



Lokal Allerjik Rinit (Entopi): Literatürün Gözden Geçirilmesi

Local Allergic Rhinitis (Entopy): Review of the Literature

Öner Özdemir

Öz / Abstract

Lokal allerjik rinit, sistemik atopi (allerji) göstergeleri olmadan allerjik rinite benzer semptomlar oluşturmasıyla tanınır. Toplumdaki sıklığı bilinmemekle beraber, rinitli hastaları değerlendiren farklı çalışmalar lokal allerjik rinite persistan ve/veya mevsimsel semptomları olan non-allerjik rinit hastaların %47- 63'ünde, allerjik değerlendirme için gönderilen rinitli hastaların %26'sında rastlandığını bildirmiştir. Yine geriye dönük sorgulandığında, bu hastaların 1/3'ünde hastalığın çocukluk çağında başladığı öğrenilmiştir. Aeroallerjene karşı nazal allerjen provokasyon testinde pozitiflik ve/veya spesifik IgE'nin lokal sentezinin gösterilmesiyle tanı konulur. Perennial rinit ve negatif deri prik testi olan çocukların en az yarısında nazal allerjen provokasyon testi pozitif saptandığından kronik rinitli çocukların ayırıcı tanıda düşünülmemelidir. Lokal allerjik rinitin tedavisinde antihistaminik, dekonjestan ve nazal kortikosteroidlere ilaveten allerjen spesifik immunoterapi allerjik rinitte olduğu gibi gerektiğinde başvurulacak tedavi yöntemidir.

Anahtar Kelimeler: Lokal allerjik rinit, entopi, kronik rinit, allerjik rinit

Local allergic rhinitis is defined by symptoms same as those of allergic rhinitis, but with lack of systemic atopy markers. Although prevalence data in the general population are unknown, various studies evaluating patients with rhinitis have shown that local allergic rhinitis may be present in 47%-63% of patients, formerly categorized as non-allergic rhinitis with perennial and/or seasonal symptoms; further, it may peak by affecting up to 26% of rhinitis patients referred for allergological evaluation. Data from a retrospective survey demonstrated onset of the disease during childhood in more than 1 of 3 patients with local allergic rhinitis. Local allergic rhinitis is diagnosed via positive response to nasal allergen provocation test to aeroallergen and/or local synthesis of specific IgE. Local allergic rhinitis should be considered in the differential diagnosis of chronic rhinitis in children because positive responses to nasal allergen provocation test were detected in at least 50% of the children with perennial rhinitis and negative skin prick test. In addition to antihistaminics, decongestants, and nasal corticosteroids, allergen specific immunotherapy is the last resort in local allergic rhinitis treatment.

Keywords: Local allergic rhinitis, entopy, chronic rhinitis, allergic rhinitis

Giriş

Öncelikle Lokal allerjiyi daha iyi anlamak için, bazı kavramların tanımı üzerinde duracağız. Atopi (konvansiyonel/sistemik allerji), düşük doz allerjene bile kişide sistemik immunoglobulin E (IgE) üretmeye genetik eğilimdir (1-3). Yine herhangi bir allerjene karşı oluşan atopik cevabın, IgE sensitizasyonu, her zaman sistemik düzeyde değil de bazen lokal kalabildiği son 2-3 dekattır ortaya konulmuştur. Yani IgE-aracılı her allerjik reaksiyon (allerji) sistemik dolaşıma yansımaz. Bunu fark eden, Powe ve ark. (4-6) tarafından 2003 yılında lokal üretilen IgE'yi sistemik üretimden ayırt etmek için entopi kavramı ortaya atılmıştır.

Lokal allerjik rinit (LAR)'in ilk tanımı "entopi: sistemik atopi olmaksızın lokalize nazal allerjik cevap" olarak yapılmıştır. Entopi, atopik olmayan kişilerde lokal üretilen IgE sonucu meydana gelen mukozal allerjidir. Yani, entopi lokal düzeyde burun mukozasında oluşan allerjiyi yansıtmaktadır (7-12). Aeroallerjene doğal ya da provokasyon sonrası maruziyetle sistemik atopi gelişmeden nazal mukozada TH2 tipinde hücre infiltrasyonu sonucu lokal spesifik IgE (sIgE) üretimiyle klinik semptomlar yanında, nazal sekresyonda sIgE, triptaz ve eozinofilik katyonik protein (ECP) artmış saptanır (3, 13). Sonuçta, allerjik rinit (AR) kliniğine benzer semptomlar olmasına rağmen, sistemik atopinin göstergeleri yoktur. Deri prik testi (DPT), intradermal deri testi (IDDT), total IgE, sIgE değerleri normal veya negatif saptanır (14-16).

Lokal allerji ve konvansiyonel (sistemik) allerji benzerlikleri

Konvansiyonel (sistemik) allerji ve lokal allerjinin vücutta immün sistem üzerinden gelişimi temel olarak çok yakın benzerlik göstermektedir (Tablo 1). Bağışıklık sisteminin doğal bağışıklık hücreleri (dendritik hücre, antijen sunan hücre, mast hücre, bazofil, eozinofil, vb.) ve kazanılmış/adaptif sistem hücreleri (B ve T hücreleri vb.) aeroallerjenlerle temas sonrası aktivasyonu ile kuvvetli bir cevap meydana getirir o bölgedeki lenf dokusu ve kan dolaşım sistemi ile yayılıp sistemik atopiyi oluşturmaktadır. Halbuki lokal allerjik reaksiyon da aynı bağışıklık sistemi hücreleri tarafından oluşturulmasına rağmen, oluşan reaksiyonun şiddeti ve/veya dokuya özgün sebepler nedeniyle

Bu çalışma 12. Uluslararası Katılımlı Çocuk Allerji ve Astım Kongresi'nde sunulmuştur, 23-26 Nisan 2017, Kuşadası, Türkiye.

ORCID ID of the author: Ö.Ö. 0000-0002-5338-9561.

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerji ve İmmünoloji Bölümü, Sakarya, Türkiye

Yazışma Adresi/ Address for Correspondence:
Öner Özdemir
E-mail: ozdemir_oner@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 05.09.2017
Kabul Tarihi/Accepted: 14.12.2017

