

DELIBERATIONES

A Gál Ferenc Főiskola tudományos folyóirata

XII. évfolyam 2. szám 2019/2

DELIBERATIONES

A Gál Ferenc Főiskola tudományos folyóirata
XII. évfolyam 2. szám 2019/2

Főszerkesztő
KOZMA GÁBOR

Szerkesztő Bizottság
ANTAL ZSOLT, FEJES RUDOLF ANZELM, HAMVAS ENDRE ÁDÁM
HORVÁTH GÁBOR, KOVÁCS JÓZSEF
MENYHÁRT JÓZSEF, SERFŐZŐ LEVENTE
VAJDA TAMÁS, ZAKAR PÉTER

Lektorálta
Erdész Ádám, Esiobu Anayo Augustus, Horváth Gábor,
Kiss Imre, Kovács József, Liszkai Tamás, Párducz László, Petróczi Erzsébet,
Takáts István, Thékes István

Megjelenik félévente

Borító:
Aba-Novák Vilmos: Szent Demeter (freskó). Dömötör-torony, Szeged, Dóm tér.
A fényképet Papdi Balázs készítette.

GERHARDUS KIADÓ 2019
Felelős kiadó: dr. Kozma Gábor rektor
A szerkesztőség címe: 6720 Szeged, Dóm tér 6.

Nyomda:
A-Színvonal 2000 Kft. 6722 Szeged, Honvéd tér 5/B
Felelős vezető: Arday Zsolt

ISSN 1789-8919

TARTALOM

| | |
|--|-----|
| BENYIK GYÖRGY JOHN HENRY NEWMAN, A SZENT..... | 5 |
| BÍRÓ GYULA AZ INTERNETGENERÁCIÓ FELEMELKEDÉSE ÉS..... | 26 |
| CZAGÁNY GÁBOR AZ EGYÉN ÉS KÖZÖSSÉG SZEREPÉNEK VÁLTOZÁSA A BIBLIAI IDŐKTŐL NAPJAINKIG | 36 |
| HALMÁGYI MIKLÓS A BÖJTI FEGYELEM ÉS A KÖZÖSSÉGTUDAT | 54 |
| HÁMORI ANTAL AZ ABORTUSZ ÉS AZ EUTANÁZIA TENDENCIÁI | 69 |
| HAMVAS ENDRE ÁDÁM BÁTHORI ISTVÁN, AZ IDEÁLIS URALKODÓ - MEGJEGYZÉSEK EGY 16. SZÁZADI ORATIO KAPCSÁN..... | 187 |
| HORVÁTH GÁBOR TÖRTÉNELEMFELFOGÁS A 12. SZÁZAD MÁSODIK FELÉBEN A PÁRIZSI SAINT-VICTOR ISKOLA MAGISTEREINÉL | 219 |
| MARIA KECSKEMETI DEVELOPING INCLUSIVE PRACTICES IN THE CLASSROOM | 233 |
| KOVÁCS TAMÁS SZEMELVÉNYEK AZ ADÓZÁS KIALAKULÁSÁBÓL MAGYARORSZÁGON..... | 246 |

| | |
|--|-----|
| GÉZA KUMINETZ ERWÄGUNGEN ÜBER DIE WELTANSCHAUUNG(EN) – MIT BESONDERER RÜCKSICHT AUF DIE AUFFASSUNG VON JÓZSEF HALASY-NAGY | 259 |
| THORDAY ATTILA A KARIZMA ÚJJÁÉLEDÉSE KORUNK EGYHÁZÁBAN. | 281 |
| TOKODI MARGARÉTA, KIRICSI ÁGNES, JAKAB GABRIELLA, KADOCSA EDIT, MOLNÁR H. ANDOR, ROVÓ LÁSZLÓ, KEMÉNY LAJOS, BELLA ZSOLT RANDOMIZÁLT, KETTŐS-VAK VIZSGÁLAT A “RHINOLIGHT” FOTOTERÁPIÁS KÉSZÜLÉK HATÁKONYSÁGÁNAK MEGÍTÉLÉSÉRE NAZÁLIS PROVOKÁCIÓS TESZTTEL | 290 |
| ABSTRACTS. | 309 |

*TOKODI MARGARÉTA, KIRICSI ÁGNES, JAKAB GABRIELLA, KADOCSA EDIT,
MOLNÁR H. ANDOR, ROVÓ LÁSZLÓ, KEMÉNY LAJOS, BELLA ZSOLT*

RANDOMIZÁLT, KETTŐS-VAK VIZSGÁLAT A “RHINOLIGHT” FOTOTERÁPIÁS KÉSZÜLÉK HATÁKONYSÁGÁNAK MEGÍTÉLÉSÉRE NAZÁLIS PROVOKÁCIÓS TESZTTTEL

BEVEZETÉS

A rhinitis allergica, az orrnyálkahártya IgE által közvetített allergiás gyulladása az egyik leggyakoribb krónikus betegség, amelynek prevalenciája a fejlett országokban eléri a 20%-ot.¹ Gyakorisága a WHO adatai szerint egyre nő (2-3% évente) és 2050 a fejlett országokban a populáció akár 50%-át is érintheti.² Hazánkban 3 millió allergiás beteg él, számuk az elmúlt 20 évben megduplázódott.³ Az allergiás (széna)nátha kialakulását genetikai és környezeti tényezők együttese határozza meg, jelentős családi halmozódással. A tünetek kiváltásában szezonális vagy perenniális jellegű allergének játszanak szerepet, melyek perzisztáló vagy intermittáló panaszokat okoznak. Klasszikus tünetei a tüsszögés, viszketés, orrfolyás és az orrdugulás,⁴ amelyek jelentősen befolyásolják az életminőséget, zavarják az alvást, a koncentrációt a tanulásban és a munkavégzésben, valamint a szabadidős tevékenységek végzését.⁵

A szénanátha kezelésének számos jól ismert és gyakran vizsgált módját alkalmazzuk. Az allergén kerülése hatékony, de gyakran nem kivitelezhető teljeskörűen (pl. parlagfű, gyomok). Az alap gyógyszeres terápiának az antihisztaminok és a lokális nazális szteroidok számítanak, kiegészítésként a kromoglikatok, anticholinerg szerek és a leukotrién antagonisták jönnek szóba.⁶ Egyedüli oki kezelésként alkalmazva jó tapasztalataink vannak a sublingualis immunterápiával is.⁷ A magas prevalencia, a növekvő szteroid fóbia és a tartós gyógyszeresedés kerülésének igénye újabb és újabb terápiás lehetőségek kifejlesztését is ösztönözte.

