

T.C.

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ  
KULAK, BURUN ve BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Deneysel Alerjik Rinit Hayvan Modelinde Siklosporin Spreyin Etkinliğinin  
Değerlendirilmesi

Uzmanlık Tezi  
Dr. Erol ŞENTÜRK

Tez Danışmanı  
Yard. Doç. Dr. Yavuz Selim YILDIRIM

İSTANBUL  
Mayıs - 2016

Bu çalışma ve uzmanlık eğitimim süresince bilgi, tecrübe ve anlayışını benden esirgemeyen, iş disiplini ve ahlakını kendisinden öğrendiğim değerli hocam Prof. Dr. Orhan ÖZTURAN'a, eğitimime ve tezime sağladıkları katkılardan dolayı Doç. Dr. Bayram VEYSELLER'e, Doç. Dr. Fadlullah AKSOY'a, Doç. Dr. Ayşenur MERİÇ'e, Doç. Dr. Sabri Baki EREN'e, Doç. Dr. Selahattin TUĞRUL'a, tezimin her aşamasında desteğini esirgemeyen tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Yavuz Selim YILDIRIM'a, Yard. Doç. Dr. Ömer Faruk ÇALIM'a, Op. Dr. Alper YENİĞÜN'e, hayvan laboratuvarında aylarca beraber çalışma yaptığımız Op. Dr. Remzi DOĞAN' a teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum meslektaşlarım Op. Dr. Engin BAŞER'e, Op. Dr. Cemil YÜCEPUR, Op. Dr. İlker KOÇAK, Op. Dr. Nazan DEĞİRMENCİ, Op. Dr. Berke ÖZÜCER, Dr. Hasan HASSOUNA ve Dr. Seda SEZEN'e teşekkür ederim.

Çalışmanın biyokimya aşamasını özveriyle yürüten Prof. Dr. Abdürrahim KOÇYİĞİT ve Öğr. Gör. Eray Metin GÜLER' e, histoloji aşamasında destek veren Prof.Dr. Mukaddes EŞREFOĞLU ve Dr. Şerif AYDIN' a çok teşekkür ederim.

Kulak Burun Boğaz Servis, ameliyathane ve polikliniğinde beraber çalıştığım, yardım ve emeği dokunmuş tüm hemşire, sekreter ve tüm personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bu süreçte hep yanımda olan sevgili eşime, her fırsatta çalışmalarımı sabote etmeye çalışan kızım ve oğluma, yetişmem için hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan değerli anne ve babam başta olmak üzere tüm aileme; sevgili kardeşlerime teşekkür ederim.

Dr. Erol ŞENTÜRK

İstanbul, Mayıs 2016

Deneysel Alerjik Rinit Hayvan Modelinde Siklosporin Nazal  
Spreyin Etkinliğinin Değerlendirilmesi

**Şentürk E, Deneysel Alerjik Rinit Hayvan Modelinde Siklosporin Nazal  
Spreyin Etkinliğinin Değerlendirilmesi, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp  
Fakültesi, Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta  
Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2016.**

**Amaç:** Siklosporin, Thelper hücrelerde kalsinörini inhibe ederek interlökin sentezini inhibe eden immunsupresif bir moleküldür. Bu çalışmanın amacı siklosporinin, ovalbümün ile indüklenmiş sıçan alerjik rinit modelinde antialerjik rolü olup olmadığının gösterilmesidir.

**Çalışma Dizaynı:** Prospektif, kontrollü, randomize hayvan çalışması

**Gereç- Yöntem:** Bu çalışma Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi tarafından sağlanan 54 adet sağlıklı Sprague Dawley türü dişi sıçan üzerinde gerçekleştirildi. Sıçanlara intraperitoneal ovalbümün (OVA) enjeksiyonunu takiben tekrarlayan intranazal OVA uygulamalar ile deneysel alerjik rinit modeli oluşturuldu. Model oluşturulduktan sonra da intranazal ilaç tedavileri yapıldı.

Hayvanlar her grupta 9 sıçan olmak üzere 6 gruba ayrıldı.

- 1. grup negatif kontrol grubu (serum fizyolojik(sf) sensitize + intranazal sf provokasyon)

Bu grup sıçanların sensitizasyonu intraperitoneal sf ile yapıldı ve intranazal sf verildi.

- 2. grup pozitif kontrol grubu (ovalbümün(OVA) sensitize ve provoke + intranazal sf)

Bu grup sıçanların sensitizasyonu ve provokasyonu OVA ile yapıldı, intranazal tedavide sf verildi.

- 3. grup steroid grubu (OVA sensitize ve provoke + intranazal kortikosteroid)

Bu grup sıçanların sensitizasyonu ve provokasyonu OVA ile yapıldı, intranazal tedavide kortikosteroid verildi.

- 4.grup deney grubu 1 (OVA sensitize ve provoke + intranazal siklosporin % 0,05 )

Bu grup sıçanların sensitizasyonu ve provokasyonu OVA ile yapıldı, intranazal tedavide siklosporin % 0,05 verildi.

- 5. grup deney grubu 2 (OVA sensitize ve provoke + intranazal siklosporin %0,1)

Bu grup sıçanların sensitizasyonu ve provokasyonu OVA ile yapıldı, intranazal tedavide siklosporin %0,1 verildi.

- 6. grup deney grubu 3 (OVA sensitize ve provoke + intranazal siklosporin %0,2 )

Bu grup sıçanların sensitizasyonu ve provokasyonu OVA ile yapıldı, intranazal tedavide siklosporin % 0,2 verildi.

İntranazal uygulamalar sonrası bütün sıçanlar sakrifiye edildi. İntrakardiyak kan alındı ve bu kanda hemogram, AST, ALT, BUN, kreatinin ve total bilirubin seviyeleri bakıldı. Sıçanların nazal ve paranazal mukozaları alınarak biyokimyasal ve histolojik incelemeler yapıldı. Biyokimyasal incelemelerde doku düzeyinde tümör nekroz faktör (TNF), interferon (IFN), interlökin (IL)-5, IL-13, ve IL-2, IL-4, IL-17A ve IgE çalışıldı. Histolojik olarak da ışık mikroskopik inceleme ile silya kaybı, goblet hücre artışı, vasküler konjesyon, eozinofil infiltrasyonu derecesi değerlendirilerek skorlandı.

**Bulgular:** Gruplar arasında çalışma sonunda hemogram, AST, ALT, BUN, kreatinin ve total bilirubin seviyeleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı.

Negatif kontrol grubuyla, pozitif kontrol grubu karşılaştırıldığında hem histolojik hem de biyokimyasal parametrelerde pozitif kontrol grubunda değerlerde anlamlı artış izlendi.

Tedavi verilen gruplara bakıldığında, histolojik tüm değerlerde pozitif kontrol grup skor ortalamalarına göre anlamlı azalma saptandı. Siklosporin uygulanan gruplarda kendi içinde karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. Siklosporin uygulanan her üç grup da altın standart tedavi olan nazal kortikosteroid grubu histolojik skor ortalamalarıyla karşılaştırıldığında anlamlı fark gözlenmedi. Siklosporin,

histolojik olarak nazal steroidler kadar etkin bulundu.

Biyokimyasal olarak da pozitif kontrol grubunda (alerjik rinit grubu), tüm biyokimyasal parametrelerde (IFN, IL-13, IL-2, IL-5, IL-4, TNF, IL-17 ve IgE) negatif kontrol grubuna göre anlamlı artış izlendi. Tüm tedavi gruplarında bu değerlerde anlamlı azalma izlendi. Bu azalma, siklosporin 0,05 grubunda, nazal kortikosteroid seviyelerine inmedi fakat diğer iki siklosporin grubunda (0,1 ve 0,2) biyokimyasal parametreler açısından kortikosteroidle anlamlı fark saptanmadı. Hatta bu değerlerin negatif kontrol grubu değerlerine kadar indiği görüldü.

**Sonuç:** Siklosporin nazal damla deneysel alerjik rinit hayvan modelinde sistemik bir etki oluşturmadan güvenle kullanılabilir. Bu damla alerjik rinitte altın standart tedavi kabul edilen nazal kortikosteroid kadar etkilidir. İntranazal tedavilerde alternatif tedavi olarak kullanılabilir. Bunun için klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** alerjik rinit; sıçan; nazal sprey; immunsupresif; siklosporin; kortikosteroid

# Evaluation of the Effectiveness of Cyclosporine in Experimental Allergic Rhinitis Animal Model

**Şentürk E, Evaluation of the Effectiveness of Cyclosporine in Experimental Allergic Rhinitis Animal Model, Bezmialem Vakıf University Medical Faculty Department of Otorhinolaryngology, Thesis for specialty in Medicine, Istanbul, 2016.**

**Objective:** Cyclosporine is an immunosuppressive molecule which inhibits synthesis of interleukin by inhibition of calcineurin in T helper cells. The objective of this study is to demonstrate whether cyclosporine has an antiallergic role in allergic rhinitis model induced in rats with ovalbumin.

**Study Design:** Prospective, Randomized Controlled Animal Trial

**Material & Methods:** This study was conducted on 54 Sprague Dawley female rats supplied from Bezmialem Vakıf University Medical Faculty, Experimental Application and Research Center. The experimental allergic rhinitis model was created with repeated administration of intranasal OVA following intraperitoneal injection of ovalbumin (OVA) in rats. After inducing the model, rats were treated with intranasal medication.

Animals were divided into 6 groups with 9 rats in each as follows:

- Group 1: negative control group (physiological saline solution (pss) sensitized + intranasal sf provoked).

This group of rats was sensitized with intraperitoneal pss and administered intranasal pss.

- Group 2: positive control group (ovalbumin (OVA) sensitized and provoked + intranasal pss )

This group of rats was sensitized and provoked with OVA and treated with pss.

- Group 3: steroids group (OVA sensitized and provoked + intranasal corticosteroids )

This group of rats was sensitized and provoked with OVA and treated with intranasal corticosteroids.

- Group 4: experimental group 1 (OVA sensitized and provoked + intranasal cyclosporine 0.05%)

This group of rats was sensitized and provoked with OVA and treated with intranasal cyclosporine 0.05%.

- Group 5: experimental group 2 (OVA sensitized and provoked + intranasal cyclosporine 0.10%)

This group of rats was sensitized and provoked with OVA and treated with intranasal cyclosporine 0.10%.

- Group 6: experimental group 3 (OVA sensitized and provoked + intranasal cyclosporine 0.20%)

This group of rats was sensitized and provoked with OVA and treated with intranasal cyclosporine 0.20%.

Following intranasal applications, all rats were sacrificed. Intracardiac blood samples were collected to study hemogram, AST, ALT, BUN, creatinine and total bilirubin levels. Nasal and paranasal mucosae of the rats were removed, biochemical and histological examinations were performed. In the biochemical examination; tumor necrosis factor (TNF), interferon (IFN), interleukin (IL)-5, IL-13, and IL-2, IL-4, IL-17A and IgE were studied at tissue level. In histopathological analyses; loss of cilia, increase in goblet cells, vascular congestion, eosinophil infiltration and its degree were evaluated under light microscopy and scored.

**Results:** No significant differences were found between the groups in terms of hemogram, AST, ALT, BUN, creatinine and total bilirubin levels.

When the negative control group was compared with the positive control group, both histological and biochemical parameters were found to be significantly increased in the positive control group.

Evaluating the groups that were treated, a significant decrease was observed in all histological values compared to the mean scores of the positive control group. No significant difference was found in inter-group comparisons of the groups administered cyclosporine. No significant difference was found in the mean histological scores between each three groups administered cyclosporine and nasal corticosteroids group which is the gold standard treatment method. Cyclosporine was

histologically found to be as effective as nasal steroids.

All biochemical parameters studied (IFN, IL-13, IL-2, IL-5, IL-4, TNF, IL-17 and IgE) were significantly increased in the positive control group compared to the negative control group, while these parameters were decreased in all treatment groups. This decrease did not fall to the levels of nasal corticosteroids in cyclosporine 0.05 group, but no significant difference was found between the other two cyclosporine groups (0.10 and 0.20) and corticosteroids in terms of biochemical parameters. Even these values dropped down to the levels of negative control group.

**Conclusion:** Cyclosporine nasal drop can be safely used in allergic rhinitis animal model without producing any systemic effect. This drop is as effective as corticosteroids that are recognized as the gold standard treatment. It can be used as an alternative treatment option in intranasal treatment. Further clinical trials are needed to confirm these results.

**Key words:** allergic rhinitis; rat; nasal spray; immunosuppressive; siklosporin; corticosteroids

## İÇİNDEKİLER

<b>Kapak Sayfası</b>	I
<b>Önsöz</b>	II
<b>Türkçe Özet</b>	III-V
<b>İngilizce Özet</b>	VI-VIII
<b>İçindekiler</b>	IX-X
<b>Kısaltmalar dizini</b>	XI
<b>Resimler dizini</b>	XII
<b>Tablolar dizini</b>	XIII
<b>Şekiller dizini</b>	XIV
<b>Ekler dizini</b>	XV
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	2
<b>2.1 Rinit sınıflandırması</b>	2
<b>2.2 Alerjik Rinit</b>	5
<b>2.2.1 Epidemiyoloji</b>	6
<b>2.2.2 Etiyoloji</b>	7
<b>2.2.3 Patofizyoloji</b>	9
<b>2.2.4 Alerjik Rinitte Klinik Bulgular ve Tanı yöntemleri</b>	22
<b>2.2.5 Alerjik Rinite Eşlik Eden Hastalıklar Ve Komplikasyonlar</b>	31
<b>2.2.5 Alerjik Rinite Tedavi</b>	34
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	53
<b>3.1. Ovalbumin ile sensitizasyon</b>	55
<b>3.2. Ovalbumin ile provakasyon testi</b>	55
<b>3.3. İlaç Tedavisi</b>	55
<b>3.4. Histolojik İnceleme</b>	57
<b>3.5. Biyokimyasal İnceleme</b>	58
<b>3.6. İstatistiksel Analizler</b>	60
<b>4. BULGULAR</b>	61
<b>4.1. Deneysel Alerjik Rinit Modeli</b>	61
<b>4.2. Histolojik Değerlendirme</b>	61

<b>4.3. Biyokimyasal Değerlendirme</b>	64
<b>5.TARTIşMA</b>	69
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	75
<b>7. KAYNAKLAR</b>	76
<b>8. EKLER</b>	92



## KISALTMALAR DİZİNİ

<b>Tanım</b>	<b>Kısaltma</b>
T helper	Th
Anjiotensin konverting enzim	ACE
Nonalerjik Rinit	NARES
Vasküler hücre adhezyon molekülü	VCAM
Majör bazik protein	MBP
Eozinofilik katyonik protein	ECP
Eozinofil kökenli nörotoksin	EDN
Eozinofilik protein X	EPX
Eozinofil peroksidaz	EPO
Radioallergosorbent test	RAST
İnterlokün	IL
İmmunglobulin E	IgE
Sisteinil Lökotrienler	Cys LT1
Transforming Growth Faktör	TGF

## RESİMLER DİZİNİ

<b>Resim 3.1.</b> Anestezi düzeneği	56
<b>Resim 3.2.</b> İntranazal ilaç uygulaması	57
<b>Resim 3.3</b> Biyokimyasal ve histolojik çalışma için alınan septum ve lateral duvar	59
<b>Resim 3.3</b> Biyokimya kitlerinden bir örnek	59

## TABLÖLAR DİZİNİ

<b>Tablo 2.1.</b> Rinit sınıflaması (ARİA)	2
<b>Tablo 2.2</b> Alerjik rinit sınıflandırması	6
<b>Tablo 2.3</b> Alerjik Rinitte Ayırıcı Tanı	25
<b>Tablo 2.4</b> Deri testlerinin değeriendirilmesi	31

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 2.1</b> Alerjik Rinit İmmunopatogenezi	13
<b>Şekil 2.2</b> Alerjik Rinitte Mediatörler	21
<b>Şekil 2.3</b> ARIA Kılavuzu: Alerjik Rinit Tedavisi İçin Öneriler	37
<b>Şekil 2.4</b> Alerjik Rinit Tedavisinde Kullanılan İlaçların Yakınmalara Etkisi	41
<b>Şekil 2.5</b> Antihistaminiklerin Etkileri	42
<b>Şekil 4.1</b> Histolojik Skorlar Ortalamaları	63
<b>Şekil 4.2.a</b> Biyokimyasal Değer Ortalamaları	67
<b>Şekil 4.2.b</b> Biyokimyasal Değer Ortalamaları	68

## EKLER DİZİNİ

<b>Ek 1.</b> Etik Kurul Raporu	92
--------------------------------	----



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Rinit, alerjik veya non-alerjik etkenlerle ortaya çıkabilen nazal mukozanın inflamatuvar hastalığıdır.

Alerjik rinit, allerjene karşı nazal mukozanın IgE aracılı spesifik alerjik reaksiyonudur. Patogenezinde, alerjen spesifik T helper 1 (Th1) ve T helper 2 (Th2) hücreleri arasındaki dengesizlik sonucu inflamatuvar hücreler ve sitokinler arasındaki etkileşimin bozulması temel rol oynar. Alerjik rinit, prevalansı en yüksek kronik hastalıklardan biridir; toplumun % 10-25'ini etkilediği bildirilmektedir. Tedavisinde topikal ve oral antihistaminikler, topikal ve oral kortikosteroidler, topikal ve oral dekonjestanlar, mast hücre stabilizatörleri, mukolitikler, antikolinergik ajanlar ve serum fizyolojik spreylere yaygın olarak kullanılmaktadır.

Patofizyoloji düşünüldüğünde immunsupresif ilaçların da tedavide kullanılabileceği akla gelir. Siklosporin, Th hücrelerde kalsinörünü inhibe ederek interlökin sentezini inhibe eden immunsupresif bir moleküldür. Bu güne kadar organ transplantasyonu reddinde sistemik kullanılmıştır. Pek çok göz hastalığında ise halen lokal olarak kullanılmaktadır.<sup>1</sup> Alerjik konjonktivit, atopik dermatit, astım gibi patogenezinde alerjik reaksiyonlar olan hastalıklarda güvenli kullanımını gösteren çalışmalar vardır.<sup>2</sup> Benzer mekanizmalarla oluşan alerjik rinitte ise kullanımına dair çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı da siklosporinin, ovalbümin ile indüklenmiş sıçan alerjik rinit modelinde antialerjik rolü olup olmadığının gösterilmesidir.

## 2. GENEL BİLGİLER

Rinit, alerjik veya non-alerjik nedenlerle ortaya çıkan, en az bir saat süren burunda akıntı, tıkanıklık, kaşıntı ve hapşırık semptomlarının en az ikisinin olduğu ve en az iki gün sürdüğü nazal mukozanın inflamatuvar hastalığıdır.

### 2.1 Rinit sınıflandırması

Rinite neden olabilecek pek çok neden vardır. Günümüzde kabul edilen sınıflama ARIA sınıflandırmasıdır.<sup>3</sup>

1. Enfeksiyöz <ul style="list-style-type: none"><li>• Viral</li><li>• Bakteriyel</li><li>• Diğer enfeksiyöz ajanlar</li></ul>	4. İlaçlar bağlı <ul style="list-style-type: none"><li>• Aspirin ve NSAİİ*</li><li>• Diğer ilaçlar</li></ul>
2. Alerjik <ul style="list-style-type: none"><li>• İntermittan</li><li>• Persistan</li></ul>	5. Hormonal
3. Mesleksel <ul style="list-style-type: none"><li>• İntermittan</li><li>• Persistan</li></ul>	6. Diğer nedenler <ul style="list-style-type: none"><li>• Besinler</li><li>• İrritan maddeler</li><li>• Emosyonel</li><li>• Atrofik</li><li>• NARES**</li></ul>
	7. İdiyopatik

#### 2.1.1 Enfeksiyöz Rinit

Viral ya da bakteriyel olabilir. Viral olarak en sık etkenler Rhinovirüs,

İnfluenza ve Parainfluenza virüsleridir. Viral enfeksiyonları bakteriyel enfeksiyonlar takip edebilir. Bakteriyel en sık etkenler ise *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Moraxella catarrhalis* ve daha az sıklıkla *Staphylococcus aureus*'tur. Bunların yanında Aspergillus, Alternaria gibi mantarlar da kronik enfeksiyöz rinite neden olabilmektedir. <sup>4</sup>

### **2.1.2 Alerjik Rinit**

Allerjenle temas sonrası ortaya çıkan tip 1 alerjik reaksiyondur. Daha ileriki bölümde ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

### **2.1.3. Mesleksel Rinit**

İş yeri ortamında semptomların ortaya çıktığı durumlarda akla gelmelidir. İn hale edilen kimyasallar, iritanlar, asid anhidridler, platin tuzları, vernik, tiner gibi kimyasallar nonalerjik rinite neden olurken, hayvansal kaynaklar, bitkisel kaynaklar, lateks, ilaçlar, besin katkı maddeleri alerjik rinite neden olabilir. <sup>5</sup>

### **2.1.4 İlaçlara Bağlı Rinit**

Rinit semptomlarına neden olabilecek çok sayıda ilaç vardır. Özellikle aspirin ve diğer nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar bunların başında gelmektedir. Aspirin duyarlılığı olan hastalarda rinit semptomlarına sıklıkla eozinofili, nazal polipozis, sinüzit ve astım eşlik eder. Rezerpin, guanethidine, phentolamin, metildopa, anjiotensin konverting enzim (ACE) inhibitörleri, beta adrenoreseptör antagonistleri, alfa bloker içeren göz damlaları, klorpromazine, oral kontraseptifler gibi bazı ilaçlar rinite yol açabilirler. Sürekli nazal vazokonstriktör alfa agonist kullanımına bağlı oluşan rinit, rinitis medikamentoza olarak isimlendirilir. Kokain kullanımı da hapşırma, burun akıntısı ve septum perforasyonuna neden olabilir. <sup>6</sup>

### **2.1.5 Hormonal Değişikliklere Bağlı Rinit**

Menstrüel siklus, puberte, gebeliğe bağlı hormonal değişiklikler, hipotiroidizm, akromegali gibi endokrin hastalıklar rinit semptomlarına neden olabilir. Yaşlı erkeklerde testesteron düzeyindeki azalmaya bağlı rinore ortaya çıkabilir. <sup>7</sup>

### 2.1.6 Besinlere Bağlı Rinit

Bazı besin maddeleri ve alkol rinit semptomlarına neden olabilir. Kırmızı biber içindeki kapsaisine bağlı olarak, bazı besinler içindeki katkı maddeleri ile rinit semptomlarına yol açabilirler.<sup>7</sup>

### 2.1.7 Nonalerjik Rinit (NARES)

Rinit semptomları ile birlikte nazal sürüntüde belirgin eozinofil hakimiyeti olan, ancak alerji testi negatifliği ile karakterize olan inflamatuvar bir hastalıktır. Nonalerjik rinitlerin % 15-33 'ünü oluşturmaktadır. NARES tek başına veya nazal polip, IgE'ye bağlı olmayan astım veya aspirin duyarlılığı ile birliktelik gösterir. NARES semptomları vazomotor rinitten veya alerjik rinitten daha şiddetli olma eğilimindedir. Anosmi, tüm rinitler içinde en sık NARES'e eşlik eder. Nazal topikal steroid tedavisine oldukça iyi yanıt verirler.<sup>8</sup>

### 2.1.8 Emosyonel Faktörlerle İlişkili Rinit

Stres ve seksüel uyarılar otonom sinir sistemi uyarısı ile rinit semptomlarına neden olabilir.

### 2.1.9 Atrofik Rinit

Primer atrofik rinit nazal mukoza ve kemik yapısında progresif atrofi ile karakterizedir. Burun pasajı normalden çok genişlemiştir. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte *Klebsiella ozaenae* sorumlu tutulmaktadır. Burun tıkanıklığı, kabuklanma, anosmi ve burunda kötü koku başlıca bulgulardır.<sup>5</sup>

### 2.1.10 Gastroözefageal Reflü

Özellikle çocuklarda reflü rinit semptomlarına yol açabilir.<sup>5</sup>

### 2.1.11 İdiopatik Rinit (Vazomotor Rinit):

Vazomotor rinit, genelde etyolojik nedenlerin ortaya konulmadığı veya diğer non-alerjik rinit tiplerinin ekarte edildiği durumlarda düşünülür. Bu nedenle 'nonalerjik, noninfeksiyöz, eozinofilsiz rinit' veya 'idiyopatik rinit' ismi daha uygun düşmektedir. Vazomotor rinit tanısı için alerji deri testi negatif olmalı, serum IgE

seviyeleri normal düzeyde saptanmalı ve nazal sitolojide eozinofili olmamalıdır. Orta yaş sonrası görülen rinitlerin çoğunluğunu vazomotor rinitler oluşturmaktadır.<sup>8</sup>

### **2.1.12 Diğer Nedenler**

Fiziksel, kimyasal etkenler ve bazı iritan ajanlar nazal mukozası duyarlı kişilerde rinit semptomlarının oluşmasına yol açabilirler.

## **2.2 Alerjik Rinit**

Alerjik rinit, alerjen ile temas sonrasında nazal mukoza membranlarında oluşan inflamasyon nedeni ile meydana gelen, burunda tıkanıklık, akıntı, kaşıntı, hapşırık, göz ve boğazda kaşıntı gibi yakınmalarla seyreden IgE bağımlı tip 1 alerjik reaksiyondur.

Alerjik rinit yaklaşık %80 oranında mevsimsel özelliktedir ve bu şekli mevsimsel alerjik rinit olarak tanımlanır. Hastaların %20'sinde ise alerjik rinit yıl boyu görülür ve perennial alerjik rinit olarak adlandırılır. Mevsimsel alerjik rinitte karşılaşılan en sık etkenler ot ve ağaç polenleridir. Polenler nisan-eylül ayları arasında etkendirler.<sup>9</sup> Perennial alerjik rinit ise ev tozu akarları, hayvan kaynaklı proteinler, hamam böceği, ev içi mantar sporları ve evcil hayvanlara bağlı olarak gelişmektedir.<sup>4</sup>

Alerjik Rinit ve Astım Üzerine Etkisi (ARIA) birliği alerjik rinite yeni bir sınıflama getirmiştir. Bu yeni sınıflama semptomların sürekliliğine göre intermittant ve persistan; şiddetine göre hafif, orta ve ağır olarak yapılmıştır. Bu sınıflamada intermittan hastalarda yakınmaların haftada 4 günden az veya yılda 4 haftadan kısa sürdüğü; persistan hastalarda ise yakınmaların hem haftada 4 günden daha fazla hem de yılda 4 haftadan uzun sürdüğü kabul edilmektedir.<sup>3</sup>

Tablo 2.2 Alerjik rinit sınıflandırması. <sup>3</sup>

<p>İntermittan</p> <p>Semptomların süresi</p> <ul style="list-style-type: none"><li>· Haftada 4 günden az ya da</li><li>· 4 haftadan kısa</li></ul>	<p>Persistan</p> <p>Semptomların süresi</p> <ul style="list-style-type: none"><li>· Haftada 4 günden fazla ya da</li><li>· 4 haftadan uzun</li></ul>
<p>Hafif</p> <ul style="list-style-type: none"><li>· Normal uyku</li><li>· Normal günlük aktivite/spor</li><li>· Normal iş ve okul hayatı</li><li>· Ağır semptom yok</li></ul>	<p>Orta-Ağır (Bir yada daha fazlası)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>· Uyku bozukluğu</li><li>· Günlük iş, spor ve eğlence aktivitelerinin kısıtlanması</li><li>· İş ve okul hayatında sorunlar</li><li>· Ağır semptomlar</li></ul>

### 2.2.1 Epidemiyoloji

Alerjik rinit, atopik hastalıkların en sık görülen şeklidir. Alerjik rinit tüm dünyada oldukça yaygın bir hastalıktır, toplumun %10 ile %25'ini etkilediği bildirilmektedir. Alerjik rinit tipik olarak 40 yaşından önce başlar ve ortalama başlangıç yaşı 12-15 arasındadır. Çalışmalar çocukların %10'unun, adolesan çağındakilerin ise %20-30'unun alerjik rinitli olduklarını göstermiştir. Gelişmekte olan ülkelerde gelişmiş ülkelere göre alerjik hastalık prevalansı daha düşük

bulunmuştur. Ülkemizde alerjik rinit ile ilgili epidemiyolojik veriler çok ayrıntılı değildir. Yapılan çalışmalarda alerjik rinit prevalansı %9 ile % 20 arasında değişmektedir. Bu farklılığın nedenleri olarak bölgesel farklılıklar ve tanıda kullanılan yöntemler (anket formu, alerji testi, doktor tarafından sorgulanma) sayılabilir. <sup>10</sup>

## 2.2.2 Etiyoloji

Genetik yatkınlık, allerjen maruziyeti ve yardımcı faktörler alerjik rinit gelişiminde temel rol oynar. En önemli risk faktörü ailede alerjik hastalık öyküsü olmasıdır. <sup>11</sup> Tek alerjik ebeveynin çocuğunu alerjik rinit riski % 30 iken, her iki ebeveyn alerjik olduğunda bu oran % 50'ye çıkmaktadır. Ek gıdalara erken başlanması, sosyoekonomik düzeyin yüksek olması, erken allerjen maruziyeti, altı yaş öncesinde IgE düzeyinin yüksek olması, annenin gebelikte ve sonrasında sigara kullanmasının riski artırdığı gösterilmiştir. <sup>12</sup>

Erken çocukluk döneminde alerjik hastalık belirtilerinin sıralı gelişmesi atopik yürüyüş olarak adlandırılır. Yaşamın ilk yılında atopik dermatit ve diğer deri alerjileri ortaya çıkmaktadır. Bundan sonra atopik dermatit sıklıkla ilk birkaç yıl içerisinde gerilerken, bronşlar alerjik uyarılara karşı hedef organ olmakta ve astım bronşiyale ortaya çıkmaktadır. Astımın sıklığı da 6-8 yaşlar arasında azalma gösterirken, bu yaşlardan itibaren alerjik rinit prevalansı artmaktadır. <sup>13</sup>

Çevresel allerjenler çeşitli hayvan, böcek, bitki ve mantar protein ve glikoproteinlerinden oluşurlar. Atopik allerjenlerden 5µ'dan küçük olanları distal uç bronşiollelere kadar ulaşabilir. Atmosferik inhalan allerjenlerin etki gösterebilmesi için iki özelliğe sahip olması gereklidir. Birincisi spesifik antijen taşımalı, ikincisi mukozayı geçebilmelidir. Az sayıda hastada duyarlanmaya yol açanlar minör allerjenler olarak isimlendirilirler. Hastaların yarısından fazlasında duyarlanmaya neden olan allerjenler ise majör allerjenler olarak adlandırılırlar. Alerjenin immün duyarlanmaya neden olan, özel bir aminoasit dizilimi gösteren bölgesi 'epitop' veya antijenik determinant olarak adlandırılır.

