

CPD-Artikel

Tatalaksana Rinitis Alergi Pada Era Covid-19

2 SKP

SKP.262/PP.IAI/1822/IV/2022
SKAI: 1.3, 2.1, 2.2, 4.2



Pengurus Pusat
Ikatan Apoteker Indonesia



Goapotik



TATALAKSANA RINITIS ALERGI PADA ERA COVID-19

Oleh

dr. Arif Dermawan.,M.Kes.,Sp.T.H.T.K.L.(K)

**ILMU KESEHATAN TELINGA HIDUNG TENGGOROK
BEDAH KEPALA DAN LEHER
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS PADJADJARAN
BANDUNG
2022**

DAFTAR ISI

Daftar Isi	ii
BAB I RINITIS ALERGI	1
1.1 Rinitis Alergi Berdasar Konsep Unified Airway Disease	1
1.2 Konsep Unified Airway Disease	2
1.3 Konsep Hygiene Hipotesis pada Rinitis Alergi	3
1.4 Rinitis Alergi Dan Polusi Udara	6
1.5 Tatalaksana Rinitis Alergi	9
BAB II COVID-19 DAN RINITIS ALERGI	14
2.1 COVID-19, Common cold dan Rinitis Alergi	14
2.2 Tatalaksana Rinitis Alergi Selama Era COVID-19	16
2.3 Terapi Kortikosteroid Intranasal Di Era COVID-19	17
2.4 Imunoterapi Spesifik Alergen (ITS) di Era COVID-19	18
DAFTAR PUSTAKA	21

Bab I

RINITIS ALERGI

1.1 Rinitis Alergi Berdasar Konsep Unified Airway Disease

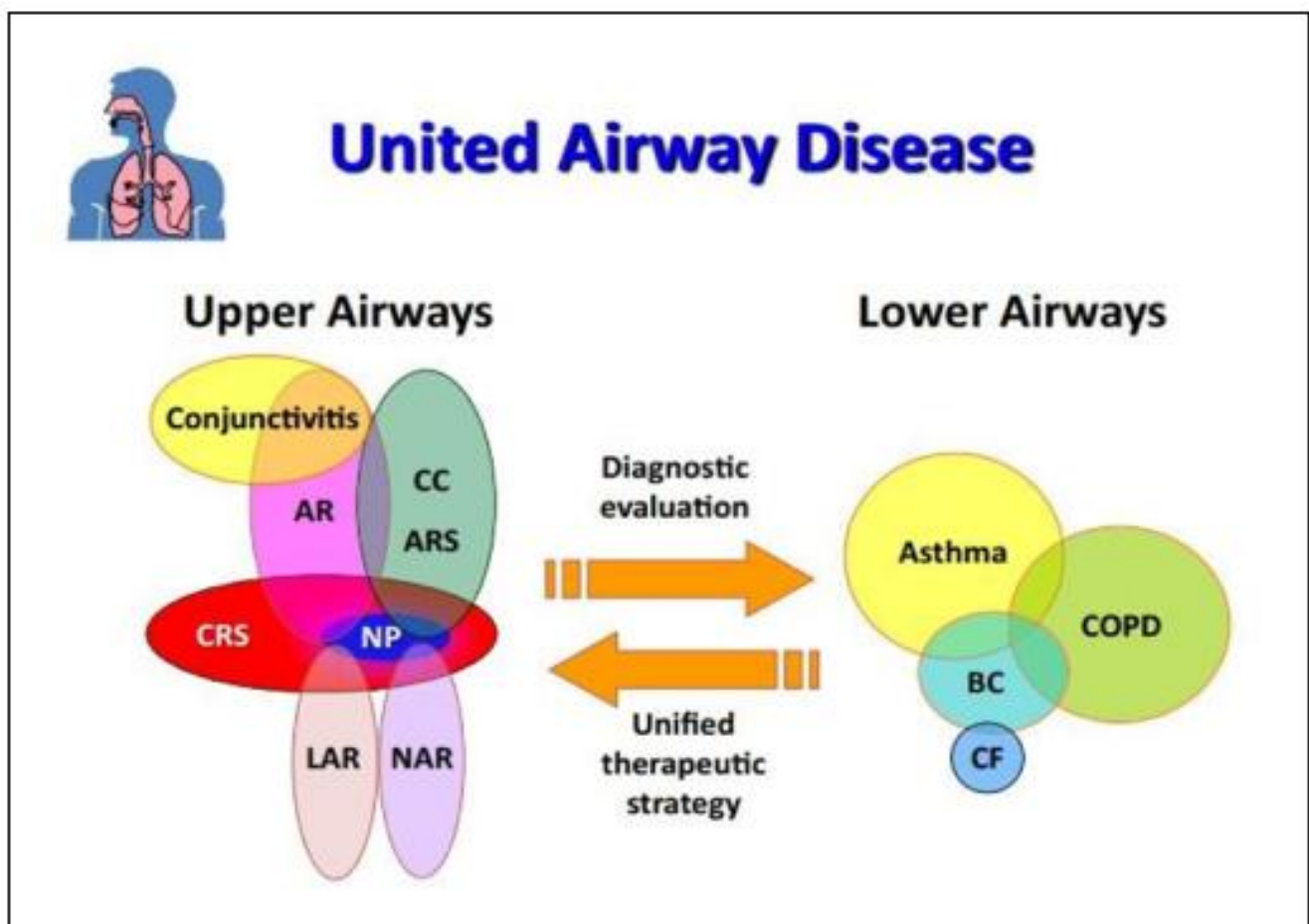
Rinitis alergi adalah masalah kesehatan global dan menyebabkan gangguan fungsi sosial terutama menurunkan produktivitas kerja maupun sekolah. Prevalensi rinitis alergi di populasi dunia berkisar antara 10-25%. Setiap tahun prevalensi rinitis alergi semakin meningkat. Dilaporkan prevalensinya meningkat hingga 40% di beberapa negara. Tingginya prevalensi rinitis alergi berdampak pada sosioekonomi dan memakan biaya jaminan kesehatan yang cukup tinggi.

Rinitis alergi merupakan gangguan pada mukosa hidung berupa inflamasi yang diperantarai oleh IgE. Merupakan hipersensitif tipe 1 akibat adanya paparan alergen. Kebanyakan penderita asma memiliki riwayat rinitis alergi, begitupun sebaliknya. Hal ini menjelaskan konsep "one airway one disease", dimana rinitis alergi akan meningkatkan eksaserbasi asma, risiko asma berat, kunjungan unit gawat darurat, dan kejadian rawat inap pasien asma.

