

T.C.
BEZMİ ALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Allerjik Rinitli Çocuklarda Serum Paraoksonaz (PON1)
Enzim Aktivitesinin Araştırılması**

Dr. Hasan AKDUMAN

Tez Danışmanı: Yard. Doç. Dr. Emin ÖZKAYA

İSTANBUL

2011

T.C.
BEZMİ ALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Allerjik Rinitli Çocuklarda Serum Paraoksonaz (PON1)
Enzim Aktivitesinin Araştırılması

Dr. Hasan AKDUMAN

Tez Danışmanı: Yard. Doç. Dr. Emin ÖZKAYA

İSTANBUL

2011

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde emeiği olan hocalarım Doç.Dr. Nedim SAMANCI, Prof.Dr. Metin KARABÖCÜOğLU, Prof.Dr. M.Ruşen DÜNDARÖZ'e ; tezimin hazırlanmasında yardımcı olan tez danışmanım Yard.Doç.Dr.Emin ÖZKAYA' ya, paraoksonaz enzimine ilgi duymamı sağlayan Prof.Dr.Özcan EREL'e,

Birlikte alıştığım öğretim üyeleri hocalarıma, pediatri uzmanlarına, asistan doktor ve tüm personel arkadaşlara,

Bana her zaman destek olan biricik eşime ve değerli aileme teőekkür ederim.

Dr.Hasan AKDUMAN

2011

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	I
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	V
TABLolar DİZİNİ.....	V
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	VI
ÖZET.....	1
SUMMARY.....	2
1.GİRİŞ.....	3
2.GENEL BİLGİLER.....	4.
2.1.ALLERJİK RİNİT.....	4
2.1.1.TANIM.....	4
2.1.2.SINIFLAMA.....	5
2.1.3.EPİDEMİYOLOJİ.....	7
2.1.4.RİSK FAKTÖRLERİ.....	
2.1.5.PATOFİZYOLOJİ.....	
2.1.5.1.Burun anatomisi ve fizyolojisi.....	9
2.1.5.2.Burunun damarlanması.....	9
2.1.5.3.Sinirsel inervasyon.....	9
2.1.6.4.Hücreyel Mekanizmalar.....	10
2.1.5.5.Sitokinler.....	10
2.1.5.6.Ig E ve Rinit.....	13
2.1.5.7.'Priming effect ' (tetikleyici etki).....	13
2.1.5.8.Histamin.....	14
3.1.6.KLİNİK.....	14
2.1.6.1.Allerjik Rinitte Sistemik Bulgular.....	15
2.1.6.2.Fizik Muayene.....	15
3.1.7.TANI.....	16
2.1.7.1.Laboratuvar.....	16
2.1.7.2.Kanda Total Eozinofil Sayımı.....	16
2.1.7.3.Nazal smear (sitolojik inceleme).....	16
2.1.7.4.Total Serum IgE Düzeyi.....	17

2.1.7.5.Antijen Spesifik IgE.....	17
2.1.7.6.Eozinofilik Katyonik Protein.....	18
2.1.7.7.Deri Testleri.....	18
2.1.7.8.Rinometre.....	20
2.1.8.Allerjik Rinite eşlik eden komplikasyonlar.....	20
2.1.8.1.Astım.....	20
2.1.8.2.Sinüzit.....	20
2.1.8.3.Nazal Polip.....	20
2.1.8.4.Otitis Media.....	20
2.1.8.5.Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon.....	21
2.1.9.AYIRICI TANI.....	21
2.1.9.1.Enfeksiyöz rinit.....	21
2.1.9.2.Mesleksel rinit.....	21
2.1.9.3.İlaçlara bağlı rinit.....	21
2.1.9.4.Hormonal değişiklikler.....	21
2.1.9.5. Besinlere bağlı rinit.....	21
2.1.9.6. Fiziksel ve kimyasal maddelere bağlı nazal yakınmalar.....	22
2.1.9.7.Nonallerjik eozinofilik rinit (NARES).....	22
2.1.9.8.Emosyonel faktörlerle ilişkili rinit.....	22
2.1.9.9.Atrofik rinit.....	22
2.1.9.11.İdiopatik rinit (nazal hiperreaktivite).....	22
2.1.9.11.Sistemik durumlar.....	22
2.1.9.12.Nasal tümörler.....	22
2.1.10.TEDAVİ.....	22
2.1.10.1.Çevresel Korunma.....	23
2.1.10.2.Allerjenlerle Temasın Önlenmesi.....	23
2.1.10.2.1.Polen Kontrolü.....	23
2.1.10.2.2.Ev Tozu ve Epidermal Allerjen Kontrolü.....	24
2.1.10.2.3.Mantar (küf) Kontrolü.....	24
2.1.10.2.4.Hayvan Tüyleri.....	24
2.1.10.2.5.Böcekler.....	24
2.1.10.3.İlaç Tedavisi.....	24
2.1.10.3.1.Hafif İntermittan Allerjik Rinit.....	24
2.1.10.3.2.Hafif Persistan Allerjik Rinit.....	25

2.1.10.3.3.Orta Persistan Allerjik Rinit.....	25
2.1.10.3.4.Ağır Persistan Allerjik Rinit.....	25
2.1.10.3.5.Antihistaminikler.....	25
2.1.10.3.6.Kortikosteroidler.....	26
2.1.10.3.7.Lökotrien Antagonistleri.....	27
2.1.10.3.8.Dekonjestanlar.....	27
2.1.10.3.9.Antikolinerjik Ajanlar.....	28
2.1.10.4.10.Kromonlar.....	28
2.1.10.3.11.Anti-IgE(Omalizumab).....	28
2.1.10.4.İmmünoterapi.....	28
2.1.11.PROGNOZ.....	29
2.2.PARAOKSONAZ.....	30
2.2.1.TANIM.....	30
2.2.2.TARİHÇE.....	30
2.2.3.PARAOKSONAZ AİLESİ	30
2.2.4.POLİMORFİZM.....	31
2.2.5.YAPI	32
2.2.6.SUBSTRATLARI.....	33
2.2.7.FONKSİYONU.....	34
2.2.8.PON1'İN HÜCRELERDEN SENTEZİ VE SALINIMI.....	36
2.2.9.PARAOKSONAZ VE DİYET	37
2.2.10.PON1 VE SİSTEMİK HASTALIKLAR.....	37
2.2.11. PON1 VE BAKTERİYEL ENDOTOKSİNLER.....	38
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	39
3.1.GEREÇLER.....	39
3.1.1. HASTA VE KONTROL GRUPLARI.....	39
3.1.2. KAN ÖRNEKLERİ.....	39
3.1.3. KULLANILAN KİMYASAL MALZEMELER VE CİHAZLAR.....	39
3.2. YÖNTEMLER.....	40

3.2.1. Paraoksonaz Aktivitesinin Ölçümü.....	40
3.2.2. Total Ig E ölçümü.....	40
3.2.3. İstatistiksel Değerlendirme.....	40
4.BULGULAR.....	40
5.TARTIŞMA.....	50
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	52
7.REFERANSLAR.....	53



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Allerjik rinit sınıflaması.....	6
Şekil.2: Sitokinlerin etki mekanizmaları.....	12
Şekil.3:Erken-geç faz alerjik rinit.....	12
Şekil.4: Erken-geç faz alerjik rinit.....	13
Şekil 5: PON1 geninin polimorfik bölgeleri.....	32
Şekil 6:Paroksonazın yapısı	33
Şekil 7:Paraoksonaz enziminin üç boyutlu görünümü.....	34
Şekil 8: Hücre membranında bulunan PON1'in HDL'ye transferi.....	36
Şekil 9: Çalışma ve kontrol grubunun PON1 değeri	42
Şekil 10: Cilt testi (+) ile (-) olan grubun Total Ig E aktivitesi.....	43
Şekil 11: Cilt testi (+) ile (-) olan grubun PON1 aktivitesi.....	44
Şekil 12: Aile öyküsü (+) ile (-) olan grubun Total Ig E aktivitesi.....	45
Şekil 13: Aile öyküsü (+) ile (-) olan grubun PON1 aktivitesi.....	46
Şekil 14: ROC eğrisi Grafiği.....	47

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Çalışma ile kontrol grubu arasındaki yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımı.....	41
Tablo 2: Çalışma ve kontrol gruplarının PON1 değerleri.....	41
Tablo 3: Cilt testi (+) ile (-) olan grubun Total Ig E, Eozinofil, PON1 aktivitelerinin karşılaştırılması.....	42
Tablo 4: Aile öyküsü (+) ile (-) olan grubun Total Ig E, Eozonofil ve PON1 aktiviteleri.....	44
Tablo 5: PON1 aktivitesi ile yaşın ve Total Ig E, Eozinofil aktivitelerinin karşılaştırılması: 46	
Tablo 6: ROC eğrisi altında kalan alan.....	47
Tablo 7: Kontrol ve alerjik rinit hasta grubunun PON1 değişkeni ile ayırcı tanıdaki etkisini belirlemede ROC eğrisi altında kalan alan hesabı.....	49

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

AR: Allerjik Rinit
MAR: Mevsimsel Allerjik Rinit
PAR: Perennial Allerjik Rinit
Th 2: T helper 2
Th 1: T helper 1
H₂O₂: Hidrojen Peroksit
SP: Substans P
NKA: Nörokinin A
kDA: Kilo dalton
MHC: Major Histokompabilite Kompleks
NARES: Allerjik Olmayan Eozinofilik Rinit
LT: Lökotrien
ECP: Eozinofilik Katyonik Protein
EPO: Eritropoetin
EDN : Eozinofil Kaynaklı Nörotoksin
MBP : Majör Bazik Protein
ACE: Anjiyotensin Konverting Enzim
KAH : Koroner Arter Hastalığı
HDL : Yüksek Dansiteli Lipoprotein
LDL : Düşük Dansiteli Lipoprotein
PON: Paraoksonaz
PON1 : Paraoksonaz/Arilesteraz
PGI₂ : Prostaglandin
NO : Nitrik oksit
PDGF : Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
TNF- : Tümör Nekrotizan Faktör-
IL- : İnterlökin-
PG : Prostaglandin
VCAM-1 : Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1
ICAM : İntersellüler Adezyon Molekülü

IFN- : İnterferon-
Apo E : Apolipoprotein E
Apo- : Apolipoprotein-
MUFA : Tek Karbonlu Doymamış Yağ Asidi
PUFA : Çok Karbonlu Doymamış Yağ Asidi
SOD : Süper Oksit Dismutaz
Ig : İmmünglobulin
WHO : Dünya Sağlık Örgütü
CysLT : Sisteinil Lökotrien
PG : Prostoglandin
GM-CSF : Granülosit Makrofaj Koloni Stimule Edici Faktör
H1 Reseptör : Histamin 1 reseptörü
EDTA: Etilen diamin tetra asetik asit
CGRP: Kalsitonin ile ilişkili peptid
HEPA: High Efficiency Particulate Arresting
TBARS: Tiyobarbitürik asit ile reaksiyona giren maddeler
Ca: Kalsiyum
DNA: Deoksiribo nukleik asit
PAF-AH: Platelet Aktive Edici Faktör Asetil Hidrolaz
TLF: Tripanolitik Faktör
ELİSA: Enzime bağlı immünosorban yöntem.
SDV: Allerjik Deri Testi
SLE: Sistemik Lupus Eritematozis

ÖZET

ALLERJİK RİNİTLİ HASTALARDA PARAOKSONAZ (PON1) ENZİM

AKTİVİTESİNİN ARAŞTIRILMASI

Giriş: Allerjik rinit, nazal mukozanın non-enfeksiyöz inflamasyonu sonucu gelişen burun tıkanıklığı-akıntısı-kaşıntısı ve hapşırık ile seyreden atopik hastalıdır. Toplumda çok sık görülmesi, hayat kalitesini düşürmesi ve diğer atopik hastalıklara eşlik etmesi nedeniyle oldukça önem arz eder. Paraoksonaz(PON1), hem arilesteraz hem de paraoksonaz aktivitesine sahip, karaciğerde sentezlenen, HDL ile ilişkili, antioksidan fonksiyona sahip glikoprotein yapısında olan kalsiyum bağımlı bir ester hidrolazdır. Paraoksonaz enzim düzeyi birçok kronik hastalıkta düşük saptanmış olması bu hastalıkların etyolojisinde rol oynayabileceği ve bu düşüklüğün oluşan oksidatif stresin artmasına katkıda bulunabileceğini düşündürmüştür. Allerjik rinitin sistemik yönü olması ve birçok sitokin salınarak oksidatif hasarı artırabileceği düşünülerekten bu hastalıkta PON1'in rolünü araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya astım ve/veya kronik hastalığı olmayan 2-16 yaş arası hafif allerjik rinitli hastalar oluşturdu. Kontrol grubu için ise kronik hastalığı olmayan 23 sağlıklı hasta seçildi. Paraoksonaz(PON1) aktivitesi Mackness'm metodları kullanılarak ölçüldü. Total Ig E ise ELISA yöntemiyle ölçüldü.

Bulgular: Allerjik rinitli hasta grubunun PON1 değerleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu($p=0,009$). PON1 değeri <99 U/L olan bir çocukta allerjik rinit olma olasılığı >99 U/L olan çocuktan 9,45 kat daha fazla bulundu.

Sonuç: Allerjik rinitli çocuklarda PON1 düzeyi anlamlı olarak düşük saptanması, PON1 değeri <99 U/L olan bir çocukta allerjik rinit olma olasılığı >99 U/L olan çocuktan 9,45 kat daha fazla olması bu hastalıkta paraoksonaz enzim düzeyinin artırılmasına yönelik tedaviler hastalığa bağlı oksidatif stresi azaltmakla beraber hastalık kliniğinde düzelme sağlayabilir.

SUMMARY

INVESTIGATION OF SERUM PARAOXONASE ACTIVITY IN CHILDREN WITH ALLERGIC RHINITIS

Introduction: Rhinitis is an atopic disease defined as non infectious inflammation of the nasal membranes and is characterized by a symptom complex that consists of sneezing, nasal congestion, nasal itching, and rhinorrhea. It is very significant as it is very common and it affects the life quality and also it is associated with other atopic diseases. Human serum (PON1) is an antioxidant enzyme synthesized by the liver that has the activity of both arylesterase and paraoxonase, It is Ca dependent serum esterase .It is associated with high-density lipoprotein (HDL) that is believed to protect against the oxidation of low-density lipoprotein (LDL) . The enzyme level of paraoxasane has been found significantly low in many chronic diseases. It is thought that the low enzyme levels might have been contributed to the etiology of this disorders and increased the oxidative stress in the body. We decided to investigate the role of paraoxasane in allergic rhinitis as it is a systemic disease in which cytokines play a major role by increasing the oxidative damage in the body.

Methods: The study population is designed by patients who are between 2-16 years of age with only allergic rhinitis .None of the patients had any chronic disorders and also was free of asthma. Control group is consisted of 23 healthy individuals between 2-16 years of age

Results: Serum PON1 levels were found significantly low in the allergic rhinitis patient population. P value was determined as 0.009 and it is found that in patients in whom the enzyme levels were less than 99 U/L, the possibility of diagnosing with allergic rhinitis is 9.45 times higher than normal population.

Conclusion: The treatment modalities that increases the enzyme levels of paraoxanase levels in allergic rhinitis patients will not only decrease the damage of oxidative stress in the body but also will improve outcome the disease process clinically .

1.GİRİŞ

Allerjik rinit(AR), nazal mukozanın non-enfeksiyöz inflamasyonu sonucu gelişen burun tıkanıklığı-akıntısı-kaşınması ve hapşırık ile seyreden atopik hastalıdır. Toplumda çok sık görülmesi, hayat kalitesini düşürmesi ve diğer atopik hastalıklara eşlik etmesi nedeniyle oldukça önem arz eder.

Dünya nüfusunun yaştan bağımsız olarak yaklaşık %10-25'ini etkilediği ve prevalansının artma eğiliminde olduğu bilinmektedir (1). AR prevalansı değişik ülkelerde yapılan çalışmalarda %4-40 olarak saptanmıştır(2).Modern toplumlarda çocukların %20-40'ı AR den etkilenmektedir.(3)

AR ile ilişkili semptomlar allerjenin uyarımına bağlı ortaya çıkan IgE bağımlı immün cevabın oluşturduğu inflamasyonla ilişkilidir. Bu inflamatuvar cevap; çeşitli hücre etkileşimleri sonucu salgılanan kimyasal mediyatörlerin ortaya çıkardığı klinik bulgularla karakterizedir. İnflamasyondan etkilenen mukoza ve infiltre eden hücrelerden salınan mediyatörler AR'in erken ve geç fazında görülen semptomlarının ortaya çıkmasına sebep olur. Allerjik reaksiyonların genel olarak akut ve kronik iki fazı vardır (4). Akut dönemin tipik hücresi mast hücresi, kronik dönemin ise eozinofildir. T lenfositler, allerjik reaksiyonların yöneticisi konumundadırlar (5,6).AR'in, allerjen spesifik T helper 1 (Th1) ve T helper 2 (Th2) hücreleri arasındaki denge, hücreler ve sitokinler arasındaki etkileşimin bozulmasına bağlı kompleks bir immün kaskad sonucudur.

Paraoksonaz(PON) , hem arilesteraz hem de paraoksonaz aktivitesine sahip, karaciğerde sentezlenen, HDL ile ilişkili, antioksidan fonksiyona sahip glikoprotein yapısında olan kalsiyum bağımlı bir ester hidrolazdır(7,8,9) PON lipid peroksidlerinin aterojenik etkilerini nötralize eder, hücre membranlarını koruyucu etki gösterir.LDL ve HDL' yi lipid peroksidasyona karşı korur. LDL üzerine PON1'in antioksidan etkisi endotel hücrelerine monosit adezyonunu ve okside fosfolipidlere bağlanan makrofaj kemotaksisini azalttığı bildirilmiştir (10). H₂O₂'nin PON1'in güçlü inaktivatörü olduğu da gösterilmiştir.(11) PON 'un H₂O₂ hidrolize edebilme yeteneği özellikle potent antioksidan yapıların ortadan kaldırılmasında önemli bir rol oynamaktadır (12). Paraoksonaz aktiviteleri çevresel faktörlerden etkilenebilmekte ve popülasyonlara göre farklılık göstermektedir (13,14)

Birçok kronik hastalığın etyopatogenezinde oksidan-antioksidan dengenin oksidanlar lehine bozulduğunun saptanmıştır. Bu durum araştırmacıların antioksidan molekül ve/veya enzimler üzerinde çalışma yapmaya yönlendirilmesine neden olmuştur. Paraoksonaz enzim düzeyi birçok kronik hastalıkta düşük saptanmış olması bu hastalıkların etyolojisinde rol oynayabileceği ve bu düşüklüğün oluşan oksidatif stresin artmasına katkıda bulunabileceğini düşündürmüştür. PON1 birçok molekül (LDL, HDL ile indirekt olarak bazı sitokinleri) ve hücre membranını oksidasyona karşı korur (15). AR sistemik etkisinde birçok sitokin rol aldığı bilinmektedir. AR'de burundaki yerel olaylara ek olarak sistemik olarak kemik iliğinden eozinofil, bazofil ve mast hücre öncüllerinin sentez ve matürasyonun arttığı gösterilmiştir. Böylece AR'in sistemik bir olay olduğu gösterilmiştir (16).

Sistemik ve kronik hastalık olan AR ile ilgili baktığımız literatürlerde PON1 enzim düzeyi ile ilgili çalışmalara rastlamadık. Bu bilgilerden yola çıkarak AR'de PON1'in rolünü araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ALLERJİK RİNİT

2.1.1. TANIM

Allerjik rinit (AR), nazal mukozanın non-enfeksiyöz inflamasyonu sonucu gelişen burun tıkanıklığı-akıntısı-kaşıntısı ve hapşırık ile seyreden atopik hastalıktır. Toplumda çok sık görülmesi, hayat kalitesini düşürmesi ve diğer atopik hastalıklara eşlik etmesi nedeniyle oldukça önem arz eder.