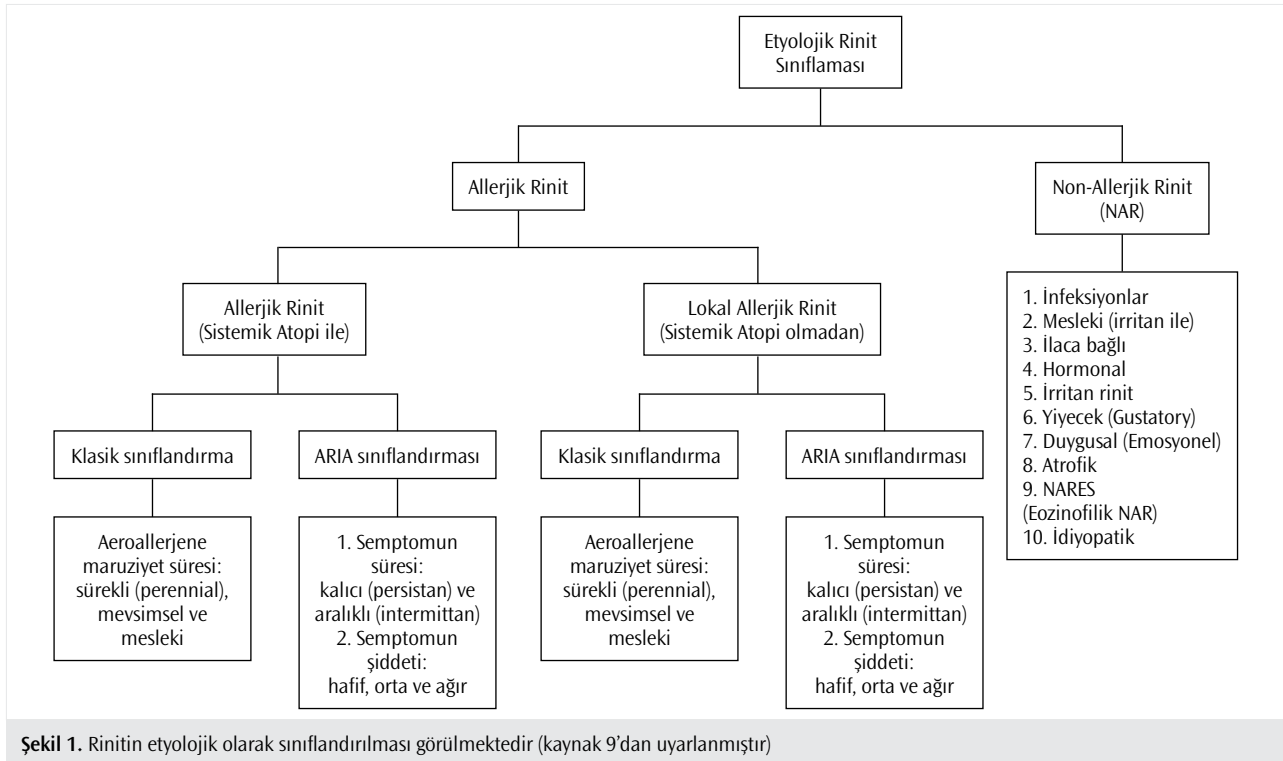
© Telif Hakkı 2018 Makale metnine istanbulmedj.org web sayfasından ulaşılabilir.

© Copyright 2018 by Available online at istanbulmedicaljournal.org

Tablo 1. Astım ve allerjik rinit ile kendini gösteren TH2 tip inflamasyon hastalık yolunu kullanan lokal allerji ve konvansiyonel allerjinin karşılaştırılması görülmektedir (kaynak 12'den uyarlanmıştır)

TH2 yolağı	Konvansiyonel Allerji		Lokal Allerji	
	Rol alan hücreler	Yerleşim	Rol alan hücreler	Yerleşim
Antijen yakalama	ASH: FcER1 içeren dendritik hücreler	Mukoza	ASH: FcER1 içeren dendritik hücreler	Mukoza
Antijen işleme	ASH: TH2 tip yolak üzerinden	Lenfoid doku	ASH: TH2 tip yolak	Mukoza
Antijen sunumu ve B hücre aktivasyonu	TH2, B hücreler, B hücre proliferasyonu	Lenfoid doku	TH2, B hücreler, B hücre proliferasyonu	Mukoza: İkincil lenfoid bölgeler
B hücre matürasyonu ve IgE sınıf değişimi	B hücreleri plazma hücrelerini oluşturur ve IgE üretir. Oluşan IgE sistemik dolaşıma katılır	Lenfoid doku	B hücreleri plazma hücrelerini oluşturur ve IgE üretir. Oluşan IgE'nin fazlası sistemik dolaşıma katılır	Mukoza
Mast hücre indüksiyonu	Mast hücrede FcER1 ekspresyonu ve spesifik allerjene bağlanma	Mukoza	Mast hücrede FcER1 ekspresyonu ve spesifik allerjene bağlanma	Mukoza
İnflamatuar hücre toplanması	Mast hücre degranulasyonu inflamatuvar mediatörler salar	Mukoza ve sistemik dolaşım	Mast hücre degranulasyonu inflamatuvar mediatörler salar	Mukoza
Kronik inflamasyon ve doku remodeling	Mast hücreler, eozinofiller, nötrofiller, sitokinler, lökotrienler	Mukoza	Çoğunlukla rinitte mast hücreler, astımda eozinofiller inflamasyonu sürdürmede rol alırlar	Mukoza

ASH: antijen sunan hücreler; TH2: T-helper tip 2; FcER1: yüksek afiniteli IgE reseptörü

**Şekil 1. Rinitin etiyolojik olarak sınıflandırılması görülmektedir (kaynak 9'dan uyarlanmıştır)**

reaksiyon lokal kalmakta ve LAR oluşmaktadır. Sonuçta aynı dokuda atopik ya da lokal reaksiyon olsa bile klinikte benzer semptomlar ve laboratuvar olarak da dokuda benzer değişimlerin meydana geldiği görülür (3, 13).

Atopik ve entopik kişilik

Atopik kişilerde dokuda meydana gelen reaksiyon sistemik hale gelebildiği halde, entopik kişilerde lokal kalabilmektedir. Yine bu durum vücudun lokal sIgE üretebilmesiyle bazı hastalarda aynı anda neden astım, konjonktivit, egzama gibi hastalıkların hep birlikte görüldüğünü açıklayabilir. Benzer şekilde, her atopinin

allerjik hastalığa tekabül etmediğini göstermektedir. Lokal sIgE üretiminin yokluğu neden %50'ye yakın kişide pozitif deri testi ve yüksek serum IgE değerine rağmen klinik belirtilerin olmadığını açıklayabilir (2, 4, 8, 9, 13-16).

Yeni rinit sınıflamalarında lokal allerjik rinit

2008 ARIA rehberlerinde ve sonraki güncellemelerinde LAR'den bahsedilmemektedir (17). Rondon ve ark.'ın (9-11) son yıllardaki derleme makalelerinde AR altında bir subtip olarak belirtilmektedir. Yine bu gruplamada AR'nin ARIA sınıflamasına da uyarlanmış olup, LAR semptom süre ve şiddetine göre beş

alt gruba ayrılmıştır (Şekil 1). i-) Semptom süresine göre (intermittan, persistan LAR); ii-) Semptom şiddetine göre (hafif, orta, şiddetli LAR).

Lokal alerjik rinite ilişkin tarihsel gelişim ve literatür ilk bildirimler

Bu konudaki ilk bildirim 1947 yılında Arasi ve ark. (12)'na kadar gitmektedir. Arasi ve ark. (12) Ragweed (kanarya) otuna karşı gelişen lokal nazal reaksiyonun pasif olarak başkasına transfer edilebildiğini göstermişlerdir. 1975'de Huggins ve Brostoff ilk defa AR ve non-allerjik rinit (NAR) hastalarında nazal mukozada lokal spIgE üretimini bildirmişler. Kronik rinitli hastalarda DPT negatif olmasına rağmen akar (Dermatophagoides pteronyssinus: DerP) ile nazal alerjen provokasyon testi (NAPT) yapıp pozitif bulunmuş ve nazal mukozada akara karşı spIgE oluşumunu saptamışlardır (18). 2003 yılında, Powe ve ark. (4) literatür ve kendi gözlemlerinden sonra yukarıda anlatılan 'entopi' kavramını ortaya atmışlardır. 2009 yılında ise, Rondon ve ark. (9-11, 19, 20) LAR'ın bugün kullanılan tanımını yapmışlardır.

Lokal alerjik rinit gerçekte nedir?

Vücudun spontan bir cevabı mı yoksa AR'de olduğu gibi diğer idyopatik rinit / NAR gibi hastalıklarla da beraber görülebilen bir morbidite midir? Bununla ilgili tartışma devam etmektedir (5).

Vücudun doğal spontan cevabı mıdır?