1 Kremer, 2002. 1310–1315.; Hartgerink-Lutgens, 2009. 500–508.

2 Bousquet, 2010. 926-938.

3 Warner, 2006. 166-174.

4 Kremer, 2002. 1310–1315.; Borres, 2009. 1088-1092.

5 Kremer, 2004. 171-174.; Laforest, 2005. 281-286.; Leynaert, 2000. 1391-1396.

6 Meltzer, 2017. 52-63.; Schenkel, 2000. 22.; Watson, 1993. 97-101.; Weiner, 1998. 1624-1629.

7 Canonica, 2009. 1-59.; Penagos, 2005. 141-148.; Wilson, 2005.4-12.

A kevert UV-B/UV-A és látható fény (mUV/VIS) fényterápiát (Rhinolight®), a Szegedi Tudományegyetem kutatói fejlesztették ki. Kedvező hatásairól perenniális és szezonális szénanáthában, munkacsoportunk korábban számos közleményben számolt be.⁸ Visszatérő terápiás kérdés, hogy a szezonális pollenkibocsátás kezdete előtt alkalmazott terápia, alkalmas-e a tünetek kialakulásának megelőzésére. Az allergénspecifikus nazális provokáció ismert klinikai vizsgálati módszer, a prick-teszttel és a spec-IgE módszereivel nem egyértelműen meghatározható allergiás szenzitizáltság kimutatására.⁹ A vizsgált allergén, standardizált mennyiségű, nazális aplikációja által okozott tüneti, és a nazális légátáramlás mennyiségi (NIPF, rhinomanometria és/vagy acusticus rhinometria) változásait regisztráljuk.¹⁰ Mivel a betegek a tünetes időszakban a gyógyszermentességet nehezen tolerálták, ezért jelen vizsgálatainkat tünetmentes időszakban, specifikus nazális allergén provokációt (NP) követően végeztük. Diagnosztikus teszttel, (humán, randomizált, kettős vak, placebo kontrollált, prospektív vizsgálatban) célzottan nagy dózisú, nazális parlagfű provokáció hatásait vizsgáltuk intranasális fototerápiával előkezelt és kezeletlen (placebo) allergiás betegeknél.

Allergiás rhinitisben a kezdeti allergén expozíció szenzibilizációt okoz, az antigén prezentáló sejtek, T és B limfocitákat, allergénspecifikus T-sejtek és allergén-specifikus IgE antitestek képződését eredményezi. Ismételt pollenexpozíció esetén a releváns allergének a hízósejtek IgE receptorain keresztükötéseket hoznak létre, és a sejtekből „előgyártott”, raktározott, túlérzékenységi mediátorokat, elsősorban hisztamint szabadítanak fel, amelyek az azonnali tünetek kialakulásáért felelnek 5-15 percen belül (korai fázis). 6-12 óra múlva az expozíció területén, az orrnyálkahártya szövetben gyulladásosejtek, különösen Th2 T limfociták, eozinofilek és bazofilek infiltrációja jelentkezik, ami a késői fázisú allergiás reakciót eredményezi. Az újonnan képződött mediátorok a leukotriének, prostaglandinok, trombocita aktiváló faktor és a bradikinin okozta változások (vazodilatáció, érpermeabilitás fokozódás, mirigyszekréció, afferens idegrostok stimulálása) eredményeként jönnek létre.¹¹ A krónikus allergiás gyulladásosejtes folyamatok hátterében (orrduugulás, szaglászscökkenés, nazális hyperreaktivitás) a Th2-limfociták állnak, citokinjeik, az IL-3, IL-5 felelősek az eozinofil sejt infiltrációért, az IL-4 a B-sejtek stimulálásával a specifikus IgE-termelődésért. Az IL-4 emellett fokozza az adhéziós molekulák (VCAM-1) expresszióját a vascularis endotheliumon, megkönnyítve így a gyulladásosejtes infiltrációt.¹² A nazális allergén provokáció az allergiás reakciók korai fázisát modellezi.

A Rhinolight (RL) fényterápia apoptózis útján jelentősen csökkentheti az eozinofil

8 Bella, 2007. 77.; Boros-Gyevi, 2011. 32.; Garaczi, 2011. 474-477.; Koreck, 2005. 541-547.

9 Scadding, 2012. 25-32.

10 EMMI, 2015. 1-67.

11 Eifan, 2016. 1139-1151.

12 Eifan, 2016. 1139-1151.

sejtek és a T-limfociták számát, utóbbi a lokális IL-5 csökkenését is eredményezi.¹³ Mindezen hatások tükrében a fényterápiától azt várjuk, hogy a korai allergiás reakciók nazális tüneteit csökkentheti.¹⁴

1. kép: Kérdőív a nátha és az AR megkülönböztetésére, családorvosi praxisban is használható.¹⁵

Nátha és AR elkülönítése

Az alábbi validált kérdőív használata javasolt (www.globalfamilydoctor.com). Az első kérdéscsoportban a „nem” válaszok, míg a második kérdéscsoportban az „igen” válaszok jellemzőek AR-re.

| | | | |
|----|---|------|-----|
| a) | Rendelkezik-e Ön az alábbi tünetekkel? | | |
| – | Féldoldali orrpanaszok? | Igen | Nem |
| – | Sűrű, zöld- vagy sárga színű orrváladék? | Igen | Nem |
| – | Hátsó garatfalon lecsorgó nyák és nincsen vizes orrfolyás? | Igen | Nem |
| – | Arcfájdalom? | Igen | Nem |
| – | Ismétlődő orrvérzések? | Igen | Nem |
| – | Szaglásvesztés? | Igen | Nem |
| b) | Rendelkezik-e Ön az alábbi tünetekkel naponta legalább egy órán keresztül vagy a legtöbb napon egy adott szezonban, ha a panaszai szezonálisak? | | |
| – | Vizes orrváladékozás | Igen | Nem |
| – | Tüsszögés, rohamokban | Igen | Nem |
| – | Orrdugulás | Igen | Nem |
| – | Orrviszketés | Igen | Nem |
| – | Kötőhártya-gyulladás (vörös, viszkető szem) | Igen | Nem |

A rhinitis allergica diagnosztikájában az első lépcső egy egyszerű allergia kérdőív kitöltése. Az 5 igen ill. 5 nem válasz alapján a rhinitis allergica gyanúja felmerül, és allergia tesztek végzése javasolt. Az inhalatív allergénnel végzett bőrteszt olcsó, jól reprodukálható és azonnali választ ad. Antihisztamin, szisztémás szteroid terápia mellett és alkari lokális bőrelváltozások esetén nem végezhető. Második vonalas tesztként sérumból az allergén elleni ellenanyag (specifikus IgE) kimutatható (ELISA, RAST). Ha a bőrteszt és/vagy a spec. IgE eredménye, valamint a klinikai tünetek nincsenek összhangban, allergén specifikus NP végezhető, mely pozitív válasz esetén a típusos allergiás tüneteket idézi elő (orrfolyás, orrdugulás, viszketés, könnyezés). Az NP ha-

¹³ Walsh, 1997. 482-487.

¹⁴ Bella, 2007. 77.; Boros-Gyevi, 2011. 32.; Garaczi, 2011. 474-477.; Koreck, 2005. 541-547.

¹⁵ EMMI, 2015. 1-67.

tását többféle allergénre szenzitív betegcsoportnál¹⁶ tanulmányozták már (poratka, macskaszőr).¹⁷ A szezonális allergiás rhinitisben, a felső légúti tünetek kialakulásának időbeli társulása a keringő specifikus IgE antitestek szezonális emelkedésével az allergén ellen (pl. parlagfű), további bizonyítékot szolgáltat arra nézve, hogy a szisztémás manifesztációk a betegség patofiziológiai tényezői közé tartoznak.¹⁸ Ugyanez a jelenség reprodukálható kísérleti környezetben. Három egymást követő nap NP-t alkalmazva parlagfű pollenkivonattal Naclerio és munkatársai¹⁹ azt figyelték meg, hogy a szérumspecifikus anti-ragweed IgE antitestek a provokációk vége után még 2 héttel is emelkedtek, és még további két hétig ez a szint megmaradt. Az IgE válaszon kívül más bizonyítékok is alátámasztják azt az elképzelést, hogy a vérben az allergiás rhinitis szisztémás elváltozásokat mutat, akár NP hatására is. Például allergiás rhinitisben szenvedő betegeknél a perifériás eozinofília és a basophilia egy adott pollenszezon alatt alakul ki.²⁰ Perifériás eosinophilia NP hatására is indukálódik allergiás rhinitises betegeknél.²¹ Ez a jelenség 6 órával a provokáció után mutatható ki, és legalább 24 óráig még jelen van.