### 2.2.2.1 Alerji Etiyolojisinde Rol Oynayan Ajanlar

**Ev tozu ve akarları:** Ev tozu akarları alerjik rinite en sık neden olan allerjenlerdir. "Sürekli" alerjik rinitli hastaların çoğu ev tozu akarlarına karşı

duyarlıdır. Ev tozu bir karışım olup içinde polen, mantar sporları, gıda artıkları, bilhassa tüy ve deri döküntüleri ve akar dışkıları mevcuttur. En sık rastlanılan akarlar *Dermatophagoides pteronyssinus* ve *D. farinea*, *Dermatophagoides microceras*, *Euroglyphus maynei*'dir. Akarlar yastık, yatak, yorgan, halı ve döşemeliklerde bol miktarda bulunan insan deri döküntüleri ile beslenirler.

Ev tozu akarları özellikle sıcak (20° üzeri) ve nemli ortamlarda (%80 nem oranı) çoğalırlar. Nem oranı %50'nin altına düştüğünde akarlar kurur ve ölürlür. Her ne kadar evde bütün yıl boyunca bulunsalar da, genellikle 2 pik dönemleri vardır; Eylül/ Ekim ve Nisan/Mayıs, bu nedenle akar alerjisi olan hastalar yıl boyunca semptomatik olsalar da, özellikle bu pik dönemlerinde şikayetleri şiddetlenir.<sup>14</sup>

Akar alerjenleri havada asılı olmayıp sıklıkla yerdeki toza çökmüş durumda beklerler. Sadece tozda tahribat yapıldığında partiküller havaya karışır. Bu nedenle, kişinin maruz kaldığı inhalan akar miktarını hava örneklerinde ölçmeye yönelik girişimlerde sonuçlar güvenilir ve tekrarlanabilir değildir. Yerleşik tozdaki gram toz başına veya birim alan başına düşen alerjen miktarının tanımlanması maruziyeti daha doğru yansıtmaktadır.<sup>15</sup>

**Polenler:** Polen, tohumlu bitkinin erkek üreme organının bir parçasıdır. Boyutları bitkiye göre değişmekle birlikte 2µ ile 250µ arasındadır. Polenler sıklıkla burun deliklerinde ve özellikle de gözlerde birikir. Dolayısıyla polenlere alerjik olan hastalarda rinit ve konjunktivit daha fazla görülmektedir. Çimen (grass), ağaç ve yabani ot (weed) polenleri başlıca sorumlu alerjenlerdir. Bitkiler polenlerini mevsimlere bağlı olarak havaya salarlar.

**Mantarlar :** Ev içinde özellikle sıcak ve nem oranı yüksek yerlerde *Penicillium* ve *Aspergillus*, ev dışında ise *Alternaria* ve *Cladosporium* türleri alerjen olarak rol oynamaktadırlar. Mantar alerjisi olan hastaların semptomları ilkbahardan sonbahar sonuna kadar sürebilir.

**Hayvansal alerjenler:** Bazı hayvanların tüy ve sekresyonları şiddetli alerjik reaksiyonlara yol açabilecek kuvvetli alerjenler taşır. Kedinin majör alerjeni olan Fel d1 kedinin başlıca derisindeki sebace bezlerde, az oranda da idrarında ve tükürüğünde bulunur. Köpek alerjenleri ise başlıca köpeğin tüyünde ve tükürüğünde bulunur. Majör alerjeni Can fl'dir.<sup>16</sup>

**Böcekler:** Özellikle sosyoekonomik düzeyi düşük olan topluluklarda önemli bir ev içi alerjenidir. Böcek artıkları IgE yanıtı oluşturarak solunum alerjisine neden olurlar.

**Mesleki Alerjenler** Lateks alerjisi özellikle lateks eldiven ve kateter gibi materyallerin sık kullanımı nedeniyle sağlık personelinde sık görülmektedir. Ayrıca izosiyanat, aldehit, ilaç bileşimleri ve petro- kimyasal ürünler gibi düşük molekül ağırlıklı bileşimler de burun mukozasında irritasyon yaparak rinite yol açabilirler. Burada immünolojik olmayan yollarla rinit oluşmaktadır.

**İlaçlar** Aspirin ve diğer non-steroid antiinflamatuvarlar sıklıkla rinit ve astıma neden olurlar. Yapılan bir çalışmada aspirin intoleransı alerjik rinitli hastalarda olmayanlara göre daha fazla oranda saptanmıştır.

**Besin ve Besin Katkı Maddeleri:** İmmünolojik bir cevap yolu ile besinlere karşı oluşan reaksiyonlara “besin-aşırı duyarlık reaksiyonu” veya “besin alerjisi” denmektedir. “Besin intoleransı” ise, besin maddesinin farmakolojik, toksik veya metabolik etkilerinden kaynaklanan nonimmünolojik reaksiyonlara verilen isimdir. Bebeklerde besin alerjisine neden olan besin sütür ve yaygın olarak tüketildiği ülkelerde süte ek olarak soyadır. Erişkinlerde genel besin alerjisinin en sık nedenleri yer fıstığı, fındık, kabuklu deniz ürünleri, balık ve yumurtadır. Besin alerjenleri genelde proteinler veya glikoproteinlerdir. Besinlerle oluşan erken alerjik reaksiyon, besin maddesine spesifik olarak geliştirilen IgE'nin, doku mast hücreleri ve bazofillerinin yüzeyinde yer alan yüksek affiniteli IgE reseptörlerine bağlanması ile ortaya çıkar.

### 2.2.3 Patofizyoloji

Alerjik rinit mukozal inflamasyon ile karakterizedir. Mukozal inflamasyonun oluşması için 4 ana basamak gerekmektedir;

- 1) Antijen sunumu.
- 2) T hücre farklılaşması.
- 3) IgE sentezi.
- 4) Mast hücre degradasyonu

#### Antijen Sunumu

Burun mukozasına ulaşan allerjenler, antijen sunan hücreler (deride Langerhans hücreleri, mukozada dendritik hücreler) tarafından fagosite edilerek lizozomal enzimlerle 4-7 aminoasit uzunluğundaki peptidlere parçalanır. Antijen

sunan hücreler içinde hazırlanmış peptitler, klass II MHC moleküllerine bağlanır ve ilk önce hücre yüzeyine daha sonra tonsil dokusuna ve bölgesel lenf nodlarına taşınırlar. Burada antijen sunan hücreler tarafından farklılaşmamış yardımcı T (Th0) hücrelerine antijen sunumu gerçekleşir. <sup>17</sup>

### **T Hücre Farklılaşması**

Antijenin CD4 (+) T hücre yüzeyindeki antijen reseptörüne bağlanması ile proliferasyon ve diferansiyasyon için gerekli olan ilk sinyal başlar. Naive T hücrelerin aktivasyonu için gerekli olan ikinci sinyal, hem T hem de dendritik hücre yüzeyinde bulunan ve kostimülör olarak adlandırılan moleküller (CD28/ CD86, intersellüler adezyon molekülü ICAM-1, lenfosit fonksiyonu ile ilişkili antijen (LFA)-1, CD40L/ CD40) tarafından sağlanır.

Doğal T hücrelerinin farklı efektör hücrelere dönüşmesinde dendritik hücreler önemli bir etkiye sahiptir. Dendritik hücre 1'den salgılanan IL-12, Th hücrenin Th1 yönünde farklılaşmasına neden olurken, IL-4 ise dendritik hücre 2 gelişimini uyarır. T hücrelerin Th1 ve Th2 yönünde farklılaşmasında dendritik hücre tipinin yanı sıra antijenin tipi, miktarı ve ortamda bulunan sitokinler ile transkripsiyon faktörleri rol oynar. Antijen sunumunun yapıldığı ortamda IL-12, IL-18 ve IFN- $\gamma$ 'nın miktarı fazla ise Th0 hücreleri Th1 yönünde farklılaşır. Th1 hücreleri IL-2, IFN- $\gamma$ , IL-3, GM-CSF gibi sitokinler salgılar, gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonunun gelişmesine neden olur. Th1 farklılaşması ile hücreler IFN- $\gamma$  üretir. IFN- $\gamma$  yardımıyla Th2 farklılaşması ve IgE yapımını inhibe olur. Sonuç olarak eğer karşılaşılan antijen bir mikroorganizma ise ve bu farklılaşma Th1 yönünde olursa ortaya çıkan immün yanıt hücrel immünite ve geç tip hipersensitivite yönünde olur. Antijenin sunulduğu ortamda IL-12 yoksa IL-4 ve IL-13 fazla ise Th0 lenfositler Th2 yönünde farklılaşır. Ortamda bulunan IL-4, Th2 tipi T lenfosit farklılaşmasının yanı sıra B lenfositlerden IgE sentezi, vasküler hücre adhezyon molekülü (VCAM-1) ekspresyonunun artışı, IgE'nin FC $\epsilon$  reseptör ve çeşitli sitokin, kemokin reseptörlerinin düzeyini de kontrol eder. <sup>18</sup>

### **IgE Sentezi**

Th2 hücrelerinden sentezlenen IL-4 ve IL-13 dolaşımdaki B lenfositlerinin olgunlaşarak plazma hücrelerine dönüşmesini sağlar. Plazma hücreleri de antijene

spesifik IgE salgılar. T hücre yüzeyindeki CD3 ve T hücre reseptöründen oluşan kompleksin MHC II ile bağlanmasından sonra T hücre yüzeyinde CD 40 ligandı ortaya çıkar. Bu Ligandın B hücre yüzeyindeki CD 40'a bağlanması da IgE sentezi için ikinci sinyali oluşturur. Böylece alerjik inflamasyonun ilk basamağında spesifik IgE'nin sentezlenmesi ile duyarlanma gerçekleşmiş olur. <sup>18</sup>

### **Mast Hücre Aktivasyonu, Erken ve Geç Alerjik Reaksiyon**

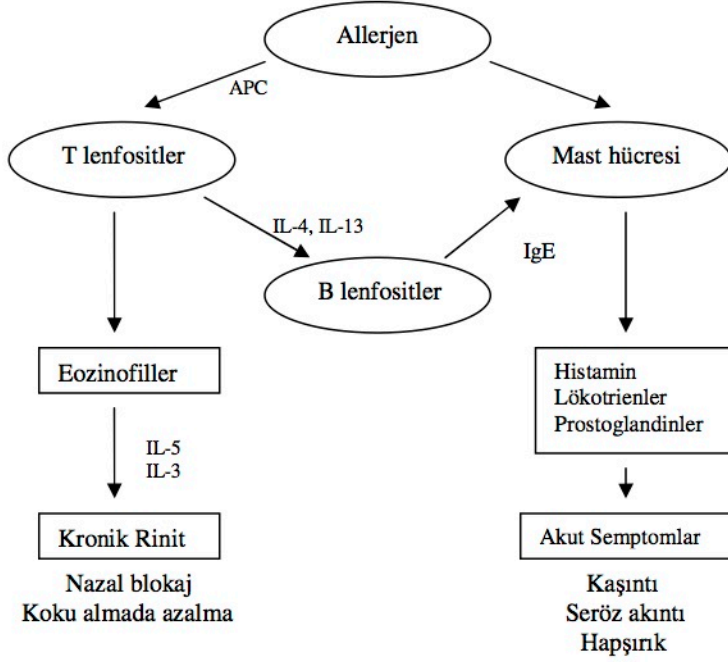
Duyarlanma süreci sonunda oluşan spesifik IgE'ler mast hücrelerinin ve bazofillerin yüzeyinde bulunan yüksek afiniteli IgE (FcεRI) reseptörlerine bağlanır. <sup>18</sup> Spesifik allerjen ile tekrar karşılaşılması ve allerjenin aynı anda iki farklı IgE'ye bağlanması molekülleri arasında çapraz bağların oluşmasına ve çeşitli sinyal yollarının aktivasyonuna neden olur. Mast hücre aktivasyonu sonucunda hücrede hazır bulunan ve yeni sentezlenen mediatörler degranülasyonla salgılanır. <sup>19</sup> Başta histamin olmak üzere sisteinil lökotrienler ( LT C4, D4, E4) ve prostaglandinler (PGD2) alerjik inflamasyonun ilk birkaç dakikasında oluşan ve bir-üç saat sürebilen erken faz yanıtı yol açar. <sup>20</sup> Bu reaksiyon deri alerjisi olan kişilerde ödem ve kızarıklık, alerjik rinitli kişilerde burun akıntısı, hapsirik ve kaşıntı, astımda ise hışıltı ve nefes darlığı bulgularına neden olur. Bu fazda histamin en önemli etkiye sahiptir ve antihistaminikler erken faz semptomlarını % 50-60 azaltırlar. <sup>21</sup>

Erken faz yanıtın ortaya çıkmasından 4-6 saat sonra hedef dokuda eozinofil ve bazofiller başta olmak üzere, nötrofilleri de içeren inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile karakterize geç alerjik yanıt ortaya çıkar. <sup>17</sup> Geç faz yanıtında IL-3, IL-5, GM-CSF eozinofillerin endotele bağlanmasını artırırken eotaksin, IL-5 ve RANTES eozinofil kemotaksisini sağlar. Geç dönem semptomları gelişen kişilerden alınan nazal lavaj örneklerinde eosinofil ve nötrofil sayıları oldukça yüksek bulunmuştur. <sup>22</sup> Geç faz yanıtın da en önemli hücreler eozinofillerdir. Eozinofillerin dokuda arttığı en önemli göstergesi eozinofilik katyonik proteinin (ECP) dokuda artışıdır. <sup>17</sup> Aktive eozinofiller, eozinofil proliferasyonunu, migrasyonu ve adhezyonunu stimüle eden diğer mediatörleri salgırlar. <sup>23</sup> Ayrıca aktive eozinofillerden salgılanan eozinofil katyonik protein, majör bazik protein (MBP), eozinofil kaynaklı nörotoksin (EDN), eozinofilik peroksidaz (EPO), CysLT'ler, sitokinler, matriks metalloproteinazları ve

reaktif oksijen metabolitleri hedef dokuda hasara neden olurlar.<sup>24</sup> Nazal lavaj örneklerindeki ECP seviyelerinin 24 saat sonraki semptomlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>25</sup> Bu süreç deri alerjisinde ödem ve kabarıklık, alerjik rinitte burun tıkanıklığı, astımda ise hışıltının devam etmesi veya yeniden ortaya çıkışı ile karakterizedir.

Son dönemlerde nöronal inflamasyonun alerjik rinit patofizyolojisinde önemli bir faktör olduğu öne sürülmektedir. Alerjik inflamasyonda ortaya çıkan histamin duyu sinirleri üzerindeki H1-R reseptörlerine bağlanarak, P maddesi, Nörokinin A (NKA), Nörokinin B (NKB), Gastrin salıcı peptid (GRP), Kalsitonin geni ilişkili peptid (CGRP) gibi bazı nöropeptidlerin salınımına yol açmaktadır. Ortaya çıkan taşıkininler sırasıyla NK-1, NK-2, NK-3 özgül reseptörlerine bağlanarak vazodilatasyon, vasküler geçirgenlikte artma, mukus sekresyonu, seröz hücre ekzositozu, mast hücre degranülasyonu, sitokin sentezi, fibroblast ve düz kas hücre proliferasyonu ve lökosit kemotaksisi gibi etkilere neden olmaktadır.<sup>26</sup>

Şekil 2.1 Alerjik rinit immunopatogenezi



### Priming Etki

Allergen uyarısının sürekli olduğu polen mevsiminde oluşan sürekli allerjen uyarısı ile mast hücrelerinin sayısı, yüzeydeki IgE resptörleri ve IgE düzeyleri, dolayısıyla da histamin üretimi ve salgılamasında artış olur. Oluşan tüm bu değişiklikler “priming” olarak adlandırılır. Priming sonrasında allerjenle tekrarlayan karşılaşmalar sırasında, mast hücrelerinin degranülasyonu ve sonuçta alerjik rinit semptomlarının ortaya çıkması için gerekli allerjen miktarı da azalır.<sup>27,28</sup> Priming etki lokal bir olgudur. Tek taraflı nazal tetikleme yapılan bireylerin, sadece tetiklenen burun deliklerinde aşırı duyarlılık ortaya çıkmıştır. Aeroallerjen düzeyinin azalmasına karşın hasta semptomlarının devam etmesinin ve polen mevsiminden önce başlanan tedavinin etkin olmasının nedenidir.<sup>29</sup>

### Minimal Persistan İnflamasyon

Minimal persistan inflamasyon allerjene maruz kalan mukoza hücrelerinde klinik bulguların yokluğunda bile inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve intersellüler adezyon molekülü ekspresyonunu ifade eden fizyopatolojik bir olgudur.<sup>30</sup> Alerjik reaksiyonlarda semptomlar “Buz dağının tepesi” olarak nitelendirilebilir. İnflamasyon

ve hiperreaktivite ise buz dağının görünmeyen kısmıdır. Semptomlar alerjik hastalığın tek göstergesi olarak kabul edilemez. Hem inflamasyon hem de hiperreaktivite, allerjen teması öncesi ve sonrası semptomlar olmaksızın devam eder.<sup>31</sup>

### 2.2.3.1 Alerjik Rinitte Görev Yapan Hücreler

#### Mast hücreleri

Mast hücreleri çevre dokulara göç eden ve orada olgunlaşan CD34+ hematopoetik öncü hücrelerden köken alır. Mast hücrelerinin sitoplazması histamin, triptaz, kimaz, IL-4, IL-5, IL-8, IL-13, TNF $\alpha$  ve heparin gibi önceden sentezlenmiş mediatörlerle paketlenmiş granüller içermektedir. IgE bağımlı olan veya olmayan bir mekanizmayla aktive olan mast hücreleri granül ürünlerini dış ortama bırakır ve ayrıca fosfolipid hücre membranından prostaglandinler ve lökotrienler gibi araşidonik asit metabolitlerini üretirler. Mast hücrelerinin sentezlediği esas prostanoid prostaglandin D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>)'dir. Alerjik rinitli vakalarda nazal allerjenle karşılaşma sonrasında yapılan nazal lavaj lokal histamin, triptaz, PGD<sub>2</sub>, lökotrien B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>), ve lökotrien C<sub>4</sub> (LTC<sub>4</sub>) salınımının burun kaşınması, hapşırma, burun akıntısı, ve burun tıkanıklığı ile ilişkisini ortaya koymuştur.<sup>32</sup> Bu maddelerin artışı hızlıdır, allerjen maruziyetiyle birlikte 10-15 dakika içinde pik yapar. Histamin, LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub> mast hücre aktivasyonu için özgül maddeler olmasa da triptaz ve PGD<sub>2</sub> artışı mast hücreleri için ayırıcıdır ve T hücre degranülasyonunun da göstergesidir. Bunlara ek olarak potent vazoaaktif maddeler olan kinin kallidin(lizil bradikinin) ve bradikinin düzeylerinde de artış bildirilmiştir.<sup>33</sup> Mast hücreleri burun mukozasının yapısal hücrelerindedir, ancak normalde havayolu epitelinde bulunmaz. Hem mevsimsel, hem de perennial alerjik rinitli hastaların nazal biyopsileri ile atopik veya riniti olmayan kişilerin nazal biyopsileri karşılaştırıldığında, mast hücre triptazına karşı yapılan immünohistokimyasal boyamalar hava yolu epitelinde mast hücrelerinde belirgin artış olduğunu göstermiştir. Mast hücrelerinin aktivasyonu mevsimsel ve perennial alerjik rinitli hastaların nazal lavajlarında mast hücre medyatörlerinden triptaz ve PGD<sub>2</sub> ile birlikte lökotrienlerin artmış düzeyleri ve nazal biyopsilerde mast hücre degranülasyonunun elektron mikroskopik değişiklikleriyle kanıtlanabilir.<sup>34</sup> Akut mast hücre degranülasyonu akut semptom oluşumundaki etkilerine ek olarak rinitte var olan eozinofilik ve bazofilik mukozal inflamasyona eşlik eder. Mast

hücreleri ve T lenfositlerden salınan sitokinler bölgesel etkileriyle inflamatuvar hücrelerin kemotaksisini ve sistemik etkileriyle kemik iliği öncüllerinin uygun şekilde farklılaşmalarını sağlar. Bu yolla mast hücreleri hem erken, hem de geç faz yanıtlarda düzenleyici olarak rol oynar.

## **T Lenfositler**

Allejik reaksiyonlarda T lenfositler nazal mukozayı infiltre eden önemli hücrelerdir. Hem mevsimsel, hem de perennial rinitli hastalarda CD4+ T hücrelerin epitelde toplandığı gösterilmiştir. Alerjik ve immünolojik reaksiyonlarda iki tür CD4+ T hücresi vardır: T helper 1 (Th<sub>1</sub>) hücreleri interlökin 12(IL-12) ve interferon  $\gamma$  (IFN  $\gamma$ ) salgılar; T helper 2 (Th<sub>2</sub>) hücreleri IL-4, IL-5, IL-12 salgılar. Nazal allerjen provokasyonu sırasında geç faz allerjik reaksiyonda CD4+ T hücrelerinin artışı ile mukozayı infiltre eden eozinofillerin sayısı arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür. Th<sub>1</sub> hücreleri hücrel savunma mekanizmalarında, Th<sub>2</sub> hücreleri ise allerjik reaksiyonlarda rol alır. Th<sub>2</sub> hücrelerinin oluşumu, aktivasyonu ve dokularda birikimi epitelde “Thymus-and Activation- Regulated Chemokine (TARC)” salgılanması ile ilişkilidir. Alerjik rinitli hastalarda epitel hücrelerinin IL-4 ve TNF $\alpha$  veya IL-13 ve TNF $\alpha$  ile uyarılması sonucu TARC sentezinin arttığı gösterilmiştir. Ayrıca çalışmalar epitel hücreleri, mast hücresi/T hücresi kökenli sitokinler ve Th<sub>2</sub> hücrelerinin lokal epitelyal birikimi arasında önemli etkileşimler olduğunu göstermiştir.<sup>7</sup>

## **Eozinofiller**

Eozinofiller normalde burun mukozasında bulunmazlar. Kemik iliğinde üretilen eozinofiller bazı kemotaktik faktörler ve sitokinlerin (örneğin IL-3, IL-5, GM-CSF) etkisiyle inflamasyon sırasında mukozaya göç ederler. Elektron mikroskopik incelemede normal eozinofillerin elektron-yoğun bir çekirdeğin etrafında daha az yoğun bir matriksle çevrelenmiş granülleri olduğu görülür. Elektron- yoğun çekirdek granüler protein içeriğinin yaklaşık %55'ini oluşturan majör bazik protein (MBP) kristalleri tarafından oluşturulur. Eozinofil granülleri ayrıca eozinofilik katyonik protein (ECP), eozinofil kökenli nörotoksin (EDN), eozinofilik protein X (EPX), eozinofil peroksidaz (EPO) ayrıca ribonükleazlar, histaminaz, arilsülfataz, asitfosfataz,  $\beta$  glukuronidaz gibi enzimler de içerir.<sup>35</sup> Eozinofiller ayrıca pek çok

sitokin (IL-1,-2, -3, -5, -6, -10, -16)<sup>36</sup>, büyüme faktörü (GM-CSF, TGF $\alpha$ ,PDGF $\beta$ ), kemokin (MIP-1 $\alpha$ , RANTES, IL-8) ve lipid mediatörü (Cys LT, PGE<sub>1</sub>, TXB<sub>2</sub>, PAF) sentezler ve salgılar. Lenfositlerden farklı olarak eozinofiller GM-CSF, IL-2, -4, -5 ve TNF $\alpha$  gibi sitokinleri uzun süre granüllerinde depo edebilirler.<sup>37</sup> Eozinofil aktivasyonu hem mevcut granül içeriğinin salgılanması, hem de araşidonik asit ürünlerinin yeni sentezlenmesiyle ilişkilidir. Başlıca araşidonik asit ürünü LTC<sub>4</sub>'tür. Eozinofil aktivasyonu ile LTC<sub>4</sub>'ün sentezi ve salınımı çok artar, fakat aktive mast hücreleri ve bazofillerden de salgılandığı için eozinofil aktivasyonu için özgül değildir. Eozinofil aktivasyonu için daha özgül maddeler granül proteinleri olan ECP ve EPX'tir. Her ikisinin de düzeyleri aktif rinitli hastaların nazal lavaj örneklerinde sağlıklı kişilere göre daha yüksektir. Ayrıca mevsimsel alerjik rinitli hastaların nazal lavaj örneklerindeki ECP düzeyi artışının semptom skorları ile korele olduğu belirlenmiştir.<sup>38</sup> Persistan alerjik rinitli hastaların nazal lavaj örneklerinde de artmış ECP ve EPX düzeyleri tesbit edilmiştir.<sup>39</sup> Eozinofillerden salınan CysLT'ler eozinofil aktivasyonu için özgül olmasa da alerjik inflamatuvar cevabın temel medyatörlerindendir. CysLT'ler erken ve geç faz alerjik cevabın ana bileşenidir. Ayrıca AR'in pek çok semptomundan da sorumludurlar. Adhezyon moleküllerinin sentezini artırarak eozinofil adhezyonunu da artırır.

Allerjen provokasyonunda inhale edilen allerjenin mast ve Th<sub>2</sub> hücrelerini aktive etmesiyle inflamasyon mediatörlerinin (örn.histamine, lökotrienler) ve sitokinlerin (IL-4, IL-5) üretimi indüklenir. Bu mediatörler kemik iliğine giderek eozinofillerin farklılaşmasını sağlar. Dolaşıma çıkan eozinofiller yüzeylerindeki P-selektin ve  $\alpha$ 4 $\beta$ 1 integrin (VLA-4), damar endoteli üzerindeki vasküler hücre adhezyon molekülü (VCAM-1) ile bağlantı oluşturur. Daha sonra eozinofil üzerindeki  $\beta$ <sub>2</sub> integrin molekülü endotel üzerindeki hücre içi hücre adhezyon molekülü (ICAM-1) ile bağlanarak eozinofilin inflamasyon bölgesine geçişi sağlanır. Bu bölgede eozinofil ömrü IL-5 ve GM-CSF ile uzatılır. Eozinofiller geç faz yanıt sırasında doku harabiyetine yol açan ve inflamasyonu artıran lökotrienler, serbest oksijen- radikalleri ve granül proteinleri (MBP, ECP, EDN) gibi inflamatuvar medyatörler salgılar. Eozinofiller ayrıca yaşam sürelerini uzatmak ve persistan hava yolu inflamasyonuna katılımlarını artırmak için GM-CSF de üretebilirler.<sup>40</sup>

## **Bazofiller**

Bazofiller CD34 (+) kök hücrelerden köken alarak kemik iliğinde olgunlaşırlar. Bazofiller normalde nazal mukozada bulunmaz, fakat alerjik rinitte submukozadaki sayıları artar. Allerjen provokasyonu yapıldığında epitel ve lamina propriada 1 saat sonra başlayıp 1 haftaya dek süren bazofil artışı ve birikimi saptanmıştır.<sup>41,42</sup> Bazofiller mast hücrelerinden daha az sayıda, daha büyük ve daha az histamin içeren granüller sentezlerler. Mast hücrelerinden farklı olarak daha az miktarda MBP, EDN ve triptaz içerirken PGD<sub>2</sub> sentezlemezler. Nazal lavaj incelemelerinde, nazal allerjen provokasyonu sırasında erken dönemde önce histamin düzeylerinde artış gözlenir, daha sonra bazal düzeye düşer, geç dönemde tekrar yükselme olur. Erken dönemdeki yükselme mast hücre degranülasyonu ve PGD<sub>2</sub> düzeyindeki artışla birliktedir. Geç dönemdeki yükselmeden ise bu dönemde sayısı artan, bir araya toplanan ve aktive olan bazofiller sorumludur.<sup>43</sup>

### **2.2.3.2 Alerjik Rinitte Proinflamatuvar Mediatörler**

Aktif durumda nazal mukozada toplanan hücreler ve bu hücrelerden sekrete edilen mediatörler, spesifik reseptörleri aracılığı ile bazı duysal sinirleri ve kan damarlarını etkileyerek semptomların ortaya çıkmasına sebep olurlar. Mediatörlerin duysal sinirleri uyarımı, burunda kaşıntı, konjesyon ve tıkanıklığa sebep olur. Nazal damarlanmada sempatik aktivite hakim olup, noradreneral vazokonstriksiyona sebep olur ve nazal havalanmayı sağlar. Sempatik aktivitede nöropeptidler aracılığı ile ganglion düzeyinde azalma ise indirekt olarak nazal konjesyona sebep olur.

Bu nöral etkiler dışında bazofiller, mast hücreleri ve eozinofillerde yapılan histamin, triptaz, prostaglandin, lökotrien ve kinin gibi mediatörler spesifik reseptörleri aracılığı ile nazal damarlar üzerine etki eder, nazal blokaja ve plazma protein kaçağının (ekstravazasyon) ortaya çıkmasına sebep olurlar. Plazma protein eksüdasyonu alerjik rinitte önemli bir bulgudur.<sup>44,45</sup>

Bu mediatörlerle yapılan nazal uyarım çalışmaları bu mediatörlerin potansiyal etkilerini ortaya koymak açısından önemlidir. Histamin nazal blokaj dahil olmak üzere tüm nazal semptomların ortaya çıkmasına sebep olur. Tek taraflı uygulama dahi nöral reflekslerin katılımı ile bilateral burun akıntısı ile sonuçlanır. Bu efferent cevap

kolinerjiktir. H1 reseptör blokerleri nazal kaşıntı, akıntı, burun tıkanıklığını tamamen engelleyebilir. Bu da cevabın oluşumunda başlangıçtaki H1 reseptör stimülasyonunu ortaya koymaktadır. Ancak histamine bağlı nazal blokaj, H1 ve H2 reseptör blokerleri ile kısmen modifiye edilebilir. Bu da nazal blokajda başka bir histamin reseptörü olan H3 reseptörlerinin sempatik tonusu düzenleyici etkisinin önemini ortaya koymaktadır.

Kininler, PGD2 ve LTC4/LTD4'de nazal blokaja sebep olur ve alerjik rinitdeki rolleri bilinmektedir.<sup>46</sup> Kininler histaminden farklı olarak ağırlı hassasiyete, glandular sekresyona ve plazma protein eksudasyonuna sebep olur. PGD2, LTC4 ve LTD4'ün esas etkileri sınırlı olup nazal blokaj yaparlar. Lökotrienler vasküler geçirgenliğin esas düzenleyicileridirler, protein eksudasyonuna sebep olurlar.

**İnterlökin-2 (IL-2):** T hücre büyüme faktörü olarak bilinen IL-2 esas olarak CD4+T lenfositler tarafından sentezlenir. Antijenlere karşı immun cevapları baskılayan reglatuvar T hücrelerinin fonksiyon ve yaşam süreleri üzerine etkilidir. Antijenle aktive olmuş T hücrelerinin, farklılaşmasını ve proliferasyonunu stimule eder. Doğal katil (NK) hücrelerinin proliferasyonu ve farklılaşmasını sağlar. NK hücrelerinin gelişimini ve sitolitik fonksiyonunu artırır. B hücreleri üzerinde hem büyüme faktörü, hem de antikor yapımını stimule edici etkisi vardır.

