

**T.C
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN VE BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ALERJİK RİNİTTE KAN KARNİTİN DÜZEYLERİ VE
SEMPTOMLARLA İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Nida DEMİRPOLAT**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Erol KELEŞ**

**ELAZIĞ
2015**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Murad ATMACA

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur

Prof. Dr. Şinasi YALÇIN

Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Erol KELEŞ

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

TEŞEKKÜR

Kulak Burun Boğaz alanındaki uzmanlık bilgi ve becerisini kazandıran, mesleki, akademik ve sosyal tecrübelerini devamlı bizimle paylaşan ve yardımlarını esirgemeyen tez konumun seçiminde, değerlendirilmesinde destek ve yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Erol KELEŞ'e, anabilim dalı başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Şinasi YALÇIN'a, kliniğimizin öğretim üyeleri Prof. Dr. İrfan KAYGUSUZ ve Prof. Dr. Turgut KARLIDAĞ'a teşekkürü borç bilirim.

Çalıştığım dönem boyunca birlikte olduğum, kendilerinden mesleki bilgiler yanında sevgi, saygı ve dostluğa dair pek çok şey öğrendiğim, daima desteklerini gördüğüm ikinci aile ortamımın değerli üyeleri olan kliniğimizin asistan doktorlarına, hemşirelerine, sekreterlerine ve personeline özellikle teşekkür etmek isterim.

Ayrıca tez çalışmamdaki katkılarından dolayı Prof.Dr. Nevin İLHAN'a teşekkür ederim.

Tezimin gerçekleşmesine maddi olarak destek veren Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi' ne de teşekkür ederim.

Eğitim ve öğretimimde katkıları olan tüm ilkokul, lise ve üniversite hocalarıma teşekkür ederim.

Yaşamım boyunca karşılıksız sevgi ve desteklerini benden esirgemeyen, bugünlere gelmeme vesile olan aileme, minnettarım.

ÖZET

Alerjik rinit toplumun yaklaşık %10-20'sini etkileyen yaygın bir hastalıktır. Gelişmiş ülkelerde astım gibi prevalansı gittikçe artmaktadır. Bu artıştan birçok faktörle beraber diyet alışkanlıklarındaki değişiklikler de sorumlu tutulmaktadır. Bu çalışmanın amacı, antioksidan özelliği kanıtlanmış ve astım hastalarında semptomların şiddeti ile ilişkisi gösterilmiş olan karnitin, alerjik rinit ve alerjik rinit semptomları ile ilişkisini değerlendirmektir.

Çalışmamız 120 erişkin olgudan oluşmaktadır. Anamnez, fizik muayene ve deri prick testi ile alerjik riniti olmadığı gösterilmiş 40 gönüllü ve sağlıklı olgu kontrol grubu(Grup I) olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Yine anamnez fizik muayene ve deri prick testi ile alerjik rinit tanısı konulan 80 olgu hasta gruplarını oluşturmaktadır. Hastalar ARIA 2008 sınıflamasına göre; hafif intermitan alerjik rinit(Grup II), orta-ağır intermitan alerjik rinit(Grup III), hafif persistan alerjik rinit(Grup IV) ve orta-ağır persistan alerjik rinit(Grup V) hastaları şeklinde her grupta 20 hasta olacak şekilde sınıflandırılmıştır.

Çalışmaya katılan tüm bireylerde serum IgE ve plazma serbest karnitin düzeyleri tayin edilmiştir.

Hasta grupları IgE değerleri ile kontrol grubu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.001$). Ancak gruplar arası IgE değerleri karşılaştırıldığında anlamlı derecede fark görülmemiştir ($p>0.05$).

Karnitin düzeyleri karşılaştırıldığında, semptomların şiddetli ve sürekli olduğu Grup V'te karnitin düzeyleri hem kontrol grubuna hem de diğer hasta gruplarına göre düşük bulunmuştur. Bu değerler kontrol grubu, Grup II ve Grup III ile istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.01$), Grup IV ile istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p>0.05$).

Bu çalışma karnitin ile alerjik rinit arasındaki ilişkiyi değerlendiren ilk çalışmadır. Sonuçlarımız plazma serbest karnitin düzeyleri ile alerjik rinit semptomlarının şiddeti arasında negatif bir ilişki olduğu yönündedir. Bu durumun sebebi olarak karnitin antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri gösterilebilir.

Anahtar Kelimeler: Alerjik Rinit, Karnitin, IgE.

ABSTRACT

BLOOD CARNITINE LEVELS AT ALLERGIC RHINITIS AND RELATION BETWEEN SYMPTOMS

Allergic rhinitis is a common disorder affecting approximately 10-20% of the population. In developed countries the prevalence of allergic rhinitis is increasing like asthma. With several factors changes in dietary habits is held responsible about this increase. The aim of this study is investigate to relationship of carnitine which the antioxidant properties are demonstrated like vitamin E, vitamin C and carotenoids and relation with asthma symptoms has shown, with allergic rhinitis and allergic rhinitis symptoms.

The study was performed in 120 adult subjects. Control group (Group I) is after history, physical examination and skin prick test shown have not allergic rhinitis 40 healthy volunteers. All over; with history, physical examination and skin prick test diagnosis of allergic rhinitis set are the cases of 80 patients. Patients classified according to the ARIA classification, mild intermittent allergic rhinitis (Group II), moderate-severe intermittent allergic rhinitis Group III), mild persistent and moderate allergic rhinitis (Group IV) moderate-severe persistent allergic rhinitis (Group V). In patients IgE and plasma free carnitine levels have studied and evaluated the relationship between groups.

IgE levels of patient groups (Group II, Group III, Group IV and Group V) were statistically significant difference from control group ($p < 0.001$). However between patient groups were compared there was no significant difference.

Compared carnitine levels Group V which symptoms of severe and continuous (moderate-severe persistent allergic rhinitis) carnitine levels compared to both the control group and the other groups of patients were statistically significantly lower ($p < 0.01$).

This study is the first which evaluate the relation between allergic rhinitis and carnitine. According to our results we believed that there is a negative correlation between the severity of symptoms of allergic rhinitis and plasma free carnitine levels. The antioxidant and anti-inflammatory properties of carnitine can be mentioned cause of this situation.

Key Words: Allergic rhinitis, Carnitine, IgE

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Alerjik Rinit	2
1.1.1. Tanım ve İnsidans	2
1.1.2. Etiyoloji	3
1.1.3. Alerji Etiyolojisinde Rol Oynayan Ajanlar	5
1.1.3.1. Ev Tozu ve Akarları	5
1.1.3.2. Polenler	7
1.1.3.3. Mantarlar	8
1.1.3.4. Hayvansal Alerjenler	9
1.1.3.5. Bakteriler	10
1.1.3.6. Besin ve Besin Katkı Maddeleri	10
1.1.3.7. Hava Kirliliği	10
1.1.4. Patoloji ve Patofizyoloji	10
1.1.4.1. Antijen Sunumu ve Sensitizasyon	11
1.1.4.2. Ig E Sentezi	12
1.1.4.3. Erken Faz Yanıtı	12
1.1.4.4. Geç Faz Yanıtı	13
1.1.5. Alerjik Rinit Sınıflaması	14
1.1.6. Tanı Yöntemleri	15
1.1.6.1. Anamnez	15

1.1.6.2. Fizik Muayene	15
1.1.6.2.1. Göz Belirti ve Bulguları	16
1.1.6.2.2. Burun Belirti ve Bulguları	16
1.2.6.2.3. Ağız Belirti ve Bulguları	16
1.1.6.3. Laboratuar	16
1.1.6.3.1. İnvitro Testler	16
1.1.6.3.1.1. Nazal Smear	16
1.1.6.3.1.2. Kanda Eosinofili ve Total Ig E Ölçülmesi	17
1.1.6.3.1.3. Alerjen Spesifik IgE	17
1.1.6.3.2. İnvivo Testler	17
1.1.6.3.2.1. Cilt Testleri	18
1.1.6.3.2.2. Nazal Provokasyon Testi	20
1.1.7. Alerjik Rinitte Ayırıcı Tanı	21
1.1.8. Tedavi	22
1.1.8.1. Alerjenden Kaçınma ve Korunma	22
1.1.8.2. İlaç Tedavisi	23
1.1.8.2.1. Antihistaminikler	24
1.1.8.2.2. Lökotrien İnhibitörleri	25
1.1.8.2.3. Dekonjestanlar	25
1.1.8.2.4. Kromolin Sodyum	26
1.1.8.2.5. Glukokortikosteroidler	26
1.1.8.3. Alerjen-Spesifik İmmunoterapi	27
1.1.8.3.1. Subkutanöz İmmunoterapi	28
1.1.8.3.2. Sublingual İmmunoterapi	29
1.1.8.4. Anti-İmmunglobulin E Tedavisi	30
1.1.8.5. Cerrahi Tedavi	31
1.2. Karnitin	32
1.2.1. Karnitin Metabolizması	33
1.2.2. Karnitin Eksikliği	34
1.2.2. Karnitin ve Klinik Kullanımı	34

2. GEREÇ VE YÖNTEM	35
2.1. Denekler	35
2.2. Gruplar	36
2.3. Kan Örneklerinin Alınması, İşlenmesi ve Saklanması	36
2.4. Karnitin Düzeyi Tayini	36
2.5. Deri Prick Testi	37
2.6. Serum Total IgE Düzeyi Tayini	39
2.7. İstatistiksel İnceleme	39
3. BULGULAR	40
4.TARTIŞMA	42
5. KAYNAKLAR	48
6. ÖZGEÇMİŞ	61