Gejala utama pada rinitis alergi berupa hidung berair, hidung tersumbat, hidung gatal dan bersin-bersin.

1.2 Konsep Unified Airway Disease

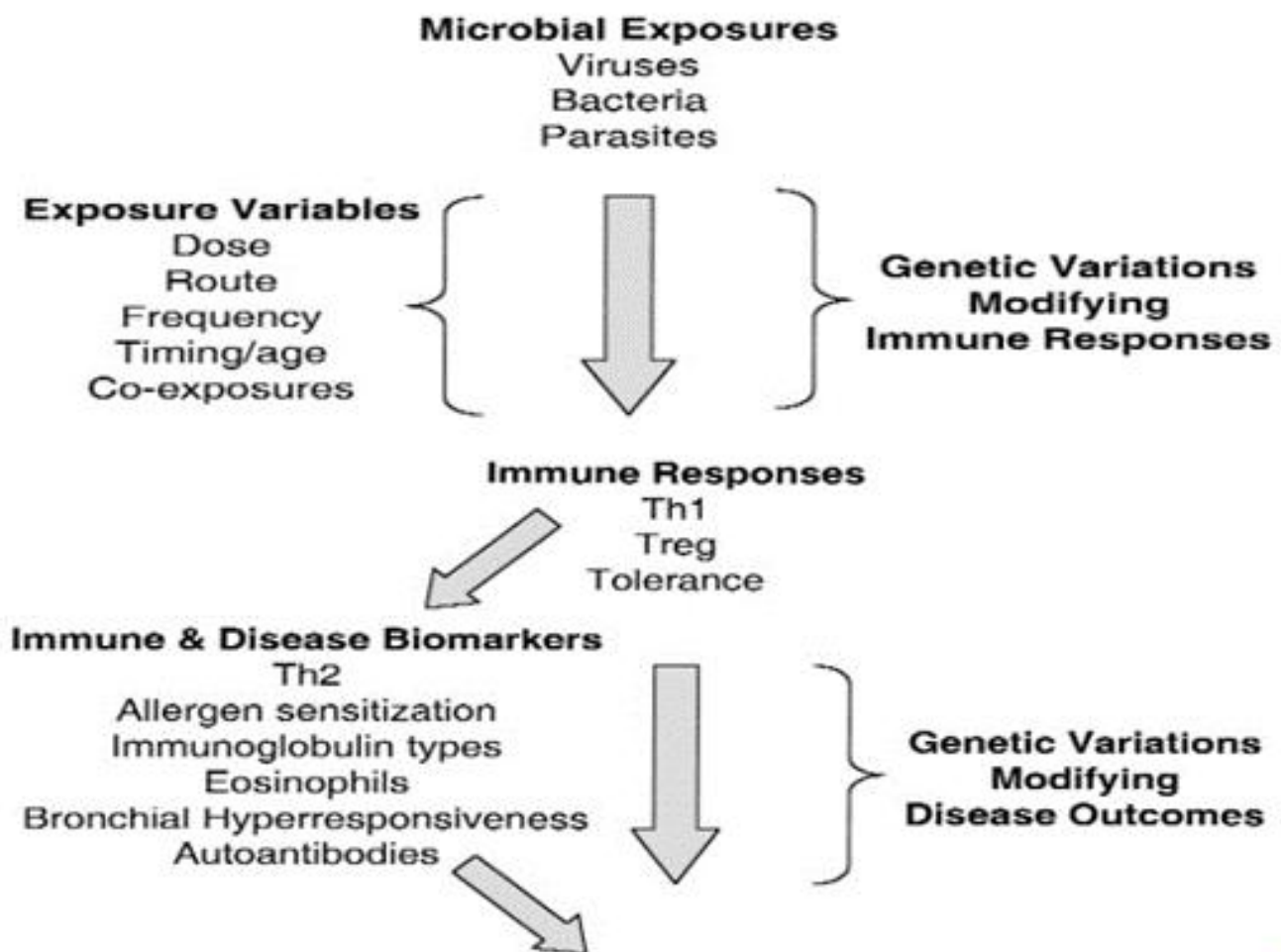
Hidung, sinus paranasal dan bronkus mempunyai epitel mukosa yang sama. Konsep Unified Airway yang menyatakan bahwa proses inflamasi saluran nafas atas dan bawah adalah satu kesatuan, dengan kata lain mempunyai proses patogenesis yang sama. Melibatkan proses inflamasi lokal maupun sistemik pada saluran pernapasan. Hal ini memperjelas bahwa fungsi saluran pernapasan merupakan satu kesatuan yang utuh.

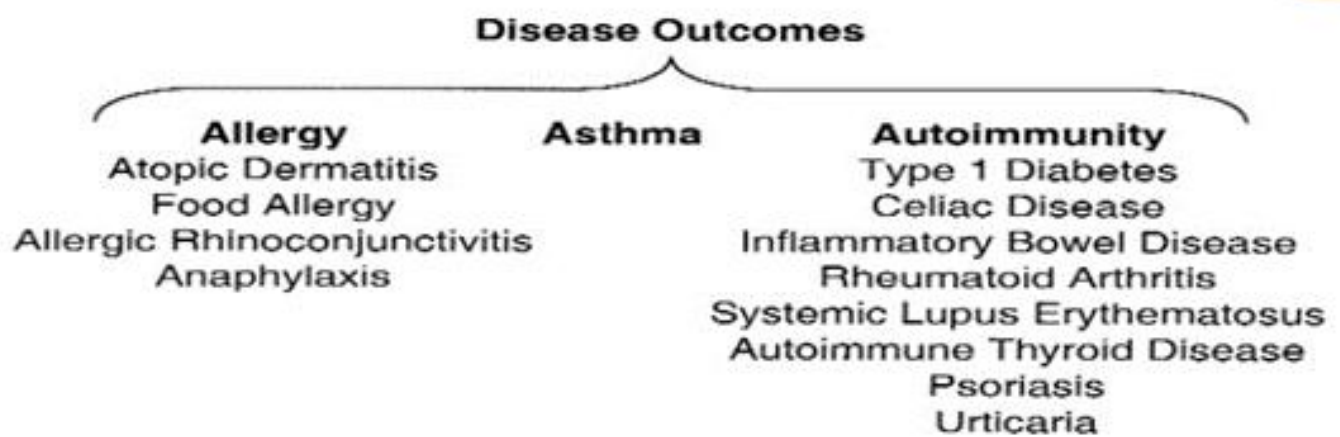


Gambar 1. 1 Fenotip rinitis dan komorbid saluran pernapasan bawah.