**İnterlökin-3 (IL-3):** IL-3, CD4+T hücrelerinde sentezlenen, kemik iliği immatür progenitör hücrelere etki ederek bilinen tüm olgun hemopoietik hücre tiplerine farklılaşmasını sağlayan koloni uyarıcı faktör olarak da (m-CSF) bilinen bir sitokindir. IL-3 mast hücreleri büyüme faktörüdür. Kemik iliği öncülerinden mast hücrelerinin gelişimini sağlar ve bu etki IL-4 ile güçlenir. Mast hücreleri kemotaksiste etkili proinflamatuvar bir sitokin olan TNF-alfa sekrete ederek eozinofil yapımı ve gelişimine direkt olarak etkili olurlar. Aktive olan eozinofiller de TNF-alfa sentezleyerek inflamasyon bölgesinde yeni eozinofillerin yapımında ve aktivitesinde etkin rol oynar.

**İnterlökin-4 (IL-4):** İnterlökin-4 (IL-4) 'ün B hücrelerini uyarak Ig ağır zincirinin IgE'ye isotip değişiminde, IL-13 ile birlikte CD4+T hücrelerinden Th2 hücrelerinin gelişiminde rolü vardır. IL-13 ile birlikte makrofajların IFN- $\gamma$ 'ya cevabından kollajen yapımına sebep olan arginaz uyarımı ve mikropların fagositozunu uyaran

mannoz reseptör ekspresyonunun artışı gibi farklı bir makrofaj aktivasyonuna sebep olur.

**İnterlökin-13 (IL-13):** Yapı ve fonksiyon olarak IL-4'e benzer. Alerjik hastalıklarda ve helmintlere karşı koruyucu rolü önemlidir. IL-13, esas olarak Th2 hücrelerinin CD4+ alt grubu tarafından, bunun yanı sıra erken alerjik cevap sırasında CD8+T hücreleri, NK hücreleri, bazofil ve eozinofiller tarafından da sentezlenir. Kronik enflamasyonun doku tamiri fazında fibrozisi uyarıcı etkisi vardır. Bu etki IL-4 ile paylaşmadığı bir etki olup, fibroblast ve makrofajların kollajen sentezlemek için uyarılmasına bağlıdır. Bu etki kısmen makrofajların fibrozisi uyarıcı TGF- $\beta$  sentezlemek üzere stimülasyonu ve arginaz-1 ekspresyonunu uyarımı ile sağlanır. IL-4 ile paylaşmadığı diğer bir etkisi akciğer epitel hücrelerinden mukus sekresyonunu uyarıcı etkisidir ve bu etki ile astım patogenezinde önemlidir.

- IL-4 ile birlikte B hücrelerini uyararak Ig E değişimini uyarıcı etkisi vardır.
- IL-13'nün adhezyon moleküllerinin (VCAM-1) sentezini, granülosit ve monositlerin dokuda yapımını uyararak inflamasyonu uyarıcı etkisi vardır.
- IL-13 tek başına mast hücrelerini aktive edip dokularda eozinofil yaşam süresini uzatmasını sağlayıcı etkisi vardır.
- IL-4 ve IL-13, ortak sinyal reseptörleri olması nedeniyle ortak fonksiyonları paylaşırlar. Alerjik cevabın başlatılması IL-4 tarafından düzenlenirken, alerjik inflamasyonun sürmesinde IL-13'ün etkisi vardır.
- **İnterlökin-5 (IL-5):** Eozinofillerin aktivatörü olup eozinofilik inflamasyon ile T hücre aktivasyonu arasında köprü oluşturur. Th2 hücreler ve mast hücreler tarafından sentezlenir. En önemli etkisi olgun eozinofilleri aktive etmek büyüme ve farklılaşmalarını stimüle etmektir. IL-5 aynı zamanda B hücrelerinin proliferasyonunu ve IgA antikor yapımını stimüle eder.

**İnterferon –gamma (IFN- $\gamma$ ):** NK hücreleri, CD4+Th1 hücreleri ve CD8+T hücreleri tarafından sentezlenir. IFN- $\gamma$ , fagosit edile mikropların öldürülmesi için

makrofajları aktive eder. Reaktif oksijen türevleri ve nitrik oksit sentezini stimule ederek makrofajların mikrobisidal etkisini güçlendirir. NK hücrelerinin makrofajları aktive etmesi için IFN-  $\gamma$  gereklidir.

- CD4+T hücrelerinden Th1 hücrelerinin farklılaşması için gerekli transkripsiyon faktörü yapımını arttırarak Th1 grubunun sentezini uyarırken, CD4+ hücrelerinin Th2 hücrelerine olan farklılaşmasını inhibe eder.
- Ayrıca IL-4'ün Ig E sentezini uyarıcı etkisini antagonize edici, Th2 hücrelerinden sekrete edilen IL-10'nun ise IFN- $\gamma$  aktivitesini inhibe ederek Ig E üzerinden IL-4 etkisinin devamlılığını sağlayıcı etkisi vardır.

**İnterlökin-10 (IL-10):** Doğal ve hücrel immunitenin kontrolünde rol alan aktive makrofaj ve dendritik hücreleri inhibe eden bir sitokindir. Biyolojik etkileri aktiflenmiş makrofajların birçok fonksiyonunu inhibe etmesine bağlı olarak ortaya çıkar. Makrofajlar, T hücreleri ve hücrel immunitiyi aktive edici sitokinler veya kostimulatörler sekrete ederek mikroplarla mücadele ederler. IL-10 bu cevapları sonlandırarak sistemi istirahat haline döndürür.

- IL-10, aktiflenmiş makrofaj ve dendritik hücrelerden IFN-  $\gamma$  sentezi için uyarıcı etkisi olan IL-12 yapımını inhibe eder. IFN- $\gamma$  doğal ve hücrel immunitenin sağlanması için önemlidir
- IL-10 MHC klas 2 moleküllerini inhibe eder. (Şekil 2.2)

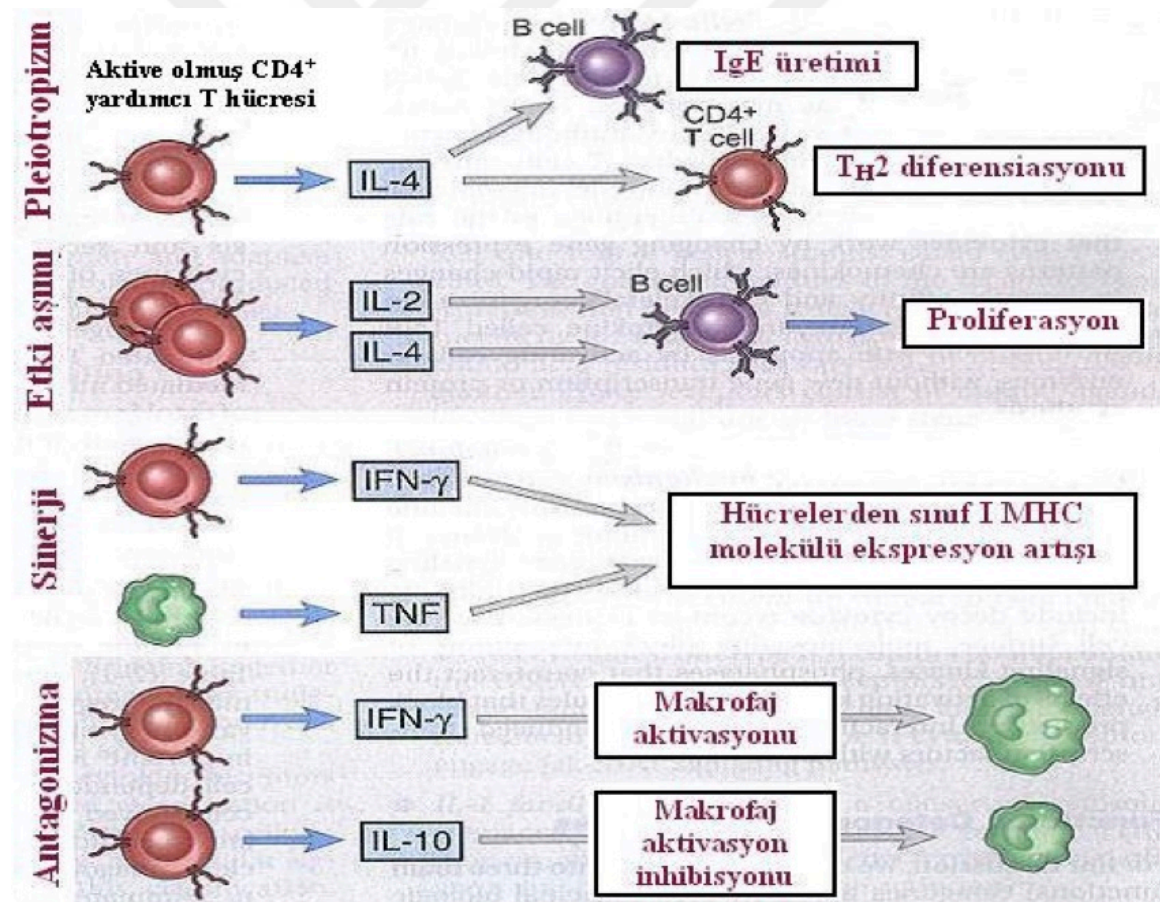
**Eotaksin:** Kemokinlerin C-C ailesine ait olup pulmoner ve intradermal eozinofil gelişimi ve aktivasyonunda oldukça etkilidir. Eotaksin eozinofiller üzerine etkisinin IL-5 ile birlikte olduğu ve alerjik inflamasyonun olduğu bölgeye eozinofillerin yerleşmesini kontrol ettikleri bildirilmiştir.

Alerjik reaksiyon sırasında, lökositler veya damar endoteli gibi hedef dokularda ve inflamatuvar hücre yüzeylerinden adhezyon molekülü olarak adlandırılan proteinlerin sentezi stimule olur. Adhezyon molekülleri inflamatuvar reaksiyonun doku hasarı ve/veya antijen birikiminin olduğu bölgede lokalize olmasını sağlar. Bazı adhezyon moleküllerinin ise alerjik inflamasyonu güçlendiren inflamatuvar hücre aktivasyonuna katkıları vardır.

Sitokinler adhezyon molekülleri ekspresyonunda önemli rol oynarlar. İnterlökin-1

(IL-1) endotel hücrelerine etki ederek endotelial lökosit adhezyon molekülü (ELAM-1), intersellüler adhezyon molekülü (IVAM-1) ve vasküler hücre adhezyon molekülü (VCAM-1) gibi adhezyon moleküllerinin ekspresyonlarını artırır. Diğer bir adhezyon molekülü olan VLA-4 (geç antijen- 4), aktiflenmiş lenfosit, mast hücreleri ve eozinofillerden eksprese edilir. Endotel hücrelerinden (burun veya akciğer) VCAM-1, aktiflenmiş mast hücreleri ve eozinofillerden VLA-4 ekspresyonlarının alerjik geç faz reaksiyonlarında bu organlarda görülen alerjik eozinofilik infiltrasyonun gerçekleşmesi açısından önemi vardır. IL-4 endotel hücrelerine etki ederek VCAM-1 ve eozinofillerden VLA-4 ekspresyonunu uyarır. TNF- $\alpha$ 'nın da bu etkiyi arttırıcı etkisi vardır.

Şekil 2.2 Alerjik Rinitte Mediatorler



## 2.2.4 Alerjik Rinitte Klinik Bulgular ve Tanı yöntemleri

Öykü ve klinik bulguların iyi bir şekilde değerlendirilmesi çocuklarda alerjik rinit tanısı için önemlidir. Hastalığa ait özel bazı sorularla alınan ayrıntılı öykü ve detaylı bir genel fizik muayene ile beraber laboratuvar testlerinin de yardımı ile alerjik rinit tanısı konulabilir.

### 2.2.4.1. Öykü

Hapşırık nöbetleri, burun, göz, damak ve nazofarenksde kaşıntı, burun tıkanıklığı ve akıntısı alerjik rinitte başlıca yakınmalardır.<sup>47</sup> Sklerada batma, yanma ve kaşıntı, konjonktivada kızarıklık ile periorbital şişlik ise alerjik konjonktivitte sık karşılaşılan yakınmalardır. Erken faz cevabı sırasında histaminin etkisi ile ortaya çıkan kaşıntı alerjinin en belirgin özelliğidir.

Alerjik hastalıklar genellikle çocukluk çağında başlar. Yakınmaların erken bebeklik döneminde başlaması diğer etyolojik nedenlere işaret etse de bebekler in utero veya anne sütü ile beslenirken duyarlılık kazanabilirler. Alerjik yakınmalar kronik ve sürekli olabilirse de mevsimsel karşılaşmaya ve gün içindeki zamanlamaya göre sıklıkla epizodik özelliktedir. Hastalarda yakınmalar allerjenler ve iritanlarla karşılaşmada, viral hastalıklar sonrasında, ortam ısısı değişikliklerinde ya da egzersiz sırasında ortaya çıkabilir.

Dikkatli bir çevresel öykü alınmalıdır. Ev içinde evcil hayvan ya da doldurulmuş oyuncakların olması, yatak ve nevresim takımlarından kaynaklanan akar ve mantarlarla karşılaşma, viral enfeksiyonlar ve ebeveynlerin sigara içmesi alerjik yakınmaları tetikler.

Anne, babanın bir veya ikisinde ya da kardeşlerde atopi varlığı alerjik hastalık gelişme riskini arttırır.

### 2.2.4.2 Klinik Bulgular

Burunda kaşıntı hissi olduğundan alerjik rinitli kişilerde buna bağlı yüz hareketleri de dikkati çeker. Gözlerde kızarıklık, kaşıntı ve sulanma da tabloya eşlik edebilir. Bulgular hastalığın evresine göre farklı olur. Zamanla tıkanma belirginleşir, hapşırma ikinci plana geçer. Burun tıkanıklığına postnazal akıntı eşlik eder. Hapşırma

gibi alerjik yakınmalar klasik olarak allerjenle karşılaştıktan hemen sonra (20 dakika içinde) oluşur. Hastalar arka arkaya 10-20 kez hapşırabilir. Sıklıkla, daha şiddetli nazal konjesyon, hapşırma ve burun akıntısıyla sürekli reaksiyon 6-12 saat sonra oluşur. Ağaçların neden olduğu mevsimsel yakınmalar geç kış, erken ilkbaharın dönemlerinde (ılıman iklimlerde) meydana gelir; oysa otlara bağlı yakınmalar erken ilkbahar ve yaz dönemlerinde oluşur. Yabani otların neden olduğu yakınmalar yazın geç dönemlerinde görülür. Perennial alerjik riniti olan hastalarda, allerjenin aralıklı alımından çok kronik alınması mevsimsel alerjik rinite göre daha az akut yakınmalar yaratır. Sıklıkla temas ile yakınmaların başlaması arasındaki ilişki belirgin değildir. Bu hastalardaki kalıcı yakınmalar belirgin nazal konjesyon ve horlamadır.

#### **2.2.4.3 Fizik İnceleme**

Alerjik hastalıklarda büyüme parametreleri genellikle normal olmakla beraber kronik, ağır astımda bozulabilir. Deri, burun ve hava yolu hastalıklarında büyüme geriliği saptandığında immün yetmezlikler, kistik fibrozis veya metabolik hastalıklar araştırılmalıdır.

Alerjik rinitli çocuk burun kaşıntısını önlemek için devamlı burnunu siler, buna alerjik selam ismi verilir. Karakteristik alerjik selam belirtisine bağlı olarak burun kemik kırıkta birleşim yerinde transvers çizgi gelişebilir. Bu çizgi iki yıldan daha uzun süren alerjik rinit işaretidir. Kronik burun tıkanıklığında, ağızdan solunum ile “alerjik yüz”, yüksek kavisli damak ve dişlerde ortodontik kusurlu kapanış ya da fazla aşınma gözlenebilir.

Alerjik rinitli çocuklarda kronik burun tıkanması ve venöz staza bağlı olarak infraorbital ödem ve kesecikler oluşur. Bu bölge morumsudur ve alerji halkaları (alerjik shiners) ismini alır. Skleralar kaşıntılı ve nadiren ödemli olabilir, alt göz kapakları venöz stazdan dolayı alerjik morarma ile koyu renk almış ve aralıklı ödemden dolayı Dennie çizgileri ile buruşmuştur. Alerjik konjonktivit olduğunda, palpebral konjonktiva kaldırım taşı şeklindedir.

Burun içi muaynesi için her zaman spekulum ile yapılmalıdır. Aktif alerjik rinit yakınmaları olan bir hastanın burun muayenesinde soluk, bazen mavimsi, ödemli ve inflame bir nazal mukoza görülür.<sup>3</sup> Konkalar şişdir ve seröz burun akıntısı görülebilir. Nazal konka hipertrofisi vakaların %50'sinde görülür. Burun tıkanıklığı

ön planda olan hastalarda %1'lik fenilefrin ya da %0.01 ksilometazolin ile dekonjesyon sağlandıktan sonra bu incelemeler yapılabilir. Nazofarenkste açık krem renkli postnazal akıntı görülebilir. Ayrıca lenfoid hiperplaziden dolayı posterior farinkste kaldırım taşı görünümü olabilir. Hem anterior hem posterior rinoskopi ve gerekli ise fiberoptik rinolarengoskop ile yapılan üst hava yolu incelemesinde ayrıca mekanik patolojiler gözden geçirilmeli, nazal septum deviasyonu ya da varsa nazal polipler kayıt edilmelidir. Nazal polipler daha çok büyük çocuklar ve erişkinlerde nadiren görülür. Alerjik rinitli çocuklarda nadir görülen nazal polip, aspirin duyarlı astımı ya da kistik fibrozisi işaret edebilir. Sinüslerin de endoskopik incelemesi yapılmalıdır. (Tablo 2.3)

Alerjik rinite akut otitis media ve orta kulak effüzyonları eşlik edebilir. Bu nedenle otoskop ile kulaklar incelenmelidir. Orta kulakta sıvının görülmesi östaki tüp disfonksiyonu bulgularındandır ve kronik burun tıkanıklığı sonucunda gerçekleşebilir. Bu incelemelerin yanı sıra alt hava yolu alerjik hastalıklarının da alerjik rinite eşlik edebileceği akıldan çıkarılmamalı ve iyi bir akciğer incelemesi yapılmalıdır. Akciğer incelemesinde wheezing, raller ya da ronküs duyulması, eşlik eden astımı düşündürür.

Atopik hastalarda coğrafik dil sıktır. Alerjik rinitli hastalarda ayrıca atopik dermatit bulguları da bulunabilir. Çocuklarda yüzde ve ekstremitelerin ekstansör yüzlerinde akut ve kronik deri lezyonlarının bulunması atopik dermatiti düşündürür.

## Tablo 2.3 Alerjik Rinitte Ayırıcı Tanı

### Polipler

#### Mekanik faktörler

- Septum deviasyonu
- Konka hipertrofisi
- Adenoid hipertrofisi
- Ostiomeatal kompleksin anatomik varyasyonları
- Yabancı cisimler
- Koanal atrezi

#### Tümörler

- Benign
- Malign

#### Granülatöz hastalıklar

- Wegener granülomatozu
- Sarkoidoz
- İnfeksiyöz

#### Siliyer defektler

#### Serebrospinal rinore

### 2.2.4.4 Laboratuvar

Alerjik hastalıkların tanısında kullanılan temel testler invitro ve invivo olmak üzere iki grup altında toplanmaktadır.

**İnvitro testler:** Hastanın venöz kan veya serum örneğinin kullanıldığı testlerdir. Bunlar total eozinofil sayımı, total serum IgE, serum spesifik IgE, allerjenle indüklenen mediator salınım testi, histamin salınım testi, CysLT salınım testi, flow sitometrik bazofil aktivasyon testi ve nazal eozinofil sayımı (nazal smear)' dir.

**İnvivo testler:** Deri testi ve provakasyon testleridir.

### **Kanda Total Eozinofil Sayımı**

Eozinofiller doku yerleşimli hücrelerdir. Periferik kana göre kemik iliği ve dokuda 100-300 kat daha fazla bulunurlar.<sup>48</sup> Periferik kanda 450 hücre/mm<sup>3</sup>'ün üstündeki değerler patolojik yüksek kabul edilmektedir.<sup>49</sup> Periferik kan eozinofil sayısı etkilenen dokulardaki eozinofil tutulumunun genellikle tam bir göstergesi değildir ve bu nedenle alerjik hastalıkların tanısında periferik eozinofil sayısının sınırlı bir anlamı vardır. Eozinofili atopik hastalıklar dışında paraziter enfeksiyonlar, hematopoetik sistem hastalıkları, bazı ilaçlar, neoplastik hastalıklar ve kollagen doku hastalıkları gibi pek çok hastalıkta da saptanabilir.

### **Total Serum IgE Düzeyi**

Immüoglobulin E ilk kez 1966 yılında keşfedilmiş ve birkaç yıl içerisinde kanda total ve allerjen spesifik IgE ölçümü pratik olarak uygulanmaya başlanmıştır.<sup>50</sup> Serum IgE düzeyinin yükselmesi alerjik hastalıklar için tanısal değer taşımakla birlikte atopi için güvenilir bir belirteç değildir. Serum total IgE düzeyi alerjik hastalıklar dışında; mantar enfeksiyonları, viral enfeksiyonlar, paraziter hastalıklar, immün yetmezlik sendromları ve kollajen doku hastalıkları gibi pek çok hastalıkta yükselebilir.<sup>9</sup> Bu nedenlerle günümüzde serum total IgE düzey ölçümü alerjik rinit tanısında önemini yitirmiştir.

### **Serum Spesifik IgE**

Allerjen ile temas öyküsü olan bir bireyde duyarlılık gelişip gelişmediğini göstermekte kullanılan en önemli serolojik test allerjen spesifik IgE antikorudur. Allerjen spesifik IgE ölçümü için kullanılan ilk yöntem Radioallergosorbent testtir (RAST).<sup>50</sup>

Alerjik hastalıkların tanısında serum spesifik IgE ölçüm endikasyonları; allerjen ile önceden anafilaksi gibi hayatı tehdit eden reaksiyon öyküsü, şiddetli dermografizm, aktif dermatit ve ihtiyozis gibi derinin anormal durumlarının varlığı, şiddetli ani tip alerjik reaksiyondan sonraki 2 haftalık dönem (mast hücre mediatör

kaybının refrakter dönemi), ilaç kesildikten sonra etkinliğini yitirmesi için gerekli sürenin uzun olduğu (örn. uzun etkili antihistaminler) veya ilaç kesilmesinin hastalığın tedavisini aksatabileceği (örn. trisiklik antidepressanlar) durumlar ve mental veya fiziksel bozukluklara bağlı hasta uyumsuzluğu olarak sayılabilir.<sup>51</sup> Sonuç olarak serum spesifik IgE deri testleri kadar duyarlı değildir, çok daha pahalıdır ve sonuç elde etme süresi uzundur. Serum spesifik IgE düzeyleri alerjik yakınması olan bireylerin bir kısmında saptanamazken, hiç yakınması olmayan bazı bireylerde pozitif çıkabilir. Bu nedenle belirtilen endikasyonlar dışında alerjik hastalıkların tanısında tek başına kullanılması önerilmemektedir.

### **Multiallerjen IgE Antikor Tarama Testi**

Serum spesifik IgE antikorları her bir allerjen için ayrı ayrı bakılabileceği gibi aynı serum örneğinde çoklu allerjen taraması da yapılabilir. Tek bir RAST testi ile birden fazla allerjenin taranması söz konusudur. Çoklu allerjen tarama testleri başlangıçta yaklaşık 15 ana aeroallerjene karşı IgE antikor varlığını tarama amacıyla geliştirilmiştir.<sup>52</sup> Günümüzde, testin içerdiği allerjen sayıları birbirinden küçük farklılıklar gösteren birkaç farklı çoklu allerjen tarama testi kullanılmaktadır. Ayrıca gıda ve aeroallerjenlere karşı oluşan IgE antikorlarını saptayan ve daha küçük çocuklara yönelik geliştirilen çoklu allerjen tarama testleri de bulunmaktadır.<sup>53</sup> Çoklu tarama testlerinde sonuçlar rakamsal değil pozitif/negatif olarak verilmektedir. Pahalı olması, spesifik allerjen ve/veya allerjenlerin belirlenememesi, ülkeler ve yaş grupları arasında allerjenlerin ve allerjen duyarlılıklarının farklı olması nedeniyle her yaş grubu ve ülkeye özgü çoklu tarama testi gereksinimi ve allerjen özgüllüğünün üretici firmalara göre belirsiz ve farklı olması testlerinin dezavantajıdır.<sup>53</sup> Negatif test sonucu atopik hastalık tanısını dışlamakta ve testlerin tarama testi olarak kullanımını değerli kılmaktadır. Ayrıca pozitif test sonrası, yeniden kan alınmasına gerek olmaksızın saklanan serum örneklerinde ayrı ayrı spesifik IgE düzeyleri çalışılabilmektedir.<sup>53</sup>

### **Nazal Sitoloji**

Nazal sitolojik inceleme alerjik rinit ayırıcı tanısında kullanılan bir yöntemdir. Alerjik rinit açısından anlamlı öyküsü olan ve deri prick testi duyarlılığı pozitif saptanan bir hastada ek bir tanısal değeri yoktur.<sup>54</sup>

### **Diğer İn Vitro Testler**

Alerjiyle bağlantılı hücelere ait medyatörlerin ölçümü alerji şiddeti hakkında bilgi amacıyla kullanılabilir. Bazofiller, mast hücreleri ve eozinofil kaynaklı histamin, eozinofil kaynaklı eozinofilik katyonik protein ve mast hücre kaynaklı triptaz buna örnektir. Histaminin kısa yarı ömrü sadece provokasyon sonrası ölçümler de anlamlı olmasına neden olur. Eozinofilik katyonik protein özellikle alerjik ve alerjik olmayan reaksiyonların ayırımında işe yarayabilir. Bazofil mediyatör salgılama testi tam kan veya lökosit preparatlarına allerjen eklenip ardından salgılanan histamin, lökotrien C4 gibi mediyatörlerin ölçümü esasına dayanır. Ancak bu dolaylı alerjik enflamasyon ürünlerinin ölçümü pratik olmamaları ve duyarlılıklarının zayıf olması nedeniyle rutin kullanıma girememiştir.

### **Deri Testleri**

Deri testleri kolay ve çabuk uygulanması, kısa sürede yanıt alınması ve ucuz olması nedeniyle alerjik hastalıkların tanısında en sık kullanılan tanı testidir. Hasta ile doktor arasında direkt iletişim sağlaması diğer bir olumlu yönüdür. Deriye uygulanan provakasyon testleridir. Deriye uygulanan antijenin derideki mast hücre yüzeyindeki IgE molekülüne bağlanarak tip 1 immün reaksiyon oluşturması ve mast hücrelerinden salınan histamine bağlı kaşıntı, kızarıklık ve kabarıklık gelişimi ile ortaya çıkan reaksiyonlardır.

Çeşitli fizyolojik durumlar ve patolojiler deri testi yanıtını etkilemektedir. Deri testlerinin uygulandığı bölge önemlidir. Çünkü deri duyarlılığı bölgeden bölgeye değişiklik gösterir. En duyarlı bölge sırttır. Sırtın orta ve üst bölümü diğer kısımlara göre daha duyarlıdır. Daha sonra sırasıyla sırtın alt kısmı, üst kol, dirsek, ön kol ve bilek gelmektedir.<sup>55</sup> Deri testlerin bilekten 5 cm, dirsek çukurundan 3 cm uzağa uygulanması önerilir. Tüm yaşlarda deri testleri yapılabilir. Ancak cilt duyarlılığı yaşa göre değişiklik gösterir. Özellikle 2 yaşın altındaki çocuklarda yetişkinlere göre daha azdır. Derinin histamine verdiği yanıt çoğu bireyde yaşamın 3 ayından itibaren başlar, 2. dekata kadar giderek artar ve 60 yaşından sonra yavaş bir düşüş gösterir.<sup>56</sup> Bu nedenle 2 yaş altındaki çocuklarda deri testlerinin yorumlanması zordur ve histamin ile pozitif kontrol çapının ölçülmesi gereklidir. Bazı hastalıkların varlığı da deri yanıtını etkilemektedir. Deri testlerinin derinin lezyonsuz bölgelerine yapılması gerekir. Kronik böbrek yetmezliği, kronik hemodiyaliz hastaları, bazı kanser türleri, spinal kord hasarları ve diyabetik nöropati gibi periferik sinir anormallikleri deri

yanıtını azaltabilir. Polen duyarlılığı, polen mevsimi sonrası en yüksektir ve mevsim başlangıcına doğru giderek azalmaktadır.<sup>57</sup> Duyarlı kişilerde dilaltı veya subkutan olarak uygulanan immünoterapi sonrası deri duyarlılığında azalma olmaktadır.<sup>58</sup>

Bazı ilaçların alımı deri testi sonuçlarını etkilemektedir. Antihistaminikler alerjene deri duyarlılığını ve histamine verilen yanıtı baskılamaktadırlar. Antihistaminik ilaçların etki süreleri her molekülün kendi farmakokinetiğine bağlı olarak farklıdır. Birinci kuşak H1 reseptör antagonistlerinin deri yanıtını baskılama süreleri ortalama 24 saattir. İkinci kuşak antihistaminikler de ise bu süre 2 (feksofenadin) ile 10 gün (klemastin) arasında değişmektedir.<sup>59</sup> Topikal olarak (intranazal) kullanılan antihistaminik ilaçlarla ilgili sonuçlar çelişkilidir. 48 saat önce kesilmeleri önerilmektedir.<sup>60</sup> H2 reseptör antagonisti ilaçlar da yanlış negatif sonuçlara yol açabilir. Deri testinden 24 saat önce alınmaması bu etkiyi ortadan kaldırmak için yeterlidir.<sup>61</sup> Terapötik dozlarda ve kısa sürede oral kortikosteroid kullanımı deri testlerini etkilemez.<sup>62</sup> Uzun süreli steroid tedavisi histaminle oluşan vasküler reaksiyonları etkilemez ancak deri mast hücresi yanıtını baskılayabileceğinden ve deride yapısal değişikliklere neden olabileceğinden testlerin yorumunu güçleştirebilir. Topikal steroidler endurasyon oluşumunu baskılar, testten 2-3 hafta önce kesilmelidir. Beta agonist, teofilin, epinefrin, sistenil lökotrien antagonistleri dekonjestanlar ve kromolin ile inhale ve nazal steroidlerin deri reaksiyonu üzerine etkileri yoktur.<sup>56,63,64</sup> Trisiklik antidepresanlar ve doksepin de uzun bir süre deri testlerini baskılar, 6 gün önce kesilmelidir.<sup>59</sup>

Allerjenlere karşı oluşan kızarıklık ve kabarıklığın doğru yorumlanması için, deri testleri sırasında pozitif ve negatif kontroller mutlaka yapılmalıdır. Negatif kontrol uygulaması spesifik olmayan reaksiyonları ve prick testine bağlı ortaya çıkan dermografizmi değerlendirmek açısından gereklidir. Pozitif kontrol deri yanıtının ilaçlara veya hastalıklara bağlı olarak baskılanıp baskılanmadığını, histamine zayıf yanıt veren hastaları ve uygulayıcıdan kaynaklanan değişkenlikleri ortaya koymak bakımından önem taşımaktadır. Negatif kontrol olarak allerjen ekstralarının çözücüleri kullanılmakta iken pozitif kontrol olarak prick testlerde 1mg/ml dozda, intradermal testlerde ise bu dozun 100 katı sulandırılmış histamin kullanılır.

