

# Allerjik Rinit Tedavisine Güncel Yaklaşım

## *Current Treatment of Allergic Rhinitis Approach*

*Dr. Esra Toprak KANIK<sup>1</sup>,  
Prof. Dr. Hasan YÜKSEL<sup>2</sup>,  
Doç. Dr. Özge YILMAZ<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Allerji Kliniği ve İmmunoloji, İzmir*

*<sup>2</sup>Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fak. Çocuk Solunum Allerji BD*

*Yazışma Adresleri /Address for Correspondence:*

*Doç. Dr. Özge YILMAZ  
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fak.  
Çocuk Solunum Allerji BD, Manisa*

*Tel/phone: +90 533 369 01 31  
mail: oyilmaz\_76@hotmail.com*

### **Anahtar Kelimeler:**

Allerjik rinit, tedavi, çocuk

### **Keywords:**

Allergic rhinitis, treatment, children

*Geliş Tarihi - Received  
25/12/2016*

*Kabul Tarihi - Accepted  
20/01/2017*

### **Öz**

Allerjik rinit (AR), çocukluk çağında sık görülen, burun akıntısı, tıkanıklık, hapşırma gibi nazal semptomlarla karakterize kronik solunum yolu hastalığıdır. Son yıllarda hastalığın daha iyi aydınlatılması, yeni tanısal yöntemler ve global rehberlerin hazırlanması ile allerjik rinitli hastaların izleminde kanıta dayalı yaklaşım uygulamaya başlanmıştır. AR tedavisinde amaç, hastalığın semptomlarını kontrol altına almak, komplikasyon gelişimini engellemek ve yaşam kalitesini arttırmaktır. Bu amaçla, hastaların eğitimi ve bilinçlendirilmesi, allerjiden korunma, farmakolojik tedavi ve spesifik immunoterapi uygulanmaktadır. Bu derlemenin amacı, AR tedavisi ve izleminin güncel rehberler eşliğinde sunulmasıdır.

### **Abstract**

Allergic rhinitis is a commonly encountered chronic respiratory disease in children characterized by nasal symptoms such as rhinorrhea, nasal obstruction, sneezing. Evidence based approach has started to be used in follow up of these patients in recent years due to better understanding of the disease, new diagnostic modalities and preparation of global guidelines. The aim of AR treatment is to control disease symptoms, prevent development of complications and improve quality of life. Education and increasing the awareness of patients, protection from allergens, pharmacological treatment and specific immunotherapy is undertaken for this purpose. The aim of this review is to present AR treatment and follow up, in the light of current guidelines.

### **Giriş**

Allerjik rinit (AR), çocukluk çağında sık görülen, nazal mukozanın IgE aracılı inflamasyonudur. Bu kronik inflamasyona bağlı olarak rinore, hapşırma, burunda kaşıntı ve tıkanıklık gibi klinik bulgular ortaya çıkmaktadır. Bunların beraberinde gözlerde kaşıntı, kızarıklık, şişlik gibi göz semptomları da olabilir ya da rinosinüzit, otit, astım gibi komorbiditeler gözlenebilir (1). Aynı zamanda, kişilerin sosyal faaliyetlerini, okul performansını, uyku durumunu, psikososyal iletişimini büyük ölçüde etkilediğinden yaşam kalitesini bozarak mali yükü de arttırmaktadır (2).

ARIA (Allergic rhinitis and its impact on asthma) tarafından en son yapılan güncellemede; hastaların günlük aktiviteleri, uyku ve okul düzeni, semptomların süresine göre hafif, orta, ağır (persistan veya intermittan) allejik rinit olarak sınıflanmıştır (3). Son yıllarda allejik rinit ve astım gibi allejik hastalıklarda inflamatuvar mekanizmaların daha iyi aydınlatılması, yeni prediktif biyo belirteçler, tanısız araçlar ve terapötik fırsatların ortaya konması, hastaların izleminde yeni yönetim stratejilerini getirmiştir (4).

