



**T.C.
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**Alerjik Rinitli Çocuklarda Kanda ve Burun Sıvısında IL-35
Düzeylerinin İncelenmesi**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Şirin SÖNMEZ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mustafa Atilla NURSOY**

**İSTANBUL
(EKİM-2020)**



**T.C.
BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**Alerjik Rinitli Çocuklarda Kanda ve Burun Sıvısında IL-35 Düzeylerinin
İncelenmesi**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Şirin SÖNMEZ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mustafa Atilla NURSOY**

**İSTANBUL
(EKİM-2020)**

TEŞEKKÜR

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı başkanı Sayın Prof. Dr. Akın İşcan'a, Sayın Prof. Dr. Erkan Çakır'a

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tezimin hazırlanma sürecinde bilgi ve tecrübesini paylaşarak bana destek olan tez danışmanım kıymetli hocam Doç. Dr. Mustafa Atilla Nursoy'a,

Tez sürecinde deneyimlerini ve desteklerini yanımda hissettiğim değerli hocalarım Doç. Dr. Ayşegül Doğan Demir'e, Doç. Dr. Emel Torun'a, Doç. Dr. Aysel Vehapoğlu'na, Yard. Doç. Selçuk Uzuner'e

Hasta toplama sürecinde bana destek olan, bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren başta Uzm. Dr. Mebrure Yazıcı'ya, Uzm. Dr. Zeynep Ebru Çakın'a, Uzm. Dr. Celal Büyükyazı'ya,

Mesleki birikimlerinden çok şey öğrendiğim, kendileri ile çalışmaktan onur duyduğum tüm hocalarıma, uzman abi ve ablalarıma,

Verilerimi toplama sürecinde bilgi ve tecrübesinden faydalandığım Prof. Dr. Abdurrahim Koçyiğit'e ve Öğr. üyesi Eray Metin Güler'e,

Asistanlığımın bana en güzel hediyesi olan tüm zorlukları birlikte atlattığım, bana güzellikler katan ve hayatımın bir parçası olan eşkıdemlerim Betül Sarıtaş'a ve Gökçe Nizam'a,

Birlikte özveriyle çalıştığımız Bezmialem Vakıf Üniversitesi'nin tüm hemşire ve personellerine,

Beni yetiştirip bugünlere getiren; sevgi, fedakarlık ve yardımlarını hep yanımda hissettiğim canım annem Nakşiyeye Sönmez ve canım babam Mustafa Sönmez'e,

Hayatımı güzelleştiren, her zaman bana destek olan canım ablam Remziye Sönmez'e,

Sevgilerimi minnettarlığımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
KISALTMALAR ve SİMGELER.....	III
TABLolar DİZİNİ ve ŞEKİLLER DİZİNİ.....	IV
ÖZET.....	V
SUMMARY.....	VI
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Rinit.....	3
2.1.1. Tanım ve sınıflama.....	3
2.2. Alerjik Rinit.....	5
2.2.1. Alerjik rinit tanım, epidemiyolojisi.....	5
2.2.2. Risk faktörleri.....	7
2.2.3. Sınıflandırma.....	9
2.2.4. Alerjik rinitte immunopatogenez.....	10
2.2.4.1. IgE aracılı inflamasyon.....	10
2.2.4.2. IgE aracılı olmayan inflamasyon.....	12
2.2.4.3. Priming effect.....	12
2.2.5. Tanı.....	13
2.2.5.1. Öykü.....	13
2.2.5.2. Fizik muayene.....	14
2.2.5.3. Laboratuvar.....	15
2.2.5.4. Radyolojik tetkikler.....	18
2.2.6. Ayırıcı tanı.....	18
2.2.7. Alerjik rinitin yönetimi ve tedavisi.....	19
2.2.7.1. Alerjiden kaçınma.....	19
2.2.7.2. Farmakolojik tedavi.....	19
2.2.8. Alerjik rinitte T hücrelerinin rolü.....	22
2.2.9. Alerjik rinitte sitokinlerin rolü.....	24
2.3. İnterlökin-12 ve İnterlökin-35.....	25
2.3.1. İnterlökin-12 Ailesi.....	25
2.3.2. İnterlökin-35.....	27
2.3.2.1. İnterlökin-35 yapısı ve ekspresyonu.....	27
2.3.2.2. İnterlökin-35 reseptörleri ve sinyal yolları.....	29
2.3.2.3. İnterlökin-35 in hastalıklarla ilişkisi.....	33
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	36
4. BULGULAR.....	40
5. TARTIŞMA.....	51
6. SONUÇLAR.....	56
7. KAYNAKLAR.....	58

KISALTMALAR ve SİMGELER

- AR:** Alerjik rinit
- ARIA:** Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma
- ASH:** Antijen sunan hücre
- ARDS:** Akut respiratuar distres sendromu
- B reg:** B regulatuar
- CRP:** C reaktif protein
- CysLT:** Sisteinil Lökotrien
- DC:** Dendritik hücre
- DEP:** Dizel egzoz partikülleri
- DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü
- EAACI:** The European Academy of Allergology and Clinical Immunology
- ECRHS:** European Community Respiratory Health Survey
- ECP:** Eozinofilik katyonik protein
- EDN:** Eozinofil kaynaklı nörotoksin
- EPO:** Eozinofilik peroksidaz
- IFN- γ :** İnterferon Gama
- Ig:** İmmunglobulin
- IL:** İnterlökin
- ISAAC:** International Study of Allergy Asthma in Childhood
- iTreg:** İndüklenmiş T regulatuar
- LTC4:** Lökotrien C4
- LTRA:** Lökotrien reseptör antagonisti
- MBP:** Major basic protein
- MHC-II:** Majör histokompatibilite kompleksi-II
- NAR:** Non alerjik rinit
- NARES:** Eozinofili sendromlu non alerjik rinit
- nTreg:** Naif T regulatuar
- PGD2:** Prostaglandin D2
- SCİT:** Subkutan immunoterapi
- SLİT:** Sublingual immunoterapi
- Th:** T helper
- Treg:** T regulatuar

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1: Rinitlerin sınıflaması

Tablo 2.2: Deri testinde sık kullanılan alerjenler

Tablo 2.3: Deri testlerinde yalancı pozitif ve negatif sonuç nedenleri

Tablo 4.1: Çalışmaya alınan gruplarının bazı demografik ve klinik özellikleri

Tablo 4.2: Vaka ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımı

Tablo 4.3: Vaka ve kontrol gruplarının laboratuvar parametreleri

Tablo 4.4: Vaka ve kontrol gruplarının yapılan deri testi sonuçları

Tablo 4.5: Vaka ve kontrol gruplarının serum ve nazal IL-35 değerleri

Tablo 4.6: Tek değişkenli ve çok değişkenli modelde nazal IL-35 değerleri

Tablo 4.7: Serum IL-35 diğer değişkenler ile ilişkisi

Tablo 4.8: Nazal sekresyon IL-35 ile diğer değişkenler arasındaki ilişki

Tablo 4.9: Serum ve nazal sekresyon IL-35 değerinin yaş, total IgE ve eozinofil ile korelasyonu

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: Çocuklarda rinit sınıflaması

Şekil 2.2: Alerjik rinitin sınıflandırılması

Şekil 2.3: Alerjik rinit immonopatogenezi

Şekil 2.4: IL-12 ailesi sitokinleri reseptörleri ve sinyal yolları

Şekil 2.5: İnterlökin-12 sitokin ailesinin dört üyesi ve bunların sinyalleme yolları

Şekil 2.6: T regülatuar hücrelerinde IL-35 regülasyonu ve sinyal iletimi

Şekil 2.7: B regülatuar hücrelerinde IL-35 regülasyonu ve sinyal iletimi

Şekil 3.1: Nazal sekresyon toplayıcı cihaz görünümü

Şekil 3.2: IL-35 standart grafiği

Şekil 4.1: Vaka ve kontrol gruplarının serum Total IgE ve eozinofil düzeyleri

Şekil 4.2: Vaka ve kontrol gruplarının serum IL-35 ve nazal sıvı IL-35 düzeyleri

Şekil 4.3: Vaka ve kontrol gruplarının deri testi sonuç grafikleri

Şekil 4.4: Serum ve nazal sekresyon IL-35 düzeyleri ve hasta olma olasılığı arasındaki ilişki

ALERJİK RİNİTLİ ÇOCUKLARDA KANDA VE BURUN SIVISINDA IL-35 SEVİYELERİNİN İNCELENMESİ

ÖZET

Alerjik rinit (AR) önemli komorbiditeleri ve komplikasyonları olan yaygın bir pediatrik problemdir. AR alerjenle temas sonrası immünglobulin (Ig) E aracılı oluşan burunda akıntı, kaşıntı, hapşırık, tıkanıklık gibi semptomlara yol açan burun mukozasının enflamatuvar hastalığıdır. AR tüm dünya nüfusunun yaklaşık %20-40'ını etkilemekte ve prevalansı giderek artmaktadır. Türk Toraks Derneği tarafından 14 farklı merkezde yapılan bir çalışmada çocukluk çağında alerjik rinit sıklığı, ortanca % 17,2 (% 12,7-%26,7) olarak bulunmuştur. Alerjik rinit semptomları hastalarda ciddi dikkat dağınıklığı, bilişsel fonksiyonlarda bozulma, horlama, uyku bozuklukları ve buna bağlı olarak okul ve iş yaşamında aksaklık ve başarısızlığa yol açarak insanların sosyal hayatlarını ve yaşam kalitelerinin olumsuz yönde etkilemektedir. Tüm bu olumsuzluklarla beraber hastalığın seyrindeki muayene ve tedavinin yarattığı maliyet, iş/okul günü ve verimlilik kayıplarının önemli bir ekonomik yüke sebep olması alerjik rinitin küresel bir sağlık sorunu olarak görülmesine neden olmuştur.

Yapılan çalışmalarda AR patogenezinde farklı sitokinlerin ve sitokin gruplarının önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Literatürde serum internlökin (IL)-35 düzeylerinin alerjik hastalığa sahip bireylerde düşük olduğu gözlenmiştir. Yapılan çalışmalarda nazal IL-35 uygulamasının alerjik rinit semptomlarını baskıladığını gösteren birkaç çalışma olmasına karşın burun sıvısında IL-35 düzeyinin ölçüldüğü bir çalışma bulunmamaktadır. IL-35 AR patogenezinde rol oynayan alerjik T hücre yanıtını inhibe ettiği, solunum yolu alerjik hastalıklarında anti enflamatuvar etki gösterdiği ve proinflamatuvar sitokinleri inhibe ederek alerjik semptomları baskıladığı ve AR tedavisinde yeni bir hedef olabileceği gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda Haziran 2020 ve Ağustos 2020 tarihleri arasında Bezmî Alem Çocuk Alerji Hastalıkları ve Çocuk Sağlığı Polikliniklerimizde alerjik rinit tanısı alan toplam 39 hasta ve kontrol grubu olarak 32 sağlıklı çocuk çalışmaya dahil edildi. Her iki gruba da inflamasyonu ölçmek için kanda C-Reaktif Protein (CRP), alerji taraması açısından ve atopi varlığını desteklemesi için kanda total IgE ve eozinofil değerleri ölçüldü ve alerji deri testi yapıldı. IL-35 düzeyleri nazal sekresyonda ve kanda çalışıldı. Bu yolla alerjik rinitli hastalarda kanda ve burun sıvısında IL-35 düzeylerinin incelenmesi amaçlandı.

Çalışmamızın sonucunda AR tanılı hastalarda hem periferik kan IL-35 değerleri hem de nasal sekresyonda IL-35 düzeyleri sağlıklı gruba göre anlamlı olarak düşük saptandı. Bu sonuçlar IL-35 in AR patogenezinde önemli rol oynadığını ve tedavide bir hedef olabileceğini düşündürdü.

Anahtar Kelimeler: Alerjik rinit, çocuk, alerjen, atopi, sitokin

STUDY OF IL-35 LEVELS IN BLOOD AND NASAL FLUID IN CHILDREN WITH ALLERGIC RHINITIS

SUMMARY

Allergic rhinitis (AR) is a common pediatric problem with significant comorbidities and complications. AR is an inflammatory disease of the nasal mucosa that causes symptoms such as nasal discharge, itching, sneezing, and obstruction after contact with the allergen, immunoglobulin (Ig) E-mediated. AR affects approximately 20-40% of the entire world population and its prevalence is increasing. In a study conducted by the Turkish Thoracic Society in 14 different centers, the median frequency of allergic rhinitis in childhood was found to be 17.2% (12.7% -26.7%). Symptoms of allergic rhinitis cause serious distraction, cognitive impairment, snoring, sleep disturbance, and consequently disruption and failure in school and work life, affecting people's social life and quality of life negatively. Together with all these negativities, the cost of examination and treatment during the course of the disease, the loss of work/school days and productivity causes an important economic burden, causing allergic rhinitis to be seen as a global health problem.

Studies have shown that different cytokines and cytokine groups play an important role in the pathogenesis of AR. In the literature, it has been observed that serum interleukin (IL) -35 levels are low in individuals with allergic diseases. Although there are few studies in the literature showing that nasal IL-35 administration suppresses the symptoms of allergic rhinitis, there is no study measuring IL-35 level in nasal fluid. It has been shown that IL-35 inhibits the allergic T cell response, which plays a role in AR pathogenesis, has an anti-inflammatory effect in respiratory allergic diseases, and suppresses allergic symptoms by inhibiting pro-inflammatory cytokines and may be a new target in AR treatment.

In our study, a total of 39 patients diagnosed with allergic rhinitis in our Pediatric Allergy Diseases and Child Health Polyclinics between June 2020 and August 2020 and 32 healthy children as a control group were included in the study. In both groups, C-Reactive Protein (CRP) in the blood to measure inflammation, total IgE and eosinophil values were measured in terms of allergy screening and to support the presence of atopy, and allergy skin test was performed. IL-35 levels were studied in nasal secretion and blood. In this way, it was aimed to investigate IL-35 levels in blood and nasal fluid in patients with allergic rhinitis. At the end of our study, both peripheral blood IL-35 levels and nasal secretion IL-35 levels were found to be significantly lower in patients with AR than in the healthy group. These results suggested that IL-35 plays an important role in AR pathogenesis and could be a target in treatment.

Keywords: Allergic rhinitis, child, allergen, atopy, cytokine

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Alerjik rinit (AR) bir veya birkaç allerjene maruz kalındıktan sonra ortaya çıkan burun mukozasının IgE aracılı enflamasyonu ile karakterize bir hastalıktır ve rinitlerin %50 sini oluşturur (1). Burun akıntısı, hapşırık, burun tıkanıklığı, burun ve gözde kaşıntı ile akıntının görüldüğü klinik belirtilerle kendini gösterir (2). Alerjik rinit, pediatrik yaş gurubunun en sık görülen kronik alerjik hastalığıdır. Sık görülmesi, yaşam kalitesini, iş ve okul hayatını olumsuz etkilemesi, neden olduğu ekonomik yük, sinüzit, astım ve konjonktivit gibi eşlik eden komorbiditeleri nedeniyle önemli bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir. Tüm dünya nüfusunun yaklaşık %20-40'ını etkilemekte ve prevalansı giderek artmaktadır (3).

Çocukluk çağında AR le ilgili en önemli ve en kapsamlı veriler, çok sayıda ülke ve merkezde yapılan ISAAC (International Study of Allergy Asthma in Childhood) çalışmasıyla elde edilmiştir. ISAAC tüm dünyada geçerliliği olan standart bir ankettir. Üç fazı bulunmaktadır. FAZ 1 çalışması hastalıkların prevalansını, Faz 2; Faz 1 deki sonuçlara göre etiyolojik nedenleri, Faz 3 ise; prevalansdaki değişimi değerlendirmek için Faz 1'in tekrarı olarak 5-10 yıl sonra prevelanstaki değişimi saptamak için kullanılan çalışmadır (4). Türk Toraks Derneği tarafından 14 farklı merkezde yapılan bir çalışmada ise AR prevalansı çocukluk çağında ortalama %17,2 (en düşük %12,7 en yüksek %26,7) olarak saptanmıştır (5).

Yapılan çalışmalarda AR patogenezinde farklı sitokin gruplarının önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Yakın zamanda keşfedilen IL-12 sitokin ailesinin bir üyesi olan IL-35'in AR patogenezinde rol oynayan alerjik T hücre yanıtını baskıladığı, solunum yolu alerjik hastalıklarında anti enflamatuar etki gösterdiği ve proinflamatuar sitokinleri inhibe ederek alerjik semptomları baskıladığı saptanmış ve AR teşhis ve tedavisinde yeni bir hedef olabileceği gösterilmiştir. Literatürde hayvan ve insan çalışmalarında nazal IL-35 uygulamasının alerjik rinit semptomlarını baskıladığını gösteren birkaç çalışma olmasına karşın burun sıvısında IL-35 düzeyinin ölçüldüğü bir çalışma bulunmamaktadır. Biz çalışmamızda Haziran 2020 ve Ağustos 2020

tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Alerji Hastalıkları ve Çocuk Sağlığı polikliniklerimizde alerjik rinit tanısı alan çocuklarda kanda ve nazal sekresyonda IL-35 düzeylerini ölçmeyi ve hastalıkla olan ilişkisini açıklamayı ve çalışmamızda elde edilecek istatistiklerle AR teşhis ve tedavisine katkı sağlamayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1.Rinit

2. 1. 1. Tanım ve sınıflama

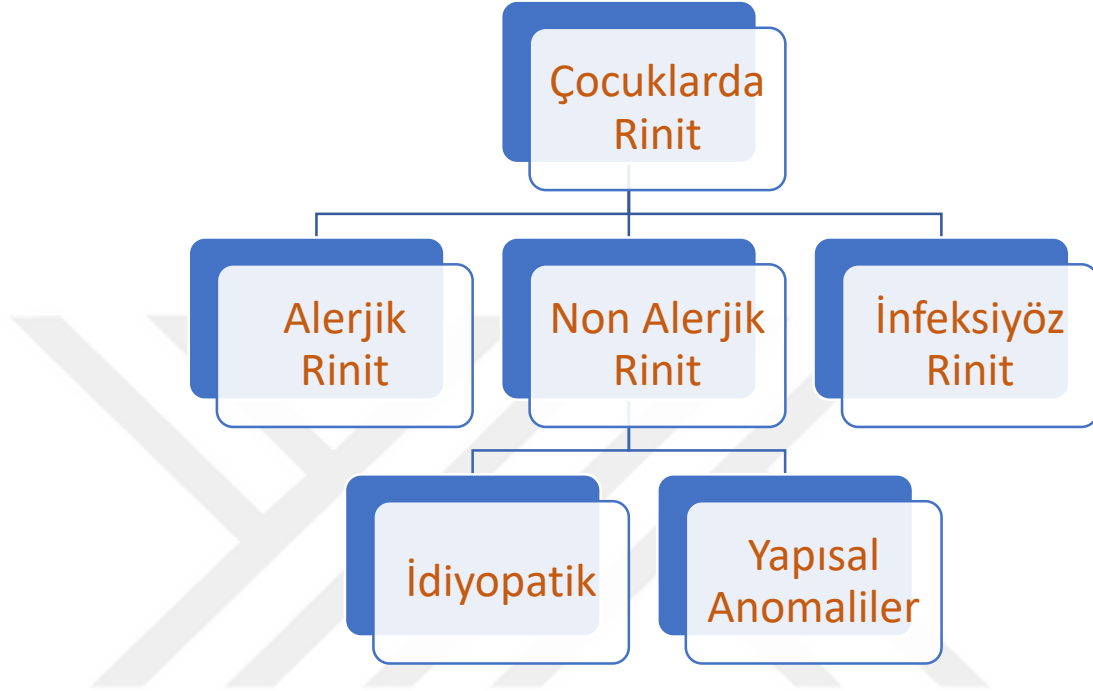
Rinit burun akıntısı, tıkanıklık, kaşıntı, hapşırık, postnazal akıntı gibi nazal semptomlarla seyreden burun mukozasının inflamatuvar hastalığıdır. Bu semptomlar, birbirini takip eden iki veya daha fazla gün boyunca devam etmeli ve bir saatten fazla sürmelidir (3) . *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA) rehberinde rinitin etiyolojilerine göre sınıflandırılması Tablo 2.1’de gösterilmiştir (3). ARIA kılavuzu, riniti alerjik rinit (AR) ve alerjik olmayan rinit (NAR) olarak ayırır. AR, nonenfeksiyöz rinitin en sık görülen tipi olup, aeroalerjenlere karşı gelişen IgE aracılı immün yanıtın tetiklediği rinit kliniğidir (3, 6). NAR ise IgE aracılı olmayan fizyopatolojik mekanizmalarla oluşan rinit kliniğidir (7). Alerjik sebepler dışında enfeksiyonlar, iritan maddeler, besinler, hava değişiklikleri, hormonal değişiklikler, bazı ilaçların kullanılması gibi durumlar da rinit semptomlarına neden olmaktadır (3).

Tablo 2.1: Rinitlerin Sınıflaması (3).

Rinitlerin Sınıflaması
<p>1.Enfeksiyöz</p> <ul style="list-style-type: none">• Viral• Bakteriyel• Diğer enfeksiyon ajanları ile
<p>2.Alerjik</p> <ul style="list-style-type: none">• İntermittan• Persistan
<p>3.Mesleksel</p> <ul style="list-style-type: none">• İntermittan• Persistan
<p>4.İlaçlara bağlı</p> <ul style="list-style-type: none">• Aspirin ve NSAİİ*• Diğer ilaçlar
<p>5.Hormonal</p>
<p>6.Diğer nedenler</p> <ul style="list-style-type: none">• Besinler• İrritan maddeler• Emosyonel• Atrofik• NARES**• Yaşlılık
<p>7.İdiyopatik</p>
<p>*NSAİİ: Non steroid antiinflamatuvar ilaç</p>
<p>**NARES: Eozinofili ile seyreden non alerjik rinit</p>

Çocukluk yaş gruplarında rinit etyolojileri arasında en sık rol oynayan faktörler enfeksiyöz nedenlerdir. Bu yaş grubunda enfeksiyöz rinitin ve alerjik rinitin ayırıcı tanısı zor olduğundan İngiltere Alerji ve Klinik İmmünoloji derneği enfeksiyöz nedenlere bağlı riniti diğer alerjik olmayan rinitlerden ayrı olarak kategorize etmiştir

Şekil 2.1 (8). Yukarıda da bahsettiğimiz gibi rinit etiyojisinde enfeksiyöz nedenlerin daha sık görüldüğü çocukluk döneminde bu sınıflamanın kullanılmasının daha uygun olabileceği vurgulanmıştır (9).



Şekil 2.1: Çocuklarda rinit sınıflaması (12).

2.2. Alerjik Rinit

2.2.1. Alerjik Rinit Tanımı, Epidemiyolojisi

AR bir veya birkaç allerjene maruz kalındıktan sonra ortaya çıkan burun mukozasının IgE aracılıklı enflamasyonu ile karakterize bir hastalıktır ve rinitlerin %50 sini oluşturur (10). Ardışık hapşırık, burun kaşınması, burun akıntısı, burun tıkanıklığı semptomlarının yanısıra bu semptomlara konjonktivit, baş ağrısı, hiposmi/anosmi, astım, otit, sinüzit, nazal polipozis gibi komorbid seyreden hastalıkların semptomları da eşlik edebilir (11).

Dünya çapında alerjik rinit prevalansı yirminci yüzyılın ortalarında %10-15 iken günümüzde %20-30'lara kadar yükselmiştir (12). Alerjik hastalıklar konusunda

yapılmış çok sayıda epidemiyolojik çalışma olmasına karşın farklı metotlar kullanılmış olması aralarında sağlıklı karşılaştırma yapmayı zorlaştırmış ve standardizasyon gereğini doğurmuştur. Bu amaçla 1990'lı yılların başlarından itibaren uluslararası çok merkezli iki büyük çalışma yürütülmeye başlanmıştır. Bunlardan biri; Yetişkinlerde yürütülen “European Community Respiratory Health Survey” (ECRHS)'dir (13), diğeri ise çocuklarda astım ve alerjik hastalıkların epidemiyolojisi için geliştirilmiş olan Uluslararası Çocukluk Çağı Astım ve Alerjik Hastalıklar Çalışmasıdır (International Study of Asthma and Allergies in Childhood – ISAAC) (13). Çocukluk çağında AR le ilgili en önemli veriler, çok sayıda ülke ve merkezde yapılan ISAAC çalışmasıyla elde edilmiştir. ISAAC alerjik hastalıklarının prevalansını saptamak, bu yönde yapılan çalışmaları desteklemek ve bu hastalıklara yönelik etiyojik araştırmalar yapılmasını sağlamak için geliştirilen ve tüm dünyada geçerliliği olan standart bir ankettir (4, 8). ISAAC ın 3 fazı bulunmaktadır. FAZ 1 çalışması; farklı bölgelerdeki astım ve alerjik hastalıkların prevalansını ve ciddiyetini değerlendirmek, Faz 2; Faz 1 deki sonuçlara göre etiyojik nedenleri araştırmak, Faz 3 ise; Faz 1'in tekrarı olarak 5-10 yıl sonra prevelanstaki değişimi saptamak için kullanılmış olan çalışmadır (4).