Deri testleri değerlendirilirken standart bir yöntem kullanılmalıdır. Reaksiyonlar genellikle düzensiz sınırlı olduğu için milimetrik bir cetvelle hem

kızarıklık hem de kabarıklık uzun ve kısa çapı ölçülür, toplanır ve ikiye bölünerek reaksiyonun ortalama çapı bulunur. Prick testlerde, negatif kontrolde hiç reaksiyon yokken kabarıklık çapı >3 mm ve/veya kızarıklık çapı >10 mm ise test pozitif kabul edilir. Negatif kontrolde reaksiyon oluşmuş ise, allerjen ile oluşan reaksiyonun pozitif kabul edilebilmesi için negatif kontroldeki reaksiyondan 3 mm daha büyük olması gerekir.

Deri testleri epikutan (perkutan) ve intradermal (intrakutanöz) olmak üzere iki farklı şekilde yapılır. Epikutan testler scratch (çizme) testi, patch (yama) testi ve prick (delme) testidir. Scratch testi travmatik ve ağrılı olması, test sonrası çok sayıda çizgisel izler bırakması nedeniyle fazla kullanılmamaktadır. Epikutan testler içinde en sık prick testi yöntemi kullanılır. Ön kolun iç kısmı veya sırt bölgesinde test uygulanacak yerler bir kalemle işaretlendikten sonra test edilecek allerjen genellikle küçük bir damla olarak damlatılır. Daha sonra damladan geçecek şekilde epidermis delinir. İğnenin cilde girişi yada çıkışı kanamaya neden olmamalıdır. Her bir allerjen yalancı pozitif reaksiyonları önlemek için en az 2 cm aralıklarla damlatılmalı ve her bir allerjen için yeni bir lanset kullanılmalıdır. Her kolda birbirinden en az 4-5 cm uzakta olacak şekilde iki paralel prick kolonu oluşturulur. Akson refleksi nedeni ile reaksiyonların birbirine karışmaması için mesafe daha az olmamalıdır. Test sırasında bir negatif kontrol yanında 10 mg/ml histamin hidroklorid (%50 griserosalin içinde) pozitif kontrol amacı ile uygulanmalıdır. Reaksiyonlar 15-20 dakika sonra okunur. Multi test yönteminde özel aplikatör cihazı kullanılarak, beş veya sekiz farklı allerjen cilt üzerine aynı anda uygulanır.

Intradermal testler prick testi negatif ise yapılır. Prick testi pozitif ise intradermal test gereksizdir ve hatta anaflaksi riski açısından kaçınılmalıdır.

### **Provokasyon Testleri**

Hedef organa allerjen uygulama sonrası alerjik semptomların görülmesi ve bu yolla tanı konulmasını amaçlayan testlerdir. Provokasyon testleri, hastanın öyküsü ile in vivo ve in vitro testlerinin uyumsuz olduğu durumlarda veya tanıda kullanılan test sonuçları arasında çelişki saptandığında hastanın duyarlılık durumunu göstermek için kullanılmaktadır. Nazal provokasyon testi spesifik allerjenin kontrollü bir şekilde burun mukozasına uygulanması ve ortaya çıkan alerjik yanıtın değerlendirilmesinden

oluşur. Alerjik yanıt burun kaşınması, burun akıntısı, hapşırma, burun mukozasında ödeme bağlı burun tıkanıklığı ve burun hava akım direncinde artma ile karakterizedir.<sup>65</sup> Gerekli durumlarda solunum fonksiyon testleri, rinoskopi, rinomanometri ve hatta laringoskopi provokasyona yanıt olup olmadığının objektif kanıtlarını gösterebilmek amacıyla kullanılmalıdır.

**Tablo 2.4 Deri testlerinin değerlendirilmesi:**

- 0 reaksiyon yok, negatif kontrolden farksız
- 1 (+) 21 mm'den küçük eritem
- 2 (+) 21 mm'den büyük eritem
- 3 (+) eritem ve psödopotsuz endurasyon
- 4 (+) eritem ve psödopotlu endurasyon

**Deri testlerinin yalancı (+) olduğu durumlar:**

- Atopik dermatit
- Gıda testleri
- İyi standardize edilmemiş solüsyonlar
- Fazla volüm enjeksiyonu

**Deri testlerinin yalancı (-) olduğu durumlar:**

- İnfantlar ve yaşlı hastalar
- Uzun süreli steroid (sistemik, topikal), antihistaminik ve trisiklik antidepresan kullananlar
- Periferik nöropati
- 4-6 hafta önce anaflaksi geçirmiş hastalar

**2.2.5 Alerjik Rinite Eşlik Eden Hastalıklar Ve Komplikasyonlar**

**Alerjik Rinit ve Astım**

Alerjik rinitte en sık eşlik eden hastalık alerjik astımdır.<sup>66</sup> Perennial alerjik rinit sıklığı normal popülasyonda %4 iken astımlı hastalarda bu sıklık %14'e yükselir. Ayrıca astımlı hastaların %70'inde geçmişlerinde alerjik rinite sahip oldukları belirtilmektedir. Astım ile alerjik rinit arasındaki birlikteliğin klinik önemi astımlı olgularda var olan alerjik rinitin tedavisi ile astım bulgularının gerilemesi, ilaç ihtiyacı ve semptom skorlarının azalmasıdır. Bazı yayınlarda da astımın tedavisinin alerjik

rinit bulgularını geriletmediği belirtilmektedir.<sup>67</sup>

### **Sinüzit**

Alerjik rinitte burun mukozasında oluşan ödem sinüs ostiumlarını kapatarak sinüzit gelişmesine yol açar.<sup>66</sup> Alerjik rinit hem akut hem de kronik sinüzite neden olabilir.<sup>68</sup> Akut maksiller sinüzitin %25 nedeni alerjiktir. Kronik sinüzit nedenleri arasında en sık saptanabilen alerjik rinittir ve sıklığı %80'e kadar çıkmaktadır. Alerjik rinit ile birlikte olan sinüzitlerde sinüs mukozasında allerjen ve eozinofilik infiltrasyon saptanmıştır.

### **Nazal Polip**

Alerjik rinitli çocuklarda nazal polip görülme olasılığı yüksektir. Nazal polipler genelde rinosinüzal mukozadan, sıklıkla da sinüslerden köken alan infiltratif özellikte hücre içeren üzüm tanesi şeklindeki mukozal yapılardır.<sup>69</sup> Nazal polipi olan alerjik rinitli olgularda dikkat edilmesi gereken bir durum da aspirin intoleransı ve aspirin ile indüklenen astımdır.<sup>70</sup>

### **Otitis Media**

Akut otitis media gelişmesinde önemli nedenlerden bir tanesi ostaki tüp disfonksiyonudur. Alerjik rinitte burun mukozasındaki ödem tüpün nazal kısmında inflamasyona neden olur. İnflamasyon tüpün drene olmasını engelleyerek enfeksiyona neden olabilir. Alerjik rinit daha çok effüzyonlu otitis media ile karşımıza çıkar. Effüzyonlu otitis medialis olguların %4-90'ında alerji saptandığı bildirilmiştir.<sup>71</sup> Tedaviye dirençli ve adenoidin çok sorun teşkil etmediği effüzyonlu otitis media olgularında altta yatan alerjik rinit varlığı aranmalıdır. Orta kulaktaki effüzyon sıvısında %50-87 oranında alerjik inflamatuvar mediatörler, mast hücreleri, eozinofil saptanmıştır. Bu nazo-östakian devamlılık allerjenin orta kulağa ulaşmasına ve nazal mukozadaki alerjik inflamasyonun orta kulağa yayılımına neden olabilir. Çocuk hastalar başta olmak üzere uzun süre burun tıkanıklığı problemi olan, iyi tedavi edilememiş alerjik rinitte effüzyonlu otitis media, tedavide sorun yaşanan her effüzyonlu otitis mediada ise alerjik rinit altta yatan sebep olarak araştırılmalıdır. Çünkü geç kalındığında timpanik ateletazi ve kalıcı işitme kaybı gelişebilir.

## **Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon**

Özellikle çocuklarda kronik üst solunum yolu obstrüksiyonu derin uykuda alveolar hipoventilasyona neden olabilir. Bu da endotelyal duyarlılık ve vazokonstriktör tonusda artış sonucu geçici bir pulmoner arteriyel basınç artışına neden olabilir. Bu patofizyolojinin en önemli sonuçlarından birisi obstrüktif uyku apne sendromuna yol açmasıdır. Bu nedenle iyi tedavi edilmemiş alerjik rinit olgularında obstrüktif uyku apne sendromu ve geçici pulmoner arteriyel hipertansiyon gelişebilir.<sup>72</sup>

### **Ayırıcı Tanı**

Alerjik rinitin ayırıcı tanısında enfeksiyöz rinitler, vazomotor rinit ve NARES düşünülmelidir. Ayrıca bazı sistemik hastalıklara rinitin eşlik edebileceği ve bazı ilaçların da rinit yakınmalarına yol açabileceği unutulmamalıdır. Alerjik rinitte paranazal sinüslerin mukozası da ödemlidir, radyografide etmoid sinüslerde hafif bir opalesans görülebilir. Alerjik olmayan rinitte sinüslerde enfeksiyon olasılığı vardır, ayrıca sinüs epitelinde polipler, orta meatusta pürülan bir eksüda vardır, ancak mukozada ödem belirgin değildir. Belirgin burun tıkanıklığı olan hastalarda ilaçlarla burun mukozasındaki ödem azaltılarak etmoid alanın incelenmesi uygundur.

Burun salgısında eozinofillerin görülmesi alerjik ve alerjiye benzeyen reaksiyonların enfeksiyondan ayırt edilmesini sağlar. Bakteriyel enfeksiyonlarda yaymada nötrofiller vardır.

Alerjik rinit tanısında kanda ve salgılarda eozinofil sayımı ve total serum IgE düzeyi gibi özgül olmayan testlerden yararlanılır. Özgül antijen-antikor incelemeleri olarak da deri testleri, nazal ve bronşiyal inhalasyon testleri ile RAST uygulanır.

Pozitif deri testleri hastanın atopik olduğunu gösterir. Ev tozu, polenler, küfler ve hayvan tüyleri önemli allerjenlerdendir. Polenler yöreye, hastanın yaşadığı ve çalıştığı çevreye göre seçilmelidir. Besinler ender olarak rinit nedenidir, alerjik rinitte bu testlere nadiren başvurulur. Renkli çiçeklerin polenleri gövdeye yapışık olduğundan atmosferde nadiren anlamlı bir konsantrasyonda bulunur. Burun salgılarında IgE düzeylerinin yüksek bulunması tanıyı destekler.

Ayırıcı tanıda enfeksiyon, neoplazmalar ve diğer alerjik olmayan etkenler düşünülmelidir. Üst solunum yolu virüsleri ile olan enfeksiyonlar alerjik rinitle sık karışan durumlardandır.

## 2.2.5 Alerjik Rinite Tedavi

Alerjik rinit prevalansındaki hızlı büyüme, finansal bir yükü de beraberinde getirmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde alerjik rinit için 1990'da 1,8 trilyon dolar, 1996'da yeni tedaviler için sadece 593,2 milyon dolar harcanmıştır. Semptomatik tedavide en sık kullanılan iki ilaç, intranazal glukokortikoidler ve antihistaminiklerdir. 2001'de intranazal glukokortikoidlere 1,5 trilyon dolar, ikinci kuşak antihistaminiklere 5 trilyon dolar harcama yapılmıştır. Tedavi giderlerinin yanında alerjik rinite bağlı olarak 3,4 milyon iş günü kaybı olmaktadır.<sup>73,74</sup>

2001 yılında WHO işbirliği ile oluşturulan ARIA çalışma raporu alerjik rinitte güncel tedaviyi belirlemiştir. Alerjik rinit tedavisi tüm alerjik hastalıklarda olduğu gibi allerjenlerden korunma ve çevre kontrolü, farmakolojik tedavi, immünoterapi, hasta ve ailesinin eğitimini içerir. Allerjenden ve tetikleyici faktörlerden kaçınma hastaya mutlaka önerilmeli ve hasta bu konuda eğitilmelidir. Uygun ilaç tedavisi yakınmaların kontrolünü sağlar. Oral, topikal antihistaminikler, topikal glukokortikoidler, kromonlar, oral, intranazal dekonjestanlar ve topikal antikolinergikler alerjik rinit tedavisinde kullanılan ilaçlardır.<sup>3</sup>

İlaç tedavisi ile yeterli kontrol sağlanamayan ve/veya yan etkilerin görüldüğü ve uygun korunma önlemlerine rağmen yakınmaların kontrol edilemediği seçilmiş hastalarda immünoterapi uygulanabilir.

Tedavi tüm alerjik hastalarda olduğu gibi alerjik rinitte de bölümlere ayrılır:

1. Allerjenden korunma
2. Medikal tedavi
3. Allerjen spesifik immünoterapi

### 2.2.5.1. Çevresel Korunma

Alerjik rinitte tedavinin en önemli basamaklarından birini allerjenden korunma oluşturur.<sup>75</sup> Korunma üçe ayrılır:

*Primer korunma:* İmmünglobulin E yapımı ve IgE aracılığıyla duyarlanmayı

önlemeye odaklanmıştır. Duyarlanma için yüksek risk taşıyan gruplara uygulanır. Prenatal ve postnatal alerji duyarlılık gelişmesi öncesi korunmadır.

*Sekonder korunma:* Duyarlanmaya rağmen hastalık ortaya çıkışını önlemeye yöneliktir. Allerjene duyarlanmış ancak üst solunum yolu hastalık riski göstermeyen bireylere uygulanır.

*Tersiyer korunma:* Asıl önemli olan ve klinik bulgularla gelmiş çocukta yapılacak korunmadır. Semptomları önleyici olarak kullanılmakta ve semptomlara yol açan faktörlerin kontrolünü amaçlamaktadır.

Allerjiden kaçınmanın ana basamakları:

1. Allerjen kaynağının elimine edilmesi
2. Kaynaktan yayılan allerjenlerin fiziksel bariyerlerle azaltılması
3. Allerjenin depolandığı materyallerin ortamdan uzaklaştırılması
4. Hava filtresi kullanımı

Esas olan hastanın kendi evinde allerjen düzeyi düşük olan bir ortam yaratmaktır; ancak, çalışmaların bazılarında klinik düzelmeye yol açacak kadar allerjen yükünün azaltılmasının sağlanamadığı bildirilmiştir. Bütün astım ve rinit tedavi rehberleri allerjiden kaçınmayı önermektedir. Allerjiden korunma tedavinin önemli bir parçasıdır.

#### **2.2.5.2. Allerjenlerle Temasın Önlenmesi**

Alerjik hastalığın seyri, çevredeki allerjenlerin yoğunluğuna bağlıdır. Bu nedenle allerjenin tespiti ve bu tür allerjen maddelerden kaçınma farmakolojik tedavi ya da öncesinde düşünülmelidir. Allerjiden korunma sonucu hastaların yakınmalarında ve ilaç kullanımında azalma kaydedilmiştir.<sup>3</sup>

Hasta allerjenle temas halinde olmazsa, yakınmalar ortaya çıkmayabilir. Ayrıca gelecekte allerjiden uzun süreli kaçınmayı başarılabilirse oluşacak kısa temaslarda problem yaşanmayabilir. Temas sık aralıklarla tekrarlarsa, immun sistem hafızasındaki reaksiyon tekrar oluşacaktır. Reaksiyonun oluşması için gereken temas sıklığı kişiden kişiye değişmektedir. Burundaki ödemi ve antijeni uzaklaştırmak amacı ile tuzlu su duş şeklinde buruna uygulanabilir, nazal hava akımı artar.

Allerjik rinitte 5 temel allerjen grubu tespit edilmiştir:

*Polen Kontrolü:* Polenlerin en yoğun şekilde ortamda olduğu mevsim, ev dışı aktivitelerin en yoğun olduğu dönemdir. Bu dönem şubat ayının başında başlar ve haziran ayına kadar devam eder. Bu mevsimde kapı ve pencerelerin kapalı tutulması önerilebilir. Günlük polen ve mantar sporu sayısının ve de duyarlı olunan allerjenin yılın hangi döneminde yüksek olduğunu bilmek önemlidir. Bu dönemlerde mümkün olduğu kadar iç ortamda kalmak, evde veya arabada pencereleri kapalı tutmak önemlidir. Polene hassasiyet gösteren hastalarda iç mekanlardaki allerjenle temas filtrasyon sistemleri ile önlenabilir. Alerjik polenler 15-50 mikron büyüklüğündedir. Bunlar herhangi bir havalandırma filtresiyle filtre edilebilirler. Alerjik hastalara önerilebilecek bir filtre tipi olan HEPA (High Efficiency Particulate Arresting) 0.3 mikronluk partikülleri bile yakalayabilir. Dış ortamda maske ve gözlük kullanılması ile, polen geçişini azaltan filtrelerin katıldığı ventilasyon sistemlerinin evde veya arabada kullanılmaları yararlı olabilir.

*Ev Tozu ve Epidermal Allerjen Kontrolü:* Ev tozunun en çok bilinen komponenti ev tozu akarıdır. Akarların allerjenik kısmı dışkı artıklarıdır. Akarlar insan derisi döküntüleriyle beslenirler. Deri döküntülerinin en çok bulunduğu yerler ise yatak, perde, halı, kumaş mobilyalar, tüylü oyuncaklar şeklinde sıralanabilir. Nemli ve ılık ortamlarda ise akarlar daha fazla ürer.

Ev tozu akarlarının uzaklaştırılabilmesi için çeşitli yöntemler mevcuttur. Ev tozu akarlarından korunmak için ev tozu akarları hakkında hastanın bilgilendirilmesi, temel önlemlerin alınması, yastık, yorgan, yatak için özel dokunmuş kılıflar kullanmak, yatak çarşaflarının 55-60 derecede yıkanması (her hafta), halıları muşamba ya da tahta döşeme ile değiştirmek, değiştirilemeyen halıların akarasidlerle temizlenmesi, evin her hafta çift kat torbalı süpürgelerle süpürülmesi, perdelerin kolay yıkanır kumaşlardan seçilmesi veya jaluzi tipi perde kullanmak, toz tutan malzemelerin kapalı dolaplarda tutulması, yumuşak tüylü oyuncakların sıcak suyla yıkanması, derin dondurucuda tutulması, iç ortam nem oranını azaltmak, bodrumlarda yaşamaktan kaçınmak önerilebilir. Akarisid olarak adlandırılan benzil benzoat ve akar temizleyici olarak bilinen tannik asitin düzenli kullanımı, akar sayısını azaltacaktır. Ancak etkileri uzun süreli olmamaktadır.

*Mantar (küf) Kontrolü:* Mantar, tüm yıl boyunca hem iç hem de dış mekanda mevcuttur. Mantar sporları polen tanelerine göre daha büyük olduğu için filtrasyon ile

uzaklaştırılmaları daha zordur. Mantarlar hem taze hem de çürük bitkilerin üzerinde ürerler, nemli ortamı severler. İç mekanda bitkilerin uzaklaştırılması mantar problemini azaltacaktır. Hastalara bahçede fazla zaman geçirmemeleri önerilmelidir. Görülen küfler dilüe edilmiş beyazlatıcılarla temizlenebilir.

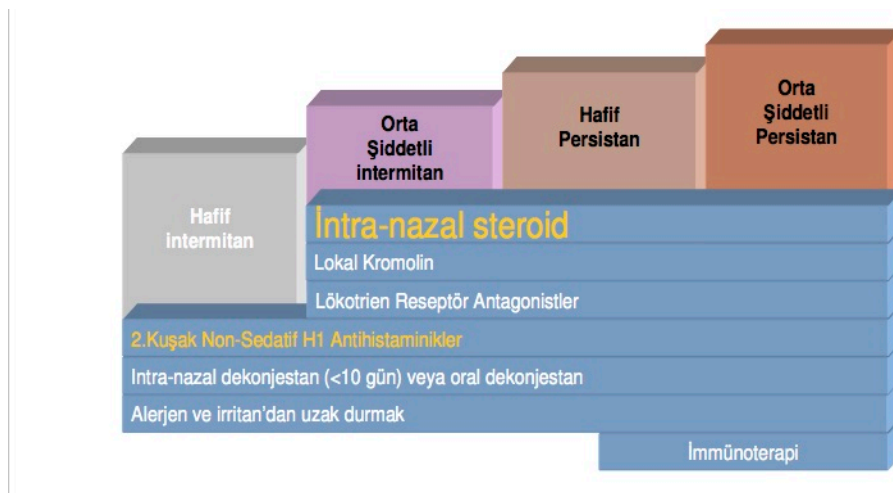
*Hayvan Tüyleri:* Hayvan tüylerinden korunmanın tek yolu hayvanın evden uzaklaştırılmasıdır. Evdeki tüm kullanım alanları vakumla temizlenmelidir. Kedi allerjenlerinin tam olarak temizlenebilmesi güçtür, en az 20 hafta gereklidir.

*Böcekler:* Özellikle hamamböceği alerjik rinitte önemli bir etkidir. Ortamın temiz tutulması yiyeceklerin açık tutulmaması ve insektisitlerin kullanılması hamamböceklerine karşı kullanılacak başlıca tedbirlerdir.<sup>3</sup>

### 2.2.5.3. İlaçla Tedavi

Alerjik rinitin medikal tedavisi planlanırken diğer tüm hastalıklarda olduğu gibi öncelikle hastalığın aktivitesi ve süresi göz önüne alınmalıdır. Bu nedenle öncelikle alerjik rinit kliniğinin şiddetinin belirlenmesi gerekir. Bu konuda henüz tam olarak fikir birliğine varılamamıştır. En sık kullanılan sınıflama dünya sağlık örgütü tarafından yapılmış olan sınıflamadır. Her zaman ağırlık derecesine göre tedavi düzenlenmesi zorunlu değildir ve hastanın bireysel özellikleri tedavinin şeklini belirlemektedir. Ancak yine de ortak dil kullanmak için yaygın olarak son zamanlarda bu sınıflama kullanılmaktadır. Bu klinik sınıflamaya göre WHO ile beraber yapılandırılmış tedavi şeması şekil 2.3'te gösterilmiştir.<sup>3</sup>

Şekil 2.3. ARIA Kılavuzu: Alerjik rinit tedavisi için öneriler



### **2.2.5.3.1. Hafif İntermittan Alerjik Rinit**

Hafif intermittan alerjik rinitli olgularda klinik bulgular oldukça kısa süreli olduğu için oral antihistaminik ile beraber kısa süreli nazal topikal ya da sistemik dekonjestan yeterlidir, ancak nazal dekonjestan kullanım süresi, 10 günü geçmemelidir. Dekonjestanların kullanımı çocuklarda kısa süreli ve uygun dozda olmalıdır. Eğer bulgular kısa süreli ancak şiddetli ise hekimin tercihine bağlı olarak kısa süreli ve düşük doz nazal topikal antiinflamatuvar ilaçlar kullanılabilir. Bu nazal topikal ilaçlar kromolin, nonsteroid ya da steroidler olabilir.

### **2.2.5.3.2. Hafif Persistan Alerjik Rinit**

Hafif persistan alerjik rinitli olgularda ise oral ve topikal antihistaminikler ile dekonjestanlar semptom giderici olarak kullanılabilirler. Bu hastalarda düşük doz nazal topikal steroidler oldukça etkilidir. Bazı olgularda ise nazal topikal kromolin ve benzeri nonsteroid antiinflamatuvarlar ilaçlar da etkili olabilir. Genel olarak hastanın tedavisinde basamak tedavisi kullanılır. Hasta 2-4 hafta aralıklarla izlenerek antihistaminik, dekonjestan ve nazal topikal steroidler kullanılır. Eğer şiddetli semptom var ise sistemik steroidler de kullanılabilir. Ancak sistemik steroidlerin ciddi yan etkileri vardır. Bu nedenle çok zorunlu olmadıkça sistemik steroidler kullanılmamalıdır. Zaten bu hastalarda nazal topikal steroidler oldukça etkili olduğu için sistemik steroidlere artık pek ihtiyaç hissedilmemektedir. Nazal topikal steroidler düşük dozda oldukça etkilidir ve günlük toplam 50-100 µg genellikle yeterlidir. Mevsimsel alerjik rinitli vakalarda yakınmalar biraz daha şiddetli ancak kısa süreli olduğu için doz yüksek olmalı ancak perennial alerjik rinitli vakalarda ise yakınmalar daha hafif ve uzun süreli olduğu için doz daha düşük ve uzun süreli olmalıdır. Doz başlangıçta bir miktar yüksek başlanılabilir. Flutikazon, mometazon ve triamsinolon kullanılacak nazal topikal steroid ilaçlardır. Nazal steroidler önerilirken yaş grubu dikkate alınmalıdır. Pediatrik yaş grubunda budesonid 6 yaş, flutikazon 4 yaş, mometazon 3 yaş üstünde güvenilir preparatlardır.

### 2.2.5.3.3. Orta Persistan Alerjik Rinit

Orta persistan alerjik rinitli olgularda ise basamak tedavisi daha önemlidir. Bu hastalarda oral antihistaminik, dekonjestan veya bunların topikal preparatları ile tedaviye başlanır. Nazal sekresyonun çok şiddetli olduğu durumlarda nazal topikal antikolinergikler de semptomatik olarak kullanılabilir. Nazal topikal steroidler orta-yüksek dozda başlanılıp devam edilir. Kromon, nedokromil ve benzeri nonsteroidler bu hastalarda yeterince etkili olmazlar. Nazal steroidler başlandıktan sonra yakınmalara yanıt alınamıyorsa ya da yakınmalarda artış varsa bir üst basamak tedaviye geçilir. Bu hastalarda semptomları azaltmada ve eşlik eden diğer alerjik hastalıkların tedavisinde LT antagonistlerden de faydalanılabilir. Hasta 2-4 haftalık aralıklarla görülür ve semptom skorlarında azalma gözlenirse nazal steroid dozu %25-50 oranında azaltılır. Toplam tedavi süresi allerjenin tipine ve klinik şiddetine göre belirlenir. Eğer bulgularda gerileme yoksa yüksek allerjen maruziyeti, nazal mukozal ödem nedeniyle topikal steroidin mukozaya yeterince yayılamadığı ya da hasta tarafından ilacın yeterli doz ve sürede kullanılmadığı düşünülebilir. Bu nedenle orta persistan alerjik rinitli hastalar semptom skorları azalma eğilimine girinceye kadar yakından izlenmelidir. Aynı zamanda bu hastalarda eşlik eden diğer solunum yolu hastalıklarının da sık olarak gözlenmesi nedeni ile fiziksel ve sosyal performansları düşüktür. Eşlik eden diğer solunum yolu hastalıklarının başında çocuklarda sinüzit, otit ve astım gelmektedir. Bu hastalarda burun tıkanıklığı nedeni ile geceleri uyku düzenleri bozuk, gündüzleri mental performansları düşük olabilir ve kronik yorgunluk sendromu da sıktır.<sup>76</sup>

Tedavi amacı ile kullanılan antihistaminikler de bu fiziksel ve sosyal performans düşüklüğünü daha da arttırmırlar. Bu nedenle tedavide nonsedatif antihistaminikler tercih edilmelidir.

### 2.2.5.3.4. Ağır Persistan Alerjik Rinit

Ağır persistan alerjik rinitli olguların sayısı göreceli olarak hafif ve orta persistan alerjik rinitli hastalara göre çok daha azdır. Ancak tedavinin izlemi ve başarısında sıkça problem yaşanır. Bu hastalarda nazal pasajı açmak için mutlaka nazal ve sistemik dekonjestan ajanlar ile tedaviye başlanır. Topikal antihistaminikler başlangıçta faydasızdır. Bu nedenle dekonjestan tedaviye hemen nonsedatif bir

antihistaminik eklenmelidir. Bunun yanında yüksek doz nazal topikal steroid başlanır. Hastaların yakınmaları başlangıçta haftalık aralarla daha sonra 2-4 haftada bir takip edilir. Eğer yakınmalar azaltılamazsa kısa süreli ve düşük dozda sistemik steroid tedavisi başlanır. Hem alerjik rinit hemde astım yakınmalarını azaltmak için LT antagonistlerinden de faydalanılabilir. Bazı olgularda nonspesifik hava yolu aşırı duyarlılığı bulguları ön planda olabilir. Bunlar nefes almada zorluk ve öksürük yakınmalarıdır. Bu hastalar sıklıkla birden çok mevsimsel alerjisi olan çocuklardır. Hastaların uygun tedaviye rağmen yakınmalarında azalma olmazsa çocuk hastalarda ilaç kullanımında problem olduğu, erişkin hastalarda ise nazal anatomik değişiklikler, nazal polip gibi ek komplikasyonlar ya da her iki grupta da yanlış tanı düşünülmelidir.