Allerjik rinit tedavisinde amaç, hastaların semptomlarını kontrol altına almak, yaşam kalitesini arttırmak, komplikasyon gelişimini engellemektir. Hastalığın ciddiyeti, aktivitesi, kontrolü ve tedaviye cevap birbirleriyle ilişkili kavramlardır. AR de kontrol ve şiddet durumu iyi tanımlanmamıştır. Ciddiyet, hedef organda fonksiyon kaybına yol açar, şiddet ise zaman içinde değişebileceğinden düzenli olarak yeniden değerlendirilmelidir. AR şiddeti hayat kalitesini olumsuz yönde etkilediğinden semptomların hafiflemesi hastalığın kontrol altında olduğunu göstermektedir (4,5). Allerjik rinit kontrolünün ölçütleri; semptom skorları, VAS (vizuel analog skoru), nazal obstrüksiyonun objektif ölçümleri (örn; rinometri, manometri..), ARIA şiddet sınıflaması, hasta yaşam kalitesi anketi ve medikasyon skorunu kapsamaktadır (4). Dolayısıyla hastalığın ciddiyeti, günlük faaliyetlere etkisi, kontrol durumu tedaviyi belirler ve AR tedavisi, çevre kontrolü ve alerjiden kaçınma, farmakoterapi ve alerjen spesifik immunoterapiyi içermektedir.

## 1. Çevre Kontrolü Ve Alerjiden Kaçınma

Allerjik rinittte semptomlar alerjenle karşılaşma sonucunda ortaya çıktığından aileleler, alerjen maruziyetinden kaçınma konusunda bilgilendirilmelidir. Her alerjene özgü korunma yöntemleri farklı olsa da tam eliminasyon olası değildir. Ancak korunma yöntemleri değişken fayda gösterse de çoğu çalışmada çeşitli oranlarda alerjen yükünü azalttığı saptanmıştır (1,6).

### Polenlerden Korunma

Polenler dış ortam inhalen alerjenlerin en önemlilerinden biridir. Polen antijenleri, uçuşması, havada uzun süre asılı kalması, rüzgarlı havalarda uzun mesafelere taşınması ve antijenitesinin yüksek olmasından dolayı allejik yakınlmaları kolayca ortaya çıkarabilir. Ağaçlar, yabani ve çayır otlarından kaynaklanan polenler, bazı mevsimlerde daha yoğundur. Örneğin, ağaç polenleri kış sonu ve bahar başlarında, çayır polenleri bahar sonu ve yaz başlarında, yabani ot polenleri yaz ve sonbahar aylarında daha yoğun olarak bulunmaktadır (7).

Polenlerden kaçınmak güç olsa da polen zamanlarında (özellikle 10-16:00) açık havada bulunmamak, araba camlarını kapalı tutmak ve filtreler kullanmak, dış ortamda gözlük, şapka gibi giysiler kullanmak, dış ortamdaki gelince kıyafetleri değiştirmek, el ve yüzün yıkamak gibi önlemlerle polenlerle karşılaşmayı olaabildiğince azaltmaya çalışılmalıdır.

### Ev Tozu Akarlarından Korunma

Ev için alerjenlerle sürekli temas olduğu için yıl boyu devam eden allejik hastalıkların etiolojisinde rolü önemlidir. Özellikle evde kalabalık yaşam, sık iyi havalandırma olmaması ve nemli ortam alerjen yoğunluğunu daha arttırmaktadır. Nem %50'den fazla olduğu ortamlarda kolaylıkla ürerler, insan deri döküntüleri ve tüyler ile beslenirler ancak uzun süre havada asılı kalamazlar. Akarların dışkısında bulunan moleküller, vücut parçaları ve akarın kendisi allejik olabilir (8).

Ev tozu akarlarından korunmada, ortamda çok eşya bulundurulmamalı, sık havalandırılmalı, hepa filtreli süpürgeler ile tezmizlik yapılmalıdır. Eşyalar dolapta saklanmalı, yüksek ısıda (>55 C°) de yıkanmalı, az ve uzun tüylü olmayan halılar kullanılmalı, sık toz alınmalı, nemli ortamdaki kaçınılmalıdır.

