T.C

MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

ALERJİK RİNİTLİ HASTALARDA TOPİKAL MOMETAZONFUROAT TEDAVİSİ ÖNCESİ VE SONRASI MAKROFAJLARIN SALGILADIKLARI SİTOKİNLERİN ORANI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Şeref SÜLÜKÇÜ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Cengiz KIRMAZ

Manisa, 2017

ÖNSÖZ

Hekimlik mesleğinin öğrenilmesinin en önemli kademesi olan ve meslek hayatımın bundan sonraki kısmını yönlendirecek uzmanlık eğitimimin sonuna gelmiş bulunuyorum.

Çalışmalarım sırasında öneri ve yardımlarıyla tezimin oluşmasını sağlayan, engin bilgi ve deneyimlerinden her zaman yararlandığım tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Cengiz KIRMAZ`a,

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle eğitimimde çok büyük emekleri olan, yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, kendilerini daima örnek alacağım tüm değerli hocalarıma,

Bu süreçteki her anımı paylaştığım, keyifle çalışmama vesile olan asistan arkadaşlarıma,

Çalışmamın her aşamasında yardımcı olan Alper Tunga Özdemir`e;

Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi`nin bana kazandırmış olduğu en önemli değer biricik eşim Gaye`ye ve hayatım boyunca desteklerini esirgemeyen aileme yürekten teşekkür ve sevgilerimi sunarım.

Dr. Şeref SÜLÜKÇÜ

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR V

TABLOLAR DİZİNİ VII

ŞEKİLLER DİZİNİ VIII

GRAFİLER DİZİNİ IX

I. GİRİŞ 1

II. GENEL BİLGİLER 4

2.1. Alerjik Rinit Tanımı ve Görülme Sıklığı 4

2.2. Ayırıcı Tanılar 6

2.3. Alerjenler 9

2.4. Alerjik Rinitte Yapısal Değişiklikler 10

2.5. Alerjik Rinit İmmün Patogenezi 11

2.5.1. T Hücre Farklılaşması ve Ig E Sentezi 13

2.5.2. Makrofajlar 15

2.5.3. Mast Hücresi Degranülasyonu 18

2.5.4. Nöronal İnflamasyon 20

2.5.5. Genetik 21

2.6. Alerjik Rinitte Tani Ve Tedavi Yöntemleri 21

2.6.1. Hikaye ve Fizik Muayene 21

2.6.2. Alerjik Rinitte Tanı Yöntemleri 23

2.6.3. Alerjik Rinitte Tedavi 27

III. GEREÇ VE YÖNTEM 39

3.1. Çalışma Grubunun Seçimi 39

3.2. Deri Prick Testi 40

3.3. Alerjık Rinit Semptom Skorlaması 41

3.4. Burun Yıkaması 41

3.5. Luminex Yöntemi 41

3.6 Elisa Yöntemi 44

IV. BULGULAR 48

V. TARTIŞMA 53

VI. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 59

VII. ÖZET 61

VIII. İNGİLİZCE ÖZET 63

IX. KAYNAKLAR 65

KISALTMALAR

AR- Alerjik Rinit

ARIA- Alerjik Rinit ve Astım Üzerine Etkisi

CysLTs- Sisteinil Lökotrien

ECP- Eozinofil katyonik protein

GM-CSF- Granulosit-Makrofaj koloni stimulan factor

IL-1β- İnterlökin 1 β

IL-2- İnterlökin 2

IL-3- İnterlökin 3

IL-4- İnterlökin 4

IL-5- İnterlökin 5

IL-6- İnterlökin 6

IL-10- İnterlökin 10

IL-12- İnterlökin 12

IL-13- İnterlökin 13

IL-17- İnterlökin 17

IL-18- İnterlökin 18

RANTES- Regulated on Activation, Normal T Cell Expressed and Secreted

FOXP3: Forkhead box P3

IFN- γ **-** İnterferongama

Ig E-İmmunglobulin E

MBP- Major bazik protein

PAF- Platelet aktivatör faktör

PG- Prostoglandin

Th2- T helper 2

Th1- T helper 1

Treg- T regulatuvar

TGF- β **-** Transformig growth faktör beta

TNF-α**-** Tümör nekrozan faktör alfa

CCL2- C-C motif chemokine ligand 2

CCL5- C-C motif chemokine ligand 5

CXCL8- chemokine (C-X-C motif) ligand 8

CCR7- C-C chemokine receptor type 7

ROI: Reaktif Oksijen Ürünleri

NO: Nitrik Oksit

NOS: Nitrik Oksit Sentaz

MFNS: Mometazon Furoat Nazal Sprey

NF-κB: nükleer faktör kappa B

TLR: Toll benzeri reseptör

JNK-1: c: Jun N-terminal kinaz 1

IT: İmmunoterapi

TABLOLAR DİZİNİ

I. **Tablo-1:** Allerjik rinitin cinsiyet ve coğrafi bölgelere göre dağılımı **5**

II. **Tablo-2:** Tedavi protokollerinin deri testine etkileri **24**

III. **Tablo-3:** Araştırmamızda kullanılan sitokinlerin LUMINEX yöntemi ile analiz sensitivitesi **42**

IV. **Tablo-4**: AR`li hastalarda MFNS tedavisi öncesi ve sonrası semptom skor ortalamaları **48**

V. **Tablo-5**: AR`li hastalarda MFNS tedavisi öncesi ve sonrası nazal lavajdaki sitokinlerin istatistik olarak oranı **50**

ŞEKİLLER DİZİNİ

I. **Şekil-1 :** Rinit Sınıflandırması **6**

II. **Şekil-2:** Nazal mukozadaki epitel, mast hücre ve vasküler yapıların anatomik yerleşimi **10**

III. **Şekil-3:** Nazal mukozada alerjene yanıt olarak gelişen olaylar **11**

IV. **Şekil-4:** Ani aşırı duyarlılık reaksiyon olayları sıralaması **12**

V. **Şekil-5 :** T hücrelerinin farklılaşması **14**

VI. **Şekil-6:** İmmun yanıtta regulatuvar T hücreleri **14**

VII. **Şekil-7:** M1 ve M2 Makrofajlarının fonksiyonları **17**

VIII. **Şekil-8**: M1 ve M2 makrofajlarının salgıladıkları sitokinler **17**

IX. **Şekil-9:** Akut ve kronik rinit semptomlarına neden olan mediyatörler **19**

X. **Şekil-10:** İdiyopatik rinitte lokal Ig-E yanıtı **20**

XI. **Şekil-11**: Alerjik tanı ve tedavi **34**

GRAFİKLER DİZİNİ

I. **Grafik-1:** AR tanılı hastalarda ardışık hapşırık/aksırık, burun akıntısı, burun tıkanıklığı semptomlarının MFNS tedavisi öncesi ve sonrası skor toplamlarının oranı **49**

II. **Grafik-2:** AR tanılı hastalarda ardışık burunda yanma, damakta yanma, gözde yanma semptomlarının MFNS tedavisi öncesi ve sonrası skor toplamlarının oranı **49**

III. **Grafik-3:** AR tanılı hastaların toplam semptom skorların MFNS tedavisi öncesi ve sonrası toplamlarının oranı **50**

IV. **Grafik-4:** AR tanılı hastaların nazal lavajdaki IL-1β, IL-4, IL-6 sitokin düzeylerinin MFNS tedavisi öncesi ve sonrası oranları **51**

V. **Grafik-5:** AR tanılı hastaların nazal lavajdaki TNF α, TGF-β, IL-10 sitokin düzeylerinin MFNS tedavisi öncesi ve sonrası oranları **51**

VI. **Grafik-6:** AR tanılı hastaların nazal lavajdaki IL-12, IL-13, IL-23 sitokin düzeylerinin MFNS tedavisi öncesi ve sonrası oranları **52**

I- GİRİŞ

Alerjik rinit hapşırma, burun tıkanıklığı, burun akıntısı, burunda ve gözlerde kaşıntı ile karakterize, nazal hava yolu muköz membranlarının yabancı maddelere karşı tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonuna bağlı gelişen hastalıktır. (1) Bu belirtiler yaşam kalitesinde olumsuz etkiler yaratmaktadır. (2) Allerjik rinit, immunglobilin-E (Ig-E) yönetemi ile nazal mukozanın enflamatuar bir hastalığıdır. Spesifik antijenle karşı karşıya gelme sonrası perennial veya mevsimsel formda ortaya çıkar. Ayrıca ciddi eozinofil infiltrasyonu ile karakterizedir. (3) Alerjik rinit hapşırık, rinore, burun kaşıntısı ve konjesyon gibi bazı tipik klinik bulgular ile karakterizedir. Tüm bu semptomlar nazal mukozaya göç eden inflamatuar hücrelerden salınan mediatörler aracılığıyla oluşmaktadır . (4) (5) Topikal steroidlerin de klinik etkileri inflamatuar hücrelerin hava yolunda birikmesinin önlenmesine, lokal sitokin üretiminin selektif bir şekilde baskılanmasına, mediatör salınmasının önlenmesine ve nazal mukoza yapısının onarılmasına bağlanabilir. (6)

Alerjik rinit, vazomotor rinit ve çeşitli burun/nazal sinüs hastalıklarında intranazal steroidler yaklaşık elli yıldır efektif ve güvenilir tedavi olarak kullanılmaktadır. Sistemik kortikosteroidler kadar etkili olduğu gözlenmiştir (7) Yapılan çalışmalarda alerjik rinitin populasyonda görülme sıklığı yaklaşık %25-35 oranında olduğu görülmüştür. (8) Alerjik rinit insidansı artışı ile birlikte intranazal steroid kullanımı da artmaktadır. Birçok insan intranazal kortikosteroidleri ara vermeden aylarca ve yıllarca kullanmaktadır. Topikal kortikosteroidler allerjik rinitte etkinliği kanıtlanmış ilaçlardır ve alerjene karşı oluşan cevabın ani ve geç fazını baskılayabildikleri ispatlanmıştır (9) Alerjik rinitin tedavisinde intranazal kortikosteroidler dışında antihistaminik ajanlar, dekonjestanlar, mast hücre stabilizatörleri ve intranazal antikolinerjikler kullanılmaktadır. (10)

Topikal kortikosteroidler, burun akıntısı, kaşıntı, hapşırık ve göz semptomlarının yanı sıra burun tıkanıklığı üzerine de etkilidir. İlk kullanılan steroid molekullerinden sonra ikinci kuşak steroid bileşikleri kullanıma sunulmuştur. Bu moleküller arasında mometazone furoate, budesonide,

beklometazon dipropionat, flutikazon propionat ve triamsinolon asetonid yer alır. Yeni sentetik glukokortikoide Mometazon Furoat örnek verilebilir . Nazal topikal spreyi alerjik rinitli hastaların tedavisinde kullanırlırken inhale preparatları ise astımda kullanılmaktadır. (11)

Alerjik rinitte olaylar alerjenin nazal mukoza ile temasıyla başlar. Antijen sunan hücreler tarafından alınan alerjenler CD4+ T hücresine sunulur ve CD4+ hücresinin Th2 yönünde farklılaşmasına yol açar. Bu hücrelerden Th1, sitokin paterni yönünden interferon γ (IFN-γ), interlökin 2 (IL-2), tümör nekrozis faktör β (TNF- β) ağırlıklı bir üretim yaparken; transkripsiyon faktörü olarak T bet' i kullanmaktadır. Th2 hücreler ise sitokin paterni olarak interlökin 4 (IL-4), interlökin 5 (IL-5), interlökin 6 (IL-6), interlökin 10 (IL-10) gibi sitokin sentezi yaparken; GATA-3 transkripsiyon faktörünü kullanmaktadır. Bu tedavinin uygulandığı ve yanıt alınan vakalarda; öncelikle Th2 tipi sitokinler azalır ve Th1 tipi sitokinler artar. Treg hücreler ise immünosupresif etkili IL-10 ve transforming growth faktör β (TGF-β) şeklinde sitokin üretimi yapar. Bu sitokinler; hem Th1 hem de Th2 tipindeki immünolojik yanıtları inhibe eder (12) Mast hücresi yüzeyine yüksek afiniteli Ig-E reseptörleri aracılığı (IgεR1) ile bağlanan bu Ig-E'lerin alerjen ile tekrar karşılaşması sonucu tip 1 hipersensitivite mekanizmaları aracılığı ile mediyatörlerin salınımına ve hücre infiltrasyonuna yol açar. Mast hücresi degranüle olur. Salınan primer ve sekonder mediyatörler erken ve geç alerjik reaksiyonun oluşmasına sebep olur. Mukozada nötrofil, eozinofil, bazofil lökosit ve lenfosit infiltrasyonu olur. Mediyatörler ve hücre invazyonu alerjik rinitin akut ve kronik semptomlarından sorumludur. Mukus yapılır, ödem, inflamasyon, vazodilatasyon ve kaşıntı olur (13)

Kortikosteroidler bu enflamatuar sürecin bircok aşamasını baskılar. Semptomatik iyileşmeyle birlikte enflamatuar mediyatorlerde de dramatik bir düşuş gözlenmektedir. Bu durum kortikosteroidlerin allerjik rinit fizyopatolojisi üzerindeki cok yönlu yararlı etkisini ortaya koymaktadır (14). Biz bu çalışmada alerjik rinitli hastaların nazal lavaj sıvılarında mometazon furoat nazal sprey (MFNS) tedavisi öncesi ve sonrası antijen sunan hücrelerden

olan makrofajların salgıladıkları sitokinlerin (TNF-alfa, IL-1beta, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, IL-23) LUMINEX yöntemiyle , TGF- β ELISA yöntemiyle MFNS tedavisi öncesi ve sonrası değişikler ölçüldü. Ayrıca MFNS tedavisinin alerjik rinit semptomları ve muayene bulguları üzerine etkisi planlandı.

II. GENEL BİLGİLER

2.1. Alerjik Rinit Tanımı ve Görülme Sıklığı

Rinit, burnun inflamasyonu olarak tanımlanır. Rinit; hastalarda anterior veya posterior rinore, hapşırık, tıkanıklık ve kaşıntı gibi nazal semptomlarla kendini gösterir.

Bu semptomlar, iki veya daha fazla ardışık günlerde, sıklıkla bir saatten uzun sureli oluşur (15). Alerjik rinit, aynı zamanda yaşam kalitesini düşüren, üretkenliği etkileyen, aktiviteyi kısıtlayan, sinüzit, orta kulak iltihabı ve astım gelişimine zemin hazırlayan bir hastalıktır. Allerjik rinit direkt olarak uyku bozukluğuna yol açması nedeniyle hem hayat kalitesi hem de günlük aktiviteler üzerine (iş veya okul) önemli ölçüde etkili olabilmektedir. (15) Alerjik rinit tüm dünyada oldukça yaygın bir hastalıktır, toplumun % 25-35'ini etkilediği bildirilmektedir. Ancak bu rakamın gerçeği yansıtmadığı, semptomlarını hekime başvuracak kadar ciddiye almayan hastaların varlığı da göz önüne alınırsa alerjik rinitin daha yaygın bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Yaygınlığı yanı sıra alerjik rinitin sıklığı yıllar içinde giderek artmaktadır. Değişen yaşam koşulları, hava kirliliği, kapalı ortamlarda yaşam, diyet alışkanlıklarındaki değişiklikler, çocukluk döneminde geçirilen enfeksiyonlar ve aşırı Ig-E üretimine eğilimi olan bireylerin sayısının artması gibi faktörlerin bu artıştan sorumlu olabileceği düşünülmektedir. (16) Alerjik rinit tipik olarak 40 yaşından önce başlar ve ortalama başlangıç yaşı 12-15 arasındadır. Çalışmalar çocukların % 10'unun, adelösan çağındakilerin ise % 20-30'unun alerjik rinitli olduklarını göstermiştir. (Tablo-1)

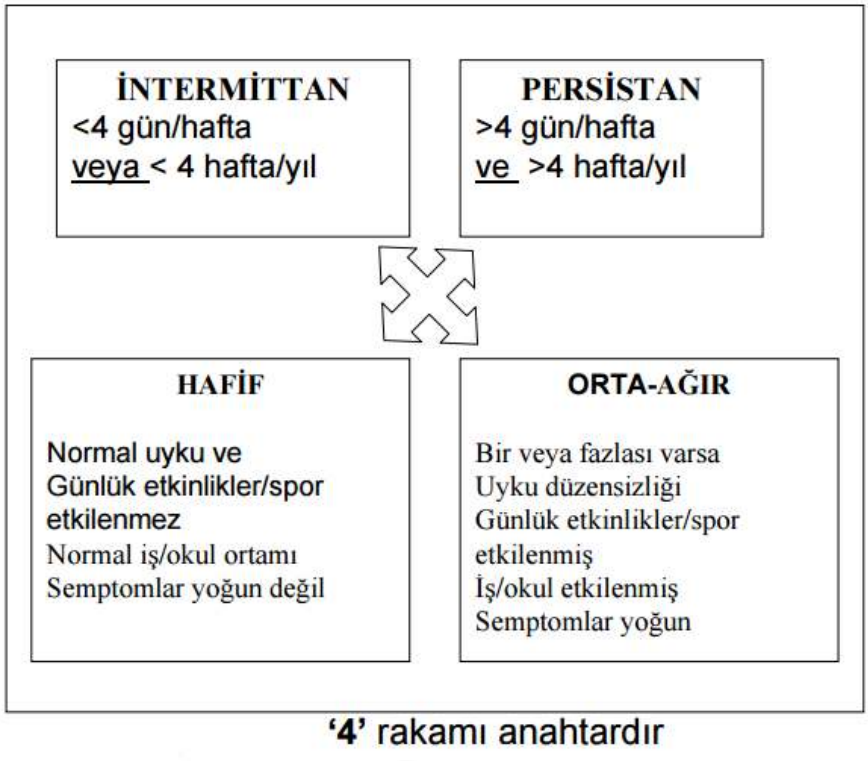
Alerjik rinitli hastalarda yaklaşık % 50 pozitif aile hikayesi vardır. Hem anne hem de babada alerjik rinit olan çocukların % 68'i 10 yaşından önce, % 85'i de 20 yaşından önce ilk alerji semptomlarını vermişlerdir. Alerji semptomlarının kaybolması olasılığı % 10 civarında olup sadece hastalığın hafif formlarında görülür (17).

Tablo-1: Allerjik rinitin cinsiyet ve coğrafi bölgelere göre dağılımı.

	Kişi-beyanlı (%)	Doktor-tanılı AR(%)
Cinsiyet (n)		
Erkek (1925)	22.3	19.7
Bayan (2200)	23.8	20.4
p	0.261	0.593
Coğrafi Bölge(n)		
Marmara (1006)	27.5	23.4
Akdeniz (504)	25.8	21.4
Ege (516)	22.7	21.9
İç Anadolu (673)	24.1	19.8
Karadeniz (492)	20.9	18.5
Güneydoğu Anadolu (381)	19.7	16.3
Doğu Anadolu (553)	16.3	15.7
p	0.0001	0.004

AR: Alerjik RİNİT **Kaynak:** Turkiye Klinikleri J Allergy-Special Topics 2010;3(1)

Günümüzde alerjik rinitin güncel sınıflandırmasında semptomların süresine göre “intermittant ve persitan alerjik rinit” terimleri kullanılmaktadır. Haftada 4 günden az ya da 4 haftadan daha kısa süren alerjik rinit semptomlarının olması intermittant olarak, haftada 4 günden daha fazla veya 4 haftadan daha fazla süren alerik rinit semptomlarının olması persistan olarak tanımlanır. Yapılan çalışmalar intermitant ve persistan terimlerinin mevsimsel ve perenial terimleri ile sinonim olmadığını göstermiştir (18) (19) alerjik riniti ciddiyetine göre hafif, orta-ağır ve intermittan, persistan olarak değerlendirmiştir. (Şekil-1)



Şekil-1: Rinit Sınıflandırması

2.2. Ayırıcı Tanılar

Ayırıcı tanıda en ömenmlisi vazomotor rinit gelir. Bu; Nonallerjik rinitlerin %60'ını oluşturur. Vazomotor rinit, genellikle erişkin yaşta ve 30 yaş üzerinde ortaya çıkar. Hastalar daha çok burun tıkanıklığından yakınırlar .Tetikleyici faktörler kuru hava, soğuk, yüksek nem, keskin kokulardır. Prick test negatiftir. İn vitro spesifik Ig-E'ler negatiftir. Nazal yaymada eozinofil veya nötrofillere rastlanmaz. (20)

I-İdiyopatik Rinit

Şikayetleri öncelikler burun tıkanıklığı ve burun akıntısıdır. Soğuk hava, sigara dumanı,keskin kokular, kimyasallar gibi ozgul olmayan tetikleyiciler semptomları ortaya çıkarabilir. Allerji deri testlerinin negatif olduğu sistemik atopi olmaksızın lokal mukozal allerji varlığı olan duruma "entopi"denir . Bu hastalarda allerjenlerle nazal provokasyon pozitif bulunmuştur. (21)

II-İnfeksiyöz Rinit

Rinosinuzit olarak da adlandırılır, burun mukozasının ve sinuslerin inflamasyonudur. Burunda tıkanıklık veya akıntıya eşlik eden yuzde ağrı hissi veya koku duyusunda azalma görülür. Endoskopide burunda polip, mukozal obstruksiyon, sıklıkla orta meatustan mukopurulan akıntı, odem gorulebilir. 3 aydan daha az sürüyorsa akut, uzun ise kronik olarak adlandırılır. (22)

III-Mesleksel Rinit

Mesleksel ajana Ig-E aracılıklı duyarlanmanın ve mesleksel rinit gelişiminin en onemli belirleyicisidir.

Mesleksel astımdan 2-4 kat daha sık gorulur. Etyolojik ajanlar arasında; odun tozu, lateks, tahıllar, akarlar ve kimyasallar sayılabilir. İş yerinde karşılaşma, daha onceden var olan rinitin şiddetini de artırabilir (23).

IV-Hormonal Rinit

Puberte, gebelik, menstruel siklus ve hipotiroidi gibi bazı endokrinolojik hastalıklarda alerjik rinit semptomları olabilir (15).

V-İlaca Bağlı Rinit

Topikal nazal dekonjestanların uzun sureli kullanımı, ödem, burunda siliya kaybı, epitel erozyonu, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve kendini gösteren reaksiyonal nazal obstruksiyonla sonuçlanan rinitis medikamentoza denilen tabloya neden olur.

Guanetidin, klonidin ve metildopa gibi sempatolitik ilaçlar konjesyona ve rinoreye yol açabilir (24). Asetilsalisilik asit ve diğer nonsteroid antiinflamatuvar ilaclar, siklooksijenaz 1 (COX-1) enzim inhibisyonu ile sisteinil lokotrienlerin ve eozinofillerin artışına yol açarak burunda ve akciğerde akut inflamatuvar yanıt oluşturur. ASA duyarlı hastalarda nazal polip epitel hucreleri ve periferik kan lökositlerinde araşidonik asit metaboliti olan 15-hidroksieikotetraenoik yapımını artırır. Klinikte, astım atağı, şiddetli rinore, konjunktival hiperemi ve periorbital ödem ve uzun donemde nazal polipozis görülür (25) .

VI-Emosyonel Rinit

Stres gibi duygusal faktorler otonomik uyarıya bağlı olarak burnu etkileyebilir.

VII-Yaşlılık Riniti

Yaşlanmayla birlikte burun yapısında, mukozasında, mukus temizlenmesinde ve siliya aktivitesindeki değişiklikler berrak burun akıntısıyla kendini gosteren rinit tablosu ile sonuçlanır

VIII- Atrofik Rinit

Nazal mukozanın ve alttaki kemiğin atrofisi, nazal obstruksiyon, hipozmi ve kotu kokuya yol acar.

Üst hava yollarının, kronik inflamatuvar hastalıkları, sık sinus cerrahileri gibi durumlar ikincil atrofik rinite neden olabilir (26).