AR'li hastaların her zaman hepsinde saptanmaması buna karşın alerjik değerlendirme için gönderilen hastaların %25,7'sinde ve hatta bazı çalışmalarda sağlıklı kişilerde bile nazal spIgE bakılanların %50'sinde saptanabilmesi bu reaksiyonunun alerjene doğal ya da provokasyonla maruziyete bağlı vücudun spontan bir reaksiyonu olabileceğini düşündürür (5). Yine allerjenik yükün artmasıyla beraber, NAPT pozitifliğinin artması da bununla uyumludur. Allerjenik yükü (örneğin ot ve akar) fazla olan değişik jeografik bölgelerde yaşayanlarda %72'ye varan oranda NAPT pozitifliği bulunmuştur (21). Allerjenik yük (sadece ot poleni) fazla olan diğer bir bölgede, mevsimsel LAR hastaların %61 (37/61)'inde çayır otuna NAPT pozitifliği ile saptanmıştır (22).

Diğer rinitlerle (idyopatik, NAR vb.) eşzamanlı birliktelik mi?

Lokal alerjik rinit'in AR dışında idyopatik, NAR ve/veya NARES gibi kronik rinitli hastalarda aynı anda bulunabildiği değişik çalışmalarda gösterilmiştir (2, 3, 10, 20). Örneğin daha önce NAR teşhisi alan hastaların %42'sinde (11/26) nazal spIgE pozitif bulunmuştur (19). Fakat bazı NAR hastalarında, özellikle çocuklarda, daha düşük oranda LAR'a rastlandığı da bildirilmiştir. Ortalama 11 yaşında 54 NAR'lı çocukta (%61 erkek, 8-18 yaş arasında), DerP ile yapılan taramada NAPT pozitifliği %3,7 (2/54) oranında pozitif bulunmuştur (23).

Lokal alerjik rinit'in diğer nedenleri

Toplumda LAR prevalansının artmasına değişik uygulama ve yaklaşımları nedeniyle klinisyenler katkıda bulunuyor olabilirler (1, 5, 7, 8).

Rutindeki ölçüm eksikliğine bağlı nedenler

DPT'nin hatalı uygulanımı, yalancı negatiflikler (ilaç kullanımı vb.), ekstrakt kalite-saklama problemleri, ekstraktların seçimindeki hatalar, mevsimsel etkiler, test edilmeyen allerjenlere atopinin olması, DPT ve IDDT farkı ve uygulamadaki hataları, düşük serum spIgE sensitivitesi vb. nedenler sayılabilir (9).

Klinikteki değerlendirme eksikliğine dayanan nedenleri

Dişlayan detaylı klinik hikâye alınmaması idyopatik rinit / NAR / NARES olarak bilinen hastalarda hazırda mevcut atopinin tespit edilememesi hatalı LAR teşhisine yol açar (2, 3, 10, 20).

Diğer immün mekanizmalara bağlı nedenler

IgE-aracılı meydana gelen LAR dışında; Ig-E aracılı olmayan hipersensitivite ve buna bağlı mast hücre ve immün sistem hücre aktivasyonu olabileceği savunulmaktadır. Dokuya özgün bu immün cevapla, nazal hiperreaktivitenin meydana gelebileceği düşünülmektedir (9). Ayrıca, IgE üretimi, klasik yolla olduğundan farklı olarak IL-4/13-bağımsız mekanizmayla dokuda üretilebilir (6).

Lokal alerjik rinitin etyo-patogenezi

Atopik olmayan kişi ya da idiyopatik rinit /NAR' da doğal maruziyetle ya da özellikle yapılan provokasyon testleri sonucunda lokal olarak nazal sekresyonlarda ve dokuda spIgE'nin varlığı ve TH2-aracılı enflamasyonun olduğu medyatörler ve sitokinler saptanarak gösterilmiştir (18, 19). Böylece, non-atopik kişilerde IgE-aracılı reaksiyon (alerjinin) değişik mekanizmalar ile meydana gelebileceği aşağıda anlatıldığı gibi gösterilmiştir.

I- Non-allerjik/idiyopatik rinit' de lokal IgE üretimi

Perennial ve/veya mevsimsel LAR'da aeroallerjenlere doğal maruziyet sonrası hastaların %22-35'inde nazal spIgE üretimi gösterilmiştir. Perennial/mevsimsel NAR hastalarında NAPT sonrası %25'inde lokal spIgE üretimini düşürdüren serum/tükürüğe göre artmış nazal spIgE saptanmıştır (3, 9-11, 15, 19, 20, 24). Mevsimsel NAR'lı 15 hastayı içeren bir çalışmada, NAPT sonrası erken cevap 1/15, erken+geç cevap 3/15 ve 4/15 hastada geç faz şeklinde alerjiyi düşürdüren reaksiyon görülmüştür (25). Nazal sekresyonlarda immünoglobulin hafif zincirlerinin 'free light chains' varlığı da gösterilmiştir. Bu da lokal olarak B-hücre ve plazma hücrelerinde IgE dahil diğer immunoglobulinlerin üretilebildiğini ve ortamdaki mast hücre gibi hücreler üzerinden IgE-aracılı duyarlık meydana gelebileceğini düşündürmektedir (26, 27).

II- Lokal alerjik rinit'li hastada burun dokusunda gösterilen TH2-aracılı enflamasyon

Sistemik ya da lokal alerji oluşumunda meydana gelen reaksiyon sonrasında nazal mukozada TH2 tipi hücre infiltrasyonuna bağlı enflamasyon oluşur. Bu tip enflamasyon sonucunda lokal IgE-aracılı reaksiyonla klinik semptom, nazal sekresyonda spIgE, triptaz ve ECP artmış saptanır (3, 13).

III- Alerjik olmayan kişilerde saptanan pozitif nazal alerjen provokasyon testi

İlk olarak 1975'te Huggins ve Brostoff (18) tarafından DerP ile NAPT cevabı nazal spIgE artımıyla gösterilmiştir. Daha sonra yapılan değişik çalışmalarda, ≤%60 perennial NAR'lı ya da idiyopatik rinitli hastalarda, AR'deki gibi, NAPT sonrası rinometrik değişiklikler (konka-türbinlerdeki enflamasyona bağlı oluşan tıkanıklık) gösterilmiştir (9, 24).

IV- Uzun dönemde hastalığın dönüşümü (konversiyon/evolüsyon)

Atopikliğe geçiş pediatrik LAR'ın AR'nin gelişiminde erken patofizyolojik evre olabileceğini gösteren bulgular mevcuttur. Örneğin, 2000-2004 yılları arasında teşhis edilen 180 NAR hastası 2007'de değerlendirildiğinde; de-novo sensitizasyona hastaların %24'inde rastlanmıştır (20). 175 NAR'lı çocuk hastanın %41'inde LAR tespit

edilmiştir (28). Bunlarla uyumlu olarak, literatürde bazı araştırmacılar, LAR'ın değişim göstermediğini bazıları da zaman içinde duyarlaşmanın artması ile lokal reaksiyonunun sistemik hastalığa dönüştüğünü kabul etmektedirler (10, 12, 20).

Lokal allerjik rinitin prevalansı

Allerjik rinit'te olduğu gibi, toplum tarama çalışmalarına dayanan veriler olmamasına rağmen, kronik rinit ya da NAR sıklığı üzerinden tahminler yürütülmektedir. Değişik ülkelerden bildirilen çalışmalarda kronik rinit' lilerde ortalama %25, NAR hastalarında ise %50 oranında lokal allerji saptanmıştır. 404 erişkin rinitli seride LAR'lı hasta oranı %25,7 idi. LAR hastalarının 36%'sı çocuklukta rinitinin olduğunu bildirmiştir (29). Perennial ve mevsimsel NAR'lılarda LAR görülme oranları yüksek (%47- 66) olmasına rağmen (9, 30), çocuk NAR hastalarında (n: 54, %61 erkek, yaş: 11.1±2.1) ise DerP ile yapılan NAPT pozitifliği %3,7 oranında saptanmıştır (23). Fakat diğer bir 18 NAR'lı çocukta yapılan çalışmada ise, NAPT pozitifliği 67% olarak bulunmuştur (30).