2.1.2. SINIFLAMA

Allerjik rinit yaklaşık %80 oranında mevsimsel özelliktedir. Bu sık görülen şekli mevsimsel allerjik rinit (MAR) ya da intermittan allerjik rinit olarak tanımlanır. MAR'li olguların %85-90'ında etken tek bir allerjen olarak saptanabilir. MAR'te karşılaşılan en sık etkenler ot ve ağaç polenleridir. MAR'in ot veya diğer bitki polenleri ile karşılaşan bireylerde burunda kaşıntı, akıntı, hapşırma ve gözlerde yanma ile karakterize klinik tabloyu oluşturan formu saman nezlesi olarak tanımlanmıştır. Hastaların %20'sinde ise AR yıl boyu görülür ve perennial allerjik rinit (PAR) ya da yılboyu devam eden allerjik rinit olarak adlandırılır.

PAR'e neden olan allerjenler ev tozu akarları, hayvan kaynaklı proteinler, hamamböceği ve yine ev içi mantarlardır (23,24). Ancak duyarlı olunan allerjene göre yapılan bu sınıflama her zaman klinik görünümü yansıtmamaktadır. Çünkü AR'lilerde infeksiyonlar, sigara ve keskin kokular gibi nonspesifik uyaranlar da allerjenle karşılaşma olmasa dahi yakınmaların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir(22) Ayrıca bazı polenler belirli coğrafi bölgelerde atmosferde yıl boyu kalabildiğinden hastalarda mevsimselden ziyade yıl boyu süren yakınmalara yol açmaktadır (25) Duyarlılığı nedeniyle yıl boyu süren rinit grubuna giren bir hastanın yakınmaları bir yıl içinde aynı dağılımı göstermeyebilir ya da hem polen hem de mantarlara duyarlı olan bir hastada semptomatik dönemin tanımlanmasında zorluk yaşanabilir. Ayrıca hasta birden fazla allerjene karşı duyarlı olabilir ve yıl boyu devam eden yakınmaları baharda artış gösterebilir. Öte yandan inflamasyonun hafif olduğu olgularda polen döneminde mevsimsel özellik oluşturacak kadar belirgin yakınmalar olmayabilir. Bu sebeple yakın zamanda hastaları yakınmaların süresine göre persistan ve intermittan yakınmaları olanlar diye sınıflama eğilimi vardır. Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization) (WHO) ile işbirliği içinde yürütülen "allerjik rinit ve astım üzerine etkisi (ARIA)" başlıklı çalışmada tüm bu öne sürülen gerekçelerle AR'e yeni bir sınıflama getirilmiştir. Yeni önerilen bu AR sınıflaması; yakınmaların sürekliliği ve şiddetini esas almaktadır. Yakınmaların sürekliliğine göre intermittan ve persistan; şiddete göre hafif ve orta-ağır olarak gruplandırılması üzerinde durulmaktadır(22). Şekil 1.

AR'li hastaların önemli bir kısmında havayolu aşırı duyarlılığı saptanmıştır. Bu nedenle allerjik rinitin astım gelişimi için bir risk faktörü olduğu kabul edilmektedir. Hastaların yaklaşık %30-35'inde astım yakınmaları, astımlı hastaların % 80-85 inde AR görülmektedir (27). Son yıllarda allerjik inflamasyonun tek bir hedef organı değil, tüm solunum sistemini içine alan bir klinik tablo şeklinde seyrettiği görüşü giderek yaygınlık kazanmakta ve "birleşik hava yolları" kavramı kabul görmektedir. Her iki durumda da erken ve geç faz inflamatuvar yanıtlar görülmekte, aynı efektör hücreler görev almakta ve aynı mediatörler salgılanmaktadır (28).

2.1.3. EPİDEMİYOLOJİ

Dünya nüfusunun yaştan bağımsız olarak yaklaşık %10-25'ini etkilediği ve prevalansının artma eğiliminde olduğu bilinmektedir (29). AR prevalansı değişik ülkelerde yapılan çalışmalarda %4-40 olarak saptanmıştır (31). Modern toplumlarda çocukların %20-40'ı AR'den etkilenmektedir. AR prevalansı yaşla beraber artar. Türkiye'de 10-17 yaş arası



Şekil 1: Allerjik rinit sınıflaması (26)

çocuklarda prevalans Ege bölgesinde %13.6, İstanbul'da %9,5 saptanmıştır. Prevalans çocukluğun sonlarına doğru zirve yapar. Preadölesan ve adölesan dönemlerden sonra insidans ve prevalansta azalma gözlenir (32).

2.1.4. RİSK FAKTÖRLERİ

AR gelişiminde multifaktöriyel poligenik kalıtım söz konusudur. Bu nedenle pek çok farklı genetik kod olabilmektedir. Ailesel olarak atopik hastalıklara yatkınlık söz konusudur (33). Halen geçerli olan tahminlere göre bir allerjik ebeveyni olan çocuğun allerji geliştirme riski %30-50 iken, ebeveynlerinden her ikisi de allerjikse bu oran %60-80'e yükselmektedir. Son yıllarda atopinin kalıtımında annenin daha belirleyici rol oynadığı öne sürülmüştür.

Ancak bunda hangi mekanizmanın rol oynadığı bilinmemekle birlikte, genetik olmayan faktörler üzerinde de durulmaktadır (34). Atopik hastalıklarla serum İmmünglobülin E(IgE) düzeyleri arasında da doğrusal bir ilişki saptanmıştır. 6 yaş öncesinde IgE düzeyinin yüksek olması AR riskini artırır. (35) Aile öyküsünde allerji bulunan çocuklarda 750 ng/gr akar yoğunluğu allerjik duyarlılık gelişimi için yeterli iken, aile öyküsünde allerji olmayanlarda 25000 ng/gr akar yoğunluğunun allerjik duyarlılık gelişmesi için yeterli olduğu gözlenmiştir.

Genetik yapıları aynı olmasına rağmen tek yumurta ikizlerinin sadece %25-50'sinde aynı allerjenlere karşı duyarlılık görülmektedir. Belli bir zaman süresince, belli bir allerjenle yüksek düzeyde karşılaşan kişinin o allerjene karşı duyarlılık kazanma şansı daha az karşılaşan kişiye oranla fazladır. Çevresel etkenler arasında inhale edilen aeroallerjenler (ev tozu, ot ve ağaç polenleri, küf mantarı sporları, hayvan deri, tüy ve döküntüleri), besinsel allerjenler, viral, bakteriyel, fungal enfeksiyonlar, sigara, hava kirliliği, egzersiz, soğuk hava, ilaçlar ve böcek zehirleri sayılabilir. Bunlara özellikle yaşamın ilk yıllarında maruz kalınması allerji gelişme riskini arttırmaktadır (36). Çevresel allerjenlerin çevredeki varlık ve yoğunlukları çocukta klinik bulguların ortaya çıkma yaşı ve ağırlığını değiştirir. Göç eden bireylerin katıldıkları toplumun risklerini paylaşmaya başladıkları gösterilmiştir. (39). Annenin gebelikte ve sonrasında sigara kullanmasının AR riskini artırdığı gösterilmiştir. Prenatal dönemde annenin yoğun allerjene maruziyeti, sigara içmesi, beslenme bozukluğu allerjik hastalıkların sıklığını artırır. Anne sütü ile beslenme allerjik duyarlılık riskini azaltması nedeni ile önemle desteklenmelidir (41,42).

2.1.5. PATOFİZYOLOJİ

Allerjik reaksiyonların genel olarak akut ve kronik iki fazı vardır (4). Akut dönemin tipik hücresi mast hücresi, kronik dönemin ise eozinofildir. T lenfositler, allerjik reaksiyonların yöneticisi konumundadırlar (47,48).

2.1.5.1. Burun anatomisi ve fizyolojisi:

Burun pasajının kemik kısmının lateral duvarı alt,orta,üst konkalarla kaplanmıştır.Sakin nefes alışlarda hava akımı çoğunlukla alt konka etrafından geçerken çok az bir hava akımı üst ve orta konkalara yönelmektedir. Havanın temizlenmesi, nemlenmesi ve ısıtılmasından sorumludur. Havanın temizlenmesi için 5-10 mikrogram üzerindeki partiküller bu nemli mukozada tutulur. Çoğu allerjenin çapı 5-10 mikrogramdan büyük olduğu için, en çok burun

mukozasında tutulur (49). Serömüköz bezler parasempatik kolinerjik kontrol altındadır ve sinirsel uyarı ile sulu burun akıntısı artar. Süt çocuklarında serömüköz bezlerin yoğunluğu 34 bez/mm² iken erişkinde bu oran 8.3 bez/mm² ye düşmektedir. Bu nedenle süt çocukluğu ve çocukluk yaş grubunda fizyolojik rinore çok sık görülmektedir. (26)

2.1.5.2. Burunun damarlanması:

Burun mukozasının kan akımı damarlarda daralma ve genişleme ile ayarlanmaktadır. Kan akımı sempatik kontrol altındadır ve sempatik sistemin uyarılması ile vazokonstriksiyon oluşmakta, burun mukozası kan akımı azalmaktadır. Arteryel kan özellikle kapaksız venöz sinüzoidlerini labirintinden oluşan venöz sisteme boşalmaktadır. Venöz sinüzoidlerde kan birikmesi sonucunda konkalarda şişme burun hava yolu direncinde artma ve hava akımında azalma gerçekleşmektedir. Venöz yataktaki dolgunluk sempatik kontrol altındadır. Vasküler ton aynı zamanda nöropeptidler ve bazı yerel mediyatörler tarafından da ayarlanmaktadır.

2.1.5.3. Sinirsel inervasyon:

Noradrenerjik norkolinerjik peptiderjik sinirlerin de içinde bulunduğu sinirler kimyasal uyaranlara karşı duyarlıdır ve refleks mekanizmalarla aksirik, burun akıntısı gelişmesinden sorumludurlar. Sensoriyal C lifleri substans P(SP) nörokinin A (NKA) ve “calcitonin generelated peptid” (CGRP) içermekte ve bu nöropeptidler bezlerin nöro sekresyonu ve vasküler tonun ayarlanmasında önemli rol almaktadırlar. Histamin, LT’ler, PG’ler ve kininler gibi mediyatörler sensorial sinirleri uyararak veya doğrudan burun damarlarına etki ederek alerjik rinit gelişiminde önemli rol oynamaktadır. (26).

2.1.5.4. Hücresel Mekanizmalar:

Allerjenler spesifik IgE antikorunu oluşturan ve bu antikor ile reaksiyona giren antijenlerdir. Allerjenler genelde protein ya da glikoprotein yapısında olup 5-50 kDa molekül ağırlığındadır. Allerjenler major ve minör allerjenler olarak ikiye ayrılabilir. Bu antijenlerin tümü duyarlılığa neden olmaz. Az sayıda hastada duyarlanmaya yol açan allerjenler minör allerjenler olarak adlandırılır. Hastaların yarısından fazlasında duyarlanmaya neden olan allerjenler ise major allerjenler olarak adlandırılır. Allerjenin immün duyarlanmaya neden olan, özel bir aminoasit dizilimi gösteren bölgesi “epitop” veya “antijenik determinant” olarak

adlandırılır. Duyarlı kişilerde aynı allerjen molekülünün farklı epitoplari yanıt oluşturabilmektedir. Bu durum genetik olarak major histokompatibilite kompleksi (MHC) Class II genlerinin kontrolü altındadır (50).

Allerjene ilk yanıt immün hücrelerin aktive olmasıyla başlamaktadır. Antijeni T hücrelerine sunan Langerhans hücreleri, T hücreleri ve mast hücreleri antijenle aktive olup sitokin salarak diğer hücre popülasyonunu aktive etmektedir. Dokuda endotel hücrelerinin aktive olmasıyla lökosit endotel adhezyon molekülleri artmakta ve bu şekilde dolaşımdaki eozinofiller ve bazofiller dokuya geçmektedir. Dokudaki mast hücreleri ,eozinofiller, bazofiller ve T hücreleri apoptozislerinin engellenmesi nedeniyle uzun süre yaşayarak birikmekte, epitelyum hücreleri kemokinleri sentezleyerek hücrelerin nazal mukozaya çekilmesi ve aktivasyonun yardımcı olmaktadır. Burundaki yerel olaylara ek olarak sistemik olarak kemik iliğinden eozinofil, bazofil ve mast hücre öncüllerinin sentez ve matürasyonun arttığı gösterilmiştir. Böylece AR'in sistemik bir olay olduğu gösterilmiştir.

2.1.5.5.Sitokinler:

Allerjik inflamatuvar cevabın oluşumunda sitokinlerin etkileri özetlendiğinde (şekil.3):

1. Allerjen-spesifik Ig E'nin uyarılması

IL-4; Ig E yapımını arttırır.

IFN-gama; Ig E yapımını azaltır.

IL-10; IFN-gama sentez/aktivitesini inhibe eder.

2. Mast hücreleri aktivasyonu

IL-3, IL-4; Mast hücresi büyüme faktörleridir.

TNF-alfa; Proinflamatuvar, kemotaktik etkileri vardır.

IL-4; Th2 farklılaşması, VCAM-1 ve VLA-4 ekspresyonlarının uyarımını sağlar.

3. Eozinofilik inflamasyon

IL-5; Eozinofilik büyüme faktörüdür.

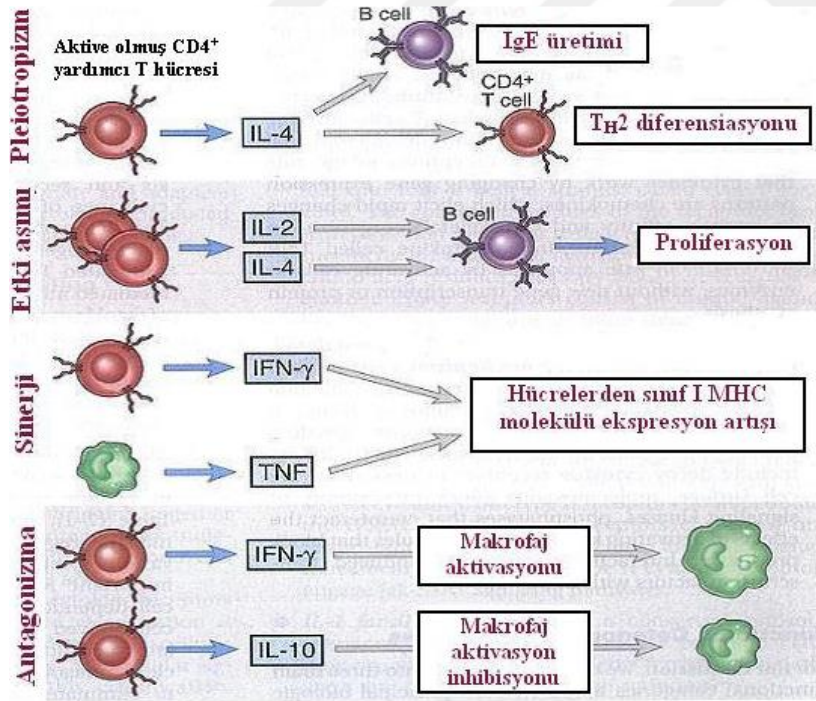
IL-3; Mast hücre gelişimini destekler.

GM-CSF; Proinflamatuvar etkileri vardır.

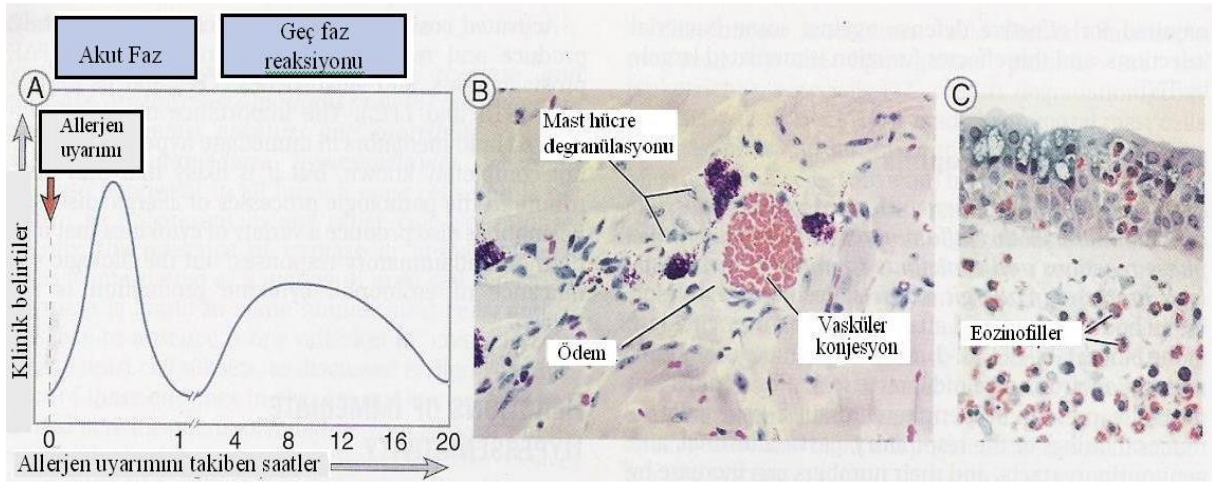
Allerjik yanıt iki fazda gerçekteşir:

1) Erken faz alerjik yanıt: Alerjen inhalasyonun izleyen dakikalar içerisinde gerçekleşir. Mast hücresi veya bazofile bağlı Ig E tarafından tanınan alerjen ile degranülasyon gerçekleşerek histamin ve triptaz gibi önceden yapılmış mediyatörlerin salınması ve sistemik lökötrienler (LT C₄ -D₄-E₄) ve PG D₂ nin o anda hızla sentezlenmesi gerçekleşir.

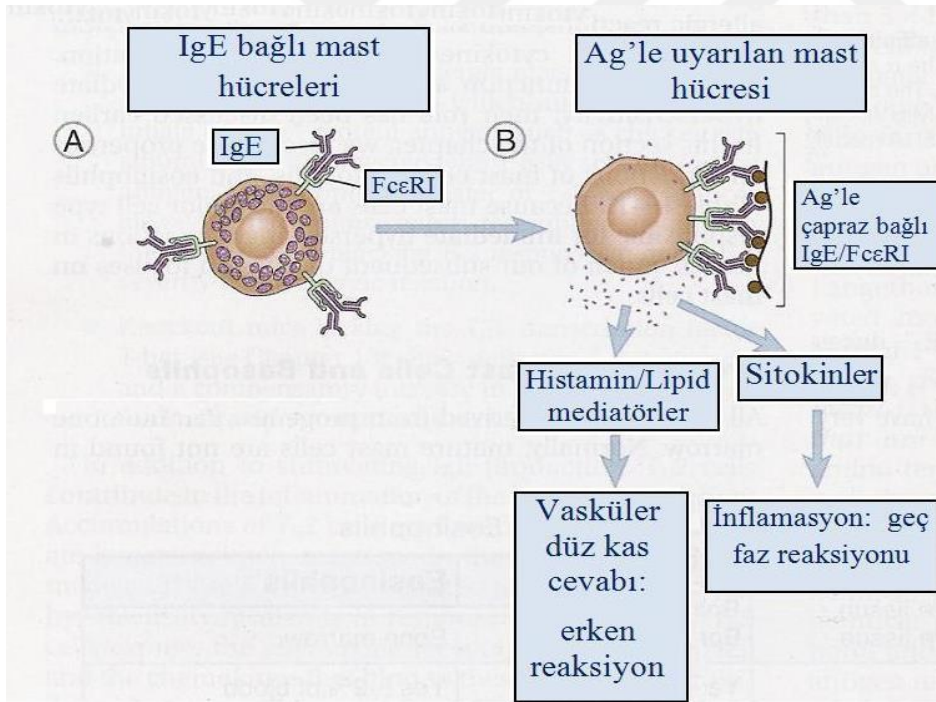
2) Geç-faz alerjik yanıt: Erken fazda salınan mediyatörler ve sitokinler 4-8 saat içinde geç yanıt adı verilen inflamatuvar reaksiyonu oluşturmaktadır. Klinik bulgular erken faz reaksiyona benzese de burun tıkanıklığı geç fazda daha belirgindir. Erken fazda salınan mediyatörler ve sitokinlerin etkisiyle dolaşımdaki eozinofil ,nötrofil ,bazofil CD 4 Lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu gerçekleşir. Bu hücrelerden yeni sitokinler ve mediyatörler salınarak erken fazda görülen proinflamatuvar reaksiyon aktive olur.(Şekil 3-4)



Şekil 2: Sitokinlerin etki mekanizmaları



Şekil 3: Akut ve geç faz alerjik yanıt



Şekil 4: Akut ve geç faz alerjik yanıt

2.1.5.6. Ig E ve Rinit:

Ig E nin fazla eksprese edilmesi ve Ig E ile allerjen arasındaki etkileşimin gerçekleşmesi sonucunda AR gelişmektedir.Serumdaki allergen, spesifik IgE düzeyi ile AR kliniği arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir

2.1.5.7.‘Priming effect ’ (tetikleyici etki)

Priming effect AR patogeneğinde önemlidir. Tekrarlayan şekilde alerjen provakasyonu yapılırken erken yanıt oluşturan allerjen dozunun azalmasına Priming effect denir. Bu durum mevsim ilerledikçe polen sayısının azalmasına karşın semptomların artmasının nedenidir (26).