IX- Fiziksel ve Kimyasal Faktörlere Bağlı

Ortam sıcaklığında ani değişiklikler, soğuk hava,kimyasal ajanlar, egzersiz ve sigara içiciliği alerjik rinit semptomlarına yol açabilir (27) .

X-Besinin Tetiklediği Rinit

Kapsaisin, nonadrenerjik/nonkolinerjik veya peptiderjik noronal sistemi uyararak nöropeptidlerin salınımına neden olur. Besin allerjisi nadiren izole rinit nedenidir genellikle hapşırık, kaşıntı ve konjesyon yoktur (28).

XI-Eozinofili ile Seyreden Nonallerjik RinitSendromu

(Nonallergic Rhinitis with Eosinophilia Syndrome; NARES)

NARES asetilsalisilik asit duyarlılığının erken formu olabilir. Atopi saptanmaksızın nazal sürüntüde eozinofili (sıklıkla > %20) ve hapşırık, kaşıntı, rinore ve anozminin eşlik ettiği klinik sendromdur. Eozinofiller, epitel üzerine sitotoksik etki gosterir, mukosiliyer klerens uzar, nöronal disfonksiyon da bulunabilir.

2.3. Alerjenler

Ig-E ortamlı bağışıklık yanıtı oluşturabilen yabancı maddelere alerjen olarak tanımlanır. Alerjenler major ve minör alerjenler olarak ikiye ayrılabilir. Az sayıda hastada duyarlanmaya yol açan alerjenler minör alerjenler olarak adlandırılır.

Major alerjenler ise hastaların yarısına yakınında duyarlanmaya neden olabilir. Ekstraktın toplam ağırlığının sadece %1'ini oluşturur. Genelde bir alerjen ekstraktı içinde 1 ile 4 arasında majör alerjen bulunur. Duyarlı kişilerde aynı alerjen molekülünün farklı antijenik determinantlarına yanıt oluşturabilmektedir. Bu durum genetik olarak major histokompatibilite kompleksi (MHC) Class II genlerinin kontrolü altındadır. Pratikte en sık karşılaşılan inhalan alerjenlerdir. İnhalan alerjenler alerjik rinite sebep olan önemli alerjen grubudur. (11), (29) Genellikle dış ve iç ortam alerjenleri olarak sınıflandırılırlar. Alerjen kaynağı olarak hayvanlar, bitkiler, mantarlar ya da küçük molekül ağırlıklı kimyasal ajanlar mevcuttur ve bunlar solunum yolu, oral, parenteral yollarla vücuda alınabilirler.

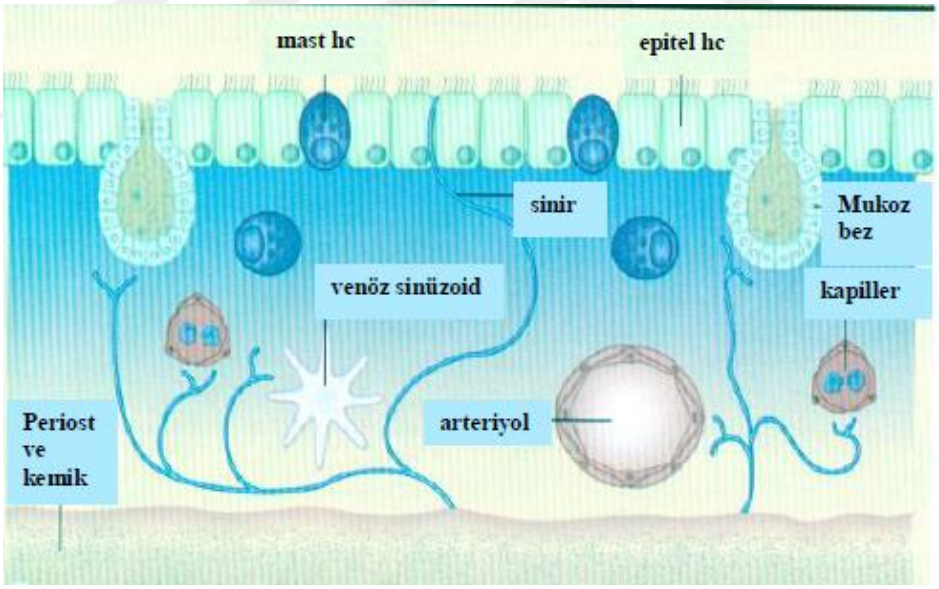
Mevsimsel alerjik rinitten başlıca; çayır, ağaç, yabani ot polenleri ile mevsimsel dağılım gösteren mantarlar sorumludur. İklim ve bölgeye göre değişmekle birlikte farklı polen gruplarının polenizasyonunun mevsimsel özellik gösterdiği bilinmektedir. Ağaç polenleri erken ilkbahar, çimen polenleri geç ilkbahar ve erken yaz, yabani ot polenleri ise geç yaz döneminde ortaya çıkar. AR' te semptomların havadaki polen sayısı ile korele olduğu bildirilmiştir. Ülkemizde özellikle Ege bölgesinde, AR' e en fazla neden olan alerjenlerden biri zeytin polenidir (30). Toz akarları ve hamam böceği dışkıları, kedi ve köpek tüyleri ve küf mantarları sık görülen alerjen kaynaklarıdır. Ev tozu akarları nem oranının arttığı dönemlerde artarak duyarlı kişilerde semptomlarda mevsimsel bir artmaya da yol açabilmektedir.

2.4. Alerjik Rinitte Yapısal Değişiklikler

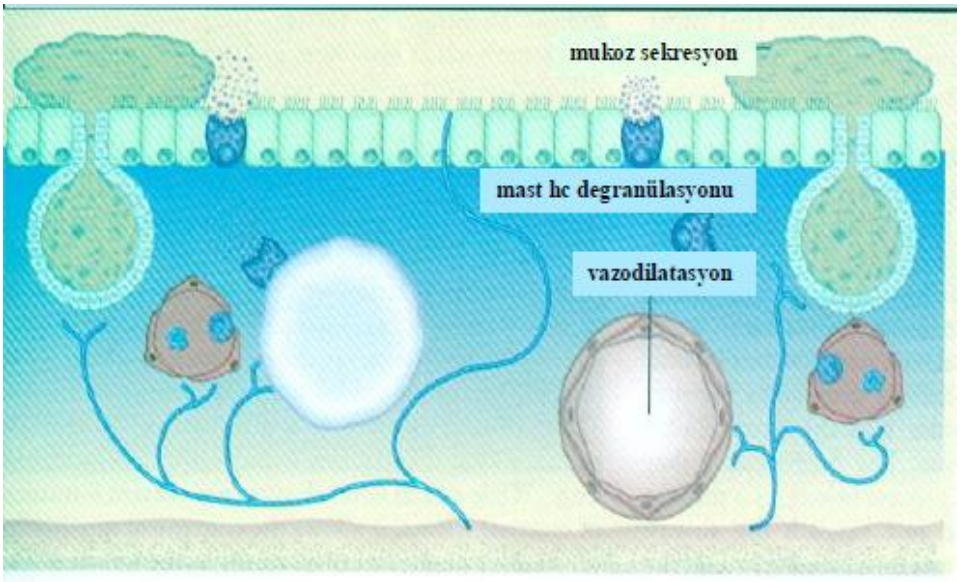
Allerjik mukozada yapısal olarak değişiklikler gözlenmektedir. ,Eepitelin kalınlığında artışa eşlik eden polipoid dejenerasyonu ile birlikte olan hiperplazidir. Başlangıçta goblet hücrelerinde artış görülürken zamanla azalmaktadır.

Ayrıca bir çok inflamatuar hücre göçü ile lamina propriadaki kan damarlarında dilatasyon ve kalınlaşma gözlenir.Fibröz dokuda proliferasyon ve ödemle birlikte lamina propiadaki bezlerde sekresyonlara bağlı olarak asinilerde hiperplazi ve genişleme duktuslarda tıkanma görülür. Zamalanla özellikle sıkı fibroz dokuların olduğu alanlarda derin bezlerde atrofi ve genişleme görülür.

Allerjik nazal mukoza bez dokusunda sayı ve aktivite artışı ile düzensiz dağılım sergileyen coğunluğu cok katlı duktus epitelinden oluşan yeni bez dokuları oluşur. (31) Şekil-2-3 (32), (33).



Şekil-2: Nazal mukozadaki epitel, mast hücre ve vasküler yapıların anatomik yerleşimi



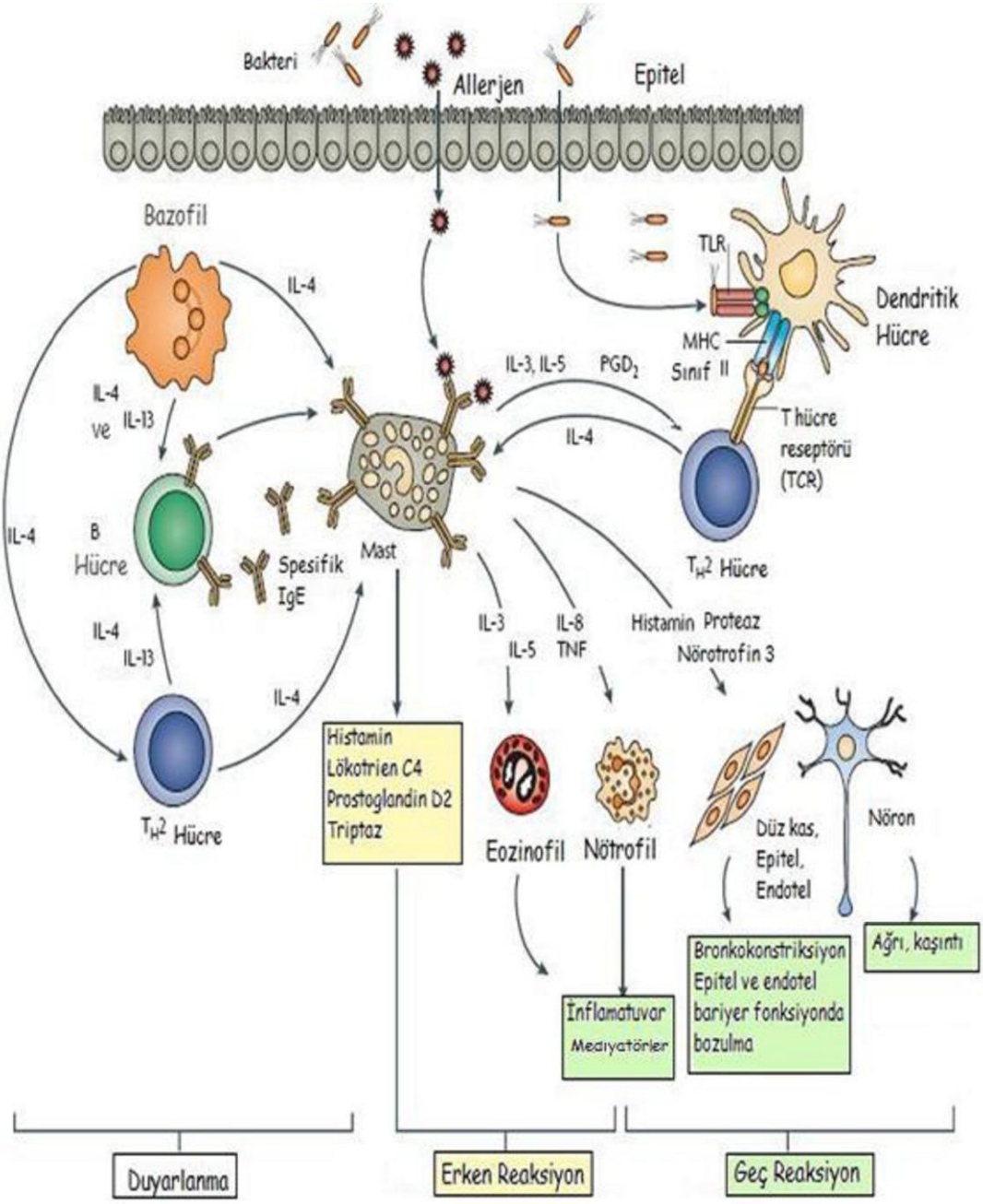
Şekil-3: Nazal mukozada alerjene yanıt olarak gelişen olaylar

2.5. Alerjik Rinit İmmün Patogenezi

AR 'in oluşabilmesi icin reaksiyonu tetikleyecek bir allerjene ihtiyaç vardır. Bu allerjene karşı oluşmuş spesifik Ig-E antikorları ve bu antikorların mast hucrelerine bağlanmış olması gerekmektedir. Bu durum gerçekleşmesi 2 fazlı bir reaksiyondur. 1. faz; bireyin duyarlanma fazıdır. Bu faz; bireyin polen, ev tozu, hayvan epiteli ve döküntüleri gibi bir alerjenle karşılaşması ile başlar. Humoral yanıtın indüklenmesiyle birlikte Ig-E oluşumu meydana gelir. Bu alerjenler, mast hücre üzerindeki Ig-E' e bağlanırlar. 2. faz ise klinik fazdır. Bu faz; erken ve geç yanıtlı fazlar olmak üzere ikiye ayrılır. Erken faz inflamatuvar yanıtta alerjenler mast hücre üzerindeki Ig-E' e bağlanır. Dakikalar içinde alerjenin mast hücreye bağlı en az 2 spesifik Ig-E molekülü ile çapraz bağlanması hücrenin degranüle olması, histamin, triptaz, CysLT, sitokinler (IL-4, IL-5, IL-6 ve TNFα), kemotaktik faktörler ve enzimlerin salınması ile sonuçlanır. Histaminle uyarım sonucunda duyusal sinir ve damarların etkilenmesine bağlı olarak burun akması, dolgunluk, kaşıntı hissi ve hapşırık ortaya çıkar. Bu durum Tip 1 immun yanıtın akut fazıdır.

Erken fazın aksine, geç faz; alerjen maruziyetini takiben 2-4 saat içinde meydana gelen bir hücresel olaydır. Geç yanıtın önemli bir özelliği hücresel iltihaptır. Nazal alerjenle uyarımı takiben 24 saat sonunda endotelyal

adezyon-yapışma moleküllerinde (VCAM-1: Vascular Cell Adhesion Molecule-1) artış olduğunu göstermiştir. Bu molekül çok geç antijen-4(VLA-4: Very late antIg-En-4) ile etkileşime girer. Ayrıca mast hücresinden IL-4 salınımı VCAM-1 up regulasyonu yapmakta, VLA-4 / VCAM-1 etkileşimi ile ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) ve E-selektin gibi diğer adhezyon moleküllerinde etkisi ile eozinofillerin göçü düzenlenir. (34) Şekil 4: (35)



Şekil-4: Ani aşırı duyarlılık reaksiyon olayları sıralaması

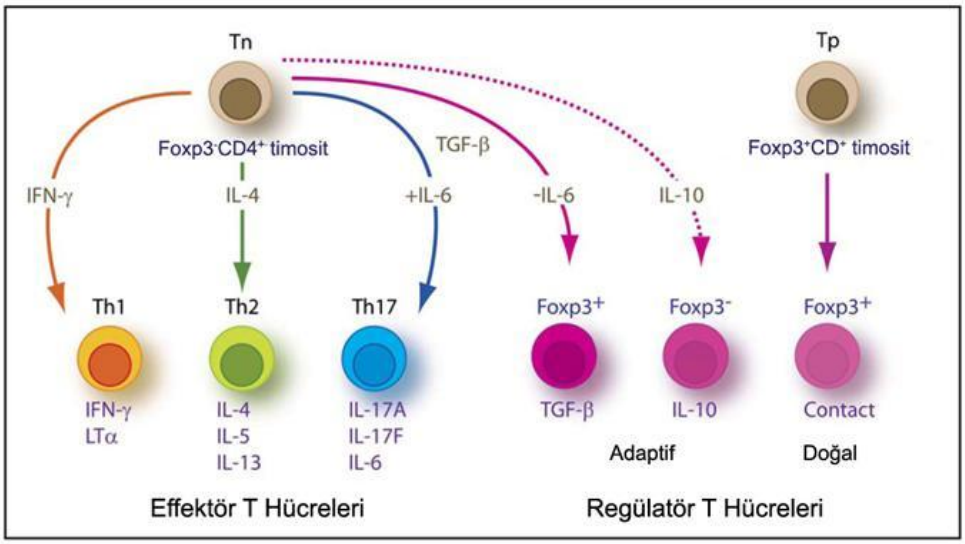
2.5.1. T Hücre Farklılaşması ve Ig E Sentezi

Allerjenlere uzun süre maruz kalındığında, vücuda giren allerjenler antijen sunan hücreler (ASH) tarafından (CD) 4+ T lenfositleriyle tanıştırılır. Atopik olmayan kişiler alerjenlere zayıf yanıt vermekte ve alerjene özgü Ig-G1 ve Ig-G4 gibi antikorlar yapmaktadır. Bu yanıtın farklılaşmasında genetik ve çevresel faktörler önemlidir ASH burun mukozasındaki mevcut antijenleri endositozla fagosite ettikten proteolitik etkisiyle peptitlere parçalar. ASH üzerindeki Majör Histokompatibilite Kompleksi (MHC) eşliğinde lenf dokularına taşınır. CD4+ T hücreleri antijen varlığında öncelikle Th0 hücrelerine dönüşürler. ASH tarafından farklılaşmamış yardımcı T (Th0) hücrelerine antijen sunumu gerçekleşir. Th0 hücreleri ise sürekli antijen uyarımı ile T hücresi (Th1) ya da tip 2 yardımcı T hücresi (Th2)'ne dönüşürler. CD4+ T hücreleri İnterlökin(IL)-2 ve 18 varlığında Th1'e, IL-4 varlığında Th2'ye dönüşürler. Ayrıca Th2 humaral bağılıklıkta rol alır ve IFN-gama ile etkisi artar. Alerjik tabloda önemlidir.

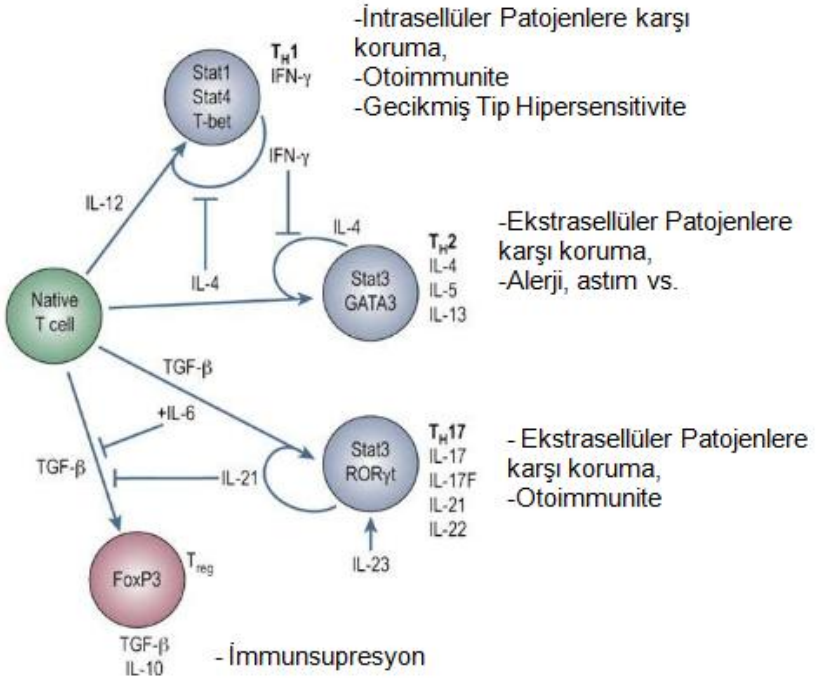
Allerjik enflamasyonda önemli rol oynayan IL- 3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-13, Granülosit-monosit koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) gibi sitokinler T hücresi (Th2) tarafından salgılanır. (Şekil 5-6) (36). Bu sitokin gruplarından birini Th17 hucrelerinden salgılanan IL-17 oluşturmaktadır ve polen donemlerinde allerjik rinit klinik ağırlığı ile korele olduğu bildirilmektedir. (37) GATA3 ve STAT-6 Th2 lenfosit gelişimi ve IL-5 sentezini kontrol ederken, T-bet ise Th1 lenfosit gelişimi, IL- 12 ve IFN- gama yapımını kontrol eder. Ayrıca T regülatör (Treg) hücrelerinin indüksiyonu immün sistem aşırı aktivasyonunu dengeleyerek alerjenlere tolerans önemli bir faktördür (Şekil 5) Treg hücrelerinin azalması alerjik rinit gelişiminde önemli rol alır .

Plazma hücrelerinden Ig-E salgısı ; T hücresi (Th2) tarafından salgılanan IL-4`ün B lenfositleri üzerindeki etkisiyle gerçekleşir. T hücre yüzeyindeki CD40 ligandı B hücre üzerindeki CD40 ile birleşir. Bu ilişki CD28 ile B7 arasındaki bağlantı ile daha güçlü bir hale gelir. Bu durum Th2 hücresinden IL4 salınımını arttırır ve Ig-E sentezi başlar. Oluşan Ig-E'ler dokudaki mast hücreleri ve bazofillerdeki reseptörlere bağlanırlar. Bu şekilde organizmanın

belirli bir antijene karşı duyarlı olması sağlanmış olur . Allerjik reaksiyonun erken fazı başlar (38)



Şekil-5 : T hücrelerinin farklılaşması



Şekil-6: İmmun yanıtta regulatuvar T hücreleri

2.5.2. Makrofajlar

Makrofajların mononükleer fagositlerden köken alır. Asıl işlevi fagositoz olmakla birlikte doğal ve kazanılmış immün yanıtta merkezi görev alır. Mononükleer fagositler kemik iliğinden köken almıştır. Kemik iliğinden kan dolaşımına ilk karışan hücre monosittir. Monositlerin dokuya göç edip olgunlaşmasına makrofaj adını alır. Makrofajlar doğal immün yanıtın geç döneminin ana efektör hücreleridir. Th hücrelerinin Th1 veya Th2 yönüne kutuplaşmasında etkili sitokinlerde kutuplaşmış makrofajların etkileri mevcuttur. Monosit prekürsörlerinden köken alan antijen sunan hücrelerden olan makrofajlar sitokinlere bağlı olarak tiplere ayrılır. Makrofaj aktivasyonunda ilk basamak, monositlerin ortama çağrılıp aktive edilmesi veya ortamdaki IL-4 vasıtasıyla makrofajın prolifere olmasıdır. Makrofajlar; inflamatuvar yanıtla ilişkili klasik aktive makrofaj (M1) fenotipi ve regülatuvar yanıt ile ilişkili alternatif akive makrofaj (M2) fenotipi olarak sınıflandırılır. M1 ve M2 makrofajlar reseptörleri, sitokin ve kemokin üretimleri ve işlevleri açısından farklılıklar gösterir.

A) Klasik aktive makrofaj (M1, KAM)

Klasik aktive makrofaj (M1), esas olarak mikrobisidal etki, enfeksiyon sonrası patogenez ve inflamasyon ile ilişkilidir. Mikrobiyal ürünler veya İFNγ etkisi ile kliask yol aktive olur. Sitokin ve kominlerin salınımına neden olur. M1 makrofajlar; IL-6, IL-12, IL-23 ve TNF-α gibi pro-inflamatuar sitokinleri, IL-7R ve IL-15RA gibi sitokin reseptörleri, CCL2, CCL5 ve CXCL8 gibi kemokinleri, CCR7 gibi kemokin reseptörleri, makrofaj mikrobisidal aktivitede etkili NO sentaz 2 (NOS2) ve CD80 ve CD86 gibi kostimüatör molekülleri mevcuttur. Ayrıca Antijen sunum kapasitesi ve patojen öldürme gücü yüksek olan reaktif oksijen ara ürünleri(ROI) veya reaktif nitrojen ara (RNI) gibi toksik maddeleri üretir. Klasik aktive makrofajlar (M1); Th1 hücre yanıtta effektör hücrelerin rolüne sahiptirler.