Gambar 1.1. Menunjukkan berbagai macam fenotip dari rinitis seperti rinitis alergi (AR), rinitis non alergi (NAR), rinitis alergi lokal (LAR). Fenotip tersebut memiliki potensi berkembang menjadi berbagai macam mordibitas. Pada saluran pernapasan atas dapat terjadi komorbid berupa rinosinusitis akut (ARS), rinosinusitis kronik (CRS), polip hidung (NP). Sedangkan pada saluran pernapasan bawah dapat berupa asma, PPOK, bronkiektasis (BC), dan cystic fibrosis (CF).

1.3 Konsep Hygiene Hipotesis pada Rinitis Alergi





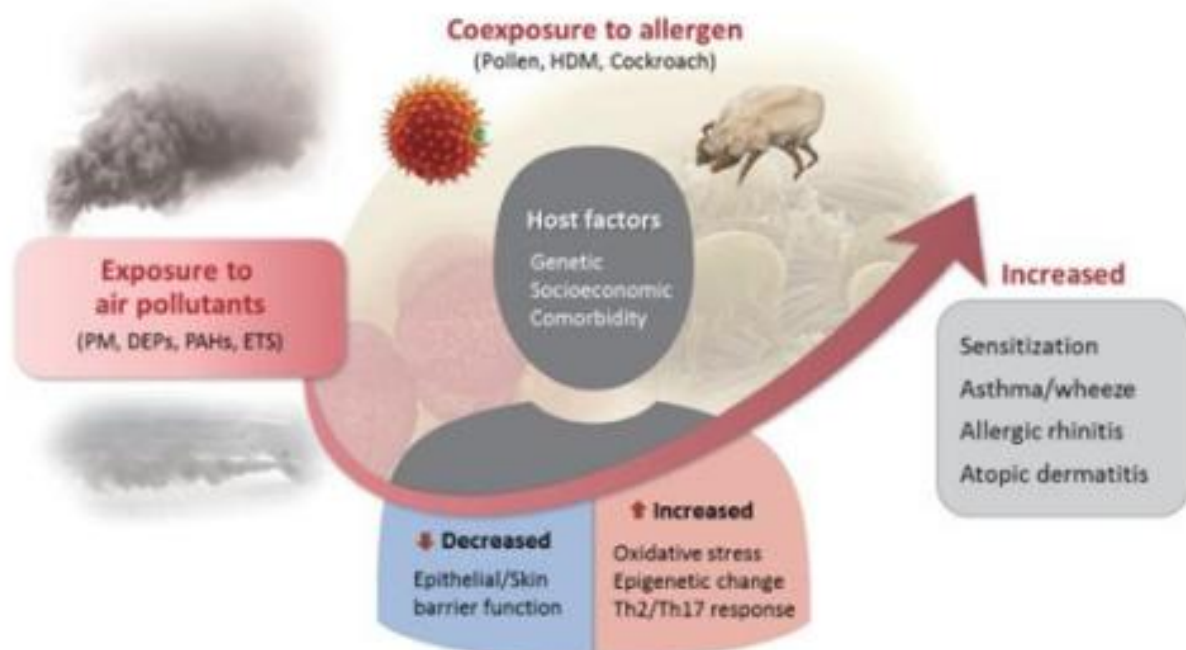
Gambar 1.2 Skema sebab-akibat pada Hygiene Hipotesis.

Paparan endotoksin bakteri yang terjadi pada masa anak-anak adalah faktor yang penting karena merupakan paparan alamiah yang dapat mengubah pola perkembangan dari sistem kekebalan tubuh anak dan menurunkan gejala penyakit alergi. Para peneliti kedokteran dasar dan klinis telah membuktikan adanya potensi stimulasi sistem kekebalan tubuh akibat endotoksin. Stimulasi tersebut terjadi secara mekanisme seluler dan molekuler spesifik melalui berbagai aktivasi yang dimediasi endotoksin. Meskipun endotoksin mempunyai efek berbahaya, namun mempunyai efek yang berguna terhadap respons imun bawaan dan didapat dengan merubah polimorfisme genetik sehingga dapat menstabilisasi respon imunitas dan mengubah perjalanan penyakit alergi.⁴

Faktor penting yang dapat mempengaruhi hubungan paparan endotoksin dengan perjalanan penyakit alergi meliputi:

1. Waktu paparan pertama kali (paparan awal kehidupan),
2. Sifat stimulus (dosis dan frekuensi),
3. Jumlah paparan,
4. Variasi genetik yang mendasari respons imun

Kondisi tempat tinggal mempunyai peran penting dalam proses perjalanan penyakit alergi. Kondisi hidup di kota besar dengan tingkat polusi yang tinggi tentu berbeda dengan kondisi hidup di daerah pertanian dan pedesaan, contoh kadar endotoksin debu rumah pada keluarga yang tinggal di kota besar dilaporkan jauh lebih rendah dibanding keluarga yang tinggal di daerah pertanian, pedesaan, dan lumbung pertanian



