

Allerjik ve nonallerjik rinit ayırıcı tanısında nazal provokasyon testinin rolü

The role of nasal provocation test in the differential diagnosis of allergic and non-allergic rhinitis

Ramazan ERSOY¹, Mehmet ÜNSEL², F. Ömür ARDENİZ³, Okan GÜLBAHAR³, Nihal METE³, Aytül Z. SİN³, Ali KOKULUDAĞ³

¹ SB Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Allerji Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Clinic of Allergy Diseases, Yedikule Chest Diseases and Chest Surgery Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

² İzmir Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji Allerji Birimi, İzmir, Türkiye

Division of Immunology Allergy, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Izmir University, Izmir, Turkey

³ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerji ve Klinik İmmünoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Division of Allergy and Clinical Immunology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Ege University, Izmir, Turkey

ÖZ

Giriş: Son yıllarda allerjik rinit semptomları tarifleyen deri (prik ve intradermal testler) ve spesifik IgE analizi negatif bulunan olgularda nazal mukozada lokal olarak allerjen spesifik IgE'nin sentezlendiği nazal provokasyon testi yardımıyla gösterilmiştir. Biz bu çalışmada, yıl boyu allerjik rinit semptomları tarifleyen allerji testleri negatif saptanan olgularda nazal provokasyon testiyle ev tozu akarı allerjisini araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Yıl boyu allerjik rinit tarifleyen ev tozu akarı (*Dermatophagoides pteronyssinus* ve *Dermatophagoides farinae*) ile deri prik testi, intradermal test ve serum spesifik IgE analizi negatif bulunan 65 hasta ve sadece ev tozu akarı allerjisi olan 35 hastaya *D. pteronyssinus* ile nazal provokasyon testi yapıldı.

Bulgular: Allerji testleri negatif olan 65 olgunun 8 (%12.3)'ünde *D. pteronyssinus* ile nazal provokasyon testi pozitif saptandı. Ev tozu akarı allerjisi olan hastaların tamamında nazal provokasyon testi pozitifti.

ABSTRACT

Objective: The local allergen-specific IgE synthesis has been demonstrated via nasal provocation test in patients presented with allergic rhinitis symptoms in the absence of positive skin and specific IgE tests recently. In this study we searched the house dust mite allergy in patients who presented perennial allergic rhinitis symptoms with negative test results by means of nasal provocation test.

Materials and Methods: Sixty-five patients presented perennial allergic rhinitis symptoms with negative skin prick test, intradermal test and serum-specific IgE analyses to house dust mites (*Dermatophagoides pteronyssinus* ve *Dermatophagoides farinae*) as well as 35 patients allergic to only house dust mites were performed nasal provocation test with *D. pteronyssinus*.

Results: The nasal provocation test with *D. pteronyssinus* was found to be positive in 8 (12.3%) of the 65 patients with negative allergy tests. All the patients allergic to house dust mites were found to show positive nasal provocation test.

Sonuç: Allerjik rinit semptomları tarifleyen, *D. pteronyssinus* ile deri prik testi, intradermal deri testi ve spesifik IgE analizi negatif olan hastaların bir kısmında *D. pteronyssinus* ile nazal provokasyon testinin pozitif saptanması bazı olgularda sistemik allerjik inflamasyon olmaksızın lokal allerjik reaksiyonun gelişebileceğini desteklemiştir.

(*Asthma Allergy Immunol* 2012;10:143-148)

Anahtar kelimeler: Nazal provokasyon testi, allerjik rinit, nonallerjik rinit, ev tozu akarları, lokal allerjik rinit

Geliş Tarihi: 26/11/2012 • Kabul Ediliş Tarihi: 21/12/2012

GİRİŞ

Allerjik rinit IgE aracılığıyla oluşan, hapşırma, burun kaşıntısı, burun akıntısı ve tıkanıklığı ile seyreden nazal mukozanın inflamatuvar bir hastalığıdır. Günümüzde klinik pratikte allerjik rinit tanısında in vivo (deri prik testi ve intradermal test) ve in vitro (allerjen spesifik IgE analizi) yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemlerle allerjenin belirlenemediği olgular nonallerjik rinit olarak kabul edilmektedir^[1]. Son yıllarda bu olguların bir kısmında, lokal olarak nazal mukozada allerjen spesifik IgE sentezi nazal provokasyon testi yardımıyla gösterilmiştir^[2,3].