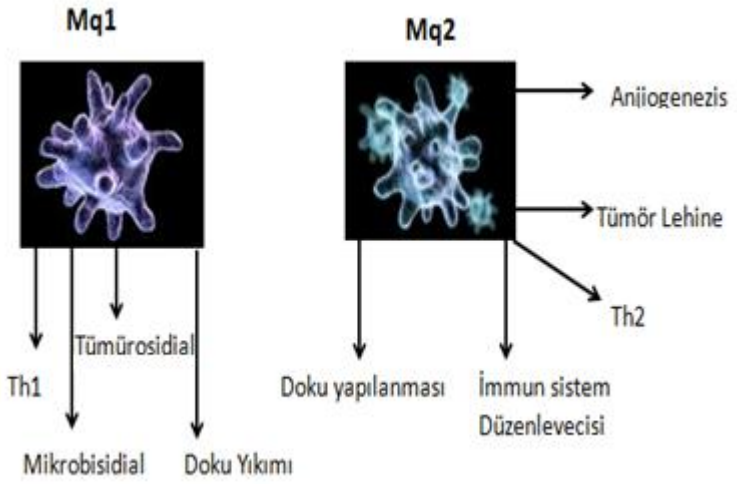
B) Alternatif aktive makrofaj (M2,AAM)

M2 makrofajlar immün sistem düzenlenmesinde çalışmakta ve zayıf mikrobisidal özellikler göstermektedir. M2 makrofajlar doku tamirinde, inflamasyonun sonlanması, tolerans, immunsupresyon da yer alır Bu nedenle, makrofaj etkinleşmesi yangı yönünde olabileceği gibi yangı karşıtı yönde de gelişebilir. Th1 hücrelerden İFNγ salınması için makrofajdan salgılanan IL-12 'ye gereksinim vardır, İFNγ ise makrofajın antimikrobiyal saldırı gücünü artırmaktadır. Makrofaj aktivasyonu sonrası ise antiinflamatuar geribildirim ihtiyacı oluşur ve IL-10 salgılanır. IL-10 alerjen toleransı gelişiminde önemlidir. IL-10, Th2 ve Th0 dan IL-5 üretimi ve eozinofil fonksiyonunu azaltır. Son evre ise makrofajın kronik inflamasyon ve homeostazis arasında karar verme aşamasıdır. Aksine; makrofajların Th2 sitokini olan IL-4'e maruziyeti, yüksek düzey IL-10 ve düşük düzey IL-12 üretimini indükleyen M2 fenotipini oluşturur. M2 alt tipleri genelde yüksek temizleyici mannoz ve galaktoz tipi reseptörler ile kombine düşük IL-2, düşük IL-23, ve yüksek IL-10 fenotipe sahiptir. Dahası bu alt tiplerin yüksek IL-1-RA, yüksek decoyIL-1 tip II reseptör, düşük IL-1beta, düşük caspase 1 içeriği mevcuttur.

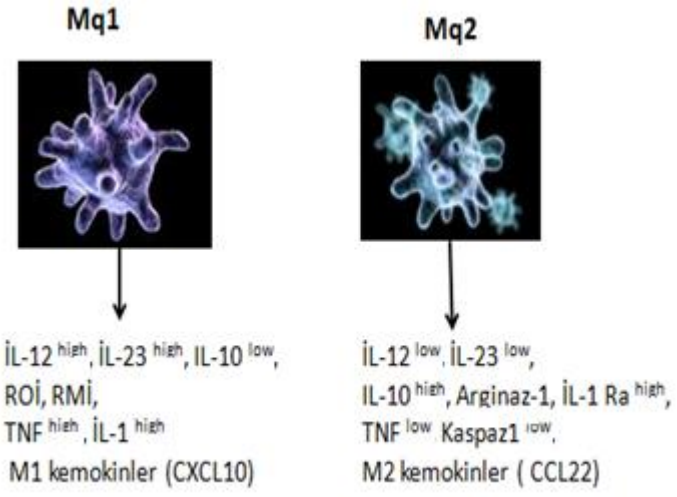
M2 makrofajlar en az 3 alt tipi içerir: IL-4 ve IL-13 tarafından uyarılım M2a, immün kompleksker ve FcγR/TLR agonistleri veya IL-1 reseptörlerin uyarımı M2b; TGF- β, IL-10 ve glukokortikoitlerin uyarımıysa M2c kutuplaşmasına yol açmaktadır. M2a ve M2c immün düzenleyici etkisi mevcut olup; M2b zayıf mikrobisidal etkilidir. Bu alt tiplerde antimikrobiyal aktivite ve IL-12 oluşumu yoktur. M2'nin en önemli belirteci iNOS ile yarışan arjinazdır. Arjinazın mikobakteri ile uyarılması, makrofajlardan TLR ile indüklenen IL-6, IL-10 ve G-CSF oluşumuna neden olmaktadır.

M2 polarizasyonunda, makrofaj hücre zarında eksprese olan c-Maf (lösin zipper transkripsiyon faktörü) ve galaktin-3 (karbonhidrat bağlı lektin) gibi faktörler önemli rol almaktadır. Ek olarak, IκB kinaz β (IKKβ) STAT-1 (signal transducer and activator of transcription)'i engelleyerek M1 makrofaj oluşumunu inhibe eder. Kısaca İFN-γ, LPS, GM-CSF ve TNF gibi sitokinler makrofajları M1 (klasik, IL-12 yüksek, IL-23 yüksek, IL-10 düşük) tipinde

farklılaştırmakta ve etkinleştirmektedir. IL-4, IL-13, immun kompleksler, IL-10 ve **glukokortikoidler** M2 makrofaj fenotipine (non-klasik, IL-12 düşük, IL-23 düşük, IL-10 yüksek) yol açmaktadır . (38), (39), (40). (Şekil-7, 8)



Şekil-7: M1 ve M2 Makrofajlarının fonksiyonları



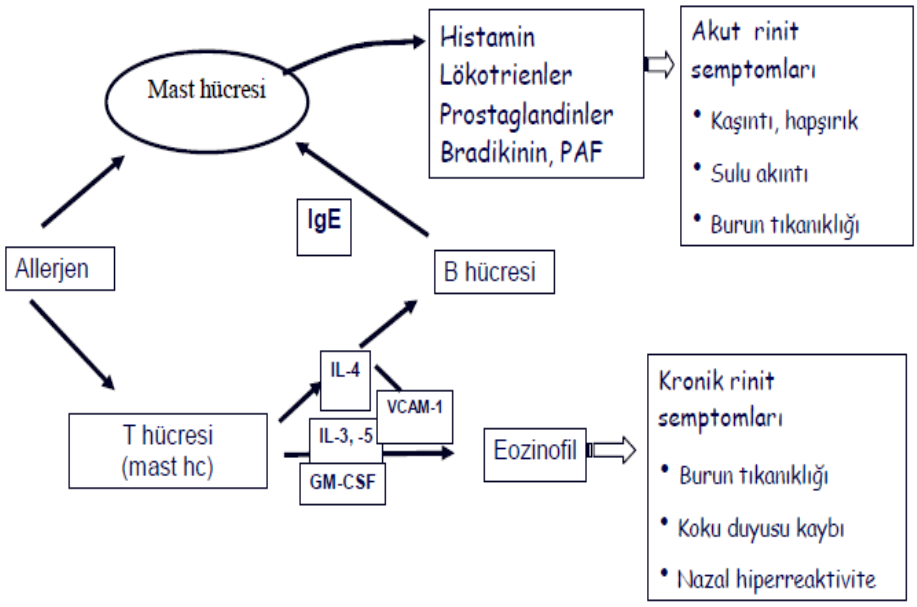
Şekil-8: M1 ve M2 makrofajlarının salgıladıkları sitokinler

2.5.3. Mast Hücresi Degranülasyonu

B hücreleri tarafından sentezlenen Ig-E, mast hücreleri ve bazofiller üzerindeki yüksek afiniteli Ig-E reseptörüne bağlanır. İnsan vücudunda iki tip mast hücresi vardır. Bunların nazal lamina propriadaki yerleşim yerleri de farklıdır. Postkapiller venüllerde bulunan submukozal bağ dokusu mast hücreler IL-4(+) mast hücrelerinin yaklaşık %85'ini oluşturur. Bu hücreler kimaz, triptaz ve tümör nekroz faktör(TNF)-α ve IL-13 salgılarlar. Mukozal mast hücreleri ise IL-5 ve IL-6, triptaz salgılayıp kimaz salgılamazlar. Th2'nin ürettiği sitokinlerin etkisiyle AR'te sayıları artan grup mukozal mast hücre grubudur Ig-E, mast hücresi üzerindeki yüksek afiniteli reseptörüne bağlandıktan sonra alerjenle tekrar karşılaştığında alerjen Ig-E molekülleri arasında köprüleşmeye yol açar. Bu köprüleşme sonucu mast hücrelerinden hem sentezlenmiş olarak bekleyen mediatörlerin salınımı hem de yeni mediatör sentezi başlar (36).

Allerjenle karşılaşma sonrası yarım saat içinde mast hücre mediatörlerinin etkisiyle, hapşırma burun akıntısı ve kaşıntısı ile karakterize reaksiyon oluşur. Erken faz yanıtı olarak adlandırlan bu dönemin en önemli mediatörü histamindir. Bu nedenle özellikle antihistaminikler erken faz semptomlarının yaklaşık yarısını azaltır. Ayrıca; lökotrienler(LTC4,D4,E4) prostoglandinler, sisteinil de erken faz yanıtında önemli rol oynarlar. Erken faz yanıtından 4-6 saat sonra hedef dokuda eozinofillerin baskın olduğu inflamatuar hücre infiltrasyonu ile karekterize geç faz alerjik yanıt ortaya çıkar (41). (Şekil 9) Klinik olarak nazal mukozada kalınlaşma, hava akımına artmış rezistans ve nazal obstrüksiyon ile kendini gösterir(13). Geç faz yanıtında eozinofil ve bazofiller başta olmak üzere, nötrofilleri de içeren enflamatuvar granülositler mukozayı infiltre ederler. Eozinofiler göçü eozinofil katyonik proteinin (ECP) dokudaki miktarının artışı gösterir. Ayrıca eozinofillerden majör temel protein (MBP), eozinofil kökenli nörotoksin (EDN) ve eozinofil peroksidaz, katyonik moleküller salgılanır. Eozinofillerin varlığı inflamasyonun komponentlerinden biri olan oksidan stres artışına da katkıda bulunmaktadır. Oksidan stresteki artış antioksidan mekanizmalarla dengeyi bozarak oksidan hasara neden olur (42) . Özellikle eozinofil peroksidaz serbest oksijen radikalleri oluşumunu

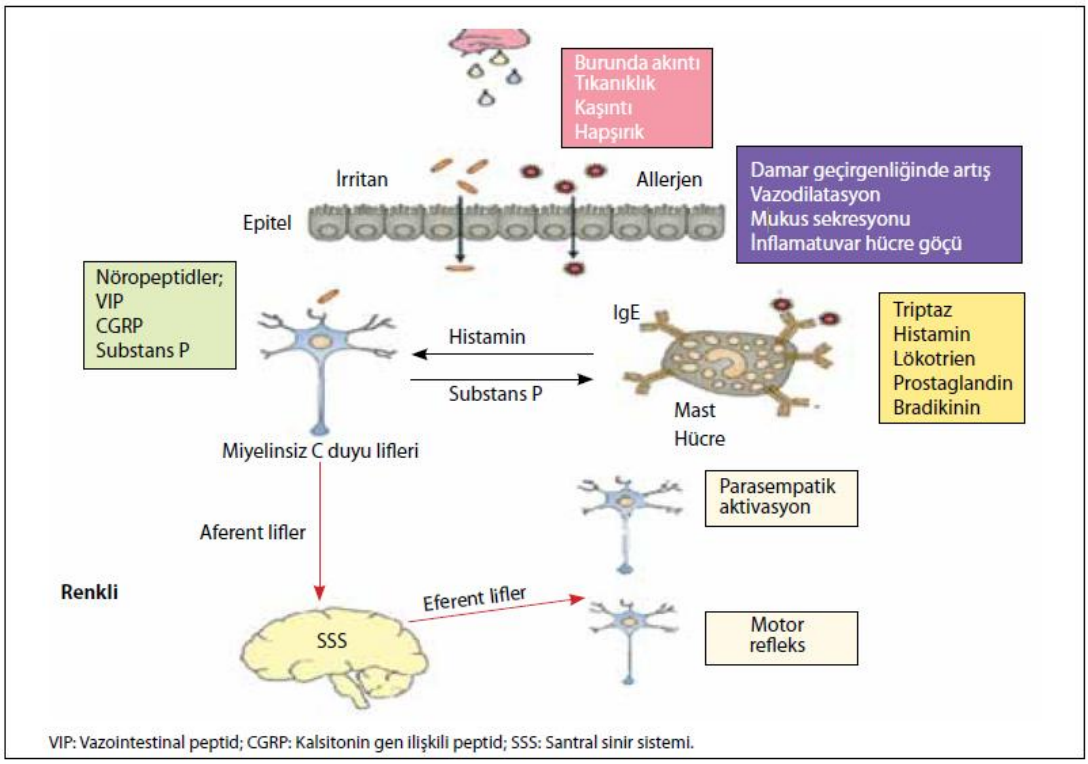
artırır. Geç faz yanıtında eozinofil hücreler, ICAM-1, VCAM-1 ve E-selektin düzeyleri yükselmiştir. Anti ICAM–1 antikorları ile premedikasyonun, alerjen ilişkili geç faz reaksiyonunu ve eozinofil birikimini azalttığı da gösterilmiştir. Gelecekte bu adezyon molekulleri tedavi icin ideal birer hedef olmaya adaydırlar. (43) Böylece adezyon moleküllerinin upregülasyonu solunum yolu inflamasyonu artışında rol alır. Geç faz yanıtında IL-3, IL-5, GM-CSF eozinofilllerin endotele bağlanmasını artırırken, eotaksin, IL-5 ve RANTES eozinofil kemotaksisini sağlar· IL-3, IL-5, GM-CSF eozinofiller tarafından salgılanır ve eozinofil yaşam süresini uzatır, böylece eozinofiller kendi yaşam sürelerini uzatarak otonom eozinofil enflamasyonuna neden olurlar. Ayrıca eozinofiller sentezlenen ECP aracılığıyla, parasempatik sinir sisteminin M2 muskarinik inhibitör otoreseptörlerini etkileyerek nöral disfonksiyona neden olabilir (36).



Şekil-9: Akut ve kronik rinit semptomlarına neden olan mediyatörler.

2.5.4. Nöronal Enflamasyon

Allerjik reaksiyonlar sonrası ortaya çıkan histamin; duyu sinir lifleri üzerindeki H1-R reseptörüne bağlanarak sinir liflerinde bulunan; Nörokinin A, Nörokinin B, P maddesi(SP), kalsitonin geni ilişkili peptid (CGRP), Gastrin salıcı peptid (GRP) gibi bazı nöro-peptidlerin salınımına yol açmaktadır. Bu olaylar nörojenik enflamasyonun temelini oluşturmaktadır. Bu ortaya çıkan nöropeptitler kendine özgül reseptörlerine bağlanarak mukus sekresyonu permeabilite artışı vazodilatasyon, seröz hücre ekzositozu, mast hücre degranülasyonu, sitokin sentezi, fibroblast - düz kas hücre proliferasyonu, lökosit kemotaksisi gibi etkilere neden olmaktadır. Şekil 10(44)



Şekil-10: İdiyopatik rinitte lokal Ig-E yanıtı.

Proinflamatuar etikisi olduğu bilinen Nitrik Oksit düzeyinin alerjik rinitli hastalarda arttığı bilinmektedir. Üst solunum yollarında nazal nitrik oksit başlıca paranazal sinuslerden sentezlenmektedir ve bu bolgedeki inflamasyonla ilişkilidir. NO konak savunmasında, hava akımının regüle edilmesinde ve pulmoner vasküler rezistansın azaltılmasında rol oynar. AR`li

tedavi edilmemiş olgularda ekspiryum havasındaki NO konsantrasyon ve serum nitrit/nitrat oranı yüksek bulunur(45) .

2.5.5. Genetik

Allerjik hastalıklar, birçok genin ve çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya cıkar. Alerjik rinitte sentezlenen bir çok sitokinden sorumlu gen Kromozom 5q olarak bilinmektedir. Ayrıca LTC4 sentetaz A- 444C polimorfizmi ile AR arasında anlamlı ilişki olduğu düşünülmektedir. Çoğunlukla erkek cinsiyet, cocuğun bahar ve yaz aylarında doğmuş olması, ailede allerjik hastalık bulunması,özellikle kendisinden büyük kardeş sayısının azlığı, çocukta aeroallerjen duyarlılığı saptanması, besin allerjisi mevcudiyeti, nemli ve küflu ev ortamı, yeşil alanda yaşıyor olması ve hava kirliliğinin fazla olduğu bolgede ikamet etmesi allerjik rinit gelişimi icin önemli görulen risk faktörlerindendir. Ayrıca anne sütü veriliş süresi ve sigara maruziyetinin allerjik rinit riskini artırmadığı gözlenmiştir (46).

2.6. Alerjik Rinitte Tanı ve Tedavi Yöntemleri

2.6.1. Hikaye ve Fizik Muayene

Alerjik rinit tanısı anamnez, fizik muayene ve laboratuvar bulguları sayesinde rahatlıkla konabilir. Allerjik rinitler, tüm rinitlerin yaklaşık %50-80'inden sorumludur. Şikayetlerin başlama yaşı %80 oranında 20 yaşın altındadır. Allerjik rinit tanısı, üst solunum yolu enfeksiyonu veya nazal yapısal anormalliklerin yokluğunda; ataklar halinde gelen hapşırmalar ile beraber olan burun tıkanıklığı, burun akıntısı, gözlerde sulanma, kaşıntı ve kızarıklık, genizde ve damakta kaşıntı hissi alerjik rinitte belli başlı majör semptomlardır. Ailede atopi öyküsü sorgulanır ve alerjik hastalığa benzer semptomlar verebilen gebelik, hipertiroidizm, adenoid hipertrofi, sinüzit gibi durumlar ayırt edilmelidir. Hastanın semptomları tek taraflı mı çift taraflı mı olduğu, semptomların süresi, mevsimi [vazomotor rinit 15-20 dk, alerjik rinit günler], semptomları tetikleyen faktörler [temizlik sonrası artması, açık havada polenler] sorgulanmalıdır. Ayrıca sürekli kullanılan ilaç

[antihipertansifler, topikal dekonjestanlar ve antidepresanlar rinite neden olabilir], geçirilmiş nazal cerrahi [septal perforasyon, BOS rinoresi açısından], aile öyküsü ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. Yardımcı testler tanıyı destekler. Bu testlerin arasında en değerlisi prick testleridir. Fakat negatif bir prick testi alerjinin yokluğu anlamına gelmez. Diğer yardımcı testler; nazal sekresyonların incelenmesi, total ve spesifik Ig-E düzeyinin belirlenmesi, periferal lökositlerin ayırıcı sayımı ile tanı konulabilir. Nazal sekresyonların incelenmesi ile eozinofillerin varlığı alerjiyi destekler. Nazal sitoloji ise allerjik rinitin enfeksiyoz rinitten ayrımında kullanılabilir (47) .

Fizik muayene bulguları ve ayrıntılı bir hikaye alınması ile genellikle alerjik rinit tanısı konulabilir. Burun muayenesi rinoskopi de spesifik olmasa da burun mukozası genellikle soluk mavi-pembemsi bir renkte görülür. Genellikle berrak bir akıntı mevcuttur. Polip varlığı alerji olduğunu kanıtlamaz. Özellikle perenial alerjik rinitli hastalarda en sık rastlanan muayene bulgusu ise hipertrofik, normal renkte veya normalden daha hiperemik alt konkalardır. Ayrıca konkalar ve septumlar arasında ince köprücükler görülebilir. Özellikle ot poleni allerjisi olan hastaların alt konkaları genellikle ödemlidir.

Alt göz kapağı cildinde koyu dairelerle kendini gösteren kronik venöz staza sekonder epidermiste hemosiderin toplanması oluşan alerjik pırıltı (shiners) ve yine alt göz kapağında küçük hilal şeklinde çizgililer (Dennie-Morgan çizgileri) alerjik rinit için spesifiktir. AR hastalarında burun tıkanıklığından kaynaklanan sürekli ağız solunumu, tipik adenoid yüzünün gelişimine katkıda bulunur. Çocuklarda alerjik rinitin en sık görülen belirtisi alerjik selamdır. Erişkinlerde ise alerjik selam yüz buruşturma ile kendini gösterir. Uzun ipeksi kirpiklerin olması ve alerjik konjonktivite ait göz bulgularının saptanması tanıda yardımcı olur. AR ile birlikte olabilen sinüzit, effüzyonlu otitis media, ve uyku bozukluklarıdır. Bu nedenle alerjik rinit yakınması ile gelen hastada ayrıntılı kulak burun boğaz muayenesinin yapılması ve gerektiğinde bu hastalıkların da araştırılması önemlidir (48).

2.6.2 Allerjik Rinitde Tanı Yöntemleri

Ig-E aracılı allerjik reaksiyonlarda erken aşırı duyarlılığın gösterilmesinde deri testleri oldukca önemlidir. Uygun şekilde yapıldığında değerli bir tanı yöntemidir.

A)İn Vivo Testler

A-1. Deri Testleri

I-İntradermal test: Daha çok ABD'de kullanılan, prick testten daha duyarlı, ancak yanlış pozitifliği daha fazla olan bir testtir. Daha çok, immünoterapiye başlamadan önce başlangıç dozunun belirlenmesi amacıyla, seri son nokta titrasyonu şeklinde kullanılır. Sistemik yan etkiye yol açma olasılığı da prick teste göre daha fazladır.

II-Yama testi: Daha çok atopik ve kontakt dermatit yapan ajanlar için (kimyasal maddeler, gıdalar, aero- allerjenler) kullanılır. Tip 1 reaksiyonların geç evresini veya tip 4 aşırı duyarlılık (hücre aracılıklı) reaksiyonları tespit eder. Allerjik rinit tanısında kullanımı yaygın değildir (15).

III- Nazal provokasyon testleri: Hedef organa aller jen vererek allerjik semptomlar değerlendirilebilir.

IV-Prick (delme) testi : Hastalarda test esnasında pozitif ve negatif kontrol alınır. Histamin fosfat (1 mg/mL) pozitif kontrol için uygulanır. Kullanılan ilaçların etkisini devamlılığı, histamine yanıtı zayıf olguları ortaya çıkarmak, teknisyenin testi uygulamasının doğruluğunu ölçer. Allerjen içermeyen aşılarındaki dilüentleri içeren (Salin/%50 gliserinli HSA-salin). prick test solüsyonu da negatif kontrol olarak kullanılır .Negatif kontrol ile deri testi negatif olmalıdır. Dermografizm olan hastalarda pozitif sonuç verir. Standardize edilmiş ve rekombinant DNA teknolojisiyle elde edilmiş saf protein içeren alerjenlerleyapılan deri testleriyle daha güvenilir sonuçlar elde edilmektedir. Test uygulandıktan 15-20 dakika sonra endürasyon çapı ve eşlik eden eritem değerlendirilir. Endürasyon çapının ≥ 3 mm olması, histamine eşit veya daha büyük ödem çapı (histamin ≥ 3 mm) pozitif reaksiyon olarak kabul edilir.