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Kaynaklarına ve görüldükleri mevsimlere göre sık rastlanan alerjenler	4
Tablo 2.	Türkiye’de ev tozu akarları ile ilgili yapılan çalışma örnekleri	6
Tablo 3.	Alerjik rinitin, semptomlarının sürekliliği ve şiddetine göre sınıflandırılması	15
Tablo 4.	Multitest sonucunun derecelendirilmesi	19
Tablo 5.	Cilt testlerini olumsuz etkileyen ilaçlar	20
Tablo 6.	Alerjik Rinitte Ayırıcı Tanı	21
Tablo 7.	Alerjik rinit tedavisinde kullanılan ilaçların semptomlar üzerine etkisi	24
Tablo 8.	İmmunoterapi ile Oluşan Sistemik Reaksiyonların Sınıflandırılması	30
Tablo 9.	2008 ARIA alerjik rinit tedavi şeması	32
Tablo 10.	Cilt testleriyle varlığı araştırılan alerjenler	37
Tablo 11.	Çalışma grupları ile kontrol grubunun IgE ve Karnitin değerlerinin karşılaştırılması	41

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Sık görülen alerjenler	4
Şekil 2.	Dünya üzerindeki ev tozu akarlarının genel dağılımı	5
Şekil 3.	Çavdar poleninin elektron ve ışık mikroskobu ile görünümü (i-iii)	7
Şekil 4.	En sık görülen mantarlar a) Aspergillus b) Cladosporium c) Alternaria	9
Şekil 5.	Antijen sunumu	11
Şekil 6.	Alerjenle tekrar karşılaşma sonrası Ig E sentezi	12
Şekil 7.	Ani aşırı duyarlılık reaksiyon olayları sıralaması	14
Şekil 8.	Karnitinin metabolik işlevi	34
Şekil 9.	Deri prick testinin ön kol derisi üzerine uygulanması	38
Şekil 10.	Gruplara göre cinsiyet dağılımı	40
Şekil 11.	Yaş ortalaması	40

KISALTMALAR LİSTESİ

ARIA	: Alerjik Rinit ve Astım Üzerine Etkisi
ASH	: Antijen sunan hücre
COX	: Siklooksijenaz
ECP	: Eozinofilik katyonik protein
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
EPO	: Eozinofil peroksidaz
Fe	: Demir
HLA	: Human lökosit antijen
HPLC	: Yüksek performans sıvı kromatografi
IgE	: İmmunglobulin E
IgεR1	: IgE reseptörü
IL	: İnterlökin
IS	: İnternal standart
L	: Litre
LT	: Lökotrien
MBP	: Major temel protein
MHC	: Majör doku uyuşması kompleksi
mL	: Mililitre
mm	: Milimetre
ng	: Nanogram
nm	: Nanometre
nmol	: Nanomol
NO	: Nitrik oksit
PAF	: Platelet aktive edici faktör
PF	: Pik akım
PG	: Prostaglandin
RANTES	: Normal T hücre ekspresyon ve sekresyon aktivasyon
RAST	: Radyoaktif alerjen emilim testi regülasyonu
Th0	: Farklaşmamış T hücresi
Th1	: Tip 1 yardımcı T hücreleri

Th2	: Tip 2 yardımcı T hücreleri
TNF	: Tümör nekroz faktör
TNF-α	: Tümör nekroz faktör- α
Treg	: Regülatuar T hücresi
μm	: Mikrometre
μg	: Mikrogram
μl	: Mikrolitre
$^{\circ}\text{C}$	: Santigrat derece
5-LO	: 5-Lipoksijenaz

1. GİRİŞ

Alerjik rinit, burun mukozasının alerjene maruziyeti sonrası ortaya çıkan IgE aracılı inflamasyonun neden olduğu; burun akıntısı, burun tıkanıklığı ve hapşırık ile karakterize bir hastalıktır (1). 2008 yılında ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) alerjik rinit tanı ve tedavi rehberini güncelleyerek yeni bir rapor yayınlamıştır. Bu rapora göre alerjik rinit süresine göre intermitan ve persistan olmak üzere ikiye ayrılmış ve şiddetine göre hafif ve orta/ağır olarak derecelendirmiştir (2).

Alerjik rinitte nazal mukozaya temas eden alerjen, antijen sunan hücreler tarafından alınır. T hücresine sunulur ve T hücresinin Th2 yönünde farklılaşmasına ve bu hücrelerden salgılanan IL-4, IL-5 ve IL-13 aracılığı ile B hücrelerden IgE sentezine yol açar. Mast hücresi yüzeyine yüksek afiniteli IgE reseptörleri aracılığı (IgE R1) ile bağlanan bu IgE'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 olurlar. Erken fazdan başlıca histamin ve lökotrienler sorumlu iken geç fazdan eozinofiller, lökotrienler, prostoglandinler, bradikinin, PAF, TNF-alfa ve diğer sitokinler sorumludur (3-6).

Alerjik rinit hastalarında tanı hasta semptomları, fizik muayene, artmış serum IgE düzeyleri, deri prick testleri, nazal sitolji ve nazal provakasyon testleri ile konulabilir (7).

Alerjik rinit en sık görülen mukozal alerjik hastalıktır. Tüm dünya nüfusunun %10-20'sini etkilediği bildirilmiştir. Ülkemizdeki sıklığı %9-20 arasında değişmektedir (8). Türkiye'de yapılan bir çalışmada, alerjik rinitin yıllık ekonomik yükünün 400.000 dolar olduğu tespit edilmiştir (9).

Bir non-esansiyel aminoasit olan karnitin, esansiyel aminoasitler olan lizin ve metyoninden sentezlenir veya diyetle alınır. Askorbik asit, ferröz demir, piridoksin ve niasin biyosentez için gerekli kofaktörlerdir. Sentez başlıca karaciğer ve böbrekte gerçekleşir (10). L-Karnitin uzun zincirli yağ asitlerinin oksidasyonunda, glukoz metabolizmasında ve enerji regülasyonunda önemli role sahiptir. Koroner endotel hücrelerinde lipit peroksidasyonunu azaltarak antioksidan etki gösterdiği tespit edilmiştir (11).

Kompauer ve ark. (12) antioksidan maddelerin kandaki düzeyleri ile alerjik rinit arasında ilişki tespit etmiş ve yüksek konsantrasyonlarda koruyucu etkilerini bildirmişlerdir.

Fareler üzerinde deneysel astım oluşturularak yapılan bir çalışmada, karnitin takviyesi ile idrar lökotrien düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (13). İnsan nötrofillerinin propiyonil L-Karnitin ile inkübasyonu sonucu PAF sentezi inhibisyonu bildirilmiştir (14). Astımlı çocuk hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında total ve serbest karnitin düzeylerinin anlamlı derecede düşük olduğu tespit edilmiş ve karnitin suplementasyon tedavisi ile astım semptomlarında düzelme olduğu gösterilmiştir (15).

Bu çalışmanın amacı alerjik rinit hastalarında karnitin düzeyinin alerjik rinit ve alerjik rinit semptomları arasındaki ilişkisini değerlendirmektir.

1.1. Alerjik Rinit

1.1.1. Tanım ve İnsidans

Alerjik rinit, burun mukozasının alerjene maruziyeti sonrası ortaya çıkan IgE aracılı inflamasyonun neden olduğu; burun akıntısı, burun tıkanıklığı ve hapsirik ile karakterize bir hastalıktır (1). Atopik hastalıklar içerisinde en sık rastlanan hastalık, alerjik rinittir. Alerjik rinit oluşabilmesi için, bir alerjene maruz kalma ve bu alerjene karşı immunolojik duyarlılık gerekmektedir (16).

Alerjik rinitin tüm nüfusun %10-20'sini etkilediği bildirilmiştir. Ülkemizdeki sıklığı %9-20 arasında değişmektedir (8). Avrupa'da genel popülasyonda yapılan çalışmalarda alerjik rinit prevalansının %25 civarında olduğu bildirilmiştir (17, 18).

Bronşiyal astma gibi alerjik rinit sıklığı da giderek artmaktadır. Alerjik rinit her yaşta görülebilmekle birlikte en sık başlangıç yaşı çocukluktan erişkin döneme geçildiği yıllar olarak görülmektedir. İlerleyen dönemde alerji semptomlarının kaybolması olasılığı % 10 civarında olup sadece hastalığın hafif formlarında görülür (19).

Alerjik rinitli hastalarının yaklaşık %50'sinde pozitif aile hikâyesi vardır. Hem anne hem de babada alerjik rinit olan çocukların %68'inde on yaşından önce, %85'iinde de 20 yaşından önce ilk alerji semptomları ortaya çıkmaktadır(19).

Alerjik rinit hastalarının yaklaşık %30'unda, ilerleyen dönemlerde astım geliştiği gözlenmiştir. Alerji semptomlarının kaybolma olasılığı ise, hastalığın sadece hafif formlarında görülür ve %10 civarındadır (19).