Bu çalışmada, yıl boyu allerjik rinit semptomları tarifleyen, in vivo ve in vitro testleri negatif olan hastalarda nazal provokasyon testi ile ev tozu akarı allerjisi araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hasta Seçimi

İç hastalıkları allerji polikliniğine başvuran, yıl boyu allerjik rinit semptomları tarifleyen, in vivo ve in vitro testleri negatif olan 65 hasta çalışmaya alındı.

Kontrol grubu olarak sadece ev tozu akarı *Dermatophagoides pteronyssinus* deri prik testi ve/veya intradermal deri testi pozitif olan 35 hasta çalışmaya alındı.

Her iki grubun rinit şiddeti ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) rehberine göre skorlandı^[4].

Conclusion: The demonstration of the positive nasal provocation test to *D. pteronyssinus* in a group of patients presenting allergic rhinitis symptoms with negative skin tests and serum specific IgE to *D. pteronyssinus* supports the development of local allergic reaction in the absence of systemic allergic inflammation.

(*Asthma Allergy Immunol* 2012;10:143-148)

Key words: Nasal provocation test, allergic rhinitis, non-allergic rhinitis, house dust mites, local allergic rhinitis

Received: 26/11/2012 • Accepted: 21/12/2012

Çalışma etik kurul tarafından onaylandı ve tüm hastalardan "bilgilendirilmiş olur formu" alındı (07-7/4).

Deri Prik Testi

Deri prik testlerinde geniş bir aeroallerjen paneli (ev tozu akarları, ot-yabani ot-hububat-ağaç polenleri, küfler, hayvan epitelleri ve lateks) kullanıldı. Allerjenler (ALK-Abello, İspanya) Stallerpoint (Stallergenes, Antony Cedex, Fransa) yardımıyla yapıldı. Uygulamadan 20 dakika sonra eritem ve endürasyon değerlendirildi. Eritem varlığında 3 mm ve üzerindeki endürasyon pozitif olarak kabul edildi. Pozitif kontrol olarak histamin, negatif kontrol olarak serum fizyolojik kullanıldı.

Intradermal Deri Testi

Intradermal test *D. pteronyssinus* ile yapıldı (ALK-Abello, İspanya). Ön kol volar bölgeye alkol ile deri temizliği yapıldıktan sonra, allerjenler 26 veya 27 numaralı çapa sahip olan tüberkülin enjektörüyle deri üzerinde 2-3 mm'lik kabarıklık oluşturacak şekilde (yaklaşık 0.01-0.05 mL) intradermal olarak uygulandı. Uygulamadan 20 dakika sonra eritem ve endürasyon değerlendirildi. Eritem ve endürasyon mm cinsinden kaydedildi. Pozitif kontrol olarak histamin, negatif kontrol olarak serum fizyolojik kullanıldı. Sonuçlar histaminin oluşturduğu endürasyon çapına göre değerlendirildi (Tablo 1).

Çalışma ve kontrol grubundaki tüm hastalara intradermal test uygulandı.

Tablo 1. İntradermal deri testinin derecelendirmesi

Derece	Cilt reaksiyonu
0	Reaksiyon yok veya negatiften farksız reaksiyon
+1	Histamin çapının yarısından az endürasyon
+2	Histamin çapının yarısından fazla endürasyon
+3	Histamin çapına eşit veya ± 1 endürasyon
+4	Histamin çapının iki katından az endürasyon
+5	Histamin çapının iki katından fazla endürasyon

Spesifik IgE Analizi

UNICAP (Pharmacia Diagnostics, Uppsala, İsveç) yöntemiyle allerjen spesifik IgE ölçümü yapıldı. Sonuçlar üretici firma tarafından önerildiği şekilde derecelendirildi (Derecelendirme; 0.35 kU/L: < 0; 0.35-0.7 kU/L: +1; 0.7-3.5 kU/L: +2; 3.5-17.5 kU/L: +3; 17.5-50 kU/L: +4; 50-100 kU/L: +5; > 100 kU/L: +6).