Batı ülkelerinden bildirilen değişik araştırmalarda farklı oranlar bildirilmiştir. İspanyol 428 kronik rinitli hastada prevalansı %26; Polonyalı intermittan rinit (huş ağacı polenine karşı gelişmiş) hastalarında ise %0,48 olarak bildirildi (12).

Doğu ve Uzak Doğu Asya ülkelerinden bildirilen prevalans çalışmalarında, Taylandlı NAR'lı çocukların 3-5 yıllık takip sonrasında %41 oranında DerP sensitizasyonu geliştirdiği görülmüştür (21, 28). Çin ve Koreli NAR hastalarının %8-11'inde LAR bulunmuştur (30). Mısırlı 200 erişkin kronik rinitli ve NAR hastalarında; NAPT ile sırasıyla %13 ve %63 oranında LAR saptanmıştır (31).

Ülkemiz Türkiye'den bildirilen tek bir çalışmada ise, 65 erişkin NAR'lı hastanın %12,3'ünde DerP 'ye NAPT pozitifliği saptanıp, LAR tanısı konulmuştur (32).

Sonuç olarak; erişkinlerdeki gibi, kronik rinitli çocuklarda NAR/AR hastalık oranı: 1:3 olarak bildirildiğinden, ortalama NAR hastalarının yarısında da LAR saptandığından, LAR/AR oranını da 1:6 diye tahmin etmekteyiz (20, 22, 29, 33). Yani saptanan her 6 AR hastasına mukabil, bunların 1/6 'sı oranında toplumda LAR hastası olacağını öngörebiliriz.

Lokal allerjik rinitin teşhisinde nazal allerjen provokasyon testi

En sık kullanılan, güvenilir ve 'gold standard' olan test NAPT'dir. Nazal sekresyonda allerjen sIgE ölçümünden daha duyarlıdır. Genellikle tek allerjenle yapılmasına rağmen, çoklu allerjenle tarama testi olarak kullanılabilmesine dair literatür verisi mevcuttur. Aşağıda anlatılacağı gibi, reaksiyonun meydana gelme zamanına göre erken, geç ve dual (erken+geç) cevap olarak objektif ve subjektif parametrelere dayanarak değerlendirilir (21, 32).

Allerjene spesifik nazal cevap, NAPT sonrasında temel olarak nazal sekresyon veya dokuda IgE ölçümü ile tespit edilir (10, 21, 34). Nazal sIgE dışında, literatürde daha çok araştırma amaçlı NAPT sonrasında nazal sitokin (IFN- γ , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-8, IL-12p70 vb.) sekresyonu ve TH2-tipi hücre infiltrasyonu ilişkili inflamasyona ait medyatörler olan triptaz ve ECP ölçülebilir. (21, 34). Allerjik rinite göre, LAR hastalarında NAPT sonrası erken reaksiyon gösterenlerde daha hızlı IFN- γ , IL-2 gibi sitokinler ve dual (ani+geç) reaksiyon gösterenlerde ise IL-4, IL-6, IL-8 ve IL12p70 gibi sitokinler artmış olarak bulunur (34).

Teke Nazal Allerjen Provokasyon Testi (NAPT-s) ve değerlendirilmesi

Nazal allerjen provokasyon testi yapılırken dış etkenlerden etkilenmemesi amacıyla, yılın Kasım- Ocak ayları arasında yapılmaya çalışılır. Öncelikle nazal hiperreaktivite'den kaçınmak için, ölçülü pompa sprey (ya da pipet) ile hastalar intranasal salin/serum fizyolojik (PBS: fosfatla tamponlanmış salin, gliserin, laktoz vb.) kullanılarak provoke edilir (35). Sonuç negatirse, NAPT iki hafta sonra DerP ekstraktı (donarak kurutulmuş allerjen konsantrasyonu 5.000 SBE/mL-Allergopharma) oda ısısındaki solüsyondan sprey olarak 2 puff (2x0.05mL: 50 μ l, her burun deliğine 1 puff) uygulanır. Her farklı allerjen provokasyonu arasındaki süre en az 1 haftadır. En sık kullanılan test aeroallerjeni DerP'dir (35-40). DerP aeroallerjen ekstraktları farklı şirketlerin preparatları ile farklı dozlarda (0,04-0,4-1-2 -4 μ g/mL, ya da 200, 600, 2,000 AU/ml- ALK-Abello'; 100 AU -50 AU her bir nostrilden-, Lofarma, Milano, Italy) kullanılmıştır. Halbuki, AR' li hastalarda ortalama nazal provokasyon dozu ise 40 AU'dur (14, 21, 41).

Testin yorumlanmasında, NAPT sonrası oluşan reaksiyon 15 dakika-24 saat içinde değerlendirilir; ani/erken (0-2 saat), geç (2-24 saat) ve dual (ani+geç) olarak tanımlanır. Test sonucu gelişen reaksiyon objektif (her iki nostrilden akustik rinometre /anterior rinomanometri toplam değerlendirmede -VOL 2-6 cm-) ve subjektif parametrelere (vizüel analog skala (VAS) toplam skoru) göre değerlendirilir (21, 32). Pozitif NAPT sonucuna, teste başlamadan önceki değerlere göre; VOL 2-6 cm değerinde \geq %30 azalma ve VAS toplam skorunda \geq %30 artma ile karar verilir (8, 35-41).

Vizüel analog skala

Nazal obstruksiyon, rinore, kaşınma, hapşırma ve okuler semptomlar horizontal 100-mm. lik cetvelde vertikal işaretlenerek kaydedilir. Toplam VAS, beş değişik parametreden oluşan VAS skorunun (0-500 mm arasında) toplamıdır (35, 41).

Akustik rinometri

NAPT öncesinde her iki anterior nazal segment (vol 2-6 cm)'in ortalama volümü (cm³) olarak ölçülür. NAPT esnasında/sonrasında, 15. dakika, 1., 2. ve 24. saate kadar burun içi volümü değerlendirilir (35, 41, 42).

Dezavantajları

Heterojen olması, standardize olmaması, zaman alıcı olması, farklı marka, farklı konsantrasyon, farklı (cut-off) değerlendirme kriterleri, farklı zamanlama, farklı doktor yorumu ve yetişmiş eleman ihtiyacı şeklinde özetlenebilir (12, 35).

Dikkat edilmesi gerekenler

AR egzazasyonu, viral, bakteriyel solunum yolu enfeksiyonu varsa 4 hafta; nazal cerrahi işlem yapılmışsa 8 hafta test ertelenir. Oral antihistaminikler 2 hafta, topikal antihistaminikler 5 gün, nazal kortikosteroid 72 saat, oral kortikosteroid 3 hafta, sodyum kromoglikat 3 hafta, nasal dekonjestan 2 gün, trisiklik antidepressanlar 3 hafta, non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar 1 hafta ve reserpin- veya klonidin-tip antihipertansifler 3 hafta önceden kesilmelidir. Yine testten önce sigara ve alkol alımı 48 saat süreyle kesilmelidir (39-42).