Alerjik rinit insidansını artıran faktörler şu şekilde sıralanabilir;

1. Ailede alerji veya atopi öyküsünün olması
2. Sosyoekonomik düzeyin yüksek olması
3. Siyah ırk
4. Hava kirliliği
5. Ailenin ilk çocuğu olma
6. Ev içinde hayvan beslenmesi
7. Evde sigara içilmesi.
8. Bebeğin bir yaşından önce yapay mamalarla beslenmesi (19).

1.1.2. Etiyoloji

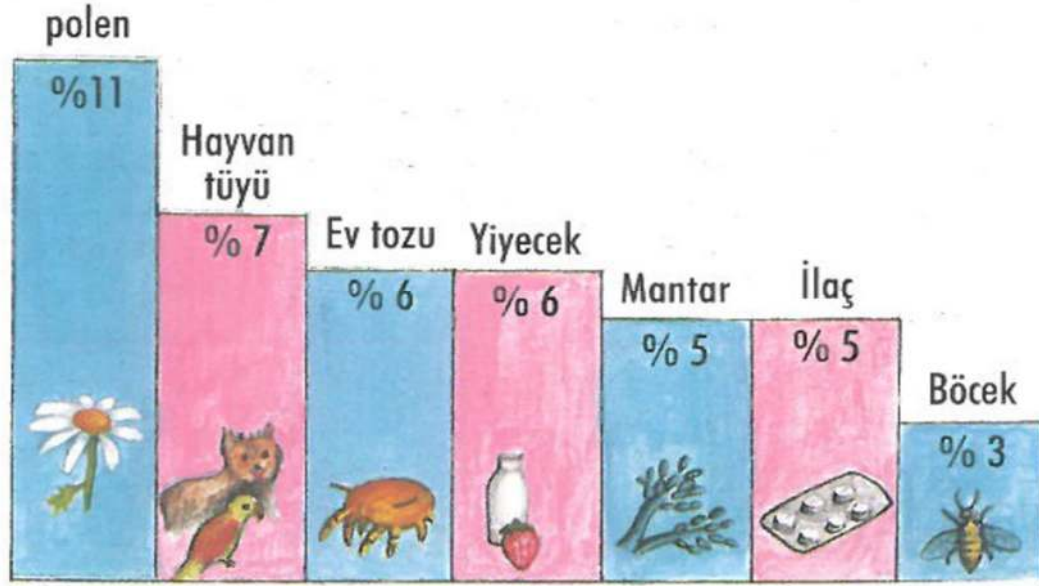
Klinik olarak alerjik reaksiyon oluşturan antijenlere, alerjen denir. Alerjik rinitte çok çeşitli etiyolojik ajanlar bildirilmiştir (20). Atmosferik inhalan alerjenlerin etki gösterebilmesi için iki özelliğe sahip olması gereklidir. Birincisi spesifik antijen taşımali, ikincisi mukozayı geçebilmelidir (20).

Alerjenler; spesifik IgE antikor oluşumunu uyaran ve bu antikor ile reaksiyona giren antijenlerdir. Alerjenler genelde protein veya glikoprotein yapıdadır. Bir alerjen ekstraktının içinde çok sayıda antijen bulunmaktadır. Alerjik popülasyonu çoğunda (>%50) alerjik reaksiyon oluşturan alerjenlere majör alerjenler diğerlerine ise minör alerjenler denir (21).

Alerjenler; vücuda giriş yollarına göre solunum, sindirim, direk temas ve enjeksiyonla olmak üzere dört grupta incelenebilirler. En sık karşılaşılan alerjenler inhalan alerjenler ve gıdalardır (Şekil 1) (22).

Alerjik rinite neden olan alerjenler ülkeden ülkeye, hatta aynı ülke içinde coğrafi bölgelere bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Ağaç, çim, yabani ot polenleri, mantar ve küfler en sık görülen aeroalerjenlerdir. Ağaç polenleri erken ilkbahar, çimen polenleri geç ilkbahar ve erken yaz, yabani ot polenleri ise geç yaz döneminde ortaya çıkar. Toz akarları ve hamam böceği dışkıları, kedi ve köpek tüyleri ve küf mantarları

ise, yıl boyu görülen alerjen kaynaklarıdır (19). Tablo 1’de en sık görülen alerjenler ve özellikleri özetlenmiştir.



Şekil 1. Sık görülen alerjenler (22)

Tablo 1. Kaynaklarına ve görüldükleri mevsimlere göre sık rastlanan alerjenler (23)

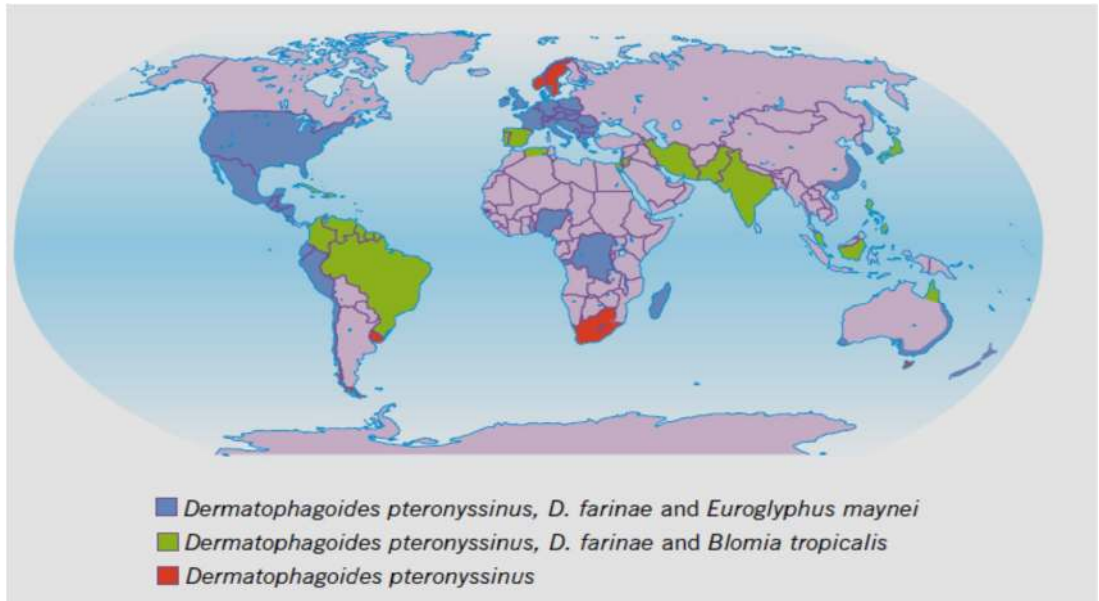
Grup	Alerjen kaynakları	İklim
İnhalan		
Polenler	Çimen Otlar	İlkbahar/Yaz Yaz/sonbahar
Ağaçlar	Kızılağaç, huş ağacı, fındık, meşe	Kış/ilkbahar
Mantar	<i>Aspergillus, Cladosporium, Alternaria</i>	Yıl boyu
Hububat unları	Buğday, çavdar, yulaf	Yıl boyu
Bitki ürünleri	Latex, papain, bromelain	Yıl boyu
Hayvan tüyü	Kedi, köpek, at, tavşan, domuz, fare, inek	Yıl boyu
Kuş tüyü	Papağan, güvercin, ördek, tavuk	Yıl boyu
Ev tozu akarları	<i>Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae</i>	Yıl boyu
Böcekler	Hamam böceği, sinek, çekirge, tatarcık	Mevsimsel
Oral		
Besinler	Deniz ürünleri, fındık, soya, hububatlar, süt ürünleri,	İklimle ilgili değil
İlaçlar	Penisilin, sulfonamidler ve diğer antibiyotikler, karbamazepin,	İklimle ilgili değil
Parenteral		
Böcek	Bal ve eşek arısı, karınca ve sivrisinek	Yaz
İlaçlar	Kan ürünleri, serum, aşılar, kontrast maddeler, ilaçlar, antibiyotikler	İklimle ilgili değil

1.1.3. Alerji Etiyolojisinde Rol Oynayan Ajanlar (2):

- a- Ev tozu ve akarları
- b- Polenler
- c- Mantarlar
- d- Hayvansal alerjenler
- e- Bakteriler
- f- Besinler ve besin katkı maddeleri
- g- Hava kirliliği

1.1.3.1. Ev Tozu ve Akarları

Alerjik rinit ve bronşial astmanın en önemli alerjenlerinden biri ev tozu akarlarıdır. Ev tozu akarlarının en önemli türlerinin Acarina takımına ait Astigmata dizisinin, Pyroglyphidae ailesindeki *Dermatophagoides* cinsinde yer aldığı bildirilmektedir (24). Bu cinse bağlı birçok tür arasında *D. pteronyssinus* ile *D. farinae* insan sağlığını en çok tehdit eden ve en sık rastlanan türler olarak bilinmektedir (24).



Şekil 2. Dünya üzerindeki ev tozu akarlarının genel dağılımı

Ev tozu akarı, 0.2-0.3 mm boyutunda saydam, kancalı bir artropottur. %55'in üzerindeki nem, karanlık ortam ve 25°C sıcaklık yaşamaları için çok uygun koşullardır. Nem oranının %50'nin altında olduğu durumda akarlar canlılığını

yitirirler. Ev tozu akarının üremesinde iç ortam kadar dış ortam ısı ve nemi de önemlidir. Akarlar kuru iklimde ve yüksek rakımda daha nadir görülürken, nem oranının yüksek olduğu ve deniz kenarı bölgelerde daha sık görülmektedir (Şekil 2). Tablo 2’de Türkiye’de ev tozu akarları ile ilgili yapılan çalışma örnekleri gösterilmiştir (25).