Alerjik rinit tedavisinde kullanılan ilaçlar oral veya nazal olarak uygulanabilir. Uygulama yollarının kendilerine özgü olumlu ya da olumsuz yönleri vardır. Nazal yol ile uygulanan ilaçlar doğrudan hedef bölgeye uygulanabilir, ancak daha az doz ilaç kullanmak, sistemik yan etkilerden sakınmak ve daha çabuk etki elde etmek mümkün olur. Oral yol ile uygulamalarda ise ilacın sistemik etkisi alerjik konjonktivit gibi diğer yakınmaların da kontrolüne katkı sağlamakta, ilaç nazal mukozanın tüm bölgelerine daha iyi ulaşmakta, nazal ilaçların neden olduğu irritasyon ve burun kanaması gibi yan etkilere neden olmamaktadır.<sup>3</sup>

Alerjik rinit tedavisinde kullanılan ilaç grupları antihistaminikler, topikal kortikosteroidler, kromonlar, dekonjestanlar, antikolinergikler ve lökotrien reseptör antagonistleridirler. Bunların yakınmaları kontrol edebilme özellikleri şekil 2.4'te özetlenmiştir.<sup>3</sup>

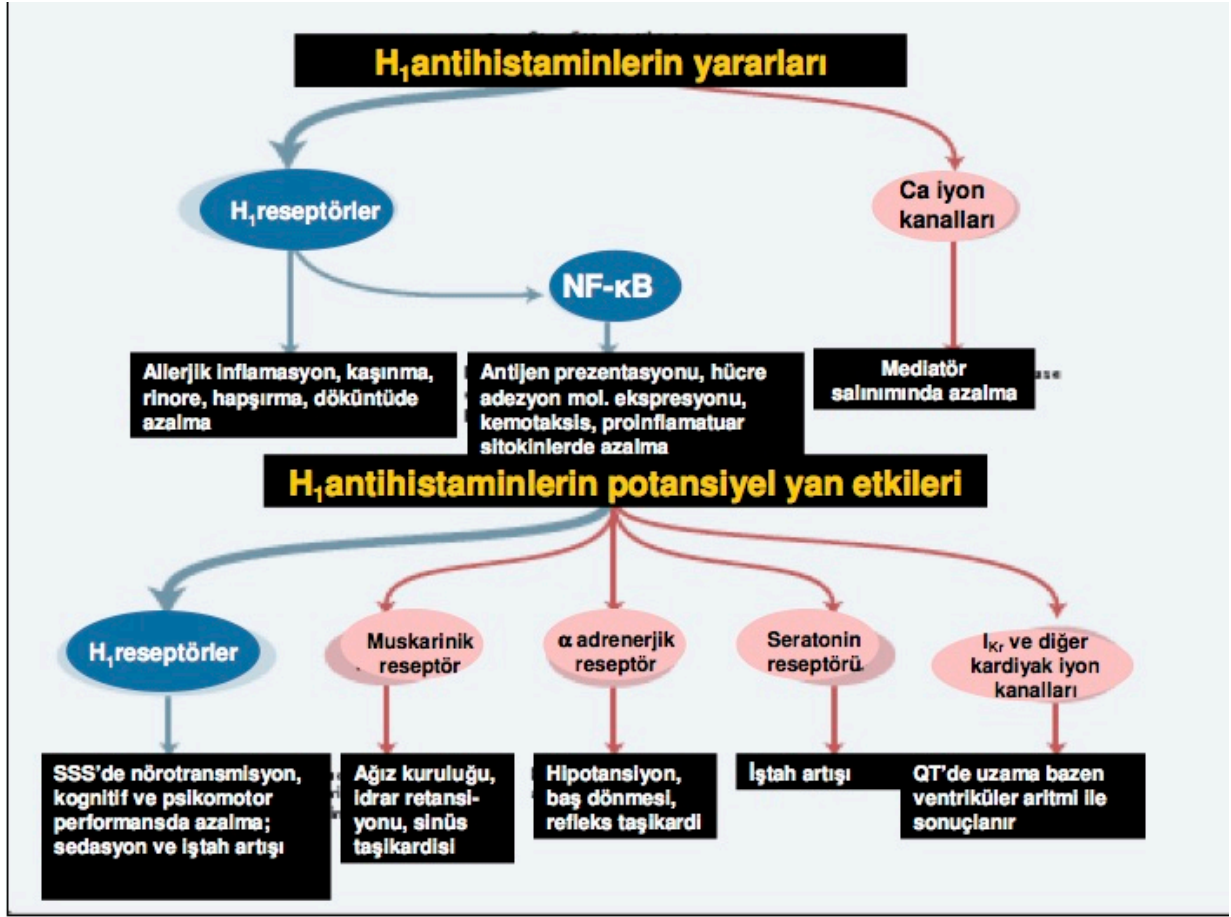
Şekil 2.4. Alerjik rinit tedavisinde kullanılan ilaçların yakınmalara etkisi

	Oral Antihis.	Nazal Antihis.	Nazal steroid	Nazal Dekonjestan	İpratropium bromür	Nazal kromon
<b>Akıntı</b>	++	++	+++	0	++	+
<b>Hapşırık</b>	++	++	+++	0	0	+
<b>Kaşıntı</b>	++	++	+++	0	0	+
<b>Tıkanıklık</b>	+	+	+++	++++	0	+
<b>Göz</b>	++	0	++	0	0	0
<b>Etkinin başlaması</b>	1 saat	15 dak.	12 saat	5-15 dak.	15-30 dak.	Değişken
<b>Etki Süresi</b>	12-24 saat	6-12 saat	12-48 saat	3-6 saat	4-12 saat	2-6 saat

### Antihistaminikler

Alerjik rinit patofizyolojisinde rolü olan pek çok mediatör içinde en önemlisi histamindir. Etkisini H1 reseptörlerine bağlanarak gösterir ve akıntı, kaşıntı ve hapşırık yakınmalarına neden olur. Mast hücre aktivasyonu ve histamin salınımı alerjik hastalıkların ortak özelliği olduğundan, antihistaminikler, alerjik rinit ve diğer alerjik hastalıkların tedavisinde 50 yıldan daha fazla süredir kullanılmaktadırlar.<sup>77</sup> Antihistaminiklerin etkileri Şekil 2.5 'de gösterilmiştir.

Şekil 2.5. Antihistaminiklerin etkileri



H<sub>1</sub> antagonistleri gastrointestinal sistemden hızla emilirler ve ortalama 2 saat içinde serumda zirve konsantrasyonuna ulaşırlar. Oral alımdan ortalama 5-7 saat sonra maksimum etkilerini gösterirler. Birinci kuşak ve ikinci kuşak antihistaminiklerin büyük bölümü (setirizin ve feksofenadin dışında) karaciğerde sitokrom p 450 sistemi tarafından metabolize edilirler. Karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlarda ve bazı ilaçlar ile birlikte kullanıldığında (imidazol türevi antifungaller ve makrolid antibiotikler) serum yarılanma süreleri uzar. Loratidin, feksofenadin ve setirizin ile 5-12 hafta süreli kronik kullanım çalışmaları taşiflaksi yapmadıklarını göstermiştir. Azelastin ve levokabastinin nazal olarak kullanılan topikal preparatları vardır.<sup>3</sup> Birinci kuşak antihistaminikler klinik bulgulara

etkilidirler, ancak kullanılmaları antikolinergik ve sedatif yan etkilerinin olması nedeniyle sınırlıdır. İkinci kuşak antihistaminikler sedatif etkilerinin daha az olması nedeni ile birinci kuşak antihistaminiklerin yerini almışlardır. Antihistaminikler, genel olarak nazal kaşıntı, sulu göz, burun akıntısı ve hapşırma sıklığını azaltırlar. Ancak bu ajanlar, nazal konjesyon semptomlarına çok az etkilidirler.<sup>78</sup> Pratikte çoğunlukla ihtiyaç oldukça kullanılmalarına karşın en iyi etkiyi yakınmalar ortaya çıkmadan önce alındıklarında gösterirler. Bu nedenle allerjen ile karşılaşma riskinin olduğu dönemde sürekli olarak kullanılmalarının daha etkili olduğu belirtilmektedir.<sup>3</sup> Yapılan çalışmalarda, bu ilaçların yakınmaları azaltmada kendi aralarında eşit oldukları, anlamlı istatistiksel farkları olmadıkları tespit edilmiştir.<sup>79</sup> Allerjen türüne göre oluşan yakınmalarda da bu ilaçlar arasında birinin diğerine üstün olduğunu gösterir kanıt yoktur.

*Birinci Kuşak Antihistaminikler:* Yapı benzerliği nedeniyle klasik antihistaminiklerin çoğu parasempatolitik etki gösterirler. Bu ilaçlar küçük dozlarda veya düşük konsantrasyonlarda selektif olarak H1 reseptörlerini bloke ederler. Yüksek dozda veya konsantrasyonda ise selektiflikleri azalır; bazıları muskarinik tipteki asetilkolin reseptörlerini de bloke ederler. Sedasyon yapmayan antihistaminiklerin antimuskarinik etkinliği zayıftır. Beyindeki nöronların H1 reseptörlerini bloke etmeleri nedeniyle, ikinci kuşak antihistaminikler hariç genellikle sedasyon oluştururlar. Birinci kuşak H1 antagonistleri mevsimsel alerjik rinitli hastalarda kaşıntı, hapşırık ve nazal sekresyonları belirgin şekilde azaltır ancak nazal konjesyonu etkilemezler. Yüksek lipofilik özellik nedeniyle kan beyin bariyerini belirgin geçebilme özellikleri bu ajanların antikolinergik ve santral sinir sistemi ilişkili antihistamin yan etkilerinin (kuru ağız, sedasyon, uyuklama ve ileri yaşta üriner retansiyona neden olma eğilimi) ortaya çıkmasında rol oynarlar. Bu ajanların kısa plazma yarılanma ömürleri alerjik hastalıkların tedavilerinde kullanılmalarını sınırlamıştır. Bu özellikleri nedeni ile birinci kuşak antihistaminiklerin alerjik rinit tedavisinde kullanılmaları sınırlıdır.

*İkinci Kuşak Antihistaminikler:* Son 15 yıldır, daha az santral sinir sistemi ve antikolinergik yan etkileri olan gelişmiş ikinci kuşak H1 antagonistleri üretilmiştir. Bunlar astemizol, terfenadin, akrivastin, azelastin, setirizin, feksofenadin ve loratidindir. Birinci kuşak H1 antagonistleri ile karşılaştırıldığında antialerjik

etkilerini, inflamatuvar yanıtın supresyonunu da içeren çeşitli mekanizmalarla gösterirler. İkinci kuşak H1 antagonistleri etkin bir şekilde nazal kaşıntı, hapşırık ve nazal sekresyonları azaltsa da nazal konjesyonu azaltmamaktadırlar. Bu nedenle alerjik rinit tedavisinde ikinci kuşak antihistaminiklere ek olarak dekonjestan ajanlara ihtiyaç duyulur. Yeni kuşak antihistaminiklerden setirizin, loratadin ve feksofenadin oral olarak kullanılır. Loratidinin sedatif etkisi yoktur. Akrivastin hariç etki süreleri uzundur. Günde bir kez verildiklerinden ilaca uyum da iyi olmaktadır. İkinci kuşak antihistaminikler bazı özellikleri ile birinci kuşak antihistaminiklerden üstündürler. Birincisi santral sinir sistemi yan etkileri yoktur veya çok az görülür. Bu durumun bu moleküllerin yapısal özelliklerinden dolayı kan beyin bariyerini aşamamaları ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır. İkinci kuşak antihistaminikler birinci kuşaktan farklı olarak antikolinergik yan etki göstermezler. Ayrıca hem etkileri 24 saat sürer, hem de H1 reseptörlere daha büyük bir selektivite gösterirler. Bu dört nedenle alerjik rinit tedavisinde, ikinci kuşak antihistaminikler daha çok tercih edilmektedir.<sup>3</sup>

*Yeni Antihistaminikler:* Bu preparatlar normal dozlarda nonsedatif olarak bilinmekle beraber yüksek dozlarda sedasyona neden olmaktadır. Kardiyotoksik etkileri yoktur. Yeni preparatlar levosetirizin ve desloratidin olarak sıralanabilir.

Levosetirizin, setirizin (R)-enantiomeridir. Levosetirizin, Batı Avrupa'da alerjik hastalıkların tedavisinde kullanılma onayı almıştır ve Amerika Birleşik Devletleri'nde prelinik çalışmalarda denenmektedir.

*Topikal Antihistaminikler:* Topikal formların avantajı hızlı etki (15 dakikada etkileri başlar) göstermeleri ve sistemik yan etkilerinin olmamasıdır. Ayrıca ılımlı antiinflamatuvar etkileri de vardır.<sup>80</sup> Azelastin ve levokabastin nasal sprey formunda kullanılmaktadırlar. Günde 3-4 doz kullanımları 24 saat etkinlik göstermektedir. Ancak nazal sekresyonla temizlenmeleri, sık kullanım gerektirmeleri, topikal kullanımın verdiği rahatsızlık ve tad nedeniyle kullanılmaları pek sık değildir.

## **Kortikosteroidler**

*Sistemik Kortikosteroidler:* Sistemik kortikosteroidlerin alerjik hastalıklar

tedavisindeki etkinliği uzun yıllardır bilinmesine karşın yan etkileri nedeni ile yaygın olarak kullanılmamaktadırlar. Kortikosteroidlerin etki mekanizması, sistemik formda özellikle geç alerjik reaksiyonu engelleyerek olur. Bu preparatlar alerjik olayı birden fazla basamakta baskırlar. Vasküler geçirgenliği azaltır, membranları stabilize eder, mediatör sentezini inhibe ederler. Araşidonik asit yolunu bloke ederek etkilerini gösterirler. Kortikosteroidlerin klinik etkileri, alerjik rinitin yol açtığı burun tikanıklığı, hapşırma, burun akıntısı gibi yakınmaların giderilmesidir.

*Topikal Nazal Kortikosteroidler:* Topikal kortikosteroid preparatları hem uygulandıkları bölgede iyi bir etkinlik göstermeleri, hem de dar yan etki profilleri nedeni ile büyük avantajlar sağlamaktadırlar. Bugün ölkemizde ve dünya piyasasında topikal nazal kortikosteroid olarak budesonid, flutikazon, triamsinolon, mometazon, beklametazon ve flunizolid içeren preparatlar mevcuttur. Glukokortikoidler etkilerini reseptörlerine bağlandıktan sonra geldikleri nükleusda çeşitli genlerin transkripsiyonunu etkileyerek gösterirler. Antiinflamatuvar etki tek bir mekanizmanın baskılanması ile değil değişik mekanizmaların inhibe edilmesine dayanmaktadır. Bunlar arasında sitokin ve mediatör sekresyonunun inhibisyonu en önemli rolü oynamaktadır. Ayrıca araşidonik asid metabolitlerinin salgılanmasının baskılanması, katekolaminlerin yanıtına olan permissif etkiler de sayılabilir. Bu sebeplerle nazal steroidlerin etkileri 12 saatten önce pek başlamamakta, maksimum etkilerini görmek için de günler veya bir iki hafta gerekmektedir. Topikal kortikosteroid önerilecek hastalara tedaviye uyumun sağlamaları için dekonjestanlarda olduğu gibi ilacın etkisinin hemen başlamayacağı anlatılmalıdır. Budesonid, flutikazon, mometazon ve triamsinolon önerilen dozlarda topikal kullanımlarının sistemik yan etkilere neden olmadığı ve hipotalamo-hipofizer-adrenal aksı baskılamadıkları bildirilmiştir.<sup>3</sup> İntranazal olarak verilen kortikosteroidler hem alerjik, hem de alerjik olmayan rinitlerde klinik düzelme sağlamaktadırlar. Sistemik kortikosteroidler özellikle geç fazı etkilerken topikal steroidler hem akut, hem de geç fazda etkilidirler. Nazal kortikosteroidler, orta-ağır alerjik rinitlerin tedavisinde ilk tercih olarak önerilmektedirler. Hafif alerjik rinitlerde ise ikinci kuşak antihistaminikler, güvenilirlikleri ve kolay kullanılabilmeleri nedeniyle tercih edilmektedirler, ancak nazal kortikosteroidler de kullanılabilirler. Topikal nazal kortikosteroidler alerji reaksiyonunu engelleme özelliğine sahip değillerdir. Sadece salınan mediatörlerin etkisini azaltırlar. Bu ilaçlar inflamasyonu azaltır, nötrofil ve eozinofil birikmesini

önler ve vazokonstriksiyon yaparlar. Ayrıca mast hücresi kaynaklı geç faz reaksiyonunu da baskırlar. Günde bir veya iki dozda spreyler şeklinde kullanılırlar. Burun tıkanması, akıntı ve koku alma üzerine etkileri diğer ilaçlardan üstündür. Yapılan bir çalışmada, yakınmaların, nazal konjesyon da dahil olmak üzere plaseboya göre nazal kortikosteroidlerle daha iyi giderildiği gözlenmiştir.<sup>3</sup> Ayrıca astımla birlikte giden vakalarda bronş hiperreaktivitesini de azaltıcı etkileri vardır. Genelde çok iyi tolere edilen bu grup ilaçlar mukoza atrofisine neden olmadan uzun süre kullanılabilir. Topikal nazal steroidler lokal yanma hissi, irritasyon ve epistaksis gibi komplikasyonlara, nadiren aşırı kullanılırlarsa nazal septumda ülserasyon veya perforasyona neden olabilirler. Çoğunlukla kullanım tekniğinin düzeltilmesi veya başka bir preparata geçilmesi ile düzelir. Septum perforasyonunun spreyin septuma doğru püskürtülmesinden ileri geldiği öne sürüldüğünden kullanım tekniği konusunda hastalara gerekli eğitimin verilmesi büyük önem taşır. Oral antihistaminiklerle nazal kortikosteroidlerin alerjik rinit yakınmalarına göre karşılaştırıldığı bir çalışma yapılmıştır. Nazal konjesyon ve hapşırma için klinik ve istatistiksel olarak nazal kortikosteroidlerin antihistaminiklere göre belirgin yararları bulunmuştur. Ancak alerjik konjonktivite bağlı yakınmaların tedavisinde nazal kortikosteroidler ile antihistaminikler arasında anlamlı fark gözlenmemiştir.<sup>81</sup> Nazal antihistaminiklerle nazal kortikosteroidlerin karşılaştırıldığı bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir.<sup>82</sup>

Budesonid: karaciğerde ileri derecede ilk-geçiş eliminasyonuna uğradığından, lokal uygulanma yerinden absorbe edilse bile sistemik yan etki yapma potansiyeli düşüktür. Budesonid genellikle çok iyi tolere edilir ve mukoza atrofisine neden olmadan uzun süre kullanılabilir. Burun mukozasında kabuklanma, kuruma ve minör epistaksis en sık görülen istenmeyen etkileridir. Çoğunlukla kullanım tekniğinin düzeltilmesi veya başka bir preparata geçilmesi ile düzelir. Nadiren de olsa uzun süre kullanımlarının nazal septum perforasyonuna neden olduğu bildirilmiştir ve sık olarak genç bayanlarda görüldüğü rapor edilmiştir. Sistemik yan etkilere neden olmadığı ve hipotalamo-hipofizer-adrenal aksı baskılamadığı bildirilmektedir.

Flutikazon propionat: Androstan 17β-karbotiol türevidir. Lokal kullanılmaya özgü glukokortikoidler içinde oral biyoyararlanımı en düşük olanıdır (Flutikazon propionat; %1'den az, budesonidin; %11 ve flunisolidin; %20). Diğer mukoza

yüzeylelerinden ve ciltten de en az absorbe edilen ilaçtır. Bu nedenle topikal nazal kortikosteroidler lokal uygulandığında adrenal baskılanma riski çok düşüktür.

### **Lökotrien Antagonistleri**

Lökotrien antagonistleri yaklaşık iki dekattır alerjik rinit tedavisinin yeni nesil ilaçlarıdır. Montelukast, pranlukast, zafirlukast gibi lökotrien antagonisti ajanlar alerjik rinit patofizyolojisinde önemli rol oynayan proinflamatuvar biyoaktif mediatörler olan CysLT'lerin sentezini ya da etkilerini bloke ederler. Sisteinil LT'ler bronkokonstruksiyona, mukus sekresyonuna, vasküler permeabilitenin artmasına, havayoluna eozinofil göçüne ve de düz kas proliferasyonunun artmasına neden olurlar.<sup>83</sup> Montelukast ve zafirlukast lipooksijenaz ürünü eikozanoid yapılı otakoid olan LTD4 ve LTE4'ün bronş düz kasları ve kapiler endotelinde bulunan reseptörlerini bu maddelerle yarışmaya girerek bloke ederler. Bu maddeler CysLT'ler grubuna girer ve etkiledikleri reseptörler CysLT1 reseptörleri diye adlandırılırlar. Montelukast etkili, spesifik CysLT1 reseptör antagonistidir. Montelukast barsaktan yaklaşık %75 oranında absorbe edilir, absorpsiyonu besinler tarafından azaltılır, plazma proteinlerine yüksek oranda (%99) bağlanır, karaciğerde metabolize edilir, metabolitleri ve değişmemiş ilaç safra ile barsağa atılır. Eliminasyon yarılanma ömrü 3-5 saattir. Başlıca yan etkileri baş ağrısı, karın ağrısı, ishal, sersemlik ve yorgunluktur. Karaciğerdeki CYP3A4 enzimini inhibe eden ketakonazol, itrakonazol ve eritromisin gibi ilaçlar toksisitesini artırır. Teofilin ve kortikosteroidlerle ise farmokokinetik etkileşme göstermez. Montelukastın günde tek doz akşamları alınmasıyla mevsimse alerjik rinite bağlı yakınmalar belirgin şekilde düzeldiği bildirilmiştir.<sup>84</sup> Montelukast gün boyu yakınmaların giderilmesini sağlar ve farmakokinetik profil tedavinin sabah veya akşam alınması ile benzerdir.<sup>85</sup>

Monoterapi olarak LT reseptör antagonistleri, inflamasyonun azaltılmasında ve alerjik rinit semptomlarının giderilmesinde yararlı olmaktadır.<sup>73</sup> Örneğin, Japonya'da kullanılması kabul edilmiş olan LT reseptör antagonisti pranlukast alerjik rinitli hastalarda nazal mukozal sulanmayı azaltmıştır.<sup>86</sup> Akut mevsimsel alerjik rinit semptomları üstünde, tek doz LT reseptör antagonisti zafirlukastın terapötik etkileri çalışılmıştır. Ragweed polenlerine tedavi gerektirecek şekilde hassas olan 164 hastanın ragweed sezonu pik yaptığında bir parkta ard arda iki gün günlük 8 saat polenlere maruz kalması sağlanmıştır. Plasebo ile karşılaştırıldığında, zafirlukastın

alerjik rinitin esas yakınmalarını (konjesyon, rinore ve hapşırık) düzelttiği tespit edilmiştir. Hastaların nazal konjesyonu, hapşırık ve rinoresi ikinci günde düzelmiştir. Sekonder yakınmalar (kaşıntılı burun, boğaz ve damak) plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düzelmiştir. Doz alımının ikinci saatinde yakınmaların azalmaya başlaması, zafirlukastın etkisinin çok hızlı başladığını göstermektedir.<sup>87</sup>

Lökotrien reseptör antagonisti montelukast, akut mevsimsel alerjik rinitli hastalarda primer ve sekonder yakınmaları, inflamasyonu ve yaşam kalitesini düzeltmiştir. Tedavi, nazal konjesyon, rinore, kaşıntı ve hapşırmada belirgin ve anlamlı düzelme sağlanmıştır.<sup>88</sup> Gece uykuya bağlı sekonder semptomlarda da anlamlı düzelme olmuştur. Hastalığa özgül yaşam kalitesi tüm parametrelerde (aktivite, uyku, burun dışı/göz yakınmaları, pratikte problemler, nazal yakınmalar, göz yakınmaları ve emosyonel yakınmalar) anlamlı düzelme saptanmıştır. Sonuçta, montelukast tedavisi periferik kanda eozinofiliyi de azaltmıştır.<sup>88</sup>

### **Dekonjestanlar**

Alfa reseptörlerinin alfa-1 ve alfa-2 olmak üzere iki alt grubu vardır. Etkilerini hücre içinde yer alan G-proteinler aracılığı ile gösterirler. Alfa-1 reseptörler postsinaptik membranlarda, arteriol ve venlerde bulunur; uyarılmaları ile vazokonstriksiyon oluşur. Alfa-2 reseptörler ise hem presnaptik sinir uçlarında (uyarılmaları ile norepinefrin sekresyonu inhibe olur), hem de santral sinir sisteminde postsnaptik membranlarda (uyarılmaları ile sempatik tonus azalır) bulunur. Dekonjestanlar oral veya topikal olarak nazal mukozaya uygulandıklarında venöz sinüzoidlerdeki kan volümü ve nazal ödem azalır.

Fenilefrin direkt, fenilpropanolamin ise indirekt olarak alfa-1 reseptörleri üzerinden etki ederler. Psödoefedrin ise nonselektif (hem alfa, hem beta reseptörler) adrenerjik agonistidir. Fenilefrin topikal kullanılırken, fenilpropanolamin ve psödoefedrin sistemik olarak kullanılır. İmidazolinlerden ksilometazolin ve onun hidroksi deriveleri olan oksimetazolin, nafzolin ve antazolin yalnızca topikal olarak kullanılır ve hem alfa-1, hemde alfa-2 reseptörler üzerinden etki ederler.<sup>3</sup>

Oral kullanılan alfa adrenerjik ajanların nazal obstrüksiyonu gidermede etkili oldukları rezistans ölçümleri ile objektif olarak gösterilmiştir. Fenilpropanolamin ve psödoefedrin oral olarak alındıklarında dozun 6 saatte bir tekrarlanması gerekir.

Ancak yavaş salınımı sağlayan kapsüllerin yardımı ile 12 saatte bir uygulanması yeterli olan formları geliştirilmiştir. Her iki ilacın da antihistaminikler ile kombine formları bulunmaktadır. Topikal kullanılan fenilefrin ve imidazoller, sistemik kullanılan dekonjestanlar gibi yalnız nazal obstrüksiyon üzerine etkilidirler, ancak etkileri sistemiklerden daha fazladır. Rinoskopik inceleme öncesi ve nazal obstrüksiyonun ağırlıkta olduğu hastalarda topikal steroid tedavisinin ilk günlerinde steroid tedavisinden önce uygulanmaktadırlar.<sup>3</sup>

Fenilpropanolamin ve psödoefedrin yüksek dozda kullanılması ile hipertansiyon, kardiak aritmi, konvülsiyon, psikoz, böbrek yetmezliği ve ölümler bildirilmiştir. Önerilen dozlarda kullanıldığında çocuklarda gece kabusları, ağızda kuruluk, sinirlilik ve insomnia neden olabilmektedirler. Topikal dekonjestanların uzun süreli kullanımları ile (10 günden fazla) rebound konjesyon, kronik rinit, taşifilaksi ve nazal mukoza irritasyonu ile karakterize rinitis medikamentoza gelişebilmekte ve bu durum ilacın kesilmesi ile kaybolmaktadır. Bebeklerde ve süt çocuklarında (2 yaşından önce) topikal dekonjestanlar kullanıldıklarında ilaçların sistemik absorpsiyonu sonucu santral sinir sistemi depresyonu, koma, hipotermi ve apne gelişebileceği akılda tutulmalıdır.<sup>3</sup>

Burun tıkanmasının fazla olduğu durumlarda alfa adrenerjik dekonjestanlar kullanılır. Genellikle dekonjestanlar antihistaminiklerle birlikte kullanıldığında daha iyi sonuç elde edilir. Rebound vazodilatasyon oluşabileceğinden nazal dekonjestanlar 7 günden fazla kullanılmamalıdır. Gecikmiş alerjik yanıtta oluşan nazal konjesyon tedavisine dekonjestan eklemek gerekir. Antihistaminiklerle en çok kombine edilen ilaç pseudoefedrindir. Total dozu erişkin birey için 180-240 mg dır. Diğer bir sistemik dekonjestan fenilpropolaminin günlük dozu 150 mg dır. Bu preparatlar etkilerini alfa adrenerjik sistem üzerinden alt konkada vazokonstrüksiyon yaparak gösterirler.

### **Antikolinergik Ajanlar**

Burunda parasempatik uyarılar seröz bir akıntıya neden olurlar. Salgı bezlerindeki muskarinik reseptörlerin atropin ile bloke edilmeleri durumunda nazal akıntının azaldığı gösterilmiştir. Ancak atropin nazal mukozada emildiğinden sistemik istenmeyen etkiler görülebilir. İpratropium bromid ise izopropil nörotropinin quarternar derivativesidir. Ayrıca yağda düşük oranda çözünülebilir olduğundan kan-

beyin bariyerini geçememekte ve istenmeyen etkilere neden olmamaktadır. Yalnızca nazal hipersekresyon üzerine etkilidir. Burun akıntısının ön planda olduğu ve diğer tedavilere yanıt vermeyen hastalarda kullanılabilir.<sup>3</sup> İpratropium bromid nazal sprey şeklinde özellikle aşırı burun salgısı olan hastalarda kullanılır. Aşırı kullanıldığında burunda kanama, irritasyon veya kabuklaşma yapabilir.

### **Kromonlar**

Etkilerini mast hücre duvarını stabilize ederek veya klor kanallarını bloke ederek gösterirler. Çalışmalar hem kromolin, hem de nedokromilin mevsimsel alerjik rinit ve perennial alerjik rinite bağlı gelişen hapşırma, rinore ve kaşıntıyı baskılamada plasebodan daha etkin olduklarını göstermiştir. Antihistaminikler ile karşılaştırıldıklarında daha zayıf etkili oldukları görülmüştür. Kromolin ve nedokromilin birbirlerine klinik olarak üstünlüğü yoktur. Ancak etkileri hem zayıf derecededir, hem de her zaman tüm hastalarda etkili olmayabilir. Maksimal etkilerini allerjen ile karşılaşmadan önce kullanılmaya başlanması ve allerjen mevsimi boyunca kullanılmaları durumunda göstermektedirler. Günde 3-4 sefer uygulanma gereklilikleri ve antiinflamatuvar etkileri 4-6 haftada başlaması, hasta uyumunu olumsuz etkilemektedir. Güvenirlikleri nedeniyle gebe ve çocuklarda kullanılabilecekleri bildirilmiştir.<sup>89</sup> Profilaktik amaçla kullanılır. Hapşırma, rinore ve burun kaşıntısını azaltır. Etkili olabilmesi için allerjenle karşılaşmadan önce kullanılmalıdır. Polen mevsimi öncesi kullanılmaya başlanmalıdır.

### **Allerjen Spesifik İmmünoterapi**

Alerjik rinitin tedavisinde çocuklar için öncelikle allerjenden kaçınma daha sonra farmakoterapi ve spesifik immünoterapi yer almaktadır. Allerjenlerden her zaman sakınmak mümkün olmayıp, ilaç tedavisi ise hastaların bir kısmında faydalı olabilmektedir. Bu nedenle çocukta eşlik eden diğer hastalıkları önlemek açısından spesifik immünoterapi daha erken endike olabilir. Ayrıca ortaya çıkan yan etkiler nedeniyle bazen ilaç tedavisi uygulanamayabilir. Bu durumlarda spesifik immünoterapi bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilebilir.