56 ülkeden 6-7 yaş aralığında 257.800 ve 13-14 yaş grubundan 463.801 çocuğun yer aldığı çok merkezli ISAAC Faz 1 çalışmasında alerjik rinokonjonktivit görülme sıklığı 6-7 yaş aralığında %0.8-14.9, 13-14 yaş aralığında ise %1.4-39.7 olarak bulunmuştur (4). Beş ile 10 yıl sonra dünya genelinde, 98 ülkede, 233 merkezde, yaklaşık 1,2 milyon çocuk üzerinde yapılan ISAAC Faz 3 çalışmalarında 6-7 yaşları arasındaki çocuklarda AR prevalansı %8,5, 13-14 yaş arası çocuklarda %14,6 olarak bulunmuştur (14). Yapılan çalışmalarda AR in 2 yaş altında nadir görüldüğü (15) fakat yaş aralığı artıkça AR görülme oranının azaldığı ama bireyde herhangi bir yaşta da AR görülebileceği bildirilmiştir (16).

ISAAC Faz 1 ve Faz 3 çalışmalarına bakıldığında alerjik rinit sıklığının gelişmiş ülkelerde azaldığı buna karşın gelişmekte olan ülkelerde giderek artmakta olduğu bildirilmiştir (17).

Ülkemizde çocuklar üzerinde alerjik rinit prevalansı ile ilgili ilk araştırma 1966-67 yıllarında Ankara'da yapılmış ve çocukların %41,6'sında perrenial alerjik rinit saptanmıştır (18). Ülkemizde, farklı zamanlarda birçok ilden ve farklı merkezlerden yapılan ve değişik prevalanslar bildirilen çalışmalar mevcuttur. Güncel çalışmalara

bakıldığında 5 farklı coğrafi bölgede bulunan 5 ilde (Ankara, Antalya, Manisa, Trabzon, Van) 70 farklı okulda 6963 ilköğretim beşinci sınıf öğrencisinde yapılan çok merkezli ISAAC Faz 2 çalışmasında yaşam boyu rinit sıklığı %51,6, son 1 yıl içinde rinit sıklığı %43,5, son 1 yıl içinde rinokonjunktivit sıklığı %23,5 olarak bulunmuştur (19). 2014 yılında Tamay ve arkadaşlarının İstanbul'un farklı ilçelerinde 75 ilköğretim okulunda 6-7 yaş arasında 11.483 çocuk ile yaptığı ISAAC Faz 3 çalışması sonucunda yaşam boyu rinit prevalansı % 44,3, son 12 ay içinde rinit sıklığı % 29,2, doktor tanımlı rinit sıklığı ise %8,1 olarak saptanmıştır (20). Türk Toraks Derneği tarafından 14 farklı merkezde yapılan bir çalışmada ise AR prevalansı çocukluk çağında ortalama %17,2 (en düşük %12,7 en yüksek %26,7) olarak saptanmıştır (5).

Dünya geneline bakıldığında AR prevalansının Rusya'da %13,9, Japonya'da %35,5, Çin'de %8,7-24,1, ABD'de %9,9-16, Singapur'da %5,5 ve Avrupa ülkelerinde yaklaşık %25 olduğu bildirilmiştir (21-27). Ülkemizde yapılan çalışmalarda alerjik rinit prevalansının erişkinlerde %1,6-27,5, çocuklarda %2,9-39,9 olduğu görülmüştür (28).

2.2.2 Risk faktörleri

Alerjik rinitin gelişiminde hem genetik hem de çevresel birçok risk faktörü rol oynamaktadır. Genetik olarak ailede atopi öyküsü çevresel olarak da iç ve dış ortam alerjen maruziyeti en önemli risk faktörleridir (3).

Ailede anne ve babadan birinde alerji olması durumunda çocuğun alerji geliştirme riski %30 iken, ebeveynlerin her ikisinde alerji olması durumunda oran %50'ye yükselmektedir. Hem annede hem de babada benzer alerjik semptomlar varsa çocukta o alerjik hastalığın gelişme riski %72'ye çıkmaktadır (29).

AR ile ilgili gen taraması çalışmalarında, AR'ın 30'dan fazla gen ile ilişkili olduğu saptanmıştır (27). Türkiye'deki genetik araştırmalarda ise lökotrien C4 (LTC4) sentaz, Fcγ reseptör IIa ile IIIa ve plazminojen aktivatör inhibitör 1 polimorfizmlerinin AR oluşumu için risk taşıyabileceği saptanmıştır (30-33).

Alerjik hastalıkların kalıtımı multifaktöriyel poligeniktir (34). Tek yumurta ikizlerinden birinde alerjik rinit varsa diğerinde de olma oranı %61 iken; çift yumurta ikizlerinde bu oran %25 bulunmuştur (35).

İki yaşından önce sık viral enfeksiyon geçirilmesinin 7 yaşından önce görülen AR riskini azalttığını bildiren çalışmalar mevcuttur (36).

Annenin gebelik boyunca düşük antioksidan alması, sigara içmesi, antibiyotik kullanımı, yoğun alerjen teması ve artmış maternal IgE düzeyleri, sezaryen doğum ve stresli gebeliğin artmış atopi riski ile birlikte olduğu bildirilmiştir. Polen mevsiminde doğmak da alerjik rinit riskini artıran bir diğer faktördür (37). AR riski kardeş sayısı arttıkça ve kendinden büyük kardeşlerle aynı oda paylaşıldıkça azalır. Beş yaşından önce kedi köpek gibi evcil hayvanlarla temas ve çiftlikte yetişmenin de AR gelişme riskini azalttığı bildirilmiştir (38).

Erkek cinsiyet AR gelişimi için risk faktörü kabul edilmektedir. Ergenlik öncesi dönemde alerjik rinit erkeklerde daha sık görülmekte buna karşın puberte sonrası ise kızlarda daha sık izlenmektedir. Neden olarak erkek steroid hormonlarının immünsüpresif etkilerine karşın, östrojenlerin proinflamatuvar etkilerinin olması gösterilmiştir (39).

Uzun süre emzirmenin AR gelişimine karşı koruduğu bildirilmiş, ek gıdalara başlama yaşının ise AR riskini etkilemediği gösterilmiştir (40). Beş yaşındaki çocukları kapsayan bir çalışmada, annenin gebelik sürecinde D vitamini kullanmasının çocuklarda AR riskini azalttığı gösterilmiştir (41).

İç ve dış ortamdaki hava kirliliği, alerjenler AR e neden olan çevresel faktörleri oluşturmaktadır. Başta sigara dumanı olmak üzere, evdeki nem, kullanılan yakıtlar ve biyolojik ajanlar (mantarlar, gram pozitif bakterilerin ürünleri, endotoksinler gibi) iç ortamdaki hava kirliliğini oluşturan faktörlerdir. Örneğin alerjiye yatkın bireylerde sigara dumanı; nazal sekresyonda alerjen spesifik IgE, histamin, interlökin (IL)-4, IL-5 ve IL-13 düzeyini arttırarak interferon gama (IFN- γ) seviyesini baskılar ve alerjik semptomların gelişmesine ortam hazırlar. Gebeliği boyunca sigara içen anne adaylarının çocuklarında, 9-11 yaşları arasında AR gelişme riskinin arttığı gözlenmiştir (42-47). Kentsel alanlarda özellikle trafiğin yoğun olduğu yerlerde arabalardan çıkan dizel egzoz partikülleri (DEP) eozinofil, sitokin, total ve spesifik IgE seviyelerinde ve antijen sunumunda artışa dolayısıyla alerjik ve inflamatuvar yanıtı neden olmaktadır. Ayrıca DEP'in alerjenle birlikte inhale edildiğinde, alerjik hastalıkların patogenezinde önemli rol oynayan T helper (Th) 2 lenfositlerden salınan sitokinlerdeki artışın daha belirgin olduğu saptanmıştır (48, 49). DEP dışında

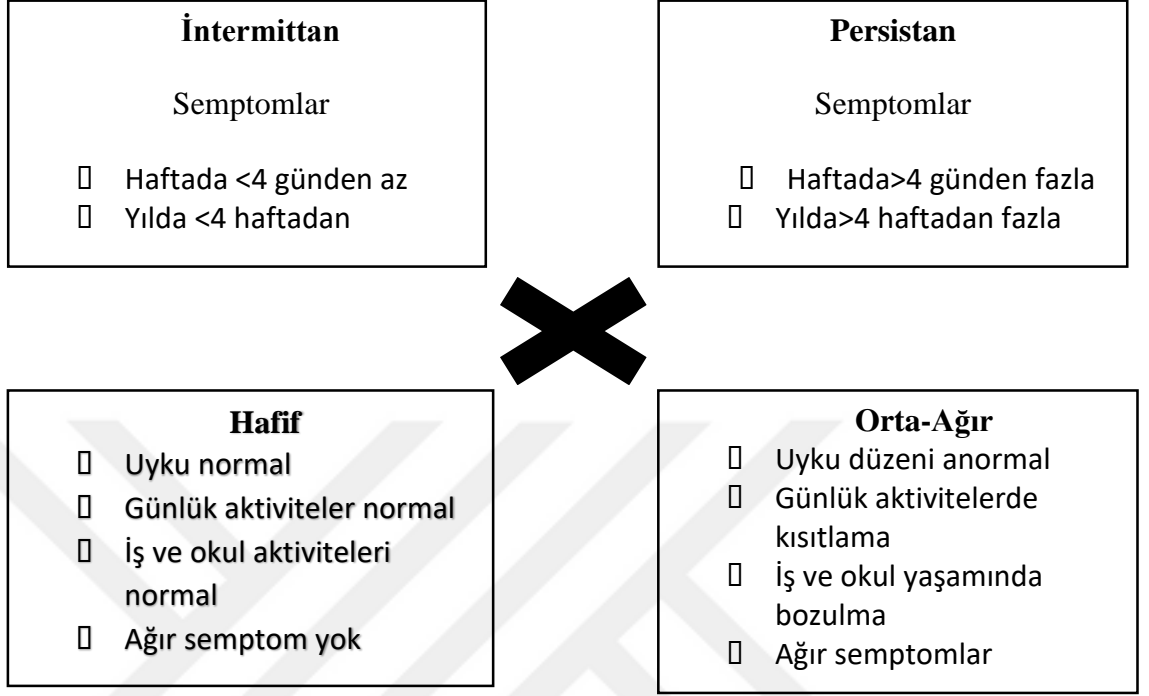
karbonmonoksit, kükürt dioksit ve azot dioksitin kronik maruziyeti de AR prevalansını artırmaktadır (50).

Çevresel faktörlerden AR oluşumunu en sık tetikleyen ajanlar aeroalerjenlerdir. Aeroalerjenler havada bulunur ve solunum yolu ile vücuda alınarak duyarlı kişilerde alerjik reaksiyonlara neden olabilirler (51). Alerjenlerden ev tozu akarları, evcil hayvan, hamam böceği alerjenleri ve mantarlar iç ortam alerjisi, polenler, mantarlar, buğday, çavdar, arpa gibi tahıllar ve hayvan alerjenleri ise dış ortam alerjenleri olarak tanımlanır.

Sonuç olarak ailede atopi öyküsünün olması, yüksek IgE ve eozinofil değerleri, küflü ve nemli ev ortamı, büyük kardeş sayısının azlığı, hava kirliliğinin fazla olduğu bölgede yaşamak, besin veya polen alerjen duyarlılığının varlığı, erkek cinsiyet, ilkbahar veya sonbahar da doğmuş olmak alerjik rinit gelişimi için birer risk faktörüdür (52). Bunlara ek olarak; tekrarlayan solunum yolu öyküsü, tonsillektomi veya adenoidektomi operasyonu, egzema, ürtiker, atopik dermatit veya hışıltının varlığı, siyah ırk, yaşamın ilk bir yılında parasetamol ya da antibiyotik kullanımı, ilk bir yılda evde hayvan beslenmesi, ailenin ekonomik düzeyinin düşük olması, ilk bir yıl formüle mamayla beslenmek, evde sigara içilmesi hepsi birer AR risk faktörü sayılmaktadır (42, 53-55).

2.2.3. Sınıflandırma

ARIA rehberlerine göre AR, semptomların süresine göre haftada 4 günden az ve yılda 4 haftadan kısa ise intermittan, haftada 4 günden fazla ve yılda 4 haftadan uzun devam etmiş ise persistan olarak ikiye ayrılmaktadır. Hastalığın şiddetine göre de hafif ve orta-ağır olarak ikiye ayrılır. Günlük aktivitelerde bozulma, okul performansında azalma, uykuda bozulma veya şiddetli semptomlardan en az birinin varlığı “orta- ağır”, bunların hepsinin normal olması ise “hafif” olarak tanımlanır. Sonuç olarak AR, semptomların süreleri ve ağırlık dereceleri göz önüne alındığında; hafif intermittan, orta-ağır intermittan, hafif persistan ve orta-ağır persistan olmak üzere 4 grupta sınıflandırıldı. (Şekil 2.2.3.) (3).



Şekil 2.2 Alerjik Rinitin Sınıflandırılması (3)

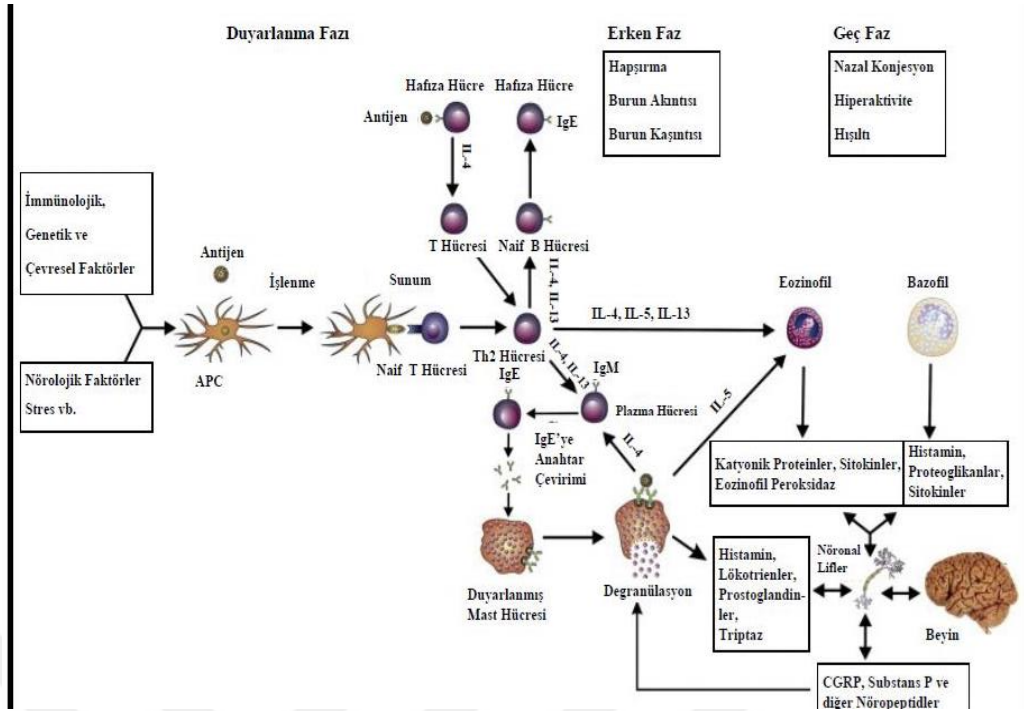
2.2.4. Alerjik Rinitte İmmünopatogenez

AR alerjenle ilk karşılaşma sonrası IgE üretiminin olduğu "duyarlılaşma fazı" ve tekrar eden antijen uyarımının sonucunda semptomların meydana geldiği "klinik hastalık fazı" diye adlandırılan iki fazdan oluşur. Klinik hastalık fazı ilk bir saatteki yanıt olan mast hücrelerinin görev aldığı "erken faz" ve 4-11 saat sonraki eozinofil, lenfosit, nötrofil gibi inflamasyon hücrelerinden salınan mediatörlerin rol oynadığı "geç faz" olmak üzere iki fazdan oluşur (56). Alerjik rinit, alerjen inhalasyonu sonrasında nazal mukozanın IgE ve non IgE aracılı inflamasyonu ile karakterizedir.

2.2.4.1. IgE aracılı inflamasyon

Alerjenler inhale edildikten sonra burun mukozasında depolanır. Antijen sunan hücreler (ASH) tarafından proteolize edilirler ve ASH yüzeyindeki *Majör Histokompatibilite Kompleksi-II* (MHC-II) molekülleri ile bağlanırlar ve bölgesel lenf nodlarında bulunan T hücre (Th0) reseptörlerine sunulurlar böylece antijen sunma işlemi tamamlanır (57). Antijen sunumunun gerçekleştiği ortamda IL-12, IL-18 ve

IFN- γ 'nın miktarı fazla ise Th0 hücreleri Th1 yönünde farklılaşır. IL-4 ve IL-13 fazla ise Th0 lenfositler Th2 yönünde farklılaşır. Th2 hücrelerinden salgılanan IL-4 ve IL-13 dolaşımdaki B lenfositlerinin plazma hücrelerine dönüşerek IgE sentezlemesini uyarır T hücre yüzeyinde bulunan CD40 molekülünün B hücre yüzeyinde bulunan CD40'a bağlanmasıyla plazma hücreleri antijene spesifik IgE sentezler. Spesifik IgE'ler mast hücre ve bazofillerin yüzeyindeki IgE reseptörlerine bağlanırlar ve sensitizasyon gerçekleşmiş olur. Duyarlanmış bireyde spesifik antijenle tekrar karşılaşılması durumunda erken evre hipersensitivite reaksiyonları başlar. Mast hücrelerinden önceden sentezlenip granüllerde depolanmış olan mediatörlerin salınımı ile birlikte yeni mediatör sentezi başlar. Histamin başta olmak üzere lökotrien C4 (LTC4) ve prostaglandin (PGD2), alerjik inflamasyonun ilk dakikalarında salınır ve 1-3 saat süren erken faz yanıtına neden olurlar. Histamin, LTC4, PGD2 ve diğer moleküller duyarlı sinir uçlarını uyarıp kaşıntıya, refleks yollarla hapsirik nöbetlerine, mukozal konjesyona, mukus salgısının artmasına, damar geçirgenliğini artırıp burun akıntısına sebep olur. Bu reaksiyonlar üç saate kadar uzayabilir (57, 58). Erken faz yanıtının ortaya çıkmasından 4-6 saat sonra geç faz yanıt aşamasında baskın olarak eozinofiller sonrasında bazofiller nötrofiller, lökotrienler, histamin, interlökin 6 (IL-6) ve interlökin 1 (IL-1), GM-CSF ve interlökin 8 (IL-8) rol oynar ve burun mukozasında kalınlaşma, burun tıkanıklığı ve tıkanıklığa bağlı hava akımına karşı artmış dirence neden olurlar (57-60). Eozinofil aktivasyonu ile matriks metalloproteinazları, eozinofil kaynaklı nörotoksin (EDN), eozinofilik peroksidaz (EPO), majör bazik protein (MBP), eozinofilik katyonik protein (ECP) ve sitokinler ortama salınır. Bu maddelerin hepsi burunda epitel hasarı yaparak nazal mukozada inflamasyona neden olurlar. Ayrıca ECP parasempatik nöronları, EDN, mukozal sinirleri etkileyerek nöronal disfonksiyona neden olur (61, 62).



Şekil 2.3: Alerjik Rinit İmmunopatogenezi (63).

2.2.4.2. IgE Aracılı olmayan inflamasyon

Nazal semptomlar nörojenik yol ile de oluşabilir. Simpatik sinirlerin blokajı ile vazodilatasyon ve nazal konjesyon, parasempatik sinirlerin aktivasyonu ile nazal glandüler aktivasyon ile burun akıntısı meydana gelir ve AR semptomları ortaya çıkar (64).

2.2.4.3. Priming effect

Özellikle polen mevsiminde tekrarlayan alerjen maruziyeti sonucunda mast hücrelerinin sayısı, yüzeydeki IgE reseptörleri ve IgE düzeyleri, dolayısıyla da histamin üretimi ve salgılamasında artış olması "priming" olarak adlandırılır. Tekrarlayan alerjen maruziyeti sırasında, priming sonrasında mast hücrelerinin degranülasyonu ve bunun sonucu olarak alerjik rinit semptomlarının ortaya çıkması için gerekli alerjen miktarı da azalır (65). İnhal edilen alerjen düzeyinin azalmasına rağmen hasta semptomlarının artmasının ve polen mevsiminden önce başlanan tedavinin etkin olmasının ve güçlü kokularla, sigara gibi alerjik olmayan nedenlerle oluşan nazal mukozanın aşırı duyarlılığının nedeni budur (66).

2.2.5. Tanı

AR teşhisi esas olarak detaylı bir anamnez ve ayrıntılı fizik muayene ile konur, deri testi, spesifik IgE ölçümleri gibi laboratuvar testleri ile tanı desteklenir (67). Ayrıntılı öykü alınması tanı konulmasında önemli bir basamaktır ve bazen tek başına tanı koydurabilir (68).

2.2.5.1 Öykü

Anamnez alınırken her yakınma ve semptom ayrıntılı sorgulanmalıdır. Semptomların hangi sıklıkta olduğu (devamlı veya aralıklı), yılın hangi döneminde belirgin olduğu (mevsimsel, yıl boyu veya bunların kombinasyonu), şiddeti, süresi, semptomları tetikleyen etkenler (alerjenler, iritanlar, besinler, egzersiz, ilaçlar ve hava değişimleri), tetikleyiciye maruziyetten sonra geçen süre (ani veya geç başlangıçlı), coğrafi, çevresel faktörlerle (ev, kreş, okul) ilişkisi, tedavide kullanılmış veya kullanılmakta olan ilaçlar, tedavi süresi, etkinliği, varsa tedavinin yan etkileri ve alerjik semptomların yaşam kalitesi üzerine etkileri ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir (68). Eşlik eden horlama, uyku bozuklukları, vokal sorunlar ve işitme sorunları da sorgulanmalıdır. AR şikayetleri mevsimsel olarak artıyorsa muhtemel etkenler polenler veya küf sporları, şikayetler evde artıyorsa ev tozu akarları, okulda artıyorsa sebep diğer çocukların kıyafetleriyle taşınan hayvan allerjenleriyle ilgili olabilir (69). Bazı hastalarda, özellikle de mevsimsel AR hastalarında, taze meyve sebze yedikten sonra boğazda kaşıntı, şişme şikayetleri ile seyreden oral alerji sendromu oluşabilir ve nadir de olsa ciddi seyredebilir. Bu nedenle öyküde beslenme alışkanlıkları da sorgulanmalıdır. Bazı antijenler meyveler, sebzeler ve polenlerde yaygın olarak bulunur ve aralarında çapraz reaksiyon oluşabilir. Pişirilerek yenen yemekler genellikle tolere edilir, çünkü çapraz reaksiyona giren allerjenlerden biri olan profilin ısıya karşı dayanıksızdır ve ısıya maruz kaldığında yıkılır (69). Etiyolojide bazı ilaçlar da rol oynadığından öyküde hastaların kullandığı veya kullanmakta olduğu ilaçlarda sorgulanmalıdır (69). Ailede atopi varlığı alerjik hastalık gelişme riskini arttırdığından dolayı detaylı aile öyküsü alınmalıdır. Ev içinde evcil hayvan olması, yatak, çarşaf ve nevresim takımlarından kaynaklanan akar ve mantarlarla karşılaşma, viral enfeksiyonlar ve ebeveynlerin sigara içmesi alerjik yakınmaları tetiklediğinden ayrıntılı çevresel öykü almakta önemlidir (70).

