova (dobro poznati izvor prethodno spomenutih aldehida te ketona), također mogu biti uzrokom alergijskog i nealergijskog rinitisa⁽⁵⁰⁾. Tu spadaju emisije adheziva, tepiha, linoleuma, novog namještaja, boja i lakova, tekstila i sl. Uz navedeno, tu se ubrajaju i svakodnevni predmeti osobne

higijene, kao i sredstva za čišćenje stanova i ureda te uredska oprema (poput printera i sl.), o kojima ne razmišljamo prilikom njihove svakodnevne uporabe. Osim alergijskih reakcija, više koncentracije nekih od ovih supstanci, mogu izazivati i iritaciju dišnih putova, a osim respiratorne simptomatologije, i nespecifične simptome poput umora i poteškoća u koncentraciji. Produkti nepotpunog izgaranja određenih loživih ulja i goriva (koja se pogotovo koriste u nerazvijenim zemljama za kuhanje, ali i za zagrijavanje), uz slabiju ventilaciju, rezultiraju opetovanim višim emisijama štetnih supstanci, koja se povezuju uz povećanje respiratornih infekcija, kroničnih respiratornih oboljenja, ali i malignih bolesti u djece koja su njima izložena⁽⁵¹⁾.

Tako policiklični aromatski ugljikovodici, nastali nepotpunim izgaranjem prilikom grijanja, mogu utjecati na imunološki sustav novorođenčeta, a neke studije dokazuju da visoko unutarnje zagađenje već tijekom trudnoće može alterirati produkciju T-stanica u ploda^(30, 52).

Kućanstvo dakle predstavlja kompleksnu sredinu te sadrži brojne alergene i nealergene supstance koje mogu utjecati na razvitak AR. Korištenje niskoemisijskih građevinskih materijala i potrošačkih proizvoda, redukcija pušenja i drugih unutarnjih izvora izgaranja te redovito čišćenje, preventivne su mjere respiratornih alergija. Pri konstrukciji i održavanju stanova potrebno je osigurati dobru ventilaciju, uz suzbijanje vlage, mikroorganizama i plijesni u stanu.

Među **insektima i člankonošcima**, osim alergijskih reakcija na ubode opnokrilaca, žohar (*Blatta spp.*), često prisutan u pučkim kuhinjama i đaćkim domovima, svojim jakim antigenim svojstvima, također može biti uzrokom jakih respiratornih alergija (Slika 19.).

Kućni ljubimci (mačka, pas), domaće životinje (stoka) te eksperimentalne životinje također sadrže jake alergene (Slika 20.).



Slika 19. Žohar



Slika 20. Djevojčica s mačkom
– potencijalni izvor alergena

5. Alergeni

Tijekom posljednjih desetljeća, identificirani su i okarakterizirani brojni **životinjski alergeni**. Do danas je 35 alergena sisavaca na popisu alergenske baze podataka, prema međunarodnoj nomenklaturi alergena, koju ažurira Međunarodni savez imunoloških društava (od eng. *International Union of Immunological Societies* – IUIS)⁽⁵³⁾.

Glavni **alergeni sisavaca** mogu se svrstati u četiri proteinske obitelji: lipokaline, sekretoglobine, kalikreine te laterine⁽⁵⁴⁾.

Lipokalini (npr. alergen mačke Fel d1, psa Can f1, Equ c1 u konja, Mus m1 u miševa) odgovorni su za preko 50% respiratornih alergija na sisavce. Proizvedeni su uglavnom u jetri i sekretornim žlijezdama te se nalaze na koži, u tjelesnim tekućinama poput urina, sline, znoja te produktima žlijezda lojnica. U sekretoglobine spadaju dva jaka alergena, Fel d1 mačke (najbolje proučen animalni alergen) te Ory c3 kunića, koji se nalaze u sebacealnim, analnim i salivarnim žlijezdama te na koži i krznu životinja. U kalikreine spada važan alergen psa, Can f5 izoliran iz urina mužjaka, stoga ne čudi njegova proširenost i ubikvitarnost s obzirom na poznato "obilježavanje" terena u pasa.

Još jedna velika obitelj animalnih proteina su **serumski albumini**, koji se, osim u krvi, nalaze u peruti, mlijeku i drugim lučevinama životinja, a smatraju se minornim alergenima jer uzrokuju senzibilizaciju u otprilike 30% pacijenta alergičnih na krznene sisavce. Oni, međutim, mogu uzrokovati unakrsne reakcije na životinjsku perut zbog visokog postotka identičnih sekvencija (72-82%)⁽⁵⁵⁾.

Alergeni sisavaca pretežno se, dakle, nalaze na koži, u slini i urinu životinja. Prijemčivi su za krzno te se raspršuju u okolinu prilikom otpadanja dlaka i prhuti sa životinja te lučenja tjelesnih tekućina. Uz navedeno, zbog svoje postojanosti oni dugo ostaju u zraku u česticama prašine. Navedeni alergeni vrlo su rezistentni, stoga se često maksimalne mjere eliminacije pokazuju nedjelotvornima. Primjerice, dokazano je da životinjski antigeni mjesecima ostaju u prostoriji nakon odlaska kućnog ljubimca. Zbog svojih aerodinamskih osobina, vežu se na ljudsku odjeću i kosu te se mogu prenijeti na mjesta gdje kućni ljubimac nije boravio. U zatvorenim sredinama, navedeni se alergeni nakupljaju po raznom tekstilu poput tepiha, tapeciranog namještaja i madraca. Stoga, iako su znatno veće koncentracije nađene u kućama koje imaju kućne ljubimce, nalazimo ih i u javnim prostorima poput škola, vrtića, banaka, trgovačkih centara, poslovnih zgrada i ureda te u sredstvima javnog transporta (autobusi, tramvaji, podzemne željeznice, avioni i sl.).

Zbog njihove ubikvitarnosti, unatoč provođenju mjera eliminacije u kućanstvima, ne možemo utjecati na neminovan doticaj i kontakt s navedenim alergenima izvan domova (npr. tapecirana sjedala u javnim prostorima predstavljaju konstantan rezervoar kontaminacije). Anamnestički podatci ovdje su također otežani jer npr. prilikom ispitivanja, roditelj navodi da u kući nemaju mačku ili psa, no ne zna da je

dijete možda na putu do vrtića ili škole pogladilo susjedovu životinju, ili u školskoj klupi sjedilo uz dijete koje ima kućnog ljubimca na čijoj se odjeći nalaze npr. mačji ili pseći antigeni. Na taj je način dijete, bez znanja roditelja, došlo u kontakt s alergenom i posljedično razvilo alergijsku reakciju. Studije su pokazale da je dječja odjeća najveći rezervoar životinjskih alergena. Vrlo visoke koncentracije Fel d1 i Can f1 nađene su na prašini prikupljenoj s odjeće djece koja imaju kućnog ljubimca. Nađene su i varijacije u količini alergena prikupljenih iz prašine s podova vrtića u sezonama, s višim koncentracijama u jesensko-zimskom periodu u odnosu na ljetne mjesece. Navedene se razlike dijelom mogu objasniti različitom odjećom, s obzirom da vuneni puloveri i jakne sadrže više alergena od pamučnih ljetnih majica^(56, 57, 58, 59, 60, 61, 62).

Prevalencija senzibilizacije na životinjske alergene ovisi o kulturalnim razlikama, klimatskim i okolišnim faktorima te postotku populacije koja ima kućne ljubimce te je vrlo varijabilna u odnosu na različita geografska područja.

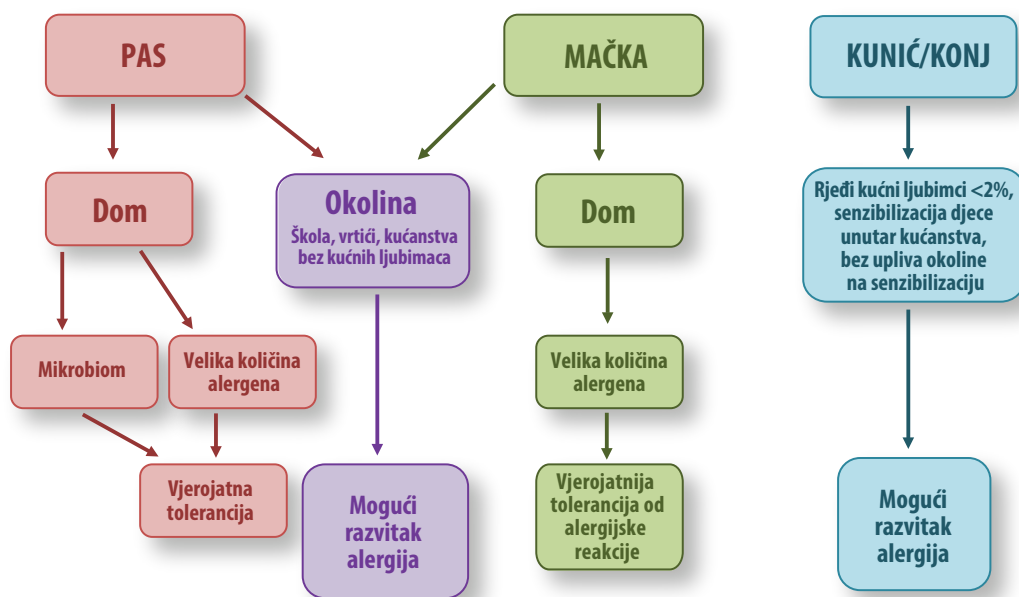
Stoga se i istraživanja razlikuju u rezultatima o ekspoziciji životinjskim alergenima i incidenciji alergija. Naime, neke studije ukazuju na pozitivnu korelaciju izlaganja alergenima i pojavnosti alergija, dok su druge čak pokazale da jača ekspozicija alergenima u djetinjstvu može imati protektivni učinak na stvaranje IgE odgovora. Mogući razlog navedenih kontradiktornih rezultata vjerojatno je u tome što većina studija uzima u obzir izlaganje alergenu u određenoj sredini (najčešće kod kuće), dok se ne uzimaju u obzir ekspozicije životinjskim alergenima u okolini koje znatno mogu pridonijeti ukupnoj izloženosti navedenim alergenima te bi se trebale uzeti u obzir pri epidemiološkim studijama⁽⁶³⁾. Pošto je uviđeno da brojna djeca koja nemaju mačke, razvijaju senzibilizaciju na njene alergene, važno je uzeti u obzir količinu alergena mačke prisutnih u prostorijama vrtića i školskim učionicama (Shema 6.). U prilog navedenom je, primjerice, studija provedena u školama u Stockholmu⁽⁶⁴⁾, koja ukazuje da je količina alergena mačke u učionici ovisna o broju djece u razredu koja imaju mačku u kućanstvu. Navedeno potvrđuju i studije provedene u Africi i Južnoj Americi, gdje znatno manje ljudi ima mačke kao kućne ljubimce te gdje se kućni ljubimci obično drže izvan kućanstva. Široka paleta studija dokazuje da u zajednici u kojoj 20% do 40% obitelji ima mačku, djeca koja je nemaju, jednako su, ako ne i više, sklona senzibilizaciji na mačje alergene te 60% do 80% alergične djece nemaju kućnog ljubimca. Očita implikacija je da količina alergena mačke u domovima koji nemaju mačku ovisi o broju domova u zajednici koji imaju mačku kao kućnog ljubimca. Dakle, prisutnost kućnih ljubimaca u zajednici može biti glavni rizični faktor za senzibilizaciju te djeca, koja su jače izložena od ranog djetinjstva (tj. imaju mačku kao kućnog ljubimca), pokazuju čak manji razvitak senzibilizacije i toleranciju na alergene mačke u nekim istraživanjima.

5. Alergeni

Nađene su i razlike između imuniteta djece koja imaju mačke ili pse kao kućne ljubimce, a objašnjavaju se složenijim utjecajem psa na imunitet jer, osim alergena, u kućanstvo unosi i brojne bakterije (psi često jedu i valjaju se u izmetu) te djeluje na mikrobiom^(64, 65, 66, 67).

Nasuprot tome, posjedovanje ljubimca koji je rijedak u zajednici (< 2%) vjerojatno neće senzibilizirati djecu izvan domova koji ih posjeduju (npr. kunić) te djeca koja s njim odrastaju imaju najveći rizik za razvoj alergija na njegove alergene⁽⁶⁸⁾.

Navedeno upućuje na složenost **interakcija imuniteta i izloženosti animalnim alergenima**, kao što je kompleksan i odnos **kliničke relevantnosti pozitivnog kožnog testa** ubodom (od eng. *skin-prick test* – SPT) na životinjske alergene.



Shema 6. Učinak količine alergena na razvoj senzibilizacije

- ❑ Tolerancija na animalne alergene može se ispoljiti odsustvom IgE produkcije ili progresivnim smanjenjem simptoma uz produljenu konstantnu ekspoziciju
- ❑ Prevalencija posjedovanja čestih kućnih ljubimaca u zajednici (pogotovo mačke), utječe na količinu njihovih alergena i u javnim prostorima poput vrtića i škola, ali i u domovima bez kućnog ljubimca (unos iz okoline)
- ❑ Utjecaj psa na domaćinstvo složeniji je od mačke jer, osim što su izvori alergena, unose široku paletu bakterija u domove

U ostale inhalatorne alergene spada široka paleta bioloških i umjetnih supstanci poput perja, ostataka insekata (ticala, noge) te lateksa i sl. Kliničku bolest uzrokovanu inhalatornim alergenima znatno mogu **pogoršati**, kao što je navedeno, **visoke koncentracije ozona i zagađivača poput dima i naftnih prerađevina u vidu ispušnih plinova**.

Dodatan dijagnostički problem predstavlja **unakrsna reaktivnost** koja korelira s postotkom **strukturne homologije raznih alergena**. To je pogotovo izraženo kod peludi raznih vrsta trava, za razliku od glavnih alergena korova koji ne pokazuju visok stupanj unakrsne reaktivnosti. Unakrsna reaktivnost izvan generoloških obitelji uzrokovana je tzv. **panalergenima**. Za peludi to su najčešće **profilini** i unakrsno reaktivne komponente ugljikohidrata (od eng. *cross-reactive carbohydrate determinants* – **CCD**), za člankonošce **tropomiozin**, a za alergene sisavaca **albumini**. Posebnu vrstu unakrsne reaktivnosti predstavlja tzv. **oralni alergijski sindrom** (od eng. *oral allergy syndrome* – **OAS**). Karakteriziran je unakrsnom IgE reakcijom između određenih peludi i hrane, zbog sličnosti određenih epitopa u njihovim alergenima. Najčešće se odgovornima za navedeni sindrom smatraju profilini i lipidni transportni proteini (od eng. *lipid transfer protein* – **LTP**). Profilini peludi breze često reagiraju s hranom porodice *Rosaceae* (jabuka, breskva, marelica, trešnja i sl.). Osim profilina za unakrsnu reakciju breze i jabuke odgovorna je i određena homolognost između proteina Bev 1 s Mal d1 jabuke. Naime Bev 1, jedan od glavnih alergena peludi breze, ima homolognosti s proteinom Mal d1, glavnim alergenom proteina jabuke. Klinička slika navedene unakrsne reaktivnosti, očituje se obično blagim oralnim simptomima poput pruritusa i edema nakon ingestije svježeg voća ili povrća, s obzirom da je većina epitopa odgovornih za unakrsnu reaktivnost termolabilna. Stoga pacijenti u anamnezi navode da se simptomi javljaju konzumacijom sirovog voća i povrća dok nemaju problema konzumacijom namirnica u kuhanom ili smrznutom obliku. Edem može biti i jači, zahvaćajući usne, lice i sl. (angioedem). Sistemske reakcije neuobičajene su, a ovise o specifičnim epitopima te se češće javljaju kod onih otpornih na temperaturu. Nađene su i razlike u prevalenciji vezane uz geografska područja, npr. u sjevernoj Europi je najčešći *trigger* OAS-a križana reakcija peludi breze s raznim voćem i povrćem, dok se u južnoj Europi češće spominje unakrsna reaktivnost peludi trava i voća poput marelica, breskvi, jabuka i sl. Dijagnostika je bazirana na tipičnoj simptomatologiji oticanja usna i jezika nakon ingestije svježeg voća i povrća, a potvrđuje se dokazivanjem IgE antitijela *in vivo* ili *in vitro* testovima (vidjeti poglavlje o dijagnostici). SPT s ekstraktima svježeg voća i povrća pouzdaniji je od komercijalnih ekstrakata koji su obično termolabilni i lako uništivi kuhanjem^(69, 70).

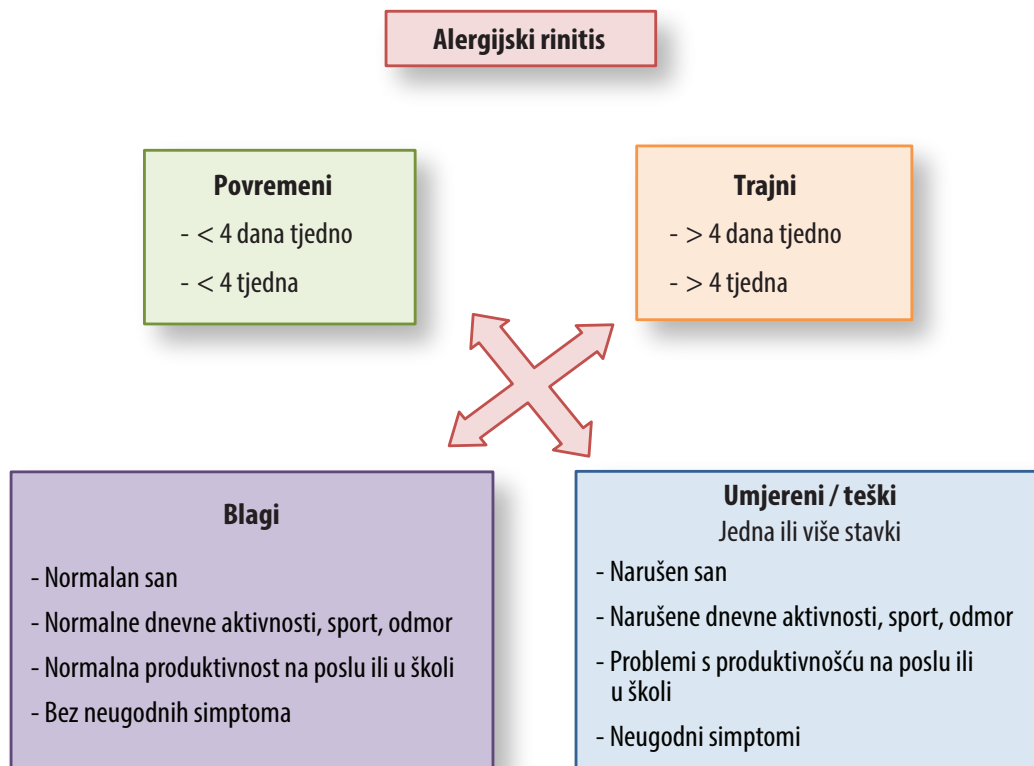
5. Alergeni

Molekularna alergologija danas omogućuje razlikovanje **primarne od unakrsne reaktivnosti** tzv. dijagnostikom komponenti (od eng. *component-resolved diagnosis* – CRD) koja je puno pridonijela pojašnjavaњу ovog sindroma (vidjeti poglavlje o dijagnostici). Najbolji je tretman izbjegavanje hrane koja izaziva reakciju, a uloga imunoterapije još je uvijek upitna za ovaj entitet.

6. Klasifikacija i klinička slika alergijskog rinitisa

Osnova klasifikacije (Shema 7.) alergijskog rinitisa temelji se na ARIA smjericama iz 2001. godine, na osnovu kojih se alergijski rinitis dijeli prema:

1. trajanju simptoma na povremeni (**intermitentni**) i trajni (**perzistentni**)
2. ozbiljnosti simptoma i utjecaju na kvalitetu života na **blagi** te **umjereni/teški** oblik bolesti.



Shema 7. Klasifikacija alergijskog rinitisa
Modificirano prema ARIA smjericama^(6, 7, 8, 9, 10)

U literaturi se još uvijek, umjesto intermitentnog, navodi naziv sezonski alergijski rinitis (od eng. *Seasonal allergic rhinitis* – SAR), a umjesto perzistentnog izraz perinealni, tj. cjelogodišnji alergijski rinitis (od eng. *Perennial allergic rhinitis* – PAR).

Budući da sezone u određenim geografskim područjima nisu iste, pojam sezonskog rinitisa nije globalno primjenjiv te se po novim ARIA klasifikacijama uvodi, umjesto sezonskog, ispravniji pojam intermitentnog alergijskog rinitisa.

Intermitentni alergijski rinitis obično je izazvan sezonskom cvatnjom peludi, a trajni tzv. kućnim alergenima (grinje, plijesni, žohari, kućni ljubimci i sl.). U intermitentnom rinitisu često dominiraju simptomi rane histaminske faze alergijske reakcije (kihanje, svrbež nosa, vodenasta sekrecija), a manje je izražena začepjenost nosa, tipična za staničnu infiltraciju. Često su pridruženi očni simptomi (rinokonjunktivitis) koji dodatno utječu na kvalitetu života.