Allerjen immünoterapisi, alerjik bir hastaya spesifik allerjenlerin belli bir doza ulaşıncaya kadar giderek artan dozlarda enjeksiyonu sonucu, zaman içinde hastanın bu allerjenlere toleransını arttıran ve hastalığa bağlı yakınmaların azalmasını sağlayan

bir tedavi yöntemidir. Allerjen immünoterapisi ilk kez 1911 yılında çim polenlerine bağlı alerjik yakınmaları olan bir hastaya uygulanmış ve etkinliği gösterilmiştir. Bu bildiriye izleyerek, allerjen immünoterapisinin alerjik rinit, alerjik konjonktivit, alerjik astım ve arı venomu alerjisi olan hastalarda etkili olduğunu gösteren kontrollü çalışmalar yapılmıştır.<sup>90</sup> Alerjik rinitli çocuklar ise immünoterapiden en çok yararlanan gruptur. İmmünoterapi ile allerjenlere karşı vücutta reaginik IgE yerine blokan IgE antikorunun yapılması sağlanır, ayrıca süpresör T lenfositleri uyarılır. İmmünoterapi alerjik hastalara hassas oldukları allerjenin giderek artan dozlarda verilerek immünolojik tolerans sağlamasını amaçlar. İmmünoterapi diğer tedavi yöntemlerinden farklı olarak, immün sisteme direkt etki ile hastanın alerjik problemlerinden tümüyle veya kısmi olarak kurtulmasını sağlayabilecek bir tedavi potansiyeline sahiptir. Serumdaki allerjene spesifik IgE zamanla azalırken, spesifik IgG artar ve IgE ile yarışır. İnflamatuar hücre göçü ve mediatör salınımı azalır.

Pratikte spesifik immünoterapi subkutan, nazal, sublingual veya oral olarak uygulanabilir. Klinik etkinliğe bakıldığında, sublingual spesifik immünoterapinin düşük dozlarda güvenli olduğu bilinmesine rağmen, etkin olmadığı gösterilmiştir. Buna rağmen yüksek doz uygulamalar oldukça etkin olup, sistemik yan etkilerinde ise artış olmaktadır. Subkutan spesifik immünoterapide birçok allerjen için etkin optimal doz 5-20 µg'dır. İntranazal spesifik immünoterapinin yüksek allerjen dozlarında etkin olabileceğine dair çalışmalar vardır. Düşük dozlar etkisizdir. Sublingual spesifik immünoterapinin de subkutan spesifik immünoterapinin kümülatif dozlarından 50 ile 100 kat fazla dozlarda kullanıldığında etkin olduğu da bildirilmiştir.<sup>91</sup> Oral immünoterapinin ise daha etkisiz olduğu bilinmektedir. Son yıllarda ortaya çıkan ve çocuklarda daha da önemli olan “tek hava yolu-tek hastalık” teorisinin çıkış noktası olan; alerjik rinitlerde alerjik astım gelişme riski spesifik immünoterapi ile azalmaktadır.<sup>92</sup> Bunun yanında spesifik immünoterapinin yeni gelişebilecek allerjen duyarlılığını engellediği gösterilmiştir.<sup>90</sup> Bugün için alerjik hastalığın doğasını, seyrini değiştirebilecek ve astımdan korunma sağlayabilecek tek tedavi yöntemi spesifik immünoterapidir. En az 3 yıl uygulanması gereklidir. Klinik etkinlik ilk 1 yıl içinde sağlanır. Spesifik immünoterapi kesildikten sonra etkinliğin 2-9 yıl sürdüğü bilinmektedir. Yan etki olarak spesifik immünoterapide lokal ve sistemik yan

etkilerden söz edilebilir. Yan etkilerin en aza indirilmesi için immünoterapinin anafilaksi gibi bir durumda müdahale edebilecek alerji uzmanları tarafından uygulanması önerilmektedir.<sup>93</sup>

*Hasta Seçimi:* Allerjen immünoterapisi uygulanması düşünülen hastada, yakınmaların IgE'ye bağlı, erken tip (Tip-1) aşırı duyarlılık reaksiyonu ile ilişkili olduğu gösterilmelidir. Bu amaçla sıklıkla epidermal veya intradermal deri testleri kullanılır. Elde edilen pozitif bir yanıt, hastada test edilen allerjene karşı oluşmuş spesifik IgE antikorlarının var olduğunun göstergesidir. Genel olarak, in vitro yöntemlerle serumda yapılan spesifik IgE antikor ölçümleri ise deri testlerine göre daha az duyarlı testlerdir. Arı venomu, polenler, kedi epiteli, ev tozu akarları ve mantar sporları ile yapılan allerjen immünoterapilerinin etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>94</sup>

Allerjen immünoterapisinin temel endikasyonları aşağıda sunulmuştur:

*İmmünoterapi Endikasyonları:*

- Alerjik rinit, alerjik konjonktivit, alerjik astım
- Arı sokmasına bağlı sistemik reaksiyon öyküsü ile birlikte venom spesifik IgE pozitifliği
- Yakınmaların eliminasyon önlemleri ve ilaçlarla yeterince kontrol edilememesi
- İlaçların uzun süre kullanılmasına bağlı istenmeyen etkilerinden kaçınma
- İmmünoterapinin maliyetinin ilaçların uzun süre kullanım maliyetinden düşük olması

*İmmünoterapi Kontrendikasyonları:*

- Ciddi immun yetmezliği veya immünolojik rahatsızlığı olan hastalar
- Malign hastalıklar
- 5 yaş altı çocuklar
- Ciddi psikolojik bozukluklar
- Adrenalin kullanamayacak hastalar
- Beta- blokür kullanımı
- Ağır astım

- Uyumsuz hasta

Allerjen immünoterapisi atopik dermatit ve ürtiker tedavisinde etkili değildir. Ciddi anaflaksi riski nedeniyle gıda alerjilerinde uygulanmamalıdır.

*Yararları:* 3-4 yıl süreyle uygulanan immünoterapi sonucunda, alerji semptom skorlarında ve antialerjik ilaç kullanımında belirgin azalmanın yanı sıra, hastalığın doğal seyrinde de bir değişme olduğu ortaya konmuştur. Alerjik rinit nedeniyle immünoterapi uygulanan çocuklarda, astım gelişme riskinin azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca, sadece ev tozu akarı duyarlılığı olan çocuklarda, erken dönemde uygulanan immünoterapi sonucu diğer allerjenlere duyarlanma gelişiminin azaldığı ortaya konmuştur.

İmmünoterapinin eritem, ödem ve kaşıntı gibi lokal reaksiyonları, anaflaktik şok, astım krizi, larengeal ödem, ürtiker veya serum hastalığı gibi sistemik yan etkileri olabilir. Anaflaksi riski nedeniyle, immünoterapi enjeksiyonları anaflaksi, tanı ve tedavisi konusunda deneyimli hekimler tarafından ve gelişebilecek ciddi bir reaksiyonun tedavisinin yapılabileceği merkezlerde uygulanmalıdır. Sistemik reaksiyonların çoğu enjeksiyonu izleyen ilk yarım saatte ortaya çıkar. Bu nedenle hastalar enjeksiyondan sonra 20-30 dakika süreyle gözlem altında tutulmalıdır.

Allerjen immünoterapisi yüz yıla yakın bir süredir uygulanan ve yapılan kontrollü çalışmalarda alerjik rinit, alerjik astım ve arı alerjilerinin tedavisinde etkinliği gösterilmiş bir tedavi yöntemidir. İçerdiği potansiyel riskler nedeniyle, alerji uzmanları tarafından planlanmalı ve gelişebilecek sistemik bir reaksiyonun tedavisinin yapılabileceği şartlarda hekim gözetiminde uygulanmalıdır.<sup>93</sup>

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

Bu çalışma Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi tarafından sağlanan ortalama 250-300 gram ağırlığındaki 54 adet sağlıklı sprague dawley türü dişi sıçan üzerinde gerçekleştirildi. Sıçanlar kafeslerde, her birinde en fazla 8 hayvan olacak şekilde 12 saat aydınlık- karanlık siklusunda ve  $24 \pm 2$  °C'lik ortamda tutularak, standart laboratuvar diyeti ile beslendi. Hayvanların deney süresi içinde istedikleri kadar su içip, yem yiyebilmeleri sağlandı.

Çalışma, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurul Yönergesine uygun olarak gerçekleştirildi (etik kurul onay no: 112/2015 ve tarihi: 31.03.2015). Çalışmanın giderleri Bilimsel Araştırma Destek Birimi tarafından karşılandı. (6.2015/12)

Hayvanlar her grupta 9 sıçan olmak üzere 6 gruba ayrıldı.

- 1. grup negatif kontrol grubu (serum fizyolojik(sf) sensitize + intranazal sf provakasyon)

Bu grup sıçanların sensitizasyonu intraperitoneal sf ile yapıldı ve intranazal sf verildi.

- 2. grup pozitif kontrol grubu (ovalbumin(OVA) sensitize ve provoke + intranazal sf )

Bu grup sıçanların sensitizasyonu ve provokasyonu OVA ile yapıldı, intranazal tedavide sf verildi.

- 3. grup steroid grubu (OVA sensitize ve provoke + intranasal kortikosteroid )

Bu grup sıçanların sensitizasyonu ve provokasyonu OVA ile yapıldı, intranazal tedavide kortikosteroid verildi.

- 4.grup deney grubu 1 (OVA sensitize ve provoke + intranazal siklosporin % 0,05 )

Bu grup sıçanların sensitizasyonu ve provokasyonu OVA ile yapıldı, intranazal tedavide siklosporin % 0,05 verildi.

- 5. grup deney grubu 2 (OVA sensitize ve provoke + intranazal siklosporin %0,1)

Bu grup sıçanların sensitizasyonu ve provokasyonu OVA ile yapıldı, intranazal tedavide siklosporin %0,1 verilecektir

- 6. grup deney grubu 3 (OVA sensitize ve provoke + intranazal siklosporin %0,2 )

Bu grup sıçanların sensitizasyonu ve provokasyonu OVA ile yapıldı, intranazal tedavide siklosporin % 0,2 verildi.

### 3.1. Ovalbumin ile sensitizasyon

AR modeli daha önce yayınlanmış protokole uygun olarak gerçekleştirildi.<sup>95</sup> Her bir sıçan grubu intraperitoneal (IP) 0,3 mg ovalbümün(OVA)( Grade V, Sigma-Aldrich Chemical Co. St. Louis, MO) ve 30 mg of AL (OH)<sub>3</sub> içeren 1 ml'lik serum fizyolojik (SF) ile 14 gün boyunca her iki günde bir enjeksiyon yapılarak sensitize edildi.

### 3.2. Ovalbumin ile provakasyon testi

Alerjik rinit oluşturmak için provakasyon, OVA ile IP sensitize edilmiş olan sıçanlar 15. ve 28. günler arasında her gün %10'luk OVA çözeltisinden 20 µl 1 ml SF içinde çözülerek her iki buruna damlatılarak yapıldı. Alerjik rinit oluşan sıçanlara intranazal tedavi başlandı.

### 3.3. İlaç Tedavisi

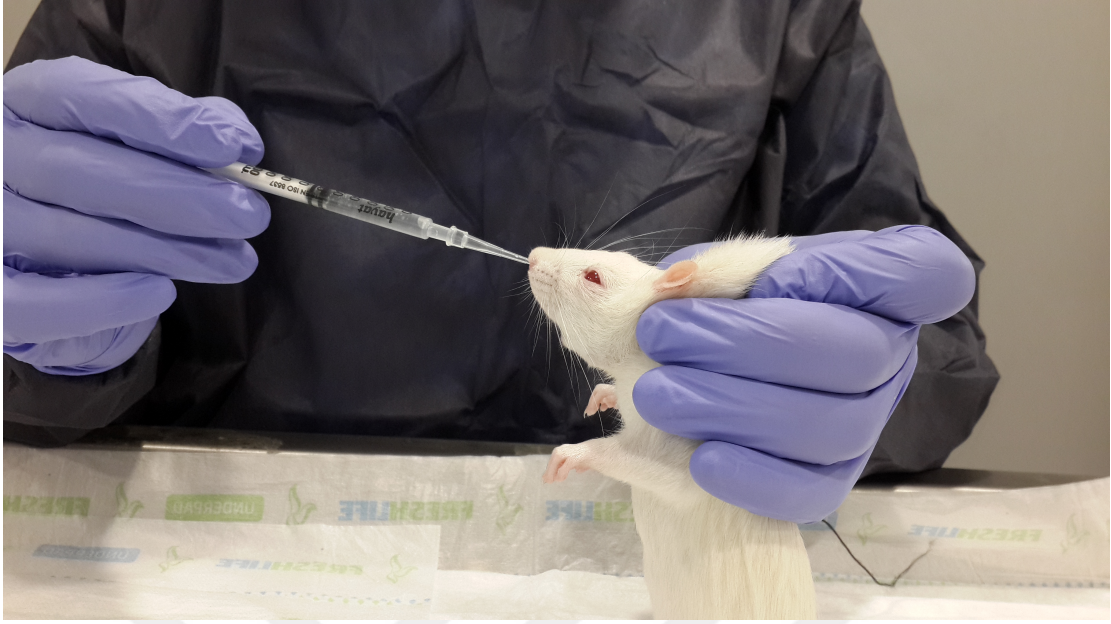
Birinci grup hayvanlarda alerjik rinit oluşturulmadı ve intranazal sf uygulandı (negatif kontrol grubu). İkinci gruba ilk iki hafta ip OVA ile sensitizasyon sonrası son iki hafta intranazal OVA uygulanarak tedavisiz allerjik rinit oluşması sağlandı (pozitif kontrol). Üçüncü gruba ilk iki hafta ip OVA ile sensitizasyon sonrası son iki hafta intranazal OVA ve bir saat sonrasında intranazal kortikosteroid (Nasocort, Aventis Pharma Ltd. Holmes Chapel, İngiltere) uygulanarak tedavi verildi. Dördüncü gruba ilk iki hafta ip OVA ile sensitizasyon sonrası son iki hafta intranazal OVA ve bir saat sonrasında intranazal siklosporin % 0,05 (Restasis, Allergan Inc. Irvine, CA) uygulanarak tedavi verildi. Beşinci gruba ilk iki hafta ip OVA ile sensitizasyon sonrası son iki hafta intranazal OVA ve bir saat sonrasında intranazal siklosporin % 0,1 uygulanarak tedavi verildi. Dördüncü gruba ilk iki hafta ip OVA ile sensitizasyon sonrası son iki hafta intranazal OVA ve bir saat sonrasında intranazal siklosporin % 0,2 uygulanarak tedavi verildi. İntranazal ilaç uygulamaları hayvanlar %2 isoflurane ile sedatize edildikten sonra uygulandı. Bu sırada hayvanın solunumun tamamen durmamasına dikkat edildi. Son ilaç uygulamasından 24 saat sonra hayvanlara ketamin hidroklorür (ketamin® flakon, Parke-Davis) intramuskuler verilerek anestezi sağlandıktan sonra hayvanlar sakrifiye edildi. Daha sonra hayvanların nazal kavite, nazal septum, paranasal sinüs ve konkaları blok olarak çıkarıldı. Bunun için kesiler ön kesici dişler seviyesinin hemen önünden başlayarak, arkada sert damak bitimine kadar yapıldı. Histolojik incelemeler ve biyokimyasal analiz için nazal septum

mukozasından doku örnekleri alındı.

**Resim 3.1.** Anestezi Düzeneği



**Resim 3.2.** İntranasal ilaç uygulaması



### **3.4. Histolojik İnceleme**

Sakrifiye edilen hayvanlardan çıkarılan septum mukoza örnekleri % 10 nötral tamponlu formaldehit (pH 7,2) içerisinde 72 saat süreyle fikse edildi. Fiksasyon sonrasında dokular sırası ile %70, %80, %90, %96 ve %100'lük etil alkol serisinden geçirilerek dehidratasyon sağlandı. Örnekler daha sonra ksilen içerisinde 3 saat süreyle tutularak şeffaflaştırılmış ve 60 °C'deki sıcak parafin içerisine gömüldü. Gömme sonrası parafin doku bloklarından mikrotom ile yaklaşık 5µm kalınlıkta kesitler alındı. Alınan kesitler rutin olarak hematoksilin&eoziin boyası ile boyandı. Boyanan örnekler ışık mikroskobu (Nikon Eclipse i5, Tokyo, Japan) ile incelendi.

Işık mikroskobik inceleme ile silya kaybı, goblet hücre artışı , vasküler konjesyon, eozinofil infiltrasyonu derecesi değerlendirilerek skorlandı.<sup>96</sup> Skorlama, Ercan ve ark. tarafından daha önce tanımlandığı gibi semikantitatif olarak, her parametre için eğer herhangi bir değişiklik yoksa "0", hafif derecede değişiklik varsa "1", belirgin derecede değişiklik varsa "2", ileri derecede değişiklik varsa "3" puan verilerek yapıldı.<sup>97</sup> Sayım sonucu elde edilen sonuçların ortalamaları alınarak istatistiksel olarak değerlendirildi.

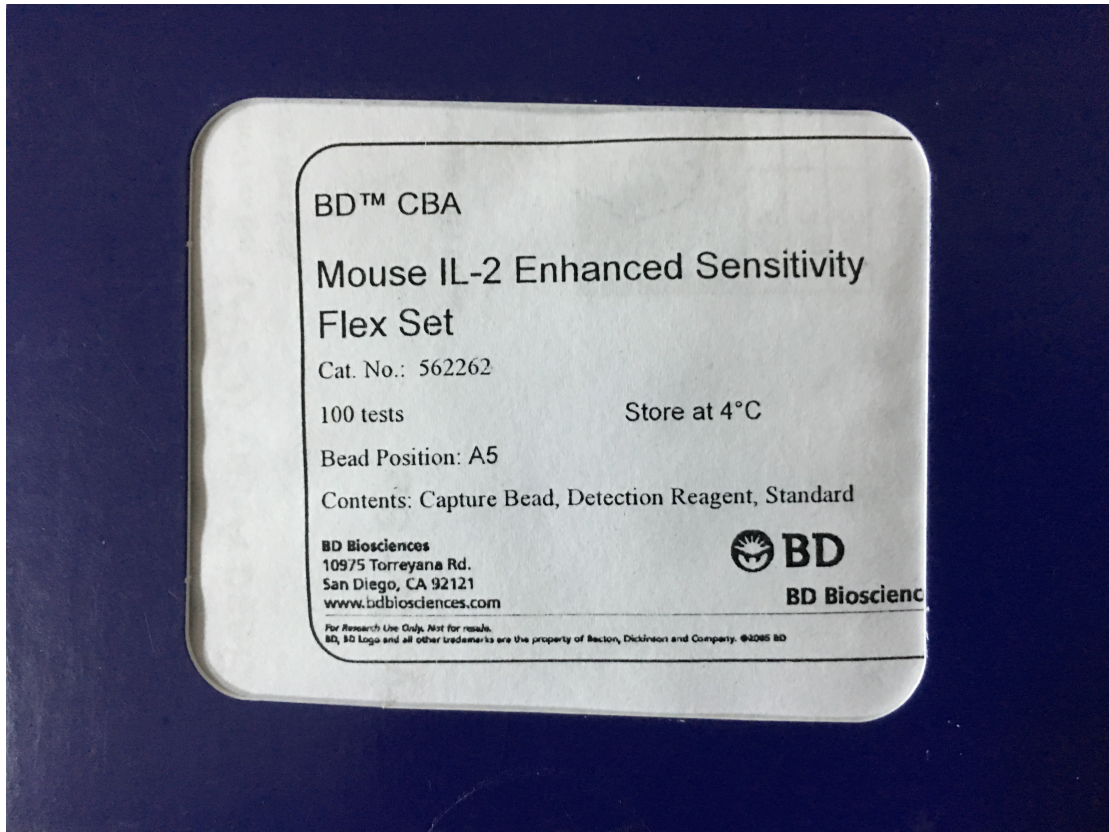
### 3.5. Biyokimyasal İnceleme

Deney sonunda sakrifiye edilmeden hemen önce alınan intrakardiyak kanda hemogram, biyokimyasal parametreler (AST, ALT, BUN, Kreatinin, Total Bilirubin) bakıldı.

Alınan sinonazal mukoza mekanik olarak homojenize edildi ve tekrar 500 µL PBS içine suspans edildi. Bu homojenizatlar 70- µm filtreler (SPL Lifesciences, Pocheon, Republic of Korea) kullanılarak filtre edildi. Bu filtratlar 12,000 X g' de ve 4 °C' de beş dakika boyunca santrifüje edildi. Santrifüj sonrası supernatantlar toplandı ve -80 °C' örnekler çalışılincaya kadar bekletildi. Supernatantlarda sıçan sitokinlerini ölçmek için Flex Sets ve Enhanced Sensitivity Flex Sets (BD Biosciences, San Jose, CA) kullanıldı. Sırasıyla Tumor necrosis factor (TNF), interferon (IFN), interleukin (IL)-5, IL-13, ve IL-2, IL-4, IL-17A çalışıldı. Üretici firma direktifleri doğrultusunda sitometric bead array uygulandı. Her bir örneğin 50 µL' si, 50 µL bead ile karıştırılarak oda havasında ve karanlıkta iki saat boyunca inkübe edildi. Bunu üzerine de 50 µL phycoerythrin-konjuge antitadiler eklendi ve sandviç formu oluşturuldu. Standart için, recombinant proteinler (TNF, IL-2, IFN- , IL-4, IL-5, IL-13, ve IL-17A) buffer içinde çözüldü ve seri bir şekilde dilüe edildi. Bağlanmamış antitadiler yıkandıktan sonra her bir örnek flow sitometre (BD LSR II instrument; BD Biosciences) ile çalışıldı. Bu ölçümler için FACSDiva software package (BD Biosciences) yazılımı kullanıldı.

Nazal serum irrigasyon örneklerinde IgE ELİSA yöntemiyle bakıldı.

**Resim 3.3** Biyokimya kitlerinden bir örnek



**Resim 3.4** Biyokimyasal ve histolojik çalışma için alınan septum ve lateral duvar



### 3.6. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel veriler SPSS ver. 16.0 programı kullanılarak analiz edildi. (SPSS nInc, Chicago, IL, USA). Çalışmada tanımlayıcı istatistikler ortalama ve standart sapma cinsinden sunulmuştur. Değerlerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile araştırıldı. Parametreler normal dağılmadığı için nonparametric testler kullanıldı.

Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında gruplar arasındaki farkların anlamlı olup olmadığını belirlemek için Kruskal-Wallis yapıldı. Gruplarının ikişerli karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Testler sonucunda elde edilen p değeri $<0,05$  ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



## 4.BULGULAR

Çalışma sırasında altı sıçan sevoflurane anestezisi sırasında solunum depresyonu nedeniyle öldü ve çalışmadan çıkarıldı (2'si nazal steroid, 2'si pozitif kontrol grubu, biri siklosporin 0,1 ve biri de siklosporin 0,2 grubundan olmak üzere).

### 4.1. Deneysel Alerjik Rinit Modeli

Negatif kontrol grubunda herhangi bir alerjik semptom görülmedi. Diğer tüm gruplarda, ilk topikal intranasal OVA uygulamasını takiben hapşırma, burun akıntısı gibi tipik alerjik rinit semptomlarının ortaya çıktığı görüldü ve bu semptomların ortalama 1.5 saat boyunca devam ettiği gözlemlendi. Tekrarlayan topikal intranasal OVA uygulamalarının ise, semptomların süre ve şiddetini arttırdığı görüldü. Alerjik rinit modelinin oluşmuş olduğu düşünülüp çalışmaya devam edildi.

### 4.2. Histolojik Değerlendirme

Negatif kontrol grubunda histolojik parametreler açısından anlamlı bir değişiklik izlenmedi. Tüm histolojik parametre ortalamaları 0,33 olarak bulundu. Respiratuar pseudostratifiye silli silindirik epitel hücrelerinde silyalar ve goblet hücreleri olağan gözlemlendi, lamina propria eozinofil ve enflamatuar hücre infiltrasyonu görülmedi. Bağ dokusunda damar yapılarının normal olduğu, vasküler konjesyon ve vasküler proliferasyon bulunmadığı görüldü. Mukozal bezler normal olarak izlendi

Pozitif kontrol grubunda (alerjik rinit grubu), tüm histolojik parametrelerde artış izlendi. Silya kaybı, eozinofil infiltrasyonu, goblet hücre artışı ve vasküler konjesyon skor ortalamaları sırasıyla 2.4, 2.2, 1.8 ve 1.7 olarak bulundu. Bu ortalamalar negatif kontrol grubu ortalamalarıyla karşılaştırıldığında anlamlı fark olduğu görüldü ( $p=0.001$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.002$ ,  $p=0.002$ ). Respiratuar epitel hücrelerinde silya kaybı, eozinofil ve enflamatuar hücre infiltrasyonu ile bağ dokusundaki damarlarda belirgin vasküler konjesyon ve vasküler proliferasyon gözlemlendi.

Nazal steroid verilen grupta silya kaybı, eozinofil infiltrasyonu, goblet hücre artışı ve vasküler konjesyon skor ortalamaları sırasıyla 1.1, 1, 1 ve 0.55 olarak bulundu. Respiratuar epitel hücrelerinde silya kaybının azaldığı ve kontrol grubuna yaklaştığı görüldü. Alerjik rinit nedeniyle artan eozinofil ve enflamatuar hücre infiltrasyonunun da azaldığı gözlemlendi. Bağı dokusundaki damarlarda az miktarda vasküler konjesyon ve vasküler proliferasyon mevcuttu. Bu ortalamalar pozitif kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı düşük olarak saptandı ( $p=0.006$ ,  $p=0.008$ ,  $p=0.03$ ,  $p=0.006$ ). Negatif kontrol grubuyla karşılaştırıldığında vasküler proliferasyon hariç diğer skorlar anlamlı yüksek saptandı ( $p=0.024$ ,  $p=0.033$ ,  $p=0.033$ ,  $p=0.356$ ).

Siklosporin 0,05 verilen grupta silya kaybı, eozinofil infiltrasyonu, goblet hücre artışı ve vasküler konjesyon skor ortalamaları sırasıyla 0.77, 0.88, 1 ve 1 olarak bulundu. Respiratuar epitel hücrelerinde silya kaybının daha azaldığı ve kontrol grubuna yaklaştığı görüldü. Alerjik rinit nedeniyle artan eozinofil ve enflamatuar hücre infiltrasyonunun da azaldığı gözlemlendi. Bağı dokusundaki damarlarda az miktarda vasküler konjesyon ve vasküler proliferasyon mevcuttu. Bu ortalamalar pozitif kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı düşük olarak saptandı ( $p=0.009$ ,  $p=0.02$ ,  $p=0.035$ ,  $p=0.023$ ). Negatif kontrol grubuyla karşılaştırıldığında silya kaybı ve vasküler konjesyon skorlarında anlamlı fark izlenmezken, eozinofil infiltrasyonu ve goblet hücre artışında anlamlı fark izlendi ( $p=0,107$ ,  $p=0,107$ ,  $p=0.041$ ,  $p=0.41$ ).

Siklosporin 0,1 verilen grupta silya kaybı, eozinofil infiltrasyonu, goblet hücre artışı ve vasküler konjesyon skor ortalamaları sırasıyla 0.75, 0.62, 0.62 ve 0.75 olarak bulundu. Bu ortalamalar pozitif kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı düşük olarak saptandı ( $p=0.001$ ,  $p=0.002$ ,  $p=0,05$ ,  $p=0.005$ ). Negatif kontrol grubuyla karşılaştırıldığında tüm skorlarda anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.096$ ,  $p=0,243$ ,  $p=0,243$ ,  $p=0.096$ ).

Siklosporin 0,2 verilen grupta silya kaybı, eozinofil infiltrasyonu, goblet hücre artışı ve vasküler konjesyon skor ortalamaları sırasıyla 0.75, 0.87, 0.62 ve 0.62 olarak bulundu. Bu ortalamalar pozitif kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı düşük olarak saptandı ( $p=0.002$ ,  $p=0.005$ ,  $p=0.04$ ,  $p=0.005$ ). Negatif kontrol grubuyla karşılaştırıldığında tüm skorlarda anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,192$ ,  $p=0.075$ ,  $p=0,243$ ,  $p=0,243$ ).

Çalışma grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında nazal steroid grubuyla

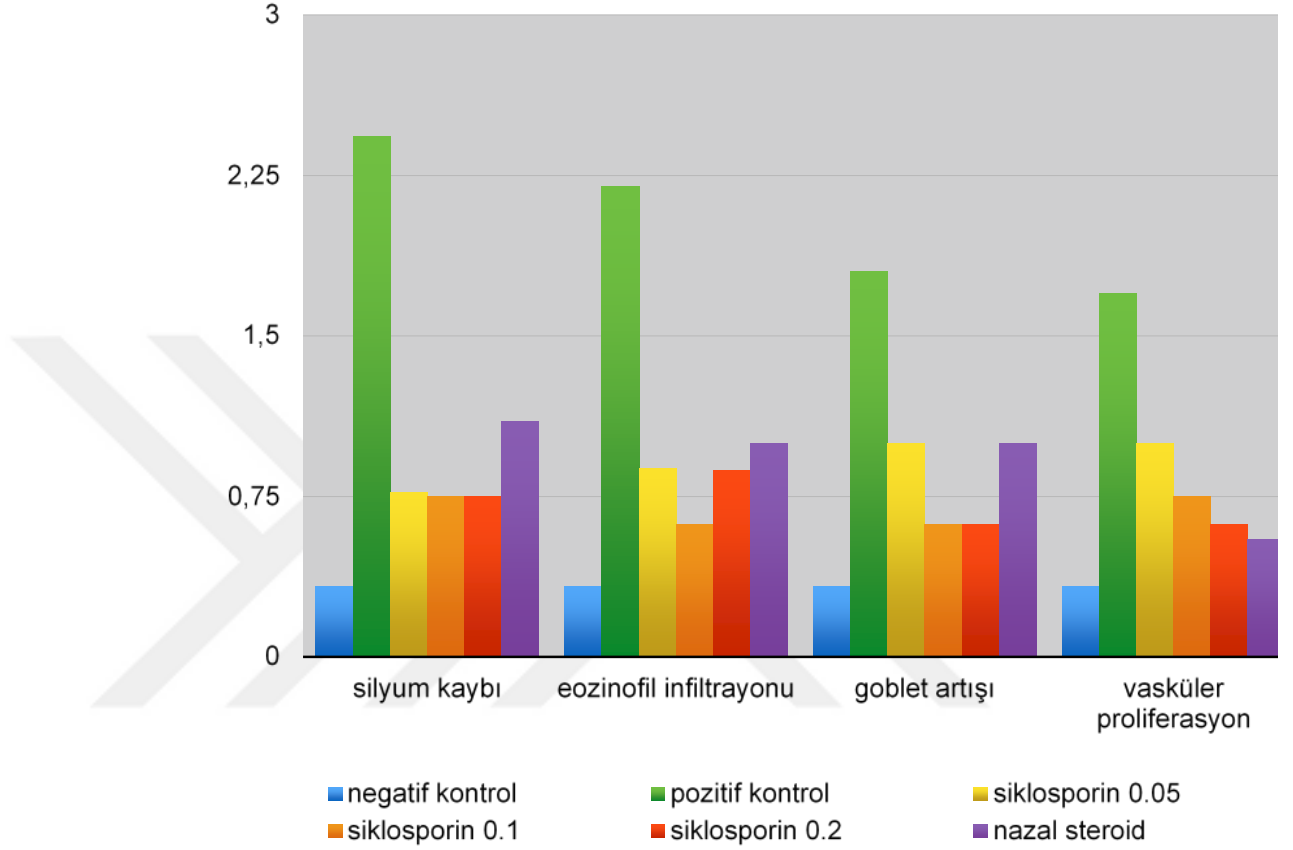
siklosporin 0,05 grubu histolojik parametre ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.567$ ,  $p=0.951$ ,  $p=1$ ,  $p=0.414$ ).