Çoklu Nazal Allerjen Provokasyon Testi (NAPT-m) ve değerlendirilmesi

Multipl allerjenle gerçekleştirilen NAPT tarama testidir. Test sonucu değerlendirmesi NAPT-s ile aynı olmakla beraber, anlatılacağı şekilde testi uygulamada farklılıklar vardır. Semptomsuz

Tablo 2. Lokal allerjik rinit teşhisinde kullanılan testlerin özellikleri

Test türleri	Zayıflıkları	Üstünlükleri
NAPT-s	Nazal hiperreaktivite	Altın standart
	Enfeksiyon, ilaç, alkol ve sigara ile etkileşim	En sık kullanılan ve güvenilir
	Cerrahi ile etkileşim	NAPT-m'den daha çok vizit
	Uzmanlık gerektirir	
	Farklı preparat, farklı doz	
	Uygulama ve değerlendirme standart değil	
NAPT-m	Zaman alıcı	
	İrritasyon yapabileme şüphesi	Kullanışlı, tekrarlanabilir
	ilaç, alkol, sigara ve cerrahi ile etkileşim	Spesifik, sensitif
	Uzmanlık gerektirir	NAPT-s ile korele
	Uygulama ve değerlendirme standart değil	Tarama testi
Nazal SpIgE		Vizit süresini azaltır
	Sensitivite düşük	Spesifite yüksek
	Teşhiste alternatif kriter	Sensi metodu daha iyi
BAT	Uygulama ve değerlendirme standart değil	
	Sensitivite düşük	Spesifite daha yüksek
	Araştırma amaçlı	

NAPT-s: tek nazal allerjen provokasyon testi; NAPT-m: çoklu nazal allerjen provokasyon testi; SpIgE: spesifik immunoglobulin; BAT: bazofil aktivasyon testi

hastalar (toplam VAS: <0-60 mm) intranasal 2 puff salin (100 µL, her burun deliğine 50 µL) ile nazal hiperreaktiviteyi ekarte etmek için provoke edilir. Test negatifse, 15 dakika sonra, NAPT-m dört ya da daha fazla eritilmiş donuk kurumuş aeroallerjenle başlatılır. DerP (4 µg/mL ya da 1,000 arbitrary units [AU]/mL), *Alternaria alternata* (0,25 µg/mL; 1:20 w/v), hamamböceği (1:5000 w/v), zeytin poleni-O. europea (0,6 µg/mL), timothy grass (2,000 BAU/mL) ve grass polen (0.1 µg/mL; ALK-Abello) onbeş dakikalık aralarla verilir. Aeroallerjenleri içeren oda ısısındaki solüsyon her bir burun deliğinden (2 puff: 100 µL) uygulanır (12, 14, 35).

Genişletilmiş NAPT-m provokasyonlarında köpek epiteli (10 BU/mL), kedi epiteli (1.000 BAU/mL; 10 BU/mL; ALKAbello), çayır otu-Phleum ekstrakt (30 HEP/mL, LET1, SL) ve grass polen (100 AU, Lofarma, Milano, Italy: 50 AU her bir nostrilden) ek olarak kullanılabilir (22).

Avantajları

Kullanışlı, spesifik, sensitif, tekrarlanabilir ve daha az zaman alıcıdır. Bir seansta birden fazla allerjen kullanımına rağmen irritan cevap meydana getirmez. Altın standart NAPT-s testi ile %100'e kadar bildirilen korelasyon bulunmuştur. NAR ve LAR hasta gruplarında tanı koyabilmek için gereken vizit zamanını %55-75 oranında azaltır (34-44).

Allerjen sensitizasyonu

Yapılan tarama testlerinde en sık duyarlaşma ev tozu akarlarına (DerP): %46 -76, polenlere: <%63-ot (Timothy) poleni: %61, Betula: %47, Bermuda otu: %27,5-, hamamböceğine: %43, küf mantarı olan *Alternaria alternata*: %22- 83 oranında bildirilmiştir (12, 28, 29). Birden fazla aeroallerjene (*Alternaria alternata* + DerP) duyarlaşma %32 oranında veya polisensitizasyon %37- 40 oranında görülmüştür (35, 45, 46).

Teşhiste nazal spesifik IgE'nin rolü

Algoritmik yaklaşımda öncelikle pozitif NAPT cevabı ve/veya nazal spIgE'ye bakılarak teşhis kesinleştirmeye çalışılır (18, 19, 30, 41). İlk çalışmalarda (1975'de Huggins and Brostoff), Nacleiro metodu kullanılmış, fakat nazal lavajın dilüsyonel etkisi ve/veya immün hücrelere akarın nonspesifik proteaz aktivitesi gibi nedenlerle NAPT ile korelasyonu zayıf düzeyde saptanmıştır (18).Örneğin Rondon ve ark. (10) pozitif NAPT sonrası Nacleiro metodu ile pozitif nazal spIgE düzeyini 22-40% arasında bulmuşlardır.

Nacleiro metodu

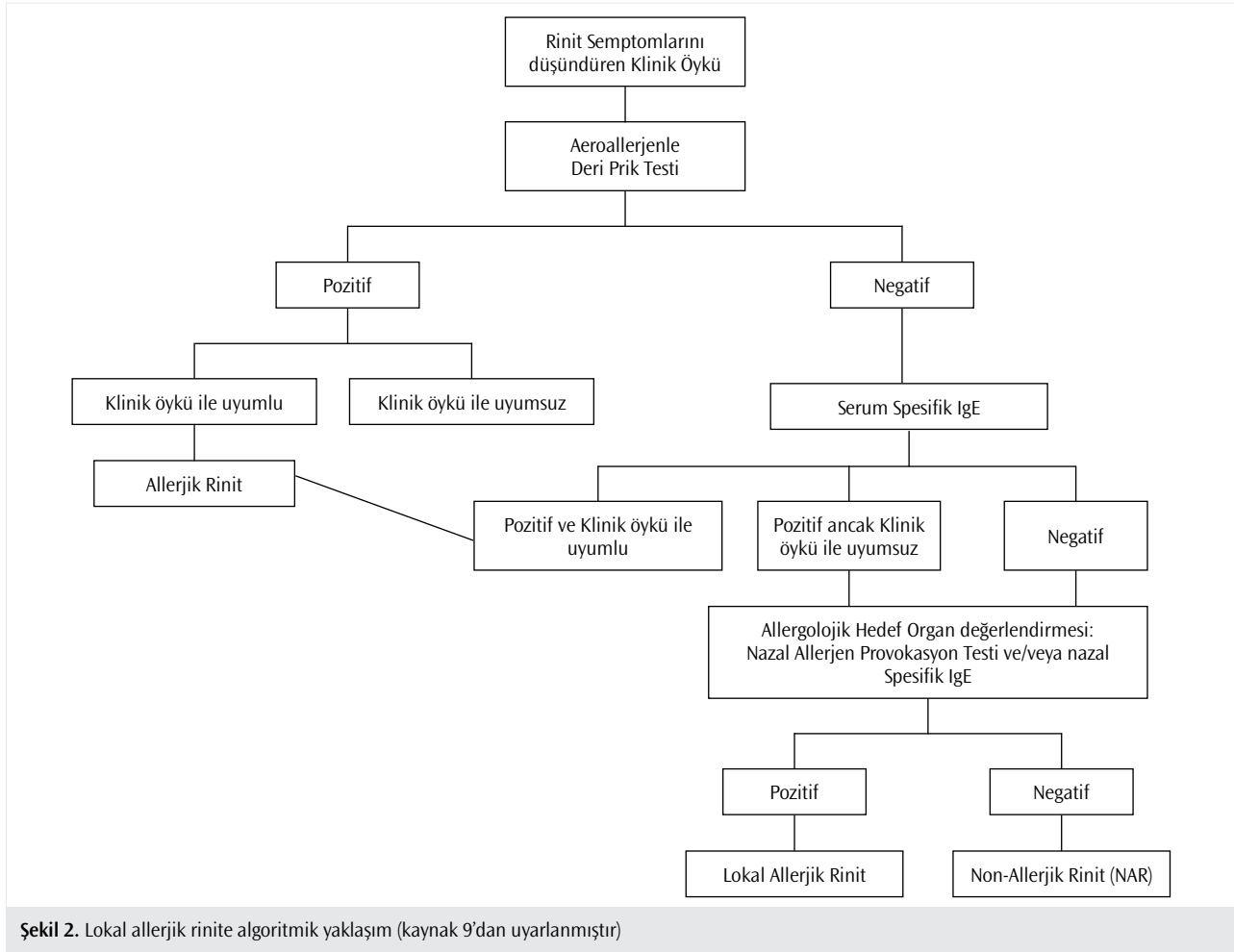
Oda ısındaki 6 mL serum fizyolojik ile bilateral nazal lavaj yapılarak 10 dakika sonrasında mukus çıkarılarak alınır. Supernatant aeroallerjene spIgE immunoassay (UniCAP) ile çalışılır. Cut-off değer olarak 0.35 kU/L ya da 0.1 kUA/L; veya ROC eğrisi kullanılır. Ölçümler NAPT sonrası ilk 15 dakika, 1. saat ve 6. saat sonrası bakılır. NAPT ile karşılaştırıldığında, bu yöntemle çalışılan nazal spIgE -yüksek spesifite düşük sensitiviteye sahip olduğu kabul edilmiştir (30, 40). Daha sonra nazal lavaj yerine, fırçalama, sinüs paketi ve filtre diski gibi yöntemlerle burun içinden örnekler alınarak ölçümler yapılmaya çalışılmış ve daha sonra Marcucci -Sensi metodu tarif edilmiştir (41).