Prick testin dezavantajları (Tablo 2), kullanılan ilaçlardan etkilenmesi ve az da olsa, test sırasında sistemik yan etkilerin ortaya çıkabilmesi olasılığıdır (49)

Tablo-2: Tedavi protokollerinin deri testine etkileri

	Etki derecesi	**Süre**	**Klinik anlam**
Oral H_1 antihistaminikler	++++	2-7 gün	Evet
Oral H_2 antihistaminler		2 gün	
İntranazal H_1 antihistaminler	0-+		Yok
İntranazal H_2 antihistaminler			
Sistemik steroid			
Kısa süreli (< 1 hafta)	0		Yok
Uzun sureli	Olabilir		Yok
İnhale steroid	0		Yok
Topikal steroid (> 1 hafta)	+ ile ++	7 gün	Var
Montelukast	0		Yok
Spesifik immünoterapi (Omalizumab)	0 ile ++	6 ay	Yok
Trisiklik antidepresan, fenotiazin	+ ile ++++	2 haftaya	Var

A-2. Serumda Allerjen Spesifik Ig-E Tayini: Çeşitli yöntemlerle (Radio Allergo Sorbent Test, Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay, vb) allerjen spesifik Ig-E tespiti yapılır. Normal kişilerde Ig-E düzeyi doğumdan (0-1 KU/L) ergenlik dönemine kadar artar, sonra yavaşça düşmeye başlar ve 20-30 yaşından sonra plato çizer. Erişkin yaşta 100-150 KU/ L'nin üzerindeki değerler yüksek kabul edilir. Alerjik ve parazitik hastalıklar ve diğer birçok durum serum total Ig-E düzeyini yükseltebilir· Bu nedenle non-spesifiktirler ve allerjik rinit tansısında genellikle kullanılmazlar. Serum

Spesifik Ig-E Ölçümü deri testlerinde olduğu gibi allerjen kalitesi kritik öneme sahiptir. Rekombinant allerjenler çayır otu, huş ağacı poleni , kayıngiller, zeytin, polenler ve akarlar için kullanılabilir. Çayır poleni allerjenik moleküllerinin tam panelinin kullanımı allerjen ekstrelerinin güncel kullanımına benzer sonuçlar vermektedir. Spesifik Ig-E'nin pozitif olarak değerlendirildiği üst sınır değer (cut-off) genellikle 0.35 KU/L olup, bu değerin üzerinde ise pozitif olarak kabul edilir. Bu testin dezavantajları özel ekipman gerektirmesi, pahalı olması ve hemen sonuç alınamamasıdır. Avantajları ise, kullanılan ilaçlardan etkilenmemesi ve in vitro bir test olduğu için, sistemik reaksiyon riski olmamasıdır (50).

B) Non-Spesifik Testler:

B-1. Nazal Sitoloji:

Nazal sekresyonda eozinofil aranır. Görülen hücrelerin %20'den fazlası eozinofil ise, pozitif olarak değerlendirilir. Başka bir çok faktör nazal eozinofili yapabildiğinden, allerjik rinit için spesifik bir test değildir. Bu bölümün yazarı nazal sitolojiyi allerjik rinitin tanısından çok, nonallerjik rinitin ayırıcı tanısında kullanmaktadır.

B-2. Perifer Kan Aktivasyon Belirteçleri:

Allerjik hastalarda kandaki bazofiller spesifik al- lerjenle uyarıldığı zaman degranüle olarak histamin ve sisteinil lökotrienler gibi mediyatörler salgılayabilir.Günümüzde yeterli sonuçlar elde edilememiştir. Yeni bazofil aktivasyon testleri allerjenlerin veya nonspesifik uyarıların varlığında sitoflorometri kulla- nılarak ölçülen CD63, CD45 veya CD203 ekspres- yonuna dayanmaktadır (51)

B-3.Nazal Spesifik Ig-E:

Bazı hastalarda Ig-E'nin herhangi bir sistemik salınımı olmaksızın yani deri testleri ve serum spesifik Ig-E negatifken, yalnızca lokal Ig-E immün yanıtı olduğu öne sürülmüştür Sistemik Ig-E yokken burunda lokal bir yanıtın varlığını desteklemeyen sonuçlara rağmen, son yıllarda destekleyen sonuçlar da vardır.

C)Diğer Testler

C-1.Nazal Lavaj Sıvısında Belirteçler:

AR`;li hastalarda nazal infalamasyonu göstermek için nazal nitrik oksit ölçümü birlikte nazal lavaj, nazal sitoloji ve nazal biyopsidir. Nazal lavaj yöntemi hastalar tarafından tölere edilebilir bir yöntemdir. Sıvı nazal boşluğa verilir ve toplanan örneklerde alerjik reaksiyona katılan hücrelerin sayısı,yapısı, göç eden mediyatörleri,sitokinleri değerlendirmek hakkında bilgi verir. Sinüslerde de meydana gelebilen Nitrik oksit sadece inflamasyonlu mukusayı göstermez. Bu nedenle alerjik reaksiyonlara spesifik olmayan pahalı bir yöntemdir (52). Mast hücreleri dokuda bulunan hücrelerdir ve örneklerde görülmez. Bazofil normal dokuda veya nazal boşluk içinde bulunmaz, fakat allerjik oluşumun bir kısmı olarak hava yollarından göç etmesi sonucu hastalık varlığında nazal örneklerde saptanabilir. Bunların aktivasyonunu saptmak için nazal lavajda histamin ve triptaz ölçümü yapılabilir. Ayrıca AR`;li hastalarda nazal lavaj örneğinde eozinofil aktivasyonunun belirteci olarak; eozinofilik katyonik proteini ve eozinofil peroksidaz artışı vardır(53), (54).

Biz bu çalışmamızda etkinliği bilinen preparatlardan biri olan bir steroid seçerek hastalar arasında farklılık oluşturmadan alerjik rinitli hastaların nazal lavaj sıvılarında mometazon furoat nazal sprey ile tedavi öncesi ve sonrası antijen sunan hücrelerden olan makrofajların salgıladıkları sitokinleri karşılaştıracağız. Böylelikle nazal steroidlerin etki etme mekanizmalarında makrofajların rolünü araştırmayı hedefledik

C-2. Plazma protein eksüdasyonu: Eksüdasyon; plazmanın, lökositlerin veya her ikisinin birden, bir organın yüzeyine doğru göçü olarak tanımlanabilir. Allerjen, histamin, kinin ve substans P'yi içeren farklı stimuluslar sonrası plazma protein eksüdasyonunda artış vardır. Bu durum konsantrasyon ve zaman bağımlıdır. Albumin, glandüler sekresyondan köken alabilir.Nazal lavaj albumin düzeyindeki mevsim-sel allerjik rinitte ve perennial allerjik rinitte yüksek saptanmıştır.

Mevsimsel allerjik rinitte ayrıca a_2- makroglobulin seviyesinde artış gözlenmiştir.

C-3. Nazal Sitoloji: Nazal sitoloji örneğinin elde edilmesi daha kolaydır, fakat nazal lavaj daha fazla veri elde edilmesini sağlar.Nazal sekresyonlarda eozinofili araştırılmasıdır. Burundan alınan sürüntünün lam üzerine yayılıp havada kurutulduktan sonra Giemsa ile boyanıp eozinofili araştırılır. Eozinofil oranının % 25'ten fazla olması respiratuar alerjiyi destekler. Ancak yorum yapılırken NARES'li (non allergic rhinitis with eosinophilia syndrom) hastalarda da eozinofili olabileceği hatırda tutulmalıdır (55).

2.6.3. Alerjik Rinitte Tedavi

ARIA raporuna göre alerjik rinit " intermittant ve persitan alerjik rinit" olarak sınıflandırılmıştır. Alerijik rinitte en önemli tedavi semptomları tetkikleyen alerjenden uzak durmaktır.

Çevresel ve tetikleyici faktörlerin kontrolü günümüzde, atopi genleri taşıyan çocuklarda beslenme ya da allerjenlerden korunmayla duyarlılık gelişiminin önlenmesi (primer koruma) günlük hayatta kolay değildir. AR hastalarında tedavi olarak dekonjestanlar, antihistaminikler, kromolinler, steroidler, antilökotrienler ve antikolinerjikler şikayetleri azaltabilir. ancak şikayetleri gerilemeyen ve uzun süre medikal tedavi alan alan hastalara spesifik immünoterapi önerilmektedir

Allerjik rinitte ilaç kullanımı genellikle oral ya da intranazal yolladır. İntranazal uygulamanın bir çok avantajı vardır. Çünkü buruna direkt yüksek konsantrasyonda uygulanılabilirken sistemik reaksiyonlar çok nadir görülmektedir. Fakat uzun süre kullanımında bazı hastalarda burun içinde kabuklanma , kanama ve rhinitis medicamentosaya neden olabilir. Bunlara ek olarak intranazal glukokortikosteroidler kullanımında burun kanaması nadir olarak görülebilir. AR hastalarında en sık şikayet nazal konjesyondur. Bilinmelidir ki antihistaminiklerin ve antilökotrien ajanların nazal konjesyonda

endikasyonu yoktur. İntranazal steroidler lokal antiinflamatuar etkileriyle nazal konjesyonda en efektif ajanlardır (56), (57).

A)Farmakolojik Tedaviler

A-1. Antihistaminikler

Antihistaminikler, hedef organda H1- bağlama noktaları için histamin ile yarışarak etki gösterir. Bu nedenle en iyi sonucun histamin salınmadan önce yani alerjene maruz kalmadan önce proflaktik kullanılmasıdır. Bilindiği gibi burun tıkanıklığı üzerine olan etkileri glukokortikosteroidler veya nazal dekonjestanlar kadar güçlü değildir. Ayrıca difenhidramin, klorfeniramin, hidroksizin gibi 1. kuşak antihistaminikler allerjik semptomları kontrol etmede oldukça etkin olmalarına karşın sedatif yan etkileri vardır. Ayrıca antikolinerjik aktiviteye bağlı olarak uyum bozuklukları, taşikardi, kabızlık, idrar retansiyonu glokom, mental konfüzyon, ve iktidarsızlık gibi yan etkiler görülebilir. Sitokrom p450 yolu ile karaciğerde metabolize alkolle etkileşime girer (58).

Loratadin, setirizin, feksofenadin, desloratadin, levosetirizin, rupatadin, ebastin daha sonra geliştirilmiş ikinci kuşak antihistaminiklerdir. Etkisi alındıktan sonraki 1-2 saat içinde başlar. 'taşiflaksi'', şiddetli sedasyon gibi 1. kuşak bileşiklerde görünen fenomenleri de göstermezler

İntranazal antihistaminikler çocuklarda mevsimsel allerjik rinitte kullanılabilir. Nazal tıkanıklık üzerine etkisi oral antihistaminiklere göre daha belirgin olabir (15) Azelastine ve levocabastine intranazal olarak kullanılan H1 reseptör antagonistleridir. Alerjik rinitin göz bulguları dışındaki bir çok semptomuna etki eder,fakat intrazal streoidler kadar etkili değildir. (59)

A-2. Nazal ve Sistemik Steroidler

Reseptör bölgesinde yüksek oranda ilaç yoğunluğu oluşturabilmesi ve sistemik yan etki riskinin en düşük düzeyde olan nazal kortikosteroidler **göz semptomları** dahil olmak üzere hapşırık, kaşıntı, akıntı ve tıkanıklık gibi semptomları azaltır. Persistan veya ağır belirtiler gösteren rinitli hastaların çoğunda ilk seçenek olarak tek başına kullanılabilen en etkili ajanlardan biridir. Sadece nazal kortikosteroid kullanan AR`li hastaların tedavisine oral antihistamin eklenmesi tedavide ilave bir üstünlük sağlamamıştır. Uygulaman yaklaşık 7-8 saat sonra etki eder; maksimum etkinliği 15 günü bulabilir.

Flunisolid, beklometazon dipropionat ve budesonid verilen dozun yaklaşık yarısı sistemik dolaşıma geçiş gösteren eski bileşiklerdir. Daha yeni bileşiklerden flutikazon propionat ve mometazon furoat hızlı ve yoğun bir ilk geçiş metabolizması ile sistemik etkisi minimaldir. Mometazon furoat en sık kullanılanıdır. Mometazon furoat alerjik hastalarda lökotrien üretimini inhibe eder. IL-1, IL-4 ve IL-5 IL-6 ve TNF-α gibi sitokinlerin sentez ve salınımının inhibisyonunu sağlar. Nazal antijen yükleme testlerinde hem erken hem de geç dönem alerjik cevapta antiinflamatuvar etki göstermiştir. AR hastalarında devamlı nazal steroid tedavisinin kabuklanma, kuruluk, minor epitaksis gibi lokal yan etkiler ve uzun süre kullanımı ile nazal septum ülserasyonlara bazen bu durumun çok nadirde olsa septal perforasyona neden olabildiği görülmüştür. Bu durum çoğunlukla tedavinin ilk 12 ayı içinde oluşur ve olguların çoğu genç kadınlardır. Ayrıca çok nadir de olsa 1 yıldan fazla intranazal beklometazon kullanımının çocuklarda büyümeyi azaltığı gösterilmiştir (60), (61), (62). *Sistemik Steroidler* Alerjik rinit tedavisinde hiçbir zaman birinci seçenek olmamalıdır. Nazal polipozisle birlikte şiddetli semptomları olan hastalarda nadiren tercih sebebi olabilir.

A-3. Antilökotrienler ve Kombinasyonları

Sisteinil lökotrienler inflamasyonun endojen mediyatörlerinden olup, mukuzal sekresyon, bronkokonstriksiyon, eozonofil inflitrasyonu gibi reaksiyonlarda rol alır. Kullanılan 5-lipooksijenaz yolağı blokerlerinden lökotrien sentez inhibisyonu (örn. zileuton), hedef hücreler üzerindeki sisteinil lökotrien reseptörlerinin blokajını ise (örn. montelukast, pranlukast ve zafirlukast) yapar. Lökotrienlerin inhibisyonu ilk önceleri bronşial semptomları azaltığından astım tedavisi için bir seçenek olarak sunulmuştur. Yapılan çalışmalarda mevsimsel allerjik rinitte lökotrien antagonistleri plaseboya göre daha etkili olduğu görülmüştür. Astım ve allerjik rinit birlikteliği olan hastalarda daha çok tercih edilir. Oral H1-antihistaminiklerle birlikte kullanımları ve karşılaştırmalı tek başına kullanımlarının belli bir üstünlük görülmemiştir. (63) (64) Montelukast dışındaki lökotrien antogonistleri AR tedavisinde onay almamıştır. Montelukastın ortalama yarı ömrü 5 saattir. Erişkinde günde bir kez 10 mg verilir. Yan etki profili dar olup; antihistaminiklere göre pahalı bir tedavi yöntemidir. Nadirde olsa ; anjıoödem, eklem ağrısı, karın ağrısı, baş ağrısı gibi yan etkilileri olabilir (65).

A-4. Kromolinler

Nedokromil, kromoglykate gibi kromolinlerinler; mast hücre duvarını stabilize ederek, proinflamatuvar sitokin, mediyatörlerin salınımını inhibayonu ve eozonofillerin kemotaksisini engelleme gibi allerjik reaksiyonların bir yolunda etkilidir. Alerjik hastalıkların tedavisinde kullanılan intranazal ve oküler preparatlardır. Oküler semptomlara daha fazla etlidir. Aynı alerjenle tekrar karşılaşan mast hücreleri nin degranüle olmasını engellediğinden allerjenden temastan önce kullanılması daha faydalı olur. Erken ve geç faz alerjik cevabı baskılar. Sistemik etkileri minimal olup; plazma klirensleri hızlı, plazma proteinlerine zayıf bağlanması, yağ dokusunda az çözünmesi, anne sütüne geçmemesi, diğer ilaçlarla etkileşmeme gibi nedenlerden dolayı mükemmel güvenilirlik profili sağlamaktadır (66), (67). Fakat semptomlar üzerinde etkisibu kadar başarılı değildir. Diğer tedavi yöntemleri kadar etkili

değildir. Ayrıca kısa etki sürelerinde olması nedeniyle günde 4 kez alınması gerekmektedir . Buda hasta uyumunu zorlaştırır (68).

A-5- Dekonjestanlar

Allerjik rinitli hastalarda burun tıkanıklığı özellikle günlük hayatı en fazla etkileyen semptomdur. Dekonjestanlar allerjik ve nonallerjik rinitli hastalarda burun tıkanıklağını ortadan kaldırır. Postsinaptik α1,α2 adrenerjik reseptörler üzerine etki ederek kan damarlarının sempatik tonusu düzenler ve vazokonstriksiyonu sağlar. Fakat burun akıntısı, hapşırma, burun içi kaşınma şikayetlerini ortadan kaldırmaz. Sistemik kullanıldığı taktirde özellikle kardiyak stimülasyon olmak üzere, santral sinir sistemi stimulasyonu üzerinden uykusuzluk, tremor, huzursuzluk, anksiyete, panik atak gibi yan etkileri vardır. Fenilaminler (efedrin, pseudoefedrin, fenilefrin, fenilpropalamin gibi) genellikle oral kullanılırken imidazolinler (xylometazin, oksimetazolin, nafzolin gibi) nazal kullanılırlar. Nazal kullanımlarında ise steroidlerle kıyaslandığında sadece konjesyona etkisinin baskın olduğu görülmüştür. Ayrıca on günden daha uzun süre kullanıldığında geri tepme fenomeni olan rinitis medicamentosaya neden olabilir . 1 yaş altı çocuklar, gebeler, hipertroidizm hipertansiyon, kardiyak problemleri , prostat hipertrofisi, glokomu, psikiyatrik bozuklukları olan hastalarda kullanımında dikkatli olunmalıdır (69), (70), (71).

A-6. Antikolinerjikler

Aslında Antikolinerjijkler allerjik rinitte tedavi uzlaşı raporlarında yer almamaktadır Nazal mukuza glandları parasempatik sinir inervasyonu altındadır. Antikolinerjik ilaçlar; muskuronik reseptörlere etki ederek parasempatik sistem inhibisyonu ile mukus salgısını azaltarak burun akıntısını kontrol altına alabilir. fakat inhibisyonun hapşırma ve tıkanıklık üzerine etkisinin olmadığı görülmüştür. Muskarinik beş tip reseptörlerinden akciğerlerde M1, M2 ve M3 olarak üç tipi, burunda ise M1 ve M3 reseptörleri vardır Antikolinerjik ilaçların orjini skopolamin ve atropindir. Atropin daha çok anestezide kullanılır (72). Ayrıca laringospazmı ve üst solunum yollarında

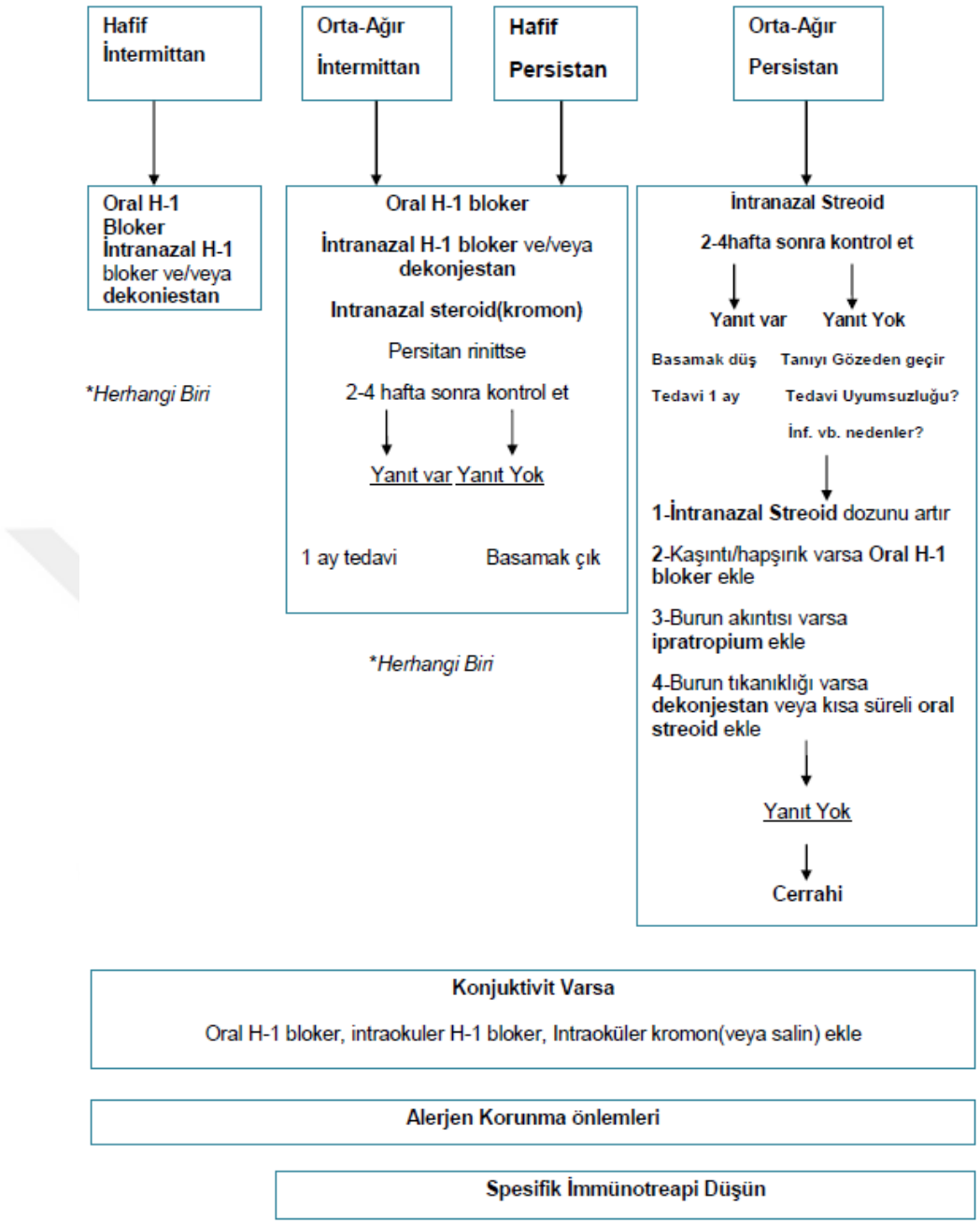
sekresyonları azaltmada kullanılmıştır ipratropium bromür ve tiotropium bromür gibi atropinin dörtlü amonyum yapısının ekleri allerjik rinitte kullanılabilir. Bunların lokal emilim düzeyleri düşük olduğundan sistemik yan etkileri azdır. Etkinin başlaması hızlıdır (15-30 dakika). pratropium bromür KOAH, allerjik ve nonallerjik rinit ile soğuk algınlığının rinoresi tedavisinde endikedir . Lokal yan etkileri sık görülür. İrritasyon , yanma, burunda dolgunluk hissi bu duruma örnek verilebilir. Koku almada değişiklik, siliyer ve mukuzal yapıda değişiklik uzun kullanımda bile etkilenmez. Sistemik yan etkiler nadirdir (73), (74).

B) Alerjen-Spesifik İmmunoterapi

Allerjik rinit günlük aktivitede azalmaya ve uyku kalitesinde bozulmaya yol açarak sosyal hayatı olumsuz etkileyebilir. AR semptomlarına yönelik verilen intranazal kortikosteroid ve oral veya topikal antihistaminik tedavisinden yarar görürken bir kısmında şikayetler devam etmektedir. Ayrıca polen sezonunda ve diğer alerjenle karşılaşma sonrası semptomları artan, farmakoterapinin istenmeyen yan etkileri görülen hastalara immunoterapi düşünülmektedir. (Şekil 11) (75). Allerjik hastalıkların temel mekanizmasındaki duyarlılaşma olayı, desensitizasyon ile engellenirse semptomlar ortadan kaldıralabilir. İT etki mekanizmasının en önemli özelliği budur. Immünoterapi, tedavide ilk kez 1911'de uygulanmaya başlanmış,1960'lı ve 1970'li yillarda etkinliği kabul edilmiştir. Ayrıca AR hastalarında astıma ilerliyişi durdurabilen yegane ilaçtır. (astımın ikincil korunması). Bu durum allerjen spesifik immünoterapi ile sağlanır .