Nazal Provokasyon Testi (NPT)

NPT *D. pteronyssinus* ekstresi (ALK-Abello, İspanya) ile anterior rinomanometrik yöntem kullanılarak standartlara uygun bir şekilde uygulandı^[5,6]. Provokasyon JAEGER Rhinoscreen marka cihaz ile yapıldı.

Provokasyona standardize negatif kontrol solüsyonu (%0.9 NaCl, ALK) uygulamasıyla başlandı. Kontrol solüsyonu nazal aplikatör yardımıyla bir burun deliğine bir defa püskürtüldü. On beş dakika sonra burun deliklerinden geçen hava akımı ölçüldü ve gelişen semptomlar kaydedildi. Nazal semptom geliştirmeyen, nazal tepe ekspiratuar hava akımında %20'den fazla azalma olmayan olgularda allerjen ile provokasyona geçildi. Allerjen kaynağı olarak *D. pteronyssinus* ekstresi (10 BU/mL= 2 µg/mL, ALK) kullanıldı. Teste en düşük konsantrasyondan (2 BU/mL) başlandı ve allerjenler iki kat artan dozlarda, bir burun deliğine bir defa olacak şekilde, toplam üç kez (2, 4, 8 BU/mL) uygulandı. Her allerjen uygulamasından 15 dakika sonra semptom skorlaması ve nazal hava akım oranındaki değişim kaydedildi. Semptom skorlamasında 4'ün üstünde puan elde edilmesi veya nazal hava akım oranında bazale kıyasla %40

düşüş ile birlikte semptom skorunun 4'e ulaşması durumunda NPT pozitif olarak kabul edildi ve test sonlandırıldı.

Hasta ve kontrol grubunun tamamına nazal provokasyon testi uygulandı.

NPT Semptom Skorlaması

Hapşırma: 0-2 defa, 0 puan; 3-4 defa 1 puan; $5 \geq 3$ puan.

Kaşınma: kulak, burun veya damakta kaşınma için 1'er puandan toplam 3 puan.

Burun akıntısı: yok: 0 puan, hafif: 1 puan; orta: 2 puan; ağır: 3 puan.

Burun tıkanıklığı: yok: 0 puan, hafif: 1 puan; orta: 2 puan; ağır: 3 puan.

Göz semptomları (sulama, kaşınma, kızarıklık): 1 puan (toplam 1 puan).

İstatistiksel Analiz

Sonuçlar SPSS Windows 11 istatistik programı kullanılarak analiz edildi. Bilgiler ortalama ve standart sapma olarak verildi. Gruplar arasındaki semptom, cinsiyet ve ARIA rinit şiddetleri arasındaki farkları değerlendirmek için ki-kare testi kullanıldı. Gruplar arasındaki yaş, semptom derecesi arasındaki farklar, T testi kullanılarak değerlendirildi. Değişkenler arasındaki ilişki Spearman's rank korelasyon katsayısıyla değerlendirildi. p değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastalar

Hastalar ve kontrol grubunun tümü çalışmayı tamamladı. Allerji testleri negatif olan 65 hastanın 50 (%77)'si kadın, 15 (%23)'i erkekti. Yaşları 19-44 yıl arasında değişiyordu (ortalama 29.6 ± 10 yıl).

Kontrol grubundaki 35 hastanın 16 (%45.7)'sü erkek, 19 (%54.3)'ü kadındı. Hastaların yaşları 16-53 yıl arasındaydı (ortalama 30.9 ± 9.7 yıl).

Gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu, allerji testleri negatif olan grupta kadın cinsiyet daha baskındı. Her iki grubun rinit şiddeti benzerdi (Tablo 2).