Marcucci ve Sensi metodu

Bu metodla dilüsyon etkisi azaltılır. Septum mukozasına spesifik allerjenle kovalent bağlı sellulöz aplikatör (iki-delikli kağıt strip) direkt olarak 10 dakika boyunca uygulanır (47). Bu metod ayrıca, Fuiano ve ark. (48) tarafından başarıyla kullanılmış ve *Alternaria* ile yapılan NAPT sonucunun nazal spIgE ile korelasyonu %70 oranında bulunmuştur (49).

Teşhiste Bazofil Aktivasyon Testi (BAT)'nin önemi

Özellikle nazal spIgE'ye alternatif olarak, 16 ergen ve erişkin LAR hastasında DerP ile BAT yapılmış ve özgünlüğü çok yüksek (>%90)



Şekil 2. Lokal allerjik rinite algoritmik yaklaşım (kaynak 9'dan uyarlanmıştır)

olmasına rağmen duyarlılığı düşük (~%50) bulunmuştur (8, 12). Gomez ve ark. (50) tarafından yapılan çalışmada 5 LAR hastasında duyarlılık %72 ve özgünlük %80 bulunmuştur. Campo ve ark. (51) otuz LAR hastasında DerP'ye karşı yapılan BAT sensitivitesini %50 ve spesifitesini %93 bulmuştur (12). Yine zeytin ağacı poleni (*O. europaea*) ile 12 LAR hastasında Campo ve ark. (51) tarafından yapılan çalışmada duyarlılık %66, özgünlük >%90 olarak benzer şekilde saptanmıştır.

Teşhiste kullanılan ve yukarıda anlatılan 4 testin avantaj ve dezavantajlarına göre karşılaştırılması Tablo 2' de verilmiştir. Yine lokal allerjik rinite algoritmik yaklaşım Şekil 2'de gösterilmiştir.

Lokal allerjik rinitin tipik klinik görünümü (fenotipi)

Sigara içmeyen (ya da bırakmış) en az 1/3'ünde çocuklukta semptomları başlayan genç (~30'lu yaşlar ve çok azı çocuk) kadınlarda sık rastlanır. Bu kişiler, şehirli yaşam tarzına ve atopik soygeçmişe sahiptirler. Bunlardaki perennial rinit şiddetli ve progressiftir. En sık semptomlar burun kaşıntısı (%86 hastada görülen) ve sulu burun akıntısıdır. Sıklıkla konjonktivit ve astım eşlik eder. En sık saptanan aeroallejen, DerP'dir. LAR için risk faktörleri de kadın cinsiyet, soy geçmiş, çocuklukta başlangıç, astım, mevsimsel rinit ve şiddetli semptomların bulunması olarak tanımlanmıştır (29).

Ko-morbidite

En sık beraber rastlanan bozukluklar konjonktivit (değişik çalışmalarda, hastaların %8- 97'sinde), uyku bozukluğu (%70), astım (%6-

61), intermittan hiposmi (%28-61), adenotonsiller hipertrofi (%16) ve kronik/rekürrent rinosinüzit (%14) olarak bildirilmiştir (6).

Tedavi (spesifik subkutan allerjen immunoterapi)

Nonallerjik rinit hastalarının aksine, bu hastalar topikal nazal kortikosteroid ve oral antihistaminiklere iyi cevap verirler. LAR hastalarında, polen alerjisine karşı immunoterapi deneme tedavileri yapılmıştır. Rondón ve ark.'nın (34) ot (grass) polenine karşı 10 LAR hastasında 6 ay boyunca immunoterapi uygulanmıştır. Bunlardan 3 hastada ot poleni ile NAPT zamanla negatifleşmiştir. Diğer 7 hastada aeroallerjene tolerans artmıştır. Allerjen provokasyonuna pozitif cevap almak için kullanılan doz x50 -100 allerjen dozu kullanılmak zorunda kalmıştır. Sonuçta artmış tolerans, azalmış semptomlar ve kortikosteroid ilaç kullanımı bildirilmiştir. Yine Rondón ve ark. (52) LAR hastalarında DerP'ye karşı subkutan allerjen immunoterapi randomize, çift kör plasebo kontrollü, Faz II çalışma yapılmıştır. 24 ay boyunca, 28 LAR hastasına DerP (Pangramin PLUS, ALK-Abello) için immunoterapi verilmiştir. Plaseboya göre anlamlı düzelme semptom (%47) ve medikasyon skorlarında azalma (%51,2) saptanmıştır. 24 aya kadar olan dört ayrı değerlendirmede kombine semptom+ medikasyon skorlarında azalma ve ilaçsız gün sayısında artma saptanmıştır. Aeroallerjene artmış tolerans ile hastaların %50'sinde NAPT negatifleşmiştir. Serum spIgE azalmasına rağmen, serum spIgG4 anlamlı düzeyde artmıştır. Yalnız 1 hastada farmakolojik tedavi gerektirmeyen lokal orta şiddette bir reaksiyon meydana gelmiştir. Sonuç olarak, DerP'ye karşı allerjen immunoterapisinin etkin ve iyi tolere edilen tedavi şekli olduğunu belirtilmiştir.

Prognoz: Hastalığın zaman içinde değişimi/dönüşümü

Lokal alerjik rinitin geçici/dönüşen mi yoksa kalıcı bir hastalık fenotipi olup olmadığı tartışmalı olmakla beraber, retrospektif çalışmalarda; en az 1/3 erişkin LAR hastası çocuklukta hastalığın belirtilerinin başladığını söylemektedir. Sennekamp ve ark. nın (53) otuz yıla dayanan bir retrospektif çalışmasında 42 LAR hastasında sağlıklı kontrole göre daha yüksek oranda (%40) serokonversiyon, lokal alerjiden sistemik alerjiye dönüşüm, bildirilmişlerdir. Sennekamp ve ark. nın (8) ilk çalışması serokonversiyonun olduğuna mümkün olduğunu düşündürmekle beraber, bazı çalışmalar ve kendilerinin sonraki çalışmalarında serokonversiyon ya da evölüsyon oranları %5-%21 arasında değişkenlik göstermektedir. Bu oranlarda sağlıklı kontrollerden çok farklı görünmemektedir.