2.1.5.8.Histamin

Histamin allerjik inflamasyonun esas kimyasal mediatörü olup burunda histaminin en önemli kaynağı mast hüresidir. Hapşırık, kaşıntı, rinore ve daha geniş sürede nazal konjesyona neden olan erken allerjik reaksiyonun en önemli mediatörüdür. (51) Histamin H1 ve H2 reseptörleri yoluyla vazodilatatör etki gösterir ve bu yanıt kısmen endotel kökenli gevşetici faktör (EDRF) aracılığı ile gerçekleşir. Endotel hücreleri üzerine direkt etkiyle vazodilatasyon, plazma eksüdasyonu ve ödem oluşur (52).

2.1.6.KLİNİK

Öykü ve klinik bulguların iyi bir şekilde değerlendirilmesi çocuklarda AR tanısı için önemlidir(53) Hapşırık nöbetleri, burun, göz, damak ve nazofarenksde kaşıntı,burun tıkanıklığı ve akıntısı allerjik rinitte başlıca yakınmalardır . Erken faz cevabı sırasında histaminin etkisi ile ortaya çıkan kaşıntı allerjinin en belirgin özelliğidir. Aksırık en tipik bulgudur. Sulu, şeffaf, beyaz renkli ve bol miktarda olan burun akıntısı karakteristiktir. Aksırığın ardından burun akıntısı ile birlikte gözlerde yaşarma olur. Burun ve farenks kaşıntısı hastalığın başlangıç bulguları olabilir. Kaşıntı ayırıcı tanıda önemlidir. Burun tıkanıklığı genellikle geceleri artarak hastanın açık ağızla solmasına neden olur. MAR‘de aksırık,burun akıntısı ön plandayken PAR‘de burun tıkanıklığı daha belirgindir. Hastalarda yakınmalar allerjenler ve iritanlarla karşılaşmada, viral hastalıklar sonrasında, ortam ısısı değişikliklerinde ya da egzersiz sırasında ortaya çıkabilir. Bulgular hastalığın

evresine göre farklı olur. Zamanla tıkanma belirginleşir, hapşırma ikinci plana geçer. Burun tıkanıklığına postnazal akıntı eşlik eder. Hapşırma gibi allerjik yakınmalar klasik olarak allerjenle karşılaştıktan hemen sonra (20 dakika içinde) oluşur. PAR’i olan hastalarda sıklıkla temas ile yakınmaların başlaması arasındaki ilişki belirgin değildir. Bu hastalardaki kalıcı yakınmalar belirgin nazal konjesyon ve horlamadır. Bu bulgulara eşlik eden diğer semptomlar koku alma hissinin azalması, horlama, uyku sorunları, konjunktivit bulguları, geniz akıntısı ve kronik öksürüktür.

2.1.6.1.Allerjik Rinitte Sistemik Bulgular:

Aktive lenfositler ve mononükleer fagositer hücreler sistemik dolaşımında bulunmaktadır. Bu hücrelerin aktivasyonu IL-1,TNF-alfa ve IL-6 gibi sitokinler salınarak akut faz yanıt oluşur ve hastada letarji,halsizlik,algılamada azalma gibi SSS bulguları ile birlikte artralji, miyalji gibi sistemik semptomlar görülebilir.AR in sistemik bulguları okul ve iş yaşamındaki başarısını azaltarak hastanın yaşam kalitesini etkilemektedir.

2.1.6.2.Fizik Muayene:

Allerjik hastalıklarda büyüme parametreleri genellikle normal olup büyüme geriliği saptandığında immün yetmezlikler, kistik fibrozis veya metabolik hastalıklar araştırılmalıdır. AR’li çocuk burun kaşıntısını önlemek için devamlı burnunu siler, buna allerjik selam ismi verilir Karakteristik allerjik selam belirtisine bağlı olarak burun kemik kırıldak birleşim yerinde transvers çizgi gelişebilir. Bu çizgi iki yıldan daha uzun süren AR işaretidir. Kronik burun tıkanıklığında, ağızdan solunum ile “allerjik yüz”, yüksek kavisli damak ve dişlerde ortodontik kusurlu kapanış ya da fazla aşınma gözlenebilir. PAR’li çocuklarda kronik burun tıkanması ve venöz staza bağlı olarak infraorbital ödem ve ‘kesecikler’ oluşur.Bu bölge morumsudur (alerji halkaları) (27). Aktif AR yakınmaları var olan bir hastanın burun incelemesinde soluk, bazen mavimsi, ödemli ve inflame bir nazal mukoza görülür (54). Konkalar şişdir ve seröz burun akıntısı görülebilir. Nazal konka hipertrofisi vakaların %50’sinde görülür. Nazofarenkste açık krem renkli postnazal akıntı görülebilir. Ayrıca lenfoid hiperplaziden dolayı posterior farinkste kaldırım taşı görünümü olabilir. Anterior , 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. AR'e akut otitis media ve orta kulak effüzyonları eşlik edebilir. Alt hava yolu alerjik hastalıklarının da AR'e eşlik edebileceği akıldan çıkarılmamalı ve iyi bir akciğer incelemesi yapılmalıdır. Atopik hastalarda coğrafik dil sıktır. AR'li hastalarda atopik dermatit bulguları da bulunabilir (55).

2.1.7.TANI

Hastadan iyi alınmış bir öykünün(tablo 2.25) yanı sıra klinik ve fizik muayene bulguları tanıda çok değerlidir.(26)

2.1.7.1.Laboratuvar

Laboratuvar tetkikleri kesin tanı koydurmamakla beraber destekleyicidir. Nazal sitolojik incelemede %10'un üzerinde eozinofil tespit edilmesi alerjiyi düşündürür ancak alerjik olmayan eozinofilik rinitte (NARES) de görülmesi nedeniyle patognomonik değildir.

2.1.7.2.Kanda Total Eozinofil Sayımı:

Eozinofiller, periferik kana göre kemik iliği ve dokuda 100 kat daha fazla bulunurlar. Dolaşımdaki hücreler sadece üretildikleri yer ile işlev gördükleri yer arasındaki trafiği yansıtır. Bu nedenle alerjik hastalıkların tanısında periferik eozinofillerin sınırlı bir anlamı vardır. Periferik yaymada %5-10 arası eozinofili olarak değerlendirilmektedir.Tanıda mm³ deki sayım daha değerlidir ve 250 hücre/mm³'ün üstündeki değerler patolojik olarak artmış kabul edilmektedir.Eozinofiller diurnal ritme bağlı olarak geceleri daha yüksek, sabahın erken saatlerinde düşük seviyededirler. Yine endojenve eksojen glukokortikoid salınımı, stres, bazı viral ve bakteriyel enfeksiyonlar eozinofil sayısını süprese edebilir. Eozinofili paraziter enfeksiyonlar, hematopoetik sistem hastalıkları ve kollagen doku hastalıkları gibi pek çok hastalıkta da saptanabilir. Bu nedenle tanıda çok değerli değildir (56).

2.1.7.3.Nazal smear (sitolojik inceleme):

Solunum yolu allerjisi olan hastaların nazal sekresyon ya da balgamında artmış sayıda eozinofil vardır. Nazal sitolojik inceleme yararlı bir testtir fakat etiyojideki spesifik allerjeni ayırt etmekte kullanılamaz.

2.1.7.4.Total Serum IgE Düzeyi:

Serum IgE düzeylerinin yükselmesi allerjik hastalıklar için tanısal değer taşır. 5 ile 7 yaş civarında erişkin düzeylere erişir (57). Kord serumunda IgE varlığı, ileride atopik hastalık gelişebileceğine dair bir ön habercidir. Yüksek serum IgE düzeyleri yenidoğan veya bebeklik döneminde sıklıkla klinik olarak allerjik bulguları ortaya çıkmadan önce görülür (58) Literatürde ailesinde allerjik hastalık olan çocukların %75'inin serumda, yaşa göre belirlenen değerlere göre %95'in üzerinde IgE düzeylerinin tespit edildiği bildirilmiştir (59). Serum total IgE düzeyinin ölçülmesinin allerjik hastalık için tanısal duyarlılığı sınırlıdır. Genelde birçok farklı allerjene aşırı duyarlı çocuklarda ve çoğul allerjik hastalıklarda serum IgE düzeyi yükselir, daha az allerjene duyarlı ve son organ tutulumu (ürtiker, rinokonjonktivit, atopik dermatit gibi) sınırlı çocuklarda ise normal düzeyde olabilir. Besin ve polen allerjenlerine karşı aşırı duyarlılığı olan çocuklarda, ev tozu allerjenlerine karşı oluşundan daha yüksek IgE düzeyleri görülebilir (60). Serum Total IgE'nin düzeylerinin tanıdaki prediktif değeri zayıftır. Çünkü serum Total IgE düzeyi allerjik hastalıklar dışında; paraziter hastalıklar, enfeksiyonlar, neoplastik hastalıklar, immun yetmezlikler, deri hastalıkları, kollajen vasküler hastalıklar gibi pek çok hastalıkta yükselebilir. Ig E'nin 200 IU/ml'nin üzerindeki değerlerde olması allerjiyi desteklerken, 20 IU/ml'nin altındaki değerlerde de allerji tanısı konulabilmektedir.

2.1.7.5.Antijen Spesifik IgE:

Spesifik IgE, duyarlı kişilerde allerjenle karşılaşma sonrası oluşur. Deri, gastrointestinal sistem, solunum sistemi gibi allerjen maruziyetinin olduğu dokuların allerjik reaksiyonlarından sorumludur. In vivo deri testleri ve in vitro radioallergosorbent test (RAST) antijenespesifik IgE'yi göstermek için kullanılan laboratuvar testleridir. RAST deri testindeki polen, ev tozu akarı ve hayvan tüyleri sonuçları ile %70-80 korelasyon gösterir. Kronik olarak antihistaminik tedavisi alan, ağır dermatitli ve anaflaksi öyküsü olan hastalar dışında RAST düşük duyarlılığı ve özgüllüğü ve de yüksek maliyeti nedeniyle yaygın kullanılmamaktadır. Spesifik IgE bakılmasının avantajları; deri testi ve provakasyon testleri ile korelasyonunun iyi olması, ilaçlardan etkilenmemesi, yaygın dermatitlerde kullanılabilirliği ve anaflaksi riskinin olmayışıdır. Dezavantajları ise; deri testinden daha az duyarlı olması, allerjenlerin sınırlı seçimi, laboratuvarlar arasında değişkenlik ve pahalı olmalarıdır. Bu test özellikle egzema,

iktiyoz, dermografizm, steroid, antihistaminik ve LT reseptör antagonistlerinin kesilemediği, anaflaksi riski yüksek hastalarda ve küçük çocuklarda tercih edilmelidir (61).

2.1.7.6.Eozinofilik Katyonik Protein

Olgun ECP molekül ağırlığı 15,5 k Da olan tek bir polipeptitten oluşur. (62) Eozinofilik katyonik protein düşük RNase aktivitesi gösterirken aşırı derecede katyonik ve toksiktir (117). Aktive olmuş eozinofillerin granüllerinden birçok protein salınır. Eozinofil ve onun granül ürünleri inflamasyonun seyrinin güçlü bir belirteci olarak değerlendirilir (63). Eozinofillerin spesifik granüllerinin kristalize çekirdek bölgesinden MBP salınırken, matriksden EPO, EDN ve ECP salgılanır. Eozinofilik katyonik protein eozinofilik granüllerin en önemli birleşenidir (64). Eozinofilik katyonik protein bakterisidal, helmintotoksik ve trakeal epitele sitotoksik etkilidir (65). Lipid membranların stabilizasyonunu bozarak sitotoksik etki gösterdiği öne sürülse de mekanizma henüz tam olarak anlaşılamamıştır (66). Serum ECP düzeyi astım, rinit, atopik dermatit, parazitik enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar gibi eozinofilleri etkileyen hastalıklarda artar (67). Ayrıca erken bakteriyel ve viral enfeksiyonlarda da yükselebilir (68).

2.1.7.7.Deri Testleri

Deri testleri yardımı ile allerjik tetikleyiciler ve spesifik bir ajana karşı hassasiyetin derecesi saptanabilir (69). Özellikle immünoterapi planlanan hastada veya çevresel tedbirlerin önerilmesi açısından deri testleri yardımcıdır (70). Duyarlı kişilerde perkütan veya intradermal yoldan özgül antijen konsantrasyonlarının sulandırılarak uygulanması ile 15 ile 30 dakika içinde ödem ve eritem görülür. Deri testi reaksiyonlarındaki ödem çapı, negatif kontrolden en az 3 mm daha büyük olduğunda pozitif olarak değerlendirilir (71). Bu testler deriye uygulanan provakasyon testleridir. Allerji deri testlerinin yapılması kolaydır, çabuk uygulanır, ucuzdur ve duyarlılığı oldukça yüksek olup kolayca tekrar edilebilir olması en önemli avantajlarıdır (72). Deri testinde besinlere göre inhalan allerjenler daha güvenilir sonuçlar verirler. Besinlere karşı deri testi pozitif olan hastaların ancak %40-50'sinde çift kör plasebo kontrollü oral besin yükleme testinde uyumlu sonuçlar elde edilebilmektedir. Testten en az 1 hafta - 10 gün önce antihistaminik, trisiklik antidepresan, dekonjestan ilaçlar

kesilmelidir(73) Dünyada en yaygın olarak kullanılan metot Pepys'in tarif ettiği modifiye prick testi metodudur(74). Prick testin negatif olduğu, ancak öykünün pozitif olduğu durumlarda intradermal testlerin yapılması tavsiye edilmektedir (75). Endikasyon varsa gıda allerjilerinde prick test tercih edilmelidir, çünkü intradermal testlerde yalancı pozitiflik oranı yüksektir. En az 6, en fazla 70 allerjene kadar test yapılabilir (76).

2.1.7.8.Rinometre:

Burundaki hava akımını ve havayolundaki basınç değişimlerini ölçmek için kullanılan bir yöntemdir (77).

2.1.8.ALLERJİK RİNİTE EŞLİK EDEN HASTALIKLAR VE KOMPLİKASYONLAR

2.1.8.1.Astım

AR'e en sık eşlik eden hastalık olup, bu hastaların yaklaşık %30-35'inde astım yakınmaları, astımlı hastaların % 80-85 inde AR görülmektedir.(27) Astımlı hastaların %70' inde geçmişlerinde AR'e sahip oldukları belirtilmektedir (43). Bazı yayınlarda da astımın tedavisinin AR bulgularını geriletmediği belirtilmektedir (78)

2.1.8.2.Sinüzit

AR'te burun mukozasında olan ödem sinüs ostiumlarını kapatarak sinüzit gelişmesine yol açar (79). AR hem akut hem de kronik sinüzite neden olabilir(20) . Akut maksiller sinüzitin %25 nedeni allerjiktir. Kronik sinüzit nedenleri arasında en sık saptanabilen AR'tir ve sıklığı %80'e kadar çıkmaktadır (80). AR ile birlikte olan sinüzitlerde sinüs mukozasında allerjen ve eozinofilik infiltrasyon saptanmıştır.

2.1.8.3.Nazal Polip

AR'li 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 (81). Nazal polibi olan AR'li olgularda dikkat edilmesi gereken bir durum da aspirin intoleransı ve aspirin ile indüklenen astımdır (82).

2.1.8.4.Otitis Media

Akut otitis media gelişmesinde önemli nedenlerden bir tanesi östaki tüp disfonksiyonudur. AR'de burun mukozasındaki ödem tüpün nazal kısmında inflamasyona neden olur. İnflamasyon tüpün drene olmasını engelleyerek enfeksiyona neden olabilir. AR daha çok effüzyonlu otitis media ile karşımıza çıkar. Effüzyonlu otitis medialı olguların %4-90'ında allerji saptandığı bildirilmiştir (83).

2.1.8.5.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 artısına neden olabilir. Bu patofizyolojinin en önemli sonuçlarından birisi obstrüktif uyku apne sendromuna yol açmasıdır. (84).

2.1.9. AYIRICI TANI

2.1.9.1. Enfeksiyöz rinit: Akut viral rinosinüzit en sık karşılaşılan rinit nedenidir.

2.1.9.2.Mesleksel rinit: İş yeri ortamında semptomların ortaya çıktığı durumlarda akla gelmelidir(85).

2.1.9.3. İlaçlara bağlı rinit: 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, alfa-adrenoreseptör antagonistleri, β - bloker içeren göz damlaları, chlorpromazine, oral kontraseptifler gibi bazı ilaçlar rinite yol açabilirler(85,86).

2.1.9.4. Hormonal değişiklikler: Menstrüel siklus, puberte, gebeliğe bağlı hormonal değişiklikler, hipotiroidizm, akromegali gibi endokrin hastalıklar rinit semptomlarına neden olabilir(86).

2.1.9.5. Besinlere bağlı rinit: Bazı besin maddeleri(kırmızı biberdeki kapsasain ile bazı katkı maddeleri) ve alkol rinit semptomlarına neden olabilir.

2.1.9.6.Fiziksel ve kimyasal maddelere bağlı nazal yakınmalar: Fiziksel, kimyasal etkenler ve bazı iritatan ajanlar

2.1.9.7.Nonallerjik eozinofilik rinit (NARES): Atopik olmayan hastalarda nazal eozinofiliinin eşlik ettiği, semptomların yıl boyu sürdüğü rinit tablosudur. Olguların çoğunda hava yolu aşırı duyarlılığı vardır ve bu hastalar nazal steroidlerden istifade ederler (87).

2.1.9.8.Emosyonel faktörlerle ilişkili rinit: Stres ve seksüel uyarılar

2.1.9.9.Atrofik rinit:Etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte Klebsiella ozaenae sorumlu tutulmaktadır. Burun tıkanıklığı, anosmi ve burunda kötü koku başlıca bulgulardır.

2.1.9.10.Gastroözefageal reflü: Rinit semptomlarına neden olabilir.