Birçok çalışmada, ev tozu akarlarından kaçınma yöntemlerinin uygulanmasının allejik rinitle hastaların semptomlarında azalma ve kontrol ölçütlerinde önemli artışa neden olduğu gösterilmiştir (9).

### Küflerden Korunma

Mantarlar hem ev içi hem de ev dışında bulunan allejik hastalıkların etiolojisinde rol oynayan önemli alerjen mikroorganizmalardır. Ev içinde, güneş görmeyen, nemli, sıcak yerlerde kolayca ürerler. Bu sebeple dolap içi ve arkaları, banyo içi, kiler, eski eşyaların çevreleri iyice kontrol edilmelidir. Dış ortamda yaşayan küf mantarları, genel olarak atmosferde bulunurlar sadece coğrafi bölge, iklim-nem durumuna göre yoğunluğunda değişkendir. Dış ortamda 15 den fazla mantar türü tanımlanmıştır, bunlardan en sık görüleni alternaria, cladosporium, aspergillus ve penicillium'dur (10). Küfler duyarlı olduğu kişilerde allejik rinit semptomlarında artışa sebep olmaktadır. Bu sebeple nemli yağışlı zamanlarda açık hava aktivitelerinde bulunmamalı, ev içinde küf gelişimini önlemek için ev rutubetten korunmalı ve sık havalandırılmalı, küf geliştiğinde ise çamaşır suyu ile temizlenmelidir (8).

## Hayvan Tüyleri ve Hamam Böceği

Kedi ve köpek gibi tüylü hayvanların allerjenik proteinleri salya, idrar, tüy ve peri anal bölgelerinde bulunur. Oldukça yapışkan olan alerjenleri hayvanın uzaklaştırılmasından haftalar aylar sonra bile ortamda saptanabilir. Korunmanın en iyi yolu hayvan beslememektir. Ancak alerjik çocuklar için okul, kreş ve park gibi ortamlarda temas yeri olabilir. Bu sebeple duyarlı kişilerin eve döndüğünde üzerini değiştirmesi, el-yüz yıkanmasını özen göstermesi önerilmelidir. Eğer evde hayvan besleniyorsa, halılar kaldırılmalı, hepa filtreli süpürge kullanılmalı, hayvan yatak odasından uzak tutulmalı, haftada 2 kez yıkanmalıdır (9,11). Bu şekildeki evdeki alerjen rezervi azaltılabilir.

Hamam böceği de iyi havalanmayan, nemli, sıcak ortamları ve yiyecek kalıntılarının olduğu ortamları sever. Evde nemin önlenmesi, saptanırsa insektisidlerle öldürülmesi faydalı olabilir. Ayrıca parçaları uzun süre havada asılı kalabileceğinden temizlik ve havalandırmaya özen gösterilmelidir (11).

## 2. Farmakolojik Tedavi

Allerjik rinit tedavisinde kullanılan ilaçlar genellikle intranasal veya oralyolla kullanılmaktadır. İntranazal kullanım ile lokal olarak yüksek konsantrasyonlara ulaşılması, sistemik yan etkinin minimal olması sebebiyle avantajlıdır. İntranazal tedavi kullanım yöntemi, ilacın kendisi kadar önemlidir. Allerjik rinit tedavisinde uygulanan ARIA rehberi şekil 1 de belirtilmiştir (12).

Allerjik rinitli hastalarda astım sıklıkla eşlik ettiğinden AR semptomları kontrol altına alındığında astım tedavisi de daha etkin olacaktır. ARIA klavuzunda da gösterildiği gibi intranasal steroidler AR tedavisinde ilk basamak ilaçlardır. Hastaların klinik bulguları ve beraberindeki ek hastalıklar düşünülerek antihistaminik, antilökotrienler ve ani-IgE tedaviye eklenebilir. İlaç uygulamaları ile beraber çevresel alerjiden korunma yöntemlerinin uygulanması tedavi etkinliğini arttırmaktadır. Ayrıca uzun dönem hastalığın gidişini etkileme, astım gelişimini önlemede immunoterapi önemli bir tedavi seçeneğidir.