Az UV sugárzást az immunproliferatív kórképek gyógyításában a 19. század elején kezdték alkalmazni, amikor Finsen²² phototerápiával gyógyította a lupus vulgarist (a bőr tuberkulózisa). Azóta a fototerápiát számos módozatban használták már sikeresen a bőrgyógyászat területén, például atopiás dermatitisben és számos bőrbetegségben.²³ Az UV terápia hatásmechanizmusa eozinofil és T-sejt apoptózison, valamint histamin degranuláció pótláson alapul. Munkacsoportunk mutatta ki először, hogy a mUV/VIS Rhinolight fényterápia alkalmazása az allergiás rhinitis kezelésében szignifikáns javulást eredményezett a teljes orr-tünetekben (TNS).²⁴ A vizsgálatban a kiindulási értékhez képest az egyéni pontszámok jelentősen csökkentek a tüszögés, az orrfolyás és az orr viszketés terén, de az orrdugulást nem befolyásolta a terápia. A klinikai tünetek 90%-át javította az endonazális phototerápia, mind az intermittáló, mind a perzisztáló szénanáthában szenvedőknél.²⁵ Garaczi és munkatársai²⁶ endonazális phototerápiával kezelt közepesen súlyos/súlyos parlagfű allergiás betegek tüneteit hasonlította össze a bázisterápiának tekinthető monoterápiával (antihisztaminnal) kezelt betegekkel. Az első csoport TNS-e szignifikánsan csökkent, míg a hagyományos

16 Ewbank, 2003. 155-161.; Fernandes, 1996. 184-188.

17 Naclerio, 1997. 505-510.; Otsuka, 1986. 365-371.; Richerson, 1979. 67-77.; Togias, 2000. 247-250.

18 Togias, 2000. 247-250.

19 Naclerio, 1997. 505-510.

20 Otsuka, 1986. 365-371.; Richerson, 1979. 67-77.

21 Lichtenstein, 1967. 160-167.

22 Roelandts, 2002. 926-930.;

23 Rhodes, 1999. 281-286.

24 Koreck, 2005. 541-547.

25 Boros-Gyevi, 2011. 32.; Koreck, 2005. 541-547.

26 Garaczi, 2011. 474-477.

kezelésben részesülők tünetei nem változtak. Bella és munkatársai²⁷ az endonazális phototerápia hatását vizsgálta 24 fű-pollen allergiás rhinitis-es betegen. Az egyik csoport csak phototerápiában részesült, a másik a fénykezelésen kívül antihisztamint és nazális szteroidot is kapott. A nazális tünetek mindkét csoportban szignifikánsan javultak. A monoterápiával kezelt csoport 75%-nál, míg a kombinált kezelésben részesülők 87%-nál történt szignifikáns tüneti javulás a kezeléseik hatására.

Az eddig publikált közlemények az mUV/VIS intranazális phototerápia (Rhinolight) által az allergiás rhinitis okozta klinikai tünetek javulásáról számol be. A phototerápia preventív hatását, különösen az egyszeri, nagy dózisú allergén okozta tünetek kivédésére ez idáig még nem tanulmányozták. Az allergénnel történő specifikus NP alkalmas egy adott allergén kóroki szerepének kimutatására allergiás rhinitisben. De alkalmas lehet a hirtelen jelentkező intenzív nazális reakció tüneteinek és azok következményeinek vizsgálatára is.²⁸ Jelen tanulmányunk célja annak kimutatása, hogy a RL phototerápia milyen mértékben befolyásolja a NP által kiváltott klinikai tüneteket parlagfű allergiás betegeknel.

MÓDSZEREK

Résztvevők

A vizsgálatban 24 fő, parlagfű okozta allergiás rhinitis-es beteg vett részt, ebből 12 fő kapott intranazális RL phototerápiát (RL csoport), a 12 fős kontroll csoport pedig placebo kezelésben részesült. A vizsgált személyeket hozzáférés alapú mintavétellel válogattuk be a kutatásba, önkéntesen jelentkeztek. Minden résztvevőt a vizsgálat megkezdése előtt részletesen tájékoztattunk a kutatás menetéről, a provokáció okozta kellemetlenségekről, és beleegyezési nyilatkozatot írtak alá. A vizsgálat során bármikor kérhettek pihenőt, illetve indoklás nélkül félbeszakíthatták azt. A vizsgálat során betartottuk az ide vonatkozó etikai szabályokat (engedélyszám: 1983/2005.).

Vizsgálati eljárás

A vizsgálatok a Szegedi Tudományegyetem Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyaksebészeti Klinikáján történtek. A vizsgálatba bevont személyek vérből kimutatható specifikus IgE-vel vagy Prick-bőrtesztrel igazolt, szezonban közepes/súlyos tünetekkel rendelkező parlagfű allergiások voltak. Minden betegnél parlagfű pollen mentes időszakban két alkalommal (vizit 1 (V1), vizit 2 (V2)) történt vizsgálat, a két mérés között 9 nap telt el. Mindkét alkalommal először alpmérés történt (M0), majd NP-t követően 10 (NP-M10) és 30 (NP-M30) percre, és 8 órát követően (késői) mértük az orrlégzési funkciót és regisztráltuk a tüneteket az orrtüneti pontok (TNS) és a teljes összetüneti pontszámok (TSS) alapján. A NP során orrfelénként 0,2 ml 30 IR/ml dózisú parlagfű

²⁷ Bella, 2007. 77.

²⁸ Hartgerink-Lutgens, 2009. 500–508.; Naclerio, 1997. 505-510.; Knapik, 1995. 63-70.

allergénnel (Stallergenes, Franciaország) stimuláltuk a vizsgálati személyek orrnyálkahártyáját.

Intranazális RL phototerápia

A RL csoportnál mindkét orrüregi nyálkahártyát a két mérési alkalom között 4-szer kezeltük ultraibolya és látható fény (mUV/VIS) keverékével. A kezdő dózis 1,6 J/cm² volt, a használt fény dózist minden alkalommal növeltük 0,25 J/cm²-rel, így a negyedik kezelés dózisa 2,6 J/cm² volt. Egy kezelés időtartama 3 perc. A sugárzás széles, nagy spektrumú (Rhinolight Ltd, Szeged, Hungary, 180 mW, összetétele 5% UVB, 25% UVA és 70% látható fény).²⁹ A placebo csoport alacsony intenzitású látható fénykezelésben részesült.

Nazális légzésfunkciós vizsgálatok

Ezek a vizsgálatok alkalmasak az orrlégzés objektív megítélésére, specifikus NP objektív értékelésére.³⁰ Akusztikus rhinometriával (AR) történő vizsgálat során – egy cső és egy orradapter segítségével – hanggenerátor által gerjesztett hallható hangot juttatunk az orrüregbe, amelynek különböző távolságokból való visszaverődését mérjük egy komputerprogram segítségével. Így meghatározható az adott orrfélben az orrbemenettől mért bármely távolságban az orrüreg keresztmetszete, valamint az orrüreg térfogata.³¹ Vizsgáltunkban az orrbemenettől mért 0-7 cm³ és 2,2-5,4 cm³ közötti orrvolumen mértük (GM Instruments, UK).