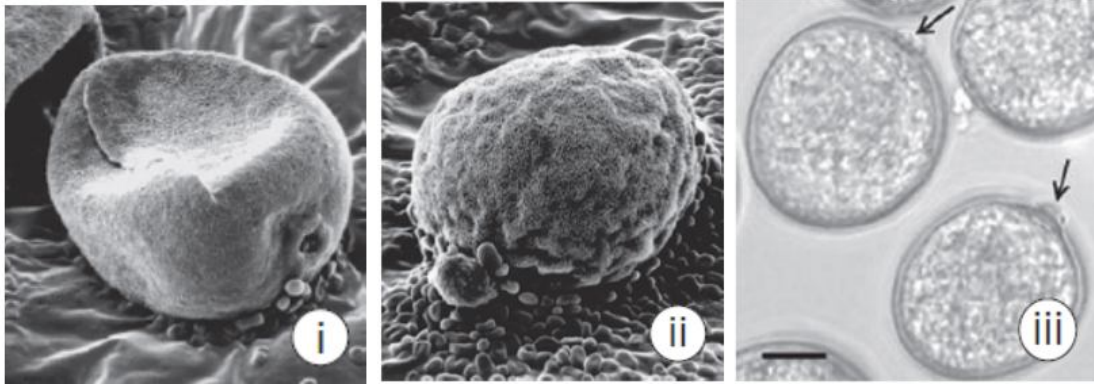
Tablo 2. Türkiye’de ev tozu akarları ile ilgili yapılan çalışma örnekleri (26)

Araştırmacılar	Araştırma bölgesi, tarih	Araştırma konusu	Oran (%)
Kalpakoğlu ve ark (27)	Türkiye geneli, 2004 Akdeniz bölgesi Karadeniz bölgesi	Ev tozu akarı Ev tozu akarı	8,6 48,4 6,0
Ertabaklar ve ark (28)	Aydın, 2002-2004	Ev tozu akarı	2,72
Öztürk ve ark (29)	Mersin, 1999-2000	IgE düzeylerine göre akarlar IgE düzeylerine göre ev tozu akarları	4,7 11,5
Ayçan ÖM (30)	Malatya, 2007	Ev tozu akarı	3,1
Güleğen ve ark (31)	Bursa, 2005	Ev tozu akarı	4,38
Doğan ve ark (32)	Eskişehir, 2005	Ev tozu akarı	6,67
Aldemir ve ark (33)	Konya, 2004	Ev tozu örneklerinde akar örneklerde ev tozu akarı Halıdan alınan Yatak odası örneklerinde ev tozu akarı	7,66 6,66 6,44
Çiçek ve ark (34)	Elazığ, 2005-2006	Alerjik hastalık tanısı almış ve deri testi uygulanmış bireylerde saptanan ev tozu akarı	8,1
Gülbahar ve ark (35)	İzmir, 2004	Alerjik kişilerdeki deri testi ile akar alerjen duyarlılığı	4,0
Atambay ve ark. (36)	Malatya, 2000-2001	Alerjik hastalık tanısı almış ve deri testi uygulanmış bireylerin ev ortamında ev tozu akarı Alerji deri testi (+) olanlarda ev tozu akarı Alerji deri testi (-) olanlarda ev tozu akarı	6,3 0,0 42,1
Çakır ve ark (37)	Trakya, 2007	Alerjik semptomlarla başvuranlarda alerji deri testi ile ev tozu duyarlılığı	9,8
Atahan ve ark (38)	CTF, 2002	Alerjik grupta prick testi sonuçlarında akar alerjisi	6,2
Çiftçi ve ark (39)	Afyon, 2005	Spesifik IgE (+) bulunanlarda ev tozu duyarlılığı	1,5
Akdemir ve ark (40)	Kütahya, 2009	Ev tozu örneklerinde akar Spesifik IgE (+) çocukların evlerindeki örneklerde ev tozu akarı Spesifik IgE (+) olmayan çocukların evlerindeki örneklerde ev tozu akarı	9,3 31,7 7,5

İç ortamda başlıca akar kaynakları; nevresim, çarşaf, yastık kılıfları, battaniye ve halı gibi yünlü ürünler, tüylü oyuncaklar, kumaş kaplı mobilyaların girintili bölgeleri ve perdelerdir. Akarlar en fazla yaz sonu ve sonbahar aylarında görülürler. Ancak esas alergen, dışkıları olduğu için oluşturdukları alerji yıl boyu sürer. Akar alergenleri havada asılı olmayıp sıklıkla yerdeki toza çökmüş durumda beklerler. Bu nedenle, kişinin maruz kaldığı inhalan akar miktarını hava örneklerinde ölçmeye yönelik girişimlerde sonuçlar güvenilir ve tekrarlanabilir değildir. Yerleşik tozdaki gram toz başına veya birim alan başına düşen alergen miktarının tanımlanması maruziyeti daha doğru yansıtmaktadır (41).

1.1.3.2. Polenler

Solunum yolu alergenleri arasında polenler önemli bir yer tutar. Polenler ilk ayırt edilen alergenlerdir. Çimen (grass), ağaç ve yabani ot (weed) polenleri başlıca sorumlu alergenlerdir. Polen, tohumlu bitkinin erkek üreme organının bir parçasıdır. Boyutları bitkiye göre değişmekle birlikte 2μ ile 200μ arasındadır. Şekil 3'te çavdar poleninin elektron ve ışık mikroskobu ile görüntüsü verilmiştir (21). Polenler taşıma şekillerine göre amnemophilous ve entomophilous polenler olarak ikiye ayrılır. Amnemophilous polenler rüzgarla taşınırlar. Entomophilous polenler ise renkli ve çiçekli bitkilerin polenleri olup böcekler ile taşınırlar (2).



Şekil 3. Çavdar poleninin elektron ve ışık mikroskobu ile görünümü (i-iii) (21)

Polenlerin alerjik yanıt oluşturması için gereken polen miktarı her polen için farklıdır. Havada alerjik yanıt oluşturabilecek ortalama polen miktarının yaklaşık 20 polen taneciği/ m^3 olduğu tespit edilmiştir (21).

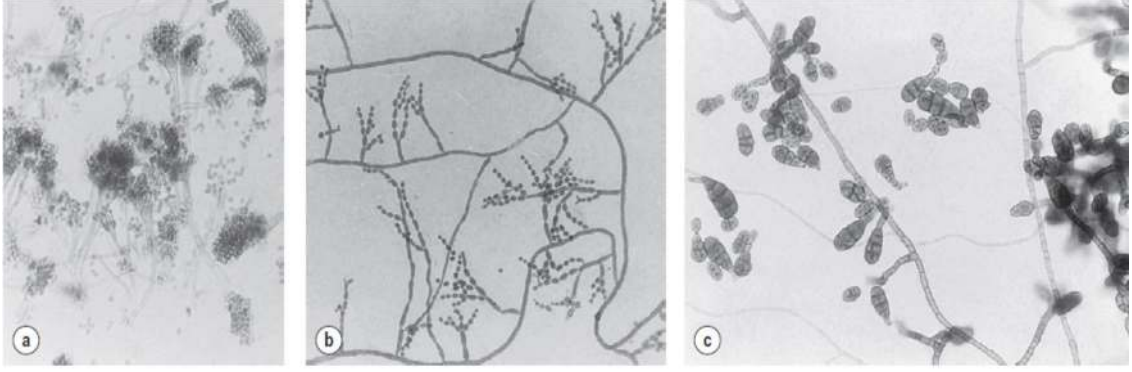
Bitkiler, polenlerini mevsimlere bağılı olarak havaya salarlar. Polen mevsimleri denen bu durum bölgeden bölgeye büyük farklılıklar gösterir. Polen mevsimlerinde, havadaki polen artışı ile astım semptomları arasında doğru orantı olduğu gösterilmiştir (28).

Atmosferdeki polen sayısı, hava durumu ve günün saatine göre değişim gösterir. Nemli ve yağmurlu havalarda polenler zemine çökeceğinden, atmosferdeki polen miktarı azalır. Kuru ve güneşli havalarda ise polen düzeyi artar. Gün içinde sabah 10 ile öğleden sonra 16 arası polen sayısı artış gösterir (2).

1.1.3.3. Mantarlar

Mantarlar, tüm dünyada yaygın olarak bulunan saprofit canlılardır. Havada asılı kalabilen spor üretirler. Gün boyunca atmosferde yoğunken akşama doğru zemine inerler. Gelişimleri çok düşük ısı ve karlı havalarda engellendiği için bu bölgeler dışında hemen her yerde ve her ısıda bulunabilirler. Üremeleri için yüksek oranda neme gereksinim duyarlar ve ortamdaki nem oranının %50'nin üzerine çıkması üremelerini kolaylaştırır (22). Mantar sporlarının boyutu 1-100µm arasında değişmekle beraber klinik olarak anlamlı olanlar 7-12 µm'dir (29).