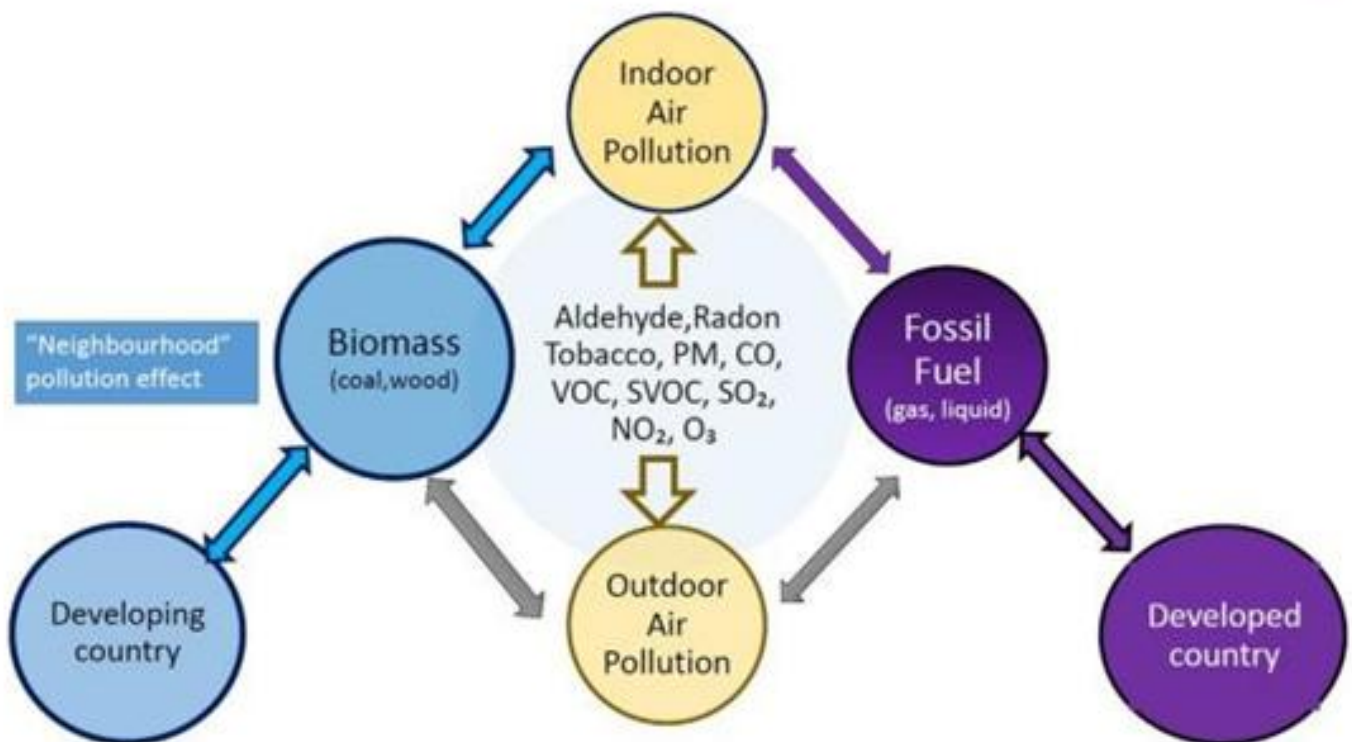
Gambar 1.3 Efek paparan polutan

1.4 Rinitis Alergi Dan Polusi Udara

Rinitis alergi adalah penyakit inflamasi yang tidak menular, merupakan hipersensitif tipe 1 yang dimediasi oleh IgE akibat paparan alergen. Gejala klinik seperti hidung beringsus, gatal, bersin, hiperresponsif bronkus, atau obstruksi hidung.

Saat ini terjadi peningkatan prevalensi penyakit rinitis alergi dalam beberapa tahun terakhir.

Sumber populasi udara dapat berupa asap dari hasil pembakaran bahan bakar kendaraan bermotor, pembangkit listrik, industri, atau limbah pertanian. Polutan dapat berbentuk partikel padat, cair atau emisi gas. Peningkatan risiko rinitis ditemukan pada anak-anak yang tinggal di daerah perkotaan dengan paparan polusi udara yang lebih tinggi dibandingkan dengan anak-anak di daerah pedesaan, terutama di daerah kota dengan lalu lintas kendaraan yang padat.¹⁶ Pengaturan emisi gas buang kendaraan bermotor dan penegakkan aturan berlalu lintas berkontribusi pada pengurangan polusi udara sehingga dapat meningkatkan kualitas udara dan status kesehatan penduduk.



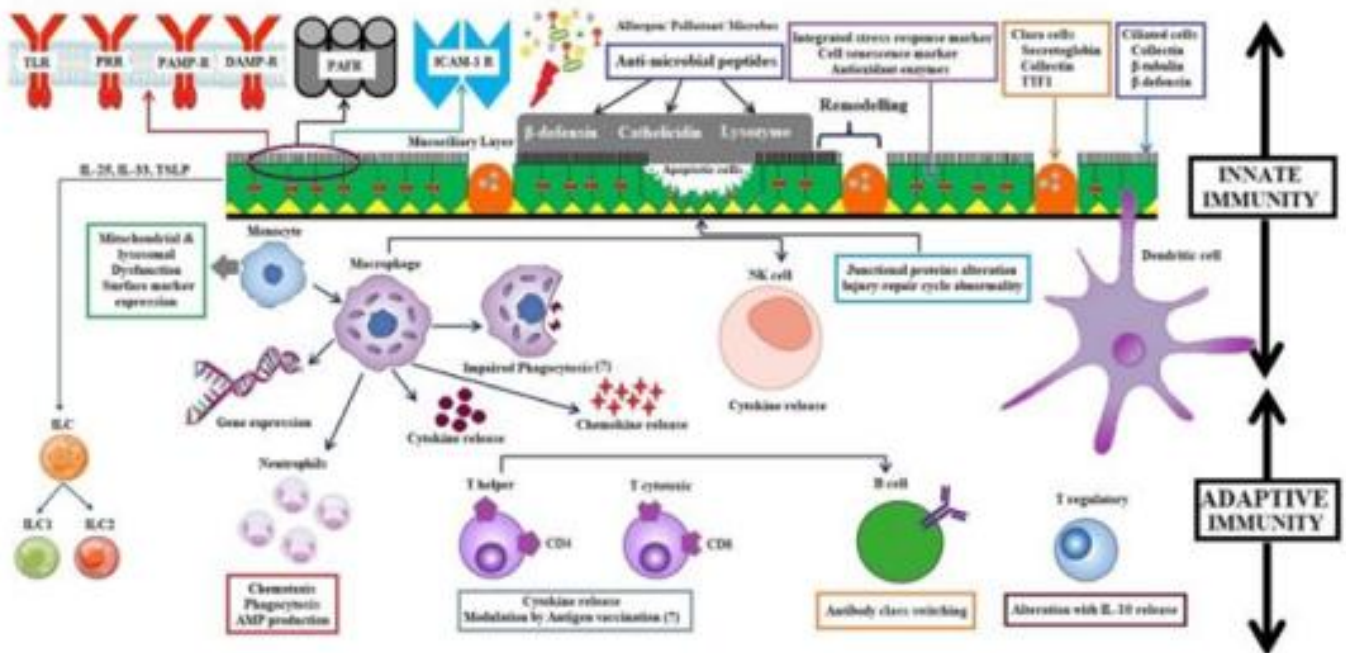
Gambar 1.4 Sumber Polusi udara lingkungan.

Faktor lingkungan mempunyai peran penting terhadap peningkatan prevalensi, rekurensi dan progresivitas penyakit alergi. Hal ini terjadi sebagai akibat paparan polusi udara oleh berbagai kandungan, seperti senyawa gas termasuk NO₂, NO, SO₂, CO dan CO₂ dan PM udara merupakan partikel sisa pembakaran diesel kendaraan (DEP).