2.1.9.11.İdiopatik rinit (nazal hiperreaktivite): Vazomotor rinit olarak da adlandırılan idiyopatik rinit genellikle 4-5. dekatta kadınlarda ortaya çıkar. Isı, nem değişiklikleri, sigara dumanı, keskin kokular gibi nonspesifik uyarılara karşı nazal mukozanın hiperreaktivitesi vardır ve nazal aşırı duyarlılık üst solunum yolu enfeksiyonu gibi etiyolojik ajanın ortadan kalkması halinde dahi nazal blokaj ve sekresyon gibi inatçı semptomların sürmesine sebep olur ve rinit semptomları ortaya çıkar. (88,89)

2.1.9.11.Sistemik durumlar: İmmun yetmezlikler, Kistik fibrozis, Sarkoidoz, Wegener granümatosis, Orta hat granülomu, SLE, Sjogren's sendromu, Nasal poliposis.

2.1.9.12.Nasal tümörler: Benign ve Malign(90)

2.1.10.TEDAVİ

AR ve üst solunum yolu allerjik hastalıkları için tedavide dört temel yaklaşım söz konudur.

1. Allerjenden korunma
2. İlaç tedavisi
3. Allerjen spesifik immunoterapi
4. Cerrahi tedavi

2001 yılında WHO işbirliği ile oluşturulan ARIA çalışma raporu alerjik rinitte güncel tedaviyi belirlemiştir. Tedavi tüm alerjik hastalarda olduğu gibi alerjik rinitte de bölümlere ayrılır.

2.1.10.1.ÇEVRESEL KORUMA

Allerjenden korunma tedavinin önemli bir parçasıdır.

Allerjenden 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

2.1.10.2.ALLERJENLE TEMASIN ÖNLENMESİ

Allerjik hastalığın seyri, çevredeki allerjenlerin yoğunluğuna bağlıdır. Bu nedenle allerjenin tespiti ve bu tür allerjen maddelerden kaçınma farmakolojik tedavi ya da öncesinde düşünülmelidir. Allerjenden korunma sonucu hastaların yakınmalarında ve ilaç kullanımında azalma kaydedilmiştir.(93) Temas sık aralıklarla tekrarlırsa, immun sistem hafızasındaki reaksiyon tekrar oluşacaktır. Burundaki ödemi ve antijeni uzaklaştırmak amacı ile tuzlu su duş şeklinde buruna uygulanabilir, nazal hava akımı artar.

2.1.10.2.1.Polen Kontrolü: Alerjik polenler 15-50 mikron büyüklüğündedir. Alerjik hastalara önerilebilecek bir filtre tipi olan HEPA (High Efficiency Particulate Arresting) 0.3mikronluk partikülleri bile yakalayabilir.

2.1.10.2.2.Ev Tozu ve Epidermal Allerjen Kontrolü: Ev tozunun en çok bilinen komponenti ev tozu akarıdır. Yastık, yorgan, yatak için özel dokunmuş kılıflar kullanmak, yatak çarşaflarının 55-60 derecede yıkanması (her hafta), evin her hafta çift kat torbalı süpürgelerle süpürülmesi, iç ortam nem oranını azaltmak, bodrumlarda yaşamaktan kaçınmak önerilebilir.

2.1.10.2.3.Mantar (küf) Kontrolü:İç mekanda bitkilerin uzaklaştırılmalıdır.

2.1.10.2.4.Hayvan Tüyleri: Tek yolu hayvanın evden uzaklaştırılmasıdır.

2.1.10.2.5.Böcekler: Özellikle hamamböceği alerjik rinitte önemli bir etkidir.(94)

2.1.10.3.İLAÇ TEDAVİSİ

AR'in medikal tedavisi planlanırken diğer tüm hastalıklarda olduğu gibi öncelikle hastalığın aktivitesi ve süresi göz önüne alınmalıdır (94).

2.1.10.3.1.Hafif İntermittan Allerjik Rinit:

Oral antihistaminik ile beraber kısa süreli nazal topikal ya da sistemik dekonjestan yeterlidir, ancak nazal dekonjestan kullanım süresi, 10 günü geçmemelidir.

2.1.10.3.2.Hafif Persistan Allerjik Rinit:

Oral ve topikal antihistaminikler ile dekonjestanlar semptom giderici olarak kullanılabilirler. Bu hastalarda düşük doz nazal topikal steroidler oldukça etkilidir. Pediatrik yaş grubunda budesonid 6 yaş, flutikazon 4 yaş, mometazon 3 yaş üstünde güvenilir preparatlarıdır(43)

2.1.10.3.3.Orta Persistan Allerjik Rinit:

Orta persistan AR'li olgularda ise basamak tedavisi daha önemlidir. Bu hastalarda oral antihistaminik, dekonjestan veya bunların topikal preparatları ile tedaviye başlanır. Orta persistan AR'li hastalar semtom skorları azalma eğilimine girinceye kadar yakından izlenmelidir (95).

2.1.10.3.4.Ağır Persistan Allerjik Rinit:

Bu grubun sayısı göreceli olarak hafif ve orta persistan AR'li hastalara göre çok daha azdır. Ancak tedavinin izlemi ve başarısında sıkça problem yaşanır. Bu hastalar sıklıkla birden çok mevsimsel allerjisi olan çocuklardır (94)

2.1.10.3.5.Antihistaminikler:

AR patofizyolojisinde rolü olan pek çok mediatör içinde en önemlisi histamindir. Etkisini H1 reseptörlerine bağlanarak gösterir ve akıntı, kaşıntı ve hapşırık yakınmalarına neden olur (96) Pratikte çoğunlukla ihtiyaç oldukça kullanılmalarına karşın en iyi etkiyi yakınmalar ortaya çıkmadan önce alındıklarında gösterirler (97). Yapılan çalışmalarda, bu ilaçların yakınmaları azaltmada kendi aralarında eşit oldukları, anlamlı istatistiksel farkları olmadıkları tespit edilmiştir (98). Topikal formların avantajı hızlı etki (15 dakikada etkileri başlar) göstermeleri ve sistemik yan etkilerinin olmamasıdır. Ayrıca ılımlı antiinflamatuvar etkileri de vardır (99).

2.1.10.3.6.Kortikosteroidler:

Kortikosteroidlerin etki mekanizması, sistemik formda özellikle geç allerjik reaksiyonu engelleyerek olur. Bu preparatlar allerjik olayı birden fazla basamakta baskırlar. Bunlar arasında sitokin ve mediatör sekresyonunun inhibisyonu en önemli rölü oynamaktadır. Nazal steroidlerin etkileri 12 saatten önce pek başlamamakta, maksimum etkilerini görmek için de günler veya bir iki hafta gerekmektedir (94).

2.1.10.3.7.Lökotrien Antagonistleri

AR patofizyolojisinde önemli rol oynayan proinflamatuvar biyoaktif mediatörler olan sisteinil Lökotrien(CysLT)'lerin sentezini ya da etkilerini bloke ederler. CysLT'ler bronkokonstruksiyona, mukus sekresyonuna, vasküler permeabilitenin artmasına, havayoluna eozinofil göçüne ve de düz kas proliferasyonunun artmasına neden olurlar (101).

2.1.10.3.8.Dekonjestanlar

Oral veya topikal olarak nazal mukozaya uygulandıklarında venöz sinüzoidlerdeki kan volümü ve nazal ödem azalır. Rinoskopik inceleme öncesi ve nazal obstrüksiyonun ağırlıkta olduğu hastalarda topikal steroid tedavisinin ilk günlerinde steroid tedavisinden önce uygulanmaktadırlar. 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 (94,97).

2.1.10.3.9.Antikolinergik Ajanlar

Yalnızca nazal hipersekresyon üzerine etkilidir. Burun akıntısının ön planda ve diğer tedavilere yanıt vermeyen hastalarda kullanılabilir

2.1.10.3.10.Kromonlar

Etkilerini mast hücre duvarını stabilize ederek veya klor kanallarını bloke ederek gösterirler. etkileri hem zayıf derecededir. Etkileri 4-6 haftada başlar (94).

2.1.10.3.11. Anti-IgE (Omalizumab):

İnsan IgE sinin Fc-3 bölgesini bağlar.Serumdaki serbest IgE 'yi, ufak heterotrimer ve heksamerleri kolayca kandan temizler. Burun dokusundaki dentritik\ mast hücrelerinin FcERI ekspresyonunu düşürür, allerjik burun yanıtını azaltır ve sonuçta semptomları etkiler ve yaşam kalitesini iyileştirir.

2.1.10.4. İmmünoterapi

Allerjik bir hastaya spesifik allerjenlerin belli bir doza ulaşınca kadar giderek artan dozlarda enjeksiyonu sonucu, zaman içinde hastanın bu allerjenlere toleransını arttıran ve hastalığa bağlı yakınmaların azalmasını sağlayan bir tedavi yöntemidir. Allerjik rinitli çocuklar ise immünoterapiden en çok yararlanan gruptur. Serumdaki allerjene spesifik IgE zamanla azalırken, spesifik IgG artar ve IgE ile yarışır. İnflamatuar hücre göçü ve mediatör salınımı azalır. (106). En az 3 yıl uygulanması gereklidir. Klinik etkinlik ilk 1 yıl içinde sağlanır. Spesifik immünoterapi kesildikten sonra etkinliğin 2-9 yıl sürdüğü bilinmektedir (108).

2.1.11. PROGNOZ

Tam iyileşme nadirdir. AR'li çocukların izlenmesinde 5-10 yıl sonra yalnız %10-20'sinin asemptomatik olduğu, %10-20'sinde astım geliştiği saptanmıştır. Perennial AR'de iyileşme oranı mevsimsel AR'e göre daha azdır (27)

2.2. PARAOKSONAZ

2.2.1. TANIM

Paraoksonaz(PON) , hem arilesteraz hem de paraoksonaz aktivitesine sahip, karaciğerde sentezlenen, HDL ile ilişkili, antioksidan fonksiyona sahip glikoprotein yapısında olan kalsiyum bağımlı bir ester hidrolazdır(7,8,9)

2.2.2. TARİHÇE

1946'da Abraham Mazur hayvan dokusunda organofosfat bileşiklerini hidroliz edebilen bir enzimin varlığını ilk kez bildirmiştir (109).

1953 yılında Aldridge W.N. (110) tarafından p-nitrofenil asetat, propiyonat ve bütirat'ı hidroliz eden A-esteraz olarak teşhis edilmiştir.

1965 yılında, Ooms A.J. ve Boter HL tarafından (111), paratyon ve paraokson hidrolizindeki stereospesifliği ile tanımlanmıştır.

1973 'te bir grup Alman araştırmacı, ilk olarak insan serum PON'u genetik olarak saptamıştır (112) Paraokson, metil paraokson ve klormetil paraoksona yüksek derecede seçicilik gösterdiği için, paraoksonaz olarak adlandırılmıştır

1961'de Uriel tarafından HDL ile PON ilişkisi gösterilmiştir (113).

1985' te Mackness ve ark., PON'un HDL üzerinde bulunduğunu (114),

1988' de, PON'un HDL üzerinde apoA-I'e bağımlı olarak aktivite gösterdiğini (115)

1991 yılında da LDL üzerindeki lipidperoksit birikimini azalttığını bulmuşlardır (116).

1996 PON'un HDL'nin yapısındaki apolipoprotein AI ve klusterin (apolipoprotein J) ile ilişkili olduğunu ve total HDL'nin çok küçük bir bölümünü oluşturduğunu göstermiştir (117).

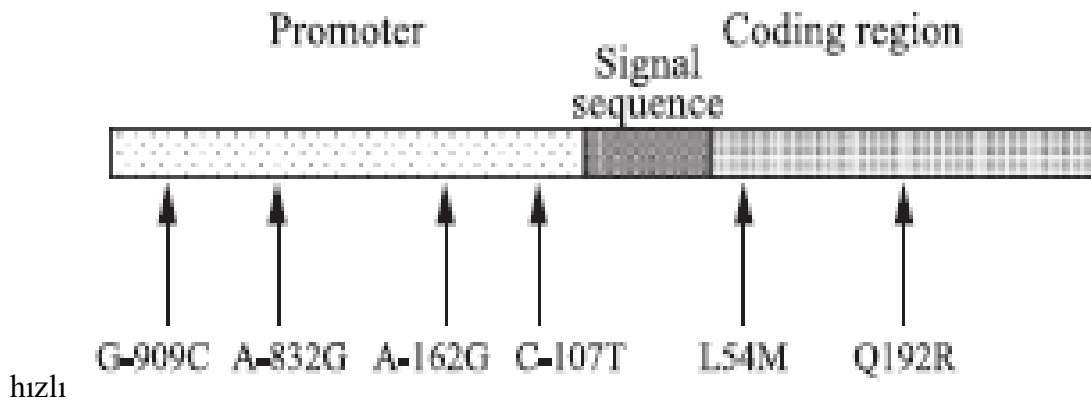
2.2.3.PARAOKSONAZ AİLESİ

PON için ilgili insan geni HUMAPONA'dır. İnsanda 7. kromozomun uzun kolunda bulunan paraoksonaz gen ailesinin PON1, PON2 ve PON3 şeklinde 3 üyesi vardır. PON1, PON2 ve PON3 genlerinin memeliler arasında; %60 sekans benzerliği gösterir. PON ailesi enzimleri substrata spesifik hidrolazlardır. PON1 bu ailenin ilk bulunan ve üstünde en çok çalışma yapılan ferdidir. (118) PON1'de 106. kodonda lizin bulunurken, PON2 ve PON3'te lizin bulunmamaktadır. PON1 ve PON3 karaciğer ve plazmada bulunmasına karşılık, PON2'nin karaciğer, böbrek, kalp, beyin, testis dokularında özellikle endotel tabakasında bulunduğu ve aortik düz kas hücrelerinde de yer aldığı immünohistokimyasal yöntemle gösterilmiştir (109). Paraoksonaz ve arilesteraz her ne kadar iki ayrı enzim olarak algılanırsa da, yapılan çalışmalar ve araştırmalar göstermiştir ki; İnsan serumunda tek gen ürünü enzim hem arilesteraz hem de paraoksonaz aktivitesine sahip olduğu işlenmiştir. Hatta bu enzimin laktonaz aktivitesine de sahip olduğunu gösteren yayınlarda mevcuttur (119) PON2 ve PON3, hakkında yapılan araştırmaların azlığı nedeniyle PON1 kadar iyi anlaşılamamışlardır.

PON1'in aksine PON3'ün arilesteraz aktivitesi sınırlıdır. Fakat hızla statin gibi laktonları hidroliz eder.(11).PON1 ve PON3 genlerinin ürünü plazmada yer alırken, PON2'nin hücre içi yerleşimli olduğu söylenmektedir (120,121). PON3' ün KAH da en az PON1 kadar kıymetli olduğunu rapor edilmiştir (122). Fakat bizler PON1 den bahsederken aslında PON1'in paraoksonaz ve arilesteraz aktivitesinden bahsedeceğiz.

2.2.4.POLİMORFİZM

Populasyonlardaki polimorfik dağılım bireyler arasında farklılığa neden olur. PON1 de 2 aminoasit polimorfizmi vardır. Bunlardan biri 55. pozisyonda metionin ile lösin (M/L) aminoasitlerinin yer değişmesiyle, diğeri 192. pozisyondaki arginin ve glutamin aminoasitlerinin yer değiştirmesinden meydana gelir. PON1 promotor bölgesinde bu polimorfizmlerden başka bilinen beş tane daha polimorfizm bulunur.(Şekil-4) Polimorfizm arilesteraz aktivitesini etkilemez, arilesteraz aktivitesi PON1 aktivitesindeki değişikliklerden bağımsız, esas olarak protein konsantrasyonunun göstergesi olarak kabul edilebilir(123). PON1'in 55. pozisyonda lösin (L genotip) yerine metionin (M genotip) gelmesinin aktivite üzerine etkisinin çok az olduğu belirtilmiştir (124). Ancak 192. pozisyondaki arjinin yerine glutamin gelmesi aktiviteyi en az 8 kat azaltmaktadır. PON enzim aktivitesindeki polimorfizm, PON1192R izoformu, paraoksonu PON1192Q formundan daha hızlı (6 kat) hidroliz ederken, PON1Q192 izoformu sarin,diazokson, somon'u daha



Şekil 5: PON1 geninin polimorfik bölgeleri

hidroliz eder (125). Fenilasetat ve dihidrokumarinde ise farklılık görülmez. PON allozimlerin çeşitli substratlara karşı affiniteleri, kantitatif ve kalitatif olarak farklı olduklarının keşfi ile

fenotipleme metodları geliştirilmiştir. 192. pozisyondaki arginin aktif bölgenin önemli bir yerindedir. Bu polimorfizm aynı zamanda LDL'yi oksidasyondan koruma özelliğini de etkiler. PON1192Q alloenzimi daha koruyucudur (9). M/L55 polimorfizmi substratla ilişkiyi değiştirmez. Enzimin düşük serum aktivitesi ve konsantrasyonu ile ilişkilidir. M aleli taşıyanlarda düşük PON1 mRNA seviyeleri bulunmuştur. L aleli taşıyanlar, daha stabildir ve proteoliz daha dayanıklıdır. Bu da yüksek serum aktivitesine sahip olmalarını açıklayabilir. Yüksek seviyedeki PON1'den saflaştırılmış PON1192RR ve PON155LL'nin paraokson hidrolitik aktivitesi en yüksekken, PON1192QQ ve PON155MM de bu aktivite en düşüktür. R allelin kodladığı proteinin paraokson hidroliz aktivitesi Q allele göre sekiz kat yüksektir. Aktivitenin ara basamağı homozigotlardır (126). Türk populasyonunda oldukça düşük oranda görülen RR alleli; doğu populasyonlarından düşük Avrupa ırkına yakın değerler göstermiştir (127). Düşük aktivite görülen Q alleli Avrupa, Kanada ve Amerika'da yüksek, Avustralya, Aborjin, Zambiya ve Zimbabve'de düşüktür. Avrupa populasyonlarında izlenen %50 civarında düşük aktivite izoformu ve bimodalite Avrupa'dan uzaklaştıkça azalır. Afrika ve doğu ülkelerinde dağılım unimodaldır, bu ırklarda düşük aktiviteli genotip sıklığı az görülür.