### Antihistaminikler

Allerjik reaksiyonun erken fazında rol oynayan histamin etkilerini H1 reseptörler üzerinden gerçekleştirdiği için H1 blokajı tedavide önemlidir. Antihistaminikler, histamin etkisi ile oluşan hapsirik, burunda kaşıntı, akıntı semptomlarına etkilidirler, burun tıkanıklığı üzerine etkileri minimaldir. 1. ve 2. Kuşak antihistaminik ajanlar tedavide kullanılmaktadır.

**1. Kuşak H1 antihistaminikler;** etkilerini seratonerjik, adrenerjik ve muskarinik reseptörler üzerinden gerçekleştirirler, bu sebeple ağız kuruluğu, taşikardi, idrar retansiyonu, iştah atışı gibi yan etkilere sahiptir. Ayrıca han beyin bariyerini kolayca aştığı için sedatiftir ve bilişsel fonksiyonlarda bozulmaya yol açar. Yan etkilerinden dolayı ilk tercih olarak kullanılmazlar.

**2. Kuşak H1 antihistaminikler;** 1. Kuşak antihistaminiklere göre daha selektiftir, antikolinergik etkileri yoktur, kan beyin bariyerini az oranda geçerler, sedatif etkileri azdır ve alerjik rinit tedavisinde ilk basamak olarak tercih edilmektedir. 2. kuşak antihistaminiklerin hafif anti-inflamatuar etkileri de bulunmaktadır. Çocukluk çağında sık kullanılan antihistaminikler, setrizin, levosterizin, loratadin, desloratadine, feksofenadine, olapatin ve azelastindir (6). Bu ilaçların çocukluk çağında güvenilirliği çalışılmış olup alerjik rinitte nazal ve okuler semptomları anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir (1,13). Feksofenadinin sedatif etkileri daha azdır.

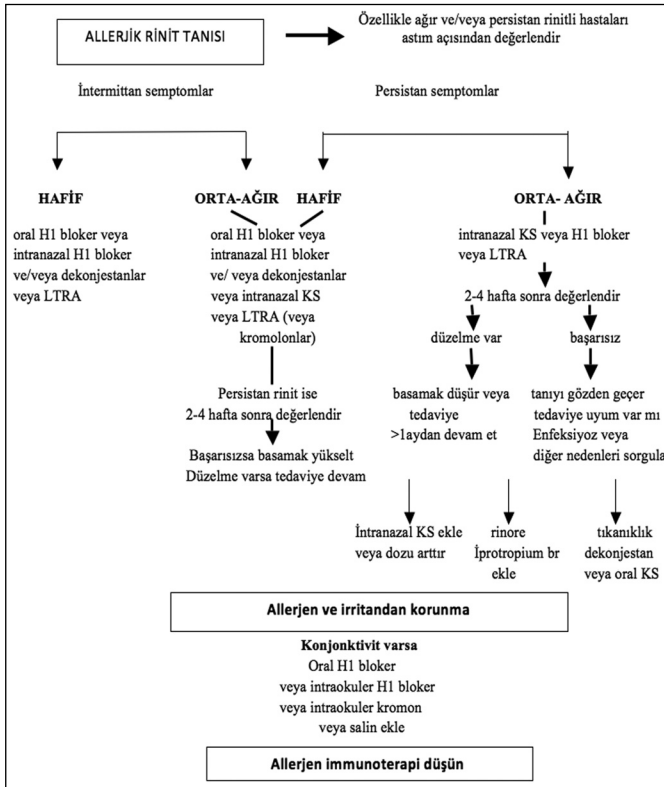
Blastin, 12 yaş üzeri çocuk ve erişkinlerde alerjik rinokonjonktivit tedavisinde önerilen yeni seçenek H1 antihistaminiklerdendir. Faz 3 çalışmalarda 10mg blastinin çocuklarda tolere edilebildiği ve güvenilir olduğu gösterilmiştir (14).