Saat ini terjadi pemanasan global akibat adanya efek rumah kaca, sehingga suhu bumi meningkat dengan akibat naiknya suhu air laut, mencairnya gletser, naiknya permukaan laut dan berkurang kandungan salju di belahan bumi utara. Terjadi perubahan iklim yang cepat menyebabkan perubahan intensitas dan frekuensi curah hujan, potensi badai petir, badai pasir, dan peristiwa cuaca ekstrem, seperti

gelombang panas, kekeringan, badai salju, banjir, dan angin topan. Polusi udara akan meningkatkan konsentrasi karbon dioksida (CO) merupakan faktor penyebab pemanasan bumi melalui efek rumah kaca. Kebakaran hutan dan penggundulan hutan juga berkontribusi terhadap pemanasan global.^{8,9} Perubahan iklim berkontribusi terhadap peningkatan berbagai jenis alergen seperti serbuk tanaman, tungau dan jamur.

Mukosa hidung merupakan barrier yang berfungsi sebagai penghalang fisiologis utama terhadap invasi alergen inhalan dan dipertahankan oleh suatu ikatan atau tight junctions (TJ) antar sel epitel, dimana TJ ini akan terganggu pada individu rinitis alergi. Polutan DEP akan mengganggu TJ sehingga terjadi peningkatan permeabilitas intersel sehingga alergen inhalan secara in vivo mudah masuk akibat terjadi gangguan regulasi ekspresi protein TJ transmembran zonula occludens-1 dan claudin-1, mengakibatkan terlepas dari regulasi transkripsi konstituen TJ. Pada epitel bronkiolus yang terpapar hasil metabolisme DEP akan menghasilkan ROS sehingga mengaktifasi jalur transduksi sinyal MAPK dan pelepasan berbagai sitokin proinflamasi melalui induksi transaktivasi NF- κ B dengan translokasi faktor transkripsi Nrf2 sebagai gen penyandi protein antioksidan. Hal yang sama terjadi pada mukosa hidung, polutan DEP dapat memicu banyak jalur stimulasi yang berakibat meningkatnya respon inflamasi melalui pembentukan ROS yang memperberat penyakit rinitis alergi.



Gambar 1.5 Perubahan imunopatologis dalam sistem kekebalan bawaan dan didapat pada pasien alergi setelah paparan polutan dan infeksi.

1.5 Tatalaksana Rinitis Alergi

Tatalaksana rinitis alergi dimulai dengan menentukan klasifikasi derajat keparahan penyakitnya, apakah gejala intermiten atau persisten, gejala ringan (mild), atau sedang berat (moderate-severe). Panduan tatalaksana rinitis alergi terbaru menurut ARIA 2020 memodifikasi algoritma yang sudah ada dengan menambahkan kuisisioner visual analogue scale (VAS) sebagai alat bantu untuk mengevaluasi keberhasilan terapi.

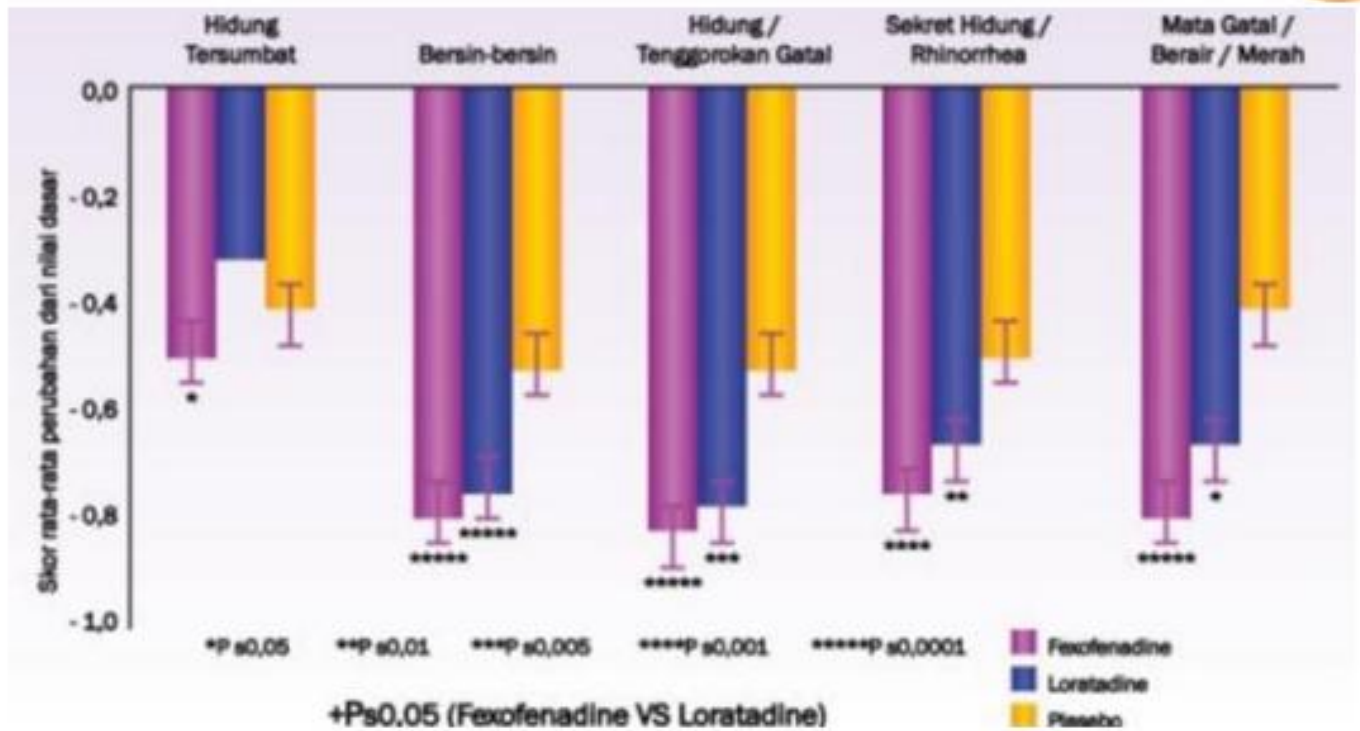
Prinsip tatalaksana rinitis alergi harus mencakup beberapa hal seperti menghindari paparan alergen semaksimal mungkin, farmakoterapi, edukasi gaya hidup dan imunoterapi.

Pilihan pengobatan farmakologis untuk rinitis alergi antara lain antihistamin H1, glukokortikoid intranasal dan antagonis reseptor leukotrien.