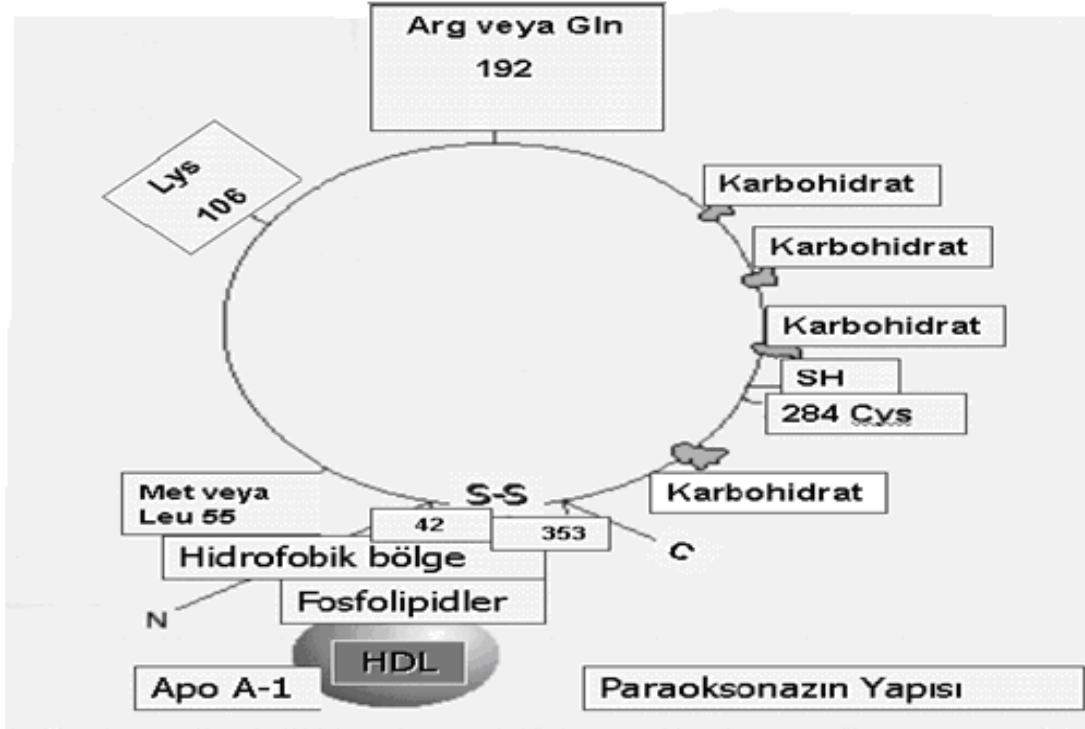
2.2.5.YAPI

PON 43-45 kDa ağırlığında, 354 amino asit içeren ve glikoprotein yapısında olup HDL'nin içerdiği Apo A1 ve Apo J'nin bağlanmasında rol oynadığı düşünülen, LDL'deki okside olmuş lipidleri hidroliz eden, antioksidan etki gösterdiği çeşitli kaynaklarda belirtilen, enzim aktivitesi kalsiyuma bağımlı, karaciğerden sentezlenen esterazdır. Organofosfatların hidrolizini katalizler. Karaciğer, böbrek, barsak ve serumda HDL'ye bağlı, yaygın olarak bulunur (128,129,113) Ağırlığının %15.8'ini oluşturan karbohidrat üniteleri, 4 farklı konumda proteine bağlı olarak bulunur (ŞEKİL 6-7) İnsan serum paraoksonazı yaşa bağlı olarak azalma gösterir (131). İleri yaşta PON1 aktivitesinin azaldığı belirlenmiştir(11) Serum düzeyleri birçok nedene bağlı olarak değişebilir ve enzimatik aktivite bireyler arasında 10-40 kat değişkenlik gösterir (132). Serum enzim aktivitesi yenidoğan ve prematür infantlarda erişkin düzeylerinkinden daha düşüktür(yarısı kadardır). Erişkin düzeylerine doğumdan bir yıl sonra ulaşılır(133) Balıklarda,kuşlarda ve eklem bacaklılar gibi omurgasızlarda mevcut değildir(11)

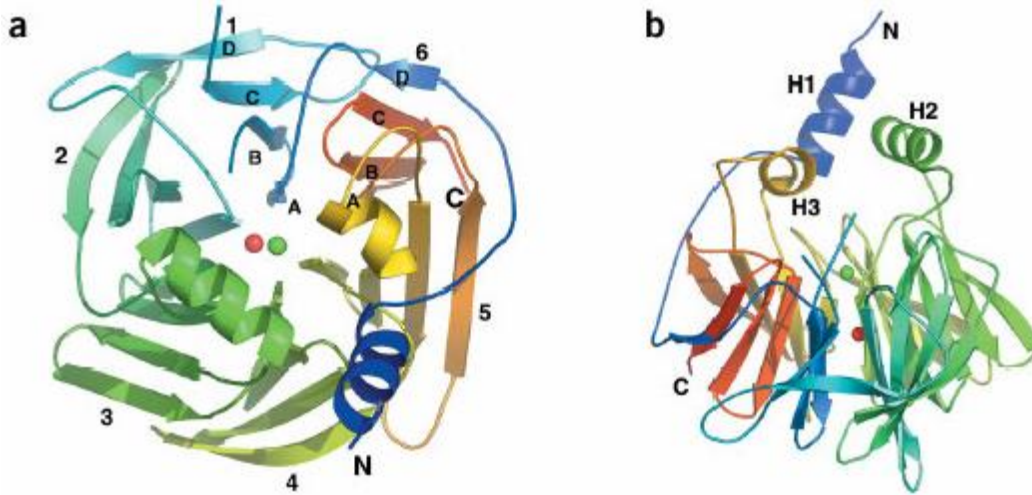
2.2.6.SUBSTRATLARI

PON1 tarafından hidrolize edilen bileşikler olan organofosfatlar (paraokson ve diazokson), sinir gazı ajanları (somon ve sarin) ve aromatik esterler (fenilasetat) PON1'in non-fizyolojik substratları olduğu bildirilmiştir . Okside fosfolipidler ile kolesterol esterlerinin ana

substratlar olduğu düşünülmesine karşın fizyolojik substrat tam olarak açıklığa kavuşmamıştır(135). Parokson, PON'un hem aril esteraz aktivitesini hem de paroksonaz aktivitesini ölçmede en sık kullanılan substrattır Fenil asetat ise sadece arilesteraz



Şekil 6: İnsan Serum Paraoksonaz Enziminin Yapısı (130)



Şekil 7: Paraoksonaz enziminin üç boyutlu görünümü. (a) β -kırmalı tabakalar ve (b) hidrofobik bölgelerin (H1, H2, H3) β -kırmalı tabakalara göre durumu (134)

aktivitesini ölçmede kullanılan bir substrattır. PON1 polimorfik dağılımı nedeniyle aynı substrata karşı farklı aktivite gösterir(136). Okside olmuş lipoproteinler ve kolesterol esterlerinin HDL bağımlı PON1 için fizyolojik substrat olduğu düşünülmektedir(137,138). Paraoksonaz, lipit peroksitleri ve hidrojen peroksit (H₂O₂) gibi potent oksidant yapıları enzimatik reaksiyonlarda substrat olarak kullanılabilir.

2.2.7.FONKSİYONU

PON1, paraokson gibi fosfonik ve fosfinik asit esterleri üzerine etki eder. Bakteri endotoksinine karşı koruyucu rol oynar. (11) PON1 düzeyleri diyet, akut faz reaktantları, gebelik ve apo A-1 metabolizmasını etkileyen bozukluklardan etkilenir(139).

Enzim aktivitesini ölçmede, serum yada EDTA'sız plazma gereklidir. Çünkü yapısında kalsiyumun direk olarak katalitik reaksiyonda yer aldığı veya aktif alanın uygun konformasyonunu sağlayarak enzimin korunmasında rol oynadığı düşünülmektedir Paraoksonaz/arilesteraz enzim aktivitelerinin Ca⁺²'a bağımlı olma özelliğiyle Co⁺², Mn⁺², Mg⁺² kullanan diğer A esteraz tipi enzimlerden ayrılır Apolipoprotein A-1'in, paraoksonazın fosfolipidlere bağlanması ve stabilizasyonunda rol oynadığı düşünülmüştür. Özellikle HDL3 faksiyonunun fazla olduğu bireylerde ve Apo J içeriğinin yüksek olduğu HDL3'lerde PON aktivitesinin daha fazla olduğu tespit edilmiştir (140,141).

PON; LDL'yi, Cu iyonunun ve serbest radikallerin indüklediği oksidasyondan korumaktadır. HDL yapısında bulunan PON1 enzimi, Minimal Modifiye LDL (MM-LDL)'deki aktif lipidleri yıkar ve böylece arter duvarında yer alan hücrelerde inflamatuvar cevap oluşumuna karşı koruyucu etki gösterebilir. PON, okside LDL'deki kolesterol linoleat hidroperoksitleri ve spesifik okside fosfolipidleri de hidroliz etmesi nedeniyle peroksidaz benzeri aktivitesi olduğu bildirilmiştir (142). . PON1'in HDL'ye eklenmesi ile HDL'de lipid peroksit ve aldehit birikiminin %95'e kadar azaldığı gösterilmiştir. Oksidatif stres altında sadece lipoproteinler değil hücrenin yapısındaki lipidler de peroksidasyona uğramaktadır. PON lipid peroksitlerinin aterojenik etkilerini nötralize eder, hücre membranlarını koruyucu etki gösterir.LDL oksidasyonu esnasında oluşan okside fosfolipidlerden okside kolesterol esterleri, lizofosfatidilkolinler PON1 enzimidaki serbest sülfidril grubu ile (Sistein 284'deki) etkileşime girer ve enzimin inaktive olmasına yol açarlar. Aviram ve ark. yaptığı bir çalışmada sistein 284'de mutasyon olan PON1'in LDL'yi oksidasyona karşı koruyucu olmadığını göstermişlerdir (143). PON1'in antioksidan kapasitesinde 284. pozisyondaki serbest sisteinin rol oynadığı bildirilmiştir(144). PON1'in arilesteraz aktivitesinin, LDL

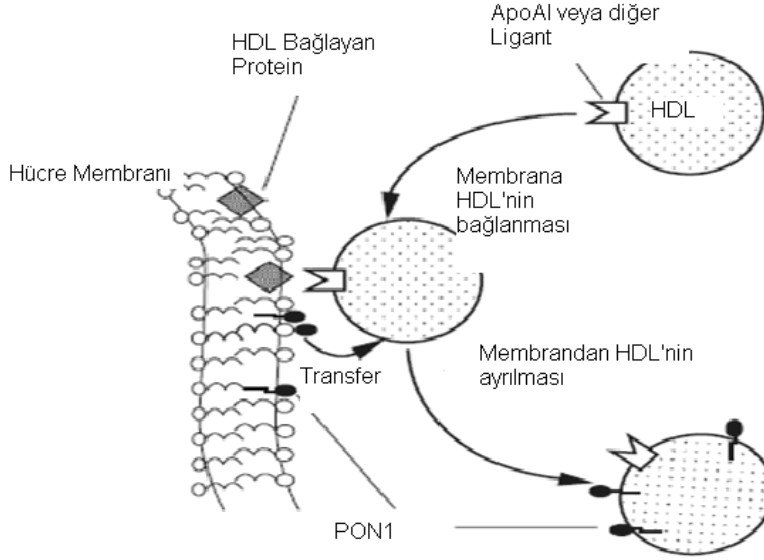
oksidasyonu esnasında yaklaşık %50 oranında azaldığı gösterilmiştir. LDL'yi oksidasyona karşı koruyan PON enzimi okside LDL oluşumu esnasında zamana bağlı olarak inaktive olmaktadır. Bu olayın mekanizması henüz yeterince açıklanamamıştır. PON'un serbest sülfidril grubu ile lipid peroksidasyonunun bazı ürünleri arasında bir ilişki olabilir. LDL üzerine PON1'in antioksidan etkisi endotel hücrelerine monosit adezyonunu ve okside fosfolipidlere bağlanan makrofaj kemotaksisini azalttığı bildirilmiştir (145). H₂O₂'nin PON1'in güçlü inaktivatörü olduğu da gösterilmiştir.

PON organofosfat hidrolizini gerçekleştirebilmek için Ca gerektirirken; lipid peroksidasyonundan koruyucu antioksidan aktivitesi için Ca gerektirmez. PON ise hem lipid peroksit oluşumu hem de TBARS(tiyobarbitürik asit ile reaksiyona giren maddeler) üretimini inhibe etmektedir. PON yokluğunda PAF-AH(platelet aktive edici faktör asetil hidrolaz) ve LCAT, LDL'yi oksidasyondan korumada çok etkili değildirlir. Oksidatif stres altında, HDL'de oksidasyona maruz kalmaktadır. HDL, lipid peroksitlerin serumdaki en önemli taşıyıcısıdır. HDL yapısındaki kolesterol ester hidroperoksitler, LDL'de bulunanlara oranla daha hızlı ancak daha az reaktif hidroksitlere indirgenmektedir. PON, HDL'yi oksidasyondan koruyarak ters kolesterol taşıma fonksiyonunun devamını sağlar. Bu durum makrofajlarda kolesterol birikimini engelleyerek köpük hücre oluşumunu ve ateroskleroz gelişimi yavaşlatmaktadır(130).HDL aynı zamanda NO (nitrik oksit) gibi bazı damar genişletici moleküllerin sentezini artırır,inflamasyon ve tromboz oluşumunu önleyici etki gösterir.Adezyon moleküllerinin sentezini azaltır ve endotel tamirini uyarır(11).

2.2.8.PON1'İN HÜCRELERDEN SENTEZİ VE SALINIMI

PON1 sekresyonunun mekanizması önemlidir. Çünkü çeşitli faktörler bu mekanizmayı değiştirerek serum düzeyinin belirlenmesini sağlar. PON1 seviyesini belirleyen başlıca faktör karaciğer fonksiyonlarıdır. Sentezinde önemli olan bir diğer faktör karaciğer hücrelerindeki kolesterol dengesidir.(11)Lipoproteinlerin yokluğunda az miktarda PON1 sekrete edilir. Hücrelerden sekrete edilen PON1'i fosfolipid miçeller ve HDL sekresyonu stimüle ederken, LDL ve ApoA1 etki göstermez. HDL, PON1 için serum vektörüdür. Serum konsantrasyonunun önemli bir göstergesidir. HDL eksikliği olan durumlarda PON1 konsantrasyonu da düşmektedir PON1'in hücre membranının dış yüzeyinde bulunduğu ve HDL yaklaşıncı lipoproteinler vasıtasıyla HDL'ye geçtiği belirtilmiştir(Şekil 6). Dolaşımdaki PON1 ve HDL arasındaki ilişki, PON1 ekspresyonu ve biyolojik rolü, HDL ile

ilişkili diğer proteinlerce etkilenebileceğini göstermiştir. Örneğin, PON1 ancak HDL tarafından sunulduktan sonra, endojen substratı ile etkileşebilir ve biyolojik özelliklerini sergileyebilir. Bu nedenle, PON1 ve HDL arasındaki ilişkinin anlaşılması, katalitik komponentlerinin belirlenmesi açısından önemlidir.



Şekil 8: Hücre membranında bulunan PON1'in HDL'ye transferi (118)

2.2.9.PARAOKSONAZ VE DİYET

Düşük paraoksonaz aktivitesi hiperkolestrol ve diyabetlilerin de içinde bulunduğu KAH hastalarında görülür. Çünkü bu gruplarda lipid peroksidasyon ürünleri, aterosklerozis'in gelişimini hızlandırır ve insan şilomikronlarında lipid oksidasyon ürünlerini artırır. PON1 aktivitesinin diyet alımıyla yakından ilişkili olduğu söylenmektedir. Diyetle bulunan meyve, çay ve tereyağının PON1 aktivitesi artırdığını ve diyet içeriğindeki karbonhidrat, protein, MUFA, PUFA, E Vitamini, kırmızı şarap, flavonoidler ve polifenollerin (kuersetin, kateşin) ile korele olduğunu rapor eden çalışmalar mevcuttur (146). Bazı çalışmalarda doğal antioksidan yapılar olan Vitamin C ve folik asit eklenmesinin paraoksonaz aktivitesini ve arilesteraz aktivitesini artırdığı rapor edilmektedir (147). LDL oksidasyonunun endojen lipofilik antioksidan yapıları bileşiklerin (vitE, beta- karoten ve likopen vb) azalmasından sonra başladığını bildirmektedirler (148). Ayrıca yüksek kolesterol içeren diyetle beslenme ve buna bağlı olarak artan lipid peroksid düzeylerinin paraoksonaz enzim aktivitesinde inaktivasyona neden olduğunu belirten çalışmalar da bulunmaktadır (149). Flavonoidlerin; LDL'nin

endojen antioksidanlarının yıkımını engellediği, LDL'nin hücre aracılı oksidasyonunu inhibe ettiği ve HDL ilişkili enzim olan PON1'in aktivitesini koruduğu gösterilmiştir. Sigara içiminin PON1 derişimini ve aktivitesini azalttığı ve bu etkisinin geri dönüşümsüz olduğu saptanmıştır.(11)

2.2.10. PON1 VE SİSTEMİK HASTALIKLAR

Akut faz reaksiyonu süresince PON1 aktivitesinin önemli derecede kaybolduğu, bu nedenle akut faz reaksiyonu sırasında HDL'nin LDL'i koruyamadığı gösterilmiştir. Ayrıca koroner aterosklerozlu hastalarda HDL'nin LDL'yi oksitlenmeden koruyamadığı bildirilmiş ve bunun düşük serum PON1 aktivitesinden kaynaklanıyor olabileceği öne sürülmüştür.

Kardiyovasküler hastalıklar dışında diabet,sepsis,Alzheimer ve Parkinson gibi pek çok hastalığın gelişmesine karşı koruyucu rol oynayabilecekleri düşünülmektedir(11) Serum PON1 aktivitesinin, myokard infarktüsü, ailesel hiperkolesterolemi, balıkgözü hastalığı, Tangier hastalığı, diabetes mellitus gibi ateroskleroz riskinin yüksek olduğu lipid metabolizması ile ilgili hastalıklara yakalanan bireylerde düşük olduğu görülmüştür.(150)

Diyabetik retinopati ve hipertansiyon gelişen olgularda izlenen düşük serum PON1 aktivitesi, lipid peroksidasyonuna artmış yakınlıktan kaynaklanmaktadır (151).

Hiperhomosisteinemili autism olan çocuklarda paraoksonaz ve arilesteraz enzim aktiviteleri düşük bulunmuş (152).

Antikardiolipin antikorları pozitif bulunan bir grup hastada mmLDL'ye karşı otoantikorların arttığı, PON1 aktivitesinin belirgin olarak düştüğü izlenmiştir (153).

Pilor stenozlu infantlar yüksek PON1 aktivitesine sahiptirler. Pilor stenozu operasyonla düzeltildikten bir hafta sonra enteral beslenmenin başladığı zamana kadar yükseklik devam eder (154)

Sistemik amiloidozda düşük PON1 aktivitesi bildirilmiştir(155)

PON1 aktivitesinin kronik olarak azalmasının, sadece aterosklerozu artırmakla kalmayıp, aynı zamanda akut inflamatuvar şartlara göre daha fazla vücutça kuvvetten düşmeye neden olduğu görülmüştür (156).

2.2.11. PON1 VE BAKTERİYEL ENDOTOKSİNLER

İnsan serumunda HDL'de bulunan bir proteinin bakteriyel lipopolisakkaridi inaktive ederek endotoksemik semptomları önlediği 20 yıl önce gösterilmiş ancak lipopolisakkarid inaktivasyonunun immunolojik olmaktan çok enzimatik bir reaksiyon olduğu ve sorumlu enzimin PON1 olduğu yeni saptanmıştır (157). PON1, bakteriyel lipopolisakkaridi 'Lipid A' molekülündeki 4' fosfat üzerine fosfataz etkisi ile hidroliz eder. HDL'nin bir alt birimi olan tripanolitik faktör (TLF) "trypanosoma brucei brucei"e sitotoksiktir ve apo A-1, haptoglobülin ve PON1 ile ilişkili bir proteindir. Lizozomal pH'da PON1 peroksidaz aktivitesi gösterir. HDL'nin gram (-) bakteriyel enfeksiyon sırasında endotoksemi gelişimine karşı koruyucu olduğu bilinmektedir. Bazı bilinmeyen yollarla makrofaj hücre yüzeyindeki spesifik bağlayıcı protein (CD14) ile lipoprotein polisakkaridin etkileşimini önler. Bu şekilde TNF-, IL-1, IL-6 gibi sitokin salınım kaskadının başlaması önlenir. PON1 tip ve düzeyinin bireylerin endotoksinlere karşı direnç ve duyarlılığında fark oluşturup oluşturmadığı sorusu henüz açıklığa kavuşturulamamıştır (158).