Alerjen spesifik immunoterapi geleneksel olarak subkutanöz yolla uygulanır. Fakat lokal şişlik, bronkokonstriksiyon, anafilaksi,larenks ödemi nadirde olsa ölümcül sonuçlara neden olan risklerden dolayı hastalarda daha iyi tolerabilite için oral(OIT), sublingual (SLIT) ve lokal nazal (LNIT) uygulama yollarına geçilmiştir. Fakat ürtiker ve anjiyoödem tedavilerinde immünoterapinin yeri bulunmamaktadır. Arı alerjisine bağlı anafilaksi öyküsü olan hastalarda tedavi öncesi yüksek bazal triptaz ölçümü ile IT esnasında anaflaksi açısından riski gösterir. Ayrıca bu ölçümle ölümcül reaksiyonlar

dahil ağır sistemik reaksiyonlarla karşılaşılabilmektedir (15), (76). Aşı öncesi anti Ig-E (omalizumab) uygulaması,immünoterapide sistemik reaksiyon gelişimini azaltabilir ve ayrıca hedeflenen alerjen dozuna kısa sürede ulaşılmasına yardımcı olabilir. IY de kullanılan başlınca alerjenler arı venomu, polenler (çayır, ağaç, ot polenleri), ev tozu akarları (Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae), kedi, köpek alerjenleri ve küf sporları (Alternaria, Cladosporium) alerjenleridir (77).



Şekil-11: Alerjik tanı ve tedavi

İlacın etkinliği verilen doza, verilme yolu en önemlisi olarak da hastanın genetik durumuna bağlı olarak değişir. Ayrıca polisensitize olan hastalar; tek alerjene göre daha az yanıt verir. Etki mekanizması T hücresi üzerinden olur. allerjen-spesifik Th2 yanıtını, Th1 ve/ veya Treg hücre yanıtına dönüştürdüğü kabul edilmektedir. TGF-β, IL-10 salınımının arttığı, eş zamanlı olarak T hücre proliferasyonunun azaldığı ve bu etkinin CD4 + CD25 + Foxp3 + T hücreler aracılığıyla olduğu gösterilmiştir. Treg hücrelerin gelişiminde ana

transkripsiyon faktörü olan FOXP3 dür. İmmunoterapi dengenin Th_2 yönünden Th_1 yönüne doğru kaymasını sağlar (78). İmmunoterapi başlangıcında alerjen spesifik Ig-E ve Ig-G seviyeleri yükselir. Ig-G antikorlar alerjen bloke edici antikorlar olarak görev aldığından; Ig-G alerjene bağlanmak için Ig-E ile yarışa girerek, mast hücrelerinin aktivasyonunu engeller. Ig-G seviyesi artmaya devam eder. Özellikle İmmunoterapinin spesifik Ig-G'de, özellikle Ig-G1 ve Ig-G4 alt sınıflarında artışa neden olduğu gösterilmiştir. Ig-G4 alerjik reaksiyonda immuniteyi dengeleyen bir non-inflamatuvar immünglobulin olup; bazofillerin ve mast hücrelerin aktive olmasını önlediği düşünülmektedir. IT ile Ig-E seviyesi düşer; allerjene özgü Ig-G4/Ig-E oranının ve spesifik IgA antikor düzeyleri artar. İT idame dozuna ulaşılıncaya kadar haftada bir veya iki kez subkutan enjeksiyonlar şeklinde doz arttırılarak devam eder. Çeşitli yan etkilerden dolayı hastalar yarım saat gözlem altında tutulmalıdır. İT ortalama 3-5 yıl devam edilmesini tavsiye etmektedir (15).

Tedaviye başlanması için Ig-E aracılıklı hastalığın kanıtlanmış olması (Pozitif cilt testleri ve/veya serum spesifik Ig-E) ve semptomlara göre yapılan testlerle alerjenlerin belirlenmesi gerekir. IT ağır astımı olan hastalarda kontrendikedir. Beta bloker ve anjiotensin konverting enzim (ACE) inhibitörü kullanan alerjik hastlarda immünoterapi fayda/zarar oranı dikkate alınarak başlanmalıdır (15). Gebelikte idame tedavisine devam etmelerine izin verilebilir; fakat ilk kez alacaksa başlanmaması önerilir. Çünkü yükleme fazında oluşabilecek potansiyel yan etkilere bağlı fetusta problemler ortaya çıkabilir (79).

B-1. Subkutanöz İmmunoterapi

Klinik etkinliği hem astım hem de rinit için gösterilmiştir. Yan etkilerin minamal olduğu ilacıb etkinliğinin en ideal ortalama doz 5–20 µgdır. Tedavi ile mevsimsel semptomların daha fazla düzeldiği, kurtarıcı ilaç kullanımına ihtiyacın nerdeyse tamamen azaldığı ve tedavisinin yeni allerjen duyarlanmalarını önleme potansiyelıne sahip olduğu görülmüştür (15).

B-2. Sublingual İmmunoterapi

Sublingual bölgede bulunan Langerhans benzeri lokal dendritik hücrelerin özelliği deride bulananlardan biraz daha farkılıdır. Kendilerine has yüzeylerinde yüksek afiniteli Ig-E reseptörleri bulunur. Alerjik reaksiyonlarda rol alır. Sublingual İT etkisi bu hücreler üzerindendir. Oral langerhans hücrelerinde yüksek oranda MHC-I ve MHC-II bulunur. T hücrelerinden TLR-4'ün aktivasyonuyla IL-10 ve TGF- β salınımını uyarır. Sublingual immunoterapi huş ağacı, selvi, otlar, zeytin ve polenler ile ortaya çıkan rinit ve astımda etkilidir. Fakat bu etkinlik erişkinlerde gösterilememiştir Etkili dozun ortalama 25 µg olarak belirlenmiştir. Yan etki olarak dudaklarda ve dilaltında şişlik yapabilir. (80) Sublingual immünoterapi tedavisinin etkinliği en çok ev tozu ve polen alerjenlere karşı görülmektedir. Özeliikle astım, alerjik rinit semptomlarında ve ilaç ihityacında azalmaya neden olur (81).

C) Yeni İmmünoterapi Modelleri

C-1. Oral alerjen spesifik immünoterapi:

Tedavide Mide asine dayanıklı Mikrokapsüllü aköz allerjenler kullanılır. Zaman içerinde allerjen spesifik Ig-E düzeylerinde azalma alerjen spesifik blokan Ig-G_1 ve Ig-G_4 antikorları artma görülür. Özellikle ev tozu ve polen(özellikle çayır poleni) alerjisi olan hastalarda etkilidir (82).

C-2. İntralenfatik immünoterapi

Subkutan ve intranazal yolla yapılan İT göre etkinlik olarak fark bulunmamış olsada yapılan tedavi sonrası nazal tolerans çok daha hızlı geliştiği, düşük dozlarda İT etkili olduğu görülmüştür

C-3. Transkütan/epikütan immünoterapi :

Yama yapıştırılarak yapılan tedavi yöntemidir. Plaseboya göre oldukça etkin görülmüştür. Terapinin uygulandığı lokalizyonunda kızarıklık ve şişlik görülür. (83), (84).

D) Yeni Allerjen ve Allerjen Ekstrakları

Rekombinan alerjenler,epitop peptid tedavileri, yeni adjuvanlar, DNA aşıları, biyolojik ajanlarla kombinasyon bunların başlıcalarıdır.

D-1. Rekombinan teknoloji ile tedavi

Bireye özgü uygun oranlarda allerjen spesifik immünoterapi formülü içermekte, immunoterapi etkinliğinde artış ve yan etki düzeyinde azalma sağlamaktadır. Rekombinan tedavide çok sayıda T hücre epitopu içeren tek tip molüküllü proteinler Ig-E`ye bağlanma kapasiteleri fazla olup tedavide etkinliği daha fazladır.

D-2. Yeni adjıvanlar olarak

Alerjenlerin Toll-like reseptör (TLR) ligandları ile kombine edilmesi metodu örnek verilebilir. Bu yöntemle Th2 yanıtını kontrol altına alınarak immun yanıtın Th1-Treg yönüne kaydırılmasıdır. TLR ligandı bakteriyel hücre duvarlarında bulunur. (85), (86).

D-3. DNA aşıları ile immünoterapi uygulamaları

Replikaz- tabanlı DNA aşı (immunojide önemli bir rolü olan TANK-bağlayıcı kinaz-1 (TBK1 içerir) örnek gösterilebilir.Özellikle çayır poleni antijeni içeriğine yanıt . Tedavi yanıttında lenf noduna yapılan enjeksiyonlar sonrası yanıtın ve koruyuculuğun yüksek olduğu görülmüştür (87).

D-4. Biyolojik ajanlarla kombinasyon:

T hücre aktivasyonunu (daklizumab) ve efektör fonksiyonların Anti-IL-4 (paskolizumab) anti-IL-5 (mepolizumab), anti-IL-13 (CAT-354), anti-TNF-α gibi sitokin inhibitörlerinin allerjen spesifik immünoterapi ile birlikte uygulandığında; İT etkinliğini artırdığı görülmüştür (88), (89), (90). Bu ajanlardan anti-IL-13 monoklonal antikoru tek başına kullanıldığında alerjik rinitte etkili olabildiği görülmüştür (91). Ayrıca serbest Ig-E antikorlarına bağlanarak etki eden bu şekilde Ig-E`nin mast hücreleri ve bazofillere bağlanması engelleyen anti-Ig-E monoklonal antikoru omalizumab da

tedavide kullanılır. Omalizumab Th2 tipi yanıtın baskılayarak tek başına alerjik rinitte kullanıabilir. Özellikle mevsimsel alerjik rinit hastalarında medikal tedavi ihtiyacının azalması sağlar. Omalizumab ayrıca IT ile birlikte de kullanılabilir. Özellikle İT `ye bağlı gelişebilecek ağır anafilaksi riskinden korunmak için kullanabilir (92), (93).

D-5. Tamamlayıcı ve Alternatif Tedaviler Akupunktur, Bitkisel ilaçlar ,Homeopati:

Rinofototerapi örnek gösterilebilir. Etkinlikleri çok kısıtlıdır (15).

D-6. Allerjik rinitte kullanılabilecek cerrahi yöntemler:

Alerjik rinit tdavisinde çok sayıda teknik mevcuttur. Bunlara örnek verilirse; *Total konka rezeksiyonu , Parsiyel konka rezeksiyonu, Submukozal konka rezeksiyonu (SMR), Ultrasonik kemik aspiratorleriyle SMR, Turbinoplasti, Mikrodebrider turbinoplasti, Konka lateralizasyonu, Radyofrekans termal ablasyon, Elektrokoterizasyon Lazer koterizasyon, Kriyocerrahi Fototerapi, Vidian norektomilerdir.* Konkoların doğal fonksiyonlarının bozulmaması için özellikle mukuza ve mukosiliyer fonkisyonu koruyan cerrahiler tercih edilmedir.Bu nedenle özellikle konka rezeksiyonları tercih edilmemeye başlanmıştır. Cerrahinin amacı burnun normal yapısı ve fizyolojisini koruyarak burun tıkanıklığın azalmasına ve ilaç ihtiyacının minimale indirilmesi için yapılmaktadır (94).

III. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubunun Seçimi

Bu çalışmaya en az bir yıldır burun akıntısı, burun kaşıntısı, burun tıkanıklığı, hapşırık gibi alerjik rinit semptomları olup, MART 2016- HAZİRAN 2016 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Alerji ve İmmunoloji Polikliniğine yapılan prick test sonucuna göre en az bir alerjene duyarlılığı saptanan, İlk muayenede ardışık hapşırık aksırık, burun akıntısı, burun tıkanıklığı, gözde, burunda ve damakta yanma-kaşıntı yakınmalarının en az ikisine sahip olan semptomatik 18 yaş üzeri 23 hasta çalışmaya alınması planlandı. Çalışmamız Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunda ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu`nda değerlendirilmiş ve etik olarak uygun bulunup onaylandı. Çalışmaya katılmayı kabul edenlere 'bilgilendirilmiş gönüllü olur formu' okutuldu ve imzalatıldı.

Gönüllü hastalardan tedavi öncesi alerjik rinit semptom skorlaması sorgulandı.Hastalardan nazal lavaj örneği alındı. 4 hafta boyunca günde bir kez NASONEX 50 mcg Aqueous Nazal Spray tedavisi sonrası semptom durumu karşılaştırıldı ve nazal lavaj örneği tekrar alındı.

Fakat; alınan nazal lavaj materyalinin yetersiz olması, 1 aylık MFNS tedavisi sonrası bazı hastalara ulaşılamaması gibi nedenlerden dolayı 21 hasta çalışmaya alındı.

3.1.1. Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri:

1-İlk muayenede ardışık hapşırık-aksırık, burun akıntısı, burun tıkanıklığı, gözde, burunda ve damakta yanma kaşıntı yakınmalarının en az ikisine sahip olan

2-Cilt prick testi pozitif olan

3- Yakınmaların, yıl boyu riniti olan hastalarda en az altı aydır

4-Mevsimsel riniti olan hastalarda ise en az iki mevsimdir süren hastalar

5-Semptomatik

6-18 yaş üzeri erişkin hastalar.

3.1.2- Gönüllülerin Araştırmaya Dâhil Edilmeme Kriterleri

1-Hastanın alerjik rinit dışında bir alerjik hastalığı bulunması

2-18 yaş altı olması

3-Hastalar 15 gün içinde anti-alerjik tedavi kullanması

4-Hastalarda akut enfeksiyon bulgusunun olması

5-Hamile ve emziren hastalar

6-Gebelik potansiyeli taşıyan, gebelik planlayan kişiler

Herhangi bir nedenle verilen tedaviyi yarım bırakan veya bilgilendirilmiş onam vermeyen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır

3.2. Deri Prick Testi

Deri prick testi EAACI rehberine uygun olarak alerjik rinit tanısını desteklemek ve sorumlu alerjenleri saptamak için hastaların ön kol iç yüzüne lanset kullanılarak uygulandı. Bu testte ticari olarak elde edilebilen alerjen (çayır otu polenleri: Hulcus lanatus, , Fectuca pratensis, Lolium perene Phleum pratense, , Dactylis glomerata, Poa pratensis ,hububat polenleri: Avena sativa ,Hordeum vulgare, Secale cerela, Avena sativa Triticum sativum, yabani ot polenleri: Artemisia vulgaris, , Plantago lanceolata Taraxacum vulgare Urtica dioica, , ağaç poleni: Olea europaea, , Alnus glutinosa, , Ulmus scabra Fraxinus excelsior Quercus robur, akarlar: Dermatophagoides farinae, Dermatophagoides pteronyssinus, mantarlar, kedi köpek tüyü) (Allergopharma Joachim Ganzer KG, Reinbek, Almanya) ekstreleri kullanıldı (96). Testin uygulanmasından önceki 15 gün boyunca hastaların antihistaminik ilaç kullanmamış olmalarına dikkat edildi

Pozitif kontrol olarak standardize histamin (histamine 1.7 mg/mL) ve negatif kontrol olarak gliserinli salin (9mg NaCl, 4 mg phenole, 563 mg gliserol/mL) (Allergopharma Joachim Ganzer KG, Reinbek, Almanya) kullanıldı. Prick testi, alerjen ve kontrol solüsyon uygulamasından 15 dakika sonra değerlendirildi. Deri testi endurasyon çapına göre değerlendirildi ve ≥3 mm değerler pozitif olarak kabul edildi (95) (96)

3.3. Alerjik Rinit Semptom Skorlaması

İlk muayenede ardışık hapşırık aksırık, burun akıntısı, burun tıkanıklığı, gözde, burunda ve damakta yanma-kaşıntı yakınmalarının en az ikisine sahip olan semptomatik alerjik rinit tanısı alan hastaların bu 6 semptomu derecelendirmeleri istendi. Alınan bu skorların toplamı esas alındı. (1=yok, 2=hafif,3=orta, 4=şiddetli; en yüksek skor 24, en düşük 6).

3.4. Burun Yıkaması

Onamları alınarak çalışmaya katılan hastalardan tedavi öncesi ve tedavi sonrası olmak üzere 4 hafta ara ile iki defa nazal lavaj uygulaması yapıldı Hastalar oturur pozisyonda ve başları hafif geriye doğru bükülü iken her bir burun deliğine sırayla önceden 30°C sıcaklığa getirilmiş 5 ml serum fizyolojik solüsyonu verildi. Bu sırada hastadan nefesini tutması ve yutkunmaması söylendi. 5 saniye sonra hastadan sıvıyı kabın içine basınçlı bir şekilde boşaltması istendi. Toplanan lavaj sıvısı hemen buz kabına alındı. sıvı 4°C ve 1800 g'de 10 dakika santrifüj edilecektir. Hastalardan elde edilecek nazal lavaj sıvıları analiz gününe kadar Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalında -80 C'de saklandı. Alınan sıvılarda Luminex ve ELİSA yöntemi ile sitokin analizleri yapıldı.

3.5. Luminex Yöntemi

TNF- α, IL-1 β, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13 ve IL-23 materyal metod; Ultra Sensitive Multiplex Luminex 96 kit ile LUMİNEX metodu ile çalışılmıştır. Ray Biotech, Inc. Web: www.raybiotech.com, e-mail: info@raybiotech.com kiti ile çalışılmıştır.

Nazal lavaj sıvısı gibi örneklerde sitokin değişimlerini hassas olarak tespit etmemize olanak sağlamak için **LUMINEX** yöntemi seçilmiştir. **LUMINEX** yöntemi tek bir numunede **41 farklı analizi**, floresan ışıma yöntemi ile oldukça hassas olarak yapabilmektedir. Araştırmamızda kullanılan sitokinlerin LUMINEX yöntemi ile analiz sensitivitesi (minimum detectable concentrations MinDC) aşağıda belirtilmektedir.

Tablo-3: Araştırmamızda kullanılan sitokinlerin LUMINEX yöntemi ile analiz sensitivitesi

Cytokine	**MinDC (pg/ml)**	**Accuracy % (Doğruluk)**	**Precsision (Intra-assay %CV) (Kesinlik)**
TNF-α	0.7	97.8	2.6
IL-1β	0.8	94.9	2.3
IL-4	4.5	94.5	2.9
IL-6	0.9	96.1	2.0
IL-10	1.1	97.7	1.6
IL-12	7.4	93.3	2.8
IL-13	1.3	95.0	2.2
IL-23	0.6	104.0	2.2

3.5.1. Örneklerin analize hazırlanması:

1- Tüm örnekler oda ısısına tamamen çözültüldü.

2- Hücre ve mukus kalıntıları vortex ile homojenize edilerek 1800 g'de 10 dakika santrifüj edildi.

3.5.2. Analiz:

1- 96 well plate içine çalışma yapılacak gözlerin tümüne 200 uL wash buffer ekleyerek 10 dk shaker işlemi yapıldı ve ardından wash buffer uzaklaştırıldı

2- Standart eğri oluşturmak için ilk kuyucuk haricinde diğer 7 kuyucuğa standart solüsyonundan 25 uL eklendi.

3- Örneklerin alacağı kuyucuklara 25 uL assay buffer eklendi.

4- Numune matrix etkisini engellemek için standart ve örnek kuyucuklarına 25 uL matrix solüsyonu eklendi.

5- Örnek kuyularına 25 uL nazal lavaj örneği eklendi.

6- Her kuyucuğa 25 uLPremixed Bead eklendi.

7- 96 well plate üzeri folyo ile kapatılarak, 4° C'de gece boyunca shaker üzerinde inkübe edildi.

8- Tüm kuyucuklar boşaltılarak 2 defa plate washing solüsyonu ve manyetik plate washer ile yıkanacaktır.

9- TNF- α, IL-1 β, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13 ve IL-23 spesifik antikorları içeren antikor karışımından 25 uL her kuyucuğa eklendi.

10- Folyo ile kapatıldıktan sonra oda ısısında 1 saat shaker üzerinde inkübe edildi.

11- Tüm kuyucuklara 25 uL Streptavidin-Phycoerythrin eklendi.

12- Folyo ile tekrar kapatılıp oda ısında 30 dk shaker üzerinde inkübe edildi.

13- Tüm kuyucuklar boşaltılarak 2 defa plate washing solüsyonu ve manyetik plate washer ile yıkandı.

14- Tüm kuyucuklara 150 uL Sheath Fluid eklenerek 5 dakika shaker üzerinde Premixed Bead'ler tekrar süspanse edildi.

15- Analiz edilecek sitokinler olan TNF- α, IL-1 β, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13 ve IL-23 için LUMINEX 200TM cihazı önceden xPonent 3.1 uyumlu Calibration Kit (EMD Millipore Cat.# 40-275) ve Verification Kit (EMD Millipore Cat. # 40-276) ile kalibrasyonu yapıldı.

16- 96 well plate LUMINEX 200TM cihazında okutulacak ve elde edilen sinyal yoğunlukları xPonent 3.1 yazılımı ile değerledirildi.

17- Her örneğin Median Fluorescent Intensity (MFI) verileri 5-parametre logistic spline curve-fitting metodu ile hesaplanarak ve sitokin konsantrasyonları belirlendi.

3.6. Elisa Yöntemi:

Hastaların nazal lavajındaki TGF- β düzeyi ise ELISA yöntemiyle ölçülmüştür

3.6.1. TGF- β materyal metod: Ray Bio Human TGF-β immunassay kit ile ELISA metodu ile çalışılmıştır. Ray Biotech, Inc. Web: www.raybiotech.com, e-mail: info@raybiotech.com kiti ile çalışılmıştır. Intra-assay varyasyon katsayısı <%10 olarak saptanmıştır. Inter-assay varyasyon katsayısı < %12 olarak saptanmıştır. Kitin sensitivitesi 80 pg/mL' dir

3.6.2. Örneklerin analize hazırlanması

1-Test prosedürüne başlamadan önce numunelerimizi hazırladık. Süpernatan numunelerini 1/10 oranında Assay Buffer ile takip eden düzene göre seyrelttik. 20 µl numune + 180 µl Assay Buffer (1x) 200 µl dilüsyon öncesindeki numuneye 20 µl 1N HCL ekledik, karıştırdık ve oda sıcaklığında 1 saat beklettik. 20 µl 1N NaOH ekleyerek nötralize ettik. Çevirdik.

2-Mikrowell bantların sayısını, testi istenen numune numaraları artı boşluk ve standartları çalıştırmak için gereken uygun sayıda kuyucuk olarak

belirledik. Her bir numune , standart , boşluk ve seçilen kontrol örneğini iki kez denedik. Ekstra mikrowell bantları sıkıca kapatılmış 2-8 °C sıcaklık sağlayan kurutucu ile folyo çanta içinde tutucu ve deposundan uzaklaştırdık.

3-Yıkama arasında mikrowell bantları, mikrowell içeriğini tam aspire ederek kuyucuk başına yaklaşık 400 µl Wash Buffer ile iki kez yıkadık. Aspirasyon öncesinde yaklaşık 15 saniye Wash Buffer ın kuyucuklara toplanmasını bekledik. Mikrowell yüzeyini çizmemeye dikkat ettik. Son yıkama aşamasından sonra boş kuyucuk ve tap mikrowell bantları fazla Wash Bufferı uzaklaştırmak için emici ped veya kağıt havlu üzerine koyduk. Yıkamadan sonra mikrowell bantları hemen kullandık. Alternatif olarak mikrowell bantları 15 dakikayı geçmeyecek şekilde ıslak bir emici kağıt üzerine baş aşağı yerleştirdik. Kuyucukların kurumasına izin vermedik.

4-Mikrowell plaka üzerinde standart dilüsyon (Alternatif olarak standart dilüsyon tüplerde hazırlanabilir). Tüm standart kuyucuklara iki kez 100 µl Assay Buffer ekledik.