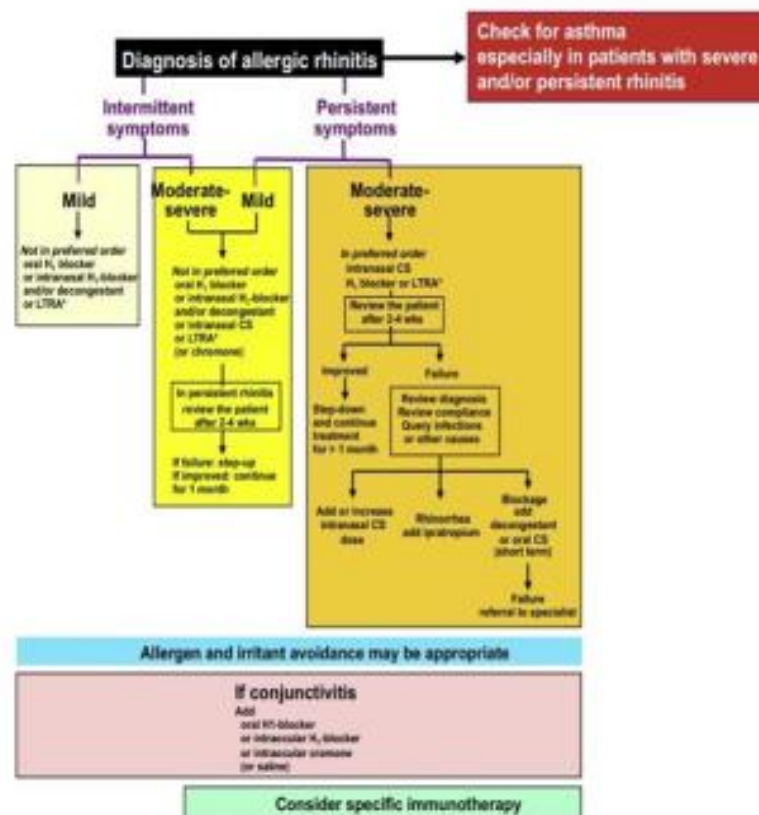
Terapi farmakologi dapat diberikan untuk mengurangi gejala hidung dan mata pada penderita rinitis alergi. Antihistamin adalah kelompok obat yang digunakan untuk meredakan keluhan atau gejala hidung tersumbat, bersin-bersin, sekret hidung, mata gatal dan berair akibat histamin pada rinitis alergi. Antihistamin bekerja dengan cara menghambat kerja dan jumlah histamin bertindak sebagai inverse agonis. Antihistamin dibagi menjadi 3 jenis, yaitu antihistamin generasi pertama, kedua, dan ketiga. Antihistamin Generasi 1 mampu menembus ke dalam otak sehingga menyebabkan sedasi, mengantuk, kelelahan dan gangguan konsentrasi dan ingatan karena selektivitas reseptor buruk dan sering berinteraksi dengan reseptor biologik amina lainnya yang menyebabkan efek antimuskarinik, anti-adrenergik, dan antiserotonin. yang menyebabkan efek merugikan pada proses belajar pada anak-anak. Pada orang dewasa menurunnya kemampuan bekerja dan mengemudi.

Antihistamin generasi kedua berkembang sejak 1980 merupakan yang lebih aman. Lebih sedikit menembus otak, efek sedasi kurang dan lebih poten. Beberapa obat yang banyak digunakan untuk meringankan gejala pada rinitis alergi adalah Epinastine, desloratadine, levocetirizine dan cetirizine. levocetirizine dapat menyebabkan efek sedasi pada individu yang rentan. Desloratadine memiliki kelebihan jarang menyebabkan sedasi dan memiliki durasi aksi yang lama.

Antihistamin generasi ketiga merupakan generasi terbaru yang tidak menembus sawar darah otak. antihistamin generasi ketiga yaitu feksofenadin, bilastine, norastemizole dan deskarboetoksi loratadin (DCL). Tujuan mengembangkan antihistamin generasi ketiga adalah untuk menyederhanakan farmakokinetik dan metabolismenya, serta menghindari efek sedasi yang berkaitan dengan antihistamin generasi 1 dan 2. Kadar feksofenadin dan bilastin yang mampu menembus sawar darah otak hampir 0%. Penelitian Van Cauwenberg dkk. menunjukkan bahwa fexofenadine HCL lebih efektif secara signifikan dalam mengatasi dan mengurangi gejala hidung dan mata pada rinitis alergi.



Gambar 1.6 Perbandingan Efikasi fexofenadine dengan Loratadin dalam mengatasi gejala hidung dan mata pada rinitis alergi



Gambar 1.7 Tatalaksana Rinitis Aleri Menurut ARIA. Peranan Apoteker Pada Terapi Rinitis Aleri

Dalam memberikan informasi dan edukasi terkait rinitis alergi, apoteker memegang peranan yang penting. Dalam memberikan rekomendasi terapi farmakologi, apoteker diharapkan memahami pilihan terapi yang tersedia agar pasien mendapatkan terapi yang sesuai dengan kebutuhannya.

Berikut adalah beberapa hal yang dapat diperhatikan dan disampaikan kepada pasien dengan rinitis alergi:

1. Memberikan penjelasan mengenai rinitis alergi
2. Memberikan edukasi kepada pasien untuk menghindari paparan alergen semaksimal mungkin.
3. Memberikan informasi mengenai dosis, cara pakai, serta jadwal pemberian obat
4. Skrining masalah terkait obat sebelumnya, termasuk ketidakpatuhan pasien dan efek samping yang muncul yang tidak dapat ditoleransi oleh pasien
5. Melakukan pengkajian ulang terhadap indikasi, petunjuk penggunaan, interaksi, pentingnya rejimen dan potensi efek samping dari setiap obat, dan mendiskusikan temuan yang signifikan dengan tim medis
6. Memberikan edukasi terhadap penyalahgunaan obat antihistamin terutama pada pasien tertentu. Berikan informasi yang cukup kepada pasien terhadap lama penggunaan obat antihistamin.
7. Apabila dalam 7 hari pasien tidak mengalami perbaikan gejala rinitis alergi, sebaiknya sarankan pasien untuk berkonsultasi ke dokter untuk dilakukan pemeriksaan lebih lanjut.

Bab II

COVID-19 DAN RINITIS ALERGI

2.1 COVID-19, Common cold dan Rinitis Alergi

SARS-Cov 2 merupakan jenis coronavirus baru dari family Coronaviridae dan diketahui sebagai infeksi pernapasan atipikal akut dari Wuhan, Cina. Penyakit ini disebabkan oleh virus yang disebut sebagai penyakit coronavirus 19 atau COVID-19 yang menyebar cepat ke seluruh dunia dan dinyatakan sebagai pandemik oleh WHO pada 11 Maret 2020.