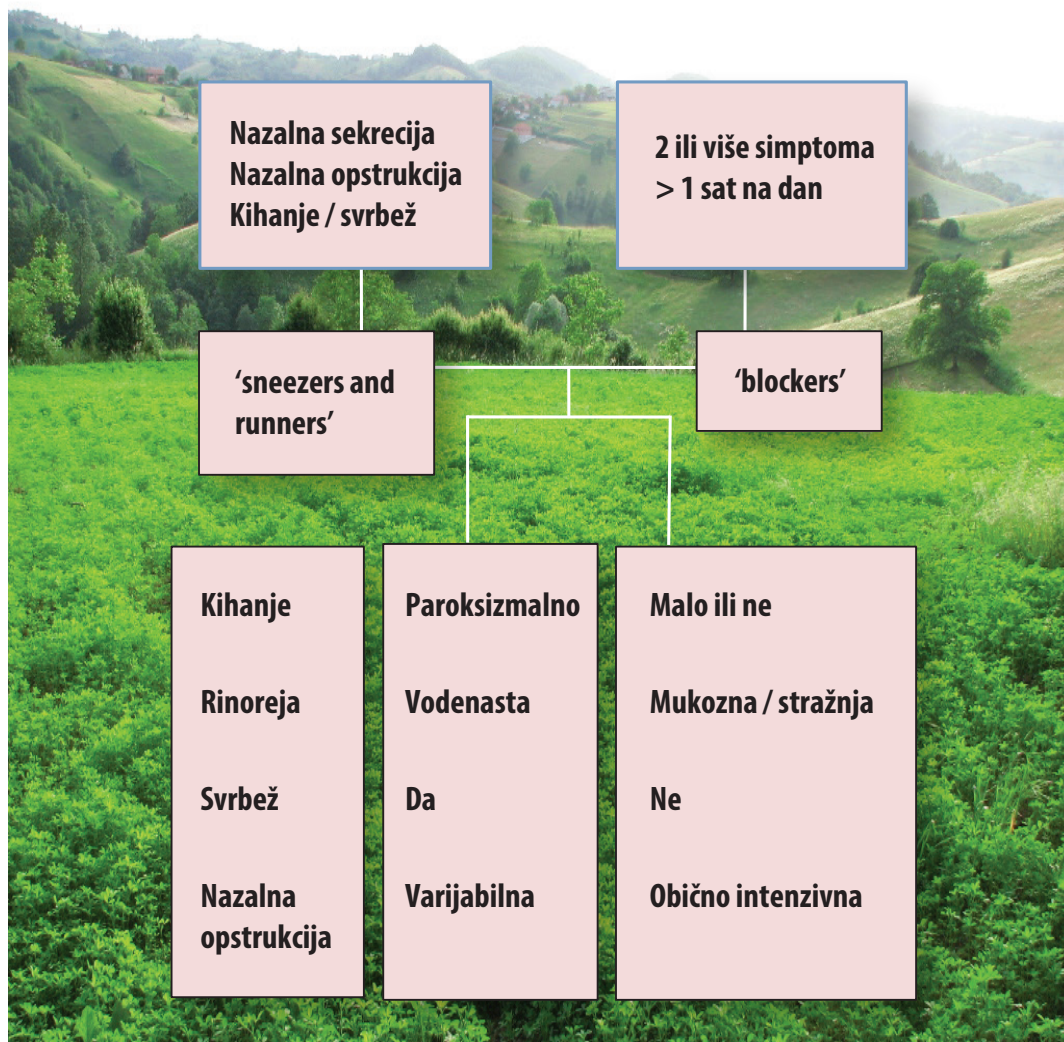
U kliničkoj slici trajnog alergijskog rinitisa prevladava nosna opstrukcija, očni su simptomi puno rjeđi, a često je neprepoznat zbog izostanka tipičnog kihanja uz koje pacijenti obično vežu alergijsku reakciju (Tablica 1. i Shema 8.). U ovom je obliku bolesti veći rizik pojavnosti astme u vidu multimorbiditeta te se u sklopu obrade preporučuje tražiti njene simptome te učiniti adekvatne testove.

Navedene razlike u kliničkoj slici bitne su pri izboru adekvatnog tretmana bolesnika. Kod intermitentnog rinitisa, uz izražene simptome rane faze alergijskog odgovora, očekujemo dobar učinak antihistaminika, dok su kod trajnog alergijskog rinitisa, s prevagom simptoma nosne opstrukcije, zasigurno najdjelotvorniji intranasalni kortikosteroidni sprejevi.

Simptomi	Povremeni	Trajni
Začepjenost	++	++++
Sekrecija	+++	++
Kihanje	++++	++
Poremećaj njuha	++	+++
Svrbež očiju	+++	+
Legenda: + rijetko, ++ povremeno, +++ često, ++++ stalno		

Tablica 1. Osnovni simptomi povremenog i trajnog alergijskog rinitisa
 Modificirano prema ARIA smjernicama^(6, 7, 8, 9, 10).

6. Klasifikacija i klinička slika alergijskog rinitisa

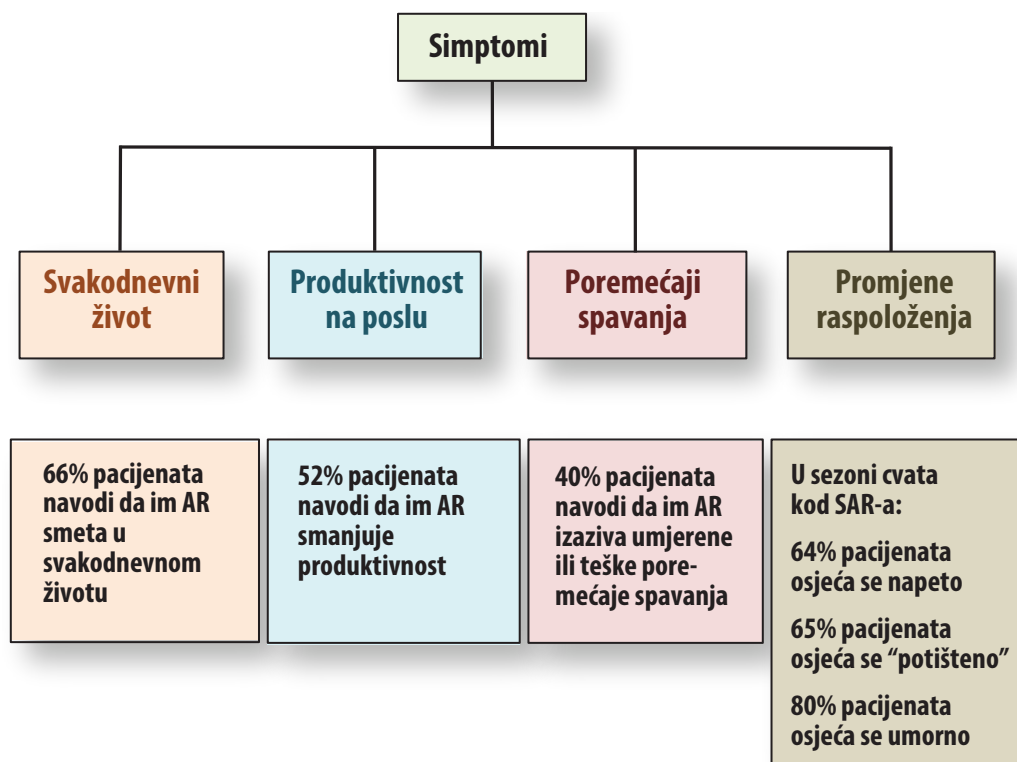


Shema 8. Dvije osnovne kliničke slike alergijskog rinitisa

Modificirano prema ARIA smjernicama^(6, 7, 8, 9, 10).

Najčešće je intenzitet simptoma najjači u jutarnjim satima što je dijelom uvjetovano anatomijom paranazalnih sinusa i njihovih ušća. Navedeni simptomi ograničavaju alergičare u svakodnevnim aktivnostima, smanjuje se sposobnost koncentracije za učenje, pada produktivnost na poslu i slabi sposobnost bavljenja sportskim aktivnostima.

UTJECAJ SIMPTOMA ALERGIJSKOG RINITISA NA KVALITETU ŽIVOTA



Shema 9. Utjecaj simptoma alergijskog rinitisa na kvalitetu života⁽⁷¹⁾

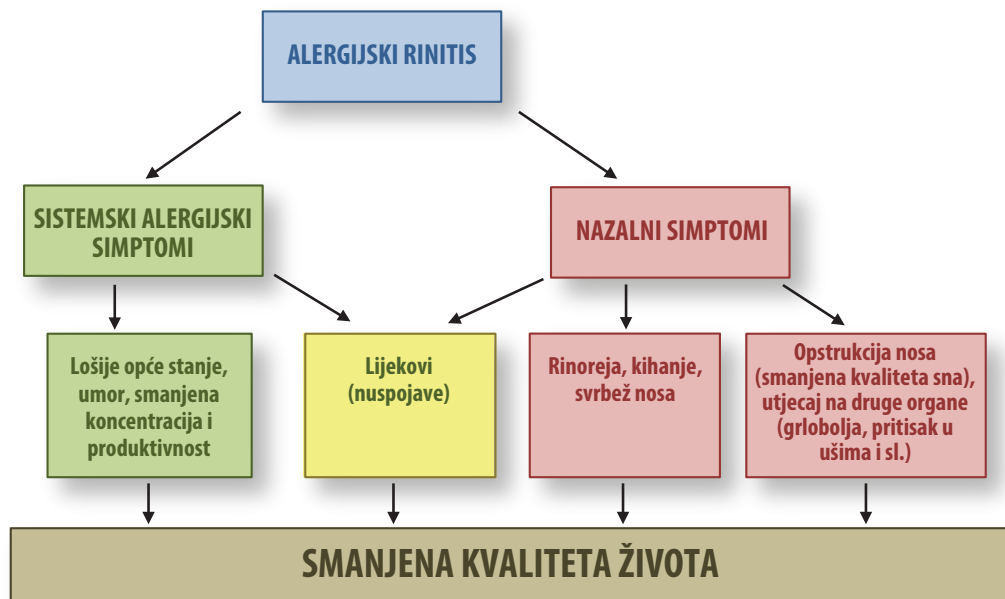
Modificirano prema (Shedden A. et al., 2005.)

Alergijski rinitis, osim lokalne forme tzv. LAR-a (vidjeti dalje u tekstu), obično je sistemsko oboljenje koje se odražava na cjelokupni organizam i zdravstveno stanje općenito (Shema 8. i Shema 9.). Tijekom ekspozicije alergenima nalazimo povišene serumske razine IgE, eozinofila i citokina. Navedeno je pogotovo izraženo kod intermitentnih formi, prilikom sezona polinacije pri kojima pacijenti navode osjećaje umora, malaksalosti i "groznice" što objašnjava često spominjani termin u literaturi "peludna groznica". Nazalni simptomi, poput rinoreje, kihanja i svrbeža, iscrpljujući su i nelagodni pri socijalnoj interakciji, a nosna opstrukcija otežava spavanje te, osim neispavanosti i slabe koncentracije tijekom dana, uzrokuje i dodatne simptome

6. Klasifikacija i klinička slika alergijskog rinitisa

poput žarenja i peckanja u grlu, odinofagije i sl. Sistemska imunološka reakcija uzrokuje osjećaj slabosti, lošeg osjećanja, a evidentirani su i slučajevi artralgijske i mialgijske, pogotovo u djece^(72, 73, 74, 75).

Često pacijenti zanemaruju svoje tegobe te ih ponekad ne žele priznati kako bi izbjegli osuđivanja na poslu i/ili u školi. Alergija se, naime, u okolini smatra “manje ozbiljnom bolešću”, a alergičare se optužuje za nepotrebne izostanke zbog nerazumijevanja utjecaja alergijskog rinitisa na opće zdravstveno stanje, koncentraciju i sl. Također, pri akutizaciji simptoma pacijenti nerijetko posežu za samomedikacijom te pritom često griješe u terapiji, a nuspojave nepravilno uzetih lijekova dodatno utječu na kvalitetu života (Shema 10.). Pri nosnoj opstrukciji kao glavnom simptomu, najčešće korišteni bezreceptni lijekovi su lokalni vazokonstriktori čiji je abuzus vrlo čest u alergičara, uz nerijetko posljedične *rebound* fenomene, epistakse i tzv. medikamentozni rinitis. Kod izraženijih simptoma rane faze uporabe starijih antihistaminika prve generacije, uz njihove poznate sedativne efekte, mogu, osim somnolencije i slabijih učinaka na poslu i/ili u školi, imati i teže posljedice te su čak evidentirane prometne i avionske nesreće^(76, 77).



Shema 10. Kvaliteta života pacijenata s alergijskim rinitisom

Percepcija bolesti također je vrlo individualna te nije uvijek ovisna o težini i perzistenciji simptomatologije. Neki pacijenti posebno teško doživljavaju svoje tegobe dok ih drugi čak i zanemaruju, stoga je potreban personalizirani pristup, a često su psihološka potpora i objašnjenje bolesti važna karika za ispravan tretman alergijskog rinitisa^(78, 79).

Upravo potreba za boljim razumijevanjem bolesti, u cilju što bolje kontrole simptomatologije, dovela je do pojmova fenotipova i, u novije vrijeme, endotipova. Već je spomenuto nekoliko fenotipova alergijskog rinitisa baziranih na ARIA smjernicama, ovisno o trajanju (intermitentni/perinealni) i jačini simptoma (blagi te umjereni/teški oblik bolesti). Također, već je spomenut dominantan simptom koji dijeli tzv. opstruktivce (*blockers*) od šmrkavaca (*runners*) (Shema 7.)

Osim navedenih fenotipova, važno je razlikovati i profile senzibilizacije te se po navedenima mogu razlikovati **monosenzibilizirani** od **polisenzibiliziranih** pacijenata. Navedeno je bitno s obzirom na to da je kod monosenzibiliziranih pacijenata, pogotovo mlađe dobi, učinkovitija alergenska imunoterapija (vidjeti poglavlje o terapiji), za razliku od polisenzibiliziranih, kod kojih je često prisutan i teži oblik bolesti kao i komorbiditeti (astma, rinosinuitisi, serozni otitisi itd.). Navedeni fenotipovi međunarodno su priznati od vodećih grupa poput ARIA-e i sl. te se po njima baziraju terapijski protokoli, a upućuju na kompleksnost ovog oboljenja te potrebu za individualizacijom terapije. Novije ciljane terapije koje se polako uvode u protokole, pogotovo za teške slučajeve astme (biološki lijekovi poput anti-IgE, anti-IL5, anti-IL4 te anti-IL13), pokazale su vrlo dobre učinke na simptomatologiju alergijskog rinitisa, u sklopu multimorbiditeta s astmom. Iako takve terapije u indikacijama još nemaju alergijski rinitis, dovele su do daljnjih istraživanja patofizioloških mehanizama u podlozi bolesti i endotipizacije alergijskog rinitisa. Naime, za razliku od fenotipa koji opisuje kliničku sliku bolesti, **endotip** detaljnije opisuje njenu patogenezu. Bit endotipizacije jest otkrivanje ključnih točaka kaskade nastanka oboljenja, koje su bitne za kliničku sliku te predstavljaju karike u lancu alergijske reakcije na koje želimo djelovati ciljanom terapijom. Prilikom istraživanja astme za Th2 upalni endotip, identificirana su tri subendotipa, ovisno o tri mehanizma lančanog niza: IL-5, IL4/IL13 i IgE put na osnovu kojih je bazirana nova biološka terapija. Zbog sličnosti inflamatornih procesa u alergijskom rinitisu i astmi te pojma multimorbiditeta, kao i dobrih rezultata na rinološku simptomatologiju postignutih prilikom navedenih istraživanja, smatra se da su navedeni endotipovi reproducibilni i na modelu alergijskog rinitisa^(80, 81, 82).

Ukoliko primjenjujemo lijekove poput intranazalnih kortikosteroida, koji svoje djelovanje ispoljavaju na početku Th2 kaskadnog niza, bilo koji od navedenih markera koristan je u predikciji terapijskog odgovora. Oni su, međutim, od presudne važnosti za efikasnost prije propisivanja ciljanih bioloških tretmana, poput anti-IL5, anti-IgE te anti-IL4 i IL13, čija se uporaba za alergijski rinitis može očekivati u bliskoj budućnosti.

7. Dijagnostika alergijskog rinitisa

a) Anamneza

Temelj dijagnoze predstavlja detaljna i sistematična anamneza (obiteljska i osobna). Postavljaju se pitanja o osnovnim simptomima i njihovoj fluktuaciji (kada su se pojavili, njihova progresija, sezone, doba dana, radni tjedan ili vikend i sl.).

Ispituje se je li početak smetnji vezan uz preseljenje, odlazak u školu, novi posao. Prikupljaju se podaci o uvjetima rada (ured, na otvorenom, kemikalije, aerozagađenje, životinje), kao i uvjetima stanovanja (stan/kuća, selo/grad, kućni ljubimci, grijanje, starost kuće/redekoracije – jastuci/tepesi/tapete i sl.) (Slika 21.). Prilikom prikupljanja podataka, poželjno je slijediti za to izrađene upitnike koji na sistematičan način omogućuju procjenu težine alergijskih tegoba, a kod liječenih bolesnika kontrolu bolesti. Danas postoje vizualno-analogne skale (od eng. *Visual Analog Scale* – VAS) o utjecaju simptoma alergijskog rinitisa na kvalitetu života, kao i za procjenu terapijskog uspjeha, a uz razvitak novih digitalnih tehnologija, moguće je pomoću mobilnih aplikacija osigurati bolje praćenje bolesnika, kao i olakšati povezanost bolesnika s liječnikom.

Slika 21. Neobičan kućni ljubimac – tigrić na deki i jastucima u prostoriji s tapetama i tepesima – izvor potencijalnih alergena



Novi ciljevi ARIA inicijative, podrazumijevaju implementaciju suvremenih informacijskih i komunikacijskih tehnologija uporabom besplatne mobilne aplikacije u vidu dnevnika za alergijski rinitis tzv. MASK-rinitis aplikacija (od eng. *Mobile Airways Sentinel Network-rhinitis App* nekadašnjeg naziva Allergy Diary) za procjenu kontrole bolesti te optimizaciju i individualizaciju terapije za svakog pojedini-

nog pacijenta. Aplikacija se sastoji od jednostavnih pitanja kojima se procjenjuje kvaliteta života pomoću VAS skale i uspješnosti farmakoterapije te se podatci mogu jednostavnije razmjenjivati između oboljelog i liječnika što omogućuje prilagođavanje terapije potrebama pacijenta.

Dobra kontrola alergijskog rinitisa podrazumijeva odsutnost simptomatologije te se stoga danas nastoji individualizirati tretman (vidjeti poglavlje o terapiji). Unatoč terapijskim protokolima za alergijski rinitis, uglavnom baziranim na težini, trajanju i predominantnosti simptoma, pacijenti i dalje često navode nepotpunu satisfakciju te nedovoljnu efikasnost tretmana, uz epizode akutizacije simptomatologije i pogoršanja kliničke slike, koji se odražavaju na njihovu kvalitetu života. Općeniti upitnici kvalitete života nisu dovoljno precizni te danas postoje specifični upitnici vezani uz alergijske bolesti: *Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test* (CARAT), *Rhinitis Control Assessment Test* (RCAT) i *Allergic Rhinitis Control Test* (ARCT)⁽⁸³⁾.

b) Klinički pregled i endoskopija

Klinički pregled uključuje pregled uha, nosa i grla, ali i pregled kože, donjih dišnih putova te okolnih organa. Postoji tzv. alergijska “stigmata”, tj. izgled karakterističan za alergičare. Kod kliničkog pregleda možemo npr. uočiti tamne podočnjake, Dennie-Morganove linije donje vjeđe, brazdu alergičara, kruste i iritaciju nosnica, visoko “gotsko” nepce, geografski jezik, karijes, oticanje uvule, laringospazam, edem larinksa, limfadenopatiju vrata te ekcem zvukovoda i kože lica itd. Tamni podočnjaci, tipični za alergičare, objašnjavaju se venskom stazom i nemogućnošću drenaže krvi iz orbite u nos zbog kronične nazalne kongestije. Mogu se pojaviti i tzv. Dennie-Morganove linije na donjem kapku, kao rezultat hipoksije i spazma glatkog Müllerovog mišića. Podočnjaci alergičarima daju umoran izgled (Slika 22.). Svrbež nosa uzrokom je i čestog tzv. “alergijskog pozdrava”, tj. trljanja vrha nosa dlanom koji može uzrokovati nabor na koži nosnog vrška, tzv. “alergijsku brazdu”. Zbog konstantnog sekreta iz nosa (Slika 23.), česte su kruste i vestibulitisi, a zbog otežanog disanja na nos i oralnog disanja, dolazi do povećanja gornje usne i raznih odontogenih posljedica (karijes, problemi sa zagrizom, geografski jezik, visoko nepce i sl.). Promjene se uočavaju i na okolnim organima, poput angularne limfadenopatije, često pridruženih kožnih promjena u vidu ekcema, tubarnog katara, laringitisa, ali i eventualnih posljedica na donje dišne putove.

7. Dijagnostika alergijskog rinitisa



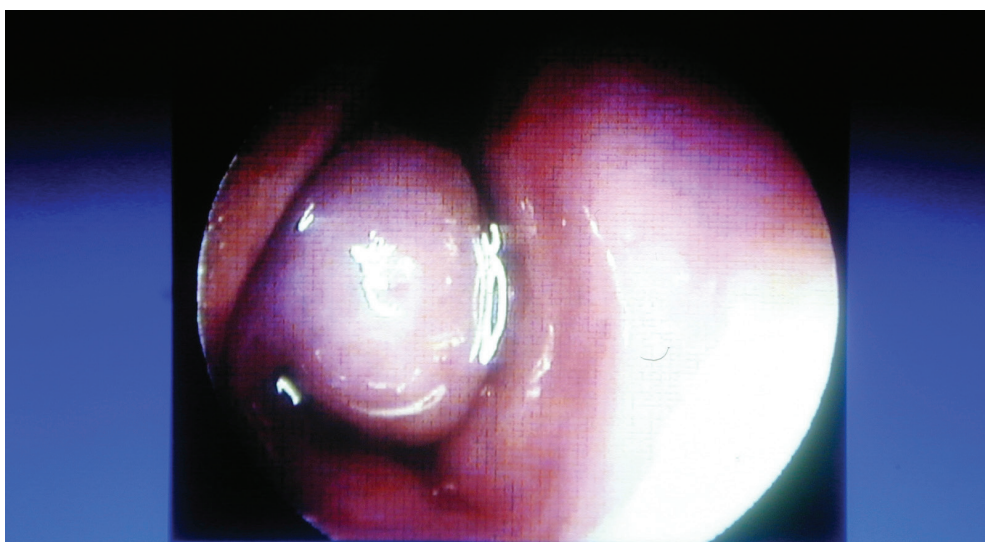
Slika 22. Alergijska "stigmata" – tamni podočnjaci, umoran izraz lica



Slika 23. Curenje nosa, kihanje, maramica u ruci – tipična obilježja alergičara

Nakon osnovnog kliničkog pregleda slijedi **endoskopija nosa i epifarinksa**.

Tipičan je nalaz u alergijskom rinitisu edematozna lividna sluznica s obiljem bistrog sekreta (Slika 24.). Preporučuju se fleksibilni endoskopi za pregled u dječjoj dobi, a rigidne optike za pregled odraslih. Prilikom pregleda treba pogledati ostio-meatalna ušća i epifarinks zbog mogućih komorbiditeta poput nosne polipoze te u djeteta isključiti postojanje uvećanog faringealnog limfatičnog tkiva.



Slika 24. Tipičan endoskopski nalaz u alergijskom rinitisu: lividna, otečena sluznica s obiljem bistrog sekreta – Klinika za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata; Klinički bolnički centar Rijeka

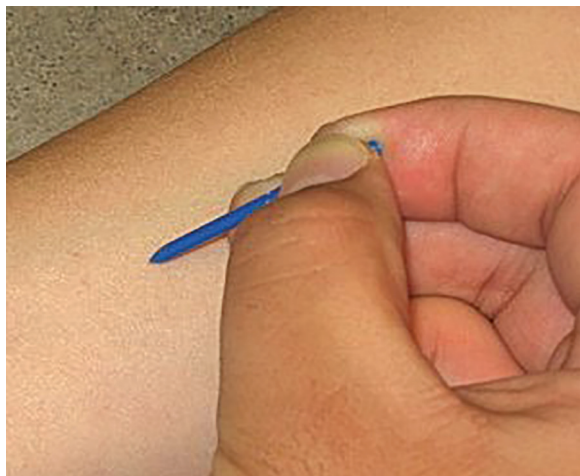
c) Potvrda alergije *in vivo* i *in vitro* testovima

1. *In vivo* testovi

Kožni test ubodom (eng. *skin-prick test* – **SPT**) preporučuje se kao osnova dijagnoze i smatra “zlatnim standardom” za dokaz IgE uzrokovane senzibilizacije na inhalatorne alergene.