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunun rinit şiddeti

ARIA Sınıflaması	Allerji testi	
	negatif grup (%)	Kontrol grubu (%)
Persistan hafif	21 (32.3)	11 (31.4)
Persistan orta-ağır	25 (38.5)	15 (42.9)
İntermittan hafif	9 (13.8)	5 (14.3)
İntermittan orta-ağır	10 (15.4)	4 (11.4)

ARIA: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma.

Deri Prik Testi ve İntradermal Test

Kontrol grubunda 18 (%51.4) hastada *D. pteronyssinus* ile deri prik testi negatifti ve bunların tamamında *D. pteronyssinus* ile intradermal deri testi pozitif (dört hastada +1, dört hastada +2, yedi hastada +3, iki hastada +4, bir hastada +5).

Spesifik IgE Analizi

Spesifik IgE analizi sonuçları +1 ile +3 arasında değişti. Kontrol grubunda 35 hastanın 24

(%68.6)'ünde *D. pteronyssinus* ile spesifik IgE analizi pozitif (dokuz hastada +1, 11 hastada +2, dört hastada +3). Bu grupta deri prik testi negatif olan 18 hastanın 9 (%50)'unda ve pozitif olan 17 hastanın 15 (%88.2)'inde *D. pteronyssinus* spesifik IgE pozitif saptandı.

NPT

Allerji testleri negatif olan 65 hastadan 8 (%12.3)'ünde *D. pteronyssinus* ile NPT pozitif saptandı. Bu hastaların tamamı kadındı ve hiç-biri astım kliniği sergilemedi, rinit hastalık yaşı 2-10 yıl arasında değişti, kontrol grubu ile hasta grubu arasında rinit şiddeti açısından anlamlı fark yoktu (Tablo 2,3). Hasta grubunda NPT pozitif ve negatif olanlar kıyaslandığında, NPT negatif olan grupta persistan orta-ağır hastalar baskınken, NPT pozitif olan hastalarda persistan-hafif hastalar baskındı (Tablo 4).

NPT pozitif olguların demografik ve klinik verileri, provokasyonda pozitifliğe yol açan

Tablo 3. NPT pozitif hastaların demografik ve klinik verileri, pozitifliğe yol açan allerjen konsantrasyonu

Hasta	Cinsiyet	RBV	Rinit süresi/yıl	Rinit sınıflaması	Astım	NPAK (BU/mL)
1	Kadın	21	3	İntermittan hafif	yok	4
2	Kadın	40	10	Persistan hafif	yok	8
3	Kadın	20	2	Persistan orta-ağır	yok	4
4	Kadın	37	10	Persistan orta-ağır	yok	8
5	Kadın	44	2	İntermittan orta-ağır	yok	8
6	Kadın	19	8	Persistan hafif	yok	8
7	Kadın	33	4	Persistan hafif	yok	2
8	Kadın	23	4	İntermittan orta-ağır	yok	8

NPT: Nazal provokasyon testi, NPAK: Nazal provokasyon testi pozitifliğine yol açan allerjen konsantrasyonu, RBV: Rinit başlama yaşı.

Tablo 4. Spesifik IgE analizi ve deri testleri negatif olan hasta grubunda NPT pozitif ve negatif olan hastaların rinit şiddeti

ARIA sınıflandırması	Hasta grubu	
	NPT negatif grup (%)	NPT pozitif grup (%)
Persistan hafif	18 (31.6)	3 (37.5)
Persistan orta-ağır	23 (40.4)	2 (25)
İntermittan hafif	8 (14)	1 (12.5)
İntermittan orta-ağır	8 (14)	2 (25)

NPT: Nazal provokasyon testi, ARIA: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma.

allerjen konsantrasyonları Tablo 3'te gösterilmiştir.

Kontrol grubunun tamamında NPT pozitif.

TARTIŞMA

Persistan allerjik rinitli ve astımlı hastaların önemli bir kısmı ev tozu akarlarına duyarlıdır ve bunların en önemlilerinden birisi de *D. pteronyssinus*'tur^[7]. Günümüzde allerjik rinit belirtileri gösteren in vivo ve in vitro analizleri negatif olan hastalar nonallerjik rinit tanısı almaktadır. Fakat yakın geçmişte bir grup araştırmacı, bu hastaların bir kısmında nazal mukozada allerjen spesifik IgE sentezi olduğunu NPT yardımıyla göstermişler ve bu durumu "entopi" olarak adlandırmışlardır^[8-10].