Coronavirus memiliki gejala menyerupai virus flu biasa, dapat menyebabkan serangan eksaserbasi asma yang memburuk dengan stimulasi produksi sitokin terkait respons imun tipe 2 dalam sel epitel yang terinfeksi. Penyakit alergi mungkin merupakan predisposisi infeksi virus karena kondisi inflamasi kronis pada mukosa hidung dan fungsi barrier epitel yang kurang.

Infeksi akut COVID-19 dan timbulnya rinitis alergi memiliki beberapa kesamaan dalam gejala, namun terdapat beberapa perbedaan. COVID-19 biasanya muncul sebagai penyakit seperti flu dengan demam dan batuk terus-menerus sebagai gejala utamanya, dilaporkan juga derajat klinis lebih ringan, terutama pada orang yang lebih muda. Menurut Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), beberapa pasien mungkin juga mengalami pilek, sakit tenggorokan, hidung tersumbat, dan nyeri tenggorok atau diare.

Beberapa penderita mengeluh kehilangan fungsi indera penciuman dan pengecapan yang terjadi sangat mendadak dan menyeluruh. Sekitar 80% penderita COVID-19 mengalami kasus ringan dan sembuh tanpa memerlukan perawatan khusus. Presentasi klinis COVID-19 mungkin membingungkan dengan rinitis alergi, terutama pada mereka yang baru mengalami gejala tersebut. Batuk dan demam adalah gejala COVID-19 yang paling menonjol, sedangkan bila keluhan disertai konjungtivitis, gatal-gatal dan riwayat atopi mungkin lebih mengarah pada rinitis alergi sebagai diagnosis.

Gejala COVID-19 umumnya menyerupai gejala flu/common cold, sehingga di era pandemi ini sulit membedakan antara flu dan COVID-19. Berikut ini beberapa gejala yang sama antara COVID-19 dan flu/common cold seperti demam, nyeri tenggorokan, hidung tersumbat, lemas, nyeri otot. Tetapi meski memiliki gejala yang mirip, namun masih bisa mengenali seseorang dicurigai terinfeksi COVID-19 bila ditemukan gejala khas yaitu sesak napas, hilang rasa pengecep, atau hilang penciuman, serta gejala pencernaan berupa muntah atau diare. Adanya riwayat kontak dengan pasien terkonfirmasi positif COVID-19 serta riwayat bepergian ke daerah dengan transmisi penularan tinggi menambah kecurigaan seseorang menderita COVID-19. Namun tetap diperlukan pemeriksaan swab antigen atau PCR untuk mendiagnosis seseorang terkena COVID-19.

Infeksi virus seperti virus corona, diduga berhubungan dengan perburukan gejala alergi seperti timbulnya eksaserbasi asma, meskipun pendapat ini masih kontroversi. Namun literatur yang membahas perbedaan perjalanan infeksi COVID-19 pada penderita alergi dibandingkan dengan penderita non-alergi masih sangat terbatas, sehingga masih diperlukan bukti klinis dan penelitian lebih lanjut.

2.2 Tatalaksana Rinitis Alergi Selama Era COVID-19

Pandemi COVID-19 berpengaruh besar terhadap seluruh aspek kehidupan. Hingga saat ini pandemi COVID-19 disebabkan oleh virus SARS-CoV-2, dengan cepat menyebar ke seluruh negara. Indonesia melaporkan kasus pertama kali pada tanggal 2 Maret 2020 dengan dua kasus. Pandemi COVID-19 ini merubah berbagai sendi kehidupan manusia, seperti sumber daya, sistem dan institusi kehidupan.^{13,15} Meskipun berbagai upaya telah dilakukan untuk mengendalikan virus dengan tujuan memperlambat penyebarannya atau dengan “meratakan kurva kasus” namun sampai saat ini masih belum memperlihatkan pandemik ini akan berakhir.

Pada kondisi global pandemi COVID-19 diperlukan pembatasan atau penyesuaian dalam melakukan pemeriksaan dan tindakan terhadap pasien, terutama pelayanan pasien rinitis alergi. Pengobatan simptomatik rinitis alergi dengan antihistamin oral atau intranasal atau kombinasi pseudoefedrin selama pandemi COVID-19 tetap diberikan sesuai indikasi dan tidak dibutuhkan perubahan dalam tatalaksana antihistamin, sehingga tetap memberi efektivitas baik dalam menekan gejala rinitis alergi.

2.3 Terapi Kortikosteroid Intranasal Di Era COVID-19

Kortikosteroid intranasal merupakan salah satu standar terapi untuk pasien rinitis alergi dan rinosinusitis kronis. Direkomendasikan bahwa pada COVID-19, pasien dengan penyakit radang saluran napas kronis harus melanjutkan pengobatan farmakologis berbasis pedoman, termasuk pemberian kortikosteroid intranasal.

Rekomendasi pemberian kortikosteroid intranasal:

- Rekomendasi saat ini, pada pasien rinitis alergi yang disertai infeksi COVID19 pemberian kortikosteroid intranasal dapat dilanjutkan dengan dosis yang dianjurkan.

- Tidak disarankan untuk menghentikan pemberian kortikosteroid intranasal pada pasien rinitis alergi. Pendapat yang menyatakan pemberian kortikosteroid intranasal akan menekan sistem imun mukosa hidung sehingga mudah terkena infeksi virus, secara literatur belum dapat dibuktikan. Menghentikan penggunaan kortikosteroid intranasal akan meningkatkan gejala rinitis alergi seperti bersin atau gatal hidung, dengan akibat pasien sering menyentuh hidungnya sehingga meningkatkan potensi tertular atau menyebarkan virus Corona bila pasien rinitis alergi terkena infeksi COVID-19.

2.4 Imunoterapi Spesifik Alergen (ITS) di Era COVID-19

ITS adalah satu-satunya modalitas terapi yang dapat memodifikasi perjalanan alamiah penyakit alergi dan memberikan manfaat klinis jangka panjang untuk menekan timbulnya gejala klinis alergi seperti asma bronkial alergi, konjungtivitis, dan rinitis alergi. ITS menginduksi respon toleransi imun terhadap alergen, dapat diberikan secara subkutan dan sublingual.