2.2.5.2 Fizik muayene

AR öyküsü ile gelen her hastada özellikle üst solunum yolu olmak üzere alerjiden etkilenebilecek tüm organ sistemlerinin fizik muayenesi yapılmalıdır. Burun incelemesinde burun mukozası ödemli, inflame, soluk, bazen mavimsi olabilir ve seröz burun akıntısı görülebilir. Vakaların %50'sinde nazal konka hipertrofisi görülür. Çocukların burun kaşınması ve tıkanıklığı nedeniyle avuç içi ile burun ucunu yukarı doğru kaldırmaları alerjik selam olarak isimlendirilir. Bu hareketin sık tekrarlanması nedeniyle burnun üzerinde horizontal çizgilenme oluşur. Bu çizgilenmeler AR in iki yıldan daha uzun süredir var olduğunu göstermektedir (67). Göz altlarında kronik venöz staz nedeniyle epidermiste hemosiderin toplanır ve göz altındaki deri rengi koyulaşır. Buna, alerjik parıltı (*allergic shiner*) denir. Venöz staza bağlı olarak *Müller* kasında oluşan hipoksi nedeniyle kasta oluşan spazmlar nedeniyle alt göz kapağı derisinde yatay kıvrımlar oluşur. Bu kıvrımlar *Dennie-Morgan* çizgileri olarak isimlendirilir (71). Kronik postnazal akıntının irritasyonu sonucu farenks posterior duvarında "kaldırım taşı görüntüsü" denilen hipertrofik lenfoid follikülleri görülebilir. Burundaki kronik konjesyon, konka ve adenoid hipertrofisi nedeniyle burun kökü genişler, malar kemikler düzleşir ve üst çene ön dişlerde çıkıklık oluşur. Tüm bu anatomik değişiklikler adenoid yüz görüntüsünü ortaya çıkartır. Alerjik konjonktivit eşlik ettiği zaman palpebral konjonktivada kaldırım taşı manzarası görülmektedir. Burun muayene bulgularının çoğu tanıyı desteklemesine karşın alerjik rinite özgü değildir (72).

Astım açısından solunum sistemi , dermatit açısından da deri dikkatle muayene edilmelidir (73). Tekrarlayan kanlı burun akıntısı, tek taraflı şikayetler, ağrı veya görme bozukluğu vb gibi ciddi semptomlar varsa dikkatli olunmalı ve ileri değerlendirme için kulak-burun-boğaz uzmanına yönlendirilmelidir (74).

Detaylı öykü ve fizik muayene ile genellikle alerjik rinit tanısı konulabilir. Fakat tanıyı kesinleştirmek veya ayırıcı tanı yapabilmek için laboratuvar testlerinin yapılması gerekmektedir. Bu testler aynı zamanda spesifik alerjene karşı tedavide de yol gösterici olabilir (28, 75).

2.2.5.3 Laboratuvar

AR de laboratuvar testleri tanıyı desteklemek için kullanılır tek başına kesin tanı koydurmaz. Tanıda kullanılan testler invitro ve invivo testler olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır.

a. İnvitro testler: İnvitro testler hemogramda eozinofil sayımı, total serum IgE, serum spesifik IgE, alerjenle indüklenen mediatör salınım testi, histamin salınım testi, flow sitometrik bazofil aktivasyon testi ve nazal eozinofil (nasal smear) testidir.

b.İnvivo testler: Deri prick testi ve provokasyon testlerinden oluşur.

İnvitro Testler

Periferik Kan Sayımı: Eozinofiller, alerjik hastalıklar dışında paraziter enfeksiyonlar, kolajen doku hastalıkları, tüberküloz, hematopoetik sistem maligniteleri, sarkoidoz, ilaç kullanımları gibi durumlarda da kanda artış gösterebilirler (76, 77). Bu nedenle atopi tanısını desteklerler fakat kesin tanı belirteci değildirler. Çocuklarda periferik kanda eozinofil sayı ve yüzdesi yaşa göre farklılık göstermesiyle beraber sayı olarak ortalama 400 hücre/mm³ ve yüzde olarak %5 'ten fazla olması anlamlı kabul edilir ve eozinofili olarak adlandırılır (76, 77).

Total Serum IgE Düzeyi: Normal bireylerde IgE seviyeleri doğumdan ergenliğe kadar artar sonrasında yavaş yavaş azalır ve 20-30 yaşından sonra bir platoya ulaşır. Yetişkinlerde, 100-150 KU/l'nin üzerindeki değerlerin normalin üzerinde olduğu düşünülmektedir (78). Total serum IgE düzeyleri AR'lı hastaların %35-50' sinde normal seyredebilir bu nedenle alerjik hastalıkların tanısında güvenilir bir belirteç değildir. Ancak kandaki değerinin yüksek olması atopi tanısını destekler.

Antijen Spesifik IgE: Spesifik IgE, alerjen ile temas öyküsü olan bireyde duyarlılık gelişip gelişmediğini gösteren, alerjeni saptayabilme olanağı sağlayan serolojik bir testtir. Serum spesifik IgE ölçümünün avantajları önceden şüpheli alerjen ile anafilaksi öyküsü, şiddetli dermografizm, aktif cilt patolojileri, ilaç kesilmesinin hastalığın tedavisini aksatabileceği durumlar , küçük çocuklar, mental veya fiziksel bozukluklara bağlı hasta uyumsuzluğu gibi deri prick testi için kontrendikasyon oluşturan durumlarda yapılabilmesidir (79).

Nazal Spesifik IgE: Rutin kullanılmayan bir testtir. Bazı hastalarda serum spesifik IgE ve cilt testi yanıtları negatif iken, burunda lokal IgE yanıtı saptanabilir (80).

Periferik Kan Aktivasyon Belirteçleri: Alerjik hastalarda kandaki bazofiller spesifik alerjenlerle uyarıldığı zaman degranüle olarak histamin ve sisteinil lökotrienler gibi mediyatörler salgılayabilirler. Ancak bu mediyatörlerin ölçümü pratik

olmamaları ve sensitiviteilerinin zayıf olması nedeniyle rutin olarak kullanılmamaktadır (81).

Nazal provakasyon testleri: Burun içine verilen nonspesifik ya da spesifik bir alerjene karşı burunda tıkanıklık, kaşıntı, ödem, hava akım hızında yavaşlama, hapşırma şeklindeki oluşan yanıtların kaydedilmesi metoduna dayanır (82). Hem spesifik hem de nonspesifik reaktiviteyi ölçmek için kullanılır (28).

Nazal smear (sitolojik inceleme): Solunum yolu alerjisi olan hastaların nazal sekresyonlarında ya da balgamında eozinofil sayısı artmıştır. Nazal sitolojik incelemede eozinofil sayısının %10'un üzerinde olması alerjik rinit tanısı için anlamlı kabul edilmektedir. Nötrofil sayısı yüksekliği ise infeksiyöz rinit lehine yorumlanır (83).

In Vivo Testler

Alerji Deri Testleri: Alerjik rinitli hastalarda alerjene spesifik IgE'nin saptanmasında deri testleri önemli rol oynamaktadır.

Deri Prick Testi: Deri testleri içinde en sık kullanılanıdır. AR gibi IgE aracılı alerjik patolojilerin tanısında *The European Academy of Allergology and Clinical Immunology* (EAACI) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından önerilen testtir (84). Deri prick testi 100 yıldan fazla bir süredir kullanılmaktadır (70). Blackley, 1873'te kendi cildinin çeyrek inçlik bir kısmını süngerle aşındırmış ve aşınmış bölgeye çimen poleni taneleri uygulamış sonrasında o bölgede şişme ve kızarıklık olduğunu tespit etmiştir (85). Deri prick testinin standart bir test olarak kullanımı ise 1920 de Lewis ve Grant tarafından gerçekleştirilmiştir (86). Günümüzde altın standart test olarak kabul edilmektedir. Deri prick testi, tek bir uygulamada birden çok allerjenin değerlendirilmesine olanak tanır. Deriye verilen alerjen derideki mast hücrelerinin yüzeyindeki antijen spesifik IgE moleküllerine bağlanarak alerjik semptomları tetikleyen histamin ve diğer mediyatörlerin salınımını tetikler. Her bireyin deri duyarlılığı farklıdır bu farkı ortadan kaldırmak amacıyla testte pozitif (histamin fosfat) ve negatif (salin/%50 gliserinli HSA-salin) kontrol olması gerekmektedir. Deri üzerine alerjen solüsyon damlatılır ve lanset ile alerjen maddenin epidermisin stratum korneumun tabakasına nüfuz etmesi sağlanır. Epidermisin söz konusu allerjene maruz kalması sonucunda kişide o alerjene karşı duyarlılık mevcutsa 15-20 dakika içerisinde cilt yüzeyinde eritem ile endurasyon oluşur ve erken tip (Tip I) aşırı duyarlılık

reaksiyonu meydana gelir (87, 88). Endürasyon çapının 3 mm ve üzerinde olması pozitif reaksiyon olarak kabul edilir. İnhalen alerjenler için deri testi duyarlılığı %80-97, özgüllüğü %70-95'tir. Deri prick testi intradermal teste göre daha çabuk sonuç verir ve anafilaksi riski daha azdır (87). Genelde testte kullanılması önerilen bazı alerjenler aşağıdaki gibidir (Tablo 2.2) (89).

İntradermal Test: Deri prick testi ile aynı ilkelere sahiptir. 0,01-0,05 ml alerjen solüsyonu, bir tüberkülin enjektörü yardımı ile dermis içine enjekte edilir. Başlangıç dozu, deri prick testine göre 100-1000 kat daha düşük tutulur. Deri prick testindeki gibi 15-20 dk sonra değerlendirme yapılır. İntradermal test prick testine göre daha güvenilirdir fakat hayatı tehdit edebilecek sistemik reaksiyon riski prick testinden daha fazladır (89).

Tablo 2.2: Deri testinde sık kullanılan alerjenler (89).

Alerjenler	
Ev Tozu Akarları	Dermatophagoides pteronyssinus Dermatophagoides farinae
Mantarlar	Alternaria alternata, Cladosporium album
Polenler	Çayır, ağaç, yabani ot, hububat
Hayvan Epitelleri	Kedi, köpek, hamam böceği

Prick to Prick Test: Taze besinler kullanılarak yapılan bir diğer cilt testi çeşididir. Sonucu prick testindeki gibi değerlendirilmektedir (89).

Tablo 2.3: Deri Testlerinde Yalancı Pozitif ve Negatif Sonuç Nedenleri (70).

Deri Testlerinin Yorumlanmasındaki Sorunlar	
Yalancı Pozitif Sonuçlar	Yalancı Negatif Sonuçlar
<ul style="list-style-type: none">□ Dermografizm□ Alerjen ekstresinin fazla uygulanması□ Uygulama bölgelerinin yakın olması□ İrritan reaksiyonlar	<ul style="list-style-type: none">□ Yaşlı ve infant hastalar□ Bozulmuş alerjen ekstresi□ Yanlış teknik□ Testi bozabilecek ilaç kullanımı (antihistaminikler)

2.2.5.4. Radyolojik tetkikler

AR komplikasyonlarının değerlendirilmesinde radyolojik tetkiklere başvurmak gerekebilir. Sinüzit şüphesi var ise sinüs grafisi çekilebilir. Tanı ve ayırıcı tanı açısından gerekli durumlarda bilgisayar tomografisi ve manyetik rezonans görüntüleme yapılabilir (90).

2.2.6 Ayırıcı Tanı

Non alerjik rinitler AR in ayırıcı tanısında önemli rol oynamaktadır. Çocukluk çağında alerjik rinit ayırıcı tanısında ön planda enfeksiyöz rinitler yer aldığından non alerjik rinitleri enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz olarak ayırmak uygun olacaktır. Enfeksiyöz rinitler akut ve kronik rinosinüzit olarak ikiye ayrılmaktadır. Enfeksiyöz rinitler genellikle akut başlangıçlıdır ve viraldir ve semptomlar 10 günden daha az sürerken, bakteriyel enfeksiyöz rinitte semptomlar 12 haftadan az olmak şartıyla 10 günden sonra persistan devamlılık gösterir. Kronik rinosinüzitte ise semptomlar 12 haftadan uzun sürmektedir (3). Non enfeksiyöz rinit nedenleri ise; vazomotor rinit, hormonal rinit, mesleki rinit, gıda ve alkol ilişkili rinit, ilaca bağlı rinit, atrofik rinit ve eozinofili sendromlu nonalerjik rinittir (NARES). Riniti taklit eden durumlar ise burun polipleri, anatomik anomaliler, beyin omurilik sıvısı rinoresi ve siliyer disfonksiyondur (68).

2.2.7 Alerjik Rinitin Yönetimi ve Tedavisi

Alerjik rinit tedavi yaklaşımında hasta ve ailesinin eğitimi, alerjiden kaçınma, çevre kontrolü, farmakolojik tedavi ve immünoterapi yer alır.

2.2.7.1. Alerjiden kaçınma

AR tedavisinde en önemli basamaklardan biri alerjiden kaçınmadır (3). Polen salınımının yoğun olduğu ya da kişinin semptomlarının şiddetli seyrettiği mevsimlerde dış ortamlarda az vakit geçirmek, evleri polen düzeylerinin daha düşük olduğu akşam saatlerinde havalandırmak ve her akşam duş almak alerjiden korunmak için alınacak önlemler arasındadır (28). Nemin düşük olduğu ortamlarda ev tozu akarları kuruyup öldükleri, küf mantarları da azaldıkları için iç ortam nem seviyesi %50 nin altında tutulmalıdır. Yatak-yorgan kılıfları ve HEPA (High Efficiency Particulate Arresting) filtreleri kullanılmalı, yatak örtüleri, çarşaf 60 derecede yıkanmalıdır (91). Hayvan tüyü alerjisi olanlar hayvanlardan uzak durmalıdır (92). Hava kirliliği, sigara dumanına maruz kalma AR semptomlarını tetikleyebileceğinden bu irritanlardan da uzak durulmalıdır (93).

2.2.7.2 Farmakolojik Tedavi

- a) **Antihistaminikler** Histamin, farklı bir dizi nörondaki H1 reseptörlerini aktive ederek burunda ve boğazda kaşıntı hissi oluşturarak hapşırma ve burnu kaşıma ile alerjik selam olarak adlandırdığımız duruma yol açar. H1 antihistaminikler, H1 reseptörünü stabilize ederek antialerjik özellik gösterirler (64). Birinci nesil H1 antihistaminikler (difenhidramin, hidroksizin klorfeniramin gibi) alerjik rinit ile ilişkili rinore, hapşırma ve kaşıntının kontrolünde etkilidir. Fakat bu ajanlar santral sinir sistemi (SSS) depresyonu, sedasyon, ev, iş ve okul performansında bozulma ve kardiyotoksikite gibi istenmeyen yan etkilere yol açabilmektedirler (64). İkinci nesil antihistaminikler, H1 reseptöre seçicidir, birinci nesil antihistaminiklere göre daha az sedasyon yaparlar, etkileri daha hızlı başlar, daha uzun sürer ve daha az yan etki geliştirirler. Setirizin, desloratadin ve feksofenadin yeni nesil antihistaminiklerdir (70). Antihistaminiklerin burun tıkanıklığı üzerine olan etkileri glukokortikosteroidler veya nazal dekonjestanlar kadar güçlü değildir (93).
- b) **Dekonjestanlar:** Alfa semptomimetik etkili dekonjestanlar vasküler düz kasların alfa reseptörlerine etki ederek vazokonstriksiyon yaparlar ve nazal

konjesyonu azaltırlar. Burun akıntısı, kaşıntı, hapşırık üzerine etkileri azdır. Intranazal formların ise on günden uzun süren kullanımı sonrası 'rinitis medikamentoza' olarak adlandırılan nazal mukozada rebound ödem ve kimyasal rinit tablosu geliştirme riski olduğundan 5 günden daha az kullanılması önerilmektedir (73).

c) Kortikosteroidler: AR tedavisinde hem erken hem de geç dönemdeki tüm nazal semptomlar üzerinde etkili en potent ilaçlardır. İnterlökin 4 (IL-4), interlökin-5 (IL-5) ve interlökin-13 (IL-13) gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını engelleyerek eozinofiliyi ve IgE oluşumunu azaltırlar. Terapötik düzeye 7 saat içerisinde, maksimum etkinliğe 2. haftada ulaşırlar. Steroidlerin kullanımları ile 1 hafta içerisinde eozinofil ve bazofil sayıları düşer. Kortikosteroidler hem nazal hem de sistemik formda kullanılabilirler. Nazal kortikosteroidler alerjik rinit tedavisinde tek başına kullanılabilen en etkin ilaçlardır. Intranazal kortikosteroid preparatları arasında; beclomethasone, mometasone furoate, budesonide, fluticasone propionate, mometasone furoate sayılabilir. Sistemik steroidler ise alerjik rinit tedavisinde birinci basamak tedavi seçeneği değildirler. Diğer tedavilerin yetersiz kaldığı şiddetli semptomlarla seyreden olgularda tercih edilirler (28, 68).

d) Lökotrien Reseptör Antagonistleri (LTRA): Lökotrienler, eozinofiller, mast hücreleri ve makrofajlar tarafından üretilen ve salınan lipid yapıda maddelerdir, nazal mukozanın vasküler düz kasları üzerinde vazodilatatör etki ederek vasküler geçirgenliği artırır ve eozinofil migrasyonu üzerinde uyarıcı etkileri vardır. LTRA'lar lökotrien sentezinin inhibe ederek inflamasyon ve mukozal ödemin azalmasına neden olurlar. Lökotrien reseptör antagonisti (LTRA) olarak, pranlukast ve montelukast mevcuttur. Uzun süreli uygulama ile etkileri artar. Lökotrien reseptör antagonistlerinin etkileri, intranazal kortikosteroidlerden daha düşüktür. Yan etki olarak lökopeni, trombositopeni, karaciğer rahatsızlıkları, kızarıklık, diyare, karın ağrısı yapabilirler (94).

e) Kromolinler: Kromolin sodyum, mast hücrelerin, eozinofillerin, epitelyal ve endotelyal hücrelerin, fibroblastların ve duyuşal nöronların klor kanal yollarını inhibe ederek, alerjik cevabı azaltan mast hücre stabilizatörleridir (28, 95).

- f) **Antikolinergikler:** Nazal spray olarak kullanılan antikolinergik etkili ipratropium bromid rinoreyi azaltır fakat diğer semptomlar üzerine etkisi yoktur (96).
- g) **Omalizumab:** Rekombinan monoklonal anti IgE antikorudur. IgE'nin mast hücre ve bazofillerle etkileşimini önleyerek etki gösterir. Pahalı olması ve anafilaksi riski nedeni ile kullanımı sınırlıdır. İmmünoterapi ile birlikte kullanımında, omalizumabın spesifik immünoterapi etkinliğini arttırdığı ve yan etkileri azalttığı gözlenmiştir (97).
- h) **İmmünoterapi** Alerjen spesifik immünoterapi hastalığın doğal seyrini etkileyen, alerjik rinitin astıma ilerleyişini durdurabilen tek tedavi şekli olarak kabul edilmektedir. Hastanın alerjen eliminasyonu ve ilaç tedavisi ile semptomlar kontrol altına alınamıyorsa ya da istenmeyen yan etkiler mevcutsa, en az iki mevsim ya da altı ay süren rinit hikayesi varsa hasta immünoterapiye uyum gösterebilecek ise immünoterapi tedavisi tercih edilebilir. İmmünoterapinin rölatif kontraendikasyonları ise; ciddi immün hastalıklar, ağır astım, epinefrin yapılması riskli durumlar, ağır psikososyal hastalıklar, uyumun sağlanamadığı hastalardır. Çoklu alerjen duyarlılığı olan hastalar spesifik immünoterapiden yarar görmezler. İmmünoterapinin etkileri yıllarca devam edebilir ve yeni allerjen duyarlılıklarının veya astımın gelişimini önleyebilir. Sadece alerjik rinit kontrolü değil aynı zamanda alerjik konjonktivit ve allerjene bağlı astım tedavisinde de etkilidir (28, 98).

Günümüzde alerjen spesifik immünoterapi; subkütan immünoterapi (SCİT) ve sublingual immünoterapi (SLİT) olmak üzere iki şekilde uygulanmaktadır (28). Subkütan immünoterapi ile allerjene spesifik IgE yanıtı baskılanırken, immünglobulin G4 (IgG4) antikor yapımı uyarılır. Sublingual immünoterapide ise spesifik IgE düzeyi azalırken, spesifik immünglobulin A (IgA) düzeyleri artmaktadır. Her iki tedavide de alerjen spesifik Th2 yanıtı, T helper1 (Th1) ve/veya T reglatuar (Treg) hücre yanıtına dönüşmektedir (99). İmmünoterapi hastane şartlarında doktor gözetiminde yapılmalı ve terapi sonrası hastalar mutlaka minimum 30 dakika gözetim altında tutulmalıdır (100, 101). SCİT, 6-8 ay boyunca haftalık doz artımları ile periyodik olarak verilir ve sonrasında 3-5 yıl boyunca her 3-4 haftada bir maksimum tolere edilen dozun idame enjeksiyonları yapılır (73).

Sublingual immünoterapi (SLİT), SCİT ye göre daha düşük maliyetlidir, kolay uygulanabilir ve yan etkileri daha azdır. Ancak yapılan çalışmalarda çocuklarda SLİT in yetişkinlere göre daha az etkili olduğu saptanmıştır (64).

- i) **Led Fototerapi:** İntranasal fototerapi, ultraviyole ışığın ve görünür ışığın bir kombinasyonudur ve inflamatuvar hücrelerin sayısını ve mediatörlerin seviyesini düşürdüğü için alerjik rinit tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (102, 103).
- j) **Cerrahi:** AR'de semptomlar nazal septum defektleri, hipertrofik rinit ve burun polipleri gibi nazal deformatelerden kaynaklanıyorsa cerrahi tedaviye başvurulabilir (94).

2.2.8. Alerjik Rinitte T Hücrelerinin Rolü

T lenfositler salgıladıkları çeşitli sitokinler aracılığı ile reaksiyon bölgesine eozinofil göçüne ve mast hücrelerinden mediatörlerin degranülasyonuna yol açarak inflamatuvar ve alerjik hastalıkların patogenezinde önemli rol oynarlar (104).

AR te semptomların ve inflamasyonun aktif olduğu dönemlerde nazal mukozada T helper 2 (Th2) tipi sitokinlerin baskın olduğu bilinmektedir. T helper hücreler, transkripsiyon faktörleri ve ürettikleri sitokinlere göre T helper 1 (Th1), Th2, T regulatuvar (T_{reg}) hücreler olmak üzere alt sınıflara ayrılmaktadır. Bu hücrelerden Th1, hücrel savunma için gerekli olan interlökin (IL-2), interferon γ (IFN- γ) ve tümör nekrozis faktör β (TNF β) adlı sitokinlerin üretimini uyarmakta ve transkripsiyon faktörü olarak T bet' i kullanmaktadır. Th2 hücreler ise alerjik enflamasyona neden olan interlökin 4 (IL-4), interlökin 5 (IL-5), interlökin 6 (IL-6), interlökin 10 (IL-10) gibi sitokinlerin üretimini yaparken GATA-3 transkripsiyon faktörünü kullanmaktadır. T_{reg} hücreler ise immünosupresif etkili IL-10 ve transforming growth faktör β (TGF- β) adlı sitokinlerin üretimini yaparken FoxP3 transkripsiyon faktörünü kullanmaktadır. T_{reg} hücrelerin IL-10 ve TGF- β gibi immünosupresör sitokinlerin sekrete edilmesine aracılık ederek dolayısıyla anti-inflamatuvar etki yaratarak otoimmün ve inflamatuvar hastalıklarda remisyona hatta kütatif etki yaratabildikleri gösterilmiştir. AR te alerjik hastalıkların çoğunda olduğu gibi Th2 lenfositler Th1 ve regülatuar T lenfositlerden daha baskındırlar. Alerjik hasta gruplarında incelenen nazal lavaj ve nazal biyopsilerde Th1 ve T reg lenfositlere ait

transkripsiyon faktörlerinden olan T bet ve FOXP3'ün GATA3'e oranının azalmış olduğu ve Th2 lenfositlerin dominant olduğu bildirilmiştir (105).

Bir çok immunolojik olaydan sorumlu tutulan Th2 lenfositlerden salınan IL-4 ve IL-13 aşırı miktarda IgE yapımında, IL-5 ve IL-9 eozinofil kemotaksisi ve maturasyonunda, IL-3 ve IL-9 mast hücre gelişiminde, IL-9 ve IL-13 bronş hiperreaktivitesinde, IL-4, IL-9 ve IL-13 ise aşırı mukus yapımında rol oynamaktadır (106).