Az orr belégzési csúcsáramlás (NIPF) vizsgálata során a forszírozott belégzési levegőáramlás legnagyobb sebességét mérjük [L/min.],³² a két orrfélről együttesen ad információt (Clement Clarke, UK).

Orrtüneti- és ösztüneti pontszám mérése

Minden egyes mérés után közvetlenül tüneti naplót töltöttek ki a betegek. A tüneti pontok szubjektíven alkalmasak értékelni az egyes tünetek erősségét, amit a beteg osztályoz 0-3-ig terjedő skálán, ahol a 0 a tünetmentességet jelenti. Az orrtüneti pontszám (TNS)³³ a tüsszögésre, az orrfolyásra, az orrdugulásra és az orrviszketésre vonatkozik, elérhető maximális pontszám 12 pont. Az ösztüneti pontszám (TSS)³⁴ az említetteken túl még a szájpadvizketést, a szemvizketést és a köhögést foglalja magába, a lehetséges maximális pontszám 21 pont.

29 Koreck, 2005. 541-547.

30 EMMI, 2015. 67.

31 Austin, 1994. 32-35.

32 Ottaviano, 2006. 32-35.

33 Zhu, 2016. 245-252.

34 Bachert, 2009. 158-165.

Statisztikai analízis

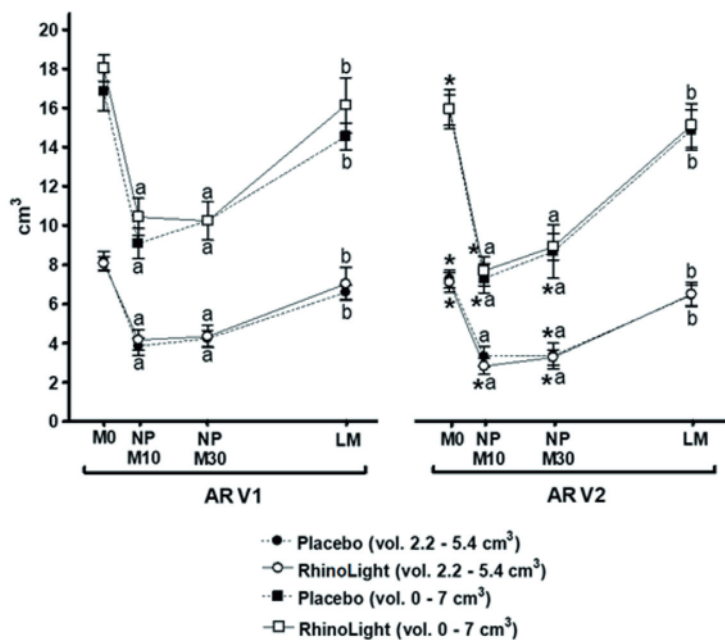
A vizsgálat során SPSS 22.0 statisztikai programcsomaggal dolgoztunk. A két csoport átlagértékeinek összehasonlítását kétmintás t-próbával, a két mérési alkalom összevetését páros t-próbával végeztük.

Eredmények

A V1 alkalmával az M0, az NP-M10 és az NP-M30 méréseiben, és a késői válasz paramétereiben sem találtunk szignifikáns eltérést a két csoport között. A V2 alkalom 4 mérésének mutatóiban sem volt a csoportok között szignifikáns különbség.

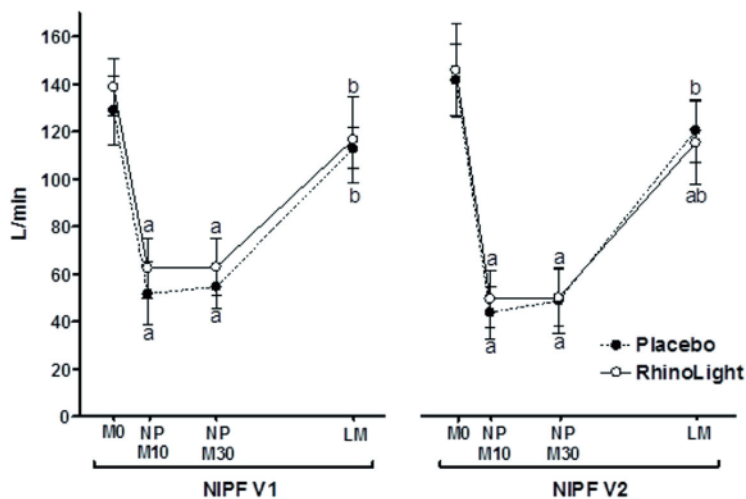
A V1 vs. V2 ugyan azon paramétereinél szignifikáns romlást tapasztaltunk a V2-ben a vol. 2,2-5,4 cm³ mutatóban az M0 és az NP-M30 méréseinél a placebo csoportnál, az NP-M10 és az NP-M30 méréseiben a vol. 0-7 cm³ paraméterénél volt szignifikáns eltérés, az első mérésnél találtunk jobb eredményeket (**1. ábra**). A RL csoport két mérési alkalmának összehasonlításánál szignifikánsan jobb eredmények születtek a V1 alkalmával a vol. 2,2-5,4 cm³ paramétereinél M0, az NP-M10 és az NP-M30 méréseiben, a vol. 0-7 cm³ mutatóban az M0 és az NP-M10 mérésénél volt szignifikáns különbség az első mérés javára (**1. ábra**).

Összehasonlítva az azonos időpontban mért M0 mérést a NP-M10, majd a NP-M30 vizsgálattal, a vol. 2,2-5,4 cm³, a vol. 0-7 cm³ és a NIPF paramétereiben is találtunk szignifikáns eltérést, az értékek csökkentek a provokáció hatására a V1 és V2 alkalomkor is mindkét csoportban (**1. ábra**).



1. ábra *: V1 vs. V2 ugyan azon paramétereinél, ahol $p < 0.05$; a: szignifikáns eltérés vs. M0 ugyan azon mérési alkalommal, ahol $p < 0.05$; b: NP-M30 vs. késői mérés ugyan azon mérési alkalommal, ahol $p < 0.05$; Az ábrán látható hibasávok a standard hibát jelölik.

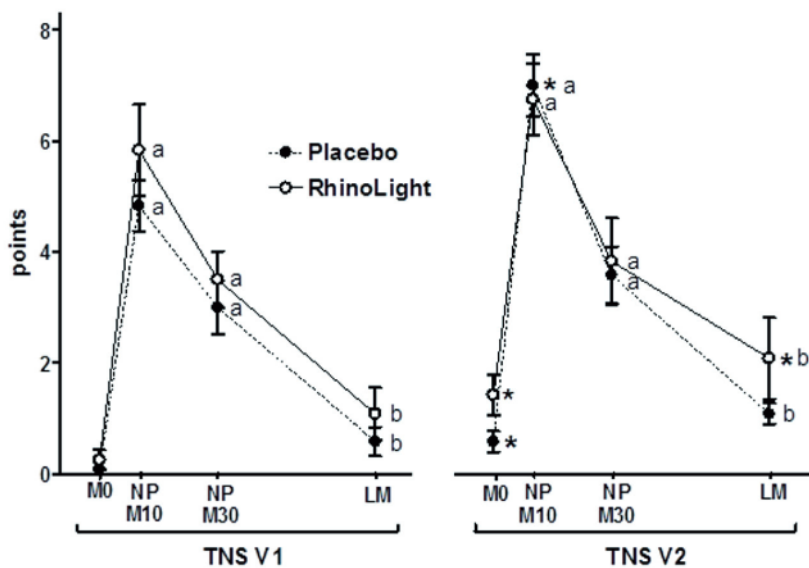
V1 és V2 alkalmával a NP-M30-ban mért eredményeket összehasonlítva a késői mérési alkalommal a vol 2,2-5,4cm³, vol. 0-7cm³ és a NIPF mutatóiban szignifikáns változást tapasztaltunk mindkét csoportban. A tüneti rosszabbodás a késői mérés alkalmával szignifikánsan javult. Az M0 és a késői mérés között egyetlen szignifikáns különbséget találtunk a NIPF paraméterében, a V2-ben az RL csoportnak szignifikánsan jobb volt az eredménye az M0-nál (2. ábra).