2015 yılında yine Sennekamp ve ark. (53) tarafından bildirilen, retrospektif bir çalışmada, 19 LAR hastasında 7 yıllık takip sonrası %21 oranında AR'ye dönüşüm saptanmıştır. Ortalama 27 yaşında olan 176 erişkin hasta prospektif olarak 5-yıl boyunca takip edildiğinde, çok düşük konversiyon oranı (<10%) bildirilmiştir (54). Bununla uygun olarak, erişkin ve ergen LAR hastalarının ilk longitudinal 5 yıllık takibi sonrasında da, düşük AR'ye serolojik dönüşüm oranı (%5,2) saptanmıştır. Bu çalışmada sağlıklı kontrollerde %6,25 oranında bulunmuştur (55). Başka bir çalışmada da 7930 sağlıklı kontrolde konversiyon oranı %17 olarak bulunmuştur (55). İlk Sennekamp ve ark. (8) çalışmasına göre, daha düşük ve sağlıklı kontrole yakın olan bu konversiyon oranları da dönüşümün yaygın olmadığını düşündürmektedir.

Lokal alerjiden sistemik alerjiye dönüşüm için, yaşamın ilk 2 dekadında ve polisensitize olan hastaların en riskli grup olduğu, bu hastalarda başlayan LAR klasik sistemik AR'nin doğal gelişiminde ilk adım gibi görülmektedir (12).

Lokal alerjik rinit hastalarının 5 yıllık takip sonrasında sistemik alerjik rinite dönüşüm dışında, önemli oranda nazal semptom şiddetinde artmadan dolayı yaşam kalitesinde azalma, konjonktivitin hastalığa eklendiği yine gelişen astımdan ve astım ataklarından dolayı acil başvurularının arttığı görülmüştür (44).

Hastalığın zaman içinde değişimi/dönüşümü ile ilgili hipotezler

Son zamanlardaki literatürde, LAR'ın sistemik AR'ye dönüşümünü açıklayan üç ayrı senaryo üzerinde durulmaktadır (12). i-) Burun mukozasındaki pre-klinik lokal sensitizasyon, klinik olarak zamanla LAR'a dönüşüp ileride de sistemik AR şeklinde devam etmektedir. ii-) Burun mukozasındaki pre-klinik lokal sensitizasyon, önce pre-klinik sistemik sensitizasyona dönüşüp sonra sistemik AR'ye dönüşür. iii-) Burun mukozasındaki pre-klinik lokal sensitizasyon, klinik olarak LAR'a dönüşüp ileride dönüşmeden aynı şekilde devam etmektedir. Bu senaryoların ilk ikisinde, sistemik alerjiye dönüşümün nasıl oluşabileceği anlatılmaktadır. Her hastada dönüşüm olmadığından, üçüncü senaryo da LAR'ın nasıl oluştuğunu ve dönüşmeden nasıl devam ettiğini anlatılmaktadır (12, 54).

Sonuç

İdiopatik rinit veya NAR gibi kronik rinit'li hastalarda sistemik atopi olmadan lokal nazal alerjinin, LAR, gelişebileceği akıldan tutulmalıdır. Yine bu rinit türlerinin ayırımında da teşhis koydurucu testler olarak; NAPT ve/veya aeroallerjene özgün nazal splgE bakılmasıdır (8, 56).

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarın beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazar bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: The author has no conflict of interest to declare.

Financial Disclosure: The author declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. Chauveau A, Dalphin ML, Mauny F, Kaulek V, Schmausser-Hechfellner E, Renz H, et al. Skin prick tests and specific IgE in 10-year-old children: Agreement and association with allergic diseases. *Allergy* 2017; 72: 1365-73. [CrossRef]
2. Carney AS, Powe DG, Huskisson RS, Jones NS. Atypical nasal challenges in patients with idiopathic rhinitis: more evidence for the existence of allergy in the absence of atopy? *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 1436-40. [CrossRef]
3. Rondón C, Do-a I, López S, Campo P, Romero JJ, Torres MJ, et al. Seasonal idiopathic rhinitis with local inflammatory response and specific IgE in absence of systemic response. *Allergy* 2008; 63: 1352-8. [CrossRef]
4. Powe DG, Jagger C, Kleinjan A, Carney AS, Jenkins D, Jones NS. 'Entopy': localized mucosal allergic disease in the absence of systemic responses for atopy. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 1374-9. [CrossRef]
5. Gelardi M, Guglielmi AV, Iannuzzi L, Quaranta VN, Quaranta N, Landi M, et al. Local allergic rhinitis: entopy or spontaneous response? *World Allergy Organ J* 2016; 9: 39. [CrossRef]
6. Powe DG, Bonnini AJ, Jones NS. 'Entopy': local allergy paradigm. *Clin Exp Allergy* 2010; 40: 987-97. [CrossRef]
7. Altıntoprak N, Kar M, Bayar Muluk N, Oktomer T, İpci K, Birdane L, et al. Update on local allergic rhinitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2016; 87:105-9. [CrossRef]
8. Sennekamp J, Nöldeke H, Berdel D. Positiver nasaler Provokationstest bei negativem Hauttest. *Allergologie* 1987; 10: 167-72.
9. Rondón C, Campo P, Toghias A, Fokkens WJ, Durham SR, Powe DG, et al. Local allergic rhinitis: concept, pathophysiology, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 1460-7. [CrossRef]
10. Rondón C, Canto G, Blanca M. Local allergic rhinitis: a new entity, characterization and further studies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10: 1-7. [CrossRef]
11. Rondón C, Fernandez J, Canto G, Blanca M. Local allergic rhinitis: concept, clinical manifestations, and diagnostic approach. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; 20: 364-71.
12. Arasi S, Pajno GB, Lau S, Matricardi PM. Local allergic rhinitis: A critical reappraisal from a paediatric perspective. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27: 569-73. [CrossRef]
13. Kim YH, Park CS, Jang TY. Immunologic properties and clinical features of local allergic rhinitis. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2012; 41: 51-7.
14. Khan DA. Allergic rhinitis with negative skin tests: does it exist? *Allergy Asthma Proc* 2009; 30: 465-9. [CrossRef]
15. Powe DG, Jones NS. Local mucosal immunoglobulin E production: does allergy exist in non-allergic rhinitis? *Clin Exp Allergy* 2006; 36: 1367-72. [CrossRef]
16. Alvares ML, Khan DA. Allergic rhinitis with negative skin tests. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011; 11: 107-14. [CrossRef]
17. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Toghias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63 Suppl 86: 8-160. [CrossRef]