Invitro ortamda T lenfositler alerjenlerle karşılaştığında Th1 hücre özelliği taşıyarak IFN- γ sentez ederler. Bunun aksine atopik kişiler alerjenle karşılaştınca aşırı miktarda spesifik IgE üretilir ve Th2 lenfosit kaynaklı sitokinler ortama salınır. Bu yanıtın farklılaşmasında genetik ve çevresel faktörler, antijen sunan dendritik hücreler, sunulan antijenin özelliği, mikroortamın sitokin profili önemli rol oynar. Duyarlı bireylerde ortamda IL-4 varlığında CD4⁺ yardımcı T hücreler anormal Th2 aracılı alerjik immun yanıtı tetiklerken, IL-12 varlığında bu farklılaşma Th1 yönünde olur. Th1 ve Th2 hücrelerinin diferansiyasyonunda transkripsiyon faktörleri önemli roller üstlenir. GATA3 ve STAT-6 Th2 lenfosit gelişimi ve IL-5 sentezini kontrol ederken, T-bet ise Th1 lenfosit gelişimi, IL-12 ve IFN- γ yapımını kontrol eder. CD4⁺ lenfositlerden Foxp3 transkripsiyon faktörünün kontrolünde farklılaşan efektör immun yanıtı kontrol eden ve baskılayan regülatuar T hücreleri (Treg) farklılaşır. Treg hücreler, IL-10 ve TGF- β gibi immünsupresör sitokinlerin sekrete edilmesine aracılık ederek anti inflamatuvar etki yaratırlar ve alerjik hastalıkları olumlu yönde tersine çevirebilirler. Treg hücrelerin bu etkileri çevreden gelen farklı immünolojik uyarılarla devamlılığını sürdürür. Mikroorganizmalarla, endotoksinlerle ve parazitlerle sürekli karşılaşma Treg hücreleri aktif bir konumda tutarak Th1 ve Th2 lenfosit fonksiyonlarının arasındaki dengenin korunması sağlamaktadır. İç ya da dış antijenlere/alerjenlere karşı oluşan immün tolerans Treg' in de içinde bulunduğu birkaç mekanizma tarafından gerçekleştirilmektedir. Treg hücreleri bu toleransı non regülatuar efektör T hücrelerinin aktivasyonunu engelleyerek gerçekleştirir. Treg hücreleri merkezi olarak timusta gelişen vücudun kendi antijenlerine özel T hücreleri (CD25⁺ Treg hücreleri) ile periferde ekzojen antijen/alerjenlere maruziyet sonrası gelişen T hücreleri (adaptif Treg hücreleri) olmak üzere 2 alt gruba ayrılır. Alerjene

spesifik adaptif T_{reg} hücrelerinin alerjenlere karşı gelişen immün yanıtlarda ve alerjik hastalıkların önlenmesinde önemli bir rol oynadıkları düşünülmektedir. Sonuç olarak T_{reg} hücrelerindeki eksiklik Th2 hücrelerin kontrolsüz gelişimine yani alerjik enflamasyonun ortaya çıkmasına neden olur. Başarılı bir immünoterapi ile T_{reg} hücrelerin sayısının arttığı ve sentezledikleri IL- 10 ve TGF- β gibi baskılayıcı sitokinler ile alerjik enflamasyonun kontrol altına alındığı ve bu sayede uzun dönemde antijene özgü bir tolerans geliştiği gösterilmiştir (107).

Yapılan son çalışmalar daha önceleri Th1 hücre alt grubu olarak düşünülen ancak daha sonra yeni bir T hücre alt grubu olduğu bildirilen Th17 hücrelerden salınan IL-17 sitokininin nötrofilik enflamasyonda önemli rolü olduğunu göstermiştir. Hayvan modelleri ile yapılan çalışmalarda Th17 hücrelerinin nötrofilik enflamasyona ve aynı zamanda Th2 hücrelerle birlikte hava yolu aşırı duyarlılığına neden olduğu gösterilmiştir (108).

2.2.9. Alerjik Rinitle Sitokinlerin Rolü

Sitokin/cytokine terimi, Cyt/o (Hücre) ve Kin/e (hareket) kelimelerinden türemiştir. Sitokinler immün/inflamatuar yanıtta rol oynayan hücrelerin etkinliklerinin artırılması için uyarılmış lenfositler, monositler, makrofajlar ile diğer bazı somatik hücreler tarafından sentezlenen düşük molekül ağırlığına sahip peptid veya glikoprotein yapısındaki maddelerdir. Hem hücresel hem humoral bağışıklıkta rol oynarlar. Sitokinler polipeptid hormonlarda olduğu gibi hedef hücre üzerindeki özel reseptörlerine bağlanarak etkilerini gösterirler. Sitokinler hücre büyümesini, çoğalmasını ve farklılaşmasını sağlarlar. İnflamasyonda rol alan hücreleri aktive ederek enfeksiyon bölgesine çekerler, yara iyileşmesine katkıda bulunurlar, kemik iliğinde hematopoietik düzenlemeye katılırlar, embriyogenez ve sinir sisteminin gelişiminde önemli rol oynarlar. Bazı hipofiz hormonlarının sentez ve salınımına etki ederler. Ayrıca antiviral etkinliklerinin olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Düşük konsantrasyonlarda ateş, myalji, baş ağrısı akut faz cevabı gibi genel enfeksiyon bulgularına, yüksek konsantrasyonlarda ise şok ve ölüme sebep olurlar. Lenfositler tarafından sentezlenen sitokinlere lenfokin, monosit ve makrofajlar tarafından sentezlenenlere monokin, lökositlere etki edenlere de interlökin (IL) adı verilir. Kemokin terimi ise enflamasyon, enfeksiyon, doku hasarı, alerji gibi durumlarda lenfositlerin etki edecekleri yere toplanmasına aracılık eden ve proinflamatuar etki

gösteren sitokinler için kullanılır. IL'ler bakteriler, virusler, mantarlar, protozoa ve helmintler gibi patojenik mikroorganizmalara karşı konakçı vücudun savunması için bağışıklık hücrelerinin farklılaşması, büyümesi, ilerlemesi ve üretilmesi süreçlerine katkıda bulunurlar. Ayrıca interlökinler anti enflamatuar ve proinflamatuar aktiviteler, alerjik reaktiviteler, farklı tipteki immün düzenlemelerin indüksiyonunu yönetirler (109, 110). Sitokinlerin önemli bir özelliğide mikrobiyal mikroflorayı diğer patojenlerden ayırt edebilmeleridir. Farklı özelliklere sahip 40 tan fazla interlökin tipi vardır (111). Bizim çalışmamızda ele aldığımız otoimmün ve inflammatuar hastalıklarda önemli rol oynayan IL-35, IL-12 ailesinin en yeni tanımlanan sitokinidir.

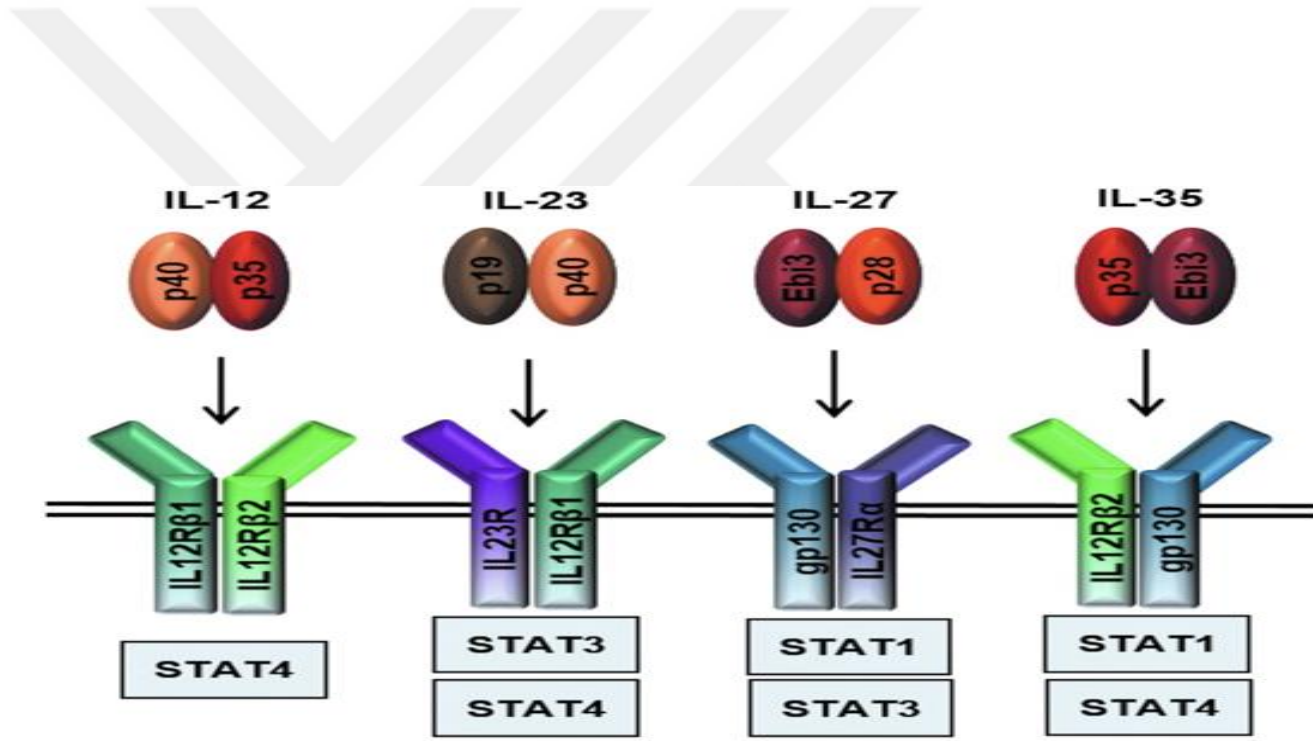
2.3. İnterlökin 12 ve İnterlökin 35

2.3.1. İnterlökin 12 Ailesi

IL-12 sitokin ailesi, tip I sitokinlerin IL-6 süper ailesine aittir. Bu sitokin ailesi biyoaktif sitokin dizisi içinde tek heterodimerik sitokinleri içermesi nedeniyle benzersizdir (112). IL-12 sitokin ailesi, birçok T hücresi popülasyonunun gelişimini kontrol ederek immün yanıtın düzenlenmesinde ve çeşitli hastalıkların patogenezinde önemli rol oynar. IL-12 sitokin ailesi üyeleri, IL-12, IL-23, IL-27 ve IL-35' ten oluşur. Bu sitokinler enfeksiyon hastalıklara, otoimmün hastalıklara ve kanserlere karşı bağışıklık yanıtının düzenlenmesinde kilit rol üstlenirler. IL-27, IL-23 ve IL-12 aktif antijen sunan hücrelerden (APC'ler) salgılanırken IL-35 ise timus kaynaklı Treg'ler (doğal Treg (nTreg) hücreleri) ve periferik indüklenmiş Treg (iTreg) hücreleri ve daha az oranda düzenleyici B (Breg) hücreleri tarafından ortama salınır. IL-12 ailesinin bu dörtlü grubu, olgunlaşmamış CD4 + T hücrelerini, bellek T hücrelerine ve T yardımcı (Th) hücrelerine dönüştürür (113, 114). Yapısal olarak, IL-12, sırasıyla 35 kDa ve 40 kDa ağırlığındaki iki alfa (IL-12p35) ve beta (IL-12p40) alt biriminden oluşur. Otoimmün ve inflammatuar hastalıklarda IL-12 ailesinden IL-12 ve IL-23 proinflamatuar etkileriyle negatif, ailenin diğer üyeleri olan IL-27 ve IL-35 ise antiinflamatuar ve baskılayıcı etkileriyle pozitif düzenleyici olarak rol üstlenirler (115).

IL-12 ailesinin sitokinleri IL-12Rb1, IL-12Rb2, IL-23R, IL-27R veya WSX-1 ve gp130 reseptör zincirinin benzersiz eşleşmeleri aracılığı ile sinyal verir. IL-12; IL-

IL-12Rb1 ve IL-12Rb2 aracılığıyla, IL-23; IL-23R ve IL-12Rb1 aracılığıyla sinyal verirken, IL-27; gp130 ve WSX-1'i kullanır. IL-35 ise IL-12Rb2 ve gp130 aracılığıyla sinyal verir, ancak IL-12Rb2-IL-12Rb2 ve gp130-gp130 homodimerleri aracılığıyla da sinyal verebilmektedir (116). Bu reseptör zincirleri aracılığıyla sinyal iletimi, JAK-STAT yolu aracılığıyla gerçekleştirilir. IL-12 aile üyeleri için STAT fosforilasyonuna aracılık eden anahtar Janus kinazlar, JAK2 ve JAK1 veya TYK2'dir. STAT kullanımı reseptör zincirleri arasında farklılık gösterir, öyle ki IL-12 pSTAT4, IL-23 pSTAT3 ve pSTAT4 aracılığı ile ve IL-27 pSTAT1 ve pSTAT3 aracılığıyla sinyal verir. IL-35 sinyallemesine ise Gp130 ve IL-12Rb2 homodimerleri aracılığıyla pSTAT1 ve pSTAT4 aracılık eder (116).



Şekil 2.4: IL-12 Ailesi Sitokinleri, reseptörleri ve sinyal yolları

Daha öncede belirttiğimiz gibi AR patolojisinde tip 1 ani aşırı duyarlılık reaksiyonu rol oynamaktadır. Sensitizasyon süresi boyunca, alerjen, T yardımcı hücre (Th) 2 fenotipine farklılaşmayı indükleyen CD4+T lenfositlerine sunulur. Th2 lenfositleri, B hücrelerinin farklılaşmasını teşvik eder ve immüoglobülin (Ig) sentezini indükler ve Ig izotip değişimini düzenleyen sitokinler salgılar. Bu durum hem lokal hem de sistemik olarak artan spesifik IgE seviyeleri ile sonuçlanır. Alerjik

reaksiyonun erken evresinde, spesifik IgE ile kaplanmış mast hücreleri, alerjeni tanı ve histamin ve triptaz gibi çeşitli medyatörleri serbest bırakır. Aksine, geç fazda, eozinofil kemotaktik protein (eotaksin) gibi kemokinler salgılanır ve makroofaj enflamatuvar protein-1 α (MIP -1 α), eozinofillerin ve diğer inflamatuvar hücrelerin toplanmasına neden olur. Aktive edilmiş eozinofiller, diğerlerinin yanı sıra eozinofil katyonik protein (ECP) ve major bazik protein (MBP) içeren granülleri serbest bırakır. Ek olarak, eozinofiller interlökin (IL) -5, granülosit-makroofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) gibi sitokinleri sentezler ve salgılar. AR te alerjen maruziyeti ile erken faz cevabı akut semptomlara yol açarken, geç faz reaksiyonu devam eden inflamasyondan sorumlu tutulur (117). AR patogenezinin Th2 ve Treg hücrelerinin arasındaki dengenin bozulması sonucu geliştiği bilinmektedir (118). AR deki belirsizliğini hala korumakla beraber Th 17 tarafından üretilen IL-17, çeşitli hücreleri etkileyen proinflamatuvar özelliklere sahip bir sitokindir ve son zamanlarda yapılan çalışmalarda Th17 hücrelerden salınan IL-17'nin astım, egzema ve alerjik rinit gibi hastalıklardaki kronik enflamasyona katkıda bulunarak alerjik yanıtı artırdığı gözlenmiştir (117). Th2 hücrelerden salınan IL-3, IL-5 ve GM-CSF (Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor) gibi sitokinler alerjik efektör hücrelerin yaşam sürelerini uzatarak enflamasyonun gelişimine katkıda bulunurlar.

Sonuç olarak AR da mast hücreleri, eozinofiller, lenfositlerin yanısıra T hücre alt gruplarının ve sitokinlerin önemli rol oynaması yeni mediatörlerin araştırılması gerekliliğini doğurmuştur.

2.3.2. İnterlökin 35

2.3.2.1. İnterlökin 35 yapısı ve ekspresyonu

İnterlökin (IL)-35, Niedbala (119) ve Collison (120) tarafından keşfedilen ve IL12 sitokin ailesinin yakın zamanda tanımlanan en yeni üyesidir. IL-12 sitokin ailesinde, IL-12, IL-23, IL-27 ve IL-35 dahil olmak üzere dört üye bulunur. Her üye bir α zinciri (p19, p28 veya p35) ve ekspresyonu bağımsız olarak düzenlenen bir β zincirinden (p40 veya EB13) oluşur. IL-35 IL-12 alt birimi olan alfa zinciri p35 ve IL-27 subüniti olan beta zinciri Epstein-Barr virüsü ile indüklenen gen 3 (Ebi3) zincirlerinin disülfid bağı ile bağlanmasından oluşur. IL-12 ailesi sitokinlerinin reseptörleri, Janus kinaz-sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü (JAK-STAT)

yolu üzerinden sinyal veren dimerlerdir (121). IL-35, T hücrelerinde IL-12R β 2 ve gp130 alt birimlerinden veya B hücrelerinde IL-27Ra ve IL-12R β 2'den oluşan reseptörüne bağlanarak sinyal verdiği bilinmektedir (122). Diğer IL-12 ailesi üyelerinden farklı olarak, dört farklı reseptör üzerinden sinyal verir: IL-12R β 2 –IL-27R α , IL-12R β 2 – IL-12R β 2, IL-12R β 2–GP130 ve GP130 – GP130 (123).

IL-35, T ve B hücresi aracılı proinflamatuvar ve antiinflamatuvar immün yanıtların düzenlenmesinde önemli rol oynar (124). IL-35'in EBI3 ve p35 alt birimlerine sahip olması nedeniyle ekspresyonu ve sekresyonu diğer IL-12 üyelerinden farklıdır. Yapılan çalışmalarda IL-35 sekresyonu sadece uyarılmamış fare Treg'lerinde (125) ve uyarılmış insan Treg'lerinde (126) doğrulanmış ancak uyarılmamış insan Treg'lerinde (127) saptanmamıştır. IL-35 çoğu dokuda yapısal olarak eksprese edilmez. IL-35'in ekspresyonu çeşitli mekanizmalar ve çeşitli düzenlemelerle kontrol edilmektedir (128). IL-35'in ana kaynağı doğal regülatuar T hücreleridir. Bazı insan dokularında minimum düzeyde eksprese edilse de esas olarak inflamatuvar koşullarda indüklenir. Yapılan çalışmalarda IL-35' in vasküler endotel hücrelerinde, düz kas hücrelerinde ve monositlerde çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin ve bakteriyel endotoksinlerin uyarılmasıyla ekspresyonunun indüklendiği gösterilmiştir (128). Ayrıca az düzeyde kan, kemik iliği, timus ve karaciğer dokularında eksprese edilir.

IL-12 ailesinin diğer sitokin üyeleri, antijen sunan hücreler (B hücreleri, monositler, makrofajlar ve dendritik hücreler) tarafından üretilse de, IL-35 ağırlıklı olarak Treg hücreleri ve daha az oranda düzenleyici B (Breg) hücreleri tarafından salgılanır (125).

Seyerl ve ark. nın yaptığı bir çalışmada insan rinovirüsünün DC'leri etkinleştirebildiğini ve aktive edilmiş DC'lerin IL-35'i insan periferik kanına salgıladığı gözlemlenmiştir (129). Shen ve arkadaşları (130) 2014 yılında ayrıca B hücrelerinin de IL-35 salgılayabildiğini ve bu sitokinin otoimmün hastalıklarda ve bakteriyel bulaşıcı hastalıklarda immünosupresif bir fonksiyona sahip olduğunu tespit ettiler. Başka çalışmalarda da IL-35'in daha az oranda endotel hücrelerinde, düz kas hücrelerinde ve monositlerde eksprese edildiği gösterilmiştir (122).

2.3.2.2. IL - 35 Reseptörleri ve sinyal Yolları

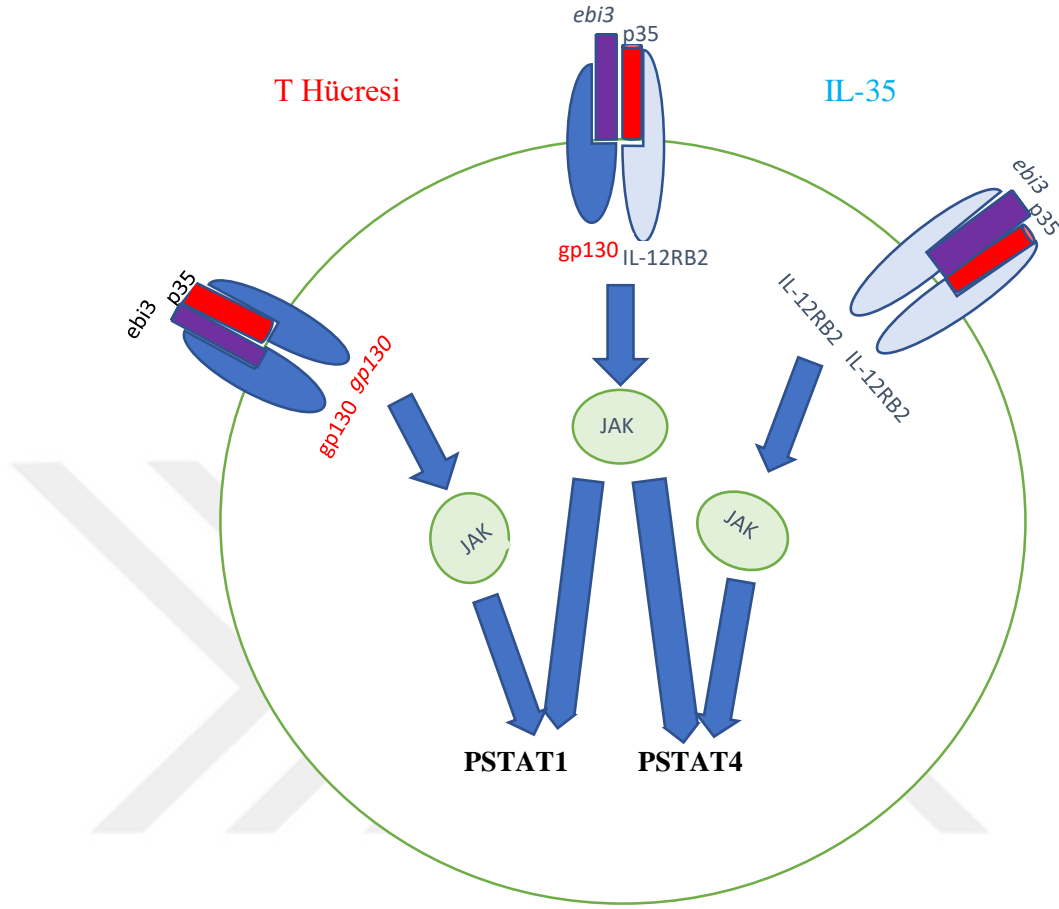
IL-12 ailesi sitokinleri reseptörleri, Janus kinaz-sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü (JAK-STAT) yolu üzerinden sinyal veren dimerlerdir (121, 131). Diğer IL-12 ailesi üyelerinden farklı olarak, IL - 35 reseptörleri şunlardır; GP130 – GP130, IL-12R β 2–IL-12R β 2, IL-12R β 2–GP130 ve IL-12R β 2 – IL-27R α . IL-35'in reseptörlerine bağlanmasının ardından, aşağı akış sinyal transdüksiyonu STAT1 ve STAT4 tarafından oluşturulan benzersiz bir heterodimer aracılığıyla gerçekleşir. Bu durum EBI3 ve P35 dahil olmak üzere hedef genlerin ekspresyonuna yol açar ve immun baskılanma indüklenir (131).



Sitokinler	IL-12	IL-23	IL-27	IL-35
Subünit	p35 p40	p19 p40	p28 Ebi3	p35 Ebi3
Faktörü Üreten Hücreler	monosit, makrofaj, dendritik hücre, B hücresi	monosit, makrofaj, dendritik hücre, B hücresi	monosit, makrofaj, dendritik hücre, B hücresi	Foxp3+ Treg Hücreler, Breg Hücre, Aktive edilmiş dendritik hücreler
Reseptörler	IL-12Rβ2	IL-23R	WSX-1, Gp-130	WSX-1, IL-12Rβ2, IL-12RB2, IL-12RB1, IL-12RB2, Gp-130, Gp-130
Kinazlar	JAK2, TYK2	JAK2, TYK2	JAK1, JAK2	JAK1, JAK2
Merkez STATlar	STAT4	STAT1, STAT3, STAT4	STAT1, STAT3	STAT1, STAT3, STAT4

Şekil 2.5: İnterlökin-12 (IL-12) sitokin ailesinin dört üyesi ve bunların aşağı akış sinyalleme yolları: IL-12 (p35/p40), IL-12Rβ1 ve IL-12Rβ2 aracılığı ile sinyal gönderir, IL-23 (p19 / p40) IL-23R ve IL-12Rβ1 aracılığı ile, IL-27 (p28 / Ebi3) gp130 ve WSX-1 üzerinden sinyal verirken, IL-35 (p35/Ebi3) IL-12Rβ2 ve WSX-1 heterodimerleri, IL-12Rβ2 ve IL-12Rβ2 homodimerleri, IL-12Rβ2 ve gp130 heterodimerleri ve gp130 ve gp130 homodimerleri aracılığı ile sinyallenir.