Paraoksonaz, lipit peroksidleri ve hidrojen peroksit (H₂O₂) gibi potent oksidant yapıları enzimatik reaksiyonlarda substrat olarak kullanabilir. H₂O₂ özellikle aterogenezis sırasında arter duvarı endotelde oluşan major bir reaktif oksijen bileşikleri (ROS) türüdür ve LDL oksidasyonuna yol açarak daha potent oksidatif ürünler oluşumuna yol açabilmektedir. Bu yüzden paraoksonaz enziminin H₂O₂ hidrolize edebilme yeteneği özellikle potent antioksidan yapıların ortadan kaldırılmasında önemli bir rol oynamaktadır (162).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.GEREÇLER

3.1.1. HASTA VE KONTROL GRUPLARI

Hasta grubumuzu Haziran-Eylül 2009 tarihinde Bezmialem Valide Sultan Vakıf Gureba Eğitim Araştırma Hastane'si çocuk polikliniği ile çocuk astım alerji polikliniğine başvuran astım ve/veya kronik hastalığı olmayan 2-16 yaş arası 73 hafif alerjik rinitli hastalar oluşturdu. Kontrol grubu için ise kronik hastalığı olmayan 23 sağlıklı hasta seçildi. Bezmialem Valide Sultan Vakıf Gureba Eğitim Araştırma Hastane'si 03.06.2009 tarihli etik kurul kararı ve çalışma grubuna alınan kişilerden bilgilendirilmiş olur formu alınarak bu çalışma gerçekleştirilmiştir.

3.1.2. KAN ÖRNEKLERİ

Çalışma grubuna dahil edilen hastalardan alınan kanlar 5000 rpm'de 7 dk santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Kan örnekleri katkısız tüplere alındı. Serum örnekleri analiz edileceği güne kadar (-) 80 °C' de saklandı.

3.1.3. KULLANILAN KİMYASAL MALZEMELER VE CİHAZLAR

PON1: Paraokson (O, O-dietil-o-p-nitrofenil fosfat)-rel assay firmasına ait kit, Advia 1800 siemens, Total Ig E: ELISA yöntemiyle ölçüldü.

3.2. YÖNTEMLER

3.2.1. Paraoksonaz Aktivitesinin Ölçümü:

Paraoksonaz ve arilesteraz aktivitesi Mackness'ın metodları kullanılarak ölçüldü.(102-HAR).

Paraoksonaz'ın katalizlediği reaksiyon aşağıda görüldüğü gibidir.

Aril dialkil fosfat + H₂O -> Dialkil fosfat + aril alkol

Paraoksonaz enzim aktivitesi ölçümünde substrat olarak paraokson (0,0- diethy -0-pnitropheny phosphate) kullanılmıştır. Paraoksonaz aktivite ölçümünde 5 mM CaCl₂ ve 7 mM paraokson ihtiva eden pH=8 olan 100 mM Tris-HCl tamponu kullanıldı ve Reaktif 1 (R1) olarak kabul edildi. Numune hacminden 10µL reaktif 1'den 220µL alınarak abbott aeroset otoanalizör cihazına tatbik edilerek çalışıldı. Paraoksonaz'ın enzimatik hidrolizi sonucu oluşan p-nitrofenol'ün 412 nm deki dakikalık absorbans oluşumu kaydedildi. Çıkan değerler U/L ye çevrildi.

3.2.2. Total Ig E ölçümü:ELISA yöntemiyle ölçüldü.

3.2.3. İstatistiksel Değerlendirme:

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS 2007 paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra ikili grupların karşılaştırmasında Mann-Whitney-U testi , nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık p<0,05 düzeyinde değerlendirilmiştir.

4.BULGULAR

2-16 yaş arası 73 hafif alerjik rinitli çocuğun 34'ü kız, 39'u erkekti. Kontrol grubu için seçilen 23 sağlıklı çocuktan 8'i kız, 15'i erkekti.73 hastadan 45'ine alerjik deri testi (SDV) yapıldı.Bunlardan 22 sinde SDV(+) saptandı.Aile öyküsü olan hasta sayısı 31 idi.

		Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	MW	p
	Ort±SS	8,33±3,99	7,43±3,76		
Yaş	Median (IQR)	9 (5-11,5)	8 (3-10)	MW:738	0,382
	Erkek	39 (%53,4)	15 (%65,2)		
Cinsiyet	Kadın	34 (%46,6)	8 %34,8)	$\chi^2,98:0$	0,320

Tablo 1: Çalışma ile kontrol grubu arasındaki yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımı

Çalışma ve Kontrol gruplarının yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,382).

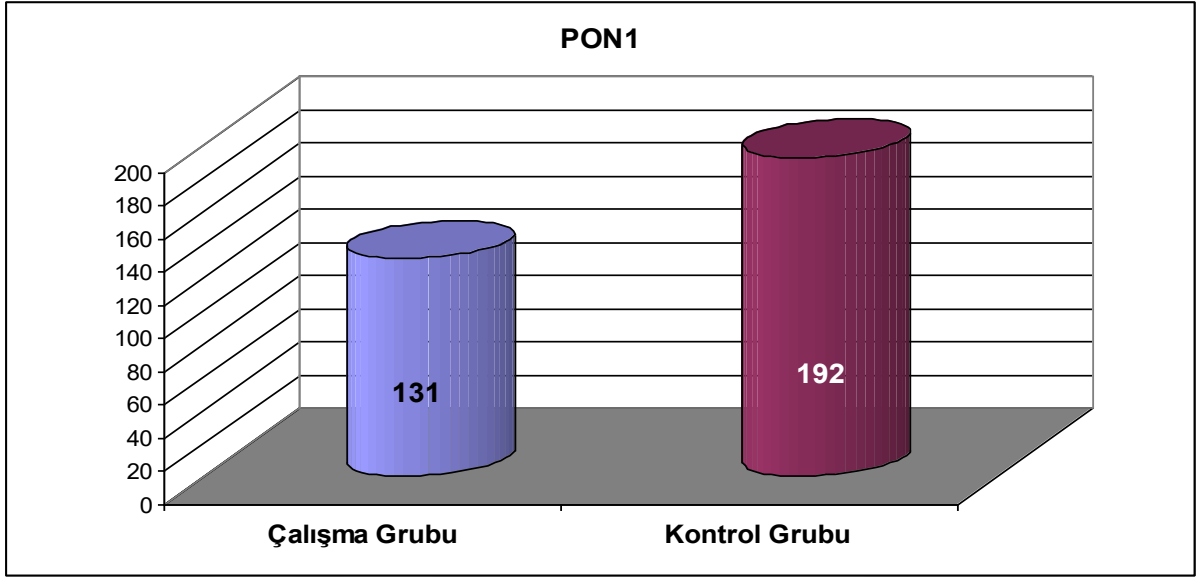
Çalışma ve Kontrol gruplarının cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,320).

		Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	MW	p
PON1	Ort±SS	159,68±90,60	222,91±102,41	535	0,009

Median (IQR) 131(83,5-229,5) 192 (160-280)

Tablo 2: Çalışma ve kontrol gruplarının PON1 değerleri

Çalışma grubunun PON1 değerleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,009).



Şekil 9: Çalışma ve kontrol gruplarının PON1 değerleri

	Atopi SDV (+)	Atopi SDV (-)	MW	p
	n:22	n:25		
	Ort±SS	8,86±4,33	7,20±4,14	
Yaş	Median (IQR)	8 (6-12,5)	7 (3,5-7)	218 0,223
	Ort±SS	298,59±326,35	170,48±318,61	
Total IgE	Median (IQR)	138 (66-488)	57 (42-198)	179 0,041
	Ort±SS	6,16±4,42	3,24±2,12	162 0,016

Ezinoofil	Median (IQR)	5,6 (2,43-8,65)	2,28 (1,49-5,05)		
	Ort±SS	180,73±82,33	156,48±109,93		
PON1	Median (IQR)	191,5 (90,75-247,25)	109 (74,5-227)	216	0,208

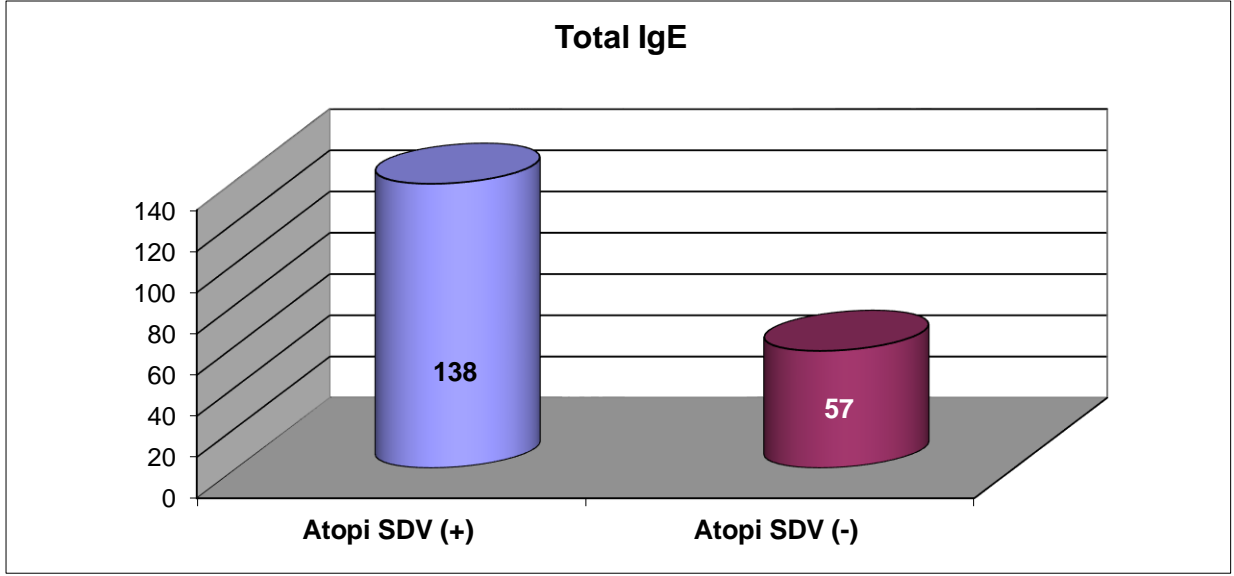
Tablo 3: Cilt testi (+) ile (-) olan grupların Total Ig E,Eozinoofil,PON1 aktivitelerinin karşılaştırılması

Atopi SDV (+) ve Atopi SDV (-) gruplarının yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,223).

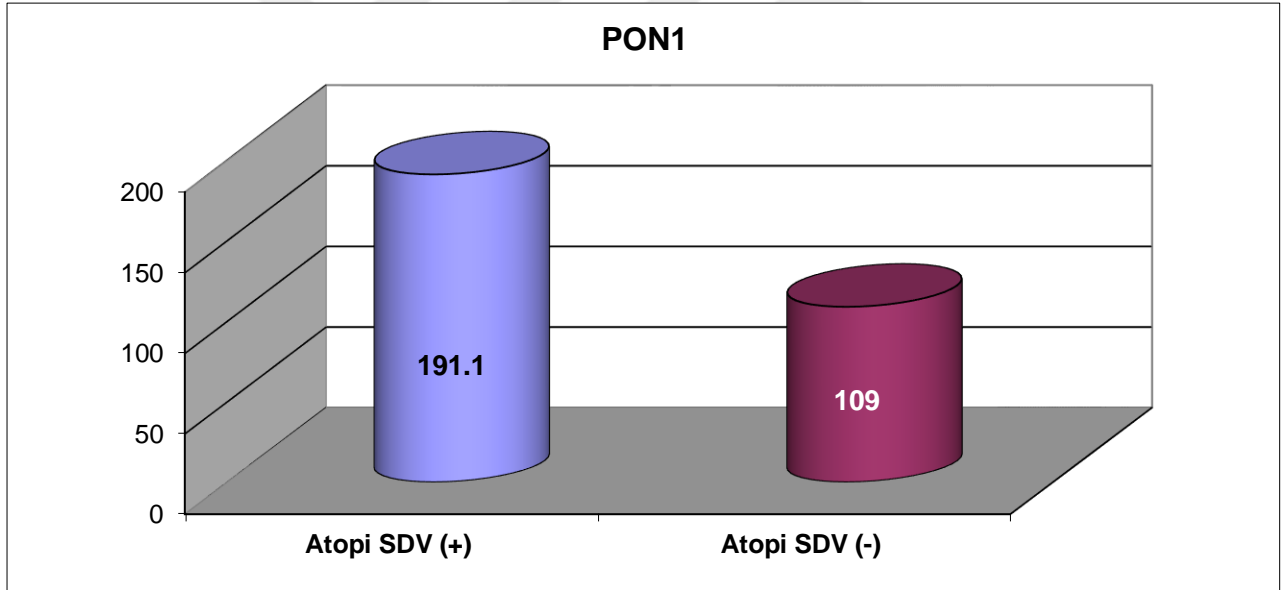
Atopi SDV (+) grubunun Total IgE değerleri Atopi SDV (-) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,041).

Atopi SDV (+) grubunun eozinoofil değerleri Atopi SDV (-) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,016).

Atopi SDV (+) ve Atopi SDV (-) gruplarının PON1 ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,208).



Şekil 10: Cilt testi (+) ile (-) olan grupların Total Ig E aktiviteleri



Şekil 11: Cilt testi (+) ile (-) olan grupların PON1 aktiviteleri

Aile Öyküsü (+)	Aile Öyküsü (-)	MW	p
n:31	n:42		

	Ort±SS	8,24±4,36	8,39±3,75		
Yaş	Median (IQR)	8 (4-12,5)	9 (6,5-10,25)	643,5	0,933
	Ort±SS	303,19±307,85	204,74±289,47		
Total IgE	Median (IQR)	193 (50-584)	95 (43,5-265)	509	0,113
	Ort±SS	5,43±4,31	4,74±3,56		
Ezinofil	Median (IQR)	4,57 (1,8-7,9)	3,41 (2,1-6,53)	611	0,659
	Ort±SS	195,52±97,28	133,24±76,18		
PON1	Median (IQR)	219 (84-219)	131 (80,5-188,25)	421	0,01

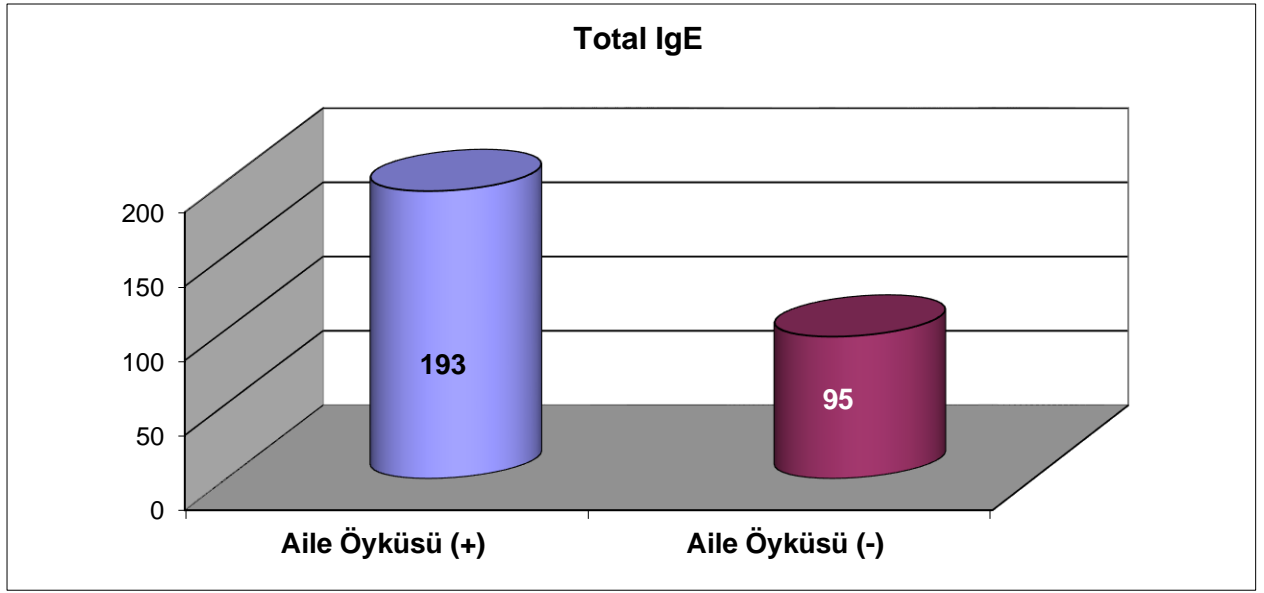
Tablo 4: Aile öyküsü (+) ile (-) olan grubun Total Ig E, Eozonofil ve PON1 aktiviteleri

Aile Öyküsü (+) ve Aile Öyküsü SDV (-) gruplarının yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,933).

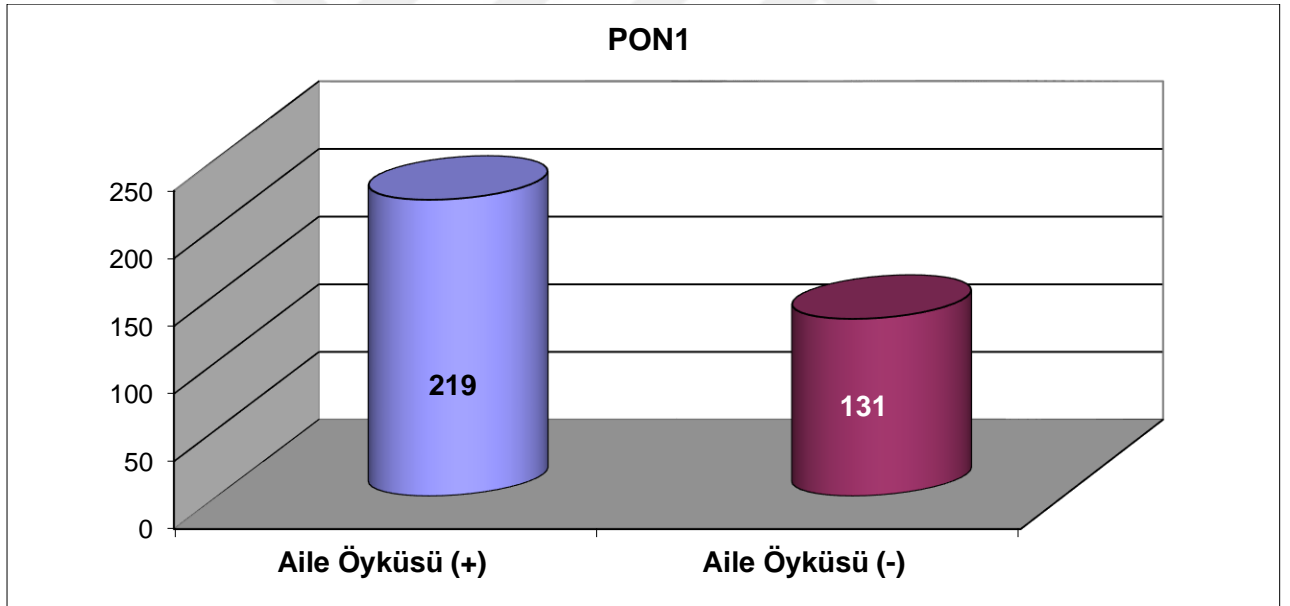
Aile Öyküsü (+) ve Aile Öyküsü SDV (-) gruplarının **Total IgE** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,113).

Aile Öyküsü (+) ve Aile Öyküsü SDV (-) gruplarının **Eozinofil** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,596).

Aile Öyküsü (+) grubunun PON1 değerleri Aile Öyküsü (-) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,01).