Ostali kožni testovi, poput testa grebanjem (od eng. *scratch test*) ili epikutanog testa (od eng. *patch test*), rjeđe se koriste u dijagnostici inhalatornih alergena kod AR.

SPT jednostavan je, bezbolan, visokospecifičan test te se može provoditi i kod dojenčeta. Temelji se na oslobađanju histamina pri kontaktu alergena s kožom, s posljedičnom reakcijom u obliku edema i eritema, na osnovu koje se procjenjuje je li osoba alergična na navedenu supstancu ili ne. Reakciju treba uvijek uspoređivati s pozitivnom (histamin) i negativnom probom (Slika 25.).



**Slika 25. Kožno testiranje ubodom
– engl. Skin Prick Test (SPT)**

Pri procjeni testa treba obratiti pažnju na određene faktore koji mogu promijeniti kožnu reaktivnost. Poznato je da je koža male djece i starijih osoba manje reaktivna. Pozitivnost reakcije ovisi i o dijelu tijela. Najjača je na leđima, zatim na nadlaktici pa podlaktici, no, zbog eventualne alergijske reakcije, test se obično izvodi na unutarnjoj strani podlaktice. Neke su osobe preosjetljive i pretjerano reagiraju (tzv. dermatografija) te je kod njih pozitivna i negativna proba što znači i lažno pozitivne rezultate. Također, u sezoni cvata peludi, kožna reakcija može biti pozitivnija,

tzv. “kosezonalna” reakcija na alergen u sezoni. Važno je znati koji lijekovi utječu na kožnu reaktivnost. Novije antihistaminike s kratkim poluvremenom života, dovoljno je obustaviti 48 sati prije testiranja, iako pacijenti obično terapiju prekidaju desetak dana prije testa. Za razliku od njih, često se zaboravlja ukinuti antidepresive i anksiolitike koji također utječu na test, a zbog dužeg zadržavanja u tijelu, potrebno ih je obustaviti barem četiri dana prije testa. Često se zaboravlja da razni lijekovi koje možemo nabaviti u ljekarni bez recepta, poput sirupa za kašalj, raznih preparata protiv prehlade, protiv svrbeža i sl. u sebi sadrže manje doze antihistaminika te treba upozoriti pacijente da navedene supstance ne koriste prije testa. Također, potrebno je obustaviti eventualne tretmane lokalnim kortikosteroidnim mastima i kremama na predviđeno mjesto izvođenja testa. Nasuprot tome, dekongestivi, kromoni, intranazalni kortikosteroidi i bronhodilatatori ne utječu na rezultate testa, iako se njih često nepotrebno ukida prije kožnog testiranja.

Valja naglasiti da pozitivan test obično upućuje na senzibilizaciju što ne znači nužno i klinički relevantnu alergiju.

Rezultati SPT ne smiju se interpretirati samostalno, već isključivo u sklopu s anamnestičkim podacima, kliničkim znakovima bolesti te izloženosti alergenima.

2. *In vitro* testovi

Krvni (*in vitro*) testovi rade se ukoliko je kožni test dubiozan ili je test nemoguće izvesti (npr. kod jakih kožnih promjena poput psorijaze, bolesnika pod terapijom koju ne smijemo prekinuti, poput određenih antidepresiva, antihistaminika i sl.), kao i u slučaju potrebe za imunoterapijom. Vrijednost ukupnih IgE (eng. *Radio Immuno Sorbent Test* – RIST) i krvna eozinofilija, nedovoljno su precizni testovi te nemaju veliki značaj u dijagnostici alergijskog rinitisa. Specifični IgE (od eng. *specific immunoglobulin E* – sIgE) za određene alergene (eng. *Radioalergosorbent test* – RAST) siguran je, standardiziran test, neovisan o lijekovima te, za razliku od *in vivo* testova, ne zahtijeva prekidanje terapije u pacijenata.

In vitro detekcija specifičnih IgE antitijela napredovala je od klasičnog radioalergosorbent testa (RAST) opisanog 1967. godine do modernih tehnologija, a danas se najčešće koristi alergen specifični IgE ImmunoCAP system (Thermo Fisher Scientific, Uppsala).

Kožni test ubodom	Specifični IgE u serumu
rezultati brzo dostupni	lijekovi ne utječu na rezultate
cijenom pristupačni	kožne bolesti ne utječu na rezultate

Tablica 2. Osnovne prednosti *in vivo* i *in vitro* dijagnostike

Napretkom tehnologija, poput tkivnih mikropostrojbi (od eng. *tissue microarray* – TMA), genomike i proteomike te izolacijom novih pročišćenih prirodnih, kao i rekombinantnih, alergena, omogućen je razvitak novih dijagnostika poput tzv. dijagnostike komponenti (od eng. *component-resolved diagnosis* – CRD). Navedenim metodologijama omogućeno je testiranje stotinjak raznih alergena, sustavima poput *Immuno Solid-phase Allergen Chip* (ISAC). Navedene metode poboljšale su dijagnostiku alergijskog i nealergijskog rinitisa kao i identifikaciju pacijenata s tzv. lokalnim alergijskim rinitisom (od eng. *local allergic rhinitis* – LAR) te smanjile potrebu za testovima provokacije. Također, omogućile su, u pacijenata koji pokazuju pozitivnost na više alergena tzv. polisenzibiliziranost, razlikovati pravu (IgE na glavne alergene) od unakrsne senzibilizacije. Ovaj molekularni pristup znatno je unaprijedio dijagnostiku inhalatornih i alimentarnih alergija. Kod pacijenata s alergijom na razne peludi moguć je tzv. molekularni rasap, odnosno proširivanje spektra alergena na koje je pacijent alergičan. Pacijenti alergični na isti alergenski izvor, npr. na pelud trave, mogu biti vrlo različiti u svom molekularnom profilu IgE senzibilizacije. Naime, IgE odgovor obično progredira od mono prema oligo do polimolekularnog stadija (tzv. fenomen molekularnog rasapa). Npr. IgE odgovor na travu (*Phleum pratense*) može se kretati od monomolekularne senzibilizacije na jedan alergen trava (obično je inicijalna molekula Phl p1) preko oligomolekularne (Phl p4 ili p5 te Phl p11 i Phl p2) do polimolekularne senzibilizacije (Phl p 12 i Phl p7). Interesantno je da neka djeca ostaju senzibilizirana samo na jednu molekulu, dok kod drugih dolazi do lepeze širenja senzibilizacije. Osim na specifične alergene, većina pacijenata senzibiliziranih na peludi pokazuje senzibilizaciju i na profilin i druge visoko unakrsno reagirajuće molekule, što također može dovesti do lažno pozitivnih rezultata klasičnih testova. Dakle, grupa pacijenata koji su u osnovnim testovima alergije pozitivni na travu, može se bitno razlikovati kada se napravi molekularna analiza komponenti (razlika monomolekularne od polimolekularne senzibilizacije od Phl p1 – Phl p12). CRD,

osim što je poboljšala dijagnostiku alergijskih bolesti, znatno je olakšala selekciju pacijenata podobnih za alergijsku imunoterapiju. Kada se testiraju osnovnim testovima, navedeni pacijenti zbog unakrsnih reakcija mogu pokazivati lažno pozitivne reakcije na brojne peludi, koje obično, pogotovo u toplijim klimatskim područjima poput mediteranskih zemalja, a time i u Hrvatskoj, imaju poklapajuće sezone polinacije. Molekularnim tehnikama moguće je razlikovati pravu senzibilizaciju od unakrsne reaktivnosti što omogućuje preciziranje dijagnostike osnovnim testovima. Ne čudi stoga što je molekularna dijagnostika bitno utjecala na preciznost propisivanja alergenske imunoterapije u mediteranskim zemljama, a time pridonijela njenoj efikasnosti i isplativosti. Naime, ukoliko se CRD analizom potvrdi negativnost markera primarne senzibilizacije za velike rodoslovne familije te se dokažu pozitivni panalergeni odgovorni za IgE reaktivnost, ne očekuje se klinička relevantnost IgE odgovora, kao niti dobar odgovor na AIT. U tijeku je razvitak novih dijagnostičkih algoritama koji bi unaprijedili propisivanje imunoterapije u pacijenata s alergijom na peludi⁽⁸⁴⁾.

3. Ostale dijagnostičke metode

Osim navedenih molekularnih dijagnostičkih metoda (Shema 11. i Shema 12.), koje su znatno poboljšale dijagnostiku u polisenzibilizacije, *in vitro* stanični testovi, poput **testa bazofilne aktivacije** (od eng. *basophil activation test* – BAT), olakšali su dijagnostiku lokalnog alergijskog rinitisa te sveli potrebu za **testovima provokacije** prvenstveno na specifičnu dijagnostiku profesionalnih oboljenja. Test bazofilne aktivacije omogućuje i praćenje odgovora na alergensku imunoterapiju.

Obris nosne sluznice i citološka analiza razmaza (dokazivanje eozinofila) ne dokazuje alergiju, već tip upale nosne sluznice. Uz pozitivan citološki obrisak na eozinofile, očekuje se dobar terapijski odgovor na kortikosteroidnu terapiju.

Za objektivizaciju nosne opstrukcije, služimo se **testovima nosne prohodnosti**, u koje ubrajamo rinomanometriju, akustičnu rinometriju i vršni inspiratorni protok (od eng. *peak inspiratory flow* – PIF).

U ostale dijagnostičke testove ubrajamo test s **nitričnim oksidom, olfaktorni test, pH-metriju i sl.**, a za detalje o svim navedenim testovima savjetuje se vidjeti poglavlje o dijagnostici.

Zaključno, u dijagnostici AR raspoložemo osnovnom i dodatnom paletom postupaka i metoda koje su prikazane u Shemi 11.

Standardni dijagnostički postupci za AR:

Nazalna simptomatologija: kihanje, rinoreja, svrbež nosa i očiju te mekog nepca, postnazalno slijevanje sekreta, nakašljavanje, kašalj (pogotovo u dječjoj populaciji) i umor

Klinički pregled uz, po mogućnosti, **endoskopiju nosa** (bistra rinoreja, lividitet i edem nazalne mukoze); pregled očiju (pojačano suzenje, podraženos konjunktiva, tamni podočnjaci, alergijska brazda itd.)

Dokazivanje specifičnih IgE *in vivo* ili *in vitro* testovima

Traženje znakova **komorbiditeta** poput atopijskog dermatitisa, astme, seroznog otitisa, konjunktivitisa, mogućnost postojanja i **nosne simptomatologije nevezane uz alergiju** (široka paleta nealergijskih rinitisa i kroničnih rinosinuitisa, infekcije, likvoreja, strana tijela i tumori, anatomske varijacije i sl.)

Dodatne dijagnostičke metode:

BAT i obris nosne sluznice

Testovi provokacije

Testovi nosne prohodnosti

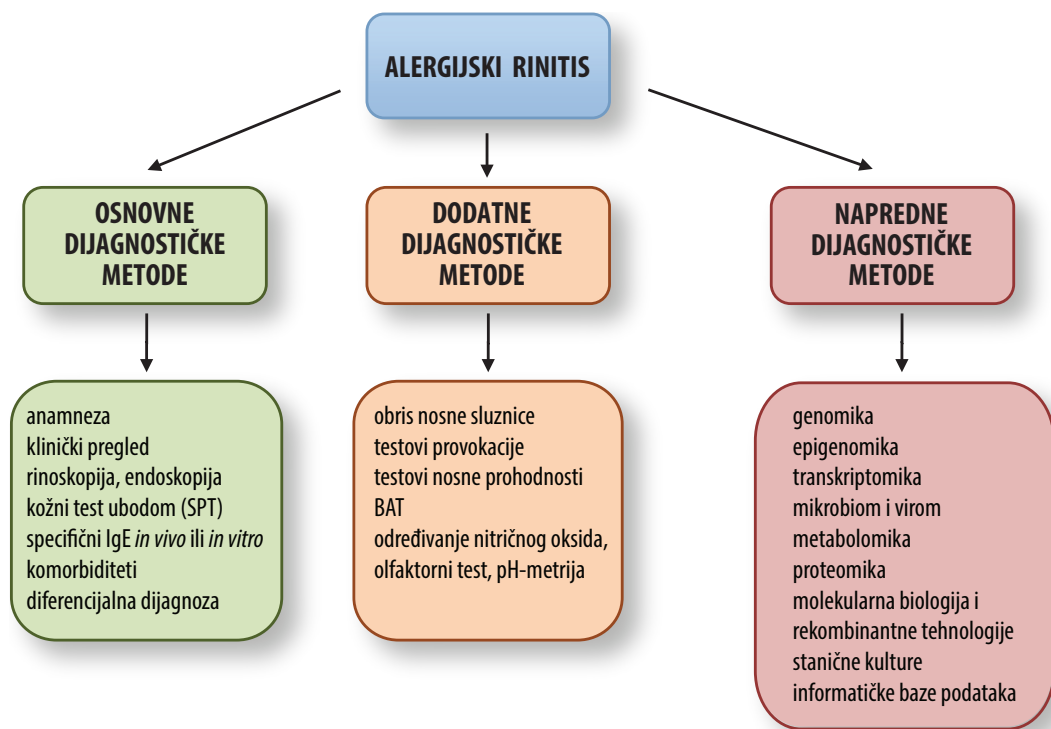
Određivanje nitričnog oksida, olfaktorni test i pH-metrija

Shema 11. Osnovne i dodatne metode i postupci u dijagnostici alergijskog rinitisa

d) Nove tehnologije

Napredovanjem tehnologija te istraživanjima genoma, viroma, mikrobioma nosa te proteoma nosnih sekrecija vidi se budućnost za bolju diferencijalnu dijagnozu AR od nealergijskih rinitisa (NAR-a) i lokalnog AR tzv. LAR-a. Također se, navedenim tehnikama, očekuju odgovori o utjecaju disbioze mikroorganizama na sluzničku barijeru te etiologije alergijskog rinitisa (istraživanja genetike, epigenetike, utjecaja antropogenih faktora itd.) te nalaženja novih terapijskih opcija za ovaj, sve češći, zdravstveni problem.

7. Dijagnostika alergijskog rinitisa



Shema 12. Pregled metoda u dijagnostici alergijskog rinitisa

Putem navedenih tehnologija (genomike, proteomike, metabolomike i sl.), istraživači očekuju da će relativna dostupnost nazalnih stanica dobivenih lavažom ili biopsijom na istom pacijentu, prije i nakon stimulacije alergenom, ponuditi puno novih podataka, poput analize genske ekspresije, mikroRNA (miRNA) te razlika u nivoima raznih metabolita, proteina i citokina prije i nakon ekspozicije provokativnim alergenom.

Zaključno, pri dijagnozi alergijskog rinitisa treba zapamtiti:

- **Detaljna anamneza** (obiteljska i osobna – ekspozicija alergenima, osnovni simptomi – njihovo trajanje i težina itd.) ključna je u dijagnostici, kao i klinički pregled
- **Klinički pregled** obuhvaća, uz pregled nosa, i pregled okolnih organa te traženje „stigmata“ (alergijska brazda, disanje na usta, tamni podočnjaci i sl.)
- Sljede **rinoskopski i endoskopski pregled** (lividna edematozna sluznica, prozirni sekret)
- **Testovi za potvrdu dijagnoze** – kožni testovi – “zlatni standard” – SPT, specifični IgE u krvi te po potrebi dodatna dijagnostika, poput CRD-a i drugih suvremenih tehnologija
- U bolesnika s perinealnim alergijskim rinitisom **tražiti znakove astmatskih tegoba**
- Detaljna anamneza korisna je u **razlikovanju alergijskog od raznih tipova nealergijskog rinitisa**, no alergološko testiranje nužno je za potvrdu dijagnoze, pogotovo u slučaju prisutne perinealne nosne simptomatologije
- **Dokazivanje senzibilizacije testiranjem nije dovoljno za dijagnozu alergijskog rinitisa te mora korelirati s kliničkom slikom**
- **Diferencijalna dijagnostika** alergijskog rinitisa obuhvaća široku paletu nealergijskih rinitisa, rinosinuitisa te anatomskih varijacija koje mogu utjecati na nosnu simptomatologiju

8. Terapija alergijskog rinitisa

1. Uvod

Zbog konstantnog porasta alergijskih oboljenja, troškovi njihovog liječenja znatno opterećuju zdravstvene i socijalne sustave diljem svijeta. ARIA inicijativa stoga, u suradnji s drugim međunarodnim alergološkim i zdravstvenim organizacijama, nastoji redovito ažurirati globalno prihvatljive smjernice za respiratorne alergije koje su od početnih ARIA smjernica iz 2001. godine konstantno revidirane^(7, 8, 9, 10).

Godine 2010. ARIA uvodi smjernice za kronične respiratorne bolesti bazirane na **GRADE** pristupu (*Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation*) koji uzima u obzir sve vrste studija, od randomiziranih kontroliranih studija (od eng. *randomized controlled trials* – RCT) do opservacijskih studija te objavljenih prikaza slučaja (od eng. *case report*), a uzima u obzir i afinitete bolesnika, kao i prihvatljivost i točnost prikupljenih rezultata.

Najnovije ARIA smjernice objavljenje 2020. godine⁽¹⁰⁾ uzimaju u obzir, osim prethodnih eksperimentalnih studija i dosadašnjih dokaza o uspješnosti pojedinih terapijskih tretmana baziranih na randomiziranim studijama, i rezultate prikupljene opservacijom i podacima iz svakodnevnog života (od eng. *Real world evidence* – RWE). Navedene su omogućile nove tehnologije poput mobilnog zdravlja, u vidu mobilnih aplikacija tzv. mHealth (od eng. *mobile Health*) bržom mogućnošću izmjene podataka između pacijenta i liječnika^(85, 86, 87).

Inicijativa za nove ARIA smjernice krenula je od skupa u prosincu 2018. godine održanog u Parizu, na kojem su organizacije EIT Health (od eng. *European Institute of Innovation and Technology*) s projektom POLLAR (od eng. *Impact of Air POLLution on Asthma and Rhinitis*), MASK (od eng. *Mobile Airways Sentinel Network*) u suradnji s međunarodnim udrugama pacijenata i profesionalnim udrugama iz područja alergologije i respiratornih oboljenja (Slika 26.), pokrenule nove ciljeve za liječenje respiratornih alergija te uvele tzv. ICP-ove. ICP-ovi su strukturirani, multidisciplinarni planovi njege koji opisuju ključne korake liječenja, implementacijom preporučenih globalnih smjernica na lokalne protokole, interaktivnom kombinacijom i koordinacijom tretmana u kliničkoj praksi⁽⁸⁸⁾.

ARIA algoritam smjernica za AR testiran je putem randomiziranih kontroliranih studija, opservacijskih istraživanja u svakodnevnom životu te komornih studija o brzini djelovanja lijekova tzv. AEC (od eng. *Allergen Exposure Chambers* – AEC).

Također su testirane GRADE preporuke uporabom MASK algoritma, koji jedini od mHealth alata sadrži podatke o farmakoterapiji, iskoristivoj za RWE studije^(10, 88, 89, 90, 91). Zaključeno je da je ARIA algoritam iz 2016. godine ispravan te da ne zahtijeva preinake. Uključivanje ICP-a i mobilnih aplikacija predstavlja nove ARIA strategije četvrte faze za integrirani, individualizirani pristup pacijentu s alergijskim rinitisom^(86, 87, 91).



Slika 26. Organizacije koje su sudjelovale na ICP skupu u Parizu u prosincu 2018. godine

2. Terapijske opcije u tretmanu alergijskog rinitisa

Terapija alergijskog rinitisa, čiji je cilj kontrola bolesti, odvija se na raznim razinama, a terapijske opcije ovise o:

- dominantnim simptomima pacijenta, njihovoj težini i trajanju (utjecaju simptoma na kvalitetu života, san, produktivnost te svakodnevne aktivnosti), kao i multimorbiditetima i komorbiditetima
- efikasnosti antialergijskih lijekova, njihovoj sigurnosti, brzini i dužini djelovanja te učinkovitosti pojedinih preparata u pacijenata
- prethodnoj ili dodatnoj terapiji koju pacijent koristi, kao i anamnezi o ev. dodatnim terapijama zbog komorbiditeta
- mogućnostima samomedikacije, dostupnosti i mogućnosti komunikacije s liječnikom obiteljske medicine i specijalistom
- afinitetima pacijenta u vidu individualiziranog pristupa svakom pojedincu

U terapijske opcije ubrajaju se: edukacija o izbjegavanju alergena te eliminaciji alergena ispiranjem s nazalne mukoze, simptomatska farmakoterapija, etiološka terapija-alergenska imunoterapija te po potrebi kirurgija^(10, 92, 93).

a) Izbjegavanje alergena i edukacija o redovitim toaletama nosa

Edukacija bolesnika od ključne je važnosti u liječenju alergijskog rinitisa. Pacijenta valja podučiti kako minimalizirati izloženost alergenima koje je najčešće nemoguće u potpunosti izbjeći. Ovisno o uzročnom alergenu, potrebna je edukacija kontrole izloženosti peludi (kalendari cvatnje – izbjegavanje boravka na otvorenom u sezoni cvata, balneoterapija (boravak u planinama i na moru), tuširanje i zamjena odjeće nakon boravka u prirodi i sl., kontrola izloženosti sporama pljesni (smanjivanje vlažnosti stana: tepisi u kadi, kutovi hladnjaka, kućne biljke; izbjegavanje vlage: košenje trave, sakupljanje lišća i sl.) te kontrola izloženosti grinjama i životinjama. To uključuje redovita čišćenja, provjetravanje prostorija, minimalistički namještaj bez puno tepiha, tapeta i sl. Postoje npr. brošurice i upute za roditelje o redukciji grinja poput savjeta da se preko noći plišane igračke (Slika 27.) stave u hladnjak čija hladnoća ubija grinje.

Iznimno je važna edukacija o eliminaciji alergena s nazalne mukoze ispiranjem te redovite toalete nosnih šupljina, koje je poželjno savjetovati pacijentima i u sklopu svakodnevnih preventivnih mjera. Ispiranja i toalete (Slika 28.) služe poticanju transportne funkcije trepetljivog epitela te eliminaciji iritansa, alergena i sekreta s nosne



Slika 27. Dijete s plišanom igračkom
Savjet roditeljima da plišane igračke ostave preko noći u frižideru radi smanjivanja izloženosti grinjama.



Slika 28. Posuda za ispiranje nosnih šupljina

sluznice te su time korisne u sprječavanju daljnje alergijske reakcije. Navedenim se smanjuje i količina upalnih medijatora te poboljšava kontakt sluznice s intranazalno primijenjenim lijekovima što je, osim preventive, korisno kao potpora u terapiji^(7, 10).

Određene studije dokazale su ublažavanje nosne simptomatologije te smanjenje potrebe za farmakoterapijom u pacijenata koji su redovito provodili lavaže hipertoničnim otopinama morske vode, iako su dokazi o djelotvornosti manji nego kod kroničnih rinosinitisa⁽⁹⁴⁾.

b) Simptomatska farmakoterapija alergijskog rinitisa

Cilj suvremene terapije alergijskog rinitisa jest kontrolirati bolest te smanjiti upalnu reakciju.