IL-35 sinyal yolu STAT1, STAT3, STAT4, JAK1 ve JAK2 moleküllerinden oluşur (132, 133). Ancak farklı reseptör alt birimlerine bağlanması hücre tipine bağlıdır. IL-35 sinyalleme için T hücrelerinde STAT1 ve STAT4'ü etkinleştiren GP130–GP130, IL-12Rβ2–IL-12Rβ2 ve IL-12Rβ2–GP130 olmak üzere üç reseptör alt birimini kullanır (134, 135).

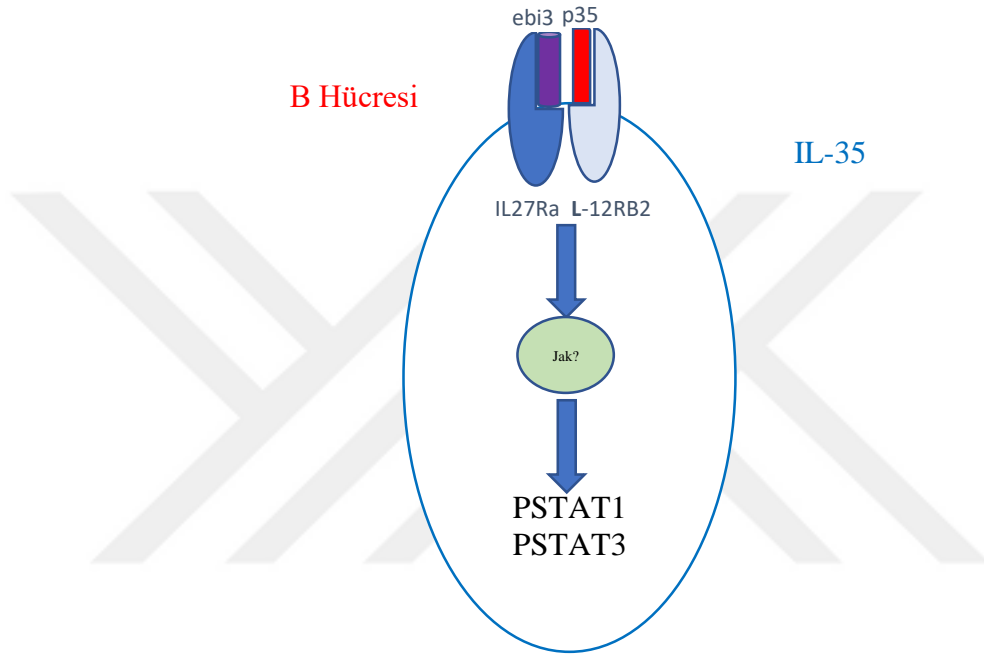


Şekil 2.6: T hücrelerinde IL-35 regülasyonu ve sinyal iletimi

STAT kullanımı reseptör zincirleri arasında farklılık gösterir. IL-35 pSTAT1 ve pSTAT4 aracılığıyla sinyal gönderir.

IL-35 uyardığı doğal T hücrelerinin aktivitesini düzenlemekle kalmaz aynı zamanda T hücrelerinin iT35 hücreleri olarak adlandırılan IL-35 üreten bir düzenleyici popülasyona dönüşümünü indükler. Bu iT35 hücrelerinin bağışıklığın düzenlenmesinde doğal regülatuar T hücreleri kadar verimli oldukları gösterilmiştir. Bununla birlikte, iT35 hücrelerinin çeşitli hastalık modellerindeki rollerini aydınlatmak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (136).

Düzenleyici B hücrelerinin dört reseptör alt birimi vardır: GP130, IL - 27R α , IL - 12R β 1 ve IL - 12R β 2. B hücrelerinde IL - 35 sinyali, GP130 ve IL - 12R β 1 yerine STAT1 ve STAT3'ü etkinleştiren IL - 27R α ve IL - 12R β 2 aracılığıyla gerçekleşir (135, 137).



Şekil 2.7: B hücrelerinde IL-35 regülasyonu ve sinyal İletimi

IL-35 varlığında B hücrelerinin IL-35 salgılayan IL35+ Breg hücrelerine dönüşümüne de aracılık eder. Rekombinant IL-35 veya IL-35+Breg uygulamanması ile yapılan bir çalışmada deneysel otoimmün üveitin kontrol altına alındığı gösterilmiştir. IL-35+Breg hücrelerinin bu etkisinin endojen regülatur B hücrelerini ve Foxp3+ indüksiyonunu artırmasına ve patojenik Th1 ve Th17 efektör hücrelerini inhibe etmesine bağlı olduğu gözlenmiştir (121).

2.3.2.3. IL-35'in hastalıklarla ilişkisi

2007'deki keşfinden bu yana ağırlıklı olarak Treg hücresi tarafından salgılanan IL-35'in otoimmün ve inflamatuvar hastalıklarda etkin olan T hücresi çoğalmasını baskıladığı ve bir çok in vitro, in vivo hastalık modelinde kilit rol oynadığı bilinmektedir (125).

Literatürde IL-35'in alerjene spesifik IgE ve IgG1 i baskıladığı, Th2 hücre aracılı alerjik akciğer hastalığını önlediği, kolajen kaynaklı artritte in vivo Th17 hücrelerinin farklılaşmasını inhibe ettiği gösterilmiştir. Sadece otoimmün hastalıklar, inflamatuvar hastalıklar, viral ve bakteriyel enfeksiyonlar da değil tümörlerde de kritik bir rol oynadığı saptanmıştır.

2020 de yapılan bir hayvan çalışmasında IL-35 ve iTr35'in immün yanıtın erken evrelerinde görev alan lenfoid doku, akciğer, barsak ve ciltte bulunan Tip II doğal lenfoid hücrelerinin (ILC2) farklılaşmasını ve dolayısıyla oluşan inflamatuvar sitokin salınımını baskıladığı gözlenmiştir (138).

Alerjik hastalıklarda hayvan çalışmaları, IL-35'in alerjen kaynaklı spesifik hava yolu inflamasyonunu etkili bir şekilde azaltabildiğini, pVAX-IL-35'in intramüsküler enjeksiyonunun alerjene spesifik IgE ile periferik kandaki toplam IgE seviyelerini inhibe edebildiğini göstermiş ve IL-35'in alerjik hastalıkların tedavisi için yeni bir hedef olabileceği vurgulanmıştır (139).

Yapılan çalışmalarda IL-35 in GATA3 ve IL-4 ekspresyonunu inhibe ederek ve Th2 proliferasyonunu sınırlandırarak Th2'nin gelişimini ve işlevini bloke ettiği Th2 hücrelerinin Treg'e dönüşümünü sağladığı ve AR da proinflamatuvar özellikli sitokin olan IL-17 aracılı alerjik hava yolu aşırı duyarlılık düzeylerini baskıladığı gösterilmiştir (140). Literatürde IL-35 in inflamatuvar barsak hastalığı, otoimmün ensefalomyelit, kollajen doku hastalıkları ve diğer birçok immünolojik hastalıkta inhibe edici rol oynadığını gösteren birçok çalışma vardır (130).

2007 yılında kollajen kaynaklı artrit modeli üzerinde yapılan bir çalışmada IL-35 in terapötik bir etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada IL-35'in CD4+ CD25- ve CD4+ CD25+ T hücrelerinin in vitro çoğalmasını teşvik ettiği ve CD4 + T hücrelerinin Th17 hücrelerine farklılaşmasını inhibe ederek kollajen kaynaklı romatoid artrit şiddetlenmesini baskıladığı ettiği gösterilmiştir (119).

Araştırmalarda sedef hastalarında IL-35'in plazma konsantrasyonunun sağlıklı bireylere göre daha düşük olduğu gözlenmiştir. Ayrıca hayvan çalışmalarında IL-35'in toplam makrofaj sayısının M1/M2 makrofajlara oranını azaltarak K14-VEGF-A transgenik farelerde şiddetli psoriatik lezyonların patolojik özelliklerini hafifletebileceği bulunmuştur (141).

Bir hayvan çalışmasında IL-35 rekombinant proteininin, akut kolit modelinde IL-10 salgılanmasını teşvik ederek ve IL-6, TNF- α , IL-17 gibi proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu inhibe ederek barsak inflamasyonunu kontrol altına alabileği, IL-35'in mezenkimal kök hücelere entegre edildiğinde hücrelerin, proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu azaltarak ülseratif koliti iyileştirebildiği enflamasyonu kontrol ederek süreci yavaşlattığı saptanmıştır (142). Tüm bu alışmalar, IL-35'in inflamatuvar barsak hastalığını kontrol etmede etkin bir rol üstlendiğini göstermektedir.

IL-35'in primer biliyer siroz patogenezinde rol oynayabileceğini ve hastalığın teşhisi için potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini gösteren bir çalışmada 70 primer biliyer siroz hastasından ve 70 sağlıklı kişiden alınan periferel kan mononükleer hücrelerinde IL-35'in plazma seviyeleri karşılaştırıldı ve plazma IL-35 konsantrasyonları, hastalarda sağlıklı bireylere göre daha düşük tespit edildi (143).

Aktif ITP hastalarında yapılan bir çalışmada remisyonunda olanlara ve sağlıklı kontrollere kıyasla önemli ölçüde daha düşük plazma IL-35 seviyeleri tespit edilmiş ve aktif hasta grupta plazma IL-35 seviyeleri ile trombosit sayısı önemli ölçüde pozitif bir korelasyon gösterilmiştir (144).

Antiinflamatuvar/proinflamatuvar sitokinlerin dengesizliğinin önemli rol oynadığı aterosklerozda da IL-35 in antiinflamatuvar özelliklerine dayanarak antiaterosklerotik terapi için yeni bir hedef olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (145). IL-35'in, osteoblast proliferasyonunu tetikleyerek, apoptozu inhibe ederek ve proanjijojenik molekülleri Th17 / IL-17 aracılı sinyal yoluyla yukarı regüle ederek kemik oluşumunu ve anjijogenezi teşvik ederek romatoid artritte kemik kaybını önlediği gösterilmiştir (146).

Kawasaki Hastalığı (KH) olan çocukların incelendiği bir çalışmada IL-35 serum değerlerinin hastalarda düşük olduğu ve IL-35 in hastalığın vaskülit patogenezinde rol

oynayan VEGF (vasculer epitelial growth factor)'i baskıladığı ve inflamatuvar süreci yavaşlattığı gösterilmiştir (147).

IL-35'in ARDS' deki rolünü açıklığa kavuşturmak için yapılan bir başka araştırmada pulmoner ve ekstrapulmoner ARDS'li hastalarda IL-35'in, IL-17'yi azaltarak ARDS'nin şiddetini azalttığı bildirilmiştir (148).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığın (KOA) da da proinflamatuvar etkili sitokin IL-17 seviyesinin yüksek buna karşın antiinflamatuvar etkili sitokinler olan IL-10 ve IL-35'in serum seviyeleri düşük bulunmuş ve bunların KOA'nin ilerlemesini tahmin etmede gösterge olarak kullanılabilieceği düşünölmüştür (149).

2020 de yayımlanan bir literatürde 20 AR tanılı ve 20 sağlıklı çocuğun incelendiği 40 kişilik bir çalışmada IL-35 in alerjik rinitli çocuklarda Th17 yanıtını inhibe ettiği ve alerjik semptomları baskıladığı bildirilmiştir (140). IL-35'in, Th17 hücre farklılaşmasını inhibe ederken Treg hücrelerinin proliferasyonunu ve genişlemesini indüklediği, apoptozu indüklemeden G1 fazda hücre döngüsünü durdurduğu ve otoimmün hastalıklarda Th17'nin gelişimi ve farklılaşmasını baskıladığı bilinmektedir (150). Whitehead ve arkadaşlarının (151) yaptığı bir araştırmada da Treg hücrelerinden salgılanan IL-35'in IL-17 ve Th17 aracılı alerjik hava yolu aşırı duyarlılığını baskıladığı gösterildi (140).

Literatürde IL-35 in otoimmün hastalıkların, viral ve bakteriyel enfeksiyonların, alerjik ve inflamatuvar hastalıkların patogeneğinde önemli rol üstlendiğini ve hastalığın ilerlemesini durdurduğunu gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır.

Literatürdeki tüm bu bilgiler IL-35'in alerjik rinitin yanısıra diğer alerjik/inflamatuvar hastalıkların teşhisinde tedavisinde umut verici yeni bir hedef olabileceğini düşöndürmektedir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Alerji Polikliniği'ne, Haziran 2020 – Ağustos 2020 ayları arasında rinit semptomları olan, öykü, fizik muayene, deri prick testi ve laboratuvar değerlendirmeleri ile alerjik rinit tanısı konan 2-18 yaş aralığındaki 39 hasta ve yine aynı hastanenin Çocuk Sağlığı Polikliniğine başvuran AR tanısı ve başka bir hastalığı olmayan 32 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma için Bezmialem Vakıf Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 08.01.2020 tarih ve 25/44 karar no'lu etik kurul onayı ve BAP Birimi'nden 202002010 no'lu proje onayı alındı.

Hasta Seçimi

Hastaların çalışmaya alınma kriterleri:

1.Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Alerji Polikliniği'ne alerjik rinit tanısı alması,

2. 2-18 yaş arası olması,

3. Gönüllü olması,

4.Ek hastalık olmaması (kistik fibrozis, silier diskinezi, konjenital kalp hastalığı, bronşiektazili hastalar, immün yetmezlik tanısı v.b.).

Alerji deri testi

Atopi değerlendirmesi için hasta ve kontrol gruplarının tümüne; ev tozu akarları, çimen polenleri, yabancı ot polenleri, küf mantarı ve hayvan epitellerinden oluşan 10 farklı aeroallerjen ile deri prick testleri yapıldı. Bu testlerde standart alerjenler ve cilt delme cihazı kullanıldı (Stallergenes® ve Stallerpoint® Paris, Fransa). Negatif kontrolün 3 mm ve üstünde kabarıklık reaksiyonu gösteren alerjenlere yanıt pozitif olarak değerlendirildi (152).

Total IGE ölçümü

İki mL'lik venöz kan örnekleri alındı ve laboratuvara gönderildi. Oda sıcaklığında 60 dakika pıhtılaşmaya bırakıldı. 10 dakika boyunca 1200 rpm'de santrifüj edildi ve -20 °C'de saklandı. Serum total IgE (IU / mL), bir Immulite 2000 otomatik analizöründe (DPC), kemilüminesan enzim immunoassay yöntemi kullanılarak ölçüldü.

Eozinofil sayısı ve yüzdesi

Toplam eozinofil sayıları ve serum eozinofil yüzdesi otomatize tam kan sayımı ölçümü ile yapıldı.

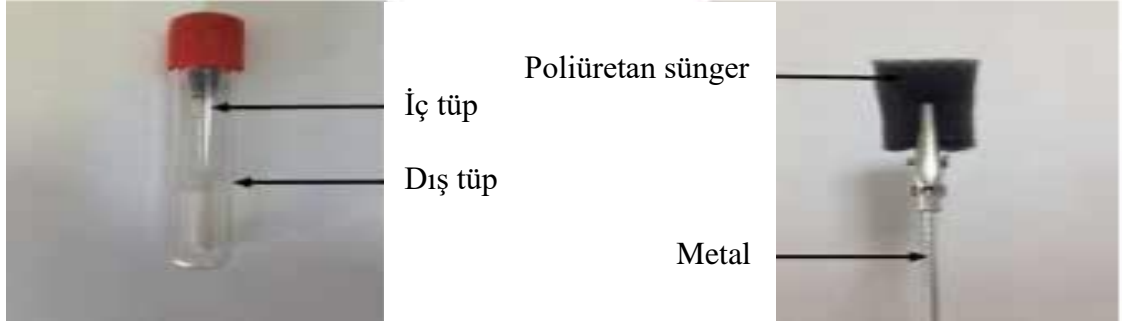
II-35 için kan ve nazal sekresyondan örnek alımı

Kan Örneği Alınması

Hasta ve kontrollerin kübital venlerinden alınan kanlar jelli biyokimya tüpüne alındı. Kanların pıhtılaşması için 15-20 dakika beklendikten sonra 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj yapıldı. Ayrılan serumlar çalışma yapılncaya kadar alikotlanıp -80°C'de saklandı.

Nazal sekresyon toplanması

Araştırmada kullanılacak nazal sıvıların elde edilmesinde Lü ve ark. tariflediği poliüretan sünger absorpsiyonu yöntemi değiştirilerek kullanıldı. Bu yöntemde; poliüretan sünger 0,5x1x2 cm boyutlarında kesildi ve otoklavda 121 derecede 20 dak tutularak sterilize edildi. Ardından, Şekil 3.1'de görüldüğü gibi ucunda süngeri tutan bir kısıkaçı bulunan tek kullanımlık metal bir çubuğa tutturularak hastanın nazal boşluğuna yerleştirildi. Uygulamadan 5 dakkika sonra nazal sıvıyı absorbe eden poliüretan sünger hastanın burnundan çıkarıldı ve iç içe geçmiş iki tüp şeklinde hazırlanmış cihaza yerleştirildi. İç tüp nazal sıvının içinden geçebilmesi için üstüne 15 adet standart delik açılmış bir Eppendorf tüp (Eppendorf AG, Hamburg, Almanya) iken, dış tüp 10 cc'lik standart jelsiz bir kan alma tüpü idi. Cihaz 3 000 g devirde 10 dak boyunca santrifüj edildi ve böylece nazal sekresyonun dış tüp içinde birikmesi sağlandı, elde edilen sıvı inceleme yapılana kadar laboratuvarında -80⁰C'de saklandı (153).



Şekil 3.1: Nazal sekresyon toplayıcı cihaz görünümü

İnterlökin-35 Ölçümü

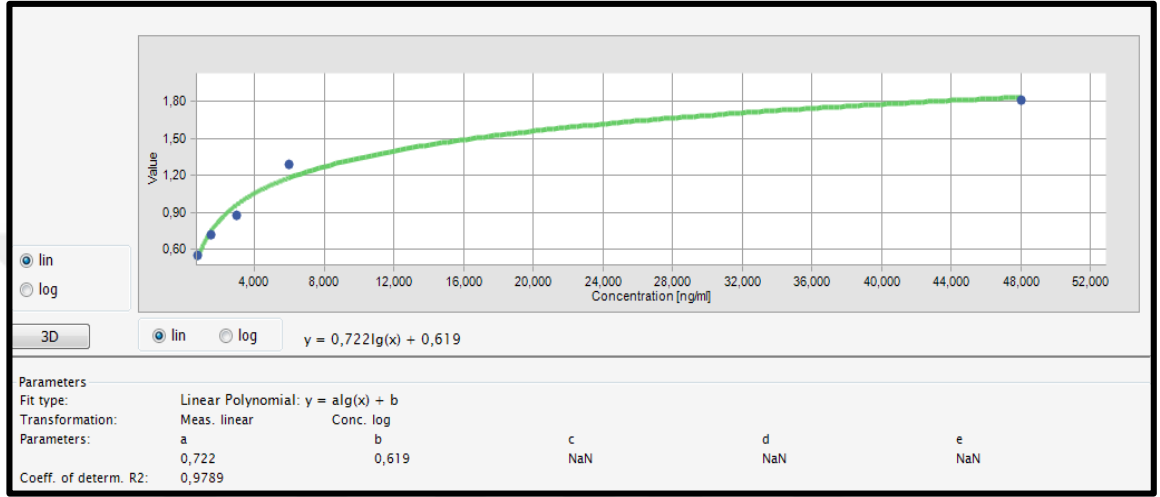
Çalışmada insan interlökin-35 (IL-35) ELISA Kiti (Bioassay Technology Laboratory E0042Hu) kullanıldı. Çalışmaya başlamadan önce serum ve kan örnekleri ile kit oda ısısında bekletildi. Stok standart (48ng/mL) çözdürüldükten sonra seri dilüsyon yapıldı. IL-35 antikoru kaplı 96 kuyucuklu mikrolakalara standartlardan 50 µL, örneklerden 40 µL ve üzerine 10 µL anti-IL-35 antikoru eklendikten mikrolakanın üstü kapatıldıktan sonra 37° C’de 1 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonrası kit içerisindeki 30X’lik yıkama tampon distile su ile 1X’e seyrettilip mikrolaka 350 µL 1X yıkama tamponuyla 5 kere yıkandı. Boş kuyulara 50 µL substrat solüsyonu A ve substrat solüsyonu B eklenip üstü kapatıldıktan sonra karanlıkta 37° C’de 10 dakika inkübe edildi Tüm kuyulara 50 µL stop solüsyonu eklendi. Örneklerin optik dansitesi mikrolaka okuyucu (Varioskan Flash Multimode Reader, Thermo, Waltham, MA) 450 nm’de okundu.

Nazal Örnekler için Protein Ölçümü

Alınan nazal örnekler oda sıcaklığında çözüldükten sonra her bir örnek 10-15 sn vortekslenip 1500 rpm’de 25°C’de 10 dakika santrifüj yapıldı. Süpernatant kısımları ayrılıp total protein miktarı Bradford yöntemiyle ölçüldü (154).

Hesaplama

Dikey (Y) eksenindeki her standart için ortalama OD'yi yatay (X) eksenindeki konsantrasyona karşı çizilen standart bir log-log eğri elde edilip sonuçlar ng/mL olarak hesaplandı (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. IL-35 Standart grafiği

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel yöntem: Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde mann-whitney u test kullanıldı. Nicel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test kullanıldı. Korelasyon analizinde spearman korelasyon analizi kullanıldı. Etki düzey ve cut off değeri ROC eğrisi ile araştırıldı. Etki düzeyi tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon ile araştırıldı. Analizlerde SPSS 26.0 programı kullanılmıştır.

4.BULGULAR

Çalışmaya 2-18 yaş arasında (ort:10,9 yaş) AR tanısı alan 39 hasta ve AR tanısı ve ek hastalığı olmayan sağlıklı 32 kontrol grubu dahil edildi. Hasta grubunun %56,4' ü kız, %43,6'sı erkek cinsiyette olup grupların cinsiyet oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,288).

Çalışmaya dahil edilen hastalar ile ilgili demografik bilgiler Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo- 4.1 Çalışmaya alınan gruplarının bazı demografik ve klinik özellikleri

	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss./n-%
Yaş	2.1 - 18.0	11.6	10.9 ± 4.8
Cinsiyet			
Kız			36 50.7%
Erkek			35 49.3%
Total IgE	1.0 - 1442.8	74.4	183.3 ± 271.7
Eozinofil %	0.69 - 20.56	3.06	3.83 ± 3.17
Serum IL-35 ng/mL	0.38 - 4.40	1.23	1.43 ± 0.72
Nazal Sekresyon IL-35 ng/mL mg protein	0.21 - 1.16	0.63	0.61 ± 0.27
Alerji			
Ev Tozu Akarları	(-)		43 60.6%
	(+)		28 39.4%
Hayvan Epiteli	(-)		50 70.4%
	(+)		21 29.6%
Ot Karışımı	(-)		63 88.7%
	(+)		8 11.3%
Küf Mantarı	(-)		71 100.0%
	(+)		0 0.0%
Ailede Atopi Öyküsü	(-)		2 5.1%
	(+)		37 94.9%
Sigara Maruziyeti	(-)		10 25.6%
	(+)		29 74.4%
Semptomların Sürekliliği	(-)		13 33.3%
	(+)		26 66.7%

Vaka grubunun yaş ortalaması 11,6 ve kontrol grubunun yaş ortalaması 9,9 olarak saptandı. Grupların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p>0.05$) farklılık görülmedi. Vaka grubunun %56,4 ü kız %43,6 sı erkek, kontrol grubunun %43,8'i kız, 56,3 ü erkekti. Her iki grupta cinsiyet dağılımı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 4.2)

Tablo-4.2 Vaka ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımı

	Kontrol Grubu		Vaka Grubu		P
	Ort.±ss./n-%	Medyan	Ort.±ss./n-%	Medyan	
Yaş	9.9 ± 5.1	9.6	11.6 ± 4.4	11.9	0.208 ^m
Cinsiyet	Kız	14 43.8%	22 56.4%		0.288 ^{X²}
	Erkek	18 56.3%	17 43.6%		

^m Mann-whitney u test/ ^{X²} Ki-kare test

Vaka grubunda Total IgE değeri ortalama 275,2 IU/ml değeri ile kontrol grubundan (ortalama 48,8 IU/ml) anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti.

Vaka grubunda Eozinofil değeri ortalama %5,01 ile kontrol grubundan (ortalama %2,40) anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti.