Mantarların orijinlerine göre ayırt edilebilen üç tipi *Cladosporium*, *Alternaria* ve *Stemphylium*'dur (Şekil 4). *Cladosporium* atmosferde en fazla sporu bulunan mantar türüdür. *Alternaria*, solunum sistemi alerjenlerinin en önemlisidir. Dış ortamdaki mantar sporları yıl boyu atmosferde bulunmakla birlikte, aynen polenler gibi bazı dönemlerde miktar olarak artış gösterirler. Bu artışlar bölgeler arasında farklılık gösterir (2). Başlıca ev içindeki mantar kaynakları banyolar, lavabo ve musluk altları, çöp kovaları, klimalar, halı altları, duvar kâğıtları ve havalandırma borularıdır. Dış ortamlarda ise tahıl depoları, gübre yığınları, ağaç gövde ve yapraklarıdır (2).



Şekil 4. En sık görülen mantarlar a) *Aspergillus* b) *Cladosporium* c) *Alternaria* (21)

Mantar alerjisi olan hastaların semptomları özellikle yaz sonu sonbahar başı pik yapar. Ancak ilkbahardan sonbahar sonuna kadar sürebilir (2). Sadece inhalan alerjenler olarak değil besin alerjenleri olarak da karşımıza çıkarlar. Besin alerjilerinden *Penicillium*, *Aspergillus* ve *Fusarium*, daha az sıklıkta da *Mucor* sorumludur. Ayrıca bazı yiyeceklerin üretiminde kullanılan mantarlar ve mayalar alerjenik etki yapabilirler (2).

Candida albicans, *Saccaromyces cerevisia* ve *Pityrosorum* en alerjenik mantarlardır. Mantarlara karşı IgE aracılı duyarlılık olduğu gösterilmiştir (42). Ülkemizde Uygur ve ark. (43) yaptığı çalışmada alerjik rinit ön tanısı alan 312 hastanın % 1.4'ünde mantar karışımına karşı duyarlılık saptanmıştır.

1.1.3.4. Hayvansal Alerjenler

Kedi ve köpekler başta olmak üzere birçok hayvanın sekresyonu ve tüyü ciddi hipersensitiviteye neden olacak kadar fazla alerjen içermektedir. Kedinin majör alerjeni olan Fel d 1 kedinin başlıca derisindeki sebase bezlerde, az oranda da idrarında ve tükürüğünde bulunur. Köpek alerjenleri ise başlıca köpeğin tüyünde ve tükürüğünde bulunur. Köpeklerde majör alerjen Can f 1'dir. Minör alerjenlerin en sık görüleni ise kedi ve köpek albüminidir (44).

Hayvan dışkılarına ve sekresyonlarına karşı gelişen alerji, en az iki yıllık bir geçmişi gerektirir. Hayvanın uzaklaştırılmasından sonra da en az altı ay sürer. Kedi ve/veya köpek duyarlılığı, evcil hayvan besleyenlerde beslemeyenlere göre daha yüksek oranda bulunmuştur (44). Ancak evcil hayvan duyarlılığı olan olguların %23.8'inin hiçbir zaman evinde kedi beslememiş olması duyarlılığın gelişmesinin sadece evde kedi bulunması ile ilişkilendirilmemesini vurgulamaktadır (45).

1.1.3.5. Bakteriler

Bakteriyel alerji; bakterilerin kendisine, nükleoproteinlerine, polisakkaritlerine ve bakteri ürünlerine karşı antibakteriyel ve antitoksik antikor ile meydana gelmektedir. Bunlar vücuttaki herhangi bir kronik seyirli enfeksiyon odağından kan dolaşımına salınırlar (2).

1.1.3.6. Besin ve Besin Katkı Maddeleri

İmmünolojik bir cevap yolu ile besinlere karşı oluşan reaksiyonlara “besin-aşırı duyarlık reaksiyonu” veya “besin alerjisi” denmektedir. İlaçların istenmeyen etkileri besin alerjisi değildir. “Besin intoleransı” ise, besin maddesinin farmakolojik, toksik veya metabolik etkilerinden kaynaklanan nonimmünolojik reaksiyonlara verilen isimdir. Erişkinlerde genel besin alerjisinin en sık nedenleri yer fıstığı, fındık, kabuklu deniz ürünleri, balık ve yumurtadır. Besin alerjenleri genelde proteinler veya glikoproteinlerdir. Besinlerle oluşan erken alerjik reaksiyon, besin maddesine spesifik olarak geliştirilen IgE’nin, doku mast hücreleri ve bazofillerin yüzeyinde yer alan yüksek affiniteli IgE reseptörlerine bağlanması ile ortaya çıkar (46).

1.1.3.7. Hava Kirliliği

Hava kirliliği irritasyona yol açarak, nazal direnci değiştirerek ve inflamasyonu artırarak alerjik riniti etkiler. Hava kirliliğine neden olan maddeler alerjenlerin havada taşınmasının kolaylaştırır, alerjenlerin antijenitesini artırır ve nazal mukozadan direkt sitokin salınımını indükler. Böylece alerjik rinitli hastalarda, hava kirliliği semptomların artmasına neden olmaktadır (47).

1.1.4. Patoloji ve Patofizyoloji

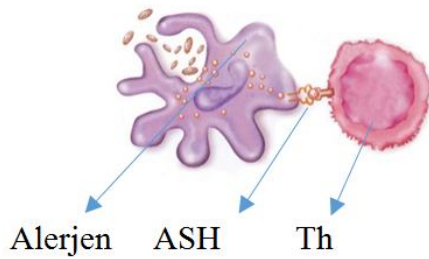
İmmün sistem karşılaştığı antijenlere karşı immünite veya hipersensitivite şeklinde iki farklı yanıt oluşturur. Eğer immünite geliştirmişse antijenle tekrar karşılaşıldığında hiçbir semptom oluşmadan antijen elimine edilir. Hipersensitivite söz konusu olduğunda ise aşırı bir hücre cevabı ortaya çıkar. Alerjik rinitler tip I aşırı duyarlılık reaksiyonu sonucunda oluşur ve salınan mediatörlerin etkisi ile vazodilatasyon, vasküler permeabilite artışı, mukus artışı ve birçok inflamatuvar olay meydana gelir.

Bu olayların oluşmasındaki basamaklar şunlardır:

1. Antijen sunumu
2. T hücre farklılaşması
3. Ig E sentezi
4. Mast hücre degranülasyonu (2).

1.1.4.1. Antijen Sunumu ve Sensitizasyon

Alerjik rinitte sensitizasyon alerjenin nazal mukozada bulunan ve antijen sunucu hücre (ASH) olarak adlandırılan dendritik hücreler, mononükleer fagositler, B lenfositler ve vasküler endotel hücreleri ile karşılaşması ile başlar. Solunum mukozası değişen boyutlarda, pikogramdan nanogram boyutuna kadar düşük yoğunluktaki polenler, toz akar ve hamam böceği dışkıları, kedi köpek tüyleri gibi alerjen kaynaklarına maruz kaldığında; alerjen ASH'ler tarafından alınır. Alerjenler bu antijen sunucu hücrelerin fagolizozomlarında 4-7 aminoasit uzunluğundaki antijenik peptitlere parçalanır. ASH içinde endositoz olduktan sonra peptitler majör doku uyuşması kompleksi (MHC II) moleküllerine bağlanarak hücre yüzeyine taşınırlar ve ASH tarafından farklılaşmamış T hücrelerine (ThO) antijen sunulur (Şekil 5) (48).

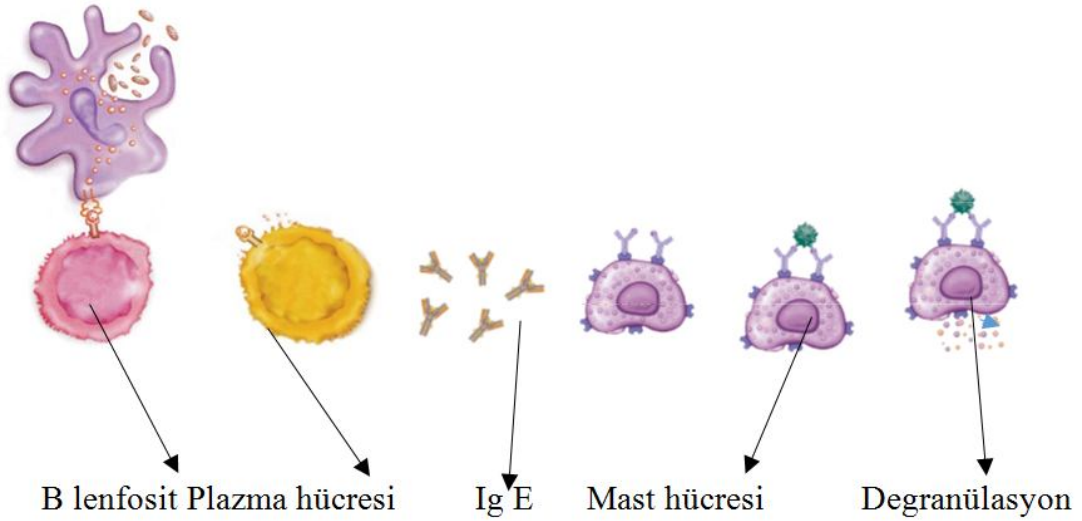


Şekil 5. Antijen sunumu

CD4 (T helper) aktive olarak, MHC II, CD28-B7 arasındaki etkileşim sonucunda Th1 veya Th2 hücrelerine farklılaşır. Bu farklılaşmada birçok mekanizma tanımlanmış olup regülatör T hücre (Tregs) olarak adlandırılan CD25+ T hücreler hem Th1 hem de Th2 hücre farklılaşmasını inhibe eder. Th2 ve Tregs dengesinde bozulma ile alerjik yatkınlık oluşur. Th2 hücre farklılaşması sonrası Th2 hücresi alerjinin ana sitokinleri olan IL-4, IL-5 ve IL-13 salgılar. IL-4 proatopik ortamı oluşturarak pozitif feedback etkisi oluştur ve Th2 farklılaşmasını artırır (49).