Napuštena je stupnjevita farmakoterapija alergijskog rinitisa, bazirana na intenzitetu simptoma od 2008. godine, te se, prema ARIA smjernicama iz 2010. godine, sugerira početak liječenja najučinkovitijim lijekom, sukladno dokazima njegove djelotvornosti.

Zasigurno najvišu razinu dokaza djelotvornosti u liječenju alergijskog rinitisa, uz učinak na sve nazalne simptome, imaju intranazalni kortikosteroidi koji, po novim preporukama, mogu biti prva opcija u tretmanu svih oblika AR-a.

Intranazalni kortikosteroidi (INKS) svakako su lijek izbora pri opstrukciji kao glavnom simptomu (Tablica 3.), što je posebno značajno za liječenje perinealnog alergijskog rinitisa. Suvremeni lokalni kortikosteroidi (koji se najčešće primjenjuju u obliku sprejeva) imaju izuzetno malu krvnu resorpciju te su sigurni lijekovi bez sistemskih nuspojava^(10, 91). Važno je pacijentu objasniti način aplikacije lijeka radi postizanja što veće efikasnosti i zadržavanja preparata na sluznici nosa te prevencije slijevanja lijeka prema ždrijelu, ali i ozljeda sluznice. Obično pacijenti pumpicu naslanjaju na septum, čime iritiraju kapilarni splet Kisselbachove regije, što može dovesti i do epistaksi uzrokovanih krivim načinom primjene lijeka, a ne samom supstancom (često se u nuspojavama lokalnih kortikosteroida navodi epistaksa i atrofija sluznice). Stoga im treba objasniti da pumpicu usmjeravaju lateralno, prema otvorima sinusa, radi boljeg raspršivanja i učinka lijeka te prevencije navedenih ozljeda kapilara. Intranazalni kortikosteroidi smanjuju staničnu infiltraciju, otpuštanje medijatora upale i citokina te prekidaju upalni krug alergijske reakcije. Njihova je najbolja karakteristika djelotvornost na sve nazalne simptome. Počinju djelovati 8 do 12 sati nakon primjene, a pacijenta valja upoznati s činjenicom da se puni učinak ogleda tek nakon tjedan dana. Naime, često pacijenti nakon 2 do 3 dana pogrešno zaključče da im terapija ne pomaže te prekidaju s uzimanjem lijeka, ne dočekavši njegovu punu djelotvornost.

Oralni antihistaminici blokiraju djelovanje histamina na H1 receptorima što rezultira smanjenjem vazodilatacije i kapilarne propusnosti te su djelotvorni u suzbijanju simptoma rane faze alergijske reakcije tj. sekrecije, svrbeži i rinoreje. Slaba strana antihistaminika jest neučinkovitost na nosnu opstrukciju. Novije generacije antihistaminika dovoljno je davati jednom dnevno zbog dugog poluvremena eliminacije, a zbog njihove visoke selektivnosti nema neželjenih nuspojava poput pospanosti i utjecaja na vozačke sposobnosti te eventualnih kardiotoksičnih učinaka koji su bili mogući u starijih generacija^(95, 96, 97).

Od lokalnih pripravaka korisni mogu biti **stabilizatori mastocita – kromoni**. To su bezopasni lijekovi čiji je nedostatak kratko poluvrijeme eliminacije i potreba davanja četiri puta dnevno, kao i prvenstvena uloga u prevenciji i stabilizaciji mastocita, uz manju efikasnost ukoliko su se histamin i drugi medijatori već oslobodili.

Ukoliko prevladava simptom rinoreje, efikasno je davati **antikolinergike** poput ipratropijeva bromida, koji blokiranjem acetilkolinskih receptora smanjuju nazalnu sekreciju.

TERAPIJSKE OPCJE FARMAKOTERAPIJE ALERGIJSKOG RINITISA: UČINKOVITOST NA OČNE I NOSNE SIMPTOME

Učinkovitost lijekova na simptome

Lijek	Kihanje	Sekrecija	Začepljenost	Svrbež	Očni simptomi
Intranazalni kortikosteoidi	+++	+++	+++	++	+
Oralni antihistaminici	+++	+++	0 do +	+++	++
Intranazalni dekongestivi	0	0	++	0	0
Intranazalni kromoni	+	+	+	+	0
Antikolinergici	0	+++	0	0	0
Inhibitori leukotrijena	+	++	++	?	++

0 = bez učinka, +++ = maksimalan učinak, ? = nepoznato

Tablica 3. Učinkovitost lijekova na simptome alergijskog rinitisa
Modificirano prema ARIA smjernicama^(6, 7, 8, 9, 10).

Na raspolaganju nam stoje i **inhibitori leukotrijena** koji se pogotovo propisuju pri simptomatologiji donjih dišnih putova te se često propisuju u astmatičara.

Također se kod značajne nazalne opstrukcije mogu koristiti **lokalni vazokonstriktori** za dekongestiju nekoliko dana u početku terapije dok kortikosteroidni pripravci ne razviju puni učinak (tj. prvih 5 do 7 dana), uz naglasak pacijentima da dulje korištenje dovodi do ovisnosti i medikamentoznog rinitisa, što se vrlo često viđa u svakodnevnoj praksi.

Izbor i prikladna kombinacija lijekova postižu se uzimajući u obzir, kako je rečeno u uvodnom djelu, trenutne smjernice za kliničku praksu, uz individualan pristup svakom pacijentu, ovisno o vrsti rinitisa, glavnim simptomima pacijenta te težini kliničke slike^(6, 7, 8, 9, 10).

Buduće terapijske opcije i lijekovi u fazama istraživanja

Novost u tretmanu teške astme jest **biološka terapija**, bazirana na blokiranju kaskadnih alergijskih mehanizama poput anti-IgE i anti-IL5 lijekova, no, zbog čestih multimorbiditeta, njezini rezultati reflektirali su se i na poboljšanje simptomatologije često pridruženog alergijskog rinitisa, kao i kroničnog rinosinuitisa te nosne polipoze.

Omalizumab je biološki lijek s dokazanim smanjenjem simptomatologije AR te poboljšanjem kvalitete života kod pacijenata s težim kliničkim formama bolesti refraktornih na konvencionalne terapije⁽⁹⁸⁾.

Noviji biološki lijekovi poput anti-IL4 i IL13 također su istraživani u astmatičara. Pošto atopijske bolesti, pogotovo kod djece i adolescenata, u većine pacijenata razvijaju IgE komorbiditete gornjih i donjih dišnih puteva, kože ili gastrointestinalnog trakta, efekti takvih patogenetski baziranih bioloških terapija, također će biti evaluirani na simptomatologiji AR-a. Budućnost primjene takvih lijekova očekuje se pogotovo kod teških formi polisenzibiliziranih pacijenata kojima standardni protokoli nisu dovoljni za kontrolu bolesti te kod kojih se obično ne očekuju dobri učinci alergenske imunoterapije (vidjeti sljedeće poglavlje).

Napredak u razumijevanju endotipova alergijskog rinitisa i bolje razumijevanje kaskadnih reakcija nude potencijalne dodatne terapijske opcije, poput agonista TLR koji oponašanjem virusnih ili bakterijskih podražaja, povoljno moduliraju alergijsku upalu ili antagonist prostaglandinskih receptora (DP2), koji blokiraju efekte prostaglandina D2, jednog od ključnih medijatora alergijske IgE reakcije^(99, 100).

Pažnja najnovijih studija posvećena je istraživanju miRNA koje posttranskripcijski blokiraju ekspresiju gena te podešavaju gensku transkripciju. Specifične miRNA imaju ključnu ulogu u reguliranju patogenih mehanizama u modelima pretkliničke

alergijske upale (npr. MiR-21). Stoga bi mogle imati ulogu endotipskih biomarkera za AR kao i predstavljati mete ciljanih terapija, kada novi miRNA agonisti/antagonisti te novi niskomolekularni inhibitori miRNA postanu dostupni na tržištu⁽¹⁰¹⁾.

Već je rečeno da su genetske studije AR još uvijek nedostatne, a pogotovo su rijetka istraživanja na polju farmakogenetike AR.

Svakako su potrebna daljnja istraživanja farmakogenetike standardnih terapija (npr. utjecaj mutacija histaminskih receptora na efikasnost terapije antihistaminicima u tretmanu AR ili detaljnije studije farmakogenetike INKS u terapiji AR). Farmakogenetske i farmakoepigenetske studije za alergensku imunoterapiju (opisane u sljedećem poglavlju), također bi mogle biti interesantne za cijelo polje alergologije, potencijalnim rezultatima o prepoznavanju mehanizama povezanih s indukcijom tolerancije i individualnom osjetljivošću na razvoj alergije ili tolerancije.

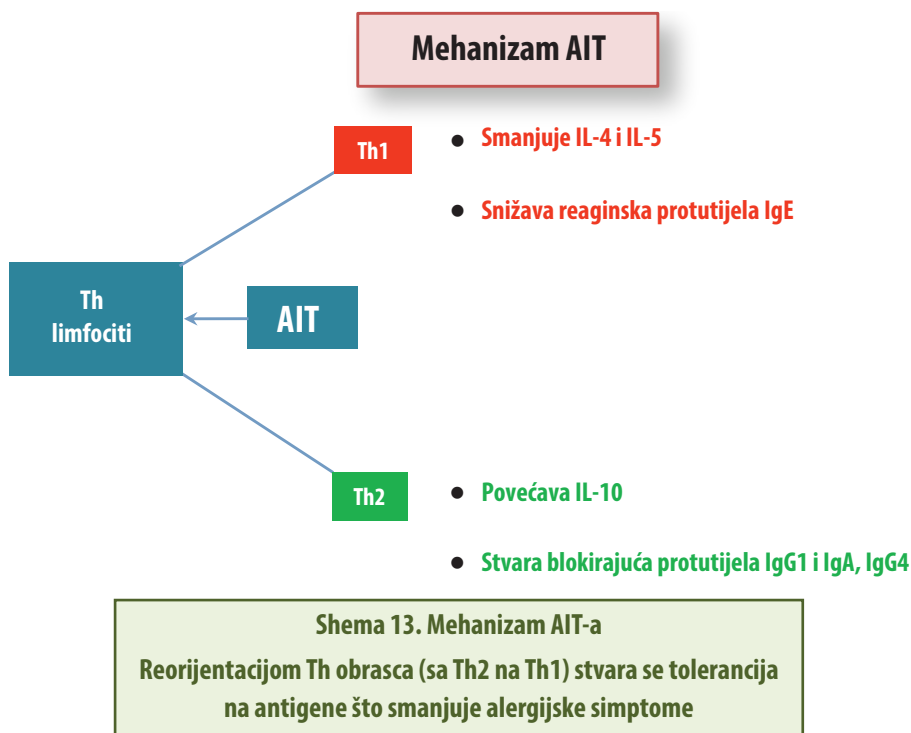
Pošto se, kako je navedeno, uvođenjem bioloških lijekova za teške forme astme vide i njihovi rezultati kod pacijenata s multimorbiditetom dišnih puteva i preklapajućim alergijskim rinitisom, profiliranje tih pacijenata na mutacije npr. IL5, IL13 te drugih markera signalne kaskade raznih endotipova, postat će od interesa radi predikcije efikasnosti novih potencijalnih terapijskih opcija biološkim lijekovima, za individualiziran pristup pacijentima s alergijskim rinitisom^(102, 103, 104, 105).

c) Etiološka terapija alergijskog rinitisa – alergenska imunoterapija

Za razliku od simptomatske terapije lijekovima koja djeluje samo na simptome bolesti, alergenska imunoterapija (AIT) predstavlja etiološki način liječenja alergijskog rinitisa. Jedino ona djeluje na uzrok bolesti tj. na alergijsku reakciju posredovanu IgE antitijelima. Imunomodulativnim djelovanjem postiže se imunološka tolerancija na antigene reorijentacijom limfocitnog obrasca s Th2 na Th1 odgovor (Shema 13.).

Mehanizam djelovanja ogleda se u inhibiciji Th2 limfocita, njihovih interleukina (poput IL-4, IL-5) i snižavanju reagenskih protutijela IgE. Dolazi do povećanja Th1 odgovora (uz produkciju IL-10 i stvaranje blokirajućih protutijela IgG i IgA).

Imunoterapija se može provesti subkutanom metodom (SCIT) te sublingvalnom metodom putem kapi ili tableta (SLIT) (Slika 29.). Princip djelovanja AIT-a jest postizanje imunološke tolerancije progresivnim povećanjem količine unesenog senzibilizirajućeg alergena (tzv. uvodna faza). Uvodna faza, ovisno o protokolima, može imati različito vrijeme trajanja, a što je sporije uvođenje alergena to je ona sigurnija. Nedostatak SCIT-a i SLIT-a jest što se, nakon uvodne faze, treba provoditi faza održavanja u trajanju 3 do 5 godina. Zbog toga se pacijenti na navedenu terapiju rijetko



odlučuju ili je, odustajanjem, ne provedu do kraja. Alergenska imunoterapija djelotvornija je u mlađih osoba te monosenzibiliziranih bolesnika.



Slika 29. Sublingvalna imunoterapija (SLIT)

Detaljna dijagnoza, uz anamnezu, klinički pregled te alergološko testiranje (dokazivanje specifičnih IgE, optimalno uz CRD) neophodna je za procjenu kandidata podobnih za AIT. Ponekad su, iako danas izrazito rijetko, potrebni i provokacijski testovi.

Simptomi moraju predominantno biti uzrokovani određenim alergenima koje želimo primijeniti imunoterapijom. Za alergološki važne rodoslovne obitelji identificirani su markeri primarne senzibilizacije. Ukoliko su navedeni glavni alergeni negativni te su samo panalergeni odgovorni za pozitivnost IgE reakcije, nije vjerojatna klinička relevantnost testa, kao niti dobar odgovor na AIT (vidjeti CRD u poglavlju o dijagnostici). Pri selekciji pacijenata, prvenstveno se uzimaju u obzir oni sa slabom kontrolom simptoma, unatoč adekvatnoj farmakoterapiji u skladu sa smjernicama.

U djece s teškim formama AR bez astme, prilikom odlučivanja o alergenskoj imunoterapiji kao terapijskoj opciji, treba uzeti u obzir, osim kontrole simptomatologije, i njezin preventivni efekt na progresiju senzibilizacije kao i na razvitak astme. Navedeno je potrebno i objasniti roditeljima s kojima se sve odluke i donose.

Naravno da je, pri odluci o AIT, od presudne važnosti želja pacijenta te njegova upornost i suradljivost pri provođenju ove terapije, u cilju postizanja zadovoljavajućeg učinka.

Zaključno možemo reći da su pozitivni učinci AIT-a:

- **smanjenje simptoma AR, smanjenje potrebe za farmakoterapijom u kontroli simptoma**
- **poboljšanje kvalitete života pacijenata s AR**
- **prevencija progresije senzibilizacije (tj. proširenja palete alergena na koje pacijent reagira stvaranjem IgE antitijela – od mono ka polisenzibilizaciji), kao i prevencija razvitka astme**

Budućnost AIT-a su rekombinantne vakcine, koje imaju kraće vrijeme imunizacije, uz manje doze alergena, a postižu se kombinacijom molekularne biologije i adjuvantnih strategija rekombinantnih alergena, tzv. eng. *Enhanced Allergens*, kao i novi načini administracije koji smanjuju nuspojave.

Alergenska imunoterapija (AIT) djeluje stimulirajući dendritične stanice, te T i B limfocite. Nuspojave se pak ispoljavaju djelovanjem alergena na mastocite na mjestu aplikacije te sistemski dospijećem alergena u cirkulaciju. Stoga bi idealni način primjene za AIT bilo mjesto s visokim postotkom dendritičnih stanica te T i B limfocita uz smanjenu prisutnost mastocita i krvnih žila. Primjer za to je koža te su i epikutani pokušaji izvođenja AIT imali vrlo dobar sigurnosni profil. Limfni čvorovi također sadrže visoki postotak dendritičkih stanica te T i B limfocita, uz vrlo malo mastocita. Stoga intralimfatična i epikutana primjena predstavljaju buduće alternativne opcije kojima bi se smanjio broj alergenskih aplikacija. Također, broj aplikacija možemo smanjiti pojačanjem imunološkog efekta pri svakoj aplikaciji. To je moguće uporabom adjuvansa npr. uporabom bakterijskih produkata, poput lipopolisaharida (npr. MPLA od eng. *monophosphoryl lipid A*) ili bakterijske DNA.

Sintetički peptidi, dobiveni iz aminokiselinskih sekvenci specifičnih relevantnih alergena te novi putevi njihove primjene, predstavljaju budućnost imunoterapije, smanjujući broj potrebnih aplikacija uz povećanu sigurnost i efikasnost pripravka.

Upotrebom peptida koji induciraju imunološku toleranciju i suprimiraju IgE odgovor tzv. TCTP (od eng. *T cell-tolerizing peptide*), prvi su se počeli baviti Geffer i sur. sredinom devedesetih godina 20. st.⁽¹⁰⁶⁾. Prva generacija peptida nije bila optimalna zbog njihovih dugih sekvencija (mogućnost stimulacije IgE epitopa), pružanja nepotpune imunološke zaštite te potrebe za većim dozama, uz posljedične odgođene nuspojave. Novija istraživanja peptidnih epitopa dovela su do razvitka 2. generacije ovih molekula tzv. *Synthetic Peptide Immuno-Regulatory Epitopes* (SPIRE), koje su znatno manje te ih je potrebno davati u manjim količinama. Njihova intradermalna primjena efikasno stimulira i potiče imunomodulaciju i toleranciju vezanjem za MHC II klasu (od eng. *Major histocompatibility complex* – MHC) molekula na antigen prezentirajućim stanicama, uz posljedično povećanje regulatornih T stanica. Prednost im je mala veličina, nedovoljna da potakne unakrsnu IgE reakciju s mastocitima i bazofilima, smanjujući time signifikantno rizik IgE odgovora (tj. opasnost od lokalnih i sistemskih nuspojava).

d) Važnost edukacije pacijenata o djelovanju terapije te njihovog pridržavanja terapijskih protokola

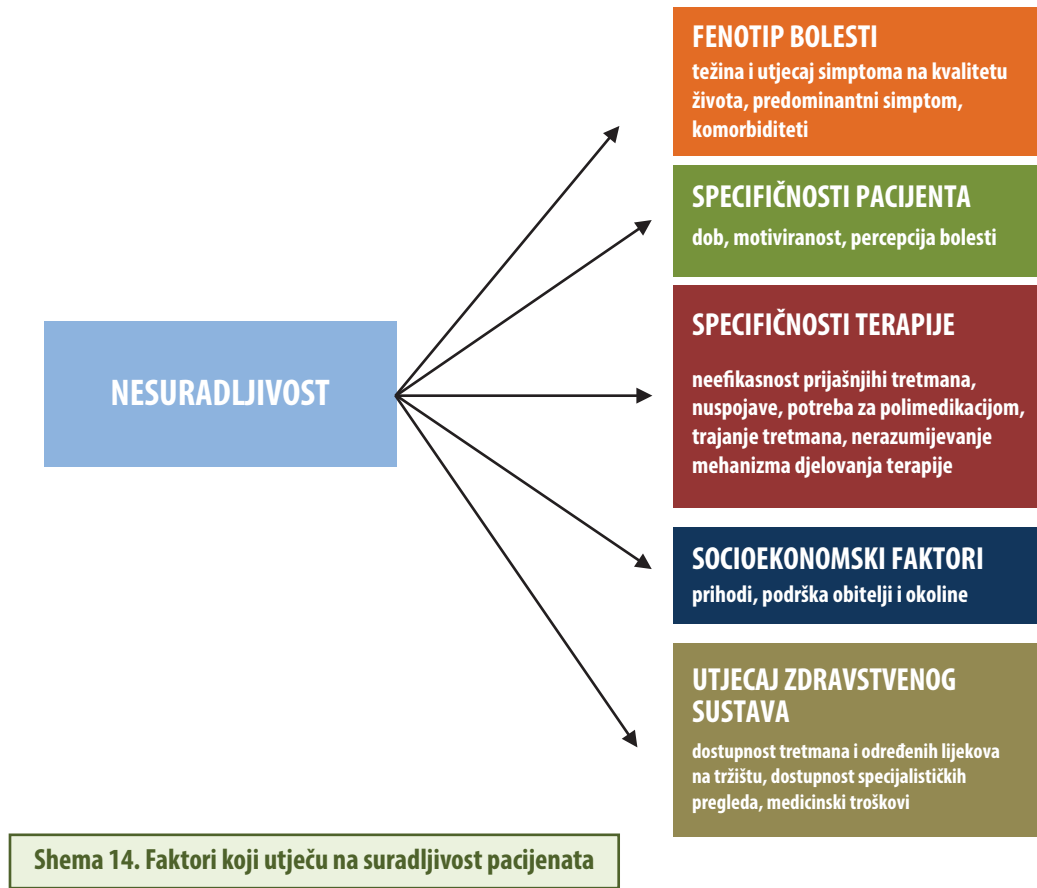
Usprkos naporima uložanima u poboljšanje tretmana alergijskog rinitisa često je u podlozi neuspjeha **nesuradljivost (od eng. *compliance*)** pacijenata (Shema 14.) koji se ne pridržavaju uputa o ispravnom načinu i redovitosti uzimanja lijekova^(107, 108).

U nekim studijama strukturirani edukacijski programi poboljšali su pridržavanje pacijenata protokolima, uz smanjivanje simptomatologije i potrebe za dodatnim lijekovima^(109, 110). Stoga se smatra da je edukacija pacijenata ključna karika u prevenciji i ispravnosti terapije alergijskog rinitisa.