Antihistaminikler oral veya topikal olarak kullanılabilir. Bazı antihistaminiklerin dekonjestanlar ile kombinasyonları vardır, kullanımı kolaylaştırır ancak sabit dozlar olduğu için intolerans gelişebilir. Hastalar, antihistaminiklerin kullanımı hakkında bilgilendirilmeli, alerjen maruziyetinden 2-5 saat önce profilaktik olarak veya düzenli tedavide kullanılabilir.

İntranazal antihistaminiklerin etkisi 30 dk içerisinde başlar, AR de oral antihistaminiklere eş değer etkileri vardır. Azelastinin sadece intranasal kullanımı vardır ve 6 yaştan sonra önerilmektedir.

### Intranazal Kortikosteroidler

Allerjik rinit tedavisinde nazal konjesyon dahil tüm semptomları kontrol altına almada en etkili anti-inflamatuar ilaçtır. Etkilerini vazokonstriksiyon, mukozal ödemde azalma, sitokin üretiminin supresyonu, inflamatuar hücrelerin göçünü engelleyerek gerçekleştirir. Etkileri genellikle 12 saat içinde ortaya çıkar, bazı hastalarda 3-4 saatte etkinin başladığı gösterilmiş olup maksimal etkinlik 2 hafta içerisinde ortaya çıkmaktadır. AR'in okuler semptomları için antihistaminikler ile benzer etkilere sahiptir.



Şekil 1. ARIA rehberine göre alerjik rinit tedavisi

İntranazal kortikosteroid çeşitlerinin biyoyararlanımı farklı olsa da çocukluk çağında iyi tolere edilir, güvenilirdir (15). İntranazal uygulama sonrasında ilacın büyük kısmı yutulur ve gastrointestinal traktustan sistemik dolaşıma katılır ve karaciğerde metabolize edilir. En fazla %50 biyoyararlanımı vardır. Nazal steroidlerin uygun şekilde ve sürelerde kullanılması yan etki olasılığını azaltmaktadır. Nazal irritasyon, epistaksis, septal perforasyon %10'dan az rastlanır, hipotalamoadrenal (HPA) aks supresyonu, büyümenin baskılanması gibi daha nadir yan etkiler vardır, uygun kullanımda klinik olarak önemi yoktur (16).

MP-AzeFlu, azelastin hidroklorid ve flutikazone propiyonat kombinasyonu olan yeni seçenek bir kombinasyondur. Erişkinlerde iyi tolere edildiği güvenilir olduğu gösterilmiştir. Çocuklarda ise etkinliğinin sadece nazal steroid içeren hastalar göre daha iyi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (14).

### Antilökotrienler

Allerjik immun yanıt sırasında inflamatuvar hücreler tarafından üretilen LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub> gibi sisteinil lökotrienleri reseptör düzeyinde antagonize eden ilaçlardır. Burun akıntısı, kaşıntı, hapşırma ve tıkanıklık gibi semptomları etkilediği gösterilmiştir. AR'in nazal ve göz semptomları üzerine antihistaminiklere benzer etkileri mevcut ancak intranasal steroidlere göre daha düşük etkiye sahiptir (6,17). Antihistaminik, montelukast ve kombine pre-

paratların etkinliklerinin değerlendirildiği bir metaanalizde, montelukastın H1 antihistaminiden daha etkin olmadığı, gece semptomlarında çok hafif daha etkin olduğu gösterilmiş, ama antihistaminik ile kombine preparatların anlamlı olarak tek ilaç kullanımlarına göre nazal semptomları iyileştirmede daha etkili olduğu gösterilmiştir (18).

Allerjik rinit sıklıkla astım ile beraber rastlanmaktadır. Montelukast her iki hastalık için onaylanan bir ilaçtır ve beraber bulunduğu durumlarda tercih edilmektedir.

Montelukast, 6 ay üzerindeki çocuklarda güvenilirdir, günde tek doz olarak önerilmektedir. Baş ağrısı, ajitasyon, iritabilite, uyku bozukluğu gibi psikiyatrik yan etkilere ve karın ağrısına neden olabileceği gösterilmiştir.