2. ábra *: V1 vs. V2 ugyan azon paramétereinél, ahol $p < 0.05$; **a**: szignifikáns eltérés vs. M0 ugyan azon mérési alkalommal, ahol $p < 0.05$; **b**: NP-M30 vs. késői mérés ugyan azon mérési alkalommal, ahol $p < 0.05$; Az ábrán látható hibásávok a standard hibát jelölik.

Sem a V1, sem a V2 alkalmával az M0, az NP-M10 és az NP-M30 méréseiben, és a késői válasz TNS és a TSS paramétereiben sem találtunk szignifikáns eltérést a két csoport között.

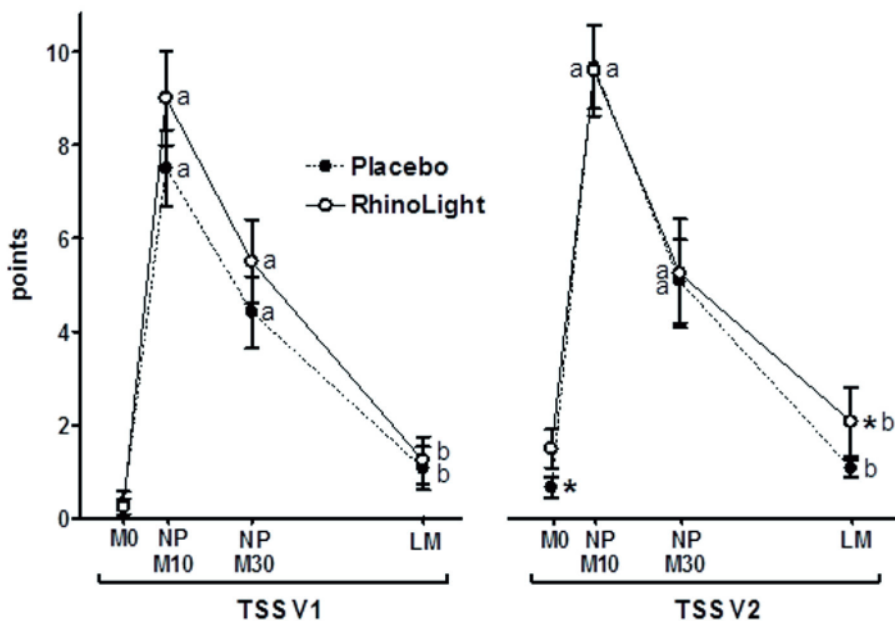
A V1 vs. V2 ugyan azon paramétereinél szignifikáns romlás következett be a V2-ben a placebo csoportnál az M0 mérés alkalmával a TNS (**3. ábra**) és TSS (**4. ábra**) mutatóiban, a NP-M10 mérésnél pedig a TNS paraméterében. Az RL csoportnál az M0 alkalmával a TNS, míg a késői mérésnél a TNS (**3. ábra**) és a TSS (**4. ábra**) mutatóiban történt szignifikáns romlás a V2 alkalomkor a V1-hez képest.



3. ábra *: V1 vs. V2 ugyan azon paramétereinél, ahol $p < 0.05$; **a**: szignifikáns eltérés vs. M0 ugyan azon mérési alkalommal, ahol $p < 0.05$; **b**: NP-M30 vs. késői mérés ugyan azon mérési alkalommal, ahol $p < 0.05$; Az ábrán látható hibasávok a standard hibát jelölik.

Összehasonlítva az azonos időpontban mért M0 mérést a NP-M10, majd a NP-M30 vizsgálattal, a TNS (**3. ábra**) és a TSS (**4. ábra**) paramétereiben is találtunk szignifikáns eltérést, az értékek csökkentek a provokáció hatására a V1 és V2 alkalomkor is mindkét csoportban.

V1 és V2 alkalomkor a NP-M30-ban mért eredményeket összehasonlítva a késői mérési alkalommal, a TNS (**3. ábra**) és a TSS (**4. ábra**) mutatóiban szignifikáns változást tapasztaltunk mindkét csoportban. A tüneti rosszabbodás a késői mérés alkalmával szignifikánsan javult.



4. ábra *: V1 vs. V2 ugyan azon paramétereinél, ahol $p < 0.05$; **a**: szignifikáns eltérés vs. M0 ugyan azon mérési alkalommal, ahol $p < 0.05$; **b**: NP-M30 vs. késői mérés ugyan azon mérési alkalommal, ahol $p < 0.05$; Az ábrán látható hibasávok a standard hibát jelölik.

MEGBESZÉLÉS

Vizsgálataink során arra kerestük a választ, hogy a phototerápia milyen hatással van az egyszeri, nagy dózisú, hirtelen jelentkező intenzív nazális reakció okozta tünetekre parlagfű allergiás betegeknél. Ennek vizsgálatára intranazális RL fényterápiával előkezelt és kezeletlen allergiás beteget hasonlítottunk össze. Eredményeink alapján a kiinduló paraméterekben a két csoport között nem volt különbség. Az NP-t követően mindkét csoportban szignifikáns tüneti rosszabbodás volt megfigyelhető az M0 időszakhoz képest. Az NP orrdugulást, tüszögést, orrfolyást, orrviszketést (TNS), valamint szájpadviszketést, szemviszketést és köhögést eredményezett (TSS). Az orrüregi térfogat és a nazális levegőáramlás paraméterei szignifikánsan csökkentek az NP-M10 és a NP-M30-ig, majd a nyolc óra múlva mért mérés alkalmával a tünetek fokozatosan visszahúzódtak. A második provokációt követően (V2) is hasonló eredményeket kaptunk.

Az NP a szövetekben eozinofilek, és a sejtekben gyors növekedésű Th2 citokinek, a Th2 transzkripciós faktorok T-sejtekben történő növekedését eredményezi.³⁵ A T-sejtek növekedése az orrnyálkahártyában az egészséges egyénekhez képest nagymértékű, amiért a Th2 túlzott válaszreakciója a felelős.³⁶ Az IgE-szenzitizált egyénekben a hirtelen fellépő allergén kibocsátást követően percekben belül olyan tünetek jelentkeznek, mint tüsszögés és orrvizketés, amit általában orrfolyás és orrdugulás követ, majd 1 órán belül a tünetek enyhülnek. Ezek a reakciók a szenzitizált IgE allergénnel térhálósodó komplexeiből származik a hízósejtek és a bazofilek felszínén, ami hisztamin és triptase felszabadulását eredményezi. A hisztamin a H1-receptorokon keresztül viszketést vált ki, a szenzoros idegek végét érinti, ami szisztémás reflexhez vezet, mint például a tüsszögésroham.³⁷ A leukotriének, a prosztaglandin D2 és az érrendszeri endothelialis növekedési faktorok (VEGF) a véredényekből származó plazma (leakage) szivárgást okoznak, ami ödémához vezet a nagyméretű vénás szinuszokban és fokozza a (glandular mucus secretion) mirigykiválást, amelyek mindegyike hozzájárulhat az orrdugulás érzéséhez (sensation of nasal congestion).³⁸

A macskaszőr és a fű allergénekkal végzett humán orr-provokációs vizsgálatokban tanulmányozták a lokális és szisztémás válaszok kinetikáját a nyálkahártya allergén expozícióban.³⁹ Kimutatták, hogy az orrfolyadék (fluid) triptáz (tryptase) és hisztamin szintje 5 percen belül csúcserőket mutat, ami azt jelzi, hogy a lokális hízósejtek azonnal aktiválódnak allergén expozíció után, majd ezt követően további szaporodást mutat a felszíni aktiváló markereken, mint pl. a CD63 cirkulációs bazofileken.