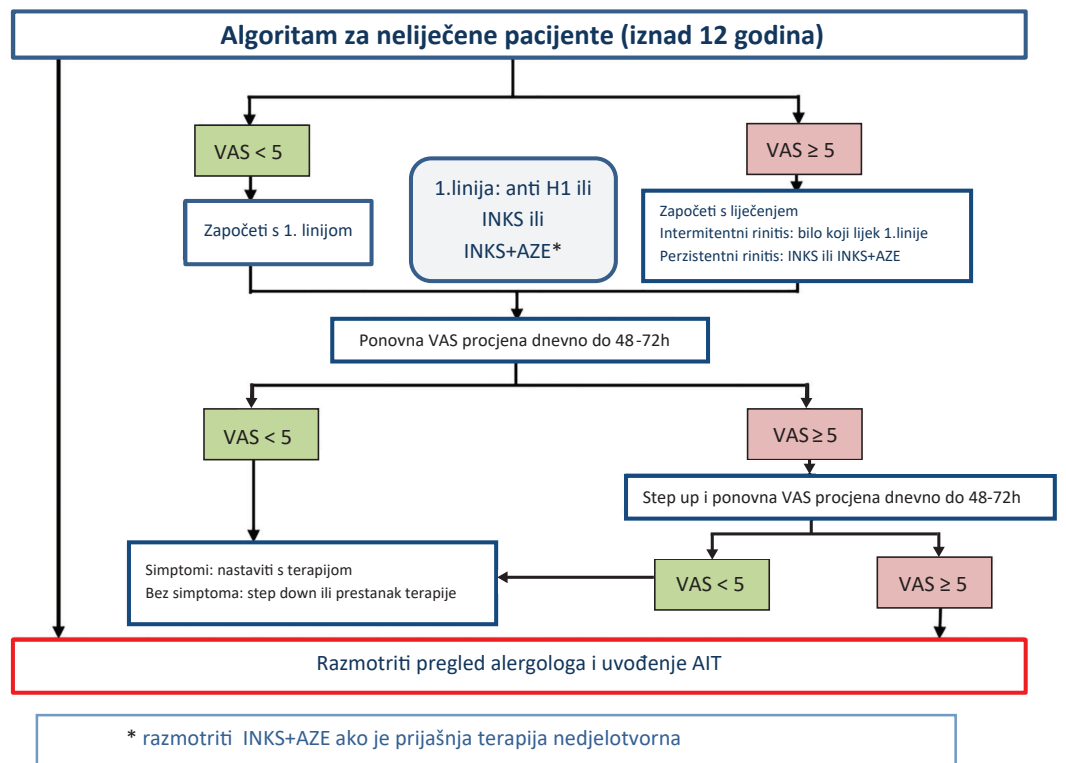
e) Kirurgija

Kod bolesnika s nazalnom opstrukcijom, osim kortikosteroida, u obzir dolazi i kirurško liječenje. Za redukciju volumena nosnih školjki u kirurške svrhe najčešće se koriste radiofrekventna inducirana termoterapija (RFITT) te laser. U slučaju anatomskih varijacija i deformacija te komorbiditeta (npr. deformacije nosne pregrade, sužena ušća sinusa i kronične upale sinusa itd.) rade se i dodatni kirurški zahvati poput septoplastike, funkcionalne endoskopske kirurgije sinusa (FEKS) itd.

8. Terapija alergijskog rinitisa

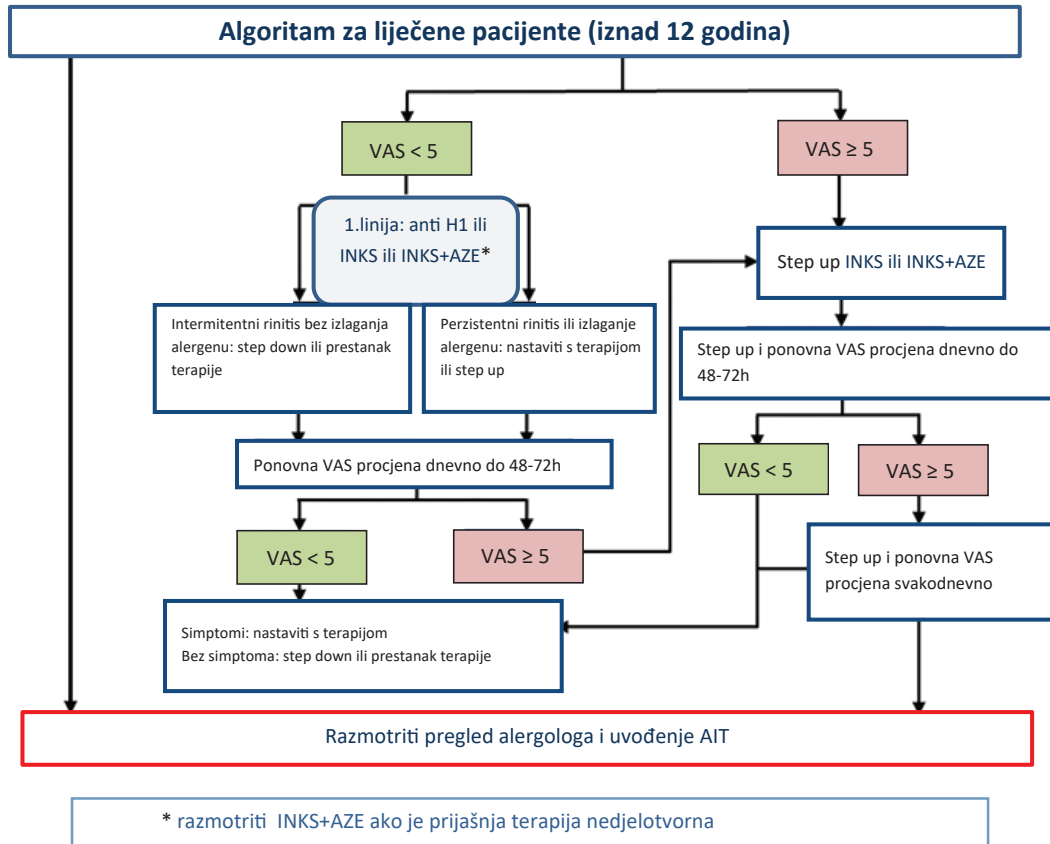


3. Algoritmi u liječenju alergijskog rinitisa



Shema 15. Algoritam za neliječene pacijente (iznad 12 godina) baziran na VAS skali, koji uzima u obzir afinitete pacijenata – prilagođeno prema ARIA 2020.⁽¹⁰⁾

8. Terapija alergijskog rinitisa



Shema 16. Algoritam za liječene pacijente (iznad 12 godina) baziran na VAS skali, koji uzima u obzir afinitete pacijenata – prilagođeno prema ARIA 2020.⁽¹⁰⁾

4. Zaključci ARIA grupacije iz 2020. godine na osnovu prikupljenih rezultata istraživanja (uključivši RTC, RWE, AEC studije te sve dodatne objave i meta-analize podataka)

- Pacijenti se ne pridržavaju preporučenih smjernica i često koriste samomedikaciju
- Često koriste dodatne lijekove koje dobivaju bez recepta, tzv. OTC (od eng. *Over the counter*) za trenutno olakšanje simptoma poput dekonjestiva i sl., koji ne poboljšavaju znatnije simptomatologiju alergijskog rinitisa
- Postoje različita mišljenja liječnika i pacijenata o tretmanu, pogotovo u peludima izazvanih alergijskih tegoba. Naime, dok liječnici preporučuju konstantnost terapije u sezoni polinacije neovisno o simptomatologiji, pacijenti obično lijekove uzimaju samo kad imaju izraženije simptome
- Interesantan je podatak da se tako ponašaju i liječnici koji boluju od intermitentnog rinitisa te se niti oni ne pridržavaju smjernica i ne uzimaju redovito terapiju⁽¹¹¹⁾
- Oralni i intranazalni antihistaminici (OAH i INAH) manje su efikasni od intranazalnih kortikosteroida (INKS)^(8, 112, 113, 114, 115), no učinkoviti su kod brojnih pacijenata s blažim formama, pogotovo intermitentnog AR (za kontrolu rane faze alergijske reakcije) te se često pacijenti odlučuju za njih, preferirajući oralne od intranazalnih pripravaka
- U pacijenata s teškim rinitisom lijek izbora su INKS. Kod pacijenata s perinealnim rinitisom, ne preporučuje se kombinacija INKS s OAH, budući da navedena kombinacija nije djelotvornija od monoterapije s INKS
- U pacijenata s intermitentnim AR također se, kod težih oblika, preporučuju INKS. Moguće je dodati OAH, iako korist takve terapije nije dokazana, no često se primjenjuje u svakodnevnoj praksi diljem svijeta
- U pacijenata s teškim intermitentnim rinitisom preporučuje se INKS ili fiksna kombinacija INKS i INAH. U početku tretmana (tj. u prva 2 tjedna) fiksna kombinacija INKS i INAH brže će djelovati od monoterapije INKS
- Fiksna kombinacija intranazalnog kortikosteroida (*Fluticasone*) i antihistaminika (*Azelastine*) tzv. MPAzeFlu, efikasnija je od monoterapije INKS ili OAH te je indicirana u pacijenata kod kojih INKS ne kontrolira dobro simptome^(117, 118, 119, 120, 121) ili kod težih formi bolesti kada je potreban brži učinak na simptomatologiju^(9, 116)

8. Terapija alergijskog rinitisa

- Brzi nastup djelovanja ove kombinacije lijekova dokazan je u AEC studijama^(122, 123), a viši troškovi opravdani su ukoliko se monoterapijom ne može kontrolirati bolest⁽⁹⁾
- MPAzeFlu je djelotvorniji pripravak od monoterapije INKS, koji su efikasniji od OAH i INAH kao i leukotrijena
- Svi lijekovi propisani za tretman AR sigurni su u preporučenim dozama prema smjernicama. Ne preporučuje se uporaba prve generacije OAH (zbog sedativnih učinaka), dugotrajna uporaba dekongestiva (najduže tjedan dana) kao niti depo preparati kortikosteroida za tretman AR-a⁽¹⁰⁾
- mHealth tehnologije, poput MASK aplikacije, znatno mogu olakšati selekciju pacijenata podobnih za AIT^(87, 91, 124)
- kroz mobilne aplikacije moguće je bilježiti težinu simptoma te uporabu lijekova s liste dostupnih u određenoj zemlji. Putem prikupljenih podataka, liječnik može procijeniti je li bolest dobro kontrolirana te koliko utječe na kvalitetu života pacijenta. Također, procjenjuje se povezanost simptoma uz određene peludne i/ili perinealne alergene te koristi li pacijent farmakoterapiju sukladno smjernicama. Digitalizacijom i novim tehnologijama očekuje se bolja mogućnost selekcije pacijenata podobnih za AIT.

5. Zaključak

Zbog svoje visoke incidencije, kroničnog karaktera te velikog utjecaja na kvalitetu života pacijenata, respiratorne alergije veliki su javnozdravstveni problem. Stoga se nastoji konstantno usavršavati njihovo liječenje, multidisciplinarnim i individualiziranim pristupom.

Digitaliziranim algoritmima olakšava se aplikacija i efikasnost te sigurnost terapije, omogućuje veća samostalnost pacijenta uz mogućnost brže komunikacije s liječnikom te bolja kontrola bolesti, a time i kvaliteta života sve većeg broja alergičara.

9. Posebne forme alergijskog rinitisa

a) Alergijski rinitis u osoba starije životne dobi

Zbog produljenja životnog vijeka susrećemo se sa sve većim brojem alergičara starije životne dobi (iznad 65 godina). Razumijevanje patofiziologije AR u starije dobi važno je za njen ispravan tretman, kao i razlikovanje od fizioloških procesa starenja koji također uzrokuju određenu rinološku simptomatologiju.

Starenjem dolazi do mlohavljenja veziva i hrskavica, spuštanja nosnog vrška i retrakcije kolumele, što dovodi do otežanog disanja. Gubitkom elasticiteta, hormonalnim promjenama, atrofijom epitela i žlijezda, dolazi i do usporavanja mukocilijarne drenaže te smanjene vlažnosti sluznice, uz posljedično zadržavanje gušćeg mukusa što rezultira postnazalnim „*dripom*“, a atrofija olfaktornog epitela uzrokuje vrlo čestu presbiosmiju.

Uz normalne promjene uzrokovane starenjem, rinitis starije dobi može biti uzrokovan i tzv. idiopatskim ili gustatornim rinitisom te lijekovima, opisanim u poglavlju o nealergijskom rinitisu (NAR). Pogotovo je, u starijoj dobi, potrebno isključiti rinitis uzrokovan čestom polifarmacijom komorbiditeta (antihipertenzivima, beta-blokatorima, psihofarmacima, antikolinergicima i sl.). Također, u diferencijalnoj dijagnozi treba isključiti česte neurološke poremećaje poput Parkinsonove ili Alzheimerove bolesti koji mogu započeti nazalnom simptomatologijom, a pogotovo olfaktornom disfunkcijom.

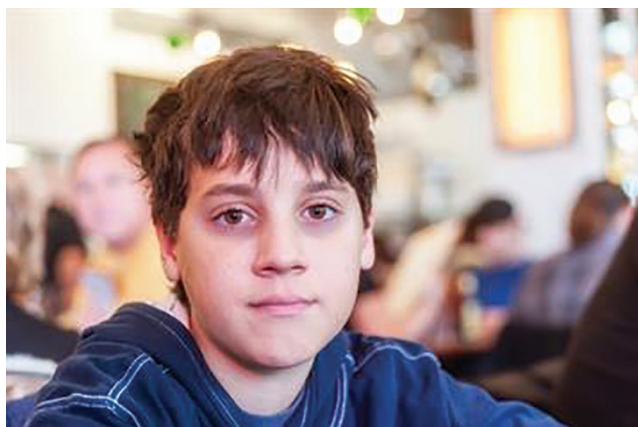
No, ukoliko postoji na osnovu anamneze i kliničkog pregleda sumnja na postojanje alergijske podloge tegoba, potrebno je navedeno potvrditi *in vivo* (SPT) ili *in vitro* testovima te prepoznati alergijski rinitis među drugim rinitisima starije dobi. Iako s godinama opada alergijska senzibilizacija (npr. obično manje urtike pri SPT), testovi pokazuju pozitivitet na uzročni alergen te razlučuju alergijske od nealergijskih oblika rinitisa starije dobi.

Tretman uključuje sve mjere kao i kod AR mlade populacije, od izbjegavanja alergena, vlaženja nosne sluznice i redovitih toaleta i lavaža, do simptomatske farmakoterapije (INKS, antihistaminici, ipratropijev bromid, inhibitori leukotrijena, kromoni) ovisno o težini kliničke slike, simptomatologiji i komorbiditetima^(125, 126, 127).

b) Alergijski rinitis u dječjoj populaciji

Pri uzimanju anamneze u djeteta kod kojeg sumnjamo na postojanje alergijskog rinitisa, treba ispitati i prehrambene navike ne samo djeteta, nego i majke tijekom trudnoće te uzeti podatke o dojenju i sl. Zbog ranije opisanog alergološkog hoda, poželjno je manju djecu, uz inhalatorne, testirati i na nutritivne alergene. Naime, često do 4.-5. godine testiranja na inhalatorne alergene ostaju negativna, dok postoji pozitivitet na nutritivne alergene. Kod takve djece je poželjno ponoviti test na inhalatorne alergene kroz godinu i pol do dvije, kada će pokazati relevantnije podatke i eventualni pozitivitet. Također, jako je važna obiteljska anamneza, ne samo o atopiji već i o uvjetima življenja, zbog svih razloga navedenih u poglavlju o etiologiji AR-a (višečlane obitelji, cijepljenje, virusne infekcije, kućni ljubimci itd.).

Posebnost kliničke slike alergijskog rinitisa u djece predstavljaju simptomi netipični za odraslu dob, poput hiperaktivnosti što se često krivo tumači kao “nervozno dijete”, ponekad u neskladu s “umornim” izrazom lica, zbog tipičnih alergijskih podočnjaka (Slika 30.). Znatno je češći, u odnosu na odrasle, i simptom kašlja.



Slika 30. Alergijski podočnjaci

Također su kod djece vrlo česti i simptomi komorbiditeta (česti serozni otitisi, često poklapanje s hipertrofijom adenoida, ekcematozni dermatitis i sl.). Primjerice, djeca s AR kod kojih je učinjena adenotomija u ranijoj dobi, često zbog stalnog podražaja nazofaringealne sluznice alergenima, imaju recidive adenoida te zahtijevaju praćenja, a ponekad i readenotomije. Javljaju se i simptomi koji nisu izravno vezani uz AR: umor, agitiranost, nesanicu, nervozu, mučninu te osjećaj tuge. Kod djece je za terapiju posebno bitna kooperabilnost djeteta i upornost roditelja, pogotovo u preventivnim mjerama (poput minimalističkog namještaja, držanja kućnog ljubimca izvan stana ili kuće, postepenosti u uvođenju određenih namirnica) te svakodnevne lavaže i toaleta nosne sluznice (ispiranja udahnutih alergena te poticanja mukocilijarne drenaže).

Farmakoterapija alergijskog rinitisa u djece također predstavlja određene izazove, s obzirom da su neki lijekovi odobreni tek od šeste (većina INKS), a neki tek od dvanaeste godine života (fiksna kombinacija INKS i INAH – MPAzeFlu). U sigurne lijekove spadaju kromoni (stabilizatori mastocita), no njihov problem predstavlja kratko poluvrijeme eliminacije te potreba za uzimanjem nekoliko puta dnevno (obično svakih 6h), što smanjuje suradljivost i obično dovodi do hipodoziranja zbog neredovitog uzimanja lijeka. Novije generacije antihistaminika također se smatraju sigurnim lijekovima, no kao što znamo vrlo slabo djeluju na nazalnu opstrukciju. Također se kod djece, češće nego kod odraslih, pogotovo kod pridružene simptomatologije donjih dišnih puteva, primjenjuju inhibitori leukotriena (koji su poput antihistaminika odobreni za dječju populaciju već od 6. mjeseca).

INKS su zasigurno najdjelotvorniji lijekovi za sve nosne simptome. Većina ih je na hrvatskom tržištu odobrena tek od 6. god. života, a najniže dobno ograničenje imaju mometazonfuroat (odobrenje od 3. god.) te flutikazonpropionat (odobrenje od 4. god.). Međutim, Europska akademija za alergiju i kliničku imunologiju odobrava uporabu većine INKS od druge godine života⁽¹¹²⁾.

U djece je, pogotovo kod težih simptoma te kada je sa sigurnošću moguće identificirati alergen, pogotovo ukoliko se radi o perinealnim alergenima poput grinja prašine (s kojima je kontakt nemoguće izbjeći) i sl. te monosenzibiliziranih pacijenata, vrlo efikasna etiološka alergenska imunoterapija. Njezina korist ne očituje se samo u smanjenju simptoma alergijskog rinitisa i poboljšanju kvalitete života malih pacijenata, već i u prevenciji progresije AR u astmu. Najveći problem, kao i kod odraslih, predstavlja njena dugotrajnost i kooperabilnost pacijenata, bez kojih navedena terapija nema zadovoljavajućeg učinka.

c) Posebnosti alergijskog rinitisa u vrhunskih sportaša

Alergijski rinitis sve je češći i u vrhunskih sportaša, pogotovo kod plivača, sportaša izloženim hladnom zraku te aktivnostima koje zahtijevaju izdržljivost i velike fizičke napore. Unatoč tome, to je dosta podcjenjivana i neprepoznata bolest koja može utjecati na atletske rezultate alergičara.

Kao posebnost u terapiji vrhunskih sportaša treba napomenuti da se AIT ne preporučuje prije natjecanja i većih fizičkih napora. Također, dekonjestivi mogu utjecati na rezultate doping testova te ih se ne preporučuje uzimati prije natjecanja, dok bi sva ostala terapija trebala biti u skladu sa smjernicama klasičnog tretmana alergijskog rinitisa^(128, 129, 130, 131, 132).

10. Lokalni alergijski rinitis (LAR)

LAR se opisuje kao lokalizirana alergijska reakcija nosne sluznice u pacijenata s negativnim kožnim ubodnim testom i specifičnim IgE antitijelima u krvi.

U kliničkoj slici LAR-a, osim klasičnih nosnih simptoma (nazalna opstrukcija, rinoreja, kihanje i svrbež) često nalazimo i simptome konjunktivitisa i/ili astme zbog kojih može utjecati na kvalitetu života pacijenta te ga stoga treba prepoznati i na vrijeme ispravno tretirati jer u protivnom simptomatologija obično kroz godine progredira.

Radi se o novom entitetu, koji je prijašnjih desetljeća često bio krivo dijagnostificiran i svrstan u NAR, s kojim kliničari trebaju biti upoznati te ga razlikovati zbog drugačijih patofizioloških mehanizama od onih u podlozi NAR-a.

Patofiziološki se nalazi lokalna produkcija sekretornih IgE (sIgE) i Th2 citokinski profil stanične infiltracije (eozinofili, bazofili, mastociti, CD3 i CD4 T limfociti). Dijagnostika LAR-a potvrđuje se detekcijom nazalnih sIgE i/ili pozitivnim nazalnim provokativnim testom na inhalacijske alergene (od eng. *Nasal allergen provocation test* – NAPT). Pozitivan odgovor na NAPT prati se klinički kroz pojavu nosnih simptoma ranog i kasnog alergijskog odgovora nakon provokacije alergenom, a objektivizira praćenjem promjena nosnog otpora uz oslobađanje upalnih medijatora (triptaza i eozinofilnog kationskog proteina (od eng. *Eosinophil cationic proteine* – ECP). Noviji protokoli s mogućnošću testiranja s više aeroalergena odjednom (od eng. *NATP multiple aeroallergens* – NAPT-M) pojednostavili su dijagnostiku LAR-a⁽¹³³⁾.

Određivanje nazalnih sIgE te test bazofilne aktivacije (BAT) korisne su *in vitro* tehnike u dijagnostici LAR-a, kao i postepeno uvođenje CRD u većim centrima (vidjeti poglavlje o dijagnostici).

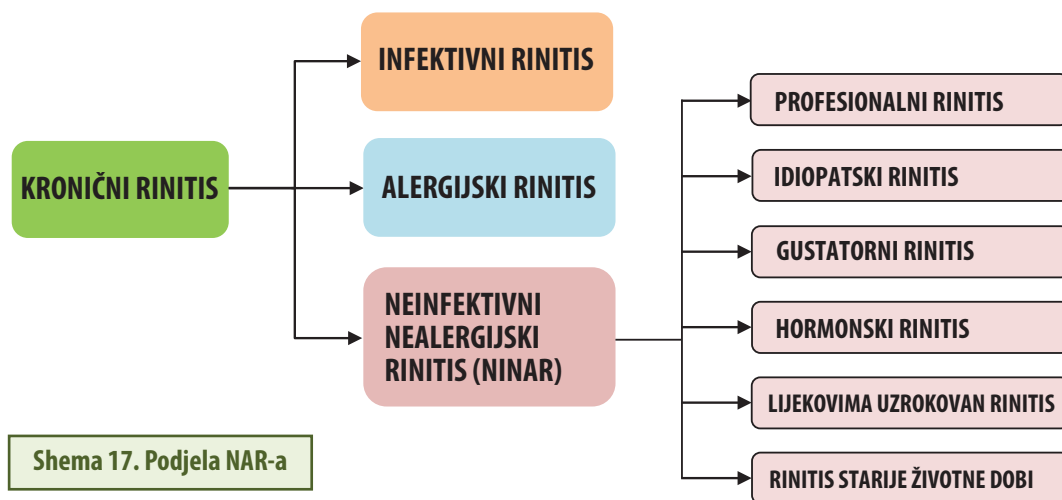
Pacijenti obično pokazuju dobar odgovor na standardnu farmakološku antialergijsku terapiju (intranazalnim kortikosteroidima i oralnim antihistaminicima). Ukoliko se dijagnostikom utvrdi inhalatorni alergen, u terapiji se naravno provodi izbjegavanje navedenog, a u novije vrijeme postoje i dokazi o pozitivnom učinku SIT-om na trave i kućnu prašinu (smanjenje potrebe za farmakološkim tretmanom i bolja imunotolerancija prema provocirajućem alergenom)⁽¹³⁴⁾.