Wedbeck ve arkadaşları, mevsimsel allerjik rinit semptomları tarifleyen fakat huş ağacı poleni deri prik testi ve spesifik IgE analizi negatif olan 15 hastanın üçünde huş ağacı poleni ile NPT'yi pozitif bulmuşlardır^[10].

Rondon ve arkadaşlarının çalışmasında, mevsimsel allerjik rinit tanımlayan ve allerji testleri negatif olan 32 hastanın %62.5'inde ot poleniyle, %15'inde ise zeytin poleniyle yapılan NPT pozitif saptanmıştır^[8]. Ot ve zeytin allerjileriyle NPT pozitif saptanan hastaların hiçbirinde hastanın allerjisi olmadığı farklı bir majör allerjen (*D. pteronyssinus* allerjisi Der p1) ile yapılan NPT pozitif bulunmamıştır. Bu nedenle NPT'de gözlenen reaksiyon spesifik olarak değerlendirilmiştir. NPT pozitif saptanan 20 hastanın yalnızca dokuzunda nazal lavaj örneğinde allerjen spesifik IgE saptanmıştır (yedi hastada ot, iki hastada ot ve zeytin spesifik IgE). Nazal lavaj sıvısında allerjen spesifik IgE saptanan hastaların tamamında aynı allerjen ile NPT pozitif bulunmuştur. Aynı araştırmacı persistan rinit semptomları sergileyen ve allerji testleri negatif olan 50 hasta, kontrol grubu olarak *D. pteronyssinus*'a allerjisi olan persistan allerjik rinitli 30 hasta ve 30 sağlıklı bireyde ev tozu akarı allerjisini araştırmıştır. Tüm gruplara *D. pteronyssinus* ile NPT ve provokasyon testi sırasında elde edilen nazal lavaj örneğinde hücre akım ölçer (flowcytometry) ile sitolojik inceleme ve

D. pteronyssinus spesifik IgE analizi yapılmıştır. Allerji testleri negatif olan hastaların %54'ünde NPT pozitif saptanmıştır. Bu hastaların %22'sinde nazal lavaj örneğinde *D. pteronyssinus* spesifik IgE gösterilmiştir. Hasta grubu ve allerjik kontrol grubu benzer bir lökosit ve lenfosit fenotipi sergilemiştir^[2]. Takip eden çalışmalar, mast hücresi ve eozinofil aktivasyonu üzerine yoğunlaşmıştır. Rondon ve arkadaşları, ot polenine lokal allerjik riniti olan 30 hastada ot poleni ile NPT sonrası alınan nazal lavaj örneğini analiz etmişler ve %40'ında triptaz, %43'ünde eozinofilik katyonik protein (ECP)'de anlamlı artış saptamışlardır^[11]. Benzer şekilde, Lopez ve arkadaşları da ev tozu akarı ile lokal allerjik riniti olan 40 hastayı değerlendirmişler; bunların %45'inde triptaz ve %65'inde ECP'de anlamlı artış belirlemişlerdir^[12]. Böylece spesifik IgE üretiminin ve mast hücre/eozinofil aktivasyonunun mukozaya sınırlı kalabildiği düşüncesi desteklenmiştir. Her iki çalışmada hastaların tamamında ECP ve triptaz düzeylerinde artış gösterilememiştir. Bu durum, yöntemin yetersizliği ile ilişkilendirilmiştir^[11]. Kavut ve arkadaşları da benzer bir hasta grubunda, ev tozu akarıyla yapılan NPT sırasında elde edilen nazal lavaj örneklerinde, ev tozu akarı spesifik IgE, triptaz ve substans P ölçümleri ve sitolojik analiz yapmışlardır. Yirmi beş hastanın %52'sinde NPT pozitif bulunmuştur. Allerjik ve nonallerjik rinitli hastalar kıyaslandığında nonallerjik rinitli hastaların nazal sürüntü örnekleri allerjik rinitli hastalarınki ile benzer bir hücresel profil sergilemiştir. Triptaz ve IgE pozitif hücre oranı allerjik rinitli hastalarda daha fazla bulunurken, nonallerjik rinitli grupta substans P pozitif hücre oranı daha fazla rapor edilmiştir. IgE ile boyanan mast hücre oranlarının her iki grupta da benzer olduğu belirlenmiştir^[13].