A1 ve A2 kuyucukları içine iki kez aynı şekilde, hazırlanan standarttan 100 µl damlattık. Sırasıyla tekrarlanan aspirasyon ve enjeksiyon yoluyla A1 ve A2 kuyucuklarının içeriğini karıştırdık ve 100 µl B1 ve B2 kuyucuklarına aktardık. Mikrowellerin iç yüzeyini çizmemeye dikkat ettik. 2000’ den 31 pg/ml’ye kadar iki sıra human TGF beta 1 standart dilüsyonu oluşuncaya kadar bu prosedüre 5 kez devam ettik. Son kullanılan mikrowellerin (G1,G2) içeriğinden 100 µl ayırdık.

Eksternal bir standart dilüsyon olması halinde, bu standart dilüsyonlardan (S1-S7) standart kuyucuklara 100 µl damlattık.

5-Boş kuyucuklara iki kez 100 µl Assay Buffer (1x) ekledik.

6-Numune kuyucuklarına 60 µl Assay Buffer (1x) ekledik.

7-Numune kuyucuklarına her biri önceden iki kez muamele edilmiş 40 µl numuneden ekledik. (Numuneleri çevirmek mutlaka gerekli)

8-Yapıştırıcı bir film ile kapladık ve 400 rmp mikroplate shaker setinde 2 saat boyunca oda sıcaklığında (18°C-25°C) beklettik. (Shaking optimal test performansı için mutlaka gerekli)

9-Biotin-Konjugat hazırladık.

10-Yapıştırıcı film ve boş kuyucukları kaldırdık. Mikrowell bantları test protokolünde nokta c' ye göre 5 kez yıkadık. Hemen bir sonraki adımla devam ettik.

11-Tüm kuyucuklara 100 µl Biotin- Konjugat ekledik.

12-Yapıştırıcı bir film ile kapladık ve 400 rmp microplate shaker setinde 1 saat boyunca oda sıcaklığında (18°C-25°C) beklettik.(Shaking optimal test performansı için mutlaka gerekli)

13-Streptavidin- HRP hazırladık.

14-Yapıştırıcı film ve boş kuyucukları kaldırdık. Microwell bantları test protokolünde nokta c'ye göre 5 kez yıkadık. Hemen bir sonraki adımla devam ettik.

15-Boş kuyucuklar da dahil olmak üzere tüm kuyucuklara 100 µl dilüe edilmiş Streptavidin- HRP ekledik.

16-Yapıştırıcı bir film ile kapladık ve 400 rmp microplate shaker setinde 1 saat boyunca oda sıcaklığında (18°C-25°C) beklettik. (Shaking optimal test performansı için mutlaka gerekli)

17-Yapıştırıcı film ve boş kuyucukları kaldırdık. Mikrowell bantları test protokolünde nokta c'ye göre 5 kez yıkadık. Hemen bir sonraki adımla devam ettik.

18-Tüm kuyucuklara 100 µl TMB Substrat Solüsyonu damlattık.

19-Mikrowell bantları oda sıcaklığında (18°C-25°C) yaklaşık 30 dakika beklettik. Yoğun ışığa doğrudan maruz bırakmadık.

Plaka üzerinde renk oluşumunu izledik ve pozitif kuyucuklar uygun şekilde kaydedilebilir olmadan önce substrat reaksiyonunu durdurduk. Her bir deneye tek tek renk oluşumu için ideal bir süre belirledik. En yüksek standart koyu mavi bir renk oluşturduğu zaman Stop Solüsyonu ekledik. Alternatif olarak renk oluşumu , 620 nm'de ELİSA okuyucusu ile izlenebilir. Substrat reaksiyonunu Standart 1'in 0.9-0.95 OD'ye ulaştığı en kısa sürede durdurduk.

20-Enzim reaksiyonunu her bir kuyucuğa 100 µl Stop Solüsyonu damlatarak hızlı bir şekilde durdurduk. Stop Solüsyonunun ,enzimin inaktive edilmesi için mikroweller boyunca hızlı ve eşit olarak dağılmasına dikkat ettik. Mikrowell bantları karanlıkta 2-8°C'de saklayarak sonuçları Stop Solüsyonu eklendikten sonra bir saat içinde hemen okuduk.

21-Her bir mikrowell'in absorbansını primer dalga boyu 450 nm spektro-fotometre kullanarak okuduk. Üreticinin talimatlarına göre boş kuyucukları kullanarak boş plak okuyucu kullandık. Hem numunelerin hem de standartların absorbansını belirledik.

3.7. İstatistiksel Analiz

Çalışmaya katılan tüm hastalarımızdan onam formları alındı. Veriler mean±SD olarak verilmiştir. İstatistikler için Statistical Package for Social Sciences Version (SPSS, Inc. Chicago USA) v23.0 programı kullanılmıştır. Tüm değerlendirmelerin descriptive analizi yapılmış ve verilerin normal dağılımda olmadığı tespit edilmiştir. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası hastalarımızn değerleri analiz metodu olarak non-parametrik Independent Samples Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılmıştır. Gruplar arasındaki fark P değeri <0.05 olanlar anlamlı kabul edilmiştir.

IV-BULGULAR

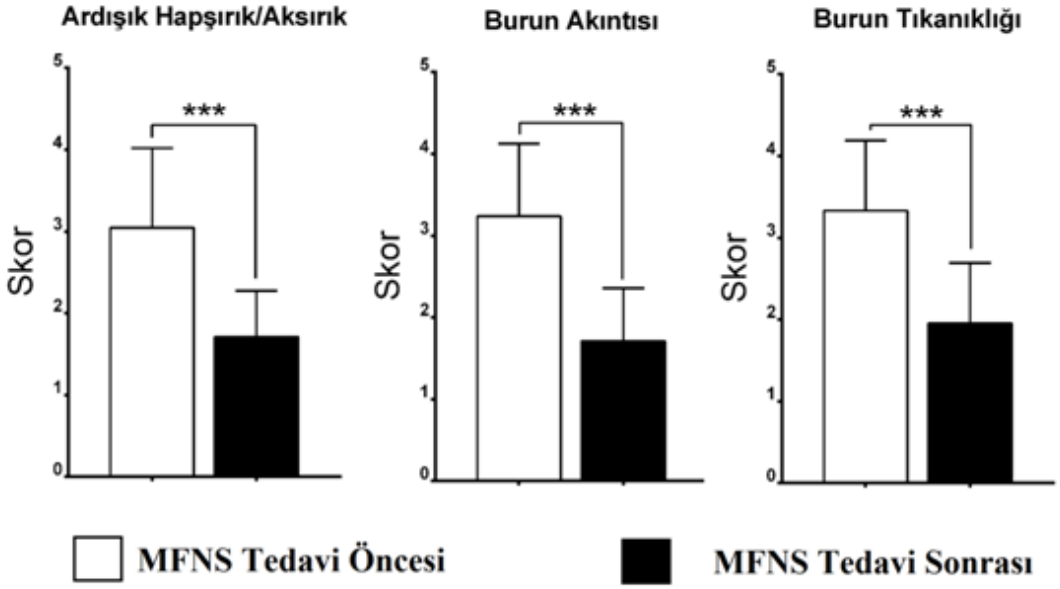
Çalışmamıza Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Alerji - İmmunoloji Polikliniği' ne başvuran AR tanısı almış 10'u kadın (% 47,6), 11' i erkek (% 52,4), yaş ortalamaları 32.9 ± olan toplam 21 hasta alınmıştır. Hastaların 17`sinin cilt prick testleri pozitifi. Hastaların yedisinin ailesinde alerji öyküsü vardır. Hastaların ikisinde Kronik sinuzit tanısı mevcuttu. Çalışmamızdaki 21 AR tanılı hastanın İlk muayenede ardışık hapşırık aksırık, burun akıntısı, burun tıkanıklığı, gözde, burunda, damakta yanma-kaşıntı yakınmalarının ve toplam skorlarının Mometazon Furoat Nazal Sprey tedavisi öncesi ve tedavi sonrası skor ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı derece fark saptandı. (p<0.01) (Grafik1, 2, 3). (Tablo-4)

Hastaların nazal lavajındaki TNF- α, IL-1 β, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, IL-23) sitokin düzeyi LUMINEX yöntemiyle , TGF- β düzeyi ise ELISA yöntemiyle ölçülmüştür. MFNS tedavisi öncesi ve sonrası düzey ortalama değerleri Tablo-5`de özetlenmiştir.

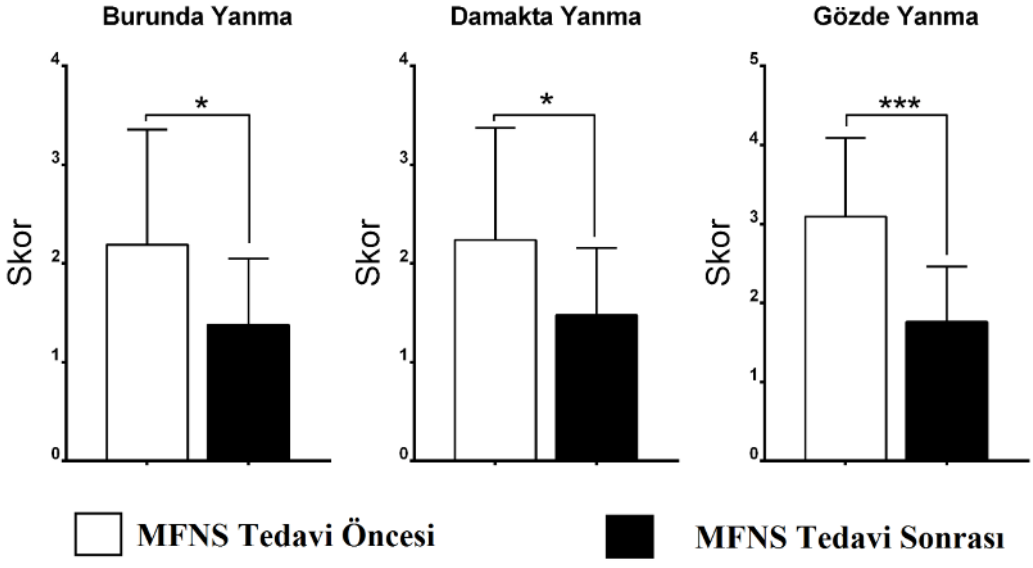
Tablo-4: AR`li hastalarda MFNS tedavisi öncesi ve sonrası semptom* skor ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı derece fark saptandı. (p<0,001).

SEMPTOM	Grup	Ortalama	Min	Max	SD	p value
Ardışık Hapşırık-Aksırık(AH)	Önce	3,05	1	4	0,97	p<0,001
	Sonra	1,71	1	3	0,56	
Burun Tıkanıklığı(BT)	Önce	3,33	1	4	0,85	p<0,001
	Sonra	1,95	1	3	0,74	
Burun Akıntısı(BA)	Önce	3,24	1	4	0,88	p<0,001
	Sonra	1,71	1	3	0,64	
Gözde Yanma(GY)	Önce	3,10	1	4	0,99	p<0,001
	Sonra	1,76	1	3	0,7	
Burunda Yanma(BY)	Önce	2,19	1	4	1,16	p=0,14
	Sonra	0,38	1	3	0,66	
Damakta Yanma-Kaşıntı (DY)	Önce	2,24	1	4	1,13	p=0,22
	Sonra	1,48	1	3	0,68	
Toplam Skor (TS)	Önce	17,10	11	23	3,28	p<0,001
	Sonra	10	6	17	2,28	

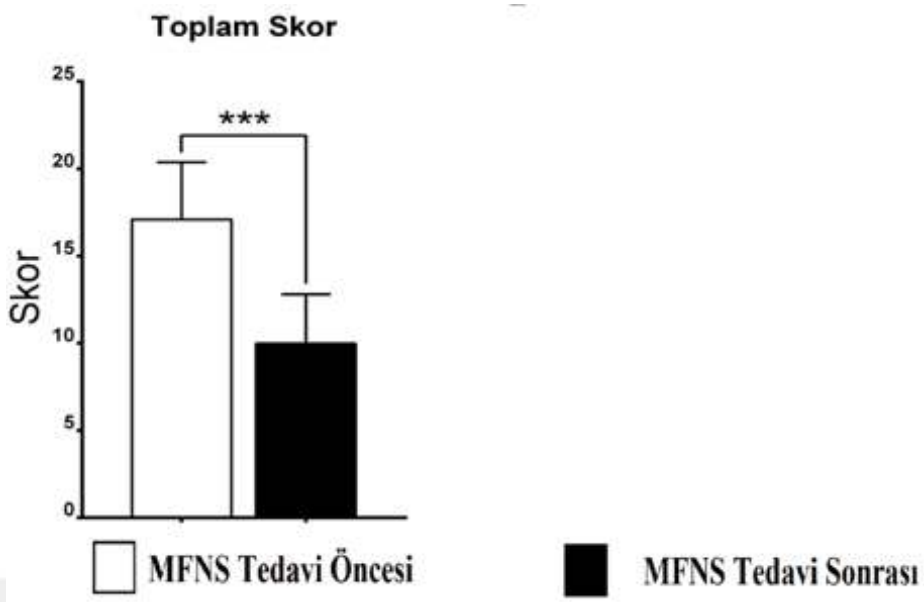
*1=yok, 2=hafif,3=orta, 4=şiddetli



Grafik-1: AR tanılı hastalarda ardışık hapşırık/aksırık, burun akıntısı, burun tıkanıklığı semptomlarının MFNS tedavisi öncesi ve sonrası skor toplamlarının oranı.



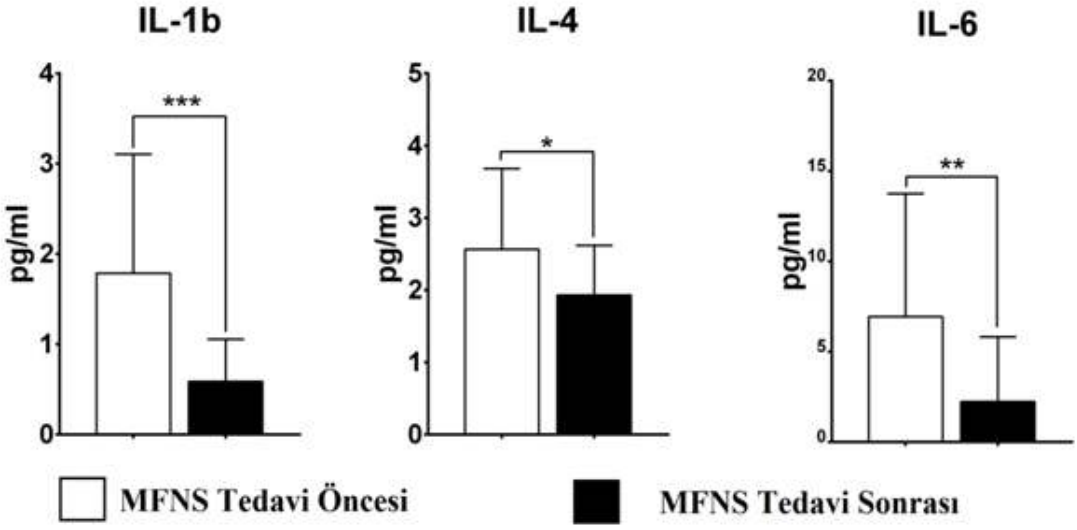
Grafik-2: AR tanılı hastalarda ardışık burunda yanma, damakta yanma, gözde yanma semptomlarının MFNS tedavisi öncesi ve sonrası skor toplamlarının oranı



Grafik-3: AR tanılı hastaların toplam semptom skorların MFNS tedavisi öncesi ve sonrası toplamlarının oranı

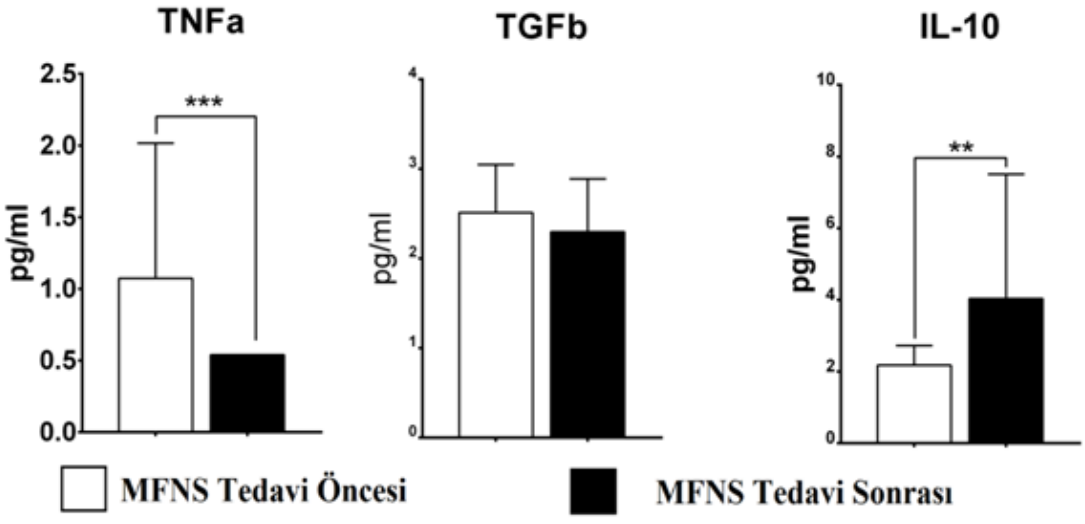
Tablo-5: AR`li hastalarda MFNS tedavisi öncesi ve sonrası nazal lavajdaki sitokinlerin istatistik olarak oranı

Sitokin	Grup	Ortalama	Min	Max	SD	p value
IL-1 β (pg/mL)	Önce	1.78	0,33	5,38	1,31	p<0,001
	Sonra	0,58	0,33	1,84	0,46	
IL-4 (pg/mL)	Önce	2,56	1,46	5,38	1,11	p=0,029
	Sonra	1,93	1,22	3,47	0,68	
IL-6 (pg/mL)	Önce	6,93	0,31	20,02	6,81	p=0,005
	Sonra	2,24	0,31	12,79	3,58	
IL-10 (pg/mL)	Önce	2,17	2,00	4,42	0,54	p=0,005
	Sonra	4,03	2,00	16,78	3,47	
IL-12 (pg/mL)	Önce	<0.36	<0.36	<0.36		p=0,317
	Sonra	0,37	0,36	0,58	0,048	
IL-13 (pg/mL)	Önce	3,55	0,46	13,42	2,80	p<0,001
	Sonra	1,16	0,45	4,07	1,24	
IL-23 (pg/mL)	Önce	<13.78	<13.78	<13.78		p=1
	Sonra	<13.78	<13.78	<13.78		
TNF- α (pg/mL)	Önce	1,07	0,54	3,96	0,94	p=0,002
	Sonra	<0.54	<0.54	<0.54		
TGF- β (pg/mL)	Önce	2,51	1,75	3,98	0,53	p=0,094
	Sonra	2,29	1,62	4,24	0,59	



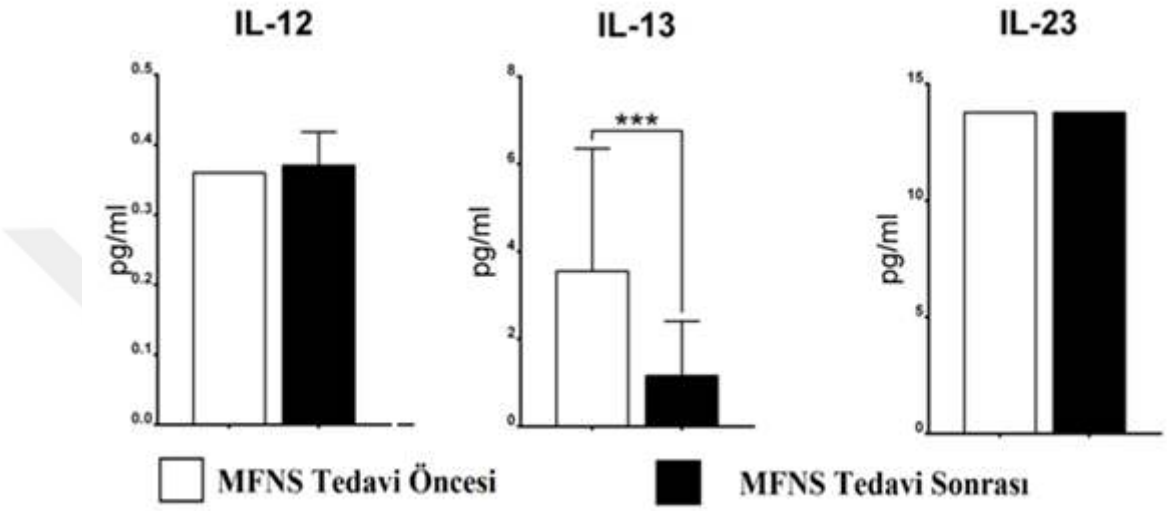
Grafik-4: AR tanılı hastaların nazal lavajdaki IL-1β, IL-4, IL-6 sitokin düzeylerinin MFNS tedavisi öncesi ve sonrası oranları.

Nazal lavajda IL-1 β, IL4, IL-6 düzeylerinde MFNS tedavisi sonrası istatistiksel anlamda düşüş saptandı. (*IL-1 β* : p< 0.001; *IL-4*: p=0,029, *IL-6:* p=0,005).



Grafik-5: AR tanılı hastaların nazal lavajdaki TNF α, TGF-β, IL-10 sitokin düzeylerinin MFNS tedavisi öncesi ve sonrası oranları

Nazal lavajda MFNS tedavi öncesi ve sonrası TNF- α sitokin oranı istatistiksel olarak anlamlı düşüş görüldü. (p=0,002). TGF- β düzeyi ise tedavi sonrası sınırda anlamlılık göstererek düşüş saptandı. (p=0,094).
IL-10 düzeyi ise çalışmamızda tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı artış gösteren tek sitokindir. (p=0,005)



Grafik-6: AR tanılı hastaların nazal lavajdaki IL-12, IL-13, IL-23 sitokin düzeylerinin MFNS tedavisi öncesi ve sonrası oranları

Nazal lavajdaki IL-12 ve IL-23 düzeyleri; MFNS tedavisi öncesi de sonrası da ölçüm sınırlarının altında (minimum detectable concentrations) olduğu için ölçülemedi. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. (*IL-12:* p= 0,317; *IL-23*: p=1)
IL-13`ün nazal lavajdaki düzeyi ise MFNS tedavisi sonrası yüksek düzeyde istatistiksel anlamda düşüş saptandı. (p<0,001)

V-TARTIŞMA

AR, genetik olarak atopik olan kişilerde olmak üzere solunumsal alerjenlere karşılaşmalar sonrası oluşan duyarlanma ve tekrarlayan maruziyetlerin nazal mukuza üzerindeki inflamasyonudur. Hastalığı sıklığı; özellikle ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde artmaktadır(97). Biz de; ülkemizde immünoloji alanında önemli bir sağlık sorunu olan alerjik rinit hastalığının patogenezinde rol oynayan hücrelerin sitokin düzeylerinin glukokortikoid içeren nazal sprey tedavisi sonrası nazal mukuzadaki düzeylerindeki değişiklikleri ve klinik değişmeyi göstermeyi amaçladık.