11. Neinfektivni nealergijski rinitis (NINAR) ili nealergijski rinitis (NAR)

Veliki broj pacijenata koji navode simptome perzistentnog rinitisa ima negativnu alergološku obradu. Navedene pacijente svrstava se u tzv. NINAR grupu (nealergijski neinfektivni rinitis) koja se u literaturi spominje i kao nealergijski rinitis (NAR). Po definiciji NAR je simptomatska upala nosne mukoze, uz najmanje dva nosna simptoma poput nosne opstrukcije, rinoreje, kihanja i/ili svrbeža nosa, bez kliničkih znakova endonazalne infekcije te uz odsutnost sistemske mogućnosti detekcije specifičnih IgE antitijela *in vivo* ili *in vitro* testovima.

Simptomi po ozbiljnosti mogu varirati od blagih do vrlo teških te biti konstantno prisutni ili provocirani ekspozicijom na nespecifične podražaje, što se opisuje kao već prethodno spomenuta nosna hiperreaktivnost.

Osnovna podjela NAR-a prikazana je na Shemi 17.



Dobro uzeta anamneza temelj je uspješne dijagnoze NAR-a. Potrebno je detaljno ispitati pacijenta o pojavnosti simptoma, njihovoj jačini i učestalosti, uzeti u obzir dob, hormonalni status, izloženost vanjskim iritansima eventualno vezanim uz radno mjesto, uzimanje lijekova i slično. Navedeni podatci usmjerit će nas u daljnju potrebnu dijagnostiku radi definiranja o kojoj se podvrsti rinitisa točno radi. Osim

dobre anamneze, prednjom rinoskopijom treba isključiti znakove infekcije te značajnije anatomske deformacije, a nosna endoskopija je preporučena radi evaluacije nosne šupljine u cjelini te pregleda ostiomeatalnog kompleksa i isključivanja kroničnog rinosinuitisa sa ili bez nosne polipoze. Negativan kožni ubodni test i specifična IgE antitijela u krvi nužni su radi isključivanja alergijskog rinitisa. Pri obradi valja isključiti i lokalnu formu alergijskog rinitisa (LAR) opisanu u prethodnom poglavlju. Često se, naime, kod pacijenata s tzv. entopijom ili lokalnim alergijskim rinitisom nekada pogrešno mislilo da boluju od NAR-a zbog neadekvatne dijagnostike te nepoznavanja navedenog entiteta.

a) Profesionalni rinitis

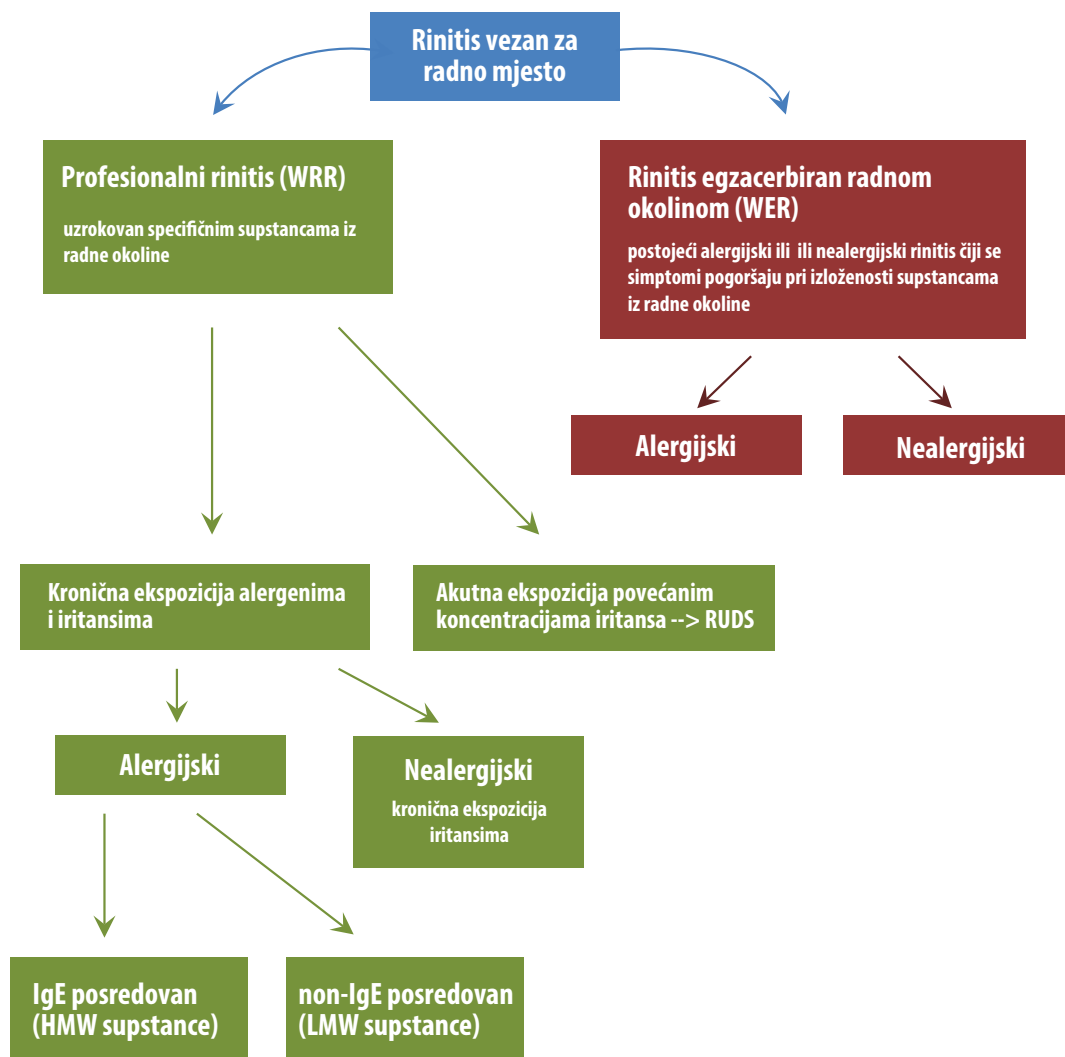
Iako postoje studije o negativnom utjecaju supstanci vezanih uz radnu okolinu na ljudsko zdravlje, i dalje je prava prevalencija profesionalnog rinitisa podcijenjena jer bolest često ostane nedijagnosticirana zbog kompleksnosti dijagnostičkih postupaka, a istraživanja ove teme su rijetka.

Rinitis vezan za radno mjesto obuhvaća dvije glavne skupine: tzv. profesionalni rinitis (od eng. *Work-related rhinitis* – WRR) te rinitis egzacerbiran radnom okolinom (od eng. *Work-exacerbated rhinitis* – WER)⁽¹³⁵⁾. Profesionalni rinitis definira se kao upala nosne sluznice uzrokovana ekspozicijom supstancama koje vežemo za radno mjesto, koje se moraju dokazati kao glavni provokacijski faktor nosne simptomatologije. To mogu biti alergeni, ali i razni iritansi te kemijske supstance s kojima se susrećemo na radnom mjestu. Za razliku od njega, rinitis egzacerbiran na radnom mjestu WER smatra se onaj kojem je u podlozi AR ili nealergijski rinitis (NAR) čiji se simptomi pogoršavaju na radnom mjestu. Pri tipičnim simptomima rinokonjunktivitisa na radnom mjestu, koji se poboljšavaju tijekom vikenda ili godišnjeg odmora, treba dakle isključiti postojanje alergije na klasične alergene kako bi se razlučio profesionalni alergijski rinitis od alergijskog rinitisa egzacerbiranog na radnom mjestu što može imati značajne medicinsko – pravne posljedice.

Supstance sposobne izazvati respiratornu simptomatologiju obično dijelimo (She-ma 18.) na one visoko (od eng. *high molecular weight* – HMW) (>5 kDa) i nisko molekularne mase (od eng. *low molecular weight* – LMW) (<5 kDa)⁽¹³⁶⁾.

Profesionalni rinitis možemo podijeliti na alergijski i nealergijski. Ukoliko je uzrokovan IgE klasičnim alergijskim kaskadnim nizom, može se smatrati podvrstom **alergijskog rinitisa vezanog za radnu okolinu**. Obično je uzrokovan supstancama veće molekularne mase (HMW) koje uzrokuju Th2 citokinski inflamatorni odgovor. U HMW spadaju biološke supstance koje potječu od biljaka ili životinja, poput

11. Neinfektivni nealergijski rinitis (NINAR) ili nealergijski rinitis (NAR)



Shema 18. Rinitisi vezani za radno mjesto te supstance koje ga uzrokuju
Objašnjenje kratica: **HMW** viskokomolekularne supstance, **LMW** niskomolekularne supstance

brašna, laboratorijskih životinja, lateksa i sl. Znatno rjeđe, supstance niske molekularne mase (LMW) mogu senzibilizirati adaptivni imunološki sustav, djelujući poput haptena koji s proteinima respiratornog epitela (poput keratina ili albumina) formiraju konjugate te pobuđuju IgE odgovor. Među najčešćim su izocijanati (poliuretanske pjene ili prevlake) i presulfati (izbjeljivači za kosu) te razni anhidridi i aldehidi, lijekovi, neke soli metala (platina, krom, nikel) te drvene prašine (cedar) ^(137, 138).

Neke LMW supstance poput izocijanata, drvene prašine, akrilata i sl. ne izazivaju tipičan IgE odgovor, iako uzrokuju senzibilizaciju⁽¹³⁹⁾. Vjerojatno se radi o drugačijem načinu konjugacije haptena i njihovog procesiranja u dendritičkim stanicama uz produkciju Th1 i Th2 citokina⁽¹⁴⁰⁾, što rezultira inflamatornim procesima poput onih izazvanih IgE, ali i non-IgE odgovorom uz prisustvo eozinofila, limfocita, neutrofila, mastocita i elemenata tzv. remodelacije (od eng. *remodeling*)^(141, 142).

Brojne LMW supstance mogu, međutim, pobuditi inflamatorne mukozne procese bez faze latencije tipične za senzibilizaciju. Takve supstance svrstavaju se u senzoričke iritanse koji, po definiciji, stimuliraju trigeminalne nervne završetke u Alarie testu⁽¹³⁷⁾.

Najpoznatiji iritansi su klor i proizvodi kloriranja, ozon, razne kiseline i amonijak, no lista je poduža. Akutna inhalacija viših koncentracija iritansa može izazvati tzv. reaktivni disfunkcionalni sindrom gornjih dišnih puteva (od eng. *reactive upper airway dysfunction syndrome* – RUDS), pri kojem može doći i do deskvamacije epitelijalnih stanica, pojačane permeabilnosti uz proširenje međustaničnih prostora⁽¹⁴³⁾.

No dugotrajna izloženost manjim dozama navedenih iritansa može potaknuti kronične upalne procese respiratorne mukoze. Na primjer, čistači⁽¹⁴⁴⁾ i profesionalni plivači⁽¹⁴⁵⁾ u bazenima, koji su kronično eksponirani proizvodima kloriranja, pokazuju češće respiratorne simptome gornjih dišnih puteva u odnosu na ostalu populaciju. Slične promjene mukoze nađene su i u radnika postrojenja za preradu pića koji su kronično izloženi niskim dozama vodikovog peroksida⁽¹⁴⁶⁾. Iritansi djeluju na neurogeni sistem i prirodni imunitet dišnih puteva. Senzorna nervna vlakna ispod respiratornog epitela ekspresiraju kemoreceptore čija stimulacija pobuđuje reflekse poput kašlja te dovodi do oslobađanja neuropeptida poput supstance P i neurokinina^(147, 148). Aktivacijom receptora navedenih neuropeptida na krvnim žilama, submukoznim žljezdama, te upalnim stanicama, dolazi do rinoreje, nazalne opstrukcije i kihanja⁽¹⁴⁹⁾. Solitarni kemoreceptori nazalnog epitela, vjerojatno dodatno pojačavaju navedene reakcije^(150, 151). Za razliku od stečenog, urođeni imunitet promptno i nespecifično reagira na čimbenike okoliša (bez faze latencije tipične za senzibilizaciju) putem NK stanica, neutrofila i eozinofila koje nalazimo u mukozi nakon ekspozicije iritansima.

Dijagnostika profesionalnog rinitisa relativno je jednostavna kod izloženosti supstancama koje pobuđuju IgE odgovor putem SPT ili serumskim određivanjem specifičnih IgE. No, kao što je rečeno, senzibilizacija nekim LMW supstancama, ne dovodi uvijek do IgE odgovora te njihova detekcija specifičnim IgE *in vivo* ili *in vitro* testovima nije moguća. Stoga je, uzročno-posljedična veza između ekspozicije određenih supstanci i bolesti dišnih putova moguća samo specifičnim nazalnim provokacijskim testovima sa suspektom supstancom⁽¹⁵²⁾. Pošto se često radi o tvarima netopivim u

11. Neinfektivni nealergijski rinitis (NINAR) ili nealergijski rinitis (NAR)

vodi, potrebne su alternativne metode administracije, mimikrijom uvjeta na radnom mjestu u posebnim sobama za stimulaciju (od eng. *challenge rooms* ili *chambers*). Uz profesionalni alergijski rinitis često je prisutna i astma (76 do 92%)^(152, 153). Stoga je potreban multidisciplinarni pristup i obrada donjih dišnih puteva kod pacijenta s profesionalnim AR-om.

Terapija profesionalnog rinitisa je, osim eliminacije ili smanjivanja ekspozicije provokacijskog faktora te po mogućnosti promjene radnoga mjesta, u skladu s ostalim alergijskim i nealergijskim rinitisima (simptomatska farmakoterapija te po mogućnosti, iako vrlo rijetko, etiološka imunoterapija). Koraci u smanjivanju ekspozicije alergena uključuju poboljšanje ventilacije, zatvorene manufakturne procese, pružanje adekvatne zaštitne opreme i sl.

b) Idiopatski rinitis

Idiopatski rinitis (prethodno često opisivan pod pojmom vazomotorni rinitis) najčešći je oblik NAR-a, a smatra se da nastaje kao poremećaj neadrenergičkog nekolinergičkog (NANC) ili peptidergičkog sustava. Nosna simptomatologija javlja se kao odgovor na podražaje poput duhanskog i automobilske dima te drugih ispušnih plinova, alkohola, atmosferskih promjena (promjene tlaka, temperature i vlage) i drugih nespecifičnih iritansa, a ponekad se javlja i bez jasno detektibilnog vanjskog podražaja. Ukoliko možemo dokazati da su simptomi vezani uz provokacijske faktore na radnom mjestu, govorimo o profesionalnom rinitisu koji je detaljno prethodno opisan u tekstu. Kod slučajeva pri kojima ne nalazimo direktan uzrok nosne simptomatologije, osim simptomatske terapije, pacijentima s IR-om preporuča se, koliko je moguće, izbjegavanje iritansa, vanjskih i unutarnjih zagađenja te prestanak pušenja^(154, 155, 156).

c) Gustatorni rinitis

Gustatorni rinitis predstavlja podvrstu NAR-a uzrokovanu konzumacijom prvenstveno vruće i ljute hrane. Smatra se da je induciran gustatornim refleksima povezanim s hiperaktivnim neadrenergičko nekolinergičkim (NANC) ili peptideričkim sustavom, a zbog odgovora na antikolinergike, neke studije povezuju ga i s pojačanom aktivnosti eferentnog kolinergičnog refleksa. Osnova terapije je, uz simptomatsku terapiju, izbjegavanje hrane koja uzrokuje simptomatologiju^(154, 155, 156).

d) Hormonski rinitis

Samo ime hormonskog rinitisa navodi da se u podlozi rinološke simptomatologije radi o hormonalnom disbalansu, obično vezanom uz estrogene i progesterone, stoga je navedeni entitet obično vezan uz ženski spol. Kod žena, hormonski rinitis vezan je uz menstrualni ciklus, pubertet, trudnoću te menopauzu. Etiopatogenetski uzrok takvog rinitisa povišene su razine estrogena koje uzrokuju nazalnu kongestiju. Beta-estradiol i progesteroni pojačavaju ekspresiju H1 receptora i induciraju migraciju eozinofila te njihovu degranulaciju, dovodeći do vazodilatacije i posljedичne kongestije i pojačane sekrecije. Kod muškaraca se navedeni entitet povezuje uz rijetke poremećaje lučenja hormona rasta kod akromegalije te poremećaje rada štitne žlijezde (koji su mogući i kod žena)^(154, 155, 156).

e) Rinitis izazvan lijekovima

Osim što lijekovi mogu uzrokovati simptome IgE posredovanog rinitisa te tada govorimo o alergijskom rinitisu, također mogu uzrokovati rinitis za koji se ne može dokazati IgE alergijska reakcija te ga svrstavamo u skupinu NAR-a^(154, 155, 156, 157).

Dvije su osnovne grupe rinitisa izazvane lijekovima, koje spadaju u kategoriju NAR-a, u kojih se ne može dokazati alergijska kaskada:

- nuspojave **sistemskih** lijekova (Tablica 4.)
- zlouporaba dekongestiva poznata pod nazivom **medikamentoznog** rinitisa

- **nesteroidni protuupalni lijekovi NSAID (aspirin, ibuprofen, itd.)**
- **beta blokatori**
- **adrenergično noradrenergični i kolinergičko stimulirajući lijekovi**
- **antiepileptici i neuroleptici**
- **antidepresivi i sedativi**
- **oralni kontraceptivi i lijekovi za erektilnu disfunkciju**

Tablica 4. Najčešći sistemski lijekovi koji uzrokuju simptome rinitisa⁽¹⁵⁷⁾

Za neke se lijekove može točno utvrditi mehanizam djelovanja, poput upale uzrokovane aspirinom i drugim NSAID lijekovima kod kojih zbog inhibicije ciklo-oksigenaze-1 (COX-1) dolazi do preusmjerenja metabolizma arahidonske kiseline u sintezu cistenil leukotrijena. Kod aspirinom induciranog rinitisa, osim simptomatske i terapije izbjegavanja, moguće je u terapijske svrhe i provođenje desenzibilizacije. Alfa i beta adrenergički antagonisti te inhibitori fosfodiesteraze, direktno djeluju na krvne žile putem svojih receptora, dok patogenetski mehanizmi lijekova poput ACE inhibitora, blokatora kalcijevih kanala i antipsihotika nisu u potpunosti razjašnjeni⁽¹⁵⁷⁾.

Rinitis medicamentosa nastaje zbog abuzusa dekonjestiva koji obično sadrže kao aktivnu supstancu agoniste alfa adrenergičkih receptora. Posljedica prolongirane vazokonstrikcije je hipoksija, disregulacija adrenergičkih receptora uz parasimpatičku prevagu, praćenu rinorejom i nazalnom opstrukcijom, a česta je i epistaksa. Iz navedenog, dugotrajna i pretjerana uporaba dekonjestiva bez nadzora liječnika direktnom nabavkom u ljekarni, predstavlja rastući problem te je potrebno raditi na kontinuiranoj edukaciji liječnika obiteljske medicine, farmaceuta i pacijenata kako bi se problem nazalne kongestije rješavao na ispravniji način. Osnovno je pacijentu objasniti djelovanje navedenih lijekova i **zabraniti korištenje dekonjestiva duže od navedenog u uputama** o lijeku^(158, 159).

f) Rinitis starije životne dobi

Rinitis starije životne dobi (ponekad nazvan senilnim rinitisom) kategorija je koja je često zanemarena, kako u smjernicama tako i u radovima. U literaturi se definira kao rinitis koji se javlja kod osoba starijih od 65 godina, uz dominantni simptom bistre rinoreje bez jasno uočljivih provokacijskih faktora te bez anatomskih ili funkcionalnih promjena nosne sluznice. Iako patogeneza nije u potpunosti razjašnjena, smatra se da je rezultat kolinergičke hiperaktivacije. U prilog navedenom govori obično dobar terapijski odgovor na ipratropijev bromid. Ukoliko medikamentozna terapija ne pokazuje željeni učinak te u slučajevima jače nazalne opstrukcije s hipertrofičnim donjim nosnim školjkama, u terapijske opcije ubraja se i kirurška redukcija nosnih školjki^(154, 155, 156, 160, 161).

U zaključku, terapijska strategija NAR-a trebala bi se bazirati na njegovoj etiologiji.

12. Zaključak

Potrebno je raditi na edukaciji pacijenata i liječnika, naučiti pacijente kako prati nos i održavati nosnu higijenu te redovito uzimati terapiju, ovisno o smetnjama i simptomima kako bismo im omogućili “normalan život” bez ograničavanja svakodnevnih aktivnosti. Ukoliko je kontrolirana i ispravno liječena, **alergija** ne mora biti limitirajući faktor u svakodnevnom životu, fizičkim aktivnostima ili pri izboru profesije.

Pacijent koji kontrolira svoju bolest i diše na nos, neometano spava te se može baviti sportskim aktivnostima, sretan je i produktivan. Satisfakcija je utoliko veća ukoliko uz to osjeća mirise te može u potpunosti uživati u hrani i parfemima te svijet oko sebe doživjeti svim svojim osjetilima.

Za kraj, mala poruka autora:

“Svoju alergiju na svijet pretvorite u ljubav jer ljubav ide kroz nos, a ne samo kroz želudac”, pučka je izreka koja naglašava važnost feromona u odabiru partnera te naglašava važnost nosa, ne samo za zdravlje okolnih organa, već i za našu percepciju svijeta i naše odabire koji nas definiraju kao ličnost.

Priznajem, ovo je možda malo pretenciozan stav o važnosti nosa kao organa gledan očima jednog rinologa zaljubljenog u svoje područje rada.