Nazal steroid grubuyla siklosporin 0,1 grubu histolojik parametre ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,212$ ,  $p=0,209$ ,  $p=209$ ,  $p=0.480$ ). Yine nazal steroid grubuyla siklosporin 0,2 grubu histolojik parametre ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,279$ ,  $p=0.677$ ,  $p=0,209$ ,  $p=0.838$ ).

Siklosporin 0,05 grubuyla siklosporin 0,1 grubu histolojik parametre ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.743$ ,  $p=0,251$ ,  $p=0,25$ ,  $p=0.743$ ). Yine siklosporin 0,05 grubuyla siklosporin 0,2 grubu histolojik parametre ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.677$ ,  $p=0.664$ ,  $p=0,25$ ,  $p=0.487$ ).

Siklosporin 0,1 grubuyla siklosporin 0,2 grubu histolojik parametre ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.902$ ,  $p=0.424$ ,  $p=1$ ,  $p=0.602$ ).

**Şekil 4.1** Histolojik skorlar ortalamaları



### 4.3. Biyokimyasal Değerlendirme

Gruplar arasında çalışma sonunda ALT, AST, BUN, Kreatinin, Bilirubin ve Hemogloblin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ( $p > 0,05$ )

Pozitif kontrol grubunda (alerjik rinit grubu), tüm biyokimyasal parametrelerde (IFN, IL-13, IL-2, IL-5, IL-4, TNF, IL-17 ve IgE) negatif kontrol grubuna göre artış izlendi. Bu parametre ortalamaları karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı fark olduğu görüldü ( $p=0.001$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.007$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.003$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.001$ ).

Nazal steroid grubunda biyokimyasal parametre (IFN, IL-13, IL-2, IL-5, IL-4, TNF, IL-17 ve IgE) ortalamaları pozitif kontrol grubuyla karşılaştırıldığında tüm

değerler anlamlı düşük olarak saptandı ( $p=0.003$ ,  $p=0.002$ ,  $p=0.006$ ,  $p=0.002$ ,  $p=0.002$ ,  $p=0.006$ ,  $p=0.002$ ,  $p=0.035$ ). Negatif kontrol grubuyla karşılaştırıldığında gruplar arasında IgE hariç diğer biyokimyasal değerler açısından anlamlı fark yoktu ( $p=0.491$ ,  $p=0.56$ ,  $p=0.711$ ,  $p=0.672$ ,  $p=0.958$ ,  $p=0.491$ ,  $p=0,266$ ,  $p=0.001$ )

Siklosporin 0,05 grubunda biyokimyasal parametre (IFN, IL-13, IL-2, IL-5, IL-4, TNF, IL-17 ve IgE) ortalamaları pozitif kontrol grubuyla karşılaştırıldığında IL-2 dışında tüm değerler anlamlı düşük olarak saptandı ( $p=0.001$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0,125$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.003$ ,  $p=0.013$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.033$ ). Negatif kontrol grubuyla karşılaştırıldığında gruplar arasında IFN ve IL-4 hariç diğer biyokimyasal değerler açısından anlamlı fark saptandı ( $p=0.085$ ,  $p=0.019$ ,  $p=0.012$ ,  $p=0.000$ ,  $p=0,233$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.000$ ,  $p=0.000$ ).

Siklosporin 0,1 grubunda biyokimyasal parametre (IFN, IL-13, IL-2, IL-5, IL-4, TNF, IL-17 ve IgE) ortalamaları pozitif kontrol grubuyla karşılaştırıldığında tüm değerler anlamlı düşük olarak saptandı ( $p=0.001$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.008$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.011$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.004$ ). Negatif kontrol grubuyla karşılaştırıldığında gruplar arasında TNF ve IgE hariç diğer biyokimyasal değerler açısından anlamlı fark yoktu ( $p=0,178$ ,  $p=0,124$ ,  $p=0.63$ ,  $p=0,135$ ,  $p=0.63$ ,  $p=0.021$ ,  $p=0,054$ ,  $p=0.001$ )

Siklosporin 0,2 grubunda biyokimyasal parametre (IFN, IL-13, IL-2, IL-5, IL-4, TNF, IL-17 ve IgE) ortalamaları pozitif kontrol grubuyla karşılaştırıldığında tüm değerler anlamlı düşük olarak saptandı ( $p=0.001$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.021$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.005$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.001$ ). Negatif kontrol grubuyla karşılaştırıldığında gruplar arasında IL-2 ve IgE hariç diğer biyokimyasal değerler açısından anlamlı fark yoktu ( $p=0.564$ ,  $p=0.923$ ,  $p=0.003$ ,  $p=0.962$ ,  $p=0.847$ ,  $p=0,124$ ,  $p=0,149$ ,  $p=0.001$ ).

Çalışma grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında nazal steroid grubunda IFN, IL-13, IL-4 ve IgE değerlerinin ortalaması, siklosporin 0,05 grubuyla farklı değildi ( $p=0.560$ ,  $p=0.064$ ,  $p=0.0315$ ,  $p=0,186$ ). Diğer parametreler (IL-2, IL-5, TNF, IL-17) steroid grubunda anlamlı daha düşük bulundu ( $p=0.007$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.005$ ,  $p=0.001$ ).

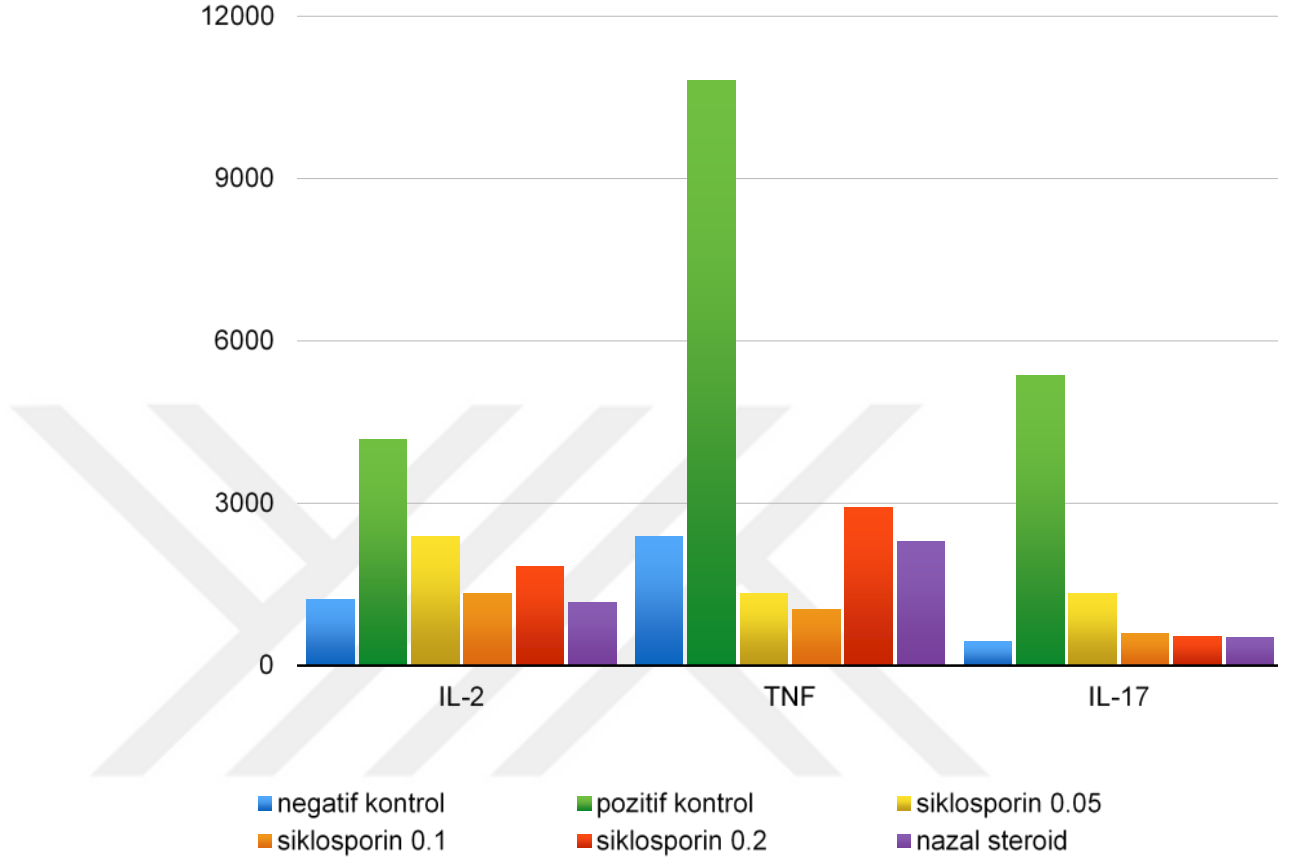
Nazal steroid grubuyla siklosporin 0,1 grubu biyokimya parametre ortalamaları arasında IL-13 dışında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.817$ ,  $p=0.028$ ,  $p=0,132$ ,  $p=0.083$ ,  $p=0.908$ ,  $p=0,165$ ,  $p=0.355$ ,  $p=0.643$ ). Yine nazal steroid

grubuyla siklosporin 0,2 grubu ortalamaları arasında IL-2 dışında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.418$ ,  $p=0.487$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.602$ ,  $p=1$ ,  $p=0.487$ ,  $p=0.908$ ,  $p=0,298$ ).

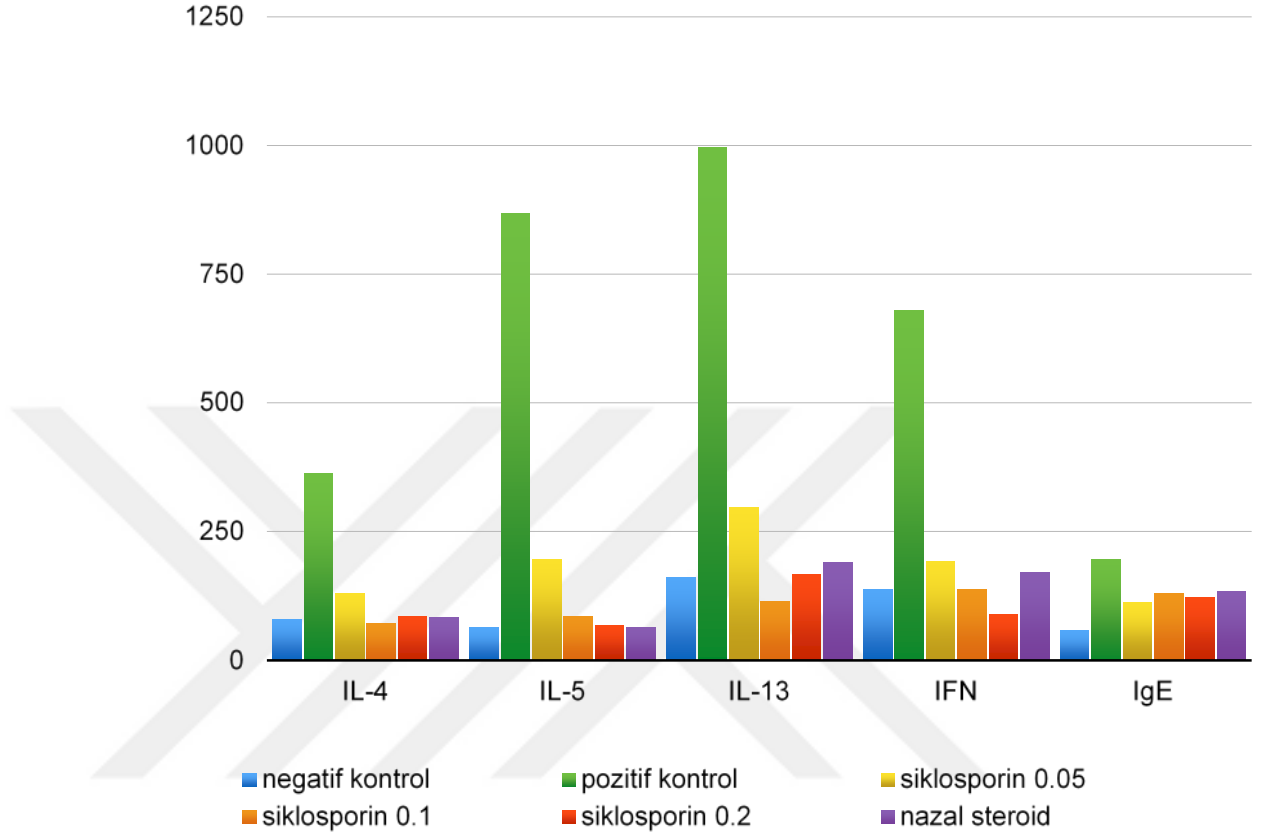
Siklosporin 0,05 grubuyla siklosporin 0,1 grubu biyokimyasal parametre ortalamaları karşılaştırıldığında IFN, IL-4 ve IgE değerleri arasında anlamlı fark yokken ( $p=0,29$ ,  $p=0,149$ ,  $p=0.54$ ) diğer değerler (IL-13, IL-2, IL-5, TNF, IL-17 ve IgE) 0,1 grubunda anlamlı daha düşük bulundu ( $p=0.001$ ,  $p=0.016$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.012$ ,  $p=0.001$ ). Yine siklosporin 0,05 grubuyla siklosporin 0,2 grubu biyokimyasal parametre ortalamaları karşılaştırıldığında IL-2, IL-4 ve IgE değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.7$ ,  $p=0,290$ ,  $p=0.386$ ). Diğer değerler (IFN, IL-13, IL-5, TNF, IL-17) 0,2 grubunda anlamlı daha düşük bulundu ( $p=0.021$ ,  $p=0.021$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.016$ ,  $p=0.001$ ).

Siklosporin 0,1 grubuyla siklosporin 0,2 grubu histolojik parametre ortalamaları arasında IFN ve IL-5 dışında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.027$ ,  $p=0,172$ ,  $p=0.006$ ,  $p=0,247$ ,  $p=0.674$ ,  $p=0.753$ ,  $p=0.6$ ,  $p=0.674$ ).

Şekil 4.2.a Biyokimyasal değer ortalamaları



Şekil 4.2.b Biyokimyasal değer ortalamaları



## 5. TARTIŞMA

Alerjik rinit, allerjenlerle temas sonucunda burun mukoza membranında inflamasyon gelişmesi ile karakterize, mortalitesi olmayan ancak morbiditesi giderek artan bir hastalıktır.<sup>98</sup> Genel popülasyonun % 10-30'unu, pediatrik yaş grubunun ise % 35'ini etkilemektedir. Tedavide, sorumlu spesifik alerjenden korunma ilk ve en önemli adımdır. İlaç tedavisinde ise antihistaminikler, lökotrien inhibitörleri, sistemik ve topikal steroidler, kromolin sodyum ve dekonjestanlar kullanılır. Uygun ilaç ve çevre kontrolünün yetersiz kaldığı durumlarda immunoterapi uygulanabilir.<sup>99</sup>

Günümüzde diğer bir çok hastalıkta olduğu gibi alerjik rinitte de hedefe yönelik, minimal yan etkili, moleküler düzeyde immunolojik etkili ilaçlara ihtiyaç vardır. Bu kadar sık görülen alerjik rinitte yeni, etkin ve güvenilir tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi zorunlu hale gelmiştir. İntranazal anti-IL-1 $\beta$ /anti-TNF- $\alpha$  IgY uygulamanın alerjik rinit hayvan modelinde alerjik inflamasyonu azalttığı, periferel kanda, nazal ve bronkoalveolar lavajda eozinofillerde azalma sağladığı gösterilmiştir.<sup>100</sup> Shimizu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bir Th2 sitokin inhibitörü olan suplastat tosilatin interleukin IL-4 ve IL-13'ü azaltarak alerjik rinitte nazal epitelde eozinofil infiltrasyonu ve mukus hipersekresyonunu azalttığı gösterilmiştir.<sup>101</sup> Yine yapılan diğer bir çalışmada T hücre inhibitörü olan siklosporin ve takrolimusun alerjik rinitli kişilerin bazofillerden alınan kültürlerde histamin salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir.<sup>102</sup> Diğer bir çalışmada siklosporinin, ovalbumin ile indüklenmiş rat alerjik rinit modelinde histamin salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir.<sup>103</sup> Siklosporinin, alerjik rinitte kullanımıyla ilgili son zamanlarda yapılmış bu ve benzeri birkaç çalışma olmasına rağmen nazal mukozadaki histoloji ve sitokinler üzerine etkilerini inceleyen bir çalışmaya İngilizce literatürde rastlanmamıştır. Çalışmamız bu yönüyle alerjik rinitte siklosporin kullanımı üzerine yapılmış kapsamlı bir hayvan modeli olma özelliği taşımaktadır.

Siklosporin, bazı aerobik funguslardan özellikle de *Hypocladium inflatum*'dan elde edilen nötral, lipofilik bir peptittir. İlk başlarda zayıf bir antifungal olarak kullanılmıştır.<sup>104</sup> Günümüzde ise solid organ rejeksiyonunun önlenmesinde immunomodülatör olarak sistemik şekilde yaygın olarak kullanılmaktadır. Siklosporin, bir kalsinörin inhibitörü olarak bilinmektedir. Kalsinörin ise CD4<sup>+</sup>helper T (Th1) hücrelerde IL-2 transkripsiyonunu için gereklidir. Siklosporin bu yolla lenfosit

proliferasyonunu ve antijen sensitizasyonunu azaltmaktadır.<sup>1</sup> Asıl hedefi T helper hücreler olmasına rağmen supresör T hücreleri üzerine de etki göstermektedir. Çünkü IL-2 T hücrelerin tüm fonksiyonlarında gerekli bir mediatördür. Siklosporinin sistemik kullanımında nefrotoksisite, hepatotoksisite, nörotoksisite ve lökopeni gibi ciddi istenmeyen etkileri vardır.<sup>1</sup> Buna karşın özellikle kuru göz sendromu, alerjik konjonktivit, psoriasis, atopik dermatit gibi pek çok oftalmolojik ve dermatolojik hastalıkta ciddi bir istenmeyen etki olmadan yaygın ve güvenilir şekilde topikal olarak kullanılmaktadır.<sup>105-107</sup> Oftalmolojik kullanımının 2003 yılından beri FDA (Food and Drug Administration) onayı vardır.<sup>108</sup> Alexander ve ark. steroide rezistan 33 astımlı hastada yaptıkları çalışmada, düşük doz siklosporini 12 hafta boyunca kullanmışlar ve semptomlarda etkili olduğunu bulmuşlardır.<sup>109</sup> Coren ve ark. Steroide dirençli astımlı 5 pediatrik hastayı 18 ay boyunca siklosporin ile tedavi etmişler ve etkin bulmuşlardır.<sup>110</sup> İdiopatik kronik ürtikerli 20 hasta üzerinde yapılan çalışmada, antihistaminik tedaviye cevap vermeyen hastalarda siklosporin ile tedavi sonrası remisyon görülmüştür.<sup>111</sup> Siklosporinin denendiği tüm bu hastalıkların etiopatogenezine baktığımızda atopi ve Tip 1 alerjik reaksiyon dikkat çekmektedir. Bu nedenle alerjik rinitte kullanımıyla ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Biz de daha önce literatürde yapıldığı gibi ovalbumin ile sensitize edilmiş deneysel alerjik rinit hayvan modelinde üç farklı dozda siklosporin nazal uygulamanın etkilerini negatif kontrol grubu, pozitif alerjik rinitli kontrol grubu ve şu an altın standart kabul edilen nazal kortikosteroid grubuyla karşılaştırdık.<sup>96,101</sup>

Gruplar arasında hemogram, AST, ALT, BUN, kreatinin ve total bilirubin seviyeleri açısından anlamlı bir fark olmaması, sistemik bir etkilenmenin olmadığını gösterir. Siklosporin, sistemik bir yan etki yapmadan intranazal lokal olarak güvenilir bulunmuştur.

Hiç bir ilaç uygulaması yapmadığımız negatif kontrol grubuyla, sadece ovalbumin ile sensitize ettiğimiz fakat alerjik niti tedavisi vermediğimiz pozitif kontrol grubu karşılaştırıldığında hem histolojik hem de biyokimyasal parametrelerde pozitif kontrol grubunda oluşan anlamlı fark alerjik rinit modelimizin oluştuğunu gösterir.

Daha önceki siklosporin ve alerjik rinit çalışmalarına baktığımızda siklosporinin tek dozda denendiğini görmekteyiz.<sup>102,103</sup> Fakat bizim çalışmamızda, oftalmolojik kullanımda da olduğu gibi 3 farklı (%0,05, %0,1, %0,2) siklosporin uygulandı.

Oftalmolojik çalışmalarda sistemik geçişin minimal olduğu ve istenmeyen yan etki görülmediği bildirilmiştir. <sup>112</sup>

Rat alerjik rinit modelinde burun dokularına yönelik yapılan immunohistokimyasal çalışmalar, lamina propria ve epitel içinde yoğun eozinofil, bazofil/mast hücresi biriktiğini göstermiştir. Buna ek olarak alerjik rinitli hastalarının burun salgılarında da yoğun olarak eozinofillerin bulunduğu saptanmıştır. <sup>113</sup> Biz de çalışmamızda alınan histolojik kesitlerde silya kaybı, goblet hücre artışı, vasküler konjesyon, eozinofil infiltrasyonuna bakarak skorlama yaptık ve gruplar arasında karşılaştırma yaptık. Pozitif kontrol grubunda tüm skorlarda negatif kontrole göre anlamlı artış saptandı. Tedavi verilen gruplara bakıldığında tüm değerlerde pozitif kontrol grup skor ortalamalarına göre anlamlı azalma saptandı. Bu da tüm tedavilerin histolojik olarak iyileşme sağladığını gösterir. Gruplar kendi içinde karşılaştırıldığında siklosporin uygulanan gruplar kendi içinde karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. Bu bize siklosporinin dozunu artırmanın histolojik olarak daha iyi bir iyileşme sağlamadığını gösterdi. Siklosporin uygulanan her üç grup da altın standart tedavi olan nazal kortikosteroid grubu histolojik skor ortalamalarıyla karşılaştırıldığında anlamlı fark gözlenmedi. Siklosporin, histolojik olarak nazal steroidler kadar etkin bulundu.

Alerjik rinitte sitokinler önemli rol oynar. Hemen hemen tüm değişimler sitokinler aracılığıyla olur. T lenfositler sitokinlerin salgılandığı ana kaynaklardır. Bu hücreler yüzeylerinde yabancı patojeni tanımasını sağlayan antijen spesifik reseptörleri taşır. Hücre yüzeylerinde bulunan CD4 ve CD8 molekülleri ile ayrılabilen iki türlü T lenfosit bulunur. CD4 molekülü taşıyan T lenfositler T helper (yardımcı T hücreleri) olarak adlandırılır, bu grupta salgıladıkları sitokin türüne göre Th1 ve Th2 olarak ikiye ayrılır. Th1 hücrelerinin ana sitokini olan interferon gama makrofajları aktive eder, fagosit kompleman bağlanmasını uyarır. İlave olarak Th1 tarafından üretilen sitokinler CD8+ lenfositlerin sitotoksik hücrelere dönüşmesini, NK hücreleri ve nötrofil aktivasyonunu uyararak hücrel immüniteyi sağlar. Bu yüzden Th1 hücreleri tarafından üretilen sitokinler fagositozu uyarır, bakteri, virüs ve parazit gibi hücre içi patojenlerin eliminasyonunu uyarır. Th1 tarafından üretilen sitokinler proinflamatuvar olduğundan patojen ile mücadele sırasında doku hasarının da oluşmasını sağlar. Self antijenlere reaksiyon veren Th1 hücreleri juvenil diyabet ve multipl skleroz gibi doku hasarı yapan otoimmün hastalıklara sebep olur. <sup>114</sup>

Th1 tarafından üretilen sitokinler hücrel immüniteyi sağlarken, Th2

tarafından üretilen IL-4 ve IL-5 gibi sitokinler IgE üretimini ve eozinofil farklılaşmasını ve aktivasyonunu sağlar. IgE ve eozinofil sıklıkla helmint enfeksiyonu ve alerjik reaksiyonlar gibi Th2 dominant hastalıklarda bulunur. Th2 hücreler ayrıca B lenfositlerden aşırı miktarda IgM ve IgG üretilmesini uyarır. Th2 hücrelerin bir diğer ilgi çekici rolü hücrel immüniteyi regüle etmesidir. Th2 tarafından salınan IL-4 ve IL-13, Th1 ana sitokini olan IFN gama'nın makrofaj aktivasyonunu inhibe eder. İlave olarak, IL-10 bir çok makrofaj fonksiyonunu baskılar. Th2 tarafından üretilen TGF (Transforming growth factor) anti-proliferatiftir ve lenfosit aktivasyonunu baskılar. Böylece Th2 tarafından üretilen sitokinler Th1 immün reaksiyonun potansiyel zararlı sonuçlarını baskılar.<sup>115</sup> Th2 farklılaşması çevresel alerjen varlığı veya helmint enfeksiyonu sonucu olgunlaşmamış CD4 hücrelerinden gelişir. Aktive Th2 lenfositleri B hücrelerinden IgE üretilmesini, eozinofil aktivasyonunu ve toplanmasını ve mukus üretimini sağlayan IL-4, IL-13 ve IL-5 üretirler. Ters olarak, olgunlaşmamış CD4 hücrelerinden farklılaşan Th1 hücreleri antijen sunan hücrelerin mikrobiyal aktivasyonu ile ortaya çıkar. Farklılaşmış Th1 lenfositleri fagosite edilmiş intraselüler mikropları öldürmede çok önemli yere sahip olan interferon gama sekrete ederler. Bununla beraber Th1 tarafından üretilen interferon gama ve Th2 tarafından üretilen IL-4 birbirlerini dengede tutarlar. İmmunolojik patofizyolojiden dolayı çalışmamızda sıçan nazal mukoza dokusunda flow sitometri metoduyla IFN, IL-13, IL-2, IL-5, IL-4, TNF ve IL-17, nazal irrigasyonda ELİZA yöntemiyle IgE bakıldı.

IgE düzeyinin yüksek olması, alerjik hastalıkların varlığının araştırılmasında önemli bir tanı yöntemiştir. Bir çalışmada IgE antikorları varlığının test edilmesinin, alerjik hastalıkların tanısında özgül bir yöntem olduğu bildirilmiştir.<sup>116</sup> Chen ve ark. perennial alerjik rinitli çocuklarda, yüksek serum IgE düzeylerinin tanısız değeri olduğunu ve Winther ve ark. mevsimsel alerjik rinitli hastalarda serum IgE düzeylerinin alerjik rinit şiddetiyle korelasyon gösterdiğini ortaya koymuşlardır.<sup>117,118</sup> Bizim çalışmamızda da en düşük değerler negatif kontrol grubunda, en yüksek değerler pozitif kontrol grubunda elde edildi. Diğer tüm tedavi gruplarında anlamlı bir azalma izlendi. Minimal değer de siklosporin 0, 05 grubunda elde edildi. Bu değer, nazal kortikosteroid ve diğer iki siklosporin dozundan anlamlı daha düşük bulundu. Fakat hiç bir tedavi grubunda negatif kontrol seviyelerine inmediği görüldü. Bu tedavilerin IgE üzerine etkili olduğu söylenebilir fakat siklosporin dozunu artırmanın ek bir faydası görülmedi.

IL-4 ve IL-13, Th2 cevabında önemli rol oynar. IgE üretimini indükler, lenfositlerin antijen sunma görevi için gereklidir ve alerjik inflamasyonu indükler. Bu

iki interleokin aynı reseptörü etkiler.<sup>119</sup> IL-4 aynı zamanda T hücrelerin Th2 yönünde farklılaşması ve IgM'nin IgE'ye dönüşmesinde etkilidir.<sup>120,121</sup> IL-4 ve IL-13 kendi üretimlerini de pozitif feed back şeklinde stimüle eder. Bu iki interleokin de alerjik rinit patogenezinde önemlidir.<sup>122</sup> Bu çalışmamızda bu iki sitokinin en düşük değerleri negatif kontrol grubunda, en yüksek değerleri pozitif kontrol grubunda elde edildi. Diğer tüm tedavi gruplarında anlamlı bir azalma izlendi. Hatta siklosporin 0,1, siklosporin 0,2 ve nazal steroid gruplarında negatif kontrol grubu seviyelerine indiği görüldü.

IL-5 lenfosit, mast hücreleri ve eozinofiller tarafından üretilen bir hematopoietic faktördür. Eozinofil aktivasyonu için gereklidir.<sup>123</sup> Eozinofil ile infiltrate dokuları anti-IL-5 mAb ile tedavi etmek eozinofil apoptozisine neden olur ve eozinofiliyi azaltır.<sup>124</sup> Bunun için alerjik rinit patogenezinde ve tedavisinde IL-5 seviyeleri çok önemlidir. Bu çalışmamızda bu sitokinin en düşük değerleri negatif kontrol grubunda, en yüksek değerleri pozitif kontrol grubunda elde edildi. Tedavi grubunun tamamında değerlerde azalma izlendi. Siklosporin dozunun artmasıyla değerlerde anlamlı bir azalmanın olduğu görüldü. Siklosporin 0,2 ve nazal kortikosteroid gruplarında IL-5, negatif kontrol grubu seviyelerine kadar geriledi.

IL-2, Th hücreler için asıl büyüme faktörüdür. Siklosporin, asıl etkisini IL-2 üretimini baskılayarak gösterir. Oftalmolojik bir çalışmada siklosporinin göz yaşındaki IL-2 seviyelerini azalttığı gösterilmiştir.<sup>125</sup> Bizim çalışmamızda da bu sitokinin en düşük değerleri negatif kontrol grubunda, en yüksek değerleri pozitif kontrol grubunda elde edildi. Tedavi grubunun tamamında değerlerde azalma izlendi. Siklosporin dozunun artmasıyla değerlerde anlamlı bir azalmanın olduğu görüldü. Siklosporin 0,1 ve nazal kortikosteroid gruplarında IL-2, negatif kontrol grubu seviyelerine kadar geriledi.

TNF de eozinofillerden salınan potent bir proinflamatuvar sitokindir. Oftalmolojik bir çalışma siklosporinin göz yaşındaki TNF seviyelerini azalttığı gösterilmiştir.<sup>125</sup> Bizim modelimizde de en düşük değerleri negatif kontrol grubunda, en yüksek değerleri pozitif kontrol grubunda elde edildi. Tedavi grubunun tamamında değerlerde azalma izlendi. Bu değerler negatif kontrol grubu seviyelerine kadar indi.