Glukokortikoidler hücre içine alındıktan sonra sitoplazmada reseptörlerine bağlanırlar. Oluşan bu kompleks DNA üzerindeki spesifik noktalara etki ederek; proenflamatıar sitokinin ve kemokinin salınımını inhibe eder. Glukorttikoidlerin respetörlere bağlanma affiniteleri kendi içlerinde farklılık gösterir. Mometazon ; desametazona göre yaklaşık 12 kat daha fazladır(98). **Ciprandi ve ark.** (99) yaptığı çalışmada, MFNS tedavisinin alerjik rinitli hastaların klinik semptomları üzerinde etkinliğini ortaya koymuştur . Bizim hastalarımızda da MFNS tedavisi öncesi ve sonrası semptom skor ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı derece fark saptandı. ($p<0,001$). (Tablo-4, Grafik-3). MFNS 'nin alerjik rinit klinik semptomları üzerine olan etkisi enflamatuar hücrelerin burun mukuzasına göçünün engellenmesi, buradaki sitokin salınımının baskılanması, mediatör salınımının inhibe edilmesi, nazal mukozanın onarılması gibi bir çok faktöre bağlı olabileceği düşünülmektedir(100). Çalışmamız sonucunda AR tanılı hastaların mometazon antijen sunan hücrelerden olan makrofajların salgıladıkları sitokinlerin (TNF- α, IL-1 β, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, IL-23) LUMINEX yöntemiyle , TGF- β ise ELISA yöntemiyle MFNS tedavisi öncesi ve sonrası değişikleri ölçüldü.

Th hücrelerinin Th1 ve Th2 olarak ayrılmasında kutuplaşmış olan makrofajlardan salınan sitokinlerin etkisi mevcuttur. CD4+ T hücreleri İnterlökin IL-2 ve IL-18 varlığında Th1'e dönüşür. M1 makrofajlar; TNF-α, IL-6, IL-12, IL-1β gibi pro-inflamatuar sitokinleri üretir. Bu salınan sitokinler Th1 yanıtının ön plana çıkmasında etkili olur. Bildiğimiz üzere AR hastalığın aktif olduğu dönemlerde özellikle nazal mukozada T helper 2 (Th2) tipi sitokinlerin hakim olduğu ve inflamasyonda daha çok Th2 tipi hücrelerin baskın olduğu gösterilmiştir. Th2 sitokinler IL-4, IL-5, IL-9, IL-10 ve IL-13'tür. IL-4; CD4 T hücrelerinin Th2 hücrelerinde farklılaşmasında ana basamaktır. Makrofajların Th2 sitokini olan IL-4'e maruziyeti, yüksek düzey IL-10 ve düşük düzey IL-12 üretimini indükleyen M2 fenotipini oluşturur. Tedavi öncesi ve sonrası araştırdığımız sitokinlerden biri olan; makrofaj kutuplaşmasında ve Th2 farklılaşmasında önemli sitokinlerden biri IL-4`dür. **Benson ve ark.** yaptığı çalışmada MFNS kullanımının vivo IL-4 ve IL-5 üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir. Alerjik enflamasyonda sitokinlerin anahtar rol oynayabileceği düşünülerek yeni tedavi stratejilerinin ana hedefinin bu mekanizmalar olması gerektiği vurgulanmıştır (101), (102). Bizim hastalarımızın tümü dikkate alındığında MFNS tedavisinden sonra nazal lavaj sıvısında IL-4 düzeyleri istatistiksel anlamda düşük saptandı. (p=0,029). (Tablo-5, Grafik-4) **E. M. Erin ve ark.** yaptığı çalışmada MFNS tedavisi sonrası nazal lavajda IL-4 düzeyinde düşüş görülmüştür (103) . Fakat **Ohashi ve ark.polen** mevsimi boyunca oral antihistaminik tedavisi alan mevsimsel alerjik rinitli hastalarda tedaviye rağmen serum IL-4 düzeylerinin arttığını bildirmişlerdir(104). IL-13 ise ; aktif Th2 hücrelerden salınan sitokinlerden biri olup; Ig-E üretiminde IL-4 kadar önemli rolü vardır (105). Bizim çalışmamızda MFNS sonrası IL-13`ün nazal lavajdaki düzeyi ise MFNS tedavisi sonrası istatistiksel anlamda düşüş saptandı. (p<0,001) (Tablo-5, Grafik-6). **E. M. Erin ve ark** (103) yaptığı çalışmada NFKS tedavisi sonrası alerjik rinitli hastalarda IL-13 düzeyinde azalma görülmüş. Ayrıca yapılan başka çalışmalarda da IL-13`ün reaktif hava yolu hastalığı gelişiminde rolü olduğu gösterilmiştir. Bu fonksiyona sahip diğer sitokinlerin (IL-4, IL-5, IL-9) inhibisyonu astmatik reaksiyonlarda kısmi azalmaya neden olurken IL-13 inhibisyonu farelerde

astmatik yanıtları tamamen engellediğini gösterilmiştir(106). IL-13 ün insanlar üzerindeki etkisi ise bu kadar net olarak gösterilememiştir.

Çalışmamızda tedavi sonrası artış gösteren tek sitokin IL-10`;dur (p=0,005) (Tablo-5, Grafik-5).Bu durum makrofaj aktivasyonu sonrası antiinflamatuar geri bildirimden dolayı artan IL-10 salgısına bağlı olabileceği düşünülmektedir. IL-10 immun toleransın gelişiminde önemlidir. Allerjenlere karşı oluşan Th2 yanıtı normalde $CD4^+$ $CD25^+$ Treg, IL-10 , TGF- β üreten Tregler tarafından baskılanır. Treg hücreleri bilindiği üzere otoimmün hastalıkların diğer bazı immünopatolojilerin oluşmasını engeller. Treglere ek olarak Th1 hücreler de Th2 fonksiyonlarını inhibe eder. Bunu asıl olarak ürettikleri IL-10 sitokini aracılığıyla yaparlar. **Glukokortikoidler** M2 makrofaj fenotipine (non-klasik, IL-12 düşük, IL-23 düşük, IL-10 yüksek) yol açmakta olup ayrıca glukokortikoidler; proinflamatuar sitokin sentezini ve sekresyonunu inhibe edip, IL-10 ve TGF-β gibi antiinflamatuar sitokin sentezini artırmaktadır (107). TGF- β aynı IL-10 gibi immünsupresör sitokinlerin sekrete edilmesi yoluyla anti- inflamatuvar etki yaratır. Fakat çalışmamızda TGF- β sitokin düzeyi ise tedavi sonrası sınırda anlamlılık göstererek düşüş saptandı. (p=0,094). (Tablo-5, Grafik-5). Bir çalışmada da alerjik rinitli hastalarda polen mevsiminde yapılan incelemede IL-10 düzeyinin AR' li hasta grubunda arttığı, TGF-β düzeyinin ise sadece sağlıklı kontrol grubunda artış gösterdiği bulunmuştur (108). **Barton ve ark**.MFNS'nin kullanan alerjik rinitli hastalarda tedavi sonrası IL-1, IL-6 ve TNF alfa sitokinlerinin nazal mukozadan salınımın baskıladığını bildirmişlerdir(109). Bizim çalışmamızda da nazal lavajda IL-1 β, IL-6 ve TNF- α sitokin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş görüldü. (*IL-1 β* : p< 0.001; *IL-4*: p=0,029; *TNF- α:* p=0,002 (Tablo-5, Grafik-4, 5). Ayrıca **Frieri ve ark.** (99) yaptığı bir çalışmada iki hafta MFNS tedavisi alan AR hastalarda tedavi sonrası IL-6, IL-8 sitokin düzeylerinde azalma görülmüştür. Fakat nazal semptomları azalması rağmen IL-1, IL-4, IL-5 düzeylerinde anlamlı değişiklik görülmemiştir.

Bu sonuçlara göre mevsimsel alerjik rinitte MFSN `nin klinik aktivitesinde erken dönemde histamin düzeyinde azalma; geç dönemde ise IL-6, IL-8 ve eozinofil azalması ön plandadır. Aynı şekilde **E. M. Erin ve ark.** yaptığı çalışmada da MFNS tedavisi sonrası AR`li hastalarda nazal lavajda TNF- α düzeylerinde yeterli düşüş ve veri saptanmamıştır(103).

Alerjik duyarlı bireylerde ortamda IL-4 varlığında; $CD4^+$ yardımcı T hücreler Th2 aracılı alerjik immun yanıtı tetiklerken; ortamda interlökin 12 (IL-12) ve interferon γ (IFN γ) varlığından ise T helper 1 (Th1) hücresi yönünde farklılaşma olur. Çalışmamız da AR`li hastaların nazal lavajda tedavi öncesi Th2 hakimiyeti ön planda olduğu için IL-12 düzeylerinin ölçüm standartlarının (minimum detectable concentrations) altında saptanmış olabileceği düşünmekteyiz. Çalışmamızda MFNS tedavisi sonrası nazal lavajda IL-12 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanamadı. (p= 0,317) (Tablo-5, Grafik-6). Başka bir çalışmada da AR`li hastalarda tedavi öncesi ve sonrası nazal lavajda IL-12 düzeyinde anlamlı değişiklik olmadığı görülmüştür(103).

M2 makrofajlardan yüksek oranda sentezlenen sitokinlerden biri de IL-23`dür. Fakat çalışmamızda hem tedavi önce hem de tedavi sonrası AR`li hastalarda IL-12 gibi IL-23 de ölçüm sınırlarının (minimum detectable concentrations) altında oluduğu için istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanamadı. (p=1) (Tablo-5, Grafik-6). Yapılan bir başka çalışmada da aynı şekilde polen alerjisi olan AR`li hasta gruplarının nazal lavajlarında IL-23 düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı derece düşük olduğu görülmüştür. (110). Birçok çalışma sonucuna göre IL-12 ve IL-23 sitokinlerinin immun reaksiyonlarda merkezi bir rol oynadığı gösterilmiştir. IL-12 ve IL-23 ortak proteini P40; IL-23 sitokin reseptör gen polimorfizm'i ile ilişkisi gösterilmiştir. IL-23; IFN- γ indüksiyonu yapar, IL-12 yokluğunda IL-23`ün indüklidiği IFN- γ yanıtı azalır. IL-23, IL-6 ve TGF-β varlığında naif CD4 T hücreleri, Th1 hücre subüniti olan Th17 hücrelerine dönüşmektedir. IL-23 ; TH17 hücrelerin varlığı ve idamesi için gerekmektedir. Th17 hücrelerinin salgıladığı ana sitokin ise; IL-17'dir. Alerjide TH17 hücrelerinin rolü hala kesin olarak açıklanamamıstır. Ancak deneysel modeller hücrelerinin akut havayolu enflamasyonunda

nötrofilik enflamasyon için önemli olabileceğini düsündürmektedir(111). **Ciprandi ve ark**. ise birch polen alerjisi olan AR'li hastalarda, polen mevsimi dısında TH17 hücreleriden sentezlenen IL-17 düzeyinin arttığını göstermişlerdir. (112) Fakat alerjik nötrofilik astım fenotip patogenezinde önemli rolu olan Th-17 hücreler ve bunun sitokin göstergesi olan IL-23'ün serumda bu hastalarda artmış olduğu, streoid tedavisine dirençte de etken olan bu artışın, ayrıca FEV1 ile ilişkisi de gösterilmiştir(113). Çalışmamızda streoid etkisi ile nazal lavajda IL-23 düzeyinin tedavi sonrası düşmesini beklemekteydik. Fakat tedavi öncesi ve sonrası nazal lavajda IL-12 gibi IL-23 düzeyine ölçüm standartlarının (minimum detectable concentrations) altında tespit etmemize neden olan durumun steroid tedavisi öncesi düşük düzeyde olan IL-12 ve IL-23 sitokin düzeyinin MFNS tedavisi sonrası baskın olduğunu düşündüğümüz M2 makrofaj subtipinin artışı ile açıklayabiliriz. **E. M. Erin ve ark** çalışmada da Th2 tarafından salınan sitokinlerde MFNS tedavisi sonrası anlamlı düşüş görülmüştür. Fakat Th1 tarafından salınan sitokinlerde anlamlı değişiklik görülmemiştir. Th2 hücreler sitokin paterni olarak interlökin 4 (IL-4), interlökin 5 (IL-5), interlökin 6 (IL-6), interlökin 10 (IL-10) gibi sitokin sentezi yaparken GATA-3 transkripsiyon faktörünü kullanmaktadır(103). Bu çalışmada sitokin oranındaki bu değişikliğe GATA-3 transkripsiyon faktörünün dahil olmasıyla açıklanmaktadır. Çalışmamızda AR`li hastalarda MFNS tedavisi sonrası nazal mukuzadaki proinflamatuar sitokinlerden olan TNF- α IL-1 β ve IL-6 düzeylerini anlamlı olarak baskılamıştır. Bu oran M1 tip makrofaj düzeyinin baskılandığını gösterdğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda NF-κB aktivasyon düzeyi çalışılmamış olsa da bu kutuplaşmaya neden olan en önemli faktörün NF-κB yolağının etkin olduğunu düşünmekteyiz.

M1 makrofaj aktivasyonu ve TNF-α gibi enflamatuar sitokinlerin üretimi Toll benzeri reseptör (TLR), nükleer faktör kappa B (NF-κB'yi) / c-Jun N-terminal kinaz 1 (JNK1) aktivasyonuna bağlıdır. Bunun aksine, M2 makrofaj aktivasyonu ise arginaz 1 (Arg1), PPARy, PPARd, IL-4-STAT6 yolları ve alternatif manoz reseptörü CD206 upregülasyonunu ile ilişkilidir(114). Glukokortikoidlerin NF-κB'yi gibi transkripsiyon faktörlerinin aktivasyon ve ekspresyonunun da önemli bir role sahiptir. Glukokortikoidler NF-κB'yi inhibe

etmektedir (115) Ayrıca yapılan çalışmalarda NF-κB inaktivasyonu (TIMP-1) ekspresyonunu, MMP inhibitörü ve IL-10 gibi anti-inflamatuar sitokinleri etkilemediği gösterilmiştir (116).

Çalışmamızda 4 hafta boyunca MFNS tedavisi alan AR`li tanılı hastalarda anlamlı klinik düzelme ve hayat kalitesinde artış görülmüştür. MFNS tedavi sonrası nazal mukuzadaki makrofajlardan sentezlenen Th1 immun yanıtı gösteren proinflamatuar sitokin (TNF- α IL-1 β ve IL-6 gibi) düzeyinin düşüşü M1 makrofajlarının oranında azalma olabileceğini göstermektedir. Ayrıca MFNS tedavisi sonrası nazal mukuzada IL-4 ve IL-13 sitokin düzeylerinde düşüşün Th2 immun yanıtının baskılandığını ve M2a makrofaj subtipinde azalma olabilceğini göstermektedir. Nazal mukuzadaki IL-10 düzeylerinin MFNS tedavisi sonrası artışı ise çalışmamızda da M2c makrofaj subtipinde artış olabileceğini ve alerjenlere karşı tölerans gelişmiş olabileceğini düşündürmektedir. M2b makrofaj subtipine spesifik olan FcγR/TLR agonistleri veya IL-1 reseptörü seçilen hastalarda enfeksiyon tablosu olmadığı için çalışılmamıştır.

Sonuç olarak MFNS ve türevi ilaç tedavisi sonrası AR`li hastalardaki klinik düzelmeyi ve nazal mukozadaki immün hücre yanıt paternindeki değişikliği göstermiş olduk. Bu değişikliğin gelecekte yeni tedavi hedefleri olup olmayacağına çalışmamız ışık tutacaktır.

VI-SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda AR patogenezinde rol oynayan makrofajların ürünleri olan sitokinlerin topikal mometazon furoat tedavisi sonrası nasal lavaj düzeylerindeki değişikliği ve hastalarda gelişen klinik farklılığı göstermeyi hedefledik.

Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Alerji - İmmunoloji Polikliniği' ne başvuran 21 AR tanılı hastaların ilk muayenede ardışık hapşırık-aksırık; burun akıntısı; burun tıkanıklığı; gözde, burunda, damakta, yanma-kaşıntı yakınmalarının ve toplam skorlarının MFNS tedavisi sonrası skor ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı derece azalma saptandı. ($p<0.01$) (Grafik1, 2, 3). (Tablo-4)

Nazal lavajda IL-1 β, IL4, IL-6 düzeylerinde MFNS tedavisi sonrası istatistiksel anlamda düşüş saptandı. (*IL-1 β* : $p< 0.001$; *IL-4*: $p=0,029$, *IL-6:* $p=0,005$).

MFNS tedavi öncesi ve sonrası TNF- α sitokin oranı istatistiksel olarak anlamlı düşüş görüldü. ($p=0,002$). TGF- β düzeyi ise tedavi sonrası sınırda anlamlılık göstererek düşüş saptandı. ($p=0,094$).

IL-10 düzeyi ise çalışmamızda tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı artış gösteren tek sitokindir. ($p=0,005$)

Nazal lavajdaki IL-12 ve IL-23 düzeyleri; MFNS tedavisi öncesi de sonrası da ölçüm sınırlarının altında (minimum detectable concentrations) olduğu için ölçülemedi. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanamadı. (*IL-12:* $p= 0,317$; *IL-23*: $p=1$)

IL-13`ün nazal lavajdaki düzeyi ise MFNS tedavisi sonrası yüksek düzeyde istatistiksel anlamda düşüş saptandı. ($p<0,001$)

Sonuç olarak AR`li hastarda MFNS tedavisi sonrası anlamlı klinik düzelme görüldü. Ayrıca çalışmamızda MFNS tedavisinin nasal mukuzadaki sitokinler üzerindeki etkisi ile M1, M2a makrofaj subtiplerinin oranın azalmış ve M2c makrofaj subtipinin artmış olabileceğini gördük.

Fakat High Sensitive Luminex yöntemi kullanılmasına rağmen makrofaj subtiplerini belirlemede ana sitokinlerden olan IL-12 ve IL-23`ün düzeylerinin ölçüm sınırlarının altında olması nedeniyle AR`li hastalarda topikal MFNS tedavisi öncesi ve sonrasi makrofajlarin salgıladıkları sitokinler arasındaki ilişkinin gösterilebilmesi için doku biyopsilerinin kullanıldığı daha kapsamlı çalışmalar gerekmektedir.

VII-ÖZET

ALERJİK RİNİTLİ HASTALARDA TOPİKAL MOMETAZONFUROAT TEDAVİSİ ÖNCESİ VE SONRASI MAKROFAJLARIN SALGILADIKLARI SİTOKİNLERİN ORANI

Alerjik rinit hapşırma, burun tıkanıklığı, burun akıntısı, burunda ve gözlerde kaşıntı ile karakterize, nazal hava yolu muköz membranlarının yabancı maddelere karşı tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonuna bağlı gelişen hastalıktır. İntranazal glukokortikosteroidler allerjik rinit tedavisindeki en etkili ilaçlardır.

İmmunoloji biliminin son on yılında antijen sunan hücrelerden makrofajların da dentritik hücreler gibi kutuplaştıkları, M1 ve M2 hücreler şeklinde farklılaştığı anlaşılmıştır. İFN-γ, LPS, GM-CSF ve TNF gibi sitokinler makrofajları M1 (klasik, IL12 yüksek, IL-23 yüksek, İL10 düşük) tipinde farklılaştırmakta ve etkinleştirmektedir. IL-4, IL-13, immun kompleksler, IL-10 ve **glukokortikoidler** M2 makrofaj fenotipine (non-klasik, IL-12 düşük, IL-23 düşük, IL-10 yüksek) yol açmaktadır.

Bu çalışmada alerjik rinitli hastaların mometazon furoat nazal sprey (MFNS) tedavisi öncesi ve sonrası antijen sunan hücrelerden olan makrofajların salgıladıkları sitokin düzeylerinin nazal lavaj sıvılarında çalışılması planlandı. Ayrıca MFNS tedavisinin alerjik rinit semptomları üzerine etkisi araştırılması planlandı.

Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Alerji ve İmmunoloji polikliniğine gelen çalışmaya dahil edilme ve dışlama kriterlere uyan 21 AR tanısı alan hasta çalışmaya alındı. İlk muayenede ardışık hapşırık aksırık, burun akıntısı, burun tıkanıklığı, gözde, burunda, damakta yanma-kaşıntı olmak üzere toplam 6 semptomu derecelendirmeleri istendi. Hastalardan tedavi öncesi nazal lavaj sıvıları alınıp 4°C ve 1800 g'de 10 dakika santrifüj edilerek analiz gününe kadar Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalında -80°C'de saklandı. Tedavi için hastalara sabahları her iki burun deliğine günde bir kez NASONEX 50 mcg Aqueous Nasal Spray tedavisi verildi. 4 hafta MFNS tedavi sonrası hastaların

semptom skor ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı derece fark saptandı. MFNS tedavisi sonrası hastalardan tekrar nazal lavaj örneği alındı.

Tedavi öncesi ve sonrası nazal lavaj örneklerindeki TNF- α, IL-1 β, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, IL-23 sitokin düzeyi LUMINEX yöntemiyle, TGF- β düzeyi ise ELISA yöntemiyle çalışıldı. IL-1 β, IL4, IL-6 düzeylerinde MFNS tedavisi sonrası istatistiksel anlamda düşüş saptandı. TGF- β düzeyi ise tedavi sonrası sınırda anlamlılık göstererek düşüş saptandı.

IL-10 düzeyi ise çalışmamızda tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı artış gösteren tek sitokindir.

MFNS tedavisi sonrası TNF- α sitokin oranı istatistiksel olarak anlamlı düşüş görüldü. Nazal lavajdaki IL-12 ve IL-23 düzeyleri; MFNS tedavisi öncesi de sonrası da ölçüm sınırlarının altında (minimum detectable concentrations) olduğu için ölçülemedi.

IL-13`ün nazal lavajdaki düzeyi ise MFNS tedavisi sonrası yüksek düzeyde istatistiksel anlamda düşüş saptandı.

Sonuç olarak AR`li hastarda MFNS tedavisi sonrası anlamlı klinik düzelme görüldü. Ayrıca çalışmamızda MFNS tedavisinin nasal mukuzadaki sitokinler üzerindeki etkisi ile M1, M2a makrofaj subtiplerinin oranın azalmış ve M2c makrofaj subtipinin artmış olabileceğini gördük.

Anahtar Kelimeler: Alerjik rinit, sitokin, TNF-alfa, TGF-beta, IL-1beta, IL-4 IL-6 IL-10, IL-12, IL-13, IL-23,mometazon furoat, makrofaj

VIII-SUMMARY

RATIO OF CYTOKINES SECRETED BY MACROPHAGES, BEFORE AND AFTER MOMETASONE FUROAT TREATMENT IN PATIENTS WITH ALLERGIC RHINITIS

Allergic rhinitis is a diease which progresses based on the type 1 hypersensitivity reaction of airway mucous membranes to the foreign substances and characterised by sneezing, nasal congestion, nasal discharge and itching in nose and eyes. Intranasal corticosteroids are the most effective drugs in allergic rhinit treatment.

In the last decade of the immunological science, it was understood that the macrophages, which are one of the antIg-En presenting cells, are also polarized as the dentritic cells and differentiate into M1 and M2 cells. Cytokines such as IFN-γ, LPS, GM-CSF and TNF differentiate the macrophages into M1 type and activate. IL-4, IL-3, immun complexes, IL-10, **glucocorticoids** lead to M2 macrophage phenotype (non-classical, IL-2 low, IL-23 low, IL-10 high).

In this study, it was aimed to investigate the ratio of cytokines secreted by the macrophages, which are one of the antIg-En presenting cells, in nasal lavage fluid of patients with allergic rhinitis, before and after mometasone furoat nasal spray treatment (MFNS). The effects of MFNS treatment on allergic rhinitis symptoms are planned to be investigated as well.

21 patients, who had consulted to Celal Bayar University Hafsa Sultan Hospital Allergy and Immunology Department with AR diagnosis and met the inclusion and exclusion criterias, were included to this study. During the first examination, the patients were asked to grade the 6 symptoms including consecutive sneezing coughing, nasal discharge, nasal congestion, itching-burning in the eye, nose and palate. Nasal lavage was taken from the patients before the treatment, it was centrifuged in 4°C and 1800 g for 10 minutes and stored at -80°C in Celal Bayar University Faculty

of Medicine, Department of Internal Diseases until the day of analysis. For treatment, NASONEX 50 mcg Aqueous Nasal Spray was given to the patients once daily to both nostrils in the mornings. After 4 weeks of MFNS treatment, statistically significant differences were determined in the average symptom scores of the patients. Nasal lavage samples were taken again from the patients after MFNS treatment.