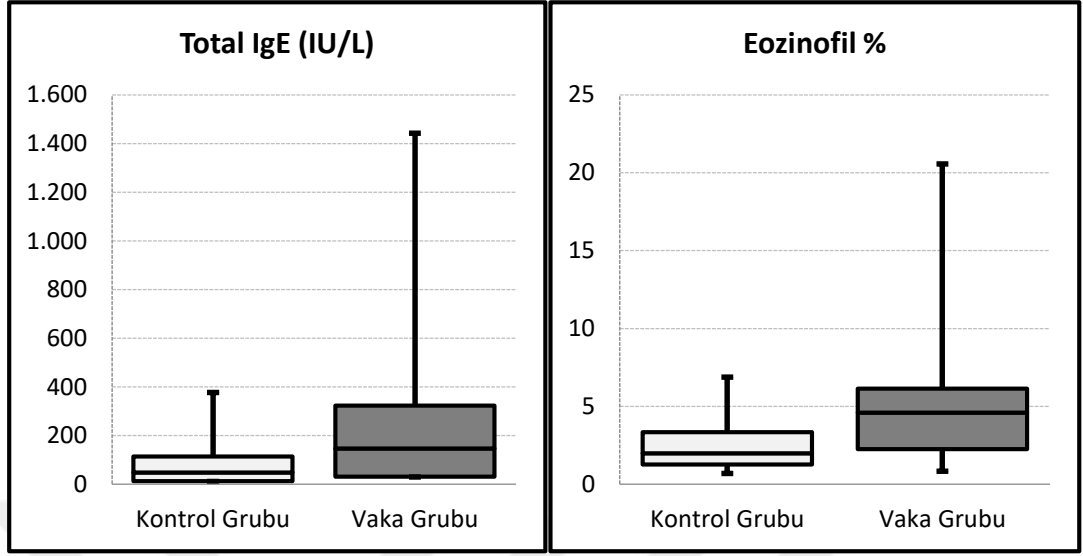
Vaka grubunda Serum IL-35 ng/mL (ortalama 1,04 ng/ml) değeri kontrol grubundan (ortalama 1,90) anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü.

Vaka grubunda Nazal Sekresyon IL-35 ng/mL mg değeri (0,40 ng/ml) kontrol grubundan (0,87 ng/ml) anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü (Tablo 4.3).

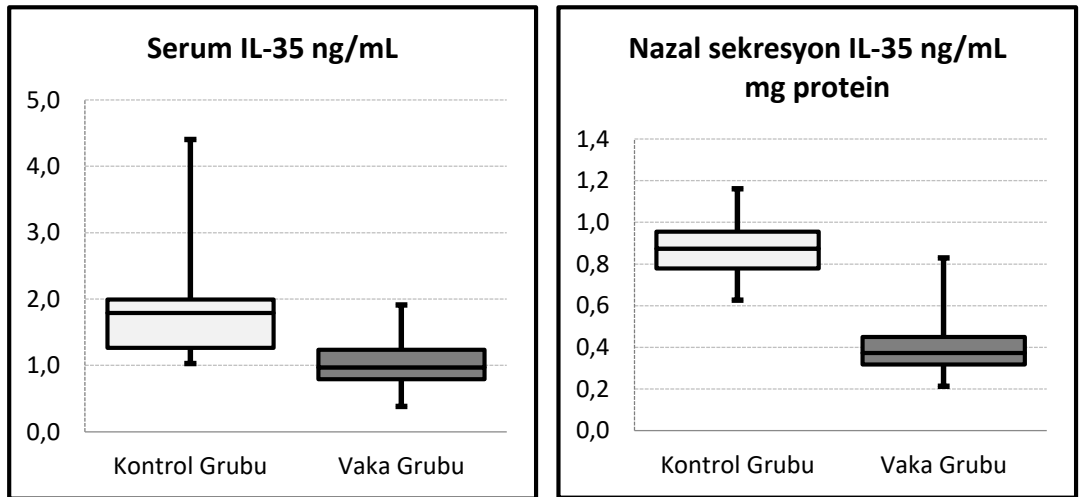
Tablo-4.3 Vaka ve kontrol gruplarının laboratuvar parametreleri

	Kontrol Grubu		Vaka Grubu		P
	Ort.±ss.	Medyan	Ort.±ss.	Medyan	
Total IgE	71.2 ± 78.5	48.8	275.2 ± 334.3	147.5	0.001 ^m
Eozinofil %	2.40 ± 1.41	2.00	5.01 ± 3.71	4.60	0.000 ^m
Serum IL-35 ng/mL	1.90 ± 0.78	1.79	1.04 ± 0.35	0.97	0.000 ^m
Nazal Sekresyon IL-35 i ng/mL mg protein	0.87 ± 0.13	0.87	0.40 ± 0.13	0.37	0.000 ^m

^m Mann-whitney u test/ ^{X²} Ki-kare test



Şekil 4.1: Vaka ve kontrol gruplarının serum Total IgE ve Eozinofil düzeyleri



Şekil 4.2: Vaka ve kontrol gruplarının serum IL-35 ve nazal sıvı IL-35 düzeyleri

Vaka grubunda ev tozu-akar alerji oranı kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti.

Vaka grubunda hayvan epiteli alerji oranı kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti.

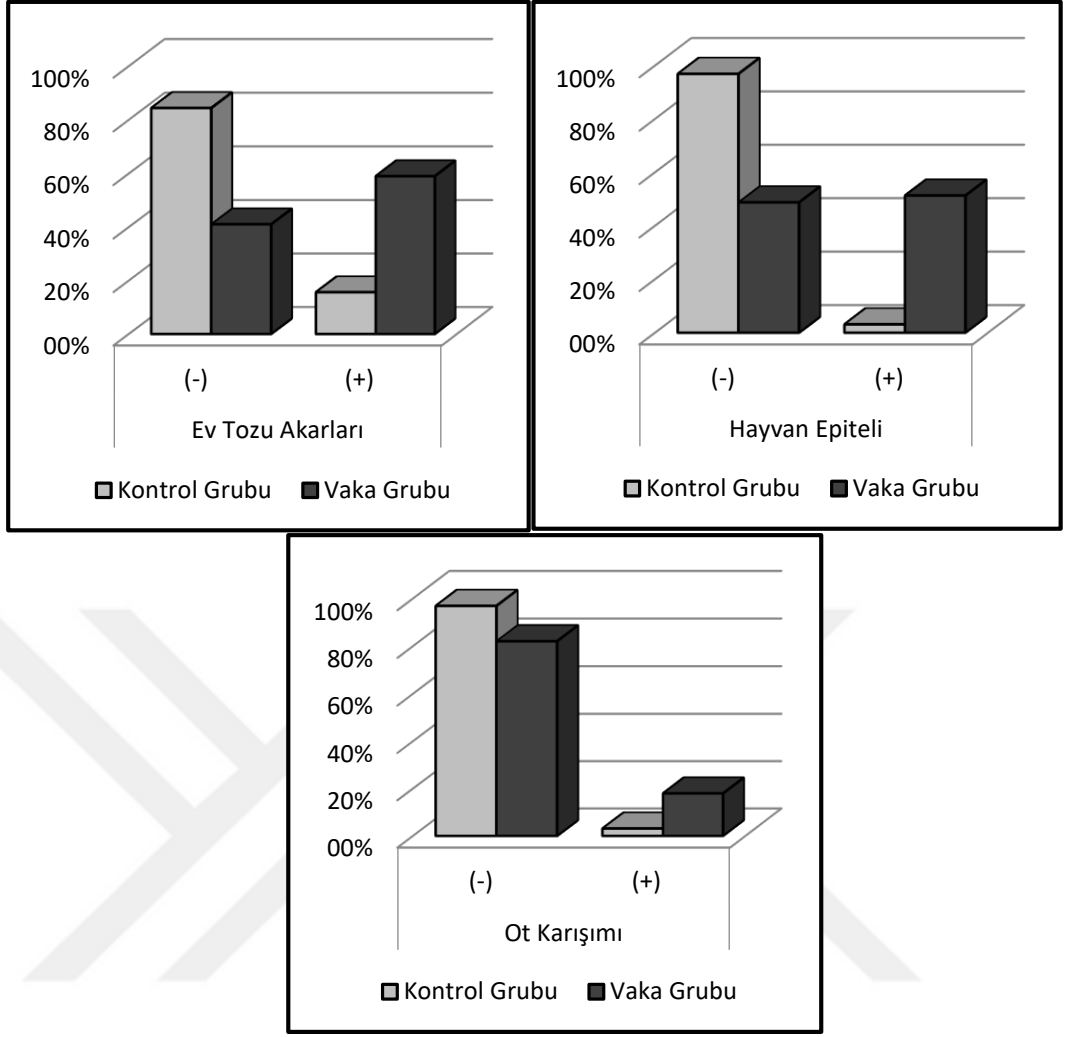
Vaka grubunda ot karışımı alerji oranı kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti.

Vaka ve kontrol grubunda küf mantarı alerji anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 4.4)

Tablo-4.4 Vaka ve kontrol gruplarının yapılan deri testi sonuçları

		Kontrol Grubu		Vaka Grubu		p
		n	%	n	%	
Alerji						
Ev Tozu Akarları	(-)	27	84.4%	16	41.0%	0.000 ^{X²}
	(+)	5	15.6%	23	59.0%	
Hayvan Epiteli	(-)	31	96.9%	19	48.7%	0.000 ^{X²}
	(+)	1	3.1%	20	51.3%	
Ot Karışımı	(-)	31	96.9%	32	82.1%	0.049 ^{X²}
	(+)	1	3.1%	7	17.9%	
Küf Mantarı	(-)	32	100.0%	39	100.0%	1.000 ^{X²}
	(+)	0	0.0%	0	0.0%	

^{X²} Ki-kare test



Şekil 4.3: Vaka ve kontrol gruplarının deri testi sonuç grafikleri

Vaka ve kontrol grubunda hastaların ayırımında Serum IL-35 ng/mL değerinin anlamlı [Eğri altı alan 0.882 (0.807-0.958)] etkinliği gözlenmiştir.

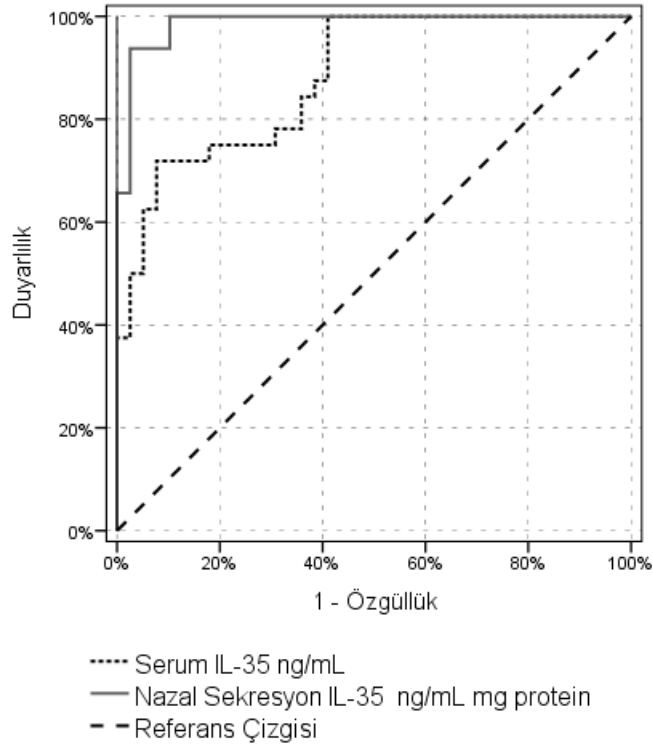
Vaka ve kontrol grubunda hastaların ayırımında Nazal sekresyon IL-35 ng/mL mg değerinin anlamlı [Eğri altı alan 0.986 (0.966-1.00)] etkinliği gözlenmiştir (Tablo 4.5).

Tablo-4.5 Vaka ve kontrol gruplarının serum ve nazal IL-35 değerleri

	Eğri Altı Alan	% 95 Güven Aralığı	p
Serum IL-35 ng/mL	0.882	0.807 - 0.958	<i>0.000</i>
Nazal Sekresyon IL-35 ng/mL mg protein	0.986	0.966 - 1.000	<i>0.000</i>

ROC Eğrisi

Roc eğrisi



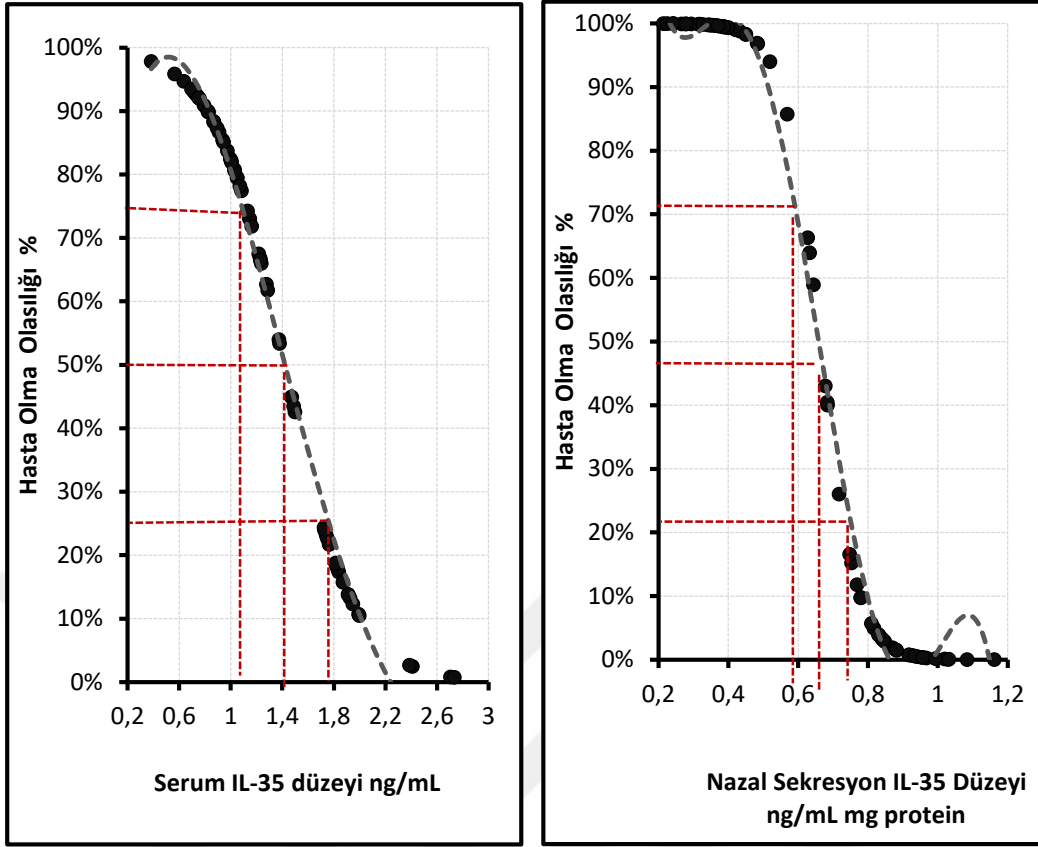
Tek değişkenli modelde vaka ve kontrol grubu hastaları ayırmakta yaş, cinsiyet, ot karışımı ile anlamlı ($p < 0.05$) model kurulamamıştır. Tek değişkenli modelde vaka ve kontrol grubu hastaları ayırmakta total IgE, eozinofil %, ev tozu akarı, hayvan epiteli, Serum IL-35 ng/mL, Nazal Sekresyon IL-35 ng/mL mg değerleri ile anlamlı ($p < 0.05$) model kurulamamıştır (Tablo 4.6).

Çok değişkenli indirgenmiş modelde vaka ve kontrol grubu hastaları ayırmada Nazal Sekresyon IL-35 ng/mL mg değerinin *anlamlı-bağımsız* etkinliği gözlenmiştir (Tablo 4.6).

Tablo-4.6: Tek değişkenli ve çok değişkenli modelde nazal IL-35 değerleri

	Tek Değişkenli Model			Çok Değişkenli Model		
	OR	% 95 Güven Aralığı	p	OR	% 95 Güven Aralığı	p
Yaş	1.078	0.975 - 1.193	0.145			
Cinsiyet	0.601	0.234 - 1.542	0.290			
Total IgE	1.007	1.002 - 1.013	0.007			
Eozinofil %	1.70	1.247 - 2.324	0.001			
Ev Tozu Akarları	7.76	2.463 - 24.464	0.000			
Hayvan Epiteli	32.63	4.044 - 263.29	0.001			
Ot Karışımı	6.781	0.788 - 58.375	0.081			
Serum IL-35 ng/mL	0.025	0.005 - 0.133	0.000			
Nazal Sekresyon IL-35 ($\times 10^{-10}$)	50.9	0.001 - 0.0003	0.001	50.9	0.001 - 0.0003	0.001

Lojistik Regresyon (Forward LR)



Şekil 4.4: Serum ve nazal sekresyon IL-35 düzeyleri ve hasta olma olasılığı arasındaki ilişki

Kız ve erkeklerde Serum IL-35 ng/mL değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir.

Ev tozu akar alerjisi olan grupta Serum IL-35 ng/mL değeri ev tozu akar alerjisi olmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü.

Hayvan epiteli alerjisi olan grupta Serum IL-35 ng/mL değeri hayvan epiteli alerjisi olmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü.

Ot karışımı alerjisi olan grupta Serum IL-35 ng/mL değeri Ot karışımı alerjisi olmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü.

Ailede atopi öyküsü olan ve olmayan grupta Serum IL-35 ng/mL değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

Vaka grubunda sigara maruziyeti olan ve olmayan grupta Serum IL-35 ng/mL değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

AR hastalarında semptomların sürekliliği (perrenial) olan ve olmayan grupta serum IL-35 ng/mL değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.7).

Tablo-4.7: Serum IL-35 diğer değişkenler ile ilişkisi

		Serum IL-35 ng/mL			p
		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss.	
Cinsiyet	Kız	0.38 - 3.65	1.10	1.33 ± 0.70	0.168 ^m
	Erkek	0.64 - 4.40	1.47	1.53 ± 0.73	
Ev Tozu Akarları	(-)	0.38 - 4.40	1.47	1.59 ± 0.78	0.004 ^m
	(+)	0.56 - 2.73	0.98	1.18 ± 0.54	
Hayvan Epiteli	(-)	0.38 - 4.40	1.33	1.56 ± 0.78	0.010 ^m
	(+)	0.56 - 1.91	1.03	1.11 ± 0.39	
Ot Karışımı	(-)	0.56 - 4.40	1.28	1.49 ± 0.73	0.016 ^m
	(+)	0.38 - 1.73	0.88	0.95 ± 0.40	
Ailede Atopi Öyküsü	(-)	0.56 - 1.38	0.97	0.97 ± 0.58	0.750 ^m
	(+)	0.38 - 1.91	0.97	1.05 ± 0.34	
Sigara Maruziyeti	(-)	0.56 - 1.24	0.91	0.93 ± 0.24	0.222 ^m
	(+)	0.38 - 1.91	0.97	1.08 ± 0.37	
Semptomların Sürekliliği	(-)	0.38 - 1.73	0.94	0.95 ± 0.34	0.311 ^m
	(+)	0.56 - 1.91	1.03	1.09 ± 0.35	

^m Mann-whitney u test

Kız ve erkeklerde Nazal Sekresyon IL-35 ng/mL mg değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

Ev tozu akar alerjisi olan grupta Nazal Sekresyon IL-35 ng/mL mg değeri ev tozu akar alerjisi olmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü.

Hayvan epiteli alerjisi olan grupta Nazal Sekresyon IL-35 ng/mL mg değeri hayvan epiteli alerjisi olmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü.

Ot karışımı alerjisi olan ve olmayan grupta Nazal Sekresyon IL-35 ng/mL mg değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

AR vaka grubunda ailede atopi öyküsü olan ve olmayan grupta Nazal sekresyon IL-35 ng/mL mg değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

AR tanılı hastalarda sigara maruziyeti olan ve olmayanlar arasında Nazal sekresyon IL-35 ng/mL mg değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

Vaka grubunda semptomların sürekliliği olan ve olmayan grupta Nazal sekresyon IL-35 ng/mL mg değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.8).

Tablo 4.8: Nazal sekresyon IL-35 ile diğer değişkenler arasındaki ilişki

		Nazal Sekresyon IL-35 i ng/mL mg			p
		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss.	
Cinsiyet	Kız	0.21 - 1.08	0.48	0.60 ± 0.27	0.836 ^m
	Erkek	0.24 - 1.16	0.68	0.63 ± 0.27	
Ev Tozu Akarları	(-)	0.24 - 1.16	0.78	0.72 ± 0.26	0.000 ^m
	(+)	0.21 - 0.88	0.39	0.45 ± 0.19	
Hayvan Epiteli	(-)	0.22 - 1.16	0.76	0.69 ± 0.27	0.000 ^m
	(+)	0.21 - 0.84	0.39	0.42 ± 0.16	
Ot Karışımı	(-)	0.21 - 1.16	0.63	0.62 ± 0.28	0.623 ^m
	(+)	0.35 - 0.84	0.53	0.56 ± 0.20	
Ailede Atopi Öyküsü	(-)	0.39 - 0.52	0.45	0.45 ± 0.09	0.279 ^m
	(+)	0.21 - 0.83	0.37	0.40 ± 0.14	
Sigara Maruziyeti	(-)	0.22 - 0.68	0.38	0.41 ± 0.14	0.872 ^m
	(+)	0.21 - 0.83	0.37	0.40 ± 0.13	
Semptomların Sürekliliği	(-)	0.24 - 0.83	0.40	0.46 ± 0.19	0.129 ^m
	(+)	0.21 - 0.57	0.37	0.37 ± 0.09	

^m Mann-whitney u test

Serum IL-35 ng/mL değeri ile Nazal Sekresyon IL-35 ng/mL mg değeri arasında anlamlı ($p < 0.05$) pozitif korelasyon gözlenmiştir.

Serum IL-35 ng/mL değeri ile yaş arasında anlamlı ($p > 0.05$) korelasyon gözlenmemiştir. Serum IL-35 ng/mL değeri ile total IgE değeri arasında anlamlı ($p < 0.05$) negatif korelasyon gözlenmiştir.

Serum IL-35 ng/mL değeri ile Eozinofil değeri arasında anlamlı ($p < 0.05$) negatif korelasyon gözlenmiştir.

Nazal sekresyon IL-35 ng/mL mg değeri ile yaş arasında anlamlı ($p > 0.05$) korelasyon gözlenmemiştir.

Nazal sekresyon IL-35 ng/mL mg değeri ile total IgE değeri arasında anlamlı ($p < 0.05$) negatif korelasyon gözlenmiştir.

Nazal sekresyon IL-35 ng/mL mg değeri ile Eozinofil değeri arasında anlamlı ($p < 0.05$) negatif korelasyon gözlenmiştir (Tablo 4.9).

Tablo-4.9 Serum ve nazal sekresyon IL-35 değerinin yaş, total IgE ve eozinofil ile korelasyonu

		Nazal Sekresyon IL-35 g/mL mg	Yaş	Total IgE	Eozinofil %
Serum IL-35 ng/mL	r	0.532	-0.196	-0.257	-0.279
	p	0.000	0.102	0.030	0.018
Nazal Sekresyon IL-35 ng/mL mg	r		-0.110	-0.321	-0.425
	p		0.362	0.006	0.000

Spearman Korelasyon

5.TARTIŞMA

Alerjik rinit, alerjenler ile nazal mukozanın teması sonucunda ortaya çıkan IgE aracılı inflamasyon ile karakterize mortalitesi olmayan ancak ciddi morbiditeleri olan ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen bir hastalıktır. Dünya nüfusunun 1.4 milyarını etkilemektedir ve prevalansı gün geçtikçe artmaktadır (155). Alerjisi olan rinit hastalarının sadece %12 si doktora başvurmaktadır. Genel pediatristlere ve çocuk alerji doktorlarına başvuru yapıldığında çoğu hasta artık orta veya şiddetli semptomlara sahiptir (156).

Alerjik rinit, gelişimi için bireyin birkaç yıl alerjene maruz kalması gerektiği için iki yaş altında nadir görülmektedir. İki yaşından sonra prevalansı giderek artar. Erken okul çağında ve pubertede artmaya devam eder ve %80'i 20 yaş altında tanı alır (157).

ISAAC faz 1 çalışmasına göre alerjik rinokonjonktivit 6-7 yaş grubunda %0,8-14,9, 13-14 yaş grubunda %1,4-39,7 sıklığında bulunmuştur (28). Aynı merkezlerde 5 ile 10 sene sonra ISAAC faz 3 çalışması yapılmış ve alerjik rinokonjonktivit yüzdesinin 6-7 yaş grubunda %8,5 (%1,8-24,2) ve 13-14 yaş grubunda %14,6 (%1,0-45,1) olarak değiştiği saptanmıştır (158). Çalışmamızda AR tanılı olgularımızın yaş ortalaması $9,9 \pm 5,1$ olarak saptandı. Tanı alanların cinsiyet dağılımına baktığımızda %56,4 ü kız, %43,6 sı erkekti.