Vizsgálatunkban egyszeri, nagy dózisu allergén okozta tünetek enyhítésére használtuk a phototerápiát. Eredményeink alapján a placebo és a RL csoport között a (mUV/VIS) Rhinolight terápiát követő ismételt provokáció alkalmával sem volt különbség a mért értékek között. A szegedi munkacsoport számos cikkben⁴⁰ számol be a rhinitis allergiás betegek tünetegyütteseinek phototerápiával történő kezeléséről, amely képes volt gátolni az allergiás nátha tüneteit. Igaz, az utóbbi vizsgálatok parlagfű allergiás szezonban történtek, amely lényegesen kisebb, de tartós allergén expozíciót jelent. Az allergiás gyulladás a citokin-egyensúly Th2-dominanciájú változásával társul.⁴¹ Számos adat azt mutatja, hogy a Th2 citokinek (IL-5 és IL-4) az allergiás rhinitisben szenvedő betegek orrnyálkahártyájában fokozott mennyiségben vannak jelen.⁴² Az IL-5 egy olyan citokin, amely elősegíti az eozinofilek érését, aktiválódását

35 Durham, 1992. 2390-2394.

36 Eifan, 2012. 891-900.

37 Choi, 2009. 655-661.; Peters-Golden, 2006. 689-703.

38 Choi, 2009. 655-661.; Peters-Golden, 2006. 689-703.

39 Scadding, 2012. 25-32.; Scadding, 2015. 613-623.

40 Bella, 2007. 77.; Boros-Gyevi, 2011. 32.; Garaczi, 2011. 474-477.; Koreck, 2005. 541-547.

41 Howarth, 1995. 390-391.;

42 Howarth, 1995. 390-391.; Bradding, 1995. 1900-1906.

és meghosszabbított túlélését, a fő effektorsejtek a szénanáthában.⁴³ Az effektor sejtek elnyomása egy potenciális terápiás stratégia az allergiás rhinitis tüneteinek enyhítésére. Az orrnyálkahártya besugárzása jelentősen csökkentheti a helyi IL-5 fő forrását, a T-limfocitákat. Így a fototerápia után ezeknek a sejteknek az apoptózisa alapját képezheti a csökkent IL-5 termelés mechanizmusának. A memória T-sejtek fontos szerepet játszanak az allergiás folyamat hosszúságában és fenntartásában.

Ezeknek a sejteknek a fototerápia által történő apoptózisa (programozott sejthalál) hosszú távú előnyös hatás lehet. A fototerápia csökkentette az eozinofil sejtek számát és az ECP szintjét az orrmosó folyadékban.⁴⁴ Ez a Rhinolight közvetlen proapoptotic hatásának tulajdonítható az eozinofil sejtekben és a helyi IL-5 szint csökkentésében. Hasonló eredményeket figyeltek meg az eozinofil, az ECP- és az IL-5 szintek és a T-limfocitákra vonatkozó, jól ismert allergiás rhinitis terápiáknál, mint például helyi glükokortikoidok vagy immunterápia.⁴⁵ Allergiás rhinitisben az orr nyálkahártyájában emelkedett az IL-4 szint is. Az IL-4 elengedhetetlen a T-sejtek prekurzorainak, a Th2 citokinek termelésének az elősegítésében, és aktiválja az IgE izotípusú B-sejteket.⁴⁶ Azonban az IL-4 szerepe az eozinofil túlélés és -funkció változtatásában még nem teljesen tisztázott.

A szegedi munkacsoport adatai⁴⁷ arra utalnak, hogy a gyulladás során előidézett IL-4 és IL-5 mennyiségi összefüggése meghatározhatja az eozinofilok apoptózis arányát az allergiás gyulladás helyén. Hasonló eredményekről számoltak be az allergiás rhinitis helyi glükokortikoid terápiája után.⁴⁸ Az IL-5 csökkentése az orális nyálkahártyában a fototerápia után az IL-4 stabilitásával (persistence) további támogatást nyújthat a fényterápiával indukált eozinofil apoptózisnál.

Nagy dózisú allergén expozíció (NP) „küszöb feletti inert jelent”. Ennek hatására a citokin kiáramlás olyan mértékű, melyet az alkalmazott dózisú RL fényterápia eosinophil és T-sejt apoptosisa, és histamin degranulációt gátló hatása már nem képes kompenzálni. Vizsgálatunkban a NP-t követően késői reakció nem volt.

Tanulmányunk célja annak vizsgálata, hogy a (mUV /VIS) phototerápia alkalmas-e megelőző kezelésre, van-e megelőző hatása. Kimutattuk, hogy az egyszeri, nagy dózisú allergén okozta tünetekkel szemben, a nem gyulladt orrnyálkahártyán a fényterápia nem váltott ki szignifikáns hatást. Eddig a (mUV/VIS) fényterápiát prevencióra még nem, csak terápiás céllal alkalmazták. Kutatásunk eredményének alapján a phototerápia alkalmazása nem bátorít fel a megelőzés céljából történő alkalmazásra. A terápiás küszöb meghatározásához további, kvantitatív vizsgálatok szükségesek.

43 Walsh, 1997. 482-487.

44 Koreck, 2005. 541-547.

45 Bradding, 1995. 1900-1906.; Benson, 2000. 307-312.; Durham, 1999. 468-475.; Wilson, 2001. 971-976.

46 Oettgen, 1999. 829-835.

47 Bella, 2007. 77.; Boros-Gyevi, 2011. 32.; Garaczi, 2011. 474-477.; Koreck, 2005. 541-547.

48 Kita, 2000. 521-529.

Affiliáció

*Dr. Tokodi Margaréta
Szegedi Tudományegyetem
Juhász Gyula Pedagógusképző Kar
Testnevelési és Sporttudományi Intézet
Gál Ferenc Főiskola
Egészségnevelési- és Sport Intézet*

*Dr. Kiricsi Ágnes
Szegedi Tudományegyetem
Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyaksebészeti Klinika*

*Jakab Gabriella
Szegedi Tudományegyetem
Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyaksebészeti Klinika*

*Dr. Kadocsa Edit
Szegedi Tudományegyetem
Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyaksebészeti Klinika*

*Dr. Molnár H. Andor
Szegedi Tudományegyetem
Juhász Gyula Pedagógusképző Kar
Testnevelési és Sporttudományi Intézet*

*Prof. Dr. Rovó László
Szegedi Tudományegyetem
Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyaksebészeti Klinika*

*Prof. Dr. Kemény Lajos
Szegedi Tudományegyetem
Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika*

*Dr. Bella Zsolt
Szegedi Tudományegyetem
Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyaksebészeti Klinika*