Tamara Braut

13. Abecedni popis kratica

AEC (od eng. *Allergen Exposure Chambers*) – Komorne studije o brzini djelovanja lijekova

AIT (od eng. *Allergen immunotherapy*) – Alergenska imunoterapija

AR – Alergijski rinitis

ARCT (od eng. *Allergic Rhinitis Control Test*)

ARIA (od eng. *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*) – Alergijski rinitis i njegov utjecaj na astmu

BAT (od eng. *Basophil activation test*) – Test bazofilne aktivacije

BCAP (od eng. *B-cell adaptor for phosphatidylinositol 3 kinase*)

CARAT (od eng. *Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test*)

CCD (od eng. *Cross-reactive carbohydrate determinants*) – Unakrsno reaktivne komponente ugljikohidrata

CCL – Kemokin ligand 5 (poznat i pod nazivom **RANTES**)

C11orf30 (od eng. *Chromosome 11 open reading frame 30*)

CGRP (od eng. *Calcitonin gene-related peptide*) – Neuropeptid povezan s genom za kalcitonin

CpG (od eng. *5'—C—phosphate—G—3'*)

CRD (od eng. *Component-resolved diagnosis*) – Dijagnostika komponenti

DP₂ (od eng. *Prostaglandin D2 receptor 2*) – Receptor za prostaglandin D₂

EAACI (od eng. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*) – Europska akademija za alergologiju i kliničku imunologiju

ECP (od eng. *Eosinophil cationic protein*) – Eozinofilni kationski protein

EIT Health (od eng. *European Institute of Innovation and Technology*)

FEKS – Funkcionalna endoskopska kirurgija sinusa (od eng. *Functional Endoscopic Sinus Surgery* – **FESS**)

FERDL3 (od eng. *Fer3-like bHLH transcription factor*)

Foxp3 (od eng. *Forkhead box protein 3*)

GM-CSF (od eng. *Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) – Faktor stimulacije granulocitno-makrofagnih kolonija

GRADE (od eng. *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation working group*) – Radna skupina za vrednovanje preporuka, ocjenjivanje te razvoj i evaluaciju

HMW (od eng. *High molecular weight*) – Visoka molekularna masa

IAACI (od eng. *International Association of Allergology and Clinical Immunology*) – Međunarodno udruženje alergologije i kliničke imunologije

IFN γ (od eng. *Interferon gamma*) – Interferon gama

Ig – Imunoglobulin

IgE – Imunoglobulin E

ICP (od eng. *Integrated care pathway*)

INAH (od eng. *Intranasal antihistamine*) – Intranazalni antihistaminici

INKS (od eng. *Intranasal corticosteroide* – **INCS**) – Intranazalni kortikosteroidi

13. Abecedni popis kratica

IRAK (od eng. *IL1 receptor-associated kinase*) – Interleukin 1 kinaza pridružena receptoru

ISAC (od eng. *Immuno Solid-phase Allergen Chip*)

ISAAC (od eng. *International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) – Međunarodna studija astme i alergijskih bolesti u djece

IUIS (od eng. *International Union of Immunological Societies*) – Međunarodni savez imunoloških društava

LAR (od eng. *Local allergic rhinitis*) – Lokalni alergijski rinitis

LMW (od eng. *Low molecular weight*) – Niska molekularna masa

LPS (od eng. *Lipopolysaccharide*) – Lipopolisaharid

LTP (od eng. *Lipid transfer protein*) – Lipidni transferni protein

MASK – rinitis App (od eng. *Mobile Airways Sentinel Network-rhinitis App*) – **MASK** rinitis aplikacija

MBP (od eng. *Major basic protein*) – Glavni bazični protein

MHC (od eng. *Major histocompatibility complex*) – Glavni sustav tkivne podudarnosti

miRNA (od eng. *microRNA*) – mikroRNA

MPAzeFlu – intranazalna formulacija azelastin hidroklorida i flutikazon propionata

MPLA (od eng. *Monophosphoryl Lipid A*)

MRPL4 (od eng. *Mitochondrial ribosomal protein L4*)

NANC (od eng. *Non-noradrenergic Non-cholinergic*) – Neadrenergička nekoliner-gička

- NANIR** (od eng. *Nonallergic noninfectious rhinitis*) – **NINAR** Neinfektivni nealergijski rinitis
- NAPT** (od eng. *Nasal allergen provocation test*) – Nazalni provokativni test na inhalacijske alergene
- NAPT-M** (od eng. *NATP multiple aeroallergens* – NAPT-M) – Nazalni provokativni test na više aeroalergena
- NAR** (od eng. *Non-allergic rhinitis*) – Nealergijski rinitis
- NSAID** (od eng. *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs*) – Nesteroidni protuupalni lijekovi
- OAH** (od eng. *Oral Antihistamine*) – Oralni antihistaminici
- OAS** (od eng. *Oral allergy syndrome*) – Oralni alergijski sindrom
- ORL** – Otorinolaringologija
- OTC** (od eng. *Over the counter*) – Bezreceptni lijekovi
- PAF** (od eng. *Platelet Activation Factor*) – Čimbenik aktivacije trombocita
- PAR** (od eng. *Perennial allergic rhinitis*) – Perenijalni alergijski rinitis
- PIEZO1** (od eng. *Piezo Type Mechanosensitive Ion Channel Component 1*)
- PIF** (od eng. *Peak inspiratory flow*) – Vršni inspiratorni protok
- POLLAR** (od eng. *Impact of Air POLLution on Asthma and Rhinitis*)
- RANTES** – od eng. *regulated on activation, normal T cell expressed and secreted* (vidjeti **CCL5**)
- RAST** (od eng. *Radioallergosorbent test*) – Radioalergosorbentni test
- RCAT** (od eng. *Rhinitis Control Assessment Test*)

13. Abecedni popis kratica

RCT (od eng. *Randomized controlled trial*) – Randomizirana kontrolirana studija

RFITT (od eng. *Radiofrequency induced thermotherapy*) – Radiofrekventna inducirana termoterapija

RIST (od eng. *Radio Immuno Sorbent Test*) – Radioimunosorbentni test

RUDS (od eng. *Reactive upper airway dysfunction syndrome*) – Reaktivni disfunkcionalni sindrom gornjih dišnih puteva

RWE (od eng. *Real-world evidence*) – Podatci iz svakodnevnog života

SAR (od eng. *Seasonal allergic rhinitis*) – Sezonski alergijski rinitis

SCIT (od eng. *Subcutaneous Immunotherapy*) – Subkutana specifična imunoterapija

sIgE (od eng. *Specific Immunoglobulin E*) – Specifični IgE

SIT – Specifična imunoterapija

SLIT (od eng. *Sublingual Immunotherapy*) – Sublingvalna specifična imunoterapija

SOCS (od eng. *Suppressor of cytokine signaling*) – Supresor citokinske signalizacije

SPIRE (od eng. *Synthetic Peptide Immuno Regulatory Epitopes*)

SPT (od eng. *Skin-prick test*) – Kožni test ubodom

TCTP (od eng. *T cell-tolerizing peptide*)

Th (od eng. *T helper lymphocyte*) – Pomoćnički limfocit T

TGF α (od eng. *Transforming growth factor alpha*) – Transformacijski čimbenik rasta alfa

TGF β (od eng. *Transforming growth factor beta*) – Transformacijski čimbenik rasta beta

TLR (od eng. *Toll-like receptor*) – Toll-u slični receptori

TMA (od eng. *Tissue microarray*) – Tkivna mikropostrojba

TNF α (od eng. *Tumor necrosis factor alpha*) – Faktor nekroze tumora alfa

T_{reg} – regulatorne T stanice

TSLP (od eng. *Thymic stromal lymphopoietin*) – Limfopoetin strome timusa

VAS (od eng. *Visual Analog Scale*) – Vizualno-analogni skala

VIP (od eng. *Vasoactive intestinal peptide*) – Vazoaktivni intestinalni peptid

WAO (od eng. *World Allergy Organisation*) – Svjetska alergološka organizacija

WER (od eng. *Work-exacerbated rhinitis*) – Rinitis egzacerbiran radnom okolinom

WHO (od eng. *World Health Organisation*) – Svjetska zdravstvena organizacija
(SZO)

WRR (od eng. *Work-related rhinitis*) – Profesionalni rinitis

14. Literatura

1. European Academy of Allergy and Clinical Immunology | EAACI.org [Internet]. Eaaci.org. 2020 [cited 1 April 2020]. Available from: <https://www.eaaci.org/>
2. In-Depth Review of Allergic Rhinitis | World Allergy Organization [Internet]. Worldallergy.org. 2020 [cited 1 April 2020]. Available from: <https://www.worldallergy.org/education-and-programs/education/allergic-disease-resource-center/professionals/in-depth-review-of-allergic-rhinitis>
3. Kryukov AI, Bondareva GP, Nguyen TPT. Features of sensitization and quality of life of patients with allergic rhinitis: A study in North Viet Nam. BMRAT [Internet]. 28 Nov. 2019 [cited 1 Apr. 2020]; 6(11): 3485-91. Available from: <http://www.bmrat.org/index.php/BMRAT/article/view/576>
4. Banac S, Rožmanić V, Manestar K, Korotaj-Rožmanić Z, Lah-Tomulić K, Vidović I et al. Rising trends in the prevalence of asthma and allergic diseases among school children in the north-west coastal part of Croatia. Journal of Asthma. 2013; 50(8): 810-814.
5. Pawankar R, Canonica G, Holgate S, Lockey R. Allergic diseases and asthma. Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology. 2012; 12(1): 39-41.
6. Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2001; 108(5): S147-S334.
7. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz A, Denburg J, Fokkens W, Togias A et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008*. Allergy. 2008; 63: 8-160.
8. Brożek J, Bousquet J, Baena-Cagnani C, Bonini S, Canonica G, Casale T et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 Revision. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2010; 126(3): 466-476.
9. Brożek J, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines—2016 revision. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2017; 140(4): 950-958.
10. Bousquet J, Schünemann H, Togias A, Bachert C, Erhola M, Hellings P 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. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2020; 145(1): 70-80.e3.
11. King H, King H. Allergy in ENT practice. New York: Thieme Medical Publishers; 2005.

12. Hinds D, McMahon G, Kiefer A, Do C, Eriksson N, Evans D et al. A genome-wide association meta-analysis of self-reported allergy identifies shared and allergy-specific susceptibility loci. *Nature Genetics*. 2013; 45(8): 907-911.
13. Bunyavanich S, Schadt E, Himes B, Lasky-Su J, Qiu W, Lazarus R et al. Integrated genome-wide association, coexpression network, and expression single nucleotide polymorphism analysis identifies novel pathway in allergic rhinitis. *BMC Medical Genomics*. 2014; 7(1).
14. Swamy R, Reshamwala N, Hunter T, Vissamsetti S, Santos C, Barood F et al. Epigenetic modifications and improved regulatory T-cell function in subjects undergoing dual sublingual immunotherapy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012; 130(1): 215-224.e7.
15. Nestor C, Barrenäs F, Wang H, Lentini A, Zhang H, Bruhn S et al. DNA Methylation Changes Separate Allergic Patients from Healthy Controls and May Reflect Altered CD4+ T-Cell Population Structure. *PLoS Genetics*. 2014; 10(1): e1004059.
16. Gruzieva O, Gehring U, Aalberse R, Agius R, Beelen R, Behrendt H et al. Meta-analysis of air pollution exposure association with allergic sensitization in European birth cohorts. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014; 133(3): 767-776.e7.
17. Beck I, Jochner S, Gilles S, McIntyre M, Buters J, Schmidt-Weber C et al. High Environmental Ozone Levels Lead to Enhanced Allergenicity of Birch Pollen. *PLoS ONE*. 2013; 8(11): e80147.
18. Ziello C, Sparks T, Estrella N, Belmonte J, Bergmann K, Bucher E et al. Changes to Airborne Pollen Counts across Europe. *PLoS ONE*. 2012; 7(4): e34076.
19. Lauener R, Birchler T, Adamski J, Braun-Fahrländer C, Bufe A, Herz U et al. Expression of CD14 and Toll-like receptor 2 in farmers' and nonfarmers' children. *The Lancet*. 2002; 360(9331): 465-466.
20. Frei R, Roduit C, Bieli C, Loeliger S, Waser M, Scheynius A et al. Expression of Genes Related to Anti-Inflammatory Pathways Are Modified Among Farmers' Children. *PLoS ONE*. 2014; 9(3): e91097.
21. Roduit C, Wohlgensinger J, Frei R, Bitter S, Bieli C, Loeliger S et al. Prenatal animal contact and gene expression of innate immunity receptors at birth are associated with atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011; 127(1): 179-185.e1.
22. Bieli C, Eder W, Frei R, Braun-Fahrländer C, Klimecki W, Waser M et al. A polymorphism in CD14 modifies the effect of farm milk consumption on allergic diseases and CD14 gene expression. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007; 120(6): 1308-1315.

14. Literatura

23. Ege M, Bieli C, Frei R, Vanstrien R, Riedler J, Ublagger E et al. Prenatal farm exposure is related to the expression of receptors of the innate immunity and to atopic sensitization in school-age children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2006; 117(4): 817-823.
24. Genuneit J, Strachan D, Büchele G, Weber J, Loss G, Sozanska B et al. The combined effects of family size and farm exposure on childhood hay fever and atopy. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2013; 24(3): 293-298.
25. Sozanska B, MacNeill S, Kajderowicz-Kowalik M, Danielewicz H, Wheatley M, Newman Taylor A et al. Original article: Atopy and asthma in rural Poland: a paradigm for the emergence of childhood respiratory allergies in Europe. *Allergy*. 2007; 62(4): 394-400.
26. Sozańska B, Błaszczuk M, Pearce N, Cullinan P. Atopy and allergic respiratory disease in rural Poland before and after accession to the European Union. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014; 133(5): 1347-1353.
27. von Mutius E, Weiland S, Fritzsche C, Duhme H, Keil U. Increasing prevalence of hay fever and atopy among children in Leipzig, East Germany. *The Lancet*. 1998; 351(9106): 862-866.
28. Mirzakhani H, Al-Garawi A, Weiss S, Litonjua A. Vitamin D and the development of allergic disease: how important is it?. *Clinical & Experimental Allergy*. 2014; 45(1): 114-125.
29. Pfeffer P, Mann E, Hornsby E, Chambers E, Chen Y, Rice L et al. Vitamin D Influences Asthmatic Pathology through Its Action on Diverse Immunological Pathways. *Annals of the American Thoracic Society*. 2014; 11(Supplement 5): S314-S321.
30. Codispoti C, LeMasters G, Levin L, Reponen T, Ryan P, Biagini Myers J et al. Traffic pollution is associated with early childhood aeroallergen sensitization. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2015; 114(2): 126-133.e3.
31. Marsland B, Gollwitzer E. Host-microorganism interactions in lung diseases. *Nature Reviews Immunology*. 2014; 14(12): 827-835.
32. Choi C, Poroyko V, Watanabe S, Jiang D, Lane J, deTineo M et al. Seasonal Allergic Rhinitis Affects Sinonasal Microbiota. *American Journal of Rhinology & Allergy*. 2014; 28(4): 281-286.
33. Allen E, Koepfel A, Hendley J, Turner S, Winther B, Sale M. Characterization of the nasopharyngeal microbiota in health and during rhinovirus challenge. *Microbiome*. 2014; 2(1): 22.
34. Svanes C. Early exposure to children in family and day care as related to adult asthma and hay fever: results from the European Community Respiratory Health Survey. *Thorax*. 2002; 57(11): 945-950.

35. Balemans W, Rovers M, Schilder A, Sanders E, Kimpen J, Zielhuis G et al. Recurrent childhood upper respiratory tract infections do not reduce the risk of adult atopic disease. *Clinical Experimental Allergy*. 2006; 36(2): 198-203.
36. Lee K, Hegele R, Manfreda J, Wooldrage K, Becker A, Ferguson A et al. Relationship of early childhood viral exposures to respiratory symptoms, onset of possible asthma and atopy in high risk children: The Canadian asthma primary prevention study. *Pediatric Pulmonology*. 2007; 42(3): 290-297.
37. Bufe A, Gehlhar K, Grage-Griebenow E, Ernst M. Atopic Phenotype in Children Is Associated with Decreased Virus-Induced Interferon- α Release. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2002; 127(1): 82-88.
38. Raedler D, Schaub B. Immune mechanisms and development of childhood asthma. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2014; 2(8): 647-656.
39. Igea J. The history of the idea of allergy. *Allergy*. 2013; 68(8): 966-973.
40. Chapman M, Pomés A, Breiteneder H, Ferreira F. Nomenclature and structural biology of allergens. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007; 119(2): 414-420.
41. Tscheppe A, Breiteneder H. Recombinant Allergens in Structural Biology, Diagnosis, and Immunotherapy. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2017; 172(4): 187-202.
42. Wüthrich B. Atopic Dermatitis Flare Provoked by Inhalant Allergens. *Dermatology*. 1989; 178(1): 51-53.
43. Sheikh A, Hurwitz B, Nurmatov U, van Schayck C. House dust mite avoidance measures for perennial allergic rhinitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010;.
44. Woodfolk J. Allergy and Dermatophytes. *Clinical Microbiology Reviews*. 2005; 18(1): 30-43.
45. Dong G, Qian Z, Wang J, Trevathan E, Ma W, Chen W et al. Residential characteristics and household risk factors and respiratory diseases in Chinese women: The Seven Northeast Cities (SNEC) Study. *Science of The Total Environment*. 2013; 463-464: 389-394.
46. Lødrup Carlsen K, Roll S, Carlsen K, Mowinckel P, Wijga A, Brunekreef B et al. Does Pet Ownership in Infancy Lead to Asthma or Allergy at School Age? Pooled Analysis of Individual Participant Data from 11 European Birth Cohorts. *PLoS ONE*. 2012; 7(8): e43214.
47. Wang J, Li B, Yu W, Yang Q, Wang H, Huang D et al. Rhinitis Symptoms and Asthma among Parents of Preschool Children in Relation to the Home Environment in Chongqing, China. *PLoS ONE*. 2014; 9(4): e94731.

48. Wang J, Engvall K, Smedje G, Norbäck D. Rhinitis, Asthma and Respiratory Infections among Adults in Relation to the Home Environment in Multi-Family Buildings in Sweden. *PLoS ONE*. 2014; 9(8): e105125.
49. Jaakkola M, Quansah R, Hugg T, Heikkinen S, Jaakkola J. Association of indoor dampness and molds with rhinitis risk: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013; 132(5): 1099-1110.e18.
50. Hahm M, Chae Y, Kwon H, Kim J, Ahn K, Kim W et al. Do newly built homes affect rhinitis in children? The ISAAC phase III study in Korea. *Allergy*. 2014; 69(4): 479-487.
51. Bernstein J, Alexis N, Bacchus H, Bernstein I, Fritz P, Horner E et al. The health effects of nonindustrial indoor air pollution. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008; 121(3): 585-591.
52. Morgenstern V, Zutavern A, Cyrus J, Brockow I, Koletzko S, Krämer U et al. Atopic Diseases, Allergic Sensitization, and Exposure to Traffic-related Air Pollution in Children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2008; 177(12): 1331-1337.
53. WHO/IUIS Allergen Nomenclature Home Page [Internet]. Allergen.org. 2020 [cited 3 April 2020]. Available from: <http://allergen.org/>
54. Nilsson O, van Hage M, Grönlund H. Mammalian-derived respiratory allergens – Implications for diagnosis and therapy of individuals allergic to furry animals. *Methods*. 2014; 66(1): 86-95.
55. Chruszcz M, Mikolajczak K, Mank N, Majorek K, Porebski P, Minor W. Serum albumins—Unusual allergens. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – General Subjects*. 2013; 1830(12): 5375-5381.
56. Merritt A, Emenius G, Elfman L, Smedje G. Measurement of Horse Allergen (Equ cx) in Schools. *ISRN Allergy*. 2011; 2011: 1-6.
57. Sheehan W, Permaul P, Petty C, Coull B, Baxi S, Gaffin J et al. Association Between Allergen Exposure in Inner-City Schools and Asthma Morbidity Among Students. *JAMA Pediatrics*. 2017; 171(1): 31.
58. Krop E, Jacobs J, Sander I, Raulf-Heimsoth M, Heederik D. Allergens and β -Glucans in Dutch Homes and Schools: Characterizing Airborne Levels. *PLoS ONE*. 2014; 9(2): e88871.
59. Permaul P, Sheehan W, Baxi S, Gaffin J, Fu C, Petty C et al. Predictors of indoor exposure to mouse allergen in inner-city elementary schools. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2013; 111(4): 299-301.e1.

60. Norbäck D, Markowicz P, Cai G, Hashim Z, Ali F, Zheng Y et al. Endotoxin, Ergosterol, Fungal DNA and Allergens in Dust from Schools in Johor Bahru, Malaysia – Associations with Asthma and Respiratory Infections in Pupils. *PLoS ONE*. 2014; 9(2): e88303.
61. Cyprowski M, Buczyńska A, Szadkowska-Stańczyk I. Indoor allergens in settled dust from kindergartens in city of Łódź, Poland. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*. 2013; 26(6).
62. Sander I, Neumann H, Lotz A, Czibor C, Zahradnik E, Flagge A et al. Allergen quantification in surface dust samples from German day care centers. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*. 2016; 79(22-23): 1094-1105.
63. Zahradnik E, Raulf M. Respiratory Allergens from Furred Mammals: Environmental and Occupational Exposure. *Veterinary Sciences*. 2017; 4(4): 38.
64. Hesselmar B, Aberg N, Aberg B, Eriksson B, Björkstén B. Does early exposure to cat or dog protect against later allergy development?. *Clinical & Experimental Allergy*. 1999; 29(5): 611-617.
65. Anyo G, Brunekreef B, de Meer G, Aarts F, Janssen N, van Vliet P. Early, current and past pet ownership: associations with sensitization, bronchial responsiveness and allergic symptoms in school children. *Clinical & Experimental Allergy*. 2002; 32(3): 361-366.
66. Fasce L, Tosca M, Silvestri M, Olcese R, Pistorio A, Rossi G. “Early” cat ownership and the risk of sensitization and allergic rhinitis in Ligurian children with respiratory symptoms. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2005; 94(5): 561-565.
67. Almqvist C, Wickman M, Perfetti L, Berglind N, Renström A, Hedrén M et al. Worsening of Asthma in Children Allergic to Cats, after Indirect Exposure to Cat at School. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2001; 163(3): 694-698.
68. Konradsen J, Fujisawa T, van Hage M, Hedlin G, Hilger C, Kleine-Tebbe J et al. Allergy to furry animals: New insights, diagnostic approaches, and challenges. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015; 135(3): 616-625.
69. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bind-slev-Jensen C et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014; 69(8): 1008-1025.
70. Breiteneder H, Ebner C. Molecular and biochemical classification of plant-derived food allergens. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2000; 106(1): 27-36.

14. Literatura

71. Shedden A. Impact of Nasal Congestion on Quality of Life and Work Productivity in Allergic Rhinitis. *Treatments in Respiratory Medicine*. 2005; 4(6): 439-446.
72. Ferreira M. Cytokine expression in allergic inflammation: systematic review of in vivo challenge studies. *Mediators of Inflammation*. 2003; 12(5): 259-267.
73. Röder E, Berger M, Hop W, de Groot H, Gerth van Wijk R. The relevance of patient-reported outcomes in a grass pollen immunotherapy trial in children and adolescents with rhinoconjunctivitis. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2012; 24(1): 39-48.
74. Larenas-Linnemann D, Pfaar O. Patient-reported outcomes and quality-of-life questionnaires in the assessment of rhinoconjunctivitis in childhood. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2014; 14(3): 192-199.
75. Walker S, Khan-Wasti S, Fletcher M, Cullinan P, Harris J, Sheikh A. Seasonal allergic rhinitis is associated with a detrimental effect on examination performance in United Kingdom teenagers: Case-control study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007; 120(2): 381-387.
76. Orriols L, Luxcey A, Contrand B, Bénard-Larivière A, Pariente A, Gadegbeku B et al. Road traffic crash risk associated with prescription of hydroxyzine and other sedating H1-antihistamines: A responsibility and case-crossover study. *Accident Analysis & Prevention*. 2017; 106: 115-121.
77. Soper JW, Chaturvedi AK, Canfield DV. Prevalence of chlorpheniramine in aviation accident pilot fatalities, 1991-1996. *Aviat Space Environ Med*. 2000 Dec; 71(12): 1206-9.
78. Braido F, Baiardini I, Scichilone N, Musarra A, Menoni S, Ridolo E et al. Illness perception, mood and coping strategies in allergic rhinitis: are there differences among ARIA classes of severity?. *Rhinology journal*. 2014; 52(1): 66-71.
79. Sanna L, Stuart A, Pasco J, Jacka F, Berk M, Maes M et al. Atopic disorders and depression: Findings from a large, population-based study. *Journal of Affective Disorders*. 2014; 155: 261-265.
80. Agache I. From phenotypes to endotypes to asthma treatment. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2013; 13(3): 249-256.
81. Agache I, Sugita K, Morita H, Akdis M, Akdis C. The Complex Type 2 Endotype in Allergy and Asthma: From Laboratory to Bedside. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2015; 15(6).