Alerjik rinitli çocuklarda ailede atopi öyküsü önemli bir risk faktörüdür. Çocukta alerjik rinit gelişme riski; ebeveynlerde alerji öyküsü yoksa %0-10, anne ve babadan birisinde alerji öyküsü varsa %30-40, anne ve babanın her ikisinde de atopi öyküsü varsa %60-70, atopik kardeş varlığında %25-35 oranında olduğu bildirilmiştir (159). Bizim çalışmamızda AR tanısı alan hastaların %94 ünde ailede atopi öyküsü mevcuttu.

AR ile sigara maruziyeti arasındaki ilişkinin patofizyolojisi karmaşık olmasına karşın yapılan çalışmalarda sigara dumanı ile temasın atopik hastalıkların gelişiminde önemli rol oynadığı ve sigara dumanının alerjik semptomları tetiklediği bilinmektedir. Ulrik ve arkadaşlarının 7-17 yaş arasında 408 Danimarkalı çocukla yaptığı çalışmada çocukluk çağında sigara dumanına maruz kalan hastaların %80'inin ergenlik

döneminde aeroalerjenlere karşı duyarlılıklarının arttığı gösterilmiştir (160). Trabzon'da yapılan bir çalışmada alerjik rinit tanılı çocukların %52.8'inin sigaraya maruz kaldığı ve her iki ebeveynin de sigara içmesinin alerjik rinit gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (161). Bizim çalışmamızda da sigara maruziyeti AR tanılı hastaların %74,4 ünde mevcuttu.

Periferik kan serum total IgE ve eozinofil düzeylerinin yüksek olması alerjik hastalıkların varlığının araştırılmasında önemli bir tanı yöntemidir. Ancak her iki testinde duyarlılığı düşüktür. Bu ölçümlerin normal düzeyleri alerjik hastalıkları dışlamamaktadır. Literatürde eozinofil değerleri ve IgE yüksekliği ile alerjik hastalıklar arasındaki ilişkiyi açıklamaya yönelik yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Zhu ve arkadaşlarının 138 AR li çocuk ile yaptıkları bir çalışmada kan eozinofil düzeyi ile AR şiddeti arasında ilişki saptanmamıştır (162). Chawes ve ark.'nın 2010 yılında yaptıkları bir araştırmada alerjik riniti olan çocukların ve alerjik rinit saptanmayan çocukların total serum IgE düzeyleri ve periferik eozinofil sayıları karşılaştırıldı ve AR'li hastalarda total serum IgE düzeyleri ($p < 0.001$) ve periferik eozinofil değerleri ($p < 0.01$) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edildi. (163). Winther ve ark. yaptığı bir başka çalışmada, serum total IgE düzeylerinin AR'lı hastalarda anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir (164). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak vaka grubunda Total IgE değeri vaka grubunda ortalama 147,5 UI/ml ile, kontrol grubundan (ortalama 48,8 UI/ml) istatistiksel olarak daha yüksek bulundu ($p < 0.05$). Eozinofil değeri vaka grubunda ortalama %4,60 ile kontrol grubundan (ortalama %2) anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek bulundu.

Çalışmamızda başvuru anında yapılan deri testleri ile alerjen duyarlılıkları belirlendi. AR semptomlarını tetikleyen en önemli nedenler, inhalen alerjenlerdir. Çevremizdeki inhalen alerjenler iç ortam ve dış ortam alerjenlerinden oluşmaktadır. İç ortam alerjenleri arasında ev tozu akarları, küf mantarları, evcil hayvan alerjenleri ve böcek alerjenleri; dış ortam alerjenleri arasında ise polenler ve küf mantarları yer alır. Tüm bu aeroalerjenler içerisinde en önemlisi, özellikle astım ve persistan AR tanılı hastalarda önemli ölçüde duyarlılığı saptanan ev tozu akarlarıdır (165). Kuyucu ve arkadaşlarının çalışmasında deri prick testlerinde en sık çayır poleni karışımı ve Dermatophagoides pteronyssinus alerjenleri saptandı (166). Trabzon'da yapılan bir başka çalışmada ise deri testlerinde en sık saptanan alerjenler Dermatophagoides

pteronysinus, Dermatophagoides farinae ve çayır poleni (161). Uluslararası yapılan bir araştırmada dört farklı coğrafik bölgenin sonuçlarını içeren alerjik rinit anket çalışmasında %67,31 ile en sık saptanan aeroalerjenler polenler (en sık çayır poleni) ve akarlardı (167). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak ACT de en sık saptanan aeroalerjenler ev tozu ve çayır poleni karışımıydı. Ev tozu akarları AR tanılı hastaların %59 unda pozitif olarak saptandı.

Alerjik hastalıkların patogenezinde sitokinler, önemli bir rol oynamaktadır. T yardımcı hücre (Th) 2 sitokinlerinin hem alerjik duyarlılaşma gelişiminde hem de alerjik inflamasyon patogenezinde merkezi rol oynadığı bilinmektedir (168). Sağlıklı bireylerde Th1 tipi hücreler baskınken, AR li hastalarda nazal mukoza ve epitel dokularında Th2-tipi lenfositler baskındır (169). Th17 hücreleri ve IL-17, alerjik hastalıkların gelişmesinde ve ilerlemesinde önemli rol oynar (170). Th17 hücrelerin nötrofilik enflamasyonu tetiklediğini ve Th2 hücrelerle birlikte hava yollarında meydana gelen aşırı duyarlılıktan sorumlu olduğu gösterilmiştir. IL-17, kemokinlerin ve proinflamatuvar sitokinlerin üretimini indükleyerek doku inflamasyonuna aracılık eder ve doğal bağışıklığı düzenleyerek alerjik inflamasyonu güçlendirir (171). IL-17'nin, alerjene özgü Th2 hücre aktivasyonunu, eozinofil birikimini ve serum IgE üretimini tetiklediği bilinmektedir (172). Astım, AR ve nazal polip modellerinde Th17 yanıtlarının artmış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Th17 ve düzenleyici T hücreleri (Tregler) arasındaki denge, bağışıklık homeostazı için çok önemlidir. Hem Th17 fonksiyonlarının artması, hem de artan Th17 sayısı ve Treg işlevinde bir kusur veya azalma, alerjik rinit ve astım dahil olmak üzere iltihaplı hastalıkların gelişmesini ve ilerlemesini tetikleyebilir (173).

IL-12 sitokin ailesi, immun yanıtın düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Bu aileye ait sitokinler birçok T hücresi alt grubu üzerinde önemli bir düzenleyici role sahiptir. Ayrıca bu sitokinler T hücrelerinin farklılaşması ve fonksiyonları üzerinde de etki gösterirler. Tüm bu özelliklerinden yola çıkılarak IL-12 ailesinin alerjik rinit oluşumu ve gelişimi ile yoğun bir ilişki içerisinde olduğunu gösteren bir çok çalışma mevcuttur (174). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda IL-12 ailesine ait olan ve yeni tanımlanan bir sitokin olan IL-35 in alerjik hastalıklarda rol oynayan sitokinleri baskıladığı ve hastalığı tersine çevirdiği gözlenmiştir. Yapılan bir çalışmada Rekombinant IL-35 in AR tanılı çocuklarda proinflamatuvar etkili sitokinler olan IL-23

ve IL-17'yi baskılayarak Th17 yanıtını inhibe ettiği, Treg hücrelerinin proliferasyonunu ve genişlemesini indüklediği gösterilmiştir. Bu çalışma ile Treg hücreleri tarafından IL-35 üretiminin IL-17 ve Th17 aracılı alerjik hava yolu aşırı duyarlılık düzeylerini baskıladığı gözlemlendi (140). IL-35, apoptozu indüklemeden G1'de hücre döngüsü durmasını indükleyerek otoimmün hastalıklarda Th17 gelişiminin ve farklılaşmasının baskılanmasında önemli bir rol oynar (150).

IL-35 in insanlarda solunum yolu alerjik hastalıklarının antienflamatuar tedavisi için umut verici bir hedef olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (175). Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada IL-35 in rekombinant formunun intranasal uygulaması ile farelerde hapşırma sıklığında ve burun kaşıma hareketi sayısında azalma olduğu, nazal mukozada eozinofil sayısının belirgin azaldığı sonuç olarak alerjik rinit semptomlarını inhibe ettiği gösterilmiştir (176). Hayvanlar üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise intranasal IL-35 gen transferinin duyarlı hale getirilmiş farelerde alerjik akciğer dokusu iltihabını ve aşırı mukus salgılanmasını engellediğini, hava yollarında goblet hücre hiperplazisini azalttığını, bronkoalveolar lavaj sıvısında inflammatuar etkili sitokinler olan IL-4, IL-5 ve IL-13 seviyelerini önemli ölçüde baskılayarak enflamasyonu azalttığı dolayısıyla IL-17'ye bağlı alerjik hava yolu hastalığını tersine çevirdiği gösterilmiştir (177). Şimdiye kadar literatürde yapılan insan ve hayvan çalışmalarında IL-35 düzeyleri kanda ölçülmüş olup nasal sekresyonda IL-35 düzeylerinin ölçüldüğü bir literatür çalışması bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda AR tanılı hastalarda hem periferik kan hem de nasal sekresyonda IL-35 düzeyleri ölçüldü. Literatürde otoimmün ve inflammatuar birçok hastalıkta serum IL-35 düzeyleri düşük seviyelerde saptanmıştır. Bizim çalışmamızda vaka grubunda periferik kan IL-35 ng/mL değeri (0,97 ng/ml) kontrol grubundan (1,97 ng/ml) anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşük geldi. Bu çalışma ile ilk kez AR li hastaların nazal sekresyonundan IL-35 düzeyleri bakıldı. Yapılan çalışmalarda IL-35 hayvan ve insan modellerinde intranasal ve sublingual olarak uygulanmış ve alerjik semptomların baskılandığı gözlemlenmiştir. Bizim sonuçlarımızda vaka grubunda nazal sekresyon IL-35 ng/mL değeri (0,37 ng/ml) kontrol grubundan (0,87 ng/ml) anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşük geldi. Enflamatuar veya alerjik bir hastalıkta sitokin seviyelerini ölçmenin en doğru yolu nazal biyopsi ile alınan örneklerde sitokin düzeylerinin direkt olarak ölçülmesidir. Fakat mukozal biyopsi invazif bir işlemdir, hastada ağrı ve rahatsızlığa neden olmaktadır, ayrıca burun dokusunda hasar ve skar oluşturma riskleri

vardır. Nazal sıvıların toplanması mukozal biyopsiye göre daha güvenli bir işlemdir. Hastaya daha az rahatsızlık verir ve komplikasyon riski daha azdır (178, 179). Yapılan klinik çalışmalarda rinit hastalarının nazal sıvıda ölçülen sitokin düzeyleri ile klinik seyirleri ve biyopsi sonuçlarının korele olduğu gösterilmiştir (179). Nazal sıvıların toplanmasında en sık kullanılan yöntemlerden olan olan nazal lavaj yönteminde buruna verilen lavaj sıvısının ne kadarının yutulup ne kadarının tekrar geri aspire edildiği bilinemediğinden, aspire edilen sıvıda nazal sıvı ve lavaj sıvısının oranları tam olarak saptanamaz. Dolayısıyla bu yöntemde elde edilen sonuçların doğruluğu şüpheli olabilmektedir. Lü ve ark. (153) tanımladığı ve bizim de bu çalışmamızda kullandığımız yöntemde ise nazal sıvı, poliüretan emici sünger aracılığıyla toplanmaktadır. Poliüretan sünger yöntemi ile elde edilen nazal sıvıda lavaj yöntemi ile elde edilen sıvıya göre sitokin düzeylerinin 8 kat, antikor düzeylerinin ise 6-290 kat daha yüksek olduğu gözlenmiştir (153). Kolay uygulanması standardize edilmiş, tekrarlanabilir ve daha az invazif olması, uygulama süresinin kısa olması nedeniyle nazal sıvı toplamada poliüretan sünger yöntemi diğer yöntemlere göre daha tercih edilebilir bir yöntemdir.

AR i olan birçok hasta birden fazla antijene karşı duyarlıdır ve hekimlerin hastalarda spesifik antijeni tanımlaması genelde zordur. Tüm bunlar AR te yeni tedavilerin geliştirilmesinde antijenden bağımsız tedavilerin araştırılması gerekliliğini doğurmuştur. Yapılan çalışmalarda da gösterildiği gibi IL-35 in alerjik rinit patogenezinde rol oynayan alerjik T hücre yanıtını inhibe etmesi, solunum yolu alerjik hastalıklarında anti enflamatuar etki göstermesi ve proinflamatuvar sitokinleri inhibe ederek alerjik semptomları baskılaması nedeniyle AR'in teşhisi ve tedavisi için umut verici yeni bir hedef haline gelebileceği gösterilmiştir.

6. SONUÇLAR

Çalışmaya Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Alerji Polikliniği'ne, Haziran 2020 – Ağustos 2020 ayları arasında başvuran alerjik rinit tanısı alan 2-18 yaş aralığında 39 hasta ve yine aynı hastanenin Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine başvuran AR tanısı ve başka bir hastalığı olmayan 32 sağlıklı kontrol grubu alınmıştır.

1. Çalışmaya alınan AR hastalarının 22 (%56,4)'sinin kız, 17 (%43,6)'sinin erkek, kontrol grubunun 14 (%43,8)'inin kız, 18 (%56,3) inin erkek olduğu saptandı. Vaka ve kontrol grubunda olguların cinsiyet dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$)

2. AR tanılı hastaların yaş ortanca değerinin 11,6 yıl kontrol grubunun yaş ortanca değerinin 9,9 yıl olduğu görüldü. Olguların yaşları değerlendirildiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

3. Serum total IgE ile periferik kanda eozinofil düzeyleri vaka grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla $p<0.05$ ve $p<0.05$).

4. AR tanılı hastaların deri prick testlerinde alerjen duyarlılıklarının dağılımları incelendiğinde, en sık izlenen alerjenin ev tozu akarı (%59,0) olduğu görüldü.

5. Serum IL-35 değeri vaka grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük saptandı (sırasıyla $p<0.05$).

6. Nazal sekresyon IL-35 değeri vaka grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.05$).

7.Kız ve erkeklerde serum IL-35 ve nazal IL-35 değeri anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0.05$).

8.ACT testinde ev tozu akarı ve hayvan epiteline karşı duyarlılığı olan grupta serum IL-35 ve nazal IL-35 değeri kontrol gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$).

9. AR hastalarında sigara maruziyeti olan ve olmayan grupta serum IL-35 düzeyi anlamlı farklılık göstermemiştir.

10. Vaka grubunda sigara maruziyeti olan ve olmayan grupta nazal sekresyonda IL-35 düzeyi anlamlı farklılık göstermemiştir.

11.Serum IL-35 ile nazal sekresyonda IL-35 değeri arasında anlamlı pozitif korelasyon gözlenmiştir.

12.Serum IL-35 değeri ile total IgE ve eozinofil değerleri arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır (sırasıyla $p<0.05$ ve $p<0.05$)

13.Nazal sekresyon il-35 değeri ile total IgE ve eozinofil değerleri arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır (sırasıyla $p<0.05$ ve $p<0.05$).

14. Nazal sıvıda sitokin düzeylerinin değerlendirilmesinde diğer yöntemlere göre daha kolay uygulanabilir, daha az invaziv olan çalışmamızda da kullandığımız poliüretan absorbant sünger yöntemi daha tercih edilebilir ve daha pratik bir yöntemdir.

15.Tüm bu sonuçlara bakıldığında AR patogenezinde inhibe edici rol üstlenen, birçok hastalıkta farklı immunmodülatör etkileri olan IL-35 in immun ve inflamatuvar hastalıklar için yeni bir tedavi hedefi olabileceğini ve terapötik stratejilere eklenebileceği düşünülebilir. Örneğin belirli bir hastalıkta IL-35 ekspresyonu azalırsa IL-35 rekombinant proteini ile tedavi edilebilir.

7.KAYNAKLAR

1. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2001;108(5):S147-S334.
2. Scadding GK. Optimal management of allergic rhinitis. *Archives of disease in childhood*. 2015;100(6):576-82.
3. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008;63 Suppl 86:8-160.
4. Beasley R, of Asthma TIS. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *The Lancet*. 1998;351(9111):1225-32.
5. Kurt E, Metintas S, Basyigit I, Bulut I, Coskun E, Dabak S, et al. Prevalence and risk factors of allergies in Turkey: results of a multicentric cross-sectional study in children. *Pediatric allergy and immunology*. 2007;18(7):566-74.
6. van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology*. *Allergy*. 2000;55(2):116-34.
7. Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, Khan DA, et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(2 Suppl):S1-84.
8. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J*. 1995;8(3):483-91.
9. Bousquet J, Neukirch F, Bousquet PJ, Gehano P, Klossek JM, Le Gal M, et al. Severity and impairment of allergic rhinitis in patients consulting in primary care. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(1):158-62.
10. Jeffery PK, Haahtela T. Allergic rhinitis and asthma: inflammation in a one-airway condition. *BMC Pulm Med*. 2006;6 Suppl 1(Suppl 1):S5.
11. Dykewicz MS, Fineman S, Skoner DP, Nicklas R, Lee R, Blessing-Moore J, et al. Diagnosis and management of rhinitis: complete guidelines of the Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma and Immunology. *American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology*. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1998;81(5 Pt 2):478-518.

12. Sheffield PE, Weinberger KR, Kinney PL. Climate change, aeroallergens, and pediatric allergic disease. *Mt Sinai J Med.* 2011;78(1):78-84.
13. Survey ECRH. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J.* 1996;9:687-95.
14. Mallol J, Crane J, von Mutius E, Odhiambo J, Keil U, Stewart A. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2013;41(2):73-85.
15. Batra PS, Han JK. Practical medical and surgical management of chronic rhinosinusitis: Springer; 2015.
16. Pepper AN, Ledford DK. Allergic Rhinitis: Diagnosis and Treatment. *Allergy and Asthma: Springer;* 2016. p. 63-85.
17. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet.* 2006;368(9537):733-43.
18. Ozkaragöz K, Cakin F. Atopic children in Turkey. *Ann Allergy.* 1969;27(1):13-7.
19. Civelek E, Cakir B, Boz AB, Yuksel H, Orhan F, Uner A, et al. Extent and burden of allergic diseases in elementary schoolchildren: a national multicenter study. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010;20(4):280-8.
20. Tamay Z, Akçay A, Ergin A, Güler N. Prevalence of allergic rhinitis and risk factors in 6-to 7-year-old children in İstanbul, Turkey. *Turkish Journal of Pediatrics.* 2014;56(1).
21. Zhang L, Han D, Huang D, Wu Y, Dong Z, Xu G, et al. Prevalence of self-reported allergic rhinitis in eleven major cities in china. *International archives of allergy and immunology.* 2009;149(1):47-57.
22. Meltzer EO, Szwarcberg J, Pill MW. Allergic rhinitis, asthma, and rhinosinusitis: diseases of the integrated airway. *Journal of Managed Care Pharmacy.* 2004;10(4):310-7.
23. Ng T, Tan W. Epidemiology of allergic rhinitis and its associated risk factors in Singapore. *International journal of epidemiology.* 1994;23(3):553-8.
24. Kim T-B, Kim Y-K, Chang Y-S, Kim S-H, Hong S-C, Jee Y-K, et al. Association between sensitization to outdoor spider mites and clinical manifestations of asthma and rhinitis in the general population of adults. *Journal of Korean medical science.* 2006;21(2):247-52.
25. Dotterud L, Odland J, Falk E. Atopic diseases among adults in the two geographically related arctic areas Nikel, Russia and Sør-Varanger, Norway: possible effects of indoor and outdoor air pollution. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2000;14(2):107-11.
26. Sakurai Y, Nakamura K, Teruya K, Shimada N, Umeda T, Tanaka H, et al. Prevalence and risk factors of allergic rhinitis and cedar pollinosis among Japanese men. *Preventive medicine.* 1998;27(4):617-22.
27. Bauchau V, Durham S. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *European Respiratory Journal.* 2004;24(5):758-64.

28. Tuncer A, Yuksel H. Allerjik rinit tanı ve tedavi rehberi 2012. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi. 2012.
29. Nimmagadda SR, Evans 3rd R. Allergy: etiology and epidemiology. *Pediatrics in review*. 1999;20(4):111.
30. Ozbek OY, Ataç FB, Ogus E, Ozbek N, editors. Plasminogen activator inhibitor-1 gene 4G/5G polymorphism in Turkish children with asthma and allergic rhinitis. *Allergy & Asthma Proceedings*; 2009.
31. Gulen F, Tanac R, Altinoz S, Berdeli A, Zeyrek D, Koksoy H, et al. The FcγRIIa polymorphism in Turkish children with asthma bronchial and allergic rhinitis. *Clinical biochemistry*. 2007;40(5-6):392-6.
32. Zeyrek D, Tanac R, Altinoz S, Berdeli A, Gulen F, Koksoy H, et al. FcγRIIIa-V/F 158 polymorphism in Turkish children with asthma bronchiale and allergic rhinitis. *Pediatric allergy and immunology*. 2008;19(1):20-4.
33. Gülçin Eskandari H, Ünal M, Görüroğlu Öztürk Ö, Vayisoğlu Y, Muşlu N. Leukotriene C4 synthase A-444C gene polymorphism in patients with allergic rhinitis. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*. 2006;134(6):997-1000.
34. Dold S, Wjst M, von Mutius E, Reitmeir P, Stiepel E. Genetic risk for asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis. *Arch Dis Child*. 1992;67(8):1018-22.
35. Duffy DL, Martin NG, Battistutta D, Hopper JL, Mathews JD. Genetics of asthma and hay fever in Australian twins. *Am Rev Respir Dis*. 1990;142(6 Pt 1):1351-8.
36. Lewis S, Britton J. Measles infection, measles vaccination and the effect of birth order in the aetiology of hay fever. *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 1998;28(12):1493-500.
37. Åberg N. Birth season variation in asthma and allergic rhinitis. *Clinical & Experimental Allergy*. 1989;19(6):643-8.
38. Matheson MC, Dharmage SC, Abramson MJ, Walters EH, Sunyer J, de Marco R, et al. Early-life risk factors and incidence of rhinitis: results from the European Community Respiratory Health Study—an international population-based cohort study. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2011;128(4):816-23. e5.
39. Osman M. Therapeutic implications of sex differences in asthma and atopy. *Archives of disease in childhood*. 2003;88(7):587-90.
40. Hardjojo A, Shek LP, van Bever HP, Lee BW. Erratum: Rhinitis in children less than 6 years of age: current knowledge and challenges. *Asia Pacific Allergy*. 2012;2(1):90-.
41. Erkkola M, Kaila M, Nwaru B, Kronberg-Kippilä C, Ahonen S, Nevalainen J, et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy is inversely associated with asthma and allergic rhinitis in 5-year-old children. *Clinical & Experimental Allergy*. 2009;39(6):875-82.
42. Civelek E, Yavuz ST, Boz AB, Orhan F, Yuksel H, Uner A, et al. Epidemiology and burden of rhinitis and rhinoconjunctivitis in 9-to 11-year-old children. *American journal of rhinology & allergy*. 2010;24(5):364-70.
43. Higgins TS, Reh DD. Environmental pollutants and allergic rhinitis. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*. 2012;20(3):209-14.
44. Hersoug L-G, Husemoen LLN, Thomsen SF, Sigsgaard T, Thuesen BH, Linneberg A. Association of indoor air pollution with rhinitis symptoms, atopy and