1.1.4.2. Ig E Sentezi

B hücresinden Ig E salınımının başlaması için iki uyarı gereklidir (Şekil 6). Birincisi Th2 hücrelerinden salgılanan IL-4 ve IL-13 tarafından B lenfosit uyarılması ile B hücresinde epsilon ağır zincir sentezi başlar. İkincisi ise T hücre yüzeyindeki CD3 ve T hücre reseptöründen oluşan kompleksin MHC II ile bağlanmasından sonra T hücre yüzeyinde süratle CD 40 ligandı ortaya çıkar. Bu ligand, B hücre yüzeyinde daha önceden mevcut bulunan CD 40 ile birleşir. Bu birleşme CD 28 (T hücre) ve B7 (B hücre) arasındaki bağlantı ile daha güçlü bir hale gelir. CD 28 ile B7 arasındaki bu bağlantı Th2 hücresinden IL-4 salınımını da artırır (49).



Şekil 6. Alerjenle tekrar karşılaşma sonrası Ig E sentezi

Alerjenle yapılan provokasyondan sonra erken ve geç faz reaksiyonu görülür (49). Alerjik rinitte görülen ani aşırı duyarlılık reaksiyon olayları şekil 7’de gösterilmiştir (50).

1.1.4.3. Erken Faz Yanıtı

Erken faz reaksiyonu, alerjene maruziyetten sonra dakikalar içinde başlar ve 15 dakika içerisinde maksimum düzeye ulaşır. Semptomlar ilk olarak burunda karıncalanma ve kaşıntıdır. Bunu hapşırık ve burun akıntısı takip eder. Son olarak da burun tıkanıklığı oluşur (51).

Erken faz reaksiyonunda başrolü mast hücresi oynar. Mast hücrelerinin degranülasyonu; histamin, lökotrienler (sisteinil LT, LT-C4, LT-D4, LT-E4),

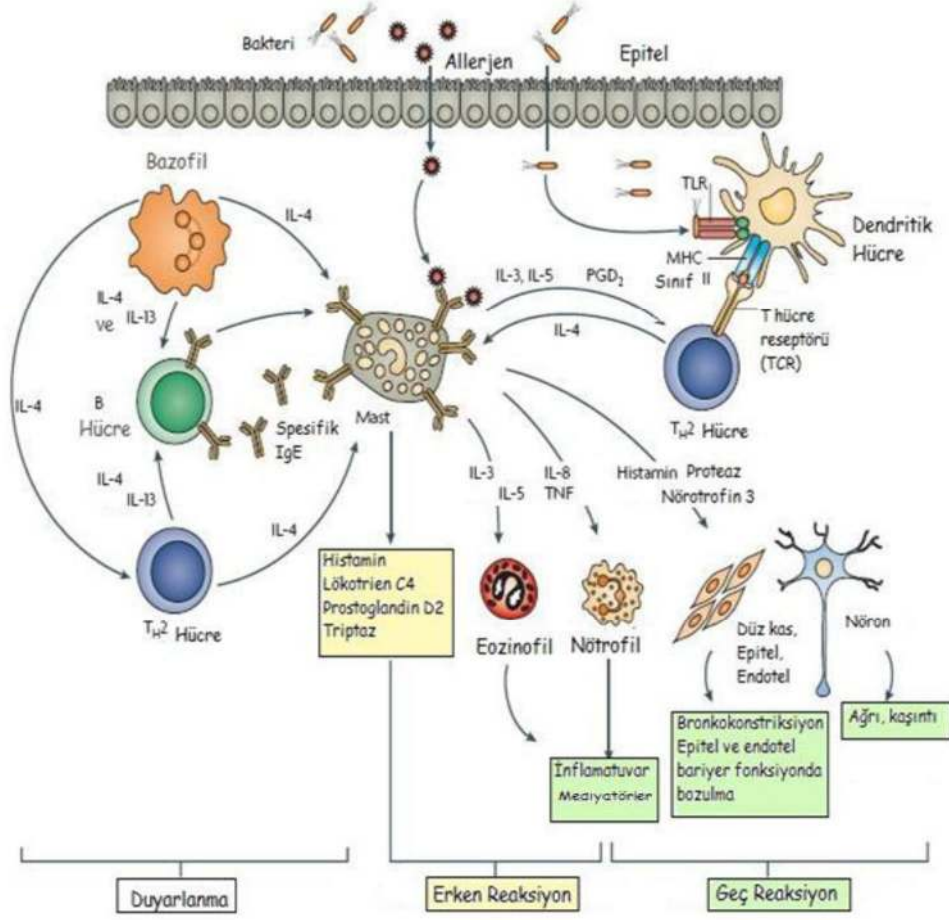
prostaglandinler (PG-D2, PG-I2, PG-E2, PG-F2 α), kininler ve sitokinlerin salınımı ile ortaya çıkar. İki çeşit mast hücresi vardır. Birincisi bağ dokusu mast hücresidir. Bu hücre kimaz ve triptaz varlığı ile belirlidir. Nazal lamina propriada bulunur ve IL- 4 içeren mast hücrelerinin %85'ini oluşturur. İkincisi ise epitelyal veya mukozal mast hücresidir. Bu hücre kimaz içermez, sadece triptaz üretir ve mukozada IL-4 pozitif olan mast hücrelerinin %15'ini oluşturur (51).

1.1.4.4. Geç Faz Yanıtı

Geç faz reaksiyonu, erken faz reaksiyonundan yaklaşık 4 saat sonra başlar ve 6-12 saatte maksimum düzeye ulaşır. Bu fazda klinik olarak nazal mukozaya kalınlığı ve hava akımı rezistansı artar. Burun tıkanıklığı daha ön plandadır ve diğer nazal bulgulara minimal değişiklik görülür. Geç fazda eozinofiller, bazofiller, nötrofiller ve mononükleer hücreler sorumludur (52).

İnterlökin, lökotrien ve platelet aktive edici faktör (PAF) gibi mediatörler, inflamatuvar hücrelerin damar içinden interstisiyel alana çıkışını ve mukozaya infiltrasyonunu sağlar. Mukus hipersekresyonu, ödem, nazal konjesyon ve hava yolu hiperaktivitesi gibi inflamatuvar reaksiyonlar ortaya çıkar. Geç fazda başrolü eozinofiller oynar. Th2 hücrelerinden salgılanan IL-4 ve IL-13 eozinofillerin başlıca uyarandır. Eozinofiller, sitokinlerin ve mediatörlerin yanında majör temel protein (MBP) ve eozinofil katyonik protein (EKP), eozinofil peroksidaz (EPO), eozinofil kökenli nörotoksin gibi polipeptidleri de açığa çıkarır. Bu polipeptidler epitelyal hasara ve hücre ölümüne neden olurlar (52).

Alerjik rinitte submukozal salgı yapılarında da artış vardır. Normal kişilerde, glandüler yapı lamina proprianın % 15 iken, alerjik riniti olan kişilerde bu oran %25'e yükselmektedir(53). Bu da alerjide hava yolu hipersekresyonunun varlığını teyit etmektedir. Alerjik rinitli kişilerde nazal nitrik oksit (NO) seviyesi artmaktadır. NO vazodilatasyon, glandüler hipersekresyon artışına neden olur (54).



Şekil 7. Ani aşırı duyarlılık reaksiyon olayları sıralaması (54)

1.1.5. Alerjik Rinit Sınıflaması

Alerjik rinit, klasik bilgilerimize göre mevsimsel, perennial, mesleki ve besinlere bağlı olarak dört grupta incelenmektedir. Bu sınıflandırma alerjene temas etme süresi esas alınarak yapılmıştır. Bu sınıflandırma altta yatan patolojiyi, inflamasyonu yansıtmamakta; hastanın, hastalıktan ne kadar etkilendiği konusuna ve alerjik rinitin'in hastanın yaşam kalitesini nasıl etkilediği üzerine vurgu yapmamaktadır. Bu nedenle alerjik rinit için yeni bir sınıflandırma gereksinimi doğmuştur. Bu sınıflama Dünya Sağlık Örgütü ile işbirliği içinde yürütülen Alerjik Rinit ve Astım Üzerine Etkisi (ARIA) adı altında 2008 yılında yayımlanan derlemede kabul edilmiş ve alerjik riniti ciddiyetine göre hafif, orta-ağır ve alerjik rinitin süresine göre intermittan, persistan olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 3) (2).