Bizim çalışmamızda ev tozu akarı ile NPT pozitifliği daha düşük oranda (%12) saptanmıştır. NPT pozitif hastaların yaklaşık %62'sinde rinit hastalık yaşı dört yıl ve altında idi. Hasta grubunda NPT pozitif ve negatif olanlar kıyaslandığında, NPT negatif olan grupta

persistan orta-ağır hastalar baskınken, NPT pozitif olan hastalarda ise persistan hafif hastalar baskındı (Tablo 4). Çalışmamızda nazal lavaj örnekleme yapılmamış olsa da Rondon'un çalışmasında da gösterildiği gibi, NPT'nin yüksek özgüllüğü nedeniyle sonuçlarımız Rondon ve Kavut'un çalışmalarının sonuçlarını desteklemiştir^[8].

Çalışmaların tamamında NPT pozitif olan olguların sadece bir kısmında aynı allerjene spesifik IgE saptanmıştır. Bu durum NPT'nin yalnızca pozitiflikle sonuçlanmasından veya nazal lavaj örneğinin spesifik IgE analizi için uygun bir materyal olmamasından veya spesifik IgE analizinin duyarlılığının düşük olmasından kaynaklanmış olabilir. NPT'nin yüksek özgüllüğü göz önünde bulundurulacak olursa, son iki olasılık daha muhtemel gibi görünmektedir.

Özetle, mevcut çalışmalarla allerjik rinit semptomları sergileyen ancak deri testleri ve serolojik analizleri negatif olan hastalarda rinit etyopatogenezi kısmen aydınlanmıştır. NPT etyopatogeneze ışık tutmada ideale yakın bir yöntem gibi görünmektedir.

TEŞEKKÜR

Laboratuvar çalışmalarında verdikleri destek nedeniyle Hemşire Neşfer Bütüner ve Teknisyen Gül Özeken'e teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Bousquet J, Van Cauwenberge PB, Khaltaev N. ARIA Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma: ARIA workshop report. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:147-336.
2. Rondon C, Romero JJ, Lopez S, Antunez C, Martin-Casanez 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.

3. Carney A, Powe D, Huskisson R, Jones N. Atypical nasal challenges results in patients with idiopathic rhinitis: more evidence for the existence of 'local allergy'. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1436-40.
4. *Management of Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma. A Pocket Guide for Physicians and Nurses, 2001*
5. Bachert C. Nasal provocation test: critical evaluation. In: Ring J, Behrendt HD (eds). *New Trends in Allergy, 4th ed.* Berlin: Springer-Verlag, 1997:277-80.
6. Linder A. Symptom scores as measures of the severity of rhinitis. *Clin Allergy* 1988;18:29.
7. Özkarakaş H. Allerjik rinitin korunma ve tedavisinde yeni ufuklar. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2:67-72.
8. Rondon C, Dona I, Lopez S, Campo P, Romero JJ, Torres MJ, et al. Seasonal idiopathic rhinitis with local inflammatory response and specific IgE in the absence of systemic response. *Allergy* 2008;63:1352-8.
9. Powe DG, Jagger C, Kleinjan A, Carney AS, Jenkins D, Jones NS. 'Entopy': localised mucosal allergic disease in the absence of systemic responses for atopy. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1374-9.
10. Wedback A, Enbom H, Ericksson N, Moverare 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.
11. Rondon C, Fernandez J, Lopez 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.
12. Lopez S, Rondon 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.
13. Kavut AB, Kalpaklıoğlu F, Atasoy P. Contribution of neurogenic and allergic ways to the pathophysiology of nonallergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;160:184-91.