FELHASZNÁLT IRODALOM

- Austin, C. E.–Foreman, J. C. Acoustic rhinometry compared with posterior rhinomanometry in the measurement of histamine- and bradykinin-induced changes in nasal airway patency. *British journal of clinical pharmacology*, 37/1 (1994), 33-37.
- Bachert, C.–Kuna, P.–Sanquer, F.–Ivan, P.–Dimitrov, V.–Gorina, M. M.–van de Heyning, P.–Loureiro, A.–Bilastine International Working, Group. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs desloratadine 5 mg in seasonal allergic rhinitis patients. *Allergy*, 64/1 (2009), 158-165.
- Bella, Z.–Kadocsa, E.–Szekely, L.–Jori, J. Rhinophototherapy in grass pollen induced allergic rhinitis. *World Allergy Organization Journal* (2007), S77.
- Benson, M.–Stranegard, I. L.–Stranegard, O.–Wennergren, G. Topical steroid treatment of allergic rhinitis decreases nasal fluid TH2 cytokines, eosinophils, eosinophil cationic protein, and IgE but has no significant effect on IFN-gamma, IL-1beta, TNF-alpha, or neutrophils. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 106/2 (2000), 307-312.
- Boros-Gyevi, M.–Garaczi, E.–Koreck, A.–Szell, M.–Kemeny, L. Studies on the role of tumor necrosis factor alpha gene polymorphisms in the therapeutic response to intranasal UV phototherapy. *World Allergy Organization Journal* (2007), S32.
- Borres, M. P. Allergic rhinitis: more than just a stuffy nose. *Acta Paediatrica*, 98/7 (2009), 1088-1092.
- Bousquet, J.–Mantzouranis, E.–Cruz, A. A.–Ait-Khaled, N.–Baena-Cagnani, C. E.–Blecker, E. R.–Brightling, C. E.–Burney, P.–Bush, A.–Busse, W. W.–Casale, T. B.–Chan-Yeung, M.–Chen, R.–Chowdhury, B.–Chung, K. F.–Dahl, R.–Drazen, J. M.–Fabbri, L. M.–Holgate, S. T.–Kauffmann, F.–Haahtela, T.–Khaltaev, N.–Kiley, J. P.–Masjedi, M. R.–Mohammad, Y.–O'Byrne, P.–Partridge, M. R.–Rabe, K. F.–Togias, A.–van Weel, C.–Wenzel, S.–Zhong, N.–Zuberbier, T. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 126/5 (2010), 926-938.
- Bradding, P.–Feather, I. H.–Wilson, S.–Holgate, S. T.–Howarth, P. H. Cytokine immunoreactivity in seasonal rhinitis: regulation by a topical corticosteroid. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 151/6 (1995), 1900-1906.
- Canonica, G. W.–Bousquet, J.–Casale, T.–Lockey, R. F.–Baena-Cagnani, C. E.–Pawankar, R.–Potter, P. C.–Bousquet, P. J.–Cox, L. S.–Durham, S. R.–Nelson, H. S.–Passalacqua, G.–Ryan, D. P.–Brozek, J. L.–Compalati, E.–Dahl, R.–Delgado, L.–van Wijk, R. G.–Gower, R. G.–Ledford, D. K.–Filho, N. R.–Valovirta, E. J.–Yusuf, O. M.–Zuberbier, T.–Akhandia, W.–Almarales, R. C.–Ansotegui, I.–Bonifazi, F.–Ceuppens, J.–Chivato, T.–Dimova, D.–Dumitrascu, D.–Fontana, L.–Katelaris, C. H.–Kaulsay, R.–Kuna, P.–Larenas-Linnemann, D.–Manoussakis, M.–Nekam, K.–Nunes, C.–O'Hehir, R.–Olaguibel, J. M.–Onder, N. B.–Park, J. W.–Priftanji, A.–Puy, R.–Sarmiento, L.–

- Scadding, G.–Schmid-Grendelmeier, P.–Seberova, E.–Sepiashvili, R.–Sole, D.–Togias, A.–Tomino, C.–Toskala, E.–Van Beever, H.–Vieths, S. Sub-lingual immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009. *Allergy*, 64 Suppl 91/ (2009), 1-59.
- Choi, G. S.–Park, H. J.–Hur, G. Y.–Choi, S. J.–Shin, S. Y.–Ye, Y. M.–Park, H. S. Vascular endothelial growth factor in allergen-induced nasal inflammation. *Clinical and experimental allergy* 39/5 (2009), 655-661.
- Durham, S. R.–Walker, S. M.–Varga, E. M.–Jacobson, M. R.–O'Brien, F.–Noble, W.–Till, S. J.–Hamid, Q. A.–Nouri-Aria, K. T. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *The New England journal of medicine*, 341/7 (1999), 468-475.
- Durham, S. R.–Ying, S.–Varney, V. A.–Jacobson, M. R.–Sudderick, R. M.–Mackay, I. S.–Kay, A. B.–Hamid, Q. A. Cytokine messenger RNA expression for IL-3, IL-4, IL-5, and granulocyte/macrophage-colony-stimulating factor in the nasal mucosa after local allergen provocation: relationship to tissue eosinophilia. *Journal of immunology*, 148/8 (1992), 2390-2394.
- Eifan, A. O.–Durham, S. R. Pathogenesis of rhinitis. *Clinical and experimental allergy*, 46/9 (2016), 1139-1151.
- Eifan, A. O.–Furukido, K.–Dumitru, A.–Jacobson, M. R.–Schmidt-Weber, C.–Banfield, G.–Durham, S. R.–Nouri-Aria, K. T. Reduced T-bet in addition to enhanced STAT6 and GATA3 expressing T cells contribute to human allergen-induced late responses. *Clinical and experimental allergy*, 42/6 (2012), 891-900.
- Emberi Erőforrások Minisztériuma - Egészségügyért Felelős Államtitkárság; Egészségügyi Szakmai. Egészségügyi szakmai irányelv - Az allergiás rhinitis ellátásáról. (2015), 1-67.
- Ewbank, P. A.–Murray, J.–Sanders, K.–Curran-Everett, D.–Dreskin, S.–Nelson, H. S. A double-blind, placebo-controlled immunotherapy dose-response study with standardized cat extract. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 111/1 (2003), 155-161.
- Fernandes, F. R.–Sole, D.–Naspitz, C.–Munoz-Lopez, F. Diagnostic value of nasal provocation testing and rhinomanometry in allergic rhinitis. *Journal of investigational allergy & clinical immunology*, 6/3 (1996), 184-188.
- Garaczi, E.–Boros-Gyevi, M.–Bella, Z.–Csoma, Z.–Kemeny, L.–Koreck, A. Intranasal phototherapy is more effective than fexofenadine hydrochloride in the treatment of seasonal allergic rhinitis: results of a pilot study. *Photochemistry and photobiology*, 87/2 (2011), 474-477.
- Hartgerink-Lutgens, I.–Vermeeren, A.–Vuurman, E.–Kremer, B. Disturbed cognitive functions after nasal provocation in patients with seasonal allergic rhinitis. *Clinical & Experimental Allergy*, 39/4 (2009), 500-508.
- Howarth, P. H.–Bradding, P.–Feather, I.–Wilson, S.–Church, M. K.–Holgate, S. T. Mucosal cytokine expression in allergic rhinitis. *International archives of allergy and immunology*, 107/1-3 (1995), 390-391.
- Kita, H.–Jorgensen, R. K.–Reed, C. E.–Dunnette, S. L.–Swanson, M. C.–Bartemes, K.