Tablo 3. Alerjik rinitin, semptomlarının sürekliliği ve şiddetine göre sınıflandırılması
(2)

İntermittan Semptomlar	Persistan Semptomlar
• haftada 4 günden az • veya 4 haftadan az	• haftada 4 günden fazla • veya 4 haftadan fazla
Hafif Semptomlar	Orta-Ağır Semptomlar
Uyku normal	•Uyku anormal
Günlük aktiviteler, spor, eğlence normal	•Günlük aktiviteler, spor, eğlence bozuk
Okul veya iş normal	•Okul veya işte problem var
Rahatsız edici semptom yok	•Rahatsız edici semptom var

1.1.6. Tanı Yöntemleri

1.1.6.1. Anamnez

Alerjik rinit tanısının temelini detaylı bir klinik öykü, fizik muayene, laboratuvar testleri ve semptomların ortaya çıkışı ile alerjen teması arasındaki ilişkiyi gösteren testler oluşturur. Alerjene maruziyet sonrası gelişen ataklar halinde hapşırmalar ile beraber olan burun tıkanıklığı, burun akıntısı, gözlerde sulanma, kaşıntı ve kızarıklık, genizde ve damakta kaşıntı hissi alerjik rinitte belli başlı majör semptomlardır. Hastalar alerjik rinite eşlik eden yorgunluk, sinirlilik, horlama ve uyku bozuklukları gibi sistemik semptomlar açısından da sorgulanmalıdır. Anamnez alırken şu prensiplere dikkat edilmelidir. Semptomların zamanla ilişkisi (belli bir mevsimde ya da yıl boyu), semptomların evde ya da dışarıda mı ortaya çıktığı, ev tozları, hayvanlarla temas, fiziksel değişiklikler (soğuk, sıcak, nem, hava kirliliği), sigara, egzersiz, yiyeceklerle olan ilişkisi sorgulanmalıdır. Ailede atopi öyküsü sorgulanır ve alerjik hastalığa benzer semptomlar verebilen gebelik, hipertiroidizm, adenoid hipertrofi, sinüzit gibi durumlar ayırt edilmelidir (2, 55).

1.1.6.2. Fizik Muayene

Hastaların tamamına alerjik rinit ayırıcı tanısındaki hastalıkları dışlamak ve ek patolojileri tespit etmek amacı ile kulak, burun ve boğaz muayenesi yapılmalıdır (55).

1.1.6.2.1. Göz Belirti ve Bulguları

- 1- Uzun, ipek gibi kirpikler
- 2- Dennie – Morgan çizgileri: Alt göz kapağında venöz staza bağlı olarak oluşan horizontal çizgiler
- 3- Konjonktivit, gözlerde yanma, kaşınma, sulanma
- 4- Alerjik şiner: Alt göz kapağının altındaki derinin renginin koyulaşmasıdır. Alt göz kapağında görülen bu koyulaşmanın nedeni kronik venöz staza sekonder epidermiste hemosiderin toplanmasıdır (56).

1.1.6.2.2. Burun Belirti ve Bulguları

- 1- Kaşıntı
- 2- Alerjik selam: Genellikle çocuk hastalarda görülür. Alerjik rinit hastası, el ayası ile burun ucunu yukarı kaldırarak, hem burun kaşıntısını gidermeye çalışır, hem de bu hareket sayesinde nazal valv açısını genişleterek burun solunumunun rahatlamasını sağlar. Burun supratipinde çizginin oluşması için bu hareketin en az 2 yıldır yapılıyor olması gerekir.
- 3- Burun solunumunda güçlük
- 4- Burun ucunda maserasyon, nazal kavitede seröz sekresyon
- 5- Refleks olarak, yüz ve burun buruşturmak (57).

1.2.6.2.3. Ağız Belirti ve Bulguları

- 1- Ağız solunumu ve kronik ağız açıklığı
- 2- Dental ark ve damakta gelişim hataları sonucu maloklüzyon
- 3- Damak ve genizde kaşıntı
- 4- Ağız açıklığına bağlı olarak tükürük asiditesinin artmasına bağlı diş çürümeleri (57).

1.1.6.3. Laboratuvar

1.1.6.3.1. İnvitro Testler

1.1.6.3.1.1. Nazal Smear

Nazal yayma, inferior konka bölgesinden alınan burun akıntısının lam üzerine yayılarak havada kurutulduktan sonra Giemsa ile boyanıp incelenmesi işlemidir.

Alerjik rinit için önemli olan eozinofillerdir ve her bir alanda ondan fazla eozinofil görülmesi respiratuar alerjiyi destekler. Pozitif prediktif değeri %80'dir. Alerjik rinit haricinde nazal semptomu olmayan astım hastaları, nazal polipli kronik rinosinüzit ve Non allergic rhinitis with eosinophilia sendrom (NARES) hastalarında da pozitif olabilir. Sensitivitesi düşük fakat spesifitesi yüksek bir testtir. Eozinofili görülmemesi alerjik riniti ekarte ettirmez. Alerjik rinit tanısında rutin olarak uygulanmaz ancak kronik rinitli hastalarda ayırıcı tanıda kullanılabilir (58).

1.1.6.3.1.2. Kanda Eozinofili ve Total Ig E Ölçülmesi

Alerji patofizyolojisinin temel elemanları olan IgE ve eozinofil ölçümlerinin alerjik rinit tanısında kullanımı başka hastalıklarda da artış gösterebildiklerinden sınırlı değere sahiptir. IgE plasentayı geçemez. Bu nedenle yeni doğanlarda seviyesi çok düşüktür ve ikinci dekadın ortasına kadar artış gösterir. Kan total IgE değerlerinin bu yaş grubunda yaşa bağlı değerlendirilmesi daha doğrudur. Alerjik rinitli hastaların % 35-50'sinde serum IgE değeri normal düzeylerde iken atopik olmayan normal grupta % 20 oranında serum IgE düzeyinde artış saptanmıştır (59).

1.1.6.3.1.3. Alerjen Spesifik IgE

Serum içindeki alerjen spesifik IgE'nin tespitinde en sık kullanılan yöntem Radyoaktif alerjen emilim testi (RAST)'dir. Bu testte kullanılan alerjen ekstraktları bir protein antijeni karışımıdır. Bu karışımlar içinde 20 ile 50 arasında antijen bulunur. Pozitif sonuç için eşik değer 0,35 KU/l'dir. Semptomların şiddeti ile serum spesifik IgE arasında ilişki yoktur. Antijen spesifik IgE'nin tespitinde kullanılan metodların duyarlılığı, kullanılan ekstraktlara bağlı olarak değişkendir. İnhalan alerjiler için RAST sisteminin duyarlılığı %60-80, spesifitesi %90'dan fazladır (55).

Serum spesifik IgE ölçümü deri prick testine göre daha pahalı bir yöntemdir. Ancak bebekler ve küçük çocuklar, Prick testinin yapılmasının mümkün olmadığı cilt değişiklikleri bulunan hastalar ve azalmış cilt reaktivitesi olan hastalarda uygulanabilmesi nedeni ile avantajlı bir yöntemdir (60).

1.1.6.3.2. İn vivo Testler

Alerjinin IgE aracılı aşırı duyarlılık reaksiyonu olduğunun anlaşılmasından sonra alerjen ile uyarıldığında sensitizasyonun varlığı veya yokluğunun

gösterilebilmesi için birçok çalışma yapılmıştır. İlk olarak 1865 yılında tanımlanan deri testleri *invivo* testlerin temelini oluşturur. Alerjeni cildin hemen altına yerleştirerek oluşacak kabarıklık ve eritem reaksiyonunu gözlemeye dayanır. Bu teknik spesifik antijene karşı IgE antikor varlığında etkilidir (61).

1.1.6.3.2.1. Cilt Testleri

Cilt testleri spesifik bir alerjene karşı sensitivitenin gösterilmesinde yararlı bilgi veren testlerdir. İntradermal veya epikutanöz olarak uygulanabilir. Atopik bir kişinin cildinde var olan alerjen spesifik IgE, değişik test yöntemleri kullanılarak, kişinin alerjik olduğu alerjenle temasa getirildiğinde, derideki temas noktasında, ortada bir kabarıklık ve çevresinde bir kızarıklık oluşur. Oluşan bu reaksiyonun özgüllüğü ve duyarlılığı uygulanan alerjenin konsantrasyonuna ve kullanılan cilt testi metoduna bağlıdır. Uygulanacak alerjen sayısı ve seçimi hasta hikayesine göre belirlenir (62).

a. Scratch test: Bu yöntemde cildin yüzeysel tabakası sivri uçlu bir aletle çizilir. Daha sonra bu çizik üzerine antijen solüsyonu damlatılır. Ağrılı ve travmatik bir yöntemdir. Test yapıldıktan sonra cilt üzerinde çok sayıda çizgisel iz bırakabilir (63). Dünya Sağlık Örgütü ile işbirliği içinde yürütülen Alerjik Rinit ve Astım Üzerine Etkisi (ARIA) adı altında 2008 yılında yayımlanan derlemede; scratch testin zayıf tekrarlanabilirlik ve muhtemel sistemik reaksiyonlar nedeniyle artık kullanılmaması gerektiği bildirilmiştir (2).

b. Prick test: Test önkol volar yüzeyine yapılır. Her bir alerjen ekstraktı arasındaki uzaklık 2 cm olacak şekilde kol üzerine damlatılır. Daha sonra lancet ile derinin üzerine kanatmadan batırılarak, alerjenin deriye sızması sağlanır. Alerjenlerin cilt üzerinde yayılmamasına ve karışmamasına dikkat edilir. Aynı anda birden çok alerjenin uygulanmasına olanak sağlayan aplikatörler ile test daha hızlı ve güvenilir hale getirilmiştir. Özellikle küçük çocuklarda daha az ağrılı olması nedeni ile aplikatör kullanımı önerilmektedir (64).