Şekil 12: Aile öyküsü (+) ile (-) olan grubun Total Ig E aktivitesi



Şekil 13: Aile öyküsü (+) ile (-) olan grubun PON1 aktivitesi

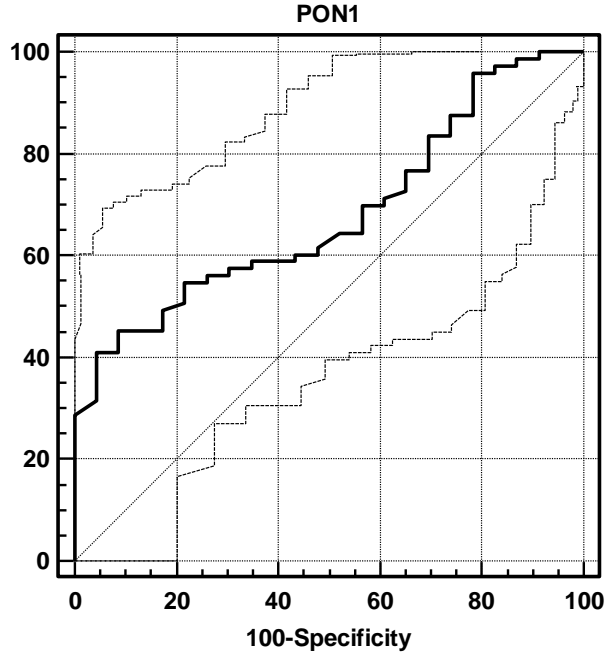
		PON1
	r	-0,051
Yaş	p	0,620
	r	0,145
Total IgE	p	0,220
	r	0,022
Eozonofil	p	0,852

Tablo 5: PON1 aktivitesi ile yaşın ve Total Ig E, Eozinofil aktivitelerinin karşılaştırılması

PON1 değerleri ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir (p=0,620).

PON1 değerleri ile Total IgE arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir (p=0,220).

PON1 değerleri ile Eozinofil arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir (p=0,852).



Şekil 14:ROC eğrisi Grafiği

	PON1
ROC Eğrisi Altında kalan Alan	0,681±0,067
95% Güven Aralığı	0,578 to 0,773

Tablo 6: ROC eğrisi altında kalan alan

Criterion	Duyarlılık	Özgüllük	PKD	NKD	+LR	-LR
<=47	1,37	100,00	100,0	24,2		0,99
<=49	2,74	100,00	100,0	24,5		0,97
<=54	8,22	100,00	100,0	25,6		0,92
<=57	9,59	100,00	100,0	25,8		0,90
<=68	15,07	100,00	100,0	27,1		0,85
<=73	16,44	100,00	100,0	27,4		0,84
<=81	21,92	100,00	100,0	28,7		0,78
<=89	34,25	95,65	96,2	31,4	7,88	0,69
<=94	36,99	95,65	96,4	32,4	8,51	0,66
<=96	38,36	95,65	96,6	32,8	8,82	0,64
<=99 *	41,10	95,65	96,8	33,8	9,45	0,62
<=100	41,10	91,30	93,7	32,8	4,73	0,65
<=104	42,47	91,30	93,9	33,3	4,88	0,63
<=106	43,84	91,30	94,1	33,9	5,04	0,62
<=110	45,21	82,61	89,2	32,2	2,60	0,66
<=131	50,68	78,26	88,1	33,3	2,33	0,63
<=135	52,05	78,26	88,4	34,0	2,39	0,61
<=145	53,42	78,26	88,6	34,6	2,46	0,60
<=151	54,79	78,26	88,9	35,3	2,52	0,58
<=164	56,16	69,57	85,4	33,3	1,85	0,63
<=170	57,53	69,57	85,7	34,0	1,89	0,61
<=185	58,90	60,87	82,7	31,8	1,51	0,68
<=190	60,27	52,17	80,0	29,3	1,26	0,76
<=203	65,75	43,48	78,7	28,6	1,16	0,79
<=222	69,86	39,13	78,5	29,0	1,15	0,77
<=230	76,71	34,78	78,9	32,0	1,18	0,67
<=245	80,82	30,43	78,7	33,3	1,16	0,63

<=254	86,30	26,09	78,8	37,5	1,17	0,53
<=289	90,41	21,74	78,6	41,7	1,16	0,44
<=308	94,52	21,74	79,3	55,6	1,21	0,25
<=331	97,26	17,39	78,9	66,7	1,18	0,16
<=401	100,00	8,70	77,7	100,0	1,10	0,00

Tablo 7: Kontrol ve alerjik rinit hasta grubunun PON1 değişkeni ile ayırıcı tanıdaki etkisini belirlemede ROC eğrisi altında kalan alan hesabı

PON1 değişkeninin ROC eğrisi altında kalan alanı 0,681 bulunmuştur. Bu değer kabul düzeyine yakındır. Kestirim noktası belirlemek için ROC eğrisi çizilmiştir. Bulunan kestirim noktasında <99 için duyarlılık 41,10, özgülük 95,65 pozitif kestirim değeri 96,8, negatif kestirim değeri 33,8, LR (+) 9,45 bulunmuştur. Yani PON1 değeri <99 olan bir çocukta alerjik rinit olma olasılığı >99 olan çocuktan 9,45 kat daha fazladır.

5.TARTIşMA

Sağlıklı bir organizmanın toplam oksidan ve antioksidan düzeyleri bir denge halindedir. Oluşan eksojen ve endojen oksidanlar belirli düzeyi aşarsa veya antioksidanlar yetersiz kalırsa denge oksidanlar lehine bozulur ve oksidatif stres ortaya çıkar. Normalin üzerinde oluşan serbest oksijen radikalleri, organizmanın yapı elamanları olan protein, lipid, karbonhidrat, nükleik asitler ve yararlı enzimlere zarar vererek kalıcı hasara yol acarlar (164). Hücrenin korunma mekanizmaları, serbest radikal oluşumunu engelleyerek, oksidan maddeleri daha az toksik ürünlere çevirerek, serbest radikalleri yaşamsal önemi olan yapılardan uzaklaştırarak ve moleküler hasarını tamir ederek etkili olmaktadır (165). Yüzden fazla hastalığın oluşum aşamasında oksidan-antioksidan dengenin bozulmuş olduğu saptanmıştır. Bu durum araştırmacılar tarafından bu hastalıklarda artmış oksidatif stresin veya azalmış antioksidan enzim aktivitelerinin etyopatogenezde rol oynayabileceklerini düşündürmüştür(168).

Antioksidan enzimlerden biri olan Paraoksonaz son yıllarda üzerinde çokça çalışma yapılan popüler bir enzimdir. Paraoksonaz ve arilesteraz, karaciğerden sentezlenen, serbest radikallerin zararlı etkilerine karşı hücreleri koruyan, antioksidan etki gösterdiği bilinen esterazlardır (7). Paraoksonaz ve arilesteraz her ne kadar iki ayrı enzim olarak algılanırsa da, yapılan çalışmalar ve araştırmalar göstermiştir ki; İnsan serumunda tek gen ürünü enzim hem arilesteraz hem de paraoksonaz aktivitesine sahip olduğu bulunmuştur (119). Bu gen ailesinin PON1, PON2 ve PON3 şeklinde 3 üyesi vardır. Üzerinde en çok çalışma yapılan ve en çok bilgi sahibi olduğumuz grubu PON1 oluşturmaktadır. Kronik hastalıklarda yapılmış bir çok çalışmada PON1 enzimi düşük saptanmıştır. PON1'in birçok kronik hastalıkta düşük saptanmış olması, bu hastalıkların gelişim aşamasında bu enzimin rolü olabileceğini düşündürülebilir. Bildiğimiz kadarıyla toplumda çok sık görülen, kronik bir hastalık olan AR'de daha önce PON1 düzeyine bakılmamış olması ve bu hastalığın fizyopatogenezinde PON1'in rol oynayabileceği düşüncesi bizi bu çalışmayı yapmaya teşvik etti.

Bizim çalışmamızda bakılan PON1 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptandı($p=0.009$). Cakmak A ve arkadaşları tarafından astımlı çocuklarda yapılan bir çalışmada(166), total antioksidan ve total oksidan düzeyleri artarken PON1 düzeyi azaldığı saptanmıştır. Bir başka çalışmada(167) akut astım atağı ile başvuran çocuklarda da PON1 düzeyi düşük saptanmış. Baktığımız literatürlerde AR'de PON1 düzeyi ile ilişkili çalışma bulamadık. Astım ile AR arasında etyopatogenez açısından benzer mekanizmalar söz konusu olduğu için çalışmamızdaki PON1 düşüklüğü bu çalışma ile uyumlu olabileceği düşünüldü. Bu sonuç birçok sistemik inflamatuvar olayda düzeyi düşen PON1 enzim sonuçlarıyla uyumlu bulundu.(AR de sistemik etkili bir kronik hastalık olduğu için). Bu sonuç AR fizyopatogenezinde rol oynayan hücre ve sitokinlerin, sistemik etkisi olan PON1 enzim ile direkt veya indirekt etkileşmiş olabileceğini düşündürmektedir. AR'li hastalarda düşük saptanan PON1 düzeyinin, PON1'in kardiyovasküler sistem ve aterosklerozdan koruyucu etkisi düşünüldüğünde (143) ateroskleroz riskini arttırdığı söylenebilir. Bu konuda daha fazla bilgiye ulaşmak için daha uzun süreli hasta takibini gerektiren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmamızda hastalarımızın bir grubunda bakılan alerjik deri testi sonucu negatif ile pozitif olan grup arasında PON1 düzeyleri arasında anlamlı istatistiksel bir fark gözlemedik($p=0,208$). AR'de deri testi reaksiyonunun olup olmaması, mevcut sistemik durumu etkilemediğinden bu sistemik etkileşim farkı görülmemiş olabilir.

Çalışmamızda aile öyküsü pozitif olan hasta grubu ile negatif olan hasta grubu arasında anlamlı farklılıklar bulundu. Aile öyküsü pozitif olan hasta grubunda PON1 düzeyi anlamlı olarak, negatif olan gruba göre yüksek saptandı($p=0.01$).AR fizyopatogenezinde rol oynayan sitokin ve hücrelerin klinik durumdan bağımsız olarak genetik yatkınlığı olan hastalarda daha fazla PON1 ile etkileşim düzeyini düşürmüş olabilir.Ya da PON1 düzeyi genetik olarak düşük olması AR oluşma riskini etkileyebilir.Bu durumla ilgili sağlıklı yorum yapmak için birçok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda baktığımız parametrelerden olan kan eozinofil ve total Ig E ile PON1 arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamadık. Bu durum PON1'in AR'teki düşüşünden Ig E ve eozinofil bağımsız olduğunu göstermektedir.Bu çalışmada AR etyolojisinde rol oynayan sitokin ve diğer hücrelere de bakabilseydik PON1 ile etkileşen sitokin ve hücreler konusunda daha fazla fikir sahibi olabilirdik. Bunlarla ilgili çalışmaların artması PON1' i düşüren etkenler hakkında daha fazla fikir verebilir.

Yapılan çalışmalarda(130) PON1 düzeyinin 1 yaşında erişkin düzeyine ulaştığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da PON1 düzeyi ile yaş ve cinsiyet arasında ilişki saptanmadı.

Çalışmamızda PON1 değeri, 99 U/L nin altında olan bir çocukta AR olma olasılığını, 99 U/L nin üzerinde olan çocuktan 9.45 kat daha fazla olduğunu istatistiksel olarak saptadık.Bu sonuç, belirli bir seviyenin üzerindeki PON1 düzeyinin, bazı sitokin ve hücreleri etkilemiş olabileceğini ve bunun da, AR tablosunun oluşmasını engelleyebileceğini düşündürmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda allerjik rinitli hastalarda Paraoksonaz(PON1) enzim düzeyinin düşük saptanması, etyopatogenezde bu enzim düzey düşüklüğünün önemli bir etken olabileceğini düşündürmektedir. Allerjik rinit tedavisinde bu enzimi artıran tedavi protokollerinin hastalara uygulanması ile hastalardaki oksidatif stres azalabilir; hastalığı kontrol altına alınması konusunda bize yardımcı olabilir. Ancak Paraoksonaz enzim ile allerjik rinit arasında kesin bir ilişkinin belirlenebilmesi için daha fazla sayıda araştırmaya gerek vardır.

REFERANSLAR

- 1-Guadano, E.M., Serra-Batlles, J., Meseguer, J., et al. (2004), Rupatadine 10 mg and ebastine 10 mg in seasonal allergic rhinitis: a comparison study. *Allergy*, 59, 776-771.
- 2- Lee, J.T., Lam, Z.C.M., Lee, et al. (2004), Familial Risk of Allergic Rhinitis and Atopic Dermatitis among Chinese Families in Singapore. *Ann. Acad. Med. Singapore.*, 33, 71-74.
- 3- Berhman, R.E., Kliegman R.M., Jenson, H.B., (2008) *Nelson Pediatri. Alerjik rinit* 133, 759-760
- 4- Naclerio, R.M. (1997). Pathophysiology of perennial allergic rhinitis. *Allergy*, 52, 7-13.
- 5- Barnes, P.J. (1998). Pathophysiology of allergic inflammation. In; *Allergy*. E Middleton, EF Ellisi JW Yunginer, CE Reed, NF Adkinson, WW Buse (Eds). 5th. Ed. Mosby-Year Book Inc. Missouri 1. volume, 356.
- 6- Bellanti, J.A. ve Kadlec, J.V. (1993), Overview of immune-mediated disease: Structure, function and regulation of the immune response. In *Bronchial Asthma: E:B: Weiss, M. Stein* (eds) 3th ed. Little Brown Comp. Boston, 50-56.
- 7- Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Human serum Paraoxonase. *Gen Pharm* (1998); 3: 329-36.
- 8- Juretic D, Tadijanovic M, Rekić B, et al. (2001). Serum paraoxonase activities in hemodialyzed uremic patients: cohort study. *Clin Sci*; 42: 146 150.
- 9- Li WF, Costa LG, Furlong CE. (1993). Serum paraoxonase status: a major factor in determining resistance to organophosphates. *J Toxicol and Environ Health*; 40: 337-346.
- 10- Berliner JA, Navab M et al. (1995). Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation*; 91:2488-96.
- 11- Bayrak T, Bayrak A, Demirpençe E, et al. Yeni bir kardiyovasküler belirteç adayı: Paraoksonaz
- 12- Me Kyung Lee, Hae Bok S, Jeong TS, et al. (2002). Supplementation of Naringenin and its synthetic derivative alters antioxidant enzyme activities of erythrocyte and liver in high Cholesterol fed rats. *Biorganic and Medicinal Chemistry*; 10: 2239-2244.
- 13- Heinecke I W, Lusic A J. (1998). Paraoxonase-gene polymorphisms associated with coronary heart disease: support for the oxidative damage hypothesis? *Am J Hum Genet*; 62:20-24

- 14- Hegele R A, Connelly P W, Scherer S W, et. al. (2004). Paraoxonase 2 gene (PON2) G148 variant associated with elevated fasting plasma glucose in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*; 82: 3373-3377
- 15- Furlong CE, Richter RJ, Seidel S L,. (1998). Role of genetic polymorphism of human plasma paraoxonase/arylesterase in hydrolysis of the insecticide metabolites chlorpyrifos oxon and paraoxon. *Am J Hum Genet*; 43:230-238
- 16- Mygind, N., Dahl, R., Pederson, S. ve Pedersen, K.T. (1996), *Allergens: Characteristics and determination*. Second edition Blackwell Science limited in *Essential Allergy*, 81-99.
- 22- Bousquet, J., Jacot, W., Vignola, A.M., Bachert, C. ve Van Cauwenberge, P. (2004), Allergic rhinitis: A disease remodeling the upper airways? *J.Allergy Clin. Immunol.* 113,43-49
- 23- Bousquet, J., Van Cauwenberge, P. ve Khaltaev, N.; Aria Workshop Group, World Health Organization. (2001), Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA). *J. Allergy Clin. Immunol.*, 108, 147-334.
- 24- Von Mutius, E., Weiland, S.K., Fritzsche, C. et al. (1998), Increasing prevalence of hay fever and atopy among children in Leipzig. *Lancet*, 351, 862-866.
- 25- D'Amato, G., Ruffili, A., Sacerdoti, G. et al. (1992), Parietaria pollinosis: a review. *Allergy*, 47, 443-449
- 26- Kale, G. Coşkun, T. Yurdakök M. (2009), Allerjik rinit, Pediatriye tani ve tedavi-Hacettepe uygulamaları. 131-144
- 27- Neyzi, O. ve Ertugrul, T, (2010) Allerjik hastalıklar. *Pediatrici*. 4. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, 719-723
- 28- Borish, L. (2003), Allergic rhinitis: systemic inflammation and implications for management. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 112, 1021-1031.
- 29- Salib, R.J., Drake-Lee, A. ve Howarth, P.H. (2003), Allergic rhinitis: past, present and the future. *Clin. Otolaryngol. Allied Sci.*, 28, 291-303.
- 31- Strachan, D., Sibbald, B., Weiland, S., et al. (1997). Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the International Study on Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr. Allergy Immunol.*, 8, 161-176.

- 32- Yüksel, H., Sakar, A., Dinç, G., ve ark. (2003). Manisa ilinde çocuklarda allerjik hastalıklar ve astım sıklığı. 11. Ulusal Allerji ve İmmünoloji Kongresi Özet Kitabı., 55.
- 33- Dold, S., Wjst, M. Stiepel, E. et al. (1992), Genetic risk for asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis. Arch. Dis. Child., 67, 1018-1022
- 34- D'Alonzo, G.E. Jr. (2002), Scope and impact of allergic rhinitis. J. Am. Osteopath. Assoc. 102, 2-6.
- 35- Wright AL, Holberg CJ, Martinez FD, et al. (1994). Epidemiology of physician-diagnosed allergic rhinitis in childhood, Pediatrics; 94:895-901.
- 36- Lee, C.S., Tang, R.B. ve Chung, R.L. (2000). The evaluation of allergens and allergic diseases in children. J. Microbiol. Immunol. Infect., 33, 227-232.
- 39-Barnes, K.C., Freidhoff, L.R., Nickel, R., et al. (1999). Dense mapping of chromosome 12q13.12-q23.3 and linkage to asthma and atopy. J. Allergy Clin. Immunol., 104, 485-491.
- 40-Clarke, C.W. ve Aldons, P.M. (1979). The nature of asthma in Brisbane. Clin. Allergy, 9, 147-152.
- 41-Platts-Mills, T.A., Wheatley, L.M. et al. (1998). Indoor versus outdoor allergens in allergic respiratory disease. Curr. Opin. Immunol., 10, 634-639.
- 42-Braback, L. ve Hedberg, A. (1998). Perinatal risk factors and atopic disease in conscripts. Clin. Exp. Allergy, 28, 936-942.
- 43- Yüksel, H. (2005). Çocukluk çağında allerjik rinit. Turk. Klink. J. Pediatri Sci.1, 16-26.
- 47- Barnes, P.J. (1998). Pathophysiology of allergic inflammation. In; Allergy. E Middleton, EF Ellisi JW Yunginer, CE Reed, NF Adkinson, WW Buse (Eds). 5th. Ed. Mosby-Year Book Inc. Missouri 1. volume, 356.
- 48- Bellanti, J.A. ve Kadlec, J.V. (1993). Overview of immune-mediated disease: Structure, function and regulation of the immune response. In Bronchial Asthma: E:B: Weiss, M. Stein (eds) 3th ed. Little Brown Comp. Boston, 50-56.
- 49- Van Cauwenberge, P., Watelet, J.B., Verhoye, C. et al. (1999). The clinical expression of allergy in the nose. Allergy, 54, 93-102.