- nitric oxide levels in exhaled air. *International archives of allergy and immunology*. 2010;153(4):403-12.
45. Peden D, Reed CE. Environmental and occupational allergies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;125(2):S150-S60.
46. Eriksson J, Ekerljung L, Rönmark E, Dahlén B, Ahlstedt S, Dahlén SE, et al. Update of prevalence of self-reported allergic rhinitis and chronic nasal symptoms among adults in Sweden. *The clinical respiratory journal*. 2012;6(3):159-68.
47. Tammemagi CM, Davis RM, Benninger MS, Holm AL, Krajenta R. Secondhand smoke as a potential cause of chronic rhinosinusitis: a case-control study. *Archives of otolaryngology—head & neck surgery*. 2010;136(4):327-34.
48. ÖZTÜRK AB, BAYRAM H. Dizel egzoz partiküllerinin allerjik rinit prevalansı ve patogenezi zerine etkisi. *Asthma Allergy Immunology/Astim Allerji Immunoloji*. 2011;9(3).
49. Diaz-Sanchez D, Tsien A, Fleming J, Saxon A. Combined diesel exhaust particulate and ragweed allergen challenge markedly enhances human in vivo nasal ragweed-specific IgE and skews cytokine production to a T helper cell 2-type pattern. *The Journal of Immunology*. 1997;158(5):2406-13.
50. Hwang B-F, Jaakkola JJ, Lee Y-L, Lin Y-C, Guo Y-IL. Relation between air pollution and allergic rhinitis in Taiwanese schoolchildren. *Respiratory research*. 2006;7(1):23.
51. Lockey R, Ledford D. Allergens and allergen immunotherapy. Preface. *Clinical allergy and immunology*. 2008;21:vii-vii.
52. Hardjojo A, Shek LP, van Bever HP, Lee BW. Rhinitis in children less than 6 years of age: current knowledge and challenges. *Asia Pac Allergy*. 2011;1(3):115-22.
53. Bernstein DI. Diesel exhaust exposure, wheezing and sneezing. *Allergy, asthma & immunology research*. 2012;4(4):178-83.
54. Sultész M, Katona G, Hirschberg A, Gálffy G. Prevalence and risk factors for allergic rhinitis in primary schoolchildren in Budapest. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2010;74(5):503-9.
55. Çelik O. Kulak burun boğaz hastalıkları ve baş boyun cerrahisi: Asya Tıp Kitabevi; 2007.
56. Naclerio R. Pathophysiology of perennial allergic rhinitis. *Allergy*. 1997;52:7-13.
57. ÖT Y. Alerjik rinit fizyopatolojisi. Önerci M, editör Alerjik rinosinüzitler Ankara: Türkiye Erişim ve Sağlık Vakfı Yayınları. 2002:116-22.
58. Klementsson H, Venge P, Andersson M, Pipkorn U. Allergen-induced changes in nasal secretory responsiveness and eosinophil granulocytes. *Acta otolaryngologica*. 1991;111(4):776-84.
59. Baraniuk JN. Pathogenesis of allergic rhinitis. *Journal of allergy and clinical immunology*. 1997;99(2):S763-S72.
60. Baroody FM. Allergic rhinitis: broader disease effects and implications for management. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*. 2003;128(5):616-31.
61. Baraniuk JN. Mechanisms of rhinitis. *Immunology and Allergy Clinics*. 2000;20(2):245-64.
62. Humbert M, Ying S, Corrigan C, Menz G, Barkans J, Pfister R, et al. Bronchial mucosal expression of the genes encoding chemokines RANTES and MCP-3 in

- symptomatic atopic and nonatopic asthmatics: relationship to the eosinophil-active cytokines interleukin (IL)-5, granulocyte macrophage-colony-stimulating factor, and IL-3. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 1997;16(1):1-8.
63. Mandhane SN, Shah JH, Thennati R. Allergic rhinitis: an update on disease, present treatments and future prospects. *International immunopharmacology*. 2011;11(11):1646-62.
64. Tran NP, Vickery J, Blaiss MS. Management of rhinitis: allergic and non-allergic. *Allergy, asthma & immunology research*. 2011;3(3):148-56.
65. Connell JT. Quantitative intranasal pollen challenge: II. Effect of daily pollen challenge, environmental pollen exposure, and placebo challenge on the nasal membrane. *Journal of Allergy*. 1968;41(3):123-39.
66. Dykewicz MS, Hamilos DL. Rhinitis and sinusitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;125(2):S103-S15.
67. Berger WE. Allergic rhinitis in children: diagnosis and management strategies. *Pediatric Drugs*. 2004;6(4):233-51.
68. Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, Khan DA, et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2008;122(2):S1-S84.
69. Scadding GK. Allergic rhinitis in children. *Paediatrics and Child Health*. 2008;18(7):323-8.
70. Kakli HA, Riley TD. Allergic rhinitis. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 2016;43(3):465-75.
71. Damadoğlu E, AF K. Allerjik rinitte tanı. Şekerel BE (editör) *Allerjik Rinit* Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi. 2010:89-97.
72. Mahr TA, Sheth K. Update on allergic rhinitis. *Pediatrics in Review*. 2005;26(8):278.
73. Small P, Kim H. Allergic rhinitis. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2011;7(1):1-8.
74. Barr JG, Al-Reefy H, Fox AT, Hopkins C. Allergic rhinitis in children. *bmj*. 2014;349:g4153.
75. Sheikh A, O'Hehir RE, Holgate ST. *Middleton's Allergy Essentials*. Elsevier; 2017.
76. Soylu N, Leblebisatan G, Uçur Ö, Yıldırım F. Investigation of the Relation Between Intraarticular Bleedings and Symptom Severity of Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents with Haemophilia. *depression, and anxiety*. 2015;4:8.
77. Tefferi A, editor *Blood eosinophilia: a new paradigm in disease classification, diagnosis, and treatment*. Mayo Clinic Proceedings; 2005: Elsevier.
78. KIMPEN J, CALLAERT H, EMBRECHTS P, BOSMANS E. Influence of sex and gestational age on cord blood IgE. *Acta Pædiatrica*. 1989;78(2):233-8.
79. Poon AW, Goodman CS, Rubin RJ. In vitro and skin testing for allergy: comparable clinical utility and costs. *The American journal of managed care*. 1998;4(7):969-85.
80. Reisacher WR, editor *Mucosal brush biopsy testing of the inferior turbinate to detect local, antigen-specific immunoglobulin E*. *International forum of allergy & rhinology*; 2012: Wiley Online Library.

81. Benveniste J. The human basophil degranulation test as an invitro method for the diagnosis of allergies. *Clinical & Experimental Allergy*. 1981;11(1):1-11.
82. Dordal M, Lluch-Bernal M, Sánchez M, Rondón C, Navarro A, Montoro J, et al. 1 Allergen-Specific Nasal Provocation Testing: Review by the Rhinoconjunctivitis Committee of the Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2011;21(1):1.
83. Quillen DA, Feller DB. Diagnosing rhinitis: allergic vs. nonallergic. *American family physician*. 2006;73(9):1583-90.
84. Bousquet J, Lockey R, Malling H-J. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases A WHO position paper. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1998;102(4):558-62.
85. Blackley CH. *Experimental Researches on the Causes and Nature of Catarrhus Δ stivus (hay-fever Or Hay-asthma):* Baillière, Tindall & Cox; 1873.
86. Fatteh S, Rekkerth DJ, Hadley JA. Skin prick/puncture testing in North America: a call for standards and consistency. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2014;10(1):44.
87. Demoly P. In vivo methods for study of allergy. *Skin tests, techniques, and interpretation. Allergy, principles and practice*. 2003.
88. Tripathi A, Patterson R. Clinical interpretation of skin test results. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2001;21(2):291-300.
89. Esch RE. Selection of allergen products for skin testing. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2001;21(2):251-61.
90. Grammer LC, Greenberger PA. *Patterson's allergic diseases: Lippincott Williams & Wilkins*; 2012.
91. Nurmatov U, Van Schayck C, Hurwitz B, Sheikh A. House dust mite avoidance measures for perennial allergic rhinitis: an updated Cochrane systematic review. *Allergy*. 2012;67(2):158-65.
92. Brożek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;126(3):466-76.
93. Tuncer A, Yüksel H. Üst Solunum Yolu Allerjileri Çalışma Grubu. *Allerjik Rinit Tani ve Tedavi Rehberi*. 2012.
94. Okubo K, Kurono Y, Ichimura K, Enomoto T, Okamoto Y, Kawauchi H, et al. Japanese guidelines for allergic rhinitis 2020. *Allergology International*. 2020;69(3):331-45.
95. Norris A, Alton E. Chloride transport and the action of sodium cromoglycate and nedocromil sodium in asthma. *Clinical & Experimental Allergy*. 1996;26(3):250-3.
96. Mygind N, Borum P. Intranasal ipratropium: literature abstracts and comments. *Rhinology Supplement*. 1989;9:37-44.
97. Chervinsky P, Casale T, Townley R, Tripathy I, Hedgecock S, Fowler-Taylor A, et al. Omalizumab, an anti-IgE antibody, in the treatment of adults and adolescents with perennial allergic rhinitis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2003;91(2):160-7.

98. Passalacqua G, Durham SR. Allergic rhinitis and its impact on asthma update: allergen immunotherapy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007;119(4):881-91.
99. Akdis CA, Hellings PW, Agache I. Global atlas of allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: European Academy of Allergy and Clinical Immunology; 2015.
100. Inal A, Altintas D, Yilmaz M, Karakoc G, Kendirli S, Sertdemir Y. Prevention of new sensitizations by specific immunotherapy in children with rhinitis and/or asthma monosensitized to house dust mite. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2007;17(2):85.
101. Norman PS. Immunotherapy: 1999-2004. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2004;113(6):1013-23.
102. Cingi C, Cakli H, Yaz A, Songu M, Bal C. Phototherapy for allergic rhinitis: a prospective, randomized, single-blind, placebo-controlled study. *Therapeutic advances in respiratory disease*. 2010;4(4):209-13.
103. Koreck A, Szechenyi A, Morocz M, Cimpean A, Bella Z, Garaczi E, et al. Effects of intranasal phototherapy on nasal mucosa in patients with allergic rhinitis. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 2007;89(2-3):163-9.
104. Jutel M, Akdis CA. T-cell subset regulation in atopy. *Current allergy and asthma reports*. 2011;11(2):139-45.
105. Malmhäll C, Bossios A, Pullerits T, Lötvall J. Effects of pollen and nasal glucocorticoid on FOXP3+, GATA-3+ and T-bet+ cells in allergic rhinitis. *Allergy*. 2007;62(9):1007-13.
106. Hawrylowicz C, O'garra A. Potential role of interleukin-10-secreting regulatory T cells in allergy and asthma. *Nature Reviews Immunology*. 2005;5(4):271-83.
107. Gao X, Ren X, Wang Q, Yang Z, Li Y, Su Z, et al. Critical roles of regulatory B and T cells in helminth parasite-induced protection against allergic airway inflammation. *Clin Exp Immunol*. 2019;198(3):390-402.
108. Wilson RH, Whitehead GS, Nakano H, Free ME, Kolls JK, Cook DN. Allergic sensitization through the airway primes Th17-dependent neutrophilia and airway hyperresponsiveness. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2009;180(8):720-30.
109. Vignali DA, Kuchroo VK. IL-12 family cytokines: immunological playmakers. *Nature immunology*. 2012;13(8):722.
110. Dinarello CA. Proinflammatory cytokines. *Chest*. 2000;118(2):503-8.
111. Yuzhalin AE, Kutikhin AG. Interleukin-12: clinical usage and molecular markers of cancer susceptibility. *Growth Factors*. 2012;30(3):176-91.
112. Vignali DA, Kuchroo VK. IL-12 family cytokines: immunological playmakers. *Nat Immunol*. 2012;13(8):722-8.
113. Beadling C, Slifka MK. Regulation of innate and adaptive immune responses by the related cytokines IL-12, IL-23, and IL-27. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*. 2006;54(1):15-24.
114. Shen P, Roch T, Lampropoulou V, O'Connor RA, Stervbo U, Hilgenberg E, et al. IL-35-producing B cells are critical regulators of immunity during autoimmune and infectious diseases. *Nature*. 2014;507(7492):366-70.

115. Gee K, Guzzo C, Che Mat NF, Ma W, Kumar A. The IL-12 family of cytokines in infection, inflammation and autoimmune disorders. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2009;8(1):40-52.
116. Collison LW, Delgoffe GM, Guy CS, Vignali KM, Chaturvedi V, Fairweather D, et al. The composition and signaling of the IL-35 receptor are unconventional. *Nature immunology*. 2012;13(3):290.
117. König K, Klemens C, Eder K, San Nicolás M, Becker S, Kramer MF, et al. Cytokine profiles in nasal fluid of patients with seasonal or persistent allergic rhinitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2015;11(1):26.
118. Sin B, Togias A. Pathophysiology of allergic and nonallergic rhinitis. *Proc Am Thorac Soc*. 2011;8(1):106-14.
119. Niedbala W, Wei Xq, Cai B, Hueber AJ, Leung BP, McInnes IB, et al. IL-35 is a novel cytokine with therapeutic effects against collagen-induced arthritis through the expansion of regulatory T cells and suppression of Th17 cells. *European journal of immunology*. 2007;37(11):3021-9.
120. Collison LW, Chaturvedi V, Henderson AL, Giacomini PR, Guy C, Bankoti J, et al. IL-35-mediated induction of a potent regulatory T cell population. *Nature immunology*. 2010;11(12):1093-101.
121. Wang R-X, Yu C-R, Dambuza IM, Mahdi RM, Dolinska MB, Sergeev YV, et al. Interleukin-35 induces regulatory B cells that suppress autoimmune disease. *Nature medicine*. 2014;20(6):633-41.
122. Choi J, Leung PS, Bowlus C, Gershwin ME. IL-35 and autoimmunity: a comprehensive perspective. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2015;49(3):327-32.
123. Zhang J, Zhang Y, Wang Q, Li C, Deng H, Si C, et al. Interleukin-35 in immune-related diseases: protection or destruction. *Immunology*. 2019;157(1):13-20.
124. Choi J, Leung PS, Bowlus C, Gershwin ME. IL-35 and Autoimmunity: a Comprehensive Perspective. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015;49(3):327-32.
125. Collison LW, Workman CJ, Kuo TT, Boyd K, Wang Y, Vignali KM, et al. The inhibitory cytokine IL-35 contributes to regulatory T-cell function. *Nature*. 2007;450(7169):566-9.
126. Chaturvedi V, Collison LW, Guy CS, Workman CJ, Vignali DA. Cutting edge: human regulatory T cells require IL-35 to mediate suppression and infectious tolerance. *The Journal of Immunology*. 2011;186(12):6661-6.
127. Bardel E, Larousserie F, Charlot-Rabiega P, Coulomb-L'Herminé A, Devergne O. Human CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ regulatory T cells do not constitutively express IL-35. *The Journal of Immunology*. 2008;181(10):6898-905.
128. Li X, Mai J, Virtue A, Yin Y, Gong R, Sha X, et al. IL-35 is a novel responsive anti-inflammatory cytokine--a new system of categorizing anti-inflammatory cytokines. *PLoS One*. 2012;7(3):e33628.
129. Seyerl M, Kirchberger S, Majdic O, Seipelt J, Jindra C, Schrauf C, et al. Human rhinoviruses induce IL-35-producing Treg via induction of B7-H1 (CD274) and sialoadhesin (CD169) on DC. *European journal of immunology*. 2010;40(2):321-9.
130. Shen P, Roch T, Lampropoulou V, O'Connor RA, Stervbo U, Hilgenberg E, et al. IL-35-producing B cells are critical regulators of immunity during autoimmune and infectious diseases. *Nature*. 2014;507(7492):366-70.

131. Presky DH, Yang H, Minetti LJ, Chua AO, Nabavi N, Wu C-Y, et al. A functional interleukin 12 receptor complex is composed of two β -type cytokine receptor subunits. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1996;93(24):14002-7.
132. Floss D, Schönberg M, Franke M, Horstmeier F, Engelowski E, Schneider A, et al. IL-6/IL-12 cytokine receptor shuffling of extra-and intracellular domains reveals canonical STAT activation via synthetic IL-35 and IL-39 signaling. *Scientific reports*. 2017;7(1):1-13.
133. Wu S, Li Y, Yao L, Li Y, Jiang S, Gu W, et al. Interleukin-35 inhibits angiogenesis through STAT1 signalling in rheumatoid synoviocytes. *Clinical and experimental rheumatology*. 2018;36(2):223-7.
134. Liu H, Zhang W, Tian F-F, Kun A, Zhou W-B, Xiao B, et al. IL-35 Is Involved in the Pathogenesis of Guillain–Barré Syndrome Through Its Influence on the Function of CD4+ T Cells. *Immunological investigations*. 2015;44(6):566-77.
135. Garbers C, Aparicio-Siegmund S, Rose-John S. The IL-6/gp130/STAT3 signaling axis: recent advances towards specific inhibition. *Current opinion in immunology*. 2015;34:75-82.
136. Sawant DV, Hamilton K, Vignali DA. Interleukin-35: expanding its job profile. *Journal of Interferon & Cytokine Research*. 2015;35(7):499-512.
137. Olson BM, Sullivan J, Burlingham W. Interleukin 35: a key mediator of suppression and the propagation of infectious tolerance. *Frontiers in immunology*. 2013;4:315.
138. Liu W, Zeng Q, Wen Y, Tang Y, Yan S, Li Y, et al. Inhibited interleukin 35 expression and interleukin 35–induced regulatory T cells promote type II innate lymphoid cell response in allergic rhinitis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2020.
139. Huang C-H, Loo EX-L, Kuo I-C, Soh GH, Goh DL-M, Lee BW, et al. Airway inflammation and IgE production induced by dust mite allergen-specific memory/effector Th2 cell line can be effectively attenuated by IL-35. *The Journal of Immunology*. 2011;187(1):462-71.
140. Xie F, Hu Q, Cai Q, Yao R, Ouyang S. IL-35 Inhibited Th17 Response in Children with Allergic Rhinitis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2020;82(1):47-52.
141. Zhang J, Lin Y, Li C, Zhang X, Cheng L, Dai L, et al. IL-35 decelerates the inflammatory process by regulating inflammatory cytokine secretion and M1/M2 macrophage ratio in psoriasis. *The Journal of Immunology*. 2016;197(6):2131-44.
142. Wang Y, Mao Y, Zhang J, Shi G, Cheng L, Lin Y, et al. IL-35 recombinant protein reverses inflammatory bowel disease and psoriasis through regulation of inflammatory cytokines and immune cells. *J Cell Mol Med*. 2018;22(2):1014-25.
143. Li T, Huang Y, Liu P, Liu Y, Guo J, Zhang W, et al. Lower Plasma Levels of IL-35 in Patients with Primary Biliary Cirrhosis. *Tohoku J Exp Med*. 2018;244(2):123-31.
144. Yang Y, Xuan M, Zhang X, Zhang D, Fu R, Zhou F, et al. Decreased IL-35 levels in patients with immune thrombocytopenia. *Hum Immunol*. 2014;75(8):909-13.
145. Huang Y, Lin YZ, Shi Y, Ji QW. IL-35: a potential target for the treatment of atherosclerosis. *Pharmazie*. 2013;68(10):793-5.
146. Liu S, Li Y, Xia L, Shen H, Lu J. IL-35 prevent bone loss through promotion of bone formation and angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(5):820-5.

147. Su Y, Feng S, Luo L, Liu R, Yi Q. Association between IL-35 and coronary arterial lesions in children with Kawasaki disease. *Clin Exp Med*. 2019;19(1):87-92.
148. Risso K, Kumar G, Ticchioni M, Sanfiorenzo C, Dellamonica J, Guillouet-de Salvador F, et al. Early infectious acute respiratory distress syndrome is characterized by activation and proliferation of alveolar T-cells. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2015;34(6):1111-8.
149. Jiang S, Shan F, Zhang Y, Jiang L, Cheng Z. Increased serum IL-17 and decreased serum IL-10 and IL-35 levels correlate with the progression of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:2483-94.
150. Morgan ME, Flierman R, van Duivenvoorde LM, Witteveen HJ, van Ewijk W, van Laar JM, et al. Effective treatment of collagen-induced arthritis by adoptive transfer of CD25+ regulatory T cells. *Arthritis & Rheumatism*. 2005;52(7):2212-21.
151. Whitehead GS, Wilson RH, Nakano K, Burch LH, Nakano H, Cook DN. IL-35 production by inducible costimulator (ICOS)-positive regulatory T cells reverses established IL-17-dependent allergic airways disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012;129(1):207-15. e5.
152. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos N, Bousquet P, Burney P, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy*. 2012;67(1):18-24.
153. Lü FX, Esch RE. Novel nasal secretion collection method for the analysis of allergen specific antibodies and inflammatory biomarkers. *Journal of immunological methods*. 2010;356(1-2):6-17.
154. Cheng Y, Wei H, Sun R, Tian Z, Zheng X. Rapid method for protein quantitation by Bradford assay after elimination of the interference of polysorbate 80. *Analytical biochemistry*. 2016;494:37-9.
155. Schwindt C. Chapter 15: allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27(Suppl. 1):S52-S55.
156. Bousquet J, Hellings P, Agache I, Bedbrook A, Bachert C, Bergmann K-C, et al. ARIA 2016: care pathways implementing emerging technologies for predictive medicine in rhinitis and asthma across the life cycle. *Clinical and translational allergy*. 2016;6(1):1-14.
157. Skoner DP. Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2001;108(1):S2-S8.
158. Björkstén B, Clayton T, Ellwood P, Stewart A, Strachan D, Phase III Study Group TI. Worldwide time trends for symptoms of rhinitis and conjunctivitis: Phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2008;19(2):110-24.
159. Özdemir Ö, Elmas B. Alerjik rinitin değişken prevalansı ve prevalansı etkileyen risk faktörleri. *Kulak Burun Bogaz İhtis Derg*. 2016;26(6):371-82.
160. Ulrik CS, Backer V. Atopy in Danish children and adolescents: results from a longitudinal population study. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2000;85(4):293-7.
161. Çobanoğlu HB, Işık AÜ, Topbaş M, Ural A. Prevalence of allergic rhinitis in children in the Trabzon Province of the Black Sea Region of Turkey. *Turkish archives of otorhinolaryngology*. 2016;54(1):21.

162. Zhu X, Lu M, Chen R, Zhu L, Qi Q, Yin M, et al. Correlation of serum eosinophil cationic protein with the severity of allergic rhinitis in childhood. *Zhonghua er bi yan hou tou jing wai ke za zhi= Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*. 2012;47(8):628-32.
163. Chawes BLK, Bønnelykke K, Kreiner-Møller E, Bisgaard H. Children with allergic and nonallergic rhinitis have a similar risk of asthma. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2010;126(3):567-73. e8.
164. Winther L, Reimert C, Skov P, Kærsgaard Poulsen L, Moseholm L. Basophil histamine release, IgE, eosinophil counts, ECP, and EPX are related to the severity of symptoms in seasonal allergic rhinitis. *Allergy*. 1999;54(5):436-45.
165. Doğan BÖ. Çocukluk çağı astımında geleneksel ve tamamlayıcı tedavi kullanımı ve astım şiddeti. 2016.
166. Kuyucu S, Saraçlar Y, Tuncer A, Saçkesen C, Adalıoğlu G, Sümbüloğlu V, et al. Determinants of atopic sensitization in Turkish school children: effects of pre-and post-natal events and maternal atopy. *Pediatric allergy and immunology*. 2004;15(1):62-71.
167. Ciprandi G, Cirillo I, Vizzaccaro A, Milanese M, Tosca M. Airway function and nasal inflammation in seasonal allergic rhinitis and asthma. *Clinical & Experimental Allergy*. 2004;34(6):891-6.
168. Maes T, Joos GF, Brusselle GG. Targeting interleukin-4 in asthma: lost in translation? *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 2012;47(3):261-70.
169. Zhu J, Paul WE. CD4 T cells: fates, functions, and faults. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2008;112(5):1557-69.
170. Albano GD, Di Sano C, Bonanno A, Riccobono L, Gagliardo R, Chanez P, et al. Th17 immunity in children with allergic asthma and rhinitis: a pharmacological approach. *PLoS One*. 2013;8(4):e58892.
171. Wang Y-H, Liu Y-J. The IL-17 cytokine family and their role in allergic inflammation. *Current opinion in immunology*. 2008;20(6):697-702.
172. Oboki K, Ohno T, Saito H, Nakae S. Th17 and allergy. *Allergology International*. 2008;57(2):121-34.
173. Eisenstein EM, Williams CB. The T reg/Th17 Cell Balance: A New Paradigm for Autoimmunity. *Pediatric research*. 2009;65(7):26-31.
174. Yin X, Ren XM, Wang JX, Xu O, Dong JH, Liu CM. [The progress of the IL-12 cytokine family in allergic rhinitis]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2017;31(3):237-41.
175. Li J, Huang JJ. [Progress on the relationship between IL-35 and respiratory allergic disease]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2017;31(7):568-71.
176. Suzuki M, Yokota M, Nakamura Y, Ozaki S, Murakami S. Intranasal administration of IL-35 inhibits allergic responses and symptoms in mice with allergic rhinitis. *Allergol Int*. 2017;66(2):351-6.
177. Li Y, Pan X, Peng X, Li S, Zhou Y, Zheng X, et al. Adenovirus-mediated interleukin-35 gene transfer suppresses allergic airway inflammation in a murine model of asthma. *Inflamm Res*. 2015;64(10):767-74.

178. Oyer SL, Mulligan JK, Psaltis AJ, Henriquez OA, Schlosser RJ. Cytokine correlation between sinus tissue and nasal secretions among chronic rhinosinusitis and controls. *The Laryngoscope*. 2013;123(12):E72-E8.
179. Riechelmann H, Deutsche T, Rozsasi A, Keck T, Polzehl D, Bürner H. Nasal biomarker profiles in acute and chronic rhinosinusitis. *Clinical & Experimental Allergy*. 2005;35(9):1186-91.