### İpratropium Bromid

Burun mukozasında parasempatik etki ile sekresyonlarda artış ortaya çıkar. Antikolinergik etkili ipratropium bromid, mukus sekresyonunu azaltarak rinoreyi bloke eder ama diğer semptomlarına karşı etkisi yoktur. Bu ajan 6 yaş üzerinde, intranasal ve/veya antihistaminiklere dirençli alerjik rinitte rinore belirgin olduğu zaman ve vazomotor rinitte önerilmektedir (1). Etkisi kısa sürdüğü için günde 3-4 kez kullanılmalıdır.

### Dekonjestanlar

Dekonjestanlar, nazal damarlardaki adrenerjik reseptörler üzerine agonistik etki ile kan akımını azaltarak nazal konjesyonu azaltmaktadır. Topikal dekonjestanlar, özellikle burun tıkanıklığının öp planda olduğu alerjik rinitte nazal steroid vb ilaç uygulamalarından önce birkaç gün süreyle önerilmektedir (19). 10 günden uzun süre kullanımda rebound konjesyon ile rinitis medikamentosa neden olabilir. Oral dekonjestanlar, sistemik olarak sinirlilik, uykusuzluk, baş ağrısı, taşikardi, hipertansiyon gibi yan etkilere yol açabilir. Alerjik rinit tedavisinde önerilmemektedir.

### Anti-Ige (Omalizumab)

Rekombinan monoklonal IgE antikoru olan omalizumab, dolaşımda serbest olarak bulunan IgE lere bağlanarak efektör hücreler üzerindeki reseptörlerine bağlanmasını engellemektedir. Bu ajan diğer tedavilere dirençli astımlı hastalarda alternatif tedavide önerilmektedir. Ayrıca intermitan ve persistan alerjik rinitli olgularda, rinit semptomlarını azalttığı ve yaşam kalitesini arttırdığı birçok çalışmada gösterilmiştir (20).

Ayrıca alerjen immunoterapi ile birlikte uygulandığında daha etkin olduğunu gösteren çalışmalar da bulmak-

tadır. Bununla birlikte maliyeti çok yüksek bir tedavi olduğundan diğer tedavilere dirençli olgularda kullanılması önerilmektedir (1). Ancak çocuklarda kullanımı sadece allerjik rinit varlığında henüz onaylanmamıştır.

### 3. Allerjen Spesifik İmmunoterapi

İmmunoterapi (IT) duyarlı olunan alerjene Th2 aracılı immun yanıtı değiştirerek hastalığın doğasını değiştiren tek tedavi seçeneğidir. Uygun hastalarda uygulandığı zaman allerjik rinitte etkin ve güvenilir bir tedavi seçeneğidir. Hastalarda yeni allerjen duyarlılığı gelişimini önlediği, allerjik rinitli hastalarda astım gelişimini önlediği gösterilmiştir (1,21). İmmunoterapi, çevresel önlemler ve farmakoterapiye rağmen semptomları devam eden, farmakoterapiyi yan etkileri sebebiyle kullanamayan, allerjik semptomları uzun dönem kontrol edilmesi istenen hastalarda önerilmektedir. Uzun dönem prospektif çalışmalarda, immunoterapi kesildikten yıllar sonra etkisinin devam ettiği kanıtlanmıştır (22).

Tedaviye başlamadan önce IgE aracılı allerjen duyarlılığı spesifik IgE ve/veya deri prick testler ile gösterilmeli, alerjene maruziyet sonrası hastalık semptomlarının ortaya çıktığı klinik olarak da desteklenmelidir. Ağır astımı olan, başka immunolojik veya romatolojik hastalığı olan, b-bloker kullanan hastalarda kontrendikedir.

Subkutan (SCIT) veya sublingual (SLIT) olarak uygulanmaktadır. Araştırmalarda, uygun hasta seçimi ve dozlarda yapıldığında SCIT, iyi tolere edilir, hastalığı kontrol altına alınır ve nadir yan etkiler ortaya çıkar (23). SLIT'nin de çocuk hastalarda etkin ve güvenilir olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur, ancak metaanalizler SCIT'in SLIT'e göre çocuklarda AR tedavisinde daha etkin olduğuna işaret etmektedir.