The cytokine level of TNF-α, IL-1β, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, IL-23 in the nasal lavage samples were tested by LUMINEX method before and after treatment while the level of TGF- β was tested by ELISA method. Statistically significant decrease was determined in the IL-1β, IL-4, IL-6 levels after MFNS treatment while liminally significant decrease was determined in TGF-β level after the treatment.

In our study, the IL-10 level was seen as the only cytokine showing statistically significant increase after the treatment.

Statistically significant decrease was observed in the ratio of TNF-α cytokine after MFNS treatment.

IL-12 and IL-23 levels in the nasal lavage could not be measured since they were below the minimum detectable concentrations both before and after MFNS treatment.

Statistically significant decrease was determined in the IL-13 levels of the nasal lavage after MFNS treatment.

In conclusion, we have shown the change in the pattern of immune cell responses in the nasal mucosa and clinical improvement in the patients with AR due to MFNS and its derivatives. In our study, we have observed that the ratio of M1, M2a macrophage subtypes might decrease and M2c macrophage subtype might increase due to the effects of MFNS treatment on cytokines in the nasal mucosa.

Key words: Allergic rhinitis, cytokine, TNF α, TGF- β, IL-1β, IL-4 IL-6 IL-10, IL-12, IL-13, IL-23, mometasone furoate, macrophage

IX-KAYNAKLAR

1. Durham SR. Mechanisms and treatment of allergic rhinitis. In: Kerr AG, editor. Scott Brown's Otolaryngology Rhinology. Sixth ed. Oxford: Butterworth, 1997.

2. Singh-Franco, D, Ghin, HL, Robles, GI, Borja-Hart, N, Perez, A. Levocetirizine for the treatment of allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria in adults and children. Clin Ther, 31 (8), 1664-87, 2009.

3. Christodoulopoulos P, Wright E, Frenkiel S, Luster A, Hamid Q. Monocyte chemotactic proteins in allergen-induced inflammation in the nasal mucosa: effect of topical corticosteroids. J Allergy Clin Immunol. 1999 Jun ve 103(6):1036–1044.

4. Naclerio RM, Meier HL, Kagey-Sobotka,A. Mediator release after nasal airway challenge with allergen. Am Rev Resp Dis 1983; 128:597-602.

5. Ciprandi G, Pronzato C, Ricca V, Bagnasco M, Canonica GW, Evidence of ICAM-1 expression on nasal epithelial cells in acute rhinoconjunktivitis due to polen exposure. J Allergy Clin Immunol 1994; 4:738-46.

6. . Surgery, Otolaryngology Head and Neck. 118(5):648-54, 1998.

7. Cervin A, Andersson M. Intranasal steroids and septum perforation--an overlooked complication? A description of the course of events and a discussion of the causes. Rhinology. 1998 Sep ve 36(3):128-32.

8. Cingi C, Songu M. Nasal steroid perspective: knowledge and attitudes. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2010 May ve 267(5):725-30.

9. Bende M, Mark J. Long-term effects of topical corticosteroids in the nose.The Journal of Laryngology and Otology 1992 ve 810-812., 106:.

10. May JR, Smith PH. Allergic rhinitis. In: Wells BG, ed. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach. 8th ed. New York: McGraw Hill; 2011.

11. Mygind N, Lund V. Topical corticosteroid therapy of rhinitis. Clin Immunother 5:122-36. 1996.

12. Bachert C, Hauser U, Prem B, Rudack C, Ganzer U: Proinflammatory cytokines in allergic rhinitis. Eur Arch Otorhinolaryngol 252: S44-S49, 1995.

13. Howarth PH. Allergic and nonallergic rhinitis. In: Middleton's allergy: Principles and practice, 6th ed, Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, et al (Eds), Mosby, St. Louis 2003. p.1391.

14. Fokkens, W.J., Godthelp, T., Holm, A.F., Blom, H., Klein-Jan, A. Allergic rhinitis and inflammation: the effect of nasal corticosteroid therapy. Allergy. 1997;52:29–32.

15. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et all Arıa Allergıc Rhınıtıs And Its Impact On Asthma Guıdelınes 2010 – V. 9/8/2010.

16. Aberg, N, Sundell, J, Eriksson, B, Hesselmar, B, Aberg, B. Prevalence of allergic diseases in schoolchildren in relation to family history, upper respiratory infections, and residential characteristics. Allergy. 1996 ve 51:232–237.

17. Bachert C, Van Cauwenberge P, Olbrecht J, Van Schoor J. Prevalence, classification and perception of allergic and nonallergic rhinitis in Belgium. Allergy. 2006;61(6):693-.

18. Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. Eur Respir J. 2004 ve 24(5):758-64.

19. Demoly P, Allaert FA, Lecasble M, Bousquet J. Validation of the classification of ARIA(Allergic rhinitis and its impact on ashma). Allergy. 2003;58:672-5.

20. Settipane GA, Klein DE. Non allergic rhinitis: demography of eosinophils in nasal smear, blood total eosinophil counts and Ig-E levels. N Engl Reg Allergy Proc 1985;6(4):363-6.

21. Powe DG, Huskisson RS, Carney AS, et al. Evidence for an inflammatory pathophysiology in idiopathic rhinitis. Clinical & Experimental Allergy 31(6):864-72 · July 2001 : s.n.

22. Und, V; Fokkens, W; Mullol, J; Epos 2007:European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. A summary for otorhinolaryngologists. Rhinology , 45 (2) 97 - 101.

23. Moscato, G., Vandenplas, O., Van Wijk, R.G. et al, EAACI position paper on occupational rhinitis. Respir Res. 2009;10:16.

24. Varghese M, Glaum MC, Lockey RF. Drug-induced rhinitis. Clin Exp Allergy 2010; 40:381–4.

25. Jedrzejczak-Czechowicz M, Lewandowska-Polak A, Bienkiewicz B, Kowalski ML. Involvement of 15-lipoxygenase and prostaglandin EP receptors in aspirin-trIg-Gered 15-hydroxyeicosatetraenoic acid generation in aspirin-sensitive asthmatics.Clin Exp Allergy. 2008.

26. Ly, T.H., deShazo, R.D., Olivier, J. et al, Diagnostic criteria for atrophic rhinosinusitis. Am J Med. 2009;122:747–75.

27. Hakansson, K., von Buchwald, C., Thomsen, S.F., Thyssen, J.P., Backer, V., Linneberg, A. Nonallergic rhinitis and its association with smoking and lower airway disease: a general population study. Am J Rhinol Allergy. 2011;25:25–29.

28. Georgalas C, Jovancevic L, Gustatory rhinitis. Curr Opın Otolaryngo 2012;20 (1):9-14.

29. Meltzer, E.O., Malmstrom, K., Lu, S., Prenner, B.M., Wei, L.X., Weinstein, S.F. et al, Concomitant montelukast and loratadine as treatment for seasonal allergic rhinitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial. J Allergy Clin Immunol. 2000;105:91.

30. Guneser S, Atici A, Cengizler I, Alparslan N. Inhalant allergens: as a cause of respiratory allergy in east Mediterranean area, Turkey. Allergol Immunopathol (Madr) 1996; 24: 34-36,116-119.

31. Kontou-Karakitsos K, Salvaggio JE, Mathews KP: Comparative nasal absorption of allergens in atopic and nonatopic subjects. J Allergy Clin Immunol 55: 241-248, 1975.

32. Casale TB, Amin BV. Allergic rhinitis/asthma interrelationships. Clin Rev Allergy Immunol 2001; 21:.

33. Kay AB. Allergy and allergic diseases. First of two parts. N Engl J Med 2001; 344: 30-37.

34. Dykewicz MS, Fineman S, Skoner DP, et al. Diagnosis and management of rhinitis: Complete guidelines of the joint Task Force on the parameters in allergy, asthma and immunology. Ann Allergy Asthma İmmunol 1998;81;478-518.

35. Bischoff, S. C,. 2007. Role of mast cells in allergic and non-allergic immune responses: comparison of human and murine data. Nat Rev Immunol. 7: 93-104.

36. Baraniuk JN. Pathogenesis of allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 1997; 99:763-72.

37. Murdaca G, Colombo BM, Puppo F. The role of Th17 lymphocytes in the autoimmune and chronic inflammatory diseases. Intern Emerg Med. 2011;6:487–495.

38. Getz GS,Bridging the innate and adaptive immune systems, Journal of Lipid Res. 46: 619-622. 2005.

39. Mantovani A. Macrophage diversity and polarization: in vivo veritas, Blood, 108: 408-409. 2006.

40. Bulut V.Yardımcı T hücreler ve immün sistemin düzenlenmesi, Türk Klin J Int Med Sci 3: 39-46. 2007.

41. Klementsson, H, Venge, P, Andersson, M, Pipkorn, U. Allergen-induced changes in nasal secretory responsiveness and eosinophil granulocytes. Acta Otolaryngol (Stockh). 1991;111:776–784.

42. Emin O, Hasan A, Aysegul D, Rusen D. Total antioxidant status and oxidative stress and their relationship to total Ig-E levels and eosinophil counts in children with allergic rhinitis. J Investig Allergol Clin Immunol. 2012;22:188-92.

43. Hawoth P.H.,Bradding P.,Quint D.:Cytokines and airway inflammation. Ann N. Y. Acad. Sci. 1994;725:69–82.

44. Ayşe Baççıoğlu Kavut Derleme Revıew Allerjik olmayan rinitin özellikleri Asthma Allergy Immunol 2012;10:63-69 .

45. Ünal M. Nitric oxide in allergic rhinitis. Anti-In- flammatory & Anti-allergy Agents in Medicinal Chemistry 2008;7:1-3.

46. Herr M, Clarisse B, Nikasinovic L, et al. Does allergic rhinitis exist in infancy Findings from the PARIS birth cohort. Allergy. 2011;66:214 –221.

47. Özcan M. Allerjik rinitte tanı ve ayırıcı tanı. Türkiye Klinikleri J Allergy-Special Topics 2010;3(1):12-9.

48. Öğretmenoğlu O, Sennaroğlu L, Önerci M. Rinitler. In: Turan E (ed), KBB Hastalıkları, Güneş Kitabevi, Ankara,1996:2931-9336.

49. Liccardi G, D'Amato G, Canonica GW, Salzil- lo A, Piccolo A, Passalacqua G. Systemic re- actions from skin testing: literature review. J Investig Allergol Clin Immunol 2006;16(2):75- 8.

50. Ahlstedt S, Murray CS. In vitro diagnosis of allergy: how to interpret Ig-E antibody results in clinical prac- tice. Prim Care Respir J 2006;15:228-36.

51. Knol EF, Mul FP, Jansen H, Calafat J, Roos D. Monito- ring human basophil activation via CD63 monoclonal antibody 435. J Allergy Clin Immunol 1991;88:328- 38.

52. Kharitonov SA, Rajakulasingam K, O'Connor B, Dur- ham SR, Barnes PJ. Nasal nitric oxide is increased in patients with asthma and allergic rhinitis and may be modulated by nasal glucocorticoids. J Allergy Clin Immunol 1997;99:58-64.

53. Quirce S, Lemiere C, Blay de F, et al. Non invasive methods for assessment of airway inflammation in occupational settings. Allergy 2010;65:445-58.

54. Frischer T, Baraldi E. Upper airway sampling. Am J Respir Care Med 2000;162:28-30.

55. Haberal İ. ve ark. Alerjik Rinitler. In: Sinüzit,1 st ed.Ankara,1999: 63-67

56. 4. Weiner JM, Abramson MJ, Puy RM. Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antag- onists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials. BMJ. 1998.

57. Blaiss MS. Safety considerations of intranasal corticosteroids for the treatment of allergic rhini- tis. Allergy Asthma Proc 2007;28(2):145-52.

58. Simons FE, Simons KJ. Pharmacokinetic op- timisation of histamine H1-receptor antagonist therapy. Clin Pharmacokinet. 1991;21(5):372- 93.

59. Can D, Tanac R, Demir E, Gulen F, Veral A. Is the usa- ge of intranasal glucocorticosteroids alone in allergic rhinitis sufficient? Allergy Asthma Proc 2006;27:248- 53.

60. Skoner DP, Rachelefsky GS, Meltzer EO, Chervinsky P, Morris RM, Seltzer JM,Storms WW, Wood RA. Detection of growth suppres- sion in children during treatment with in- tranasal beclomethasone dipropionate. Pediatrics. 2000 ;105(2):E23.

61. Allen DB, Meltzer EO, Lemanske RF Jr, Philpot EE, Faris MA, Kral KM, et al. No growth sup- pression in children treated with the maximum recommended dose of fluticasone propionate aqueous nasal spray for one year. Allergy Asthma Proc 2002 ;23(6):407-1.

62. Fink RS, Pierre LN, Daley-Yates PT, Richards DH, Gibson A, Honour JW. Hypothalamic-pi- tuitary-adrenal axis function after inhaled cor- ticosteroids: unreliability of urinary free cortisol estimation. J Clin Endocrinol Metab 2002;87(10):4541-6.

63. Meltzer EO, Malmstrom K, Lu S, Prenner BM, Wei LX, Weinstein SF, et al. Concomitant montelukast and loratadine as treatment for seasonal allergic rhinitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial. J Allergy Clin Immunol 2000;105(5):917-22.

64. Philip G, Williams-Herman D, Patel P, Wein- stein SF, Alon A, Gilles L, et al. Efficacy of montelukast for treating perennial allergic rhinitis. Allergy Asthma Proc 2007;28(3):296- 304.

65. Scadding GK, Durham SR, Mirakian R, et al. BSACI guidelines for the management of allergic and non- allergic rhinitis. BSACI guidelines for the manage- ment of allergic and non-allergic rhinitis. Clin Exp Allergy 2008;38:19-42.

66. Meltzer EO; NasalCrom Study Group. Efficacy and patient satisfaction with cromolyn sodium nasal solution in the treatment of seasonal al- lergic rhinitis: a placebo-controlled study. Clin Ther 2002;24(6):942-52.

67. Melamed J, Schwartz RH, Blumenthal MN, Zeitz HJ. Efficacy and safety of nedocromil sodium 2% ophthalmic solution b.i.d. in the treatment of ragweed seasonal allergic con- junctivitis. Allergy Asthma Proc 2000.

68. Orban NT, Saleh H, Durham SR. Allergic and non- allergic rhinitis. In: Adkinson NF, Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, et al (eds). Middleton’s

Allergy Prin- ciples and Practice. 7th ed. Philadelphia: Mosby Else- vier, 2009:973-90.

69. Johnson DA, Hricik JG. The pharmacology of alpha-adrenergic decongestants. Pharma- cotherapy 1993 ;13(6 Pt 2): 143-6.

70. Miller RE, Paradise JL, Friday GA, Fireman P, Voith D. The nasal smear for eosinophils. Its value in child- ren with seasonal allergic rhinitis. Am J Dis Child 1982;136:1009-11.

71. Meltzer, E.O., Berman, G.D., Corren, J. et al, Addition of ibuprofen to pseudoephedrine and chlorpheniramine in the treatment of seasonal allergic rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2004;93:452–459.

72. Fryer AD, Jacoby DB. Cholinergic mechanisms and anticholinergic therapy in respiratory diseases. Middleton's Allergy: Principles and Practice. 7th ed. Mosby, An Imprint of Elsevier, 2008.

73. Mygind N, Borum P. Intranasal ipratropium: lit- erature abstracts and comments. Rhinol Suppl. 1989;9:37-44.

74. Wagenmann M, Naclerio RM. Complications of sinusitis. J Allergy Clin Immunol 1992 ;90(3 Pt 2):552-4.

75. Impact on Asthma (ARIA) 2008. Allergy 2008; 63: 8–160.

76. 13. Van Niekerk CH, De Wet JI. Efficacy of grass- maize polen oral immunotherapy in patients with seasonal hay fever: a double blind study.Clin Allergy 1987; 17:507-13.

77. Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, et al. Allergen immunotherapy: A practice parameter third update. J Allergy Clın Immunol 2011;127:1-55.

78. Keles S, Karakoc-Aydiner E, Ozen A, et al. A novel approach in allergen-specific immunotherapy: com- bination of sublingual and subcutaneous routes. J Allergy Clin Immunol 2011;128:808-15.

79. WHO Expert committee on specifications for phar- maceutical preparations. Thirty-fourth report. Ge- neva: WHO, 1996:178-84 (WHO Technical Report series no. 863).

80. Allam JP, Stojanovski G, Friedrichs N, et al. Distri- bution of Langerhans cells and mast cells within the human oral mucosa: new application sites of allergens on sublingual immunotherapy? Allergy 2008;63:720-7.

81. Passalacqua G, Bagnasco M, Mariani G, Falagiani P, Canonica GW. Local immunotherapy: pharmacokine- tics and efficacy. Allergy 1998;53:477-84.

82. TePas EC, Hoyte EG, McIntire JJ, et al. Clinical efficacy of microencapsulated timothy grass pollen extract in grass-allergic individuals. Ann Allergy Asthma Immu- nol 2004;92:25-31.

83. Senti G, Crameri R, Kuster D, et al. Intralymphatic immunotherapy for cat allergy induces toleran- ce after only 3 injections. J Allergy Clin Immunol 2012;129:1290-6.

84. Senti G, Graf N, Haug S, et al. Epicutaneous aller- gen administration as a novel method of allergen- specific immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2009;124:997-1002.

85. Focke M, Mahler V, Ball T, Sperr WR, Majlesi Y, Valent P, et al. Nonanaphylactic synthetic peptides derived from B cell epitopes of the major grass pollen allergen, Phl p 1, for allergy vaccination. FASEB J 2001;15:2042-4.

86. Westritschnig K, Focke M, Verdino P, Goessler W, Keller W, Twardosz A, et al. Generation of an allergy vaccine by disruption of the three-dimensional

structure of the cross-reactive calciumbinding allergen. J Immunol 2004;172:5684-92.

87. Valenta R, Ferreira F, Focke-Tejkl M, et al. From al- lergen genes to allergy vaccines. Annu Rev Immunol 2010;28:211-41.

88. Kasaian MT, Donaldson DD, Tchistiakova L, et al. Efficacy of IL-13 neutralization in a sheep model of experimental asthma. Am J Respir Cell Mol Biol 2007;36:368-76.

89. Russo C, Polosa R. TNF-alpha as a promising therape- utic target in chronic asthma: a lesson from rheuma- toid arthritis. Clin Sci (Lond) 2005;109:135-42.

90. Tanaka H, Nagai H, Maeda Y. Effect of anti-IL-4 and anti-IL-5 antibodies on allergic airway hyperresponsi- veness in mice. Life Sci 1998;62:169-74.

91. Nicholson GC, Kariyawasam HH, Tan AJ, et al. The effects of an anti-IL-13 mAb on cytokine levels and nasal symptoms following nasal allergen challenge. J Allergy Clin Immunol 2011;128:800-7.

92. Verbruggen K, Van Cauwenberge P, Bachert C. Anti-Ig-E for the treatment of allergic rhinitis--and eventually nasal polyps? Int Arch Allergy Immunol 2009;148:87-98.

93. Okubo K, Nagakura T. Anti-Ig-E antibody therapy for Japanese cedar pollinosis: omalizumab update. Aller- gol Int 2008;57:205-9.

94. Jose J, Coatesworth AP. Inferior turbinate surgery for nasal obstruction in allergic rhinitis after failed medical treatment. Cochrane Database Syst Rev 2010;CD005235.

95. Elsh PW, Stricker WE, Chu CP, Naessens JM, Reese ME, Reed CE, et al. Efficacy of beclomethasone nazal solution, flunisolide, and cromolyn inrelieving symptoms of ragweed allergy. Mayo Clin Proc 1987;62:125-34.

96. J.-M. Lachapelle and H.I. Maibach, Patch Testing and Prick Testing: 7 A Practical Guide/Offi cial Publication of the ICDRG, DOI: 10.1007/978-3-540-92806-5_2

97. Salib RJ, Drake-Lee A, Howarth PH. Allergic rhinitis: past, present and the future. Clin Otolaryngol. 2003; 28(4): 291-303

98. Smith CL, Kreutner W. In vitro glucocorticoid receptor binding and transcriptional activation by topically active glucocorticoids. Arzneimittelforschung 1998; 48: 956-60

99. Ciprandi G, Tosca MA, Passalacqua G, Canonica GW. Intranazal mometazon furoate reduces late-phase inflammation after allergen challenge. Ann Allergy Asthma Immunol 2001; 86: 433-8.

100. Frieri M, Therattil J, Chavarria V, et al. Effect of mometasone furoate on early and late phase inflammation in patients with seasonal allergic rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol 1998; 81:431-7

101. Benson M; steroid treatment of allergic rhinitis decreases nasal fluid TH2 cytokines, eosinophils, eosinophil cationic protein, and Ig-E but has no significant effect on IFN-gamma, IL-1beta, TNF-alfa, or neutrophils. J Allergy Clin Immunol 2000; 106: 307-12

102- Stirling RG, Chung KF. Future treatments of allergic diseases and asthma. Br Med Bull 2000; 56: 1037-53.

103- E. M. Erin, A. S; Zacharasiewiczw Topical corticosteroid inhibits interleukin-4, -5 and -13 in nasal secretions following allergen challenge Clin Exp Allergy 2005; 35:1608–1614

104- Ohashi Y, Nakai Y, Kakinoki Y, et al. Immunotherapy affects the seasonal increase in specific Ig-E and interleukin-4 in serum patients with seasonal allergic rhinitis. Scand J Immunol 1997; 46:67-77.

105- Gould and Brian J. Sutton. Ig-E in allergy and asthma today.Nature Rev Immunol 2008 Mar (3): 205-217.

106- Elias JA, Sheppard D, Erle DJ. Direct effects of interleukin-13 on epithelial cells cause airway hyperreactivity and mucus overproduction in asthma. Nat Med 2002; 8:885–889

107- Rondón C, Fernandez J, Canto G, Blanca M. Local allergic rhinitis: concept, clinical manifestations, and diagnostic approach. J Investig Allergol Clin Immunol. 2010;20(5):364-71.

108- Ouyang W, RanganaTH SH, Weindel K, et al. Inhibition of TH1 development mediated by GATA-3 THrough an IL-4-independent mechanism. Immunity 1998;9:745-55

109- Barton BE, Jakway JP, Smith SR, Siegel MI. Cytokine inhibition by a novel steroid mometasone furoate. Immunopharmacol Immunotoxicol 1991; 13: 251-61.

110- Söğüt A. Atopik diferansiasyonda Th-17 ve IL-7 rolü tez çalışması CBÜ. Manisa-2009

111. Aggarwal S, Ghilardi N, Xie MH, et al. Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by THe production of interleukin-17. J Biol Chem 2003;278:1910-14.

112. Fenoglio D, De Amici M, et al. Serum IL-17 levels in patients wiTH allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 2008;122:650-1.

113. Cuppari C, Salpietro Am, Tosca MA, Rigoli L, Grasso L, et al. Serum IL-23 strongly and inversely correlates with FEV1 in asthmatic children. In Arch Allergy Immunol 2012; 159: 183-6.

114. Edwards, J. P. Exploring the full spectrum of macrophage activation. Nat Rev Immunol. 8, 958-969 (2008). : s.n.

115. Barnes PJ, Adcock I. Anti-inflammatory actions of steroids: molecular mechanisms. Trends Pharmacol Sci 1993 ve 14:436-41.

116. Feldmann M. Canonical pathway of nuclear factor kappa B activation selectively regulates proinflammatory and prothrombotic responses in human atherosclerosis. Proc Natl Acad Sci USA 2004; 101: 5634 –5639.