18. Huggins KG, Brostoff J. Local production of specific IgE antibodies in allergic-rhinitis patients with negative skin tests. *Lancet* 1975; 2: 148-50. [\[CrossRef\]](#)
19. Rondón C, Fernández J, López S, Campo P, Dona I, Torres MJ, et al. Nasal inflammatory mediators and specific IgE production after nasal challenge with grass pollen in local allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 1005-11.e1. [\[CrossRef\]](#)
20. Rondón C, Do-a I, Torres MJ, Campo P, Blanca M. Evolution of patients with nonallergic rhinitis supports conversion to allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 1098-102. [\[CrossRef\]](#)
21. Gómez F, Rondón C, Salas M, Campo P. Local allergic rhinitis: mechanisms, diagnosis and relevance for occupational rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015; 15: 111-6. [\[CrossRef\]](#)
22. Blanca-Lopez N, Campo P, Salas M, García Rodríguez C, Palomares F, Blanca M, et al. Seasonal local allergic rhinitis in areas with high concentrations of grass pollen. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2016; 26: 83-91. [\[CrossRef\]](#)
23. Buntarickpornpan P, Veskitkul J, Pacharn P, Visitsunthorn N, Vichyanond P, Tantilipikorn P, et al. The proportion of local allergic rhinitis to Dermatophagoides pteronyssinus in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27: 574-9. [\[CrossRef\]](#)
24. Powe DG, Huskisson RS, Carney AS, Jenkins D, Jones NS. Evidence for an inflammatory pathophysiology in idiopathic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 864-72. [\[CrossRef\]](#)
25. Wedbäck A, Enbom H, Eriksson NE, Movérare R, Malcus I. Seasonal non-allergic rhinitis (SNAR)-a new disease entity? A clinical and immunological comparison between SNAR, seasonal allergic rhinitis and persistent non-allergic rhinitis. *Rhinology* 2005; 43: 86-92.
26. Powe DG, Groot Kormelink T, Sisson M, Blokhuis BJ, Kramer MF, Jones NS, et al. Evidence for the involvement of free light chain immunoglobulins in allergic and nonallergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 139-45. [\[CrossRef\]](#)
27. Powe DG, Huskisson RS, Carney AS, Jenkins D, McEuen AR, Walls AF, et al. Mucosal T-cell phenotypes in persistent atopic and nonatopic rhinitis show an association with mast cells. *Allergy* 2004; 59: 204-12. [\[CrossRef\]](#)
28. Veskitkul J, Vichyanond P, Visitsunthorn N, Jirapongsananuruk O. The development of allergic rhinitis in children previously diagnosed as nonallergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy* 2013; 27: 43-7. [\[CrossRef\]](#)
29. Rondón C, Campo P, Galindo L, Blanca-López N, Cassinello MS, Rodríguez-Bada JL, et al. Prevalence and clinical relevance of local allergic rhinitis. *Allergy* 2012; 67: 1282-8. [\[CrossRef\]](#)
30. Zicari AM, Occasi F, Di Fraia M, Mainiero F, Porzia A, Galandrini R, et al. Local allergic rhinitis in children: Novel diagnostic features and potential biomarkers. *Am J Rhinol Allergy* 2016; 30: 329-34. [\[CrossRef\]](#)
31. Mageed R, Nermine M, Rasha S, Islam E. Study for assessing prevalence of local allergic rhinitis among rhinitis patients. *J Allergy Clin Immunol* 135; (Suppl.): AB140.
32. Ersoy R, Ünsel M, Ardeniz FÖ, Gülbahar O, Mete N, Sin AZ. The role of nasal provocation test in the differential diagnosis of allergic and non-allergic rhinitis. *Asthma Allergy Immunol* 2012; 10: 143-8.
33. Özdemir Ö, Elmas B. [Variable prevalence of allergic rhinitis and risk factors affecting the prevalence]. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 2016; 26: 371-82. [\[CrossRef\]](#)
34. Rondón C, Blanca-López N, Aranda A, Herrera R, Rodríguez-Bada JL, Canto G, et al. Local allergic rhinitis: allergen tolerance and immunologic changes after preseasonal immunotherapy with grass pollen. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 1069-71. [\[CrossRef\]](#)
35. Rondón C, Campo P, Herrera R, Blanca-Lopez N, Melendez L, Canto G, et al. Nasal allergen provocation test with multiple aeroallergens detects polysensitization in local allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 1192-7. [\[CrossRef\]](#)
36. Chang GU, Jang TY, Kim KS, Choi H, Kim YH. Nonspecific hyper-reactivity and localized allergy: cause of discrepancy between skin prick and nasal provocation test. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 150: 194-200. [\[CrossRef\]](#)
37. Krzych-Falta E, Furmańczyk K, Samoliński B. Specificity and sensitivity assessment of selected nasal provocation testing techniques. *Postepy Dermatol Alergol* 2016; 33: 464-8. [\[CrossRef\]](#)
38. Wierzbicki DA, Majmundar AR, Schull DE, Khan DA. Multiallergen nasal challenges in nonallergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100: 533-7. [\[CrossRef\]](#)
39. López S, Rondón C, Torres MJ, Campo P, Canto G, Fernandez R, et al. Immediate and dual response to nasal challenge with Dermatophagoides pteronyssinus in local allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2010; 40: 1007-14. [\[CrossRef\]](#)
40. De Schryver E, Devuyt L, Derycke L, Dullaers M, Van Zele T, Bachert C. Local immunoglobulin e in the nasal mucosa: clinical implications. *Allergy Asthma Immunol Res* 2015; 7: 321-31. [\[CrossRef\]](#)
41. Rondón C, Romero JJ, López S, Antúnez C, Martín-Casa-ez E, Torres MJ, et al. Local IgE production and positive nasal provocation test in patients with persistent nonallergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 899-905. [\[CrossRef\]](#)
42. Uzzaman A, Metcalfe DD, Komarow HD. Acoustic rhinometry in the practice of allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97: 745-51. [\[CrossRef\]](#)
43. Badran HS, Hussein A, Salah M, Lotfi WT. Identification and prevalence of allergic, nonallergic, and local allergic rhinitis patients in western area, Saudi Arabia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2016; 125: 634-43. [\[CrossRef\]](#)
44. Campo P, Rondón C, Gould HJ, Barrionuevo E, Gevaert P, Blanca M. Local IgE in non-allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2015; 45: 872-81. [\[CrossRef\]](#)
45. Krajewska-Wojtys A, Jarzab J, Gawlik R, Bozek A. Local allergic rhinitis to pollens is underdiagnosed in young patients. *Am J Rhinol Allergy* 2016; 30: 198-201. [\[CrossRef\]](#)
46. Mello Junior JF. Local allergic rhinitis. *Braz J Otorhinolaryngol* 2016; 82: 621-2. [\[CrossRef\]](#)
47. Poddighe D, Gelardi M, Licari A, Del Giudice MM, Marseglia GL. Non-allergic rhinitis in children: Epidemiological aspects, pathological features, diagnostic methodology and clinical management. *World J Methodol* 2016; 6: 200-13. [\[CrossRef\]](#)
48. Fuiano N, Fusilli S, Incorvaia C. A role for measurement of nasal IgE antibodies in diagnosis of Alternaria- induced rhinitis in children. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2012; 40: 71-4. [\[CrossRef\]](#)
49. Garas G, Jones N. Is there a role for measurement of nasal IgE antibodies in diagnosis of Alternaria-induced rhinitis in children? *Allergol Immunopathol (Madr)* 2012; 40: 69-70. [\[CrossRef\]](#)
50. Gómez E, Campo P, Rondón C, Barrionuevo E, Blanca-López N, Torres MJ, et al. Role of the basophil activation test in the diagnosis of local allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 975-6. [\[CrossRef\]](#)
51. Campo P, Villalba M, Barrionuevo E, Rondón C, Salas M, Galindo L, et al. Immunologic responses to the major allergen of Olea europaea in local and systemic allergic rhinitis subjects. *Clin Exp Allergy* 2015; 45: 1703-12. [\[CrossRef\]](#)
52. Rondón C, Campo P, Salas M, Aranda A, Molina A, González M, et al. Efficacy and safety of D. pteronyssinus immunotherapy in local allergic rhinitis: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Allergy* 2016; 71: 1057-61. [\[CrossRef\]](#)
53. Sennekamp J, Joest I, Filipiak-Pittroff B, von Berg A, Berdel D. Local allergic nasal reactions convert to classic systemic allergic reactions: a long-term follow-up. *Int Arch Allergy Immunol* 2015; 166: 154-60. [\[CrossRef\]](#)
54. Rondón C, Campo P, Zambonino MA, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Melendez L, et al. Follow-up study in local allergic rhinitis shows a consistent entity not evolving to systemic allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 1026-31. [\[CrossRef\]](#)
55. Nicolai T, Bellach B, Mutius EV, Thefeld W, Hoffmeister H. Increased prevalence of sensitization against aeroallergens in adults in West compared with East Germany. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 886-92. [\[CrossRef\]](#)
56. Jang TY, Kim YH. Nasal provocation test is useful for discriminating allergic, nonallergic, and local allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy* 2015; 29: e100-4.