82. Papadopoulos N, Bernstein J, Demoly P, Dykewicz M, Fokkens W, Hellings P et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report. *Allergy*. 2015; 70(5): 474-494.
83. Wallner B, Gefter M. Immunotherapy with T-cell-reactive peptides derived from allergens. *Allergy*. 1994; 49(5): 302-308.
84. Douladiris N, Savvatiianos S, Roumpedaki I, Skevaki C, Mitsias D, Papadopoulos N. A Molecular Diagnostic Algorithm to Guide Pollen Immunotherapy in Southern Europe: Towards Component-Resolved Management of Allergic Diseases. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2013; 162(2): 163-172.
85. Klimek L, Bachert C, Pfaar O, Becker S, Bieber T, Brehler R et al. ARIA guideline 2019: treatment of allergic rhinitis in the German health system. *Allergo Journal International*. 2019; 28(7): 255-276.
86. Bousquet J, Hellings P, Agache I, Amat F, Annesi-Maesano I, Ansotegui I et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Phase 4 (2018): Change management in allergic rhinitis and asthma multimorbidity using mobile technology. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019; 143(3): 864-879.
87. Bousquet J, Arnavielhe S, Bedbrook A, Bewick M, Laune D, Mathieu-Dupas E et al. MASK 2017: ARIA digitally-enabled, integrated, person-centred care for rhinitis and asthma multimorbidity using real-world-evidence. *Clinical and Translational Allergy*. 2018; 8(1).
88. Palmer K, Marengoni A, Forjaz M, Jureviciene E, Laatikainen T, Mammarella F et al. Multimorbidity care model: Recommendations from the consensus meeting of the Joint Action on Chronic Diseases and Promoting Healthy Ageing across the Life Cycle (JA-CHRODIS). *Health Policy*. 2018; 122(1): 4-11.
89. Sleurs K, Seys S, Bousquet J, Fokkens W, Gorris S, Pugin B et al. Mobile health tools for the management of chronic respiratory diseases. *Allergy*. 2019.
90. Bousquet J, Hellings P, Agache I, Bedbrook A, Bachert C, Bergmann K et al. ARIA 2016: Care pathways implementing emerging technologies for predictive medicine in rhinitis and asthma across the life cycle. *Clinical and Translational Allergy*. 2016; 6(1).
91. Bousquet J, Devillier P, Arnavielhe S, Bedbrook A, Alexis-Alexandre G, van Eerd M et al. Treatment of allergic rhinitis using mobile technology with real-world data: The MASK observational pilot study. *Allergy*. 2018; 73(9): 1763-1774.
92. Tran N, Vickery J, Blaiss M. Management of Rhinitis: Allergic and Non-Allergic. *Allergy, Asthma and Immunology Research*. 2011; 3(3): 148.

14. Literatura

93. Skitarelić N, Poje G, Kalogjera L, Baudoin T. Smjernice za dijagnostiku i liječenje alergijskog rinitisa [Internet]. Hdorl.net. 2020 [cited 6 April 2020]. Available from: <http://hdorl.net/Dokumenti/>
94. Barr J, Al-Reefy H, Fox A, Hopkins C. Allergic rhinitis in children. *BMJ*. 2014; 349(jul01 7): g4153-g4153.
95. Fokkens W, Lund V, Hopkins C, Hellings P, Kern R, Reitsma S et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology journal*. 2020; 0(0): 1-464.
96. Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N. ARIA in the pharmacy: management of allergic rhinitis symptoms in the pharmacy. *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*. *Allergy*. 2004; 59(4): 373-387.
97. Simons F. Advances in H1-Antihistamines. *New England Journal of Medicine*. 2004; 351(21): 2203-2217.
98. Tsabouri S, Tseretopoulou X, Priftis K, Ntzani E. Omalizumab for the Treatment of Inadequately Controlled Allergic Rhinitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2014; 2(3): 332-340.e1.
99. Aryan Z, Holgate S, Radzioch D, Rezaei N. A New Era of Targeting the Ancient Gatekeepers of the Immune System: Toll-Like Agonists in the Treatment of Allergic Rhinitis and Asthma. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2014; 164(1): 46-63.
100. Norman P. Update on the status of DP2 receptor antagonists; from proof of concept through clinical failures to promising new drugs. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2013; 23(1): 55-66.
101. Rebane A, Akdis C. MicroRNAs: Essential players in the regulation of inflammation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013; 132(1): 15-26.
102. García-Martín E, Ayuso P, Martínez C, Blanca M, Agúndez J. Histamine pharmacogenomics. *Pharmacogenomics*. 2009; 10(5): 867-883.
103. Tantisira K, Lasky-Su J, Harada M, Murphy A, Litonjua A, Himes B et al. Genomewide Association between GLCCI1 and Response to Glucocorticoid Therapy in Asthma. *New England Journal of Medicine*. 2011; 365(13): 1173-1183.
104. Corren J, Lemanske R, Hanania N, Korenblat P, Parsey M, Arron J et al. Lebrikizumab Treatment in Adults with Asthma. *New England Journal of Medicine*. 2011; 365(12): 1088-1098.
105. McGeachie M, Stahl E, Himes B, Pendergrass S, Lima J, Irvin C et al. Polygenic heritability estimates in pharmacogenetics. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2013; 23(6): 324-328.

106. Demoly P, Calderon M, Casale T, Scadding G, Annesi-Maesano I, Braun J et al. Assessment of disease control in allergic rhinitis. *Clinical and Translational Allergy*. 2013; 3(1).
107. Bukstein D, Luskin A, Farrar J. The reality of adherence to rhinitis treatment: Identifying and overcoming the barriers. *Allergy and Asthma Proceedings*. 2011; 32(4): 265-271.
108. Passalacqua G, Baiardini I, Senna G, Canonica G. Adherence to pharmacological treatment and specific immunotherapy in allergic rhinitis. *Clinical & Experimental Allergy*. 2012; 43(1): 22-28.
109. Marple B, Fornadley J, Patel A, Fineman S, Fromer L, Krouse J et al. Keys to successful management of patients with allergic rhinitis: Focus on patient confidence, compliance, and satisfaction. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery*. 2007; 136(6_suppl): S107-S124.
110. Köberlein J, Kothe A, Schaffert C. Determinants of patient compliance in allergic rhinoconjunctivitis. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2011; 11(3): 192-199.
111. Bousquet J, Murray R, Price D, Somekh D, Münter L, Phillips J et al. The allergic allergist behaves like a patient. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2018; 121(6): 741-742.
112. Roberts G, Xatzipsalti M, Borrego L, Custovic A, Halken S, Hellings P et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2013.
113. Scadding G. Optimal management of allergic rhinitis. *Archives of Disease in Childhood*. 2015; 100(6): 576-582.
114. Scadding G, Durham S, Mirakian R, Jones N, Leech S, Farooque S et al. BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis. *Clinical & Experimental Allergy*. 2007; 38(1): 19-42.
115. Wallace D, Dykewicz M, Bernstein D, Blessingmoore J, Cox L, Khan D et al. The diagnosis and management of rhinitis: An updated practice parameter. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008; 122(2): S1-S84.
116. Dykewicz M, Wallace D, Baroody F, Bernstein J, Craig T, Finegold I et al. Treatment of seasonal allergic rhinitis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2017; 119(6): 489-511.e41.
117. Carr W, Bernstein J, Lieberman P, Meltzer E, Bachert C, Price D et al. A novel intranasal therapy of azelastine with fluticasone for the treatment of allergic rhinitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012; 129(5): 1282-1289.e10.
118. Hampel F, Ratner P, Van Bavel J, Amar N, Daftary P, Wheeler W et al. Double-blind, placebo-controlled study of azelastine and fluticasone in a single

14. Literatura

- nasal spray delivery device. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2010; 105(2): 168-173.
119. Meltzer E. Pharmacotherapeutic strategies for allergic rhinitis: Matching treatment to symptoms, disease progression, and associated conditions. *Allergy and Asthma Proceedings*. 2013; 34(4): 301-311.
 120. Seidman M, Gurgel R, Lin S, Schwartz S, Baroody F, Bonner J et al. Clinical Practice Guideline. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery*. 2015; 152(2): 197-206.
 121. Seidman M, Gurgel R, Lin S, Schwartz S, Baroody F, Bonner J et al. Clinical Practice Guideline. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery*. 2015; 152(1_suppl): S1-S43.
 122. Bachert C, Bousquet J, Hellings P. Rapid onset of action and reduced nasal hyperreactivity: new targets in allergic rhinitis management. *Clinical and Translational Allergy*. 2018; 8(1).
 123. Bousquet J, Meltzer E, Couroux P, Koltun A, Kopietz F, Munzel U et al. Onset of Action of the Fixed Combination Intranasal Azelastine-Fluticasone Propionate in an Allergen Exposure Chamber. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2018; 6(5): 1726-1732.e6.
 124. Bousquet J, Anto J, Annesi-Maesano I, Dedeu T, Dupas E, Pépin J et al. POLLAR: Impact of air POLLution on Asthma and Rhinitis; a European Institute of Innovation and Technology Health (EIT Health) project. *Clinical and Translational Allergy*. 2018; 8(1).
 125. Yilmaz A, Corey J. Rhinitis in the elderly. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2006; 6(2): 125-131.
 126. Pinto J, Jeswani S. Rhinitis in the geriatric population. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2010; 6(1).
 127. Viswanathan R, Mathur S. Role of Allergen Sensitization in Older Adults. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2011; 11(5): 427-433.
 128. Schwartz L, Delgado L, Craig T, Bonini S, Carlsen K, Casale T et al. Exercise-induced hypersensitivity syndromes in recreational and competitive athletes: a PRACTALL consensus report (what the general practitioner should know about sports and allergy). *Allergy*. 2008; 63(8): 953-961.
 129. Bonini M, Gramiccioni C, Fioretti D, Ruckert B, Rinaldi M, Akdis C et al. Asthma, allergy and the Olympics. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2015; 15(2): 184-192.
 130. Bonini M, Bachert C, Baena-Cagnani C, Bedbrook A, Brozek J, Canonica G et al. What we should learn from the London Olympics. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2013; 13(1): 1-3.

131. Bonini M, Braido F, Baiardini I, Del Giacco S, Gramiccioni C, Manara M et al. AQUA©: Allergy Questionnaire for Athletes. Development and Validation. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2009; 41(5): 1034-1041.
132. Bonini S, Bonini M, Bousquet J, Brusasco V, Canonica G, Carlsen K et al. Rhinitis and asthma in athletes: an ARIA document in collaboration with GA2LEN. *Allergy*. 2006; 61(6): 681-692.
133. Gómez E, Campo P, Rondón C, Barrionuevo E, Blanca-López N, Torres M et al. Role of the basophil activation test in the diagnosis of local allergic rhinitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013; 132(4): 975-976.e5.
134. Rondón C, Blanca-López N, Aranda A, Herrera R, Rodriguez-Bada J, Canto G et al. Local allergic rhinitis: Allergen tolerance and immunologic changes after preseasonal immunotherapy with grass pollen. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011; 127(4): 1069-1071.e7.
135. Hox V, Steelant B, Fokkens W, Nemery B, Hellings P. Occupational upper airway disease: how work affects the nose. *Allergy*. 2014; 69(3): 282-291.
136. Malo J, Chan-Yeung M, Bernstein D. *Asthma in the workplace*. Boca Raton [u. a.]: CRC Press; 2013.
137. Sigsgaard T, Heederik D. *Occupational asthma*. Basel, Switzerland: Birkhäuser; 2010.
138. Baur X, Czuppon A. Diagnostic validation of specific IgE antibody concentrations, skin prick testing, and challenge tests in chemical workers with symptoms of sensitivity to different anhydrides. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1995; 96(4): 489-494.
139. Park H, Kim H, Nahm D, Son J, Kim Y. Specific IgG, but not specific IgE, antibodies to toluene diisocyanate-human serum albumin conjugate are associated with toluene diisocyanate bronchoprovocation test results. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1999; 104(4): 847-851.
140. Wisnewski A. Human γ/δ T-cell proliferation and IFN- γ production induced by hexamethylene diisocyanate. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2003; 112(3): 538-546.
141. Frew A, Chan H, Lam S, Chan-Yeung M. Bronchial inflammation in occupational asthma due to western red cedar. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1995; 151(2): 340-344.
142. Moscato G, Pignatti P, Yacoub M, Romano C, Spezia S, Perfetti L. Occupational Asthma and Occupational Rhinitis in Hairdressers. *Chest*. 2005; 128(5): 3590-3598.
143. Meggs W, Elsheit T, James Metzger W, Albernaz M, Bloch R. Nasal Pathology and infrastructure in Patients with Chronic Airway Inflammation (RADS and

- RUDS) Following an Irritant Exposure. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*. 1996; 34(4): 383-396.
144. Jacobs J, Spaan S, van Rooy G, Meliefste C, Zaat V, Rooyackers J et al. Exposure to trichloramine and respiratory symptoms in indoor swimming pool workers. *European Respiratory Journal*. 2007; 29(4): 690-698.
 145. Bougault V, Turmel J, Boulet L. Effect of intense swimming training on rhinitis in high-level competitive swimmers. *Clinical & Experimental Allergy*. 2010; 40(8): 1238-1246.
 146. Chihara R, Kitajima H, Ogawa Y, Nakamura H, Tsutsui S, Mizutani M et al. Effects of residual H₂O₂ on the growth of MSCs after decontamination. *Regenerative Therapy*. 2018; 9: 111-115.
 147. Gerhold K, Bautista D. TRPA1: irritant detector of the airways. *The Journal of Physiology*. 2008; 586(14): 3303-3303.
 148. Van Gerven L, Boeckxstaens G, Hellings P. Up-date on neuro-immune mechanisms involved in allergic and non-allergic rhinitis. *Rhinology journal*. 2012; 50(3): 227-235.
 149. Widdicombe J. Overview of neural pathways in allergy and asthma. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 2003; 16(1): 23-30.
 150. Silver W, Finger T. The Anatomical and Electrophysiological Basis of Peripheral Nasal Trigeminal Chemoreception. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2009; 1170(1): 202-205.
 151. Tizzano M, Gulbransen B, Vandenbeuch A, Clapp T, Herman J, Sibhatu H et al. Nasal chemosensory cells use bitter taste signaling to detect irritants and bacterial signals. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010; 107(7): 3210-3215.
 152. Malo J, Lemière C, Desjardins A, Cartier A. Prevalence and intensity of rhinoconjunctivitis in subjects with occupational asthma. *European Respiratory Journal*. 1997; 10(7): 1513-1515.
 153. Siracusa A, Desrosiers M, Marabini A. Epidemiology of occupational rhinitis: prevalence, aetiology and determinants. REVIEW. *Clinical Experimental Allergy*. 2000; 30(11): 1519-1534.
 154. Hellings P, Klimek L, Cingi C, Agache I, Akdis C, Bachert C et al. Non-allergic rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2017; 72(11): 1657-1665.
 155. Papadopoulos N, Bernstein J, Demoly P, Dykewicz M, Fokkens W, Hellings P et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report. *Allergy*. 2015; 70(5): 474-494.

156. Sin B, Togias A. Pathophysiology of Allergic and Nonallergic Rhinitis. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2011; 8(1): 106-114.
157. Varghese M, Glaum M, Lockey R. Drug-induced rhinitis. *Clinical & Experimental Allergy*. 2010; 40(3): 381-384.
158. Wahid N, Shermetaro C. Rhinitis Medicamentosa [Internet]. *Ncbi.nlm.nih.gov*. 2020 [cited 15 April 2020]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538318/>
159. Wallace D, Dykewicz M, Bernstein D, Blessing-Moore J, Cox L, Khan D et al. The diagnosis and management of rhinitis: An updated practice parameter. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008; 122(2): S1-S84.
160. Baptist A, Nyenhuis S. Rhinitis in the Elderly. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2016; 36(2): 343-357.
161. Bozek A. Pharmacological Management of Allergic Rhinitis in the Elderly. *Drugs & Aging*. 2016; 34(1): 21-28.

Popis shema

Redni broj sheme	Naslov	Izvor
1	Biomarkeri alergijskog rinitisa – rana i kasna faza alergijskog rinitisa	Vlastiti rad
2	Faktori koji utječu na razvitak imunološkog sustava	Vlastiti rad
3	Pojednostavljen prikaz složene interakcije genetskih i okolišnih faktora na razvitak alergije	Vlastiti rad
4	Nosna hiperreaktivnost	Vlastiti rad
5	Složenost interakcije genetskih i okolišnih faktora na razvitak alergijskih oboljenja	Vlastiti rad
6	Učinak količine alergena na razvoj senzibilizacije	Vlastiti rad
7	Klasifikacija alergijskog rinitisa	Modificirana shema prema ARIA 2020. smjernicama (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31627910/)
8	Dvije osnovne kliničke slike alergijskog rinitisa	Modificirana shema prema ARIA 2020. smjernicama (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31627910/)
9	Utjecaj simptoma alergijskog rinitisa na kvalitetu života	Modificirana shema prema Shedden A. et al. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16336028/
10	Kvaliteta života pacijenata s alergijskim rinitisom	Vlastiti rad
11	Osnovne i dodatne metode i postupci u dijagnostici alergijskog rinitisa	Vlastiti rad
12	Pregled metoda u dijagnostici alergijskog rinitisa	Vlastiti rad
13	Mehanizam AIT-a	Vlastiti rad
14	Faktori koji utječu na suradljivost pacijenata	Vlastiti rad
15	Algoritam za neliječene pacijente (iznad 12 godina) baziran na VAS skali, koji uzima u obzir afinitete pacijenata	Modificirana shema prema ARIA 2020. smjernicama (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31627910/)
16	Algoritam za liječene pacijente (iznad 12 godina) baziran na VAS skali, koji uzima u obzir afinitete pacijenata	Modificirana shema prema ARIA 2020. smjernicama (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31627910/)
17	Podjela NAR-a	Vlastiti rad
18	Rinitisi vezani za radno mjesto te supstance koje ga uzrokuju	Vlastiti rad

Popis tablica

Redni broj tablice	Naslov	Izvor
1	Osnovni simptomi povremenog i trajnog alergijskog rinitisa	Modificirana shema prema ARIA 2020. smjernicama (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31627910/)
2	Osnovne prednosti <i>in vivo</i> i <i>in vitro</i> dijagnostike	Vlastiti rad
3	Učinkovitost lijekova na simptome alergijskog rinitisa	Modificirana shema prema ARIA 2020. smjernicama (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31627910/)
4	Najčešći sistemski lijekovi koji uzrokuju simptome rinitisa	Modificirano prema https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20210811/

Popis slika

Redni broj slike	Naslov	Izvor
1	Kihanje s maramicom u ruci	https://www.istockphoto.com/photos/sneezing
2	Češanje nosa zbog svrbeža, tzv. alergološki pozdrav	http://www.astma.rs/wp-content/uploads/svrbinos-285x255.jpg
3	Izbijanje alergije na različitim organima	Vlastiti rad
4	Gastrointestinalne smetnje zbog alergije na nutritivne alergene	http://i.imgur.com/rYdknP6.jpg
5	Ekcematozne promjene kože u alergičnog djeteta	http://i.imgur.com/DQrLqU6.jpg
6	Disbalans Th1/Th2 populacije limfocita u korist Th2 populacije izaziva alergijski rinitis	Vlastiti rad
7	Kod djece u seoskim domaćinstvima manja je pojavnost alergijskih reakcija zbog ravnomjernije stimulacije imunološkog odgovora	https://s-media-cache-ak0.pinimg.com/236x/57/08/df/5708df29f4af0ef536bd9fb2f6d9428d.jpg
8	Globalizacija	http://sksfreight-brokerage.com/uploads/3/0/0/3/3003247/8649567_orig.jpg?333
9	Urbanizacija	http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/3/31/Downtown_Chicago_Illinois_Nov05_img_2685.jpg/640px-
10	Dijete koje puši	http://www.thenoobdad.com/wp-content/uploads/baby-smoking.jpg
11	Zagušljivi neklimatizirani prostori	http://www.thatslyf.com/wp-content/uploads/metro1.jpg
12	Košara s voćem	http://wallpaperscraft.com/download/fruit_pineapple_coconut_avocado_mango_kiwi_orange_96617/1920x1080
13	Stres » Pojačanje alergijskog odgovora » Alergijski rinitis	Vlastiti rad
14	Biljke oprašene kukcima rijetko uzrokuju alergijske reakcije	http://www.beesnwasps.com/images/pages/flower-one.jpg
15	Reakcija kihanja u djevojke uz ambroziju	http://www.mojezdravlje.ba/slike/novosti/AAA%20MOJE%20ZDRAVLJE/VIJESTI/ambrozija-KIHANJE.jpg

Redni broj slike	Naslov	Izvor
16	Peludni kalendar za grad Zagreb	http://www.stampar.hr/hr/peludni-kalendar-grada-zagreba
17	Peludni semafor	http://www.stampar.hr/hr/alergijski-semafor-peludna-prognoza-i-peludni-kalendar
18	Grinje	http://www.banjaluka.com/wp-content/uploads/2013/03/grinje.jpg
19	Žohar	https://images.app.goo.gl/8Yvn3q9LM4cVEVmQ7
20	Djevojčica s mačkom – potencijalni izvor alergena	http://goo.gl/6xPWd3
21	Neobičan kućni ljubimac – tigrić na deki i jastucima u prostoriji s tapetama i tepisima – izvor potencijalnih alergena	http://goo.gl/MRezdg
22	Alergijska “stigmata” – tamni podočnjaci, umoran izraz lica	https://www.thieme-connect.de/products/ebooks/pdf/10.1055/b-0034-40675.pdf
23	Curenje nosa, kihanje, maramica u ruci – tipična obilježja alergičara	http://www.plivazdravlje.hr/img/bolesti/Alergija%20-%20rinitis%2072%20dpi.jpg
24	Tipičan endoskopski nalaz u alergijskom rinitisu: lividna, otečena sluznica s obiljem bistrog sekreta	Slika u vlasništvu Klinike za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata; Klinički bolnički centar Rijeka
25	Kožno testiranje ubodom	http://i.imgur.com/KMnbLrk.jpg
26	Organizacije koje su sudjelovale na ICP skupu u Parizu u prosincu 2018.godine	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31627910/
27	Dijete s plišanom igračkom	http://static1.ringaraja.net/uploads/SRB/articles/548/large/93d90f08498ebc918c1bb40eda3c4a59.jpg
28	Posuda za ispiranje nosnih šupljina	http://www.aqua-maris.hr/files/Image/slike/aqua-cleansingpot.jpg
29	Sublingvalna imunoterapija (SLIT)	http://www.drcederquist.com/Portals/_default/Skins/Main/images/resources/food-allergy-treatment.jpg
30	Alergijski podočnjaci	https://images.app.goo.gl/5iQYPtGy8JBEAkpP8