Prosedur ITS memerlukan kontak antara dokter/perawat dengan pasien secara berulang dalam jangka waktu lama, misalnya 3 tahun. Pemberian ITS secara subkutan (SCIT), injeksi dapat diberikan dengan interval harian, mingguan (fase dosis naik) atau bulanan (fase lanjutan). Pemberian ITS secara

sublingual (SLIT), pada fase inisiasi diberikan di klinik alergi sedangkan fase lanjutan dilakukan oleh pasien sendiri dengan kunjungan kontrol rutin. Menurut rekomendasi yang sudah ada, pemberian ITS pada pasien yang mengalami infeksi saluran pernapasan akut tanpa melihat penyebabnya, harus dihentikan sementara sampai infeksi teratasi. Massa pandemi COVID-19 ini, direkomendasikan untuk menghentikan tindakan ITS kecuali untuk pasien yang sudah masuk fase lanjutan dengan tetap memperhatikan protokol kesehatan. Kasus terkonfirmasi COVID-19 harus menghentikan ITS (baik SCIT atau SLIT) tanpa memandang tingkat keparahan penyakit, sampai gejala COVID-19 telah teratasi dan/atau pasca karantina yang memadai telah dilakukan. Memperpanjang interval injeksi pada fase lanjutan ITS dapat dipertimbangkan dengan melihat azas manfaat. Pada pasien yang sembuh dari COVID-19 atau memiliki respons antibodi SARS-CoV-2 yang cukup setelah penyakit (tanpa gejala), ITS dapat dimulai atau dilanjutkan sesuai jadwal. ITS dapat dilanjutkan kembali pada pasien alergi tanpa gejala klinis COVID-19 atau infeksi lain dan tanpa riwayat paparan SARS-CoV-2 atau kontak dengan individu terkonfirmasi COVID-19 dalam 14 hari terakhir. SLIT lebih aman dikerjakan karena dapat diaplikasikan sendiri dirumah, sehingga terhindari dari kontak selama di klinik alergi dan terhindar dari kerumunan.

Rekomendasi ITS pada pasien COVID-19 atau diduga terinfeksi SARS-CoV-2:

- Menunda memulai imunoterapi subkutan (SCIT) atau imunoterapi sublingual (SLIT).
- SCIT dan SLIT harus dihentikan pada pasien bergejala dengan paparan atau kontak dengan individu positif SARS-CoV-2, atau pasien dengan hasil tes positif (RT-PCR).

Tatalaksana rinitis alergi selama pandemi COVID-19 tetap mengacu pada pedoman tatalaksana meliputi pencegahan (avoidance), pengobatan simptomatik dan kontrol penyakit dengan intranasal kortikosteroid, antagonis reseptor leukotriene dan ITS. Pemilihan terapi tetap berdasarkan pertimbangan keuntungan klinis yang didapat pasien harus lebih tinggi dibandingkan resiko yang didapatkan. Sehingga terapi rinitis alergi bersifat individual dan berbeda antara satu pasien dengan lainnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias 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.
2. Mullol J, del Cuvillo A, Lockey RF. Rhinitis Phenotypes. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2020;8(5):1492-503.
3. Bousquet J, Schünemann HJ, Togias A, Bachert C, Erhola M, Hellings PW, et al. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2020;145(1):70-80.e3.
4. Flood L. *Handbook of Otolaryngic Allergy* C B Franzese, C C Damask, S K Wise, M W Ryan Thieme, 2019 ISBN 978 162623 906 7 pp 304. *The Journal of Laryngology & Otology*. 2019;133:1
5. Pagel JF, Forister N, Kwiatkowi C. Adolescent sleep disturbance and school performance: the confounding variable of socioeconomic. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2007;3(1):19-23.

6. Yoo, Y., 2016. Air pollution and childhood allergic disease. *Allergy, Asthma & Respiratory Disease*, 4(4), p.248.
7. Ellis AK, Murrieta-Aguttes M, Furey S, Picard P, Carlsten C. Effect of fexofenadine hydrochloride on allergic rhinitis aggravated by air pollutants. *ERJ Open Res.* 2021;7(2):00806-2020. Published 2021 Apr 6. doi:10.1183/23120541.00806-2020
8. Li, C. H., Sayeau, K., & Ellis, A. K. (2020). Air Pollution and Allergic Rhinitis: Role in Symptom Exacerbation and Strategies for Management. *Journal of asthma and allergy*, 13, 285–292.
9. Rouadi, P., Idriss, S., Naclerio, R., Peden, D., Ansotegui, I., Canonica, G., Gonzalez-Diaz, S., Rosario Filho, N., Ivancevich, J., Hellings, P., MurrietaAguttes, M., Zaitoun, F., Irani, C., Karam, M. and Bousquet, J., 2020. Immunopathological features of air pollution and its impact on inflammatory airway diseases (IAD). *World Allergy Organization Journal*, 13(10), p.100467.
10. Naclerio, Robert et al. "International expert consensus on the management of allergic rhinitis (AR) aggravated by air pollutants: Impact of air pollution on patients with AR: Current knowledge and future strategies." *The World Allergy Organization journal* vol. 13,3 100106. 3 Apr. 2020, doi:10.1016/j.waojou.2020.100106

11. Kawauchi H, Yanai K, Wang DY, Itahashi K, Okubo K. Antihistamines for Allergic Rhinitis Treatment from the Viewpoint of Nonsedative Properties. *Int J Mol Sci.* 2019 Jan 8;20(1):213. doi: 10.3390/ijms20010213. PMID: 30626077; PMCID: PMC6337346.
12. Van Cauwenberge P, Juniper EF. Comparison of the efficacy, safety and quality of life provided by fexofenadine hydrochloride 120 mg, loratadine 10 mg and placebo administered once daily for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2000 Jun;30(6):891-9.
13. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, et al. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19) [Updated 2022 Jan 5]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
14. Pfaar O, Klimek L, Jutel M, Akdis CA, Bousquet J, Breiteneder H, et al. COVID-19 pandemic: Practical considerations on the organization of an allergy clinic — An EAACI / ARIA Position Paper. 2021;(June 2020):648–76.
15. Managing childhood allergies and immunodeficiencies during respiratory virus epidemics–The 2020 COVID-19 pandemic A statement from the EAACIsection.pdf.

16. Cardinale F, Ciprandi G, Barberi S, Bernardini R, Caffarelli C, Calvani M, et al. Consensus statement of the Italian society of pediatric allergy and immunology for the pragmatic management of children and adolescents with allergic or immunological diseases during the COVID- 19 pandemic. 2020;2:1–14.
17. Intranasal corticosteroids in allergic rhinitis in COVID-19 infected patients: An ARIA-EAACI statement. (32):0–3.
18. De Souza Rebouças, J., Esparza, I., Ferrer, M., Sanz, M., Irache, J. and Gamazo, C., 2012. Nanoparticulate Adjuvants and Delivery Systems for Allergen Immunotherapy. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2012, pp.1-13.
19. Pfaar O, Klimek L, Jutel M, Akdis C, Bousquet J, Akdis M, et al. Handling of allergen immunotherapy in the COVID-19 pandemic: An ARIA-EAACI statement. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2020