#### Kaynaklar

1. Gentle D, Skoner D. Allergic Rhinitis. In: Leung dy, Sampson H, Geha R, Szeftler S editors. *Pediatric Allergy: Principles and Practice*. 2th edition. China: Mosby Elsevier Publishers; 2010. p.291-300.
2. Pawankar R. Allergic diseases and asthma: a global public health concern and a call to action. *The World Allergy Organization journal*. 2014;7(1):12.
3. Pawankar R, Bunnag C, Khaltayev N, Bousquet J. Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma in Asia Pacific and the ARIA Update 2008. *World Allergy Organ J*. 2012;5:212-7.
4. J. Bousquet, H. J. Schunemann, J. Fonseca et al. MACVIA-ARIA Sentinel Network for allergic rhinitis (MASK-rhinitis): the new generation guideline implementation. *Allergy*. 2015;70(11):1372-92.
5. Bousquet J, Anto JM, Demoly P, et al. Severe chronic allergic (and related) disease: a uniform approach- a McDALL-GA2LEN-ARIA position paper. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;158:216-31.
6. Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, et al. *The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter*. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:S1-84.
7. Esch R, Bush R. *Aerobiology of Outdoor Allergens*. In: Adkinson NFJR, Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, Simons FER., eds. *Middleton's Allergy. Principles and Practice*. 7th ed. Philadelphia. Elsevier. 2009. p.509-35.
8. Plates T. *Indoor Allergens*. In: Adkinson NFJR, Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, Simons FER., eds. *Middleton's Allergy. Principles and Practice*. 7th ed. Philadelphia. Elsevier. 2009. p.539-52.
9. Bush RK. *Indoor allergens, environmental avoidance, and allergic respiratory disease*. *Allergy Asthma Proc*. 2008;29:575-9.
10. Pomés A, Chapman M, Wünschmann S. *Indoor Allergens and Allergic Respiratory Disease*. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016;16:43-53.
11. Reisacher WR. *Allergy treatment: environmental control strategies*. *Otolaryngol Clin North Am*. 2011;44:711-25.
12. Pawankar R, Bunnag C, Khaltayev N, Bousquet J. *Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma in Asia Pacific and the ARIA Update 2008*. *Allergy* 2008;63:212-217.
13. Schad CA, Skoner DP. *Antihistamines in the pediatric population: achieving optimal outcomes when treating seasonal allergic rhinitis and chronic urticaria*. *Allergy Asthma Proc*. 2008;29:7-13.
14. Wert AF, Posa D, Tsilochristou O, Schwerk N. *Treatment of allergic children - Where is the progress (for the practicing allergist)?* *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27:671-81.
15. Carr WW. *New therapeutic options for allergic rhinitis: back to the future with intranasal corticosteroid aerosols*. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27:309-13.
16. Bensch G. *Safety of intranasal corticosteroids*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016; 117:601-605.
17. Ostrom NK. *The history and progression of treatments for allergic rhinitis*. *Allergy Asthma Proc*. 2014;35:3-10.
18. Wei C. *The efficacy and safety of H1-antihistamine versus Montelukast for allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis*. *Biomed Pharmacother*. 2016;83:989-97.
19. Scadding G. *Optimal management of nasal congestion caused by allergic rhinitis in children: safety and efficacy of medical treatments*. *Paediatr Drugs*. 2008;10:151-62.
20. Klimek L, Mullol J, Hellings P, Gevaert P, Mösges R, Fokkens W. *Recent pharmacological developments in the treatment of perennial and persistent allergic rhinitis*. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17:657-69.
21. Akdis C, MD, Akdis M. *Mechanisms of allergen-specific immunotherapy*. *J Allergy Clin Immunol* 2010;127:20-7.
22. Aryan Z, Comapalati E, Canonica GW, Rezaei N. *Allergen-specific immunotherapy in asthmatic children: from the basis to clinical applications*. *Expert R* 640 ev. *Vaccines* 2013;12:639-59.
23. Compalati e, Penagos M, Tarantini F, Passalacqua G, Canonica GW. *Specific immunotherapy for respiratory allergy: state of the according to current meta-analysis*. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;102:22-8.