IL-17'nin alerjik rinit patogenezinde rolü olduğu düşünülmekte fakat tam olarak açıklanamamıştır. Proinflamatuvar bir sitokindir. Bu sitokinin de en düşük değerleri negatif kontrol grubunda, en yüksek değerleri pozitif kontrol grubunda elde edildi. Tedavi grubunun tamamında değerlerde azalma izlendi. Bu azalmanın doz

bağımlı olduğu görüldü. Siklosporin 0,05 hariç diğer tedavi gruplarında negatif kontrol grubuyla anlamlı fark izlenmedi.

IFN, epitel dokularında hasar sırasında yükselen bir sitokindir. Daha önceki çalışmalarda korneal hasar skoruyla korele olduğu gösterilmiştir.<sup>126</sup> IFN'nin en düşük değerleri negatif kontrol grubunda, en yüksek değerleri pozitif kontrol grubunda elde edildi. Tedavi grubunun tamamında değerlerde azalma izlendi. Bu azalmanın doz bağımlı olduğu görüldü. Siklosporin 0,1 ve 0,2 grubunda değerler nazal kortikosteroid grubu değerlerinin daha da altına indi.

Alerjik rinit tedavisinden nazal kortikosteroidler Th2 sitokinlerini inhibe edebilir fakat Th1 üzerine etkileri minimaldir. Siklosporin her iki yolla da etki gösterir. Nazal polipozisli kronik sinüzit hayvan modelinde yapılan çalışmada siklosporin IFN dışında TNF, IL-2, IL-4, IL-5, IL-13, ve IL-17A üzerine topikal steroid benzeri inhibitör etki gösterdiği gösterilmiştir.<sup>127</sup>

## 6. SONUÇ

Siklosporin nazal damla deneysel alerjik rinit hayvan modelinde sistemik bir etki oluşturmadan güvenle kullanılabilir. Siklosporin, deneysel alerjik rinit hayvan modelinde histolojik ve biyokimyasal olarak altın standart tedavi kabul edeilen nazal kortikosteroidler kadar etkilidir. Histolojik parametrelerde siklosporinin dozu artırıldığında etki değişmemektedir. Biyokimyasal parametrelerde siklosporin dozu artırıldığında etki artmaktadır. Hastalar için kullanıma yönelik klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



1. Matsuda S, Koyasu S. Mechanisms of action of cyclosporine. *Immunopharmacology*. 2000;47(2-3):119-125.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10878286>. Accessed March 13, 2016.
2. Ragam A, Kolomeyer AM, Kim JS, et al. Topical cyclosporine a 1% for the treatment of chronic ocular surface inflammation. *Eye Contact Lens*. 2014;40(5):283-288. doi:10.1097/ICL.0000000000000055.
3. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, 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 8:8-160. doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x.
4. van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy*. 2000;55(2):116-134.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10726726>. Accessed January 17, 2016.
5. Scadding GK. Non-allergic rhinitis: diagnosis and management. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2001;1(1):15-20.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11964664>. Accessed March 19, 2016.
6. Bachert C. Persistent rhinitis - allergic or nonallergic? *Allergy*. 2004;59 Suppl 7:11-15; discussion 15. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14984551>. Accessed March 19, 2016.
7. Howarth PH. Allergic and nonallergic rhinitis. In: Jr Adkinson NF, JW Yuninger, WW Buse, BS, Bochner, ST Holgate FS, ed. *Middleton's Allergy Principles and Practice*. 6th ed. Pennsylvania: Mosby; 2003:1392-1410.
8. Settipane RA, Lieberman P. Update on nonallergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;86(5):494-507; quiz 507-508. doi:10.1016/S1081-1206(10)62896-7.
9. Leung AKC, Hon KE. Seasonal allergic rhinitis. *Recent Pat Inflamm Allergy*

- Drug Discov.* 2008;2(3):175-185.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19076007>. Accessed March 19, 2016.
10. Cingi C, Topuz B, Songu M, et al. Prevalence of allergic rhinitis among the adult population in Turkey. *Acta Otolaryngol.* 2010;130(5):600-606.  
doi:10.3109/00016480903311880.
  11. Bahna SL. Factors determining development of allergy in infants. *Allergy Proc.* 13(1):21-25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1577261>. Accessed March 7, 2016.
  12. Skoner DP. Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(1 Suppl):S2-S8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11449200>. Accessed March 20, 2016.
  13. Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112(6 Suppl):S118-S127. doi:10.1016/j.jaci.2003.09.033.
  14. Kalra S, Crank P, Hepworth J, Pickering CA, Woodcock AA. Absence of seasonal variation in concentrations of the house dust mite allergen Der p1 in south Manchester homes. *Thorax.* 1992;47(11):928-931.  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=464097&tool=pmc-entrez&rendertype=abstract>. Accessed March 20, 2016.
  15. Colloff MJ. Distribution and abundance of dust mites within homes. *Allergy.* 1998;53(48 Suppl):24-27. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10096803>.  
Accessed March 20, 2016.
  16. Paşaoğlu, G, Çelik G. Alerjenler. *Türkiye Klin.* 2002;4(1):24-35.
  17. Baraniuk JN. Pathogenesis of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;99(2):S763-S772. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9042069>.  
Accessed March 21, 2016.
  18. Larché M, Robinson DS, Kay AB. The role of T lymphocytes in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(3):450-463; quiz 464. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12642820>. Accessed March 21,

- 2016.
19. Vignola AM, Bousquet J. Rhinitis and asthma: a continuum of disease? *Clin Exp Allergy*. 2001;31(5):674-677.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11422125>. Accessed March 26, 2016.
  20. Peters-Golden M, Gleason MM, Togias A. Cysteinyl leukotrienes: multi-functional mediators in allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2006;36(6):689-703.  
doi:10.1111/j.1365-2222.2006.02498.x.
  21. Baraniuk JN. Mechanisms of rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 19(6):343-347.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9876772>. Accessed March 26, 2016.
  22. Milanese M, Ricca V, Canonica GW, Ciprandi G. Eosinophils, specific hyperreactivity and occurrence of late phase reaction in allergic rhinitis. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2005;37(1):7-10.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15745370>. Accessed March 26, 2016.
  23. Pearlman DS. Pathophysiology of the inflammatory response. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(4 Pt 1):S132-S137.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10518809>. Accessed March 26, 2016.
  24. Humbert M, Ying S, Corrigan C, et al. Bronchial mucosal expression of the genes encoding chemokines RANTES and MCP-3 in symptomatic atopic and nonatopic asthmatics: relationship to the eosinophil-active cytokines interleukin (IL)-5, granulocyte macrophage-colony-stimulating factor, and IL-3. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1997;16(1):1-8.  
doi:10.1165/ajrcmb.16.1.8998072.
  25. Linder A, Venge P, Deuschl H. Eosinophil cationic protein and myeloperoxidase in nasal secretion as markers of inflammation in allergic rhinitis. *Allergy*. 1987;42(8):583-590.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2447809>. Accessed March 26, 2016.
  26. İsmi M ÜO. Allerjik Rinit Fیزیopatolojisi. *Turkiye Klin J Allergy Spec Top*. 2010;3(1):1-5.

27. Borish L. Allergic rhinitis: systemic inflammation and implications for management. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(6):1021-1031. doi:10.1016/j.jaci.2003.09.015.
28. Connell JT. Quantitative intranasal pollen challenge. II. Effect of daily pollen challenge, environmental pollen exposure, and placebo challenge on the nasal membrane. *J Allergy*. 1968;41(3):123-139. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5238591>. Accessed March 28, 2016.
29. Dykewicz MS, Hamilos DL. Rhinitis and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 Suppl 2):S103-S115. doi:10.1016/j.jaci.2009.12.989.
30. Montoro J, Sastre J, Jáuregui I, et al. Allergic rhinitis: continuous or on demand antihistamine therapy? *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007;17 Suppl 2:21-27. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18225707>. Accessed March 8, 2016.
31. Ricca V, Landi M, Ferrero P, et al. Minimal persistent inflammation is also present in patients with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(1 Pt 1):54-57. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10629452>. Accessed March 28, 2016.
32. Naclerio RM, Meier HL, Kagey-Sobotka A, et al. Mediator release after nasal airway challenge with allergen. *Am Rev Respir Dis*. 1983;128(4):597-602. doi:10.1164/arrd.1983.128.4.597.
33. Proud D, Togias A, Naclerio RM, Crush SA, Norman PS, Lichtenstein LM. Kinins are generated in vivo following nasal airway challenge of allergic individuals with allergen. *J Clin Invest*. 1983;72(5):1678-1685. doi:10.1172/JCI111127.
34. Friedman MM, Kaliner M. In situ degranulation of human nasal mucosal mast cells: ultrastructural features and cell-cell associations. *J Allergy Clin Immunol*. 1985;76(1):70-82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2409123>. Accessed March 28, 2016.
35. Egesten A, Weller PF, Olsson I. Arylsulfatase B is present in crystalloid-containing granules of human eosinophil granulocytes. *Int Arch Allergy*

- Immunol.* 1994;104(2):207-210.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8199466>. Accessed March 21, 2016.
36. Strachan DP, Butland BK, Anderson HR. Incidence and prognosis of asthma and wheezing illness from early childhood to age 33 in a national British cohort. *BMJ.* 1996;312(7040):1195-1199.  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2350975&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed February 22, 2016.
37. Kelly WJ, Hudson I, Phelan PD, Pain MC, Olinsky A. Childhood asthma in adult life: a further study at 28 years of age. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1987;294(6579):1059-1062.  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1246220&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed March 28, 2016.
38. Knani J, Campbell A, Enander I, Peterson CG, Michel FB, Bousquet J. Indirect evidence of nasal inflammation assessed by titration of inflammatory mediators and enumeration of cells in nasal secretions of patients with chronic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1992;90(6 Pt 1):880-889.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1334102>. Accessed March 28, 2016.
39. Wilson SJ, Lau L, Howarth PH. Inflammatory mediators in naturally occurring rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 1998;28(2):220-227.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9515596>. Accessed March 28, 2016.
40. Busse WW, Lemanske RF. Asthma. *N Engl J Med.* 2001;344(5):350-362.  
doi:10.1056/NEJM200102013440507.
41. Braunstahl GJ, Overbeek SE, Fokkens WJ, et al. Segmental bronchoprovocation in allergic rhinitis patients affects mast cell and basophil numbers in nasal and bronchial mucosa. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(5):858-865. doi:10.1164/ajrccm.164.5.2006082.
42. KleinJan A, McEuen AR, Dijkstra MD, Buckley MG, Walls AF, Fokkens WJ. Basophil and eosinophil accumulation and mast cell degranulation in the nasal mucosa of patients with hay fever after local allergen provocation. *J Allergy*

- Clin Immunol.* 2000;106(4):677-686. doi:10.1067/mai.2000.109621.
43. Naclerio RM, Proud D, Togias AG, et al. Inflammatory mediators in late antigen-induced rhinitis. *N Engl J Med.* 1985;313(2):65-70. doi:10.1056/NEJM198507113130201.
  44. Eccles R. Plasma exudation in rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 1992;22(3):319-320. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1375125>. Accessed March 29, 2016.
  45. Persson CG, Erjefält JS, Greiff L, et al. Plasma-derived proteins in airway defence, disease and repair of epithelial injury. *Eur Respir J.* 1998;11(4):958-970. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9623704>. Accessed March 29, 2016.
  46. Howarth PH. Mediators of nasal blockage in allergic rhinitis. *Allergy.* 1997;52(40 Suppl):12-18. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9353555>. Accessed March 29, 2016.
  47. Guadaño EM, Serra-Batlles J, Meseguer J, et al. Rupatadine 10 mg and ebastine 10 mg in seasonal allergic rhinitis: a comparison study. *Allergy.* 2004;59(7):766-771. doi:10.1111/j.1398-9995.2004.00576.x.
  48. Baldacci S, Omenaas E, Oryszczyn MP. Allergy markers in respiratory epidemiology. *Eur Respir J.* 2001;17(4):773-790. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11401076>. Accessed April 3, 2016.
  49. Laufer P, Chryssanthopoulos C, Laufer R, Hause LL. The determination of the eosinophil count: comparison of two techniques. *J Allergy Clin Immunol.* 1987;79(3):438-441. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3819226>. Accessed April 3, 2016.
  50. Wide L, Bennich H, Johansson SG. Diagnosis of allergy by an in-vitro test for allergen antibodies. *Lancet (London, England).* 1967;2(7526):1105-1107. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4168552>. Accessed April 3, 2016.
  51. Poon AW, Goodman CS, Rubin RJ. In vitro and skin testing for allergy: comparable clinical utility and costs. *Am J Manag Care.* 1998;4(7):969-985.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10181996>. Accessed April 3, 2016.
52. Duc J, Peitrequin R, Pécoud A. Value of a new screening test for respiratory allergy. *Allergy*. 1988;43(5):332-337.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3414912>. Accessed April 3, 2016.
53. Garcia-Marcos L, Sanchez-Solis M, Martinez-Torres AE, Lucas Moreno JM, Hernando Sastre V. Phadiatop compared to skin-prick test as a tool for diagnosing atopy in epidemiological studies in schoolchildren. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18(3):240-244. doi:10.1111/j.1399-3038.2006.00508.x.
54. Howarth PH, Persson CGA, Meltzer EO, Jacobson MR, Durham SR, Silkoff PE. Objective monitoring of nasal airway inflammation in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(3 Suppl 1):S414-S441.  
doi:10.1016/j.jaci.2004.12.1134.
55. Nelson HS, Knoetzer J, Bucher B. Effect of distance between sites and region of the body on results of skin prick tests. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;97(2):596-601. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8621844>. Accessed April 3, 2016.
56. Skassa-Brociek W, Manderscheid JC, Michel FB, Bousquet J. Skin test reactivity to histamine from infancy to old age. *J Allergy Clin Immunol*. 1987;80(5):711-716. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3680814>. Accessed April 3, 2016.
57. Sin BA, Inceoglu O, Mungan D, Celik G, Kaplan A, Misirligil Z. Is it important to perform pollen skin prick tests in the season? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;86(4):382-386. doi:10.1016/S1081-1206(10)62482-9.
58. Bordignon V, Parmiani S. Variation of the skin end-point in patients treated with sublingual specific immunotherapy. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2003;13(3):170-176. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14635466>. Accessed April 3, 2016.
59. Antunes J, Borrego L, Romeira A, Pinto P. Skin prick tests and allergy diagnosis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 37(3):155-164. doi:10.1016/S0301-

0546(09)71728-8.

60. Agarwal MK, Vijayan VK, Vermani M. Effect of azelastine nasal spray on histamine-and allergen-induced skin wheal response in patients with allergic rhinitis. *J Asthma*. 2008;45(7):548-551. doi:10.1080/02770900801990024.
61. Miller J, Nelson HS. Suppression of immediate skin tests by ranitidine. *J Allergy Clin Immunol*. 1989;84(6 Pt 1):895-899.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2600323>. Accessed April 3, 2016.
62. Des Roches A, Paradis L, Bougeard YH, Godard P, Bousquet J, Chanez P. Long-term oral corticosteroid therapy does not alter the results of immediate-type allergy skin prick tests. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;98(3):522-527.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8828529>. Accessed April 3, 2016.
63. Pipkorn U. Pharmacological influence of antiallergic medication on in vivo allergen testing. *Allergy*. 1988;43(2):81-86.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2896467>. Accessed April 3, 2016.
64. Simons FE, Johnston L, Gu X, Simons KJ. Suppression of the early and late cutaneous allergic responses using fexofenadine and montelukast. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;86(1):44-50. doi:10.1016/S1081-1206(10)62354-X.
65. Dordal MT, Lluch-Bernal M, Sánchez MC, et al. Allergen-specific nasal provocation testing: review by the rhinoconjunctivitis committee of the Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21(1):1-12; quiz follow 12.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21370717>. Accessed April 3, 2016.
66. Gelfand EW. Pediatric allergic rhinitis: factors affecting treatment choice. *Ear Nose Throat J*. 2005;84(3):163-168.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15871585>. Accessed April 3, 2016.
67. Luskin A, Bukstein D, Kocevar VS, Yin DD. Asthma rescue and allergy medication use among asthmatic children with prior allergy prescriptions who initiated asthma controller therapy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;95(2):129-136. doi:10.1016/S1081-1206(10)61201-X.

68. Braunstahl G-J, Fokkens W. Nasal involvement in allergic asthma. *Allergy*. 2003;58(12):1235-1243. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14616096>. Accessed April 3, 2016.
69. Spector SL. Overview of comorbid associations of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99(2):S773-S780. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9042070>. Accessed April 3, 2016.
70. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(1):5-13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10400832>. Accessed April 3, 2016.
71. Lazo-Sáenz JG, Galván-Aguilera AA, Martínez-Ordaz VA, Velasco-Rodríguez VM, Nieves-Rentería A, Rincón-Castañeda C. Eustachian tube dysfunction in allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;132(4):626-629. doi:10.1016/j.otohns.2005.01.029.
72. Meltzer EO. Quality of life in adults and children with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(1 Suppl):S45-S53. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11449206>. Accessed April 3, 2016.
73. Storms WW. Minimal persistent inflammation, an emerging concept in the nature and treatment of allergic rhinitis: the possible role of leukotrienes. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;91(2):131-140. doi:10.1016/S1081-1206(10)62167-9.
74. McMenamin P. Costs of hay fever in the United States in 1990. *Ann Allergy*. 1994;73(1):35-39. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8030800>. Accessed April 4, 2016.
75. D'Alonzo GE. Scope and impact of allergic rhinitis. *J Am Osteopath Assoc*. 2002;102(6 Suppl 2):S2-S6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12090643>. Accessed April 4, 2016.
76. Lack G. Pediatric allergic rhinitis and comorbid disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(1 Suppl):S9-S15. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11449201>. Accessed April 4, 2016.

77. Simons FER. Advances in H1-antihistamines. *N Engl J Med*. 2004;351(21):2203-2217. doi:10.1056/NEJMra033121.
78. Dykewicz MS, Fineman S, Skoner DP, et al. Diagnosis and management of rhinitis: complete guidelines of the Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma and Immunology. American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1998;81(5 Pt 2):478-518. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9860027>. Accessed March 15, 2016.
79. Casale TB, Blaiss MS, Gelfand E, et al. First do no harm: managing antihistamine impairment in patients with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(5):S835-S842. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12743547>. Accessed April 4, 2016.
80. Bachert C, Brostoff J, Scadding GK, Tasman J, Stalla-Bourdillon A, Murrieta M. Mizolastine therapy also has an effect on nasal blockade in perennial allergic rhinoconjunctivitis. RIPERAN Study Group. *Allergy*. 1998;53(10):969-975. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9821477>. Accessed April 4, 2016.
81. Wilson AM, O'Byrne PM, Parameswaran K. Leukotriene receptor antagonists for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med*. 2004;116(5):338-344. doi:10.1016/j.amjmed.2003.10.030.
82. Yáñez A, Rodrigo GJ. Intranasal corticosteroids versus topical H1 receptor antagonists for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;89(5):479-484. doi:10.1016/S1081-1206(10)62085-6.
83. Dworski R, Fitzgerald GA, Oates JA, Sheller JR. Effect of oral prednisone on airway inflammatory mediators in atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(4 Pt 1):953-959. doi:10.1164/ajrccm.149.4.8143061.
84. Meltzer EO, Malmstrom K, Lu S, et al. Concomitant montelukast and loratadine as treatment for seasonal allergic rhinitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(5):917-922.

- doi:10.1067/mai.2000.106040.
85. Knorr B, Larson P, Nguyen HH, et al. Montelukast dose selection in 6- to 14-year-olds: comparison of single-dose pharmacokinetics in children and adults. *J Clin Pharmacol*. 1999;39(8):786-793.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10434229>. Accessed April 5, 2016.
  86. Numata T, Konno A, Yamakoshi T, Hanazawa T, Terada N, Nagata H. Comparative role of peptide leukotrienes and histamine in the development of nasal mucosal swelling in nasal allergy. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1999;108(5):467-473. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10335708>. Accessed April 5, 2016.
  87. Donnelly AL, Glass M, Minkwitz MC, Casale TB. The leukotriene D4-receptor antagonist, ICI 204,219, relieves symptoms of acute seasonal allergic rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(6):1734-1739.  
doi:10.1164/ajrccm.151.6.7767514.
  88. Philip G, Malmstrom K, Hampel FC, et al. Montelukast for treating seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial performed in the spring. *Clin Exp Allergy*. 2002;32(7):1020-1028.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12100048>. Accessed April 5, 2016.
  89. International Consensus Report on the diagnosis and management of rhinitis. International Rhinitis Management Working Group. *Allergy*. 1994;49(19 Suppl):1-34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8080072>. Accessed March 15, 2016.
  90. Polosa R, Li Gotti F, Mangano G, et al. Effect of immunotherapy on asthma progression, BHR and sputum eosinophils in allergic rhinitis. *Allergy*. 2004;59(11):1224-1228. doi:10.1111/j.1398-9995.2004.00537.x.
  91. Yuksel H, Tanac R, Gousseinov A, Demir E. Sublingual immunotherapy and influence on urinary leukotrienes in seasonal pediatric allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 9(5):305-313.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10582199>. Accessed April 5, 2016.

92. Grossman J. One airway, one disease. *Chest*. 1997;111(2 Suppl):11S - 16S. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9042022>. Accessed April 5, 2016.
93. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;102(4 Pt 1):558-562. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9802362>. Accessed April 5, 2016.
94. Pichler CE, Helbling A, Pichler WJ. Three years of specific immunotherapy with house-dust-mite extracts in patients with rhinitis and asthma: significant improvement of allergen-specific parameters and of nonspecific bronchial hyperreactivity. *Allergy*. 2001;56(4):301-306. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11284796>. Accessed April 5, 2016.
95. Wen W-D, Yuan F, Wang J-L, Hou Y-P. Botulinum toxin therapy in the ovalbumin-sensitized rat. *Neuroimmunomodulation*. 2007;14(2):78-83. doi:10.1159/000107422.
96. Shimizu T, Hirano H, Majima Y, Sakakura Y. A mechanism of antigen-induced mucus production in nasal epithelium of sensitized rats. A comparison with lipopolysaccharide-induced mucus production. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(5):1648-1654. doi:10.1164/ajrccm.161.5.9908101.
97. Ercan I, Cakir BO, Başak T, et al. Effects of topical application of methotrexate on nasal mucosa in rats: a preclinical assessment study. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;134(5):751-755. doi:10.1016/j.otohns.2005.11.046.
98. Zeiger R, Schatz M. Effect of allergist intervention on patient-centered and societal outcomes: allergists as leaders, innovators, and educators. *J Allergy Clin Immunol*. 2000. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674900676443>. Accessed April 28, 2016.
99. Nagai H, Teramachi H, Tuchiya T. Recent advances in the development of anti-allergic drugs. *Allergol Int*. 2006. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S132389301530945X>.

Accessed April 28, 2016.

100. Wei-Xu H, Wen-Yun Z, Xi-Ling Z, et al. Anti-Interleukin-1 Beta/Tumor Necrosis Factor-Alpha IgY Antibodies Reduce Pathological Allergic Responses in Guinea Pigs with Allergic Rhinitis. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:3128182. doi:10.1155/2016/3128182.
101. Shimizu S, Hattori R, Majima Y, Shimizu T. Th2 cytokine inhibitor suplatostilate inhibits antigen-induced mucus hypersecretion in the nasal epithelium of sensitized rats. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2009;118(1):67-72. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19244966>. Accessed May 1, 2016.
102. Sperr WR, Agis H, Semper H, et al. Inhibition of allergen-induced histamine release from human basophils by cyclosporine A and FK-506. *Int Arch Allergy Immunol*. 1997;114(1):68-73. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9303333>. Accessed May 1, 2016.
103. Narita SI, Asakura K, Shiraski H, et al. Effects of cyclosporin A and glucocorticosteroids on antigen-induced hypersensitivity to histamine in a guinea pig model of allergic rhinitis. *Inflamm Res*. 1998;47(2):62-66. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9535543>. Accessed May 1, 2016.
104. Agathos S, Marshall J, Moraiti C. Physiological and genetic factors for process development of cyclosporine fermentations. *J Ind ...* 1986. <http://link.springer.com/article/10.1007/BF01569415>. Accessed April 28, 2016.
105. Dogru M, Nakamura M, Shimazaki J, Tsubota K. Changing trends in the treatment of dry-eye disease. *Expert Opin Investig Drugs*. 2013;22(12):1581-1601. doi:10.1517/13543784.2013.838557.
106. Pacharn P, Vichyanond P. Immunomodulators for conjunctivitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013;13(5):550-557. doi:10.1097/ACI.0b013e328364d86a.
107. Amor KT, Ryan C, Menter A. The use of cyclosporine in dermatology: part I. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(6):925-946; quiz 947-948. doi:10.1016/j.jaad.2010.02.063.

108. Donnenfeld E, Pflugfelder SC. Topical ophthalmic cyclosporine: pharmacology and clinical uses. *Surv Ophthalmol*. 54(3):321-338. doi:10.1016/j.survophthal.2009.02.002.
109. Alexander AG, Barnes NC, Kay AB. Trial of cyclosporin in corticosteroid-dependent chronic severe asthma. *Lancet (London, England)*. 1992;339(8789):324-328. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1346410>. Accessed May 1, 2016.
110. Coren ME, Rosenthal M, Bush A. The use of cyclosporin in corticosteroid dependent asthma. *Arch Dis Child*. 1997;77(6):522-523. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1717405&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed May 1, 2016.
111. Loria MP, Dambra PP, D'Oronzio L, et al. Cyclosporin A in patients affected by chronic idiopathic urticaria: a therapeutic alternative. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2001;23(2):205-213. doi:10.1081/IPH-100103860.
112. Stevenson D, Tauber J, Reis BL. Efficacy and safety of cyclosporin A ophthalmic emulsion in the treatment of moderate-to-severe dry eye disease: a dose-ranging, randomized trial. The Cyclosporin A Phase 2 Study Group. *Ophthalmology*. 2000;107(5):967-974. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10811092>. Accessed May 1, 2016.
113. Bentley AM, Jacobson MR, Cumberworth V, et al. Immunohistology of the nasal mucosa in seasonal allergic rhinitis: increases in activated eosinophils and epithelial mast cells. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;89(4):877-883. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1532808>. Accessed May 1, 2016.
114. Abbas AK, Murphy KM, Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature*. 1996;383(6603):787-793. doi:10.1038/383787a0.
115. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science*. 1997;275(5296):77-79. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8974396>. Accessed April 29, 2016.
116. Yman L. Standardization of in vitro methods. *Allergy*. 2001;56 Suppl 6:70-74.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11298014>. Accessed May 1, 2016.
117. Chen ST, Sun HL, Lu KH, Lue KH, Chou MC. Correlation of immunoglobulin E, eosinophil cationic protein, and eosinophil count with the severity of childhood perennial allergic rhinitis. *J Microbiol Immunol Infect*. 2006;39(3):212-218. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16783451>. Accessed May 1, 2016.
  118. Winther L, Moseholm L, Reimert CM, Stahl Skov P, Kaergaard Poulsen L. Basophil histamine release, IgE, eosinophil counts, ECP, and EPX are related to the severity of symptoms in seasonal allergic rhinitis. *Allergy*. 1999;54(5):436-445. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10380774>. Accessed May 1, 2016.
  119. Tachdjian R, Mathias C, Al Khatib S, et al. Pathogenicity of a disease-associated human IL-4 receptor allele in experimental asthma. *J Exp Med*. 2009;206(10):2191-2204. doi:10.1084/jem.20091480.
  120. Cousins DJ, McDonald J, Lee TH. Therapeutic approaches for control of transcription factors in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(4):803-809; quiz 810-811. doi:10.1016/j.jaci.2008.02.008.
  121. Schmidt-Weber CB, Akdis M, Akdis CA. TH17 cells in the big picture of immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(2):247-254. doi:10.1016/j.jaci.2007.06.039.
  122. Wills-Karp M, Luyimbazi J, Xu X, et al. Interleukin-13: central mediator of allergic asthma. *Science*. 1998;282(5397):2258-2261. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9856949>. Accessed January 23, 2016.
  123. Gevaert P, Bachert C, Holtappels G, et al. Enhanced soluble interleukin-5 receptor alpha expression in nasal polyposis. *Allergy*. 2003;58(5):371-379. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12752323>. Accessed May 1, 2016.
  124. Simon HU, Yousefi S, Schranz C, Schapowal A, Bachert C, Blaser K. Direct demonstration of delayed eosinophil apoptosis as a mechanism causing tissue eosinophilia. *J Immunol*. 1997;158(8):3902-3908.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9103460>. Accessed May 1, 2016.

125. Oray M, Toker E. Tear cytokine levels in vernal keratoconjunctivitis: the effect of topical 0.05% cyclosporine a therapy. *Cornea*. 2013;32(8):1149-1154. doi:10.1097/ICO.0b013e31828ffdf8.
126. Leonardi A, Fregona IA, Plebani M, Secchi AG, Calder VL. Th1- and Th2-type cytokines in chronic ocular allergy. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol = Albr von Graefes Arch für Klin und Exp Ophthalmol*. 2006;244(10):1240-1245. doi:10.1007/s00417-006-0285-7.
127. Chang D-Y, Joo Y-H, Kim S-J, et al. Therapeutic effects of intranasal cyclosporine for eosinophilic rhinosinusitis with nasal polyps in a mouse model. *Am J Rhinol Allergy*. 29(1):e29-e32. doi:10.2500/ajra.2015.29.4152.

Ek 1. Etik Kurul Raporu



T.C.  
BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ  
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU  
KARAR METNİ

SAYI: 2015/ *112*  
KONU: Sn. Yrd. Doç. Dr. Yavuz Selim YILDIRIM

31.03.2015

Sayın, Yrd. Doç. Dr. Yavuz Selim YILDIRIM

“Deneysel alerjik rinit modelinde Siklosporin’in lokal ve sistemik kullanımda etkinliğinin değerlendirilmesi” başlıklı projeniz 31.03.2015 tarihinde yapılan Yerel Etik Kurul toplantısında değerlendirilmiş ve onanmıştır.

Doç. Dr. Fahri AKBAŞ  
Etik Kurul Başkan Vek.

Prof. Dr. Ahmet BELCE  
Üye

Prof. Dr. Erhan AYSAN  
Üye

Prof. Dr. İsmail MERAL  
Üye

Prof. Dr. Serdar ÜŞÜMEZ  
Üye

Yrd. Doç. Dr. Ömer UYSAL  
Üye

Vet. Hek. Mert ÇELİKTEN  
Üye

Nasuhi GÜNAY  
Üye

Hakan AKTÜRK  
Üye

- Etik kurumuzdan onam alan her proje için, çalışma başlamadan üç ay önce çalışılacak hayvan rezervinin uygunluğunu (tür, yaş, cinsiyet) belirlemek amacıyla Deney Hayvanları Laboratuvarına başvurulmalıdır.