- 50-Solomon, W.R. ve Platts-Mills, T.A.E. (1998). Aerobiology and inhalant allergens. In Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Buse WW eds. Allergy Volume II. 5 th edition. St Louis, Missouri: Mosby-Year Book Inc, 367-403.
- 51-Howarth, P.H. (1997). Mediators of nasal blockage in allergic rhinitis. Allergy, 52, 128.
- 52-Dachman, W.D., Bedarida, G., Blaschke, T.F. et al. (1994). Histamin-induced venodilatation in human beings involves H1 and H2 receptor subtypes. J. Allergy Clin. Immunol., 93, 606-614.
- 53-Blaiss, M. (2004). Current concept and therapeutic strategies for allergic rhinitis in school age children. Clin. Ther., 26, 1876-1889
- 54-Peat, J.K. ve Li, J. (1999). Reversing the trend: Reducing the prevalence of asthma. J. Allergy Clin. Immunol., 102, 1-10.
- 55-TePas, E.C. ve Umetsu, D.T. (2003). İmmünoloji ve Allerji. Nelson Essentials of Pediatrics, IV. Baskı, Tavaslı Matbaacılık, İstanbul, 328.
- 56-Tefferi, A. (2005). Blood Eosinophilia: A new paradigm in disease classification, diagnosis and treatment. Mayo Clin. Proc., 80, 75-83.
- 57-Homburger, H.A. (1986). Diagnosis of allergy: In vitro testing. Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. 23, 279-314.
- 58-Kjellman, N.I. ve Croner, S. (1984). Cord blood IgE determination for allergy Prediction a follow-up to seven years of age in 1651 children. Ann. Allergy, 53, 167-171
- 59-Henry, John Bernard, et al. (2001). Allergic Diseases. Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 20th ed. Philadelphia: Saunders, 1016-1027.
- 60- Berg, T. ve Johansson, S.G. (1969). IgE concentration in children with atopic disease: A clinical study. Int. Arch. Allergy Appl. Immunol., 36, 219-232.
- 61- Agata, H., Yomo, A., Hanashiro, Y. et al. (1993). Comparison of the MAST chemiluminescent assay system with RAST and skin test in allergic children. Ann. Allergy, 70, 153-157
- 62-Gerald, J.G., David, A.L., Michael, P.B. et al. (1986). Biochemical and functional similarities between human eosinophil-derived neurotoxin and eosinophil cationic protein: homology with ribonuclease. Proc. Natl. Acad. Sci., 83, 3146-3150.

- 63-Smith, H. (1992). Asthma inflammation, eosinophils and bronchial hyperresponsiveness. *Clin. Exp. Allergy*, 22, 187-97.
- 64- Maeda, T., Kitazoe, M., Tada, H. Et al. (2002). Growth inhibition of mammalian cells by eosinophil cationic protein. *Eur. J. Biochem.*, 269, 307-316.
- 65- Motojima, S., Frigas, E., Loegering, D.A. et al. (1989). Toxicity of eosinophil cationic proteins for guinea pig tracheal epithelium in vitro. *Am.Rev.Respir.Dis.*139, 801-805.
- 66- Young, J.D., Peterson, C.G., Venge, P. et al. (1986), Mechanism of membrane damage mediated by human eosinophil cationic protein. *Nature*, 321, 613-616
- 67- Beppu, T., Ohta, N., Gon, S. et al. (1994). Eosinophil and ECP in allergic rhinitis. *Acta Otolaryngol.*, 511, 221-223.
- 68- Karawajczyk, M., Pauksen, K., Peterson C.G. et al. (1995). The differential release of eosinophil granule proteins. Studies on patients with acute bacterial and viral infections. *Clin. Exp. Allergy*, 25, 713-719.
- 69- Finnerty, J.P., Summerell, S. ve Holgate, S.T. (1989). Relationship between skin-prick tests, the multiple allergosorbent test and symptoms of allergic disease. *Clin. Exp. Allergy*, 19, 51-56.
- 70- Esch, R.E. (2001). Selection of allergen products for skin testing. *Immunol. Allergy Clin. North Am.*, 21, 251-261.
- 71- Kiniker, W.T. (1989). Is the choice of allergy skin testing versus in vitro determination of specific IgE no longer a scientific issue? *Ann. Allergy*, 62, 373-374.
- 72- Demoly, P., Michel, F.B. ve Bousquet, J. (1998). In vivo methods for study of allergy skin tests, techniques and interpretation. In Middleton EJ, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Buse W, eds. *Allergy: Principles and Practice*. 5th ed. St. Louis: Mosby Year Book, 430-437.
- 73- Carr, W.W. (2006). Improvements in skin-testing technique. *Allergy Asthma Proc.*, 27, 100-103.
- 74- Dolen,W.K. (2001). Skin testing techniques.*Immunol,Allergy Clin.NorthAm*21, 273 279.
- 75- Mungan, D. (2004). Allerji Deri Testleri. In Mısırlıgil Z ed. *Allerjik Hastalıklar*. 1. basım. Antıp A.S. Tıp Kitapları ve Bilimsel Yayınları, 88-98.
- 76- Demirel, Y. (2004). Allerjik Hastalıklarda Tanı Yöntemleri. In Mısırlıgil Z ed. *Allerjik Hastalıklar*. 1. basım. Antıp A.S. Tıp Kitapları ve Bilimsel Yayınları, 83-97.

- 77- Cole, P., Roithmann, R. ve Roth, Y. (1997). Measurement of Air Way Patency. A Manual For Users Of the Toronto Systems and Others Interested In Nasal Patency Measurement. *Ann. Otol. Laryngol. Suppl.*, 171, 1-21
- 78-Luskin, A., Bukstein, D., Kocevar, V.S. et al. (2005). Asthma rescue and allergy medication use among asthmatic children with prior allergy prescriptions who initiated asthma controller therapy. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 95, 129-136.
- 79-Gelfand, E.W. (2005). Pediatric allergic rhinitis: factors affecting treatment choice. *Ear Nose Throat J.*, 84, 163-168.
- 80-Demirel, Y. (2002), Rinit ve astım ilişkisi. *Turkiye Klinikleri Allergy-Asthma*, 4,65-68.
- 81- Spector, S.L. (1997). Overview of comorbid associations of allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 99, 773-780.
- 82-Szczeklik, A. ve Stevenson, D.D. (1999), Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 104, 5–13.
- 83-Lazo-Saenz, J.G., Aguilera, A.A.G., Ordaz, V.A.C. et al. (2005). Eustachian tube dysfunction in allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.*, 132, 626-631.
- 84-Meltzer, E.O. (2001). Quality of life in adults and children with allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 108, 45-53.
- 85-Ricketti AJ. (2002). Allergic rhinitis. In: Gramer LC, Greenberger PA, editors. *Paterson's Allergic Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Lipincott Williams&Wilkins;159-181
- 86-Howarth PH. (2003). Allergic and nonallergic rhinitis. In: Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Buse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER, editors. *Middleton's Allergy Principles and Practice*. 6th ed. Pennsylvania: Mosby;76:1391-1410.
- 87- Van Rijswijk JB, Blom HM, Fokkens WJ. (2005). Idiopathic rhinitis, the ongoing quest. *Allergy*; 60:1471-81.
- 88- Gerth van Wijk R. (1991). Nasal hyperreactivity: its pathogenesis and clinical significance, *Clin Exp Allergy*; 21:661-667.
- 89- Van Cauwenberg PB. (1986). Infectios-allergische Rhinosinusitis, *Allergologic*; 9:220,

- 90- Gentile DA, Shapiro GG, Skoner DP. (2003). Allergic Rhinitis In Pediatric Allergy Principles and Practice Eds:Leung DYM, Sampson HA, Geha RS, Szefer SJ(Section E:Leung DYM:Upper Airway Disease) Chapter :28 St Louis Mosby; 287-29717E.
- 93- Host, A. ve Halken, S. (2002). Can we apply clinical studies to real life? Evidence-based recommendations from studies on development of allergic disease and allergy prevention. *Allergy*, 57, 389-397.
- 94- Bousquet, J., Van Cauwenberge, P. ve Khaltaev, N.; Aria Workshop Group, World Health Organization. (2001). Allergic rhinitis and its impact on asthma(ARIA). *J. Allergy Clin. Immunol.*, 108, 147-334.
- 95- Lack, G. (2001). Pediatric allergic rhinitis and comorbid disorders. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 108, 9-15.
- 96- Dykewicz, M.S., Fineman, S., Skoner, D.P., et al. (1998). Diagnosis and management of rhinitis: complete guidelines of the joint task force on practice parameters in allergy, asthma and immunology. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 81, 478-518.
- 97- Druce, H.M. (1993). Allergic and nonallergic rhinitis. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF eds. *Allergy: Principles and Practice.*, Mosby, St Louis, USA, 1433-1454.
- 98- Casale, T.B., Blaiss, M.S., Gelfand, E., et al. (2003). First do no harm: managing antihistamine impairment in patients with allergic rhinitis. *J. Allergy Clinical Immunol.*, 111, 835-842.
- 99- Bachet, C., Brostoff, J. ve Scadding, G. (1998). Mizolastine therapy also has an effect on nasal blockade in perennial allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*, 53, 969-975.
- 101- Dworski, R., Fitzgerald, G.A., Oates, J.A. et al. (1994). Effect of oral prednisone on airway inflammatory mediators in atopic asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 149, 953-959.
- 106- Grossman, J. (1997). One airway, one disease. *Chest.*, 111, 11-16.
- 108- Bousquet, J., Lockey, R. ve Malling, H.J. (1998). Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 102, 531-542.
- 109- Mazur A. (1946). An enzyme in animal tissues capable of hydrolyzing the phosphorus-fluorine bond of alkyl fluorophosphates. *J Biol Chem*; 164:271-89.
- 110- Aldridge WN. (1953). Serum esterases. II. An enzyme hydrolysing diethyl p-nitrophenyl phosphate (E600) and its identity with the A-esterase of mammalian sera. *Biochem J*; 53:11 7-24.

- 111- Ooms A J, Boter H L. (1965). Sterospecificity of hydrolytic enzymes in their reaction with optically active organophosphorus compounds. The reaction of cholinesterases and paraoxonase with S-alkyl p-nitrophenyl methyl phosphono thiolates. *Biochem Pharmacol*; 12:1839-1845
- 112- Geldmacher-von Mallinckrodt M., Petenyi M., Flugel M. Et al. (1973). Genetically determined polymorphism of human serum paraoxonase. *Humangenetik*; 17:331-335
- 113- Uriel, A. (1961). Characterisation des cholinesterases et d'autres esterases carboxylique apres electrophorese en gelose. *Am instit Pasteur*;101, 104
- 114- Mackness M.I., Halam S.D. (1985). The Separation Of Sheep And Human Serum "A-Esterase Activity Into The Lipoprotein Fraction By Ultracentrifugation. *Comp Biochem Physiol B*: 82: 675-677
- 115-Mackness M.I., Walker C.H. (1988). Multiple Forms Of Sheep Serum A-Esterase Activity Associated With The High-Density Lipoprotein. *Biochem J*: 250. 539-545
- 116-Mackness MI, Arrol S, Durrington PN. (1991). Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS Lett*; 286:152-4.
- 117-Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised Trial Of Cholesterol Lowering In 4444 Patient With Coronary Heart Disease. *Lancet*;(1994). 344, 1383-1389
- 118-Deakin S., James R. W., (2004). Genetic and Enviromental factors modulating serum concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraoxonase-I *Clinical Science* 107, 435-447
- 119-suchocka Z, swatowska J, pachecka J, suchocka P; (2006). RP-HPLC determination of Paraoxonase activity in human blood serum; *J of pharmaceutical and biomedical analysis*; 42:113-119
- 120- Lipincott W. (2004) Paraoxonase a cardioprotective enzyme: continuing issues, *Curr Opin Lipidol*; 15:261-267
- 121-Shamir R, Hartman C, Karry R, et al. (2005). Paraoxonases 1, 2 and 3 are expressed in human and Mouse gastrointestinal tract and in Caco-2 cell line: selective secretion of PON1 and PON2; *Free Radical biology*. 39:336-344
- 122- Yang X, Gao Y, Zhou J, et al. (2006). Plasma homocysteine thiolactone adducts associated with risk of coronary heart disease; *C Chimica acta*. 364: 230-234
- 123-Gülcü F, Gürsu F; (2003). The standardization of paraoxonase and arylesterase Activity Measurements; *Turkish J Biochem*. 28:45-49

- 124-Mackness M, Durrington P, Mackness B. (2004). Paraoxonase 1 activity, concentration and genotype in cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol.* 15:399–404.
- 125-Aviram M, Davies J. A, (2004). Paraoxonase 1 and atherosclerosis: Is the gene or the protein more important? *Fre Radical Biology.* 37:1317-1323
- 126-Ombres D, Pannitteri G, Montali A, et al. (1998). The Gln-Arg192 Polymorphism of Human Paraoxonase Gene Is Not Associated With Coronary Artery Disease in Italian Patients *Atheroscler Throm Vasc Biol.* 18:1611-1616
- 127-Karakaya A, Ibis S, Kural T, ve ark. (1999). Serum paraoxonase activity and phenotype distribution in Turkish subjects with coronary heart disease and its relationship to serum lipids and lipoproteins. *Chem Biol Interact.* 118:193-200
- 128-Gan K N, Smolen A, Eckerson H W, ve ark. (1991). Purification of human serum paraoxonase/arylesterase. Evidence for one esterase catalyzing both activities. *Drug Metab Dispos.* 19:100-106
- 129- Watson AD, Berliner J A, Rama S Y, et al. (1995). Protective effect of high density lipoprotein associated paraoxonase. Inhibition of the biological activity of minimally oxidized low density lipoprotein. *J Clin Invest.* 96:2882-2891
- 130-Ekmekçi Ö., Donma O., Ekmekçi H. (2004). Paraoksonaz Cerrahpaşa Tıp Dergisi 35(2), 2004.131-125. Seres I, Paragy G, Deschene E, Fulop Jr T, Khalil A. Study of factors influencing the decreased HDL associated PON1 activity with aging. *Experimental gerontoloji.* 39:59-66
- 132- Fere N, Camps J, Fernandez-Balart J, et al. (2003). Regulation of serum paraoxonase activity by genetic Nutritional and lifestyle factors in the general population. *Clin Chemistry.* 49:1491-1497
- 133-Ozols J. (1999). Isolation and complete covalent structure of liver microsomal paraoxonase. *Biochem J.* 338:265-272
- 134-Harel, M., Aharoni, A., Gaidukov, L. et al. (2004) “Structure and evolution of the serum paraoxonase family of detoxifying and anti-atherosclerotic enzymes”, *Nature Struct. Mol. Biol.*, 412.
- 135- Azarsız E., Sönmez E.Y. (2000). Paraoksonaz ve klinik önemi. *TürkBiyokimya Dergisi.*25:109 119.
- 136-Başkol G., Köse G. (2004). Paraoksonaz: Biyokimyasal özellikleri, fonksiyonları ve klinik önemi *Erciyes Tıp Dergisi* 26 (2) 75-80,

- 137- Cao H. (1999). Paraoxonase protection of LDL against peroxidation. *J Lipid Res.*40;133-139
- 138-Mackness B. (1998). Effect of the human serum paraoxonase 55 and 192 genetic polymorphisms. *Febs Letter* : 423; 57-60
- 139- Costa L, Vitalone A, Cole T B, Furlong C E. (2004). Modulation paraoxonase (PON1) activity. *Biochemical Pharmacology*
- 140-Rosenblat M, Karry R, Aviram M. (2006). PON1 is a more potent antioxidant and stimulant of macrophage cholesterol efflux when present in HDL than in lipoprotein-deficient serum: Relevance to diabetes. *Atherosclerosis* ; 187:174-79
- 141-Thomas-Moya E, Gianotti M, Liadino I, et al. (2006). Effects of caloric restriction and gender on rat Paraoxonase 1 activity. *J N Biocchemistry*; 17:197-203
- 142-Shih DM, Xia Y-R, Wang Y-P, et al. (2000). Combined serum paraoxonase knockout/apolipoprotein E knockout mice exhibit increased lipoprotein oxidation and atherosclerosis. *J Biol Chem*; 275:17527–17535
- 143- Aviram M., Billecke S., Sorenson R. et al. (1998). Paraoxonase Active Site required for protection against LDL oxidation involves its free sulfhydryl group and is different from that required for its arylesterase/paraoxonase activities. *Arterioscler Thromb Vasc. Biol.*18:1617-1624
- 144- Navab M, Hama-Levy S, Van Lenten BJ, et al. (1997). Mildly oxidized LDL induces an increased apolipoprotein J/paraoxonase ratio. *J Clin Invest*; 99:2005– 2019.
- 145- Berliner JA, Navab M et al. (1995). Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation*;91:2488–96.
- 146- Kleemola P, Freese R, Jauhiainen M, et al. (2002). Dietary determinants of serum paraoxonase activity in healthy humans. *Atherosclerosis*; 160:425-432
- 147- Jarvik GP, Tsai NT, McKinstry LA, et al. (2002). Vitamin C and E intake is associated with increased paraoxonase activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*; 22:1329–1333.
- 148- Jessup W, Rankin SM, De Whalley CV, et al. (1999). Alphatocopherol consumption during low density lipoprotein oxidation. *Biochem J*;265: 399.
- 149-Aviram M, Rosenblat M, Scott B, et al. Human serum paraoxonase (PON1) is inactivated by oxidised

- 150-Sanghera DK, Saha N, Aston CE, Kamboh MI. (1997). Genetic polymorphism of paraoxonase and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*; 17:1067-73
- 151-James R, Leviev I, Ruiz J, et al. (2000). Promoter polymorphism T(107)C of the paraoxonase PON1 gene is a risk factor for coronary heart disease in type 2 diabetic patients. *Diabetes*; 29:390-39
- 152-Raiszadeh F, Solati M, Etemadi A, Azizi F. (2004). Serum paraoxonase activity before and after treatment of thyrotoxicosis. *Clin Endocr* ; 60:75-80
- 153- Delgado Alves J, Ames PR, Donohue S, et al. (2003). Antibodies to high density lipoprotein and β -2 glycoprotein-I are inversely correlated with paraoxonase activity in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 48:284
- 154-Szafran Z, Nowak J, Szafran H, Janik A. (1997). Esterolytic activity of blood serum in infants with hypertrophic pyloric stenosis. *J Clin Chem Clin Biochem*; 17:321-324
- 155-Van Lenten BJ, Hama SY, de Beer FC, et al. (1995). Anti-inflammatory HDL becomes proinflammatory during the acute phase response. *J Clin Invest*; 96:2758-2767
- 156-Berliner JA, Navab M, Fogelman AM. (1995). Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation*; 91:2488-2496
- 157-La Du B N, Aviram M., Billecke S, et al. (1999). On the physiological roles of the paraoxonases. *Chem Biol Interact*. 120:379-388
- 158- Furlong CE, Richter RJ., Seidel S L, et al. (1998). Role of genetic polymorphism of human plasma paraoxonase/arylesterase in hydrolysis of the insecticide metabolites chlorpyrifos oxon and paraoxon. *Am J Hum Genet* . 43:230-238
- 161-Fuhrman B and Aviram M. (2001). Flavonoids protect LDL from oxidation and attenuate atherosclerosis. *Current Opinion in Lipidology*; 12 (1); 41-48.
- 162-Me Kyung Lee, Hae Bok S, Jeong TS, et al. (2002). Supplementation of Naringenin and its synthetic derivative alters antioxidant enzyme activities of erythrocyte and liver in high Cholesterol fed rats. *Biorganic and Medicinal Chemistry*; 10: 2239- 2244.
- 163- Mackness, M.I. Why plasma should not be used to study paraoxonase. *Atherosclerosis*. 136: 195-6.
- 164- Cavdar C, Sifil A, Camsarı T. (1997). Reaktif Oksijen Partikulleri ve Antioksidan Savunma. *Turk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*; 3-4: 92-5.

165- Azarsız E. (2001). Koroner arter hastalığı olgularında LDL oksidasyonu ve risk faktoru olarak paraoksonaz fenotipinin değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi

166- Cakmak A, Zeyrek D, Selek S, et al. (2009). Oxidative status and paraoxonase activity in children with asthma. Clin InvestMed. Oct 1;32(5):E327-34.

167- Gornicka G, Beltowski J, Wojcicka G, et. al. (2002). Serum paraoxonase activity, total antioxidant potential and lipid peroxidation products in children with bronchial asthma exacerbation. Wiad Lek. 55(5-6):257-63.

168- Erel O, (2004). A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. Clinic Biochemistry 37 112-119