- R.–Squillace, D.–Blomgren, J.–Bachman, K.–Gleich, G. J. Mechanism of topical glucocorticoid treatment of hay fever: IL-5 and eosinophil activation during natural allergen exposure are suppressed, but IL-4, IL-6, and IgE antibody production are unaffected. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 106/3 (2000), 521-529.
- Knapik, M.–Chavarria, V.–Karnik, A.–Frieri, M. A Preliminary-Study on Interleukin-8 Detection during Grass or Ragweed Nasal Provocation. *Pediatric Asthma Allergy & Immunology*, 9/2 (1995), 63-70.
- Koreck, A. I.–Csoma, Z.–Bodai, L.–Ignacz, F.–Kenderessy, A. S.–Kadocsa, E.–Szabo, G.–Bor, Z.–Erdei, A.–Szony, B.–Homey, B.–Dobozy, A.–Kemeny, L. Rhinophototherapy: a new therapeutic tool for the management of allergic rhinitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 115/3 (2005), 541-547.
- Kremer, B. Quality of life scales in allergic rhinitis. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 4/3 (2004), 171-176.
- Kremer, B.–den Hartog, H. M.–Jolles, J. Relationship between allergic rhinitis, disturbed cognitive functions and psychological well-being. *Clinical & Experimental Allergy*, 32/9 (2002), 1310-1315.
- Laforest, L.–Bousquet, J.–Pietri, G.–Sazonov Kocovar, V.–Yin, D.–Pacheco, Y.–Van Ganse, E. Quality of life during pollen season in patients with seasonal allergic rhinitis with or without asthma. *International Archives of Allergy and Immunology*, 136/3 (2005), 281-286.
- Leynaert, B.–Neukirch, C.–Liard, R.–Bousquet, J.–Neukirch, F. Quality of life in allergic rhinitis and asthma. A population-based study of young adults. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 162/4 Pt 1 (2000), 1391-1396.
- Lichtenstein, L. M.–Norman, P. S.–Connell, J. T. Comparison between skin-sensitizing antibody titers and leukocyte sensitivity measurements as an index of the severity of ragweed hay fever. *The Journal of allergy*, 40/3 (1967), 160-167.
- Meltzer, E. O. Hot Topics in Primary Care: Sublingual Immunotherapy: A Guide for Primary Care. *The Journal of family practice*, 66/4 Suppl (2017), S58-S63.
- Naclerio, R. M.–Adkinson, N. F.–Moylean, B.–Baroody, F. M.–Proud, D.–KageySobotka, A.–Lichtenstein, L. M.–Hamilton, R. Nasal provocation with allergen induces a secondary serum IgE antibody response. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 100/4 (1997), 505-510.
- Oettgen, H. C.–Geha, R. S. IgE in asthma and atopy: cellular and molecular connections. *The Journal of clinical investigation*, 104/7 (1999), 829-835.
- Otsuka, H.–Dolovich, J.–Befus, A. D.–Telizyn, S.–Bienenstock, J.–Denburg, J. A. Basophilic cell progenitors, nasal metachromatic cells, and peripheral blood basophils in ragweed-allergic patients. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 78/2 (1986), 365-371.
- Ottaviano, G.–Scadding, G. K.–Coles, S.–Lund, V. J. Peak nasal inspiratory flow; normal range in adult population. *Rhinology*, 44/1 (2006), 32-35.
- Penagos, M.–Compalati, E.–Tarantini, F.–Baena-Cagnani, R.–Huerta, J.–Passalacqua,

- G.–Canonica, G. W. Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials. *Annals of allergy, asthma & immunology*, 97/2 (2006), 141-148.
- Peters-Golden, M.–Gleason, M. M.–Togias, A. Cysteinyl leukotrienes: multi-functional mediators in allergic rhinitis. *Clinical and experimental allergy*, 36/6 (2006), 689-703.
- Rhodes, B. J. Patient dropouts before completion of optimal dose, multiple allergen immunotherapy. *Annals of allergy, asthma & immunology* 82/3 (1999), 281-286.
- Richerson, H. B.–Rajtora, D. W.–Penick, G. D.–Dick, F. R.–Yoo, T. J.–Kammermeyer, J. K.–Anuras, J. S. Cutaneous and nasal allergic responses in ragweed hay fever: lack of clinical and histopathologic correlations with late phase reactions. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 64/1 (1979), 67-77.
- Roelandts, R. The history of phototherapy: something new under the sun? *Journal of the American Academy of Dermatology*, 46/6 (2002), 926-930.
- Scadding, G. W.–Calderon, M. A.–Bellido, V.–Koed, G. K.–Nielsen, N. C.–Lund, K.–Togias, A.–Phippard, D.–Turka, L. A.–Hansel, T. T.–Durham, S. R.–Wurtzen, P. A. Optimisation of grass pollen nasal allergen challenge for assessment of clinical and immunological outcomes. *Journal of immunological methods*, 384/1-2 (2012), 25-32.
- Scadding, G. W.–Eifan, A.–Penagos, M.–Dumitru, A.–Switzer, A.–McMahon, O.–Phippard, D.–Togias, A.–Durham, S. R.–Shamji, M. H. Local and systemic effects of cat allergen nasal provocation. *Clinical and experimental allergy*, 45/3 (2015), 613-623.
- Schenkel, E. J.–Skoner, D. P.–Bronsky, E. A.–Miller, S. D.–Pearlman, D. S.–Rooklin, A.–Rosen, J. P.–Ruff, M. E.–Vandewalker, M. L.–Wanderer, A.–Damaraju, C. V.–Nolop, K. B.–Mesarina-Wicki, B. Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis after one year of treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray. *Pediatrics*, 105/2 (2000), E22.
- Togias, A. G. Systemic immunologic and inflammatory aspects of allergic rhinitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 106/5 Suppl (2000), S247-250.
- Walsh, G. M. Mechanisms of human eosinophil survival and apoptosis. *Clinical and experimental allergy*, 27/5 (1997), 482-487.
- Warner, J. O.–Kaliner, M. A.–Crisci, C. D.–Del Giacco, S.–Frew, A. J.–Liu, G. H.–Maspero, J.–Moon, H. B.–Nakagawa, T.–Potter, P. C.–Rosenwasser, L. J.–Singh, A. B.–Valovirta, E.–Van Cauwenberge, P.–World Allergy Organization, Specialty–Training, Council. Allergy practice worldwide: a report by the World Allergy Organization Specialty and Training Council. *International archives of allergy and immunology*, 139/2 (2006), 166-174.
- Watson, W. T.–Becker, A. B.–Simons, F. E. Treatment of allergic rhinitis with intranasal corticosteroids in patients with mild asthma: effect on lower airway responsiveness. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 91/1 Pt 1 (1993), 97-101.

- Weiner, J. M.–Abramson, M. J.–Puy, R. M. Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials. *British Medical Journal*, 317/7173 (1998), 1624-1629.
- Wilson, D. R.–Lima, M. T.–Durham, S. R. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy*, 60/1 (2005), 4-12.
- Wilson, D. R.–Nouri-Aria, K. T.–Walker, S. M.–Pajno, G. B.–O'Brien, F.–Jacobson, M. R.–Mackay, I. S.–Durham, S. R. Grass pollen immunotherapy: symptomatic improvement correlates with reductions in eosinophils and IL-5 mRNA expression in the nasal mucosa during the pollen season. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 107/6 (2001), 971-976.
- Zhu, Z.–Xie, Y.–Guan, W.–Gao, Y.–Xia, S.–Shi, X.–Zheng, J. Correlations of nasal responses to leukotriene D4 and histamine nasal provocation with quality of life in allergic rhinitis. *Asia Pacific allergy*, 6/4 (2016), 245-252.