Alerjik rinitte prick testinin sensitivitesi %85-87, spesifitesi ise %79-86'dır. Semptomlar ile provokatif değişiklikler arasında yüksek derecede korelasyon olduğu gösterilmiştir (64). Test uygulandıktan yaklaşık 15-20 dakika sonra cilt üzerinde oluşan kabarıklık ve kızarıklığın çapı ölçülür ve kaydedilir. Sonuçlar pozitif (histamin) ve negatif (salin ya da gliserin) kontrollerle karşılaştırılarak 0 dan 4+ e kadar

değerlendirilir (Tablo 4). Toplumun %2-5'inde görülen dermografizm yanlış pozitif test sonucunun en sık nedenidir. Yaş ilerledikçe, yeni alerjenlerle temas halinde, ikamet yeri değiştirildiğinde veya şikâyetlerde ciddi artış olduğunda test tekrarlanabilir (65, 66).

Tablo 4. Multitest sonucunun derecelendirilmesi (62)

Evre	Ödem	Eritem
0	<3 mm	0-5 mm
1 +	3-5 mm	0-10 mm
2+	5-10 mm	5-10 mm
3+	10-15 mm	10-20 mm
4+	>15 mm veya psödopodlar	>20mm

Scratch ve prick testlerinin yüksek duyarlılıkları, kısa sürede sonuç vermeleri, maliyetlerinin düşük olması, kolay uygulanabilirliği ve aynı anda birden çok alerjenin değerlendirilebilmesi başlıca avantajlarıdır. Bu testler bazı hastalar için rahatsız edici olabilir. Scratch ve prick test uygulaması sırasında sistemik reaksiyon gelişme riski vardır (65). Cilt testi yapılmadan önce kullanılan bazı ilaçlar test sonuçlarını olumsuz etkileyebilir. Cilt testlerini olumsuz etkileyen ilaçlar ve son kullanıldığı zaman ile cilt testi arasında olması gereken en az süreler Tablo 5'de verilmiştir (2).

c. İntradermal testler: Antijen ekstraktları küçük miktarlarda deri içine enjekte edilir. Arteriyel ve venüllerle dolaşıma katılma ihtimali nedeni ile ekstraktlar Prick testine göre 100-1000 kat daha az konsantrasyonla hazırlanır. İntradermal testlerde yanlış pozitiflik prick testine göre daha fazladır. Test sonuçları 15-20 dakika içinde, endürasyonun çapına göre değerlendirilir. Duyarlılığı daha yüksektir. Fakat daha fazla zaman alır, ağrı verir ve anafilaksi riski fazladır. Çocuklarda uygulanması zordur (67).

Tablo 5. Cilt testlerini olumsuz etkileyen ilaçlar (2)

Cilt Testlerini Olumsuz Etkileyen İlaçlar	Kullanılmaması Gereken En Az Süre
H1 antihistaminikler	
Setirizin	3-10 gün
Klorfeniramin	1-3 gün
Desloratadin	3-10 gün
Ebastin	3-10 gün
Hydroksizin	1-10 gün
Levosetirizin	3-10 gün
Loratadin	3-10 gün
Mequitazin	3-10 gün
Mizolastin	3-10 gün
Prometazin	1-3 gün
Ketotifen	>5 gün
H2 antihistaminikler	
Simetidin/ranitidin	24 saat
Antidepresanlar	>10 gün
Glukokortikosteroidler	
Sistemik, kısa süre	Test üzerine etkisiz
Sistemik, uzun süre	Test üzerine etkisi mümkün
İnhale	Test üzerine etkisiz
Beta-2-adrenostimülanlar	12-18 saat
Teofilin	24 saat (oral), 48 saat (depo)

1.1.6.3.2.2. Nazal Provokasyon Testi

Nazal provokasyon testi (NPT), nazal mukozal fonksiyonu ve immün yanıtını gösteren bir yöntem olup alerjenler, lizin-aspirin ve nonspesifik uyarılar (metakolin, kapsaisin, soğuk hava gibi) ile yapılabilir. Nazal alerjen provokasyonu sonrası dakikalar içinde hapşırık, nazal kaşıntı, akıntı ve tıkanıklığı içeren erken yanıtı ilaveten 6–12 saat içerisinde geç faz yanıtı da gelişebilmektedir. NPT'nin doğal alerjen maruziyetinden farkı, kullanılan solüsyonların alerjen konsantrasyonunun, doğal inhalasyon havasından çok daha fazla olmasıdır. Klinik ve bilimsel araştırmalarda kullanılır. Bazı hastalıklar ve ilaçlar bu testlerin güvenilirliğini azaltır ve yanlış sonuçlara neden olabilir (68).

Nazal semptomların değerlendirilmesi için üç yöntem vardır. Görsel analog skalada 10 cm'lik bir çizelge üzerinde semptomlar değerlendirilir. Diğer yöntemler; test esnasında nazal açıklık ölçümler nazal sekresyon ve dokunun sitolojik incelenmesidir (68).

Görsel Analog Skala: Hafif:1-3 cm, Orta:4-7 cm, Ağır:8-10 cm

1.1.7. Alerjik Rinitte Ayırıcı Tanı

Rinitlerde semptomlar burun akıntısı, burunda kaşıntı, burun tıkanıklığı, hapşırık ve koku alma duyusunda azalmadır. Alerjik rinitin benzer semptomlara yol açabilecek olan non-alerjik durumlardan ayırıcı tanısının yapılması gerekir. Semptomların başlama yaşı, tek taraflı veya çift taraflı oluşu, akıntının kıvamı ayırıcı tanı hakkında fikir verir. Hastalara mutlaka nazal endoskopik muayene yapılmalıdır. Alerjik rinitin ayırıcı tanısı Tablo 6'da gösterilmiştir (56).

Tablo 6. Alerjik Rinitte Ayırıcı Tanı (56)

Nazal Polip İle Birlikte veya Nazal Polipsiz Rinosinüzit	
Mekanik faktörler	Septum deviasyonu Konka hipertrofisi Adenoid hipertrofisi Osteomeatal komplekste anatomik değişiklikler Yabancı cisimler Koanal atrezi
Tümörler	Benign Malign
Granülomlar	Wegener granülomatozu Sarkoidoz Malign destrüktif granülom
Enfeksiyöz	Bakteriyel Viral Fungal
İlaçlara bağlı rinitler	Oral kontraseptifler, rezerpin
Siliyer defektler	
Serebrospinal rinore	

Konka bülloza ve septum deviasyonu toplumda en sık görülen ve burun tıkanıklığı yapan mekanik faktörlerdir. Bu hastalarda diğer semptomlar geri planda olup ana şikayet burun tıkanıklığıdır. Çocuklarda ise adenoid hipertrofisi daha sık görülür. Küçük çocuklarda tek taraflı kötü kokulu burun akıntısı burunda yabancı

cismi, doğuştan itibaren billateral olan akıntı ise siliyer diskinezi tanısını düşündürmelidir. İleri yaş hastalarda kanlı burun akıntısı ve tek taraflı burun tıkanıklığı nazal tümörlerde görülebilir (69).

1.1.8. Tedavi

Alerjik rinit tedavi basamakları hasta eğitimi, alerjiden kaçınma, farmakoterapi ve alerjen spesifik immunoterapiden oluşmaktadır. Son zamanlarda alternatif tıp adı altında akupunktur, yoga ve bitkisel tedaviler alerjik rinit tedavisinde yeniden gündeme gelmiştir. Hasta uyumu, semptomların şiddeti ve tedavi öncesi hastanın genel durumu tedavi başarısını etkilemektedir. Bu nedenle hastalar; hastalığın doğal seyri, progresyonu ve tedavinin süresi hakkında bilgilendirilmelidir (70).

1.1.8.1. Alerjiden Kaçınma ve Korunma

Alerjik hastalıkların ideal tedavisi spesifik alerjinin tespit edilerek bununla ilgili çevre kontrolünün yapılmasıdır. Besin alerjileri gibi durumlarda daha uygulanabilir olan bu yöntem inhalan alerjenler için daha zor ve karmaşıktır. Kontrolü daha kolay olduğu için özellikle "ev içi alerjenler" olarak bilinen ev tozu akarları, hayvan türü, hayvan salgıları ve mantarlara karşı hassasiyeti olan hastalarda yararlıdır. Ev tozu akarlar gözle görülmeyen çok küçük canlılardır. Evin temizliği ile yakından ilgili olan bu canlılar deri döküntüleri ile beslenir; yatak, halı, mobilyaların üzerinde çok yüksek konsantrasyonda bulunurlar. Bu nedenle ev tozu akarlarından korunmada bazı hususlara dikkat edilmesi gerekir. Yünlü ürünlerin kullanımından kaçınılmalı ve yatak, yastık, yorganların haftada bir kez 55°C de (bu ısıda akarların canlılığını yitirdiği gösterilmiştir) yıkanmasına özen gösterilmelidir. Benzer şekilde ev içerisinde mobilya miktarı azaltılmalı ve halı kullanılmamalıdır (71).

Hayvan alerjilerinde hayvanın tüy ve salyası önemlidir. Hayvan evden uzaklaştırılsa dahi ortamdaki alerjenler birkaç ay daha etkilerini sürdürebilirler. Bu tip alerjenlerden korunmanın tek yolu evde veya yaşanan mekanda (yuva, ofis gibi) hayvan beslememektir. Ancak genelde evcil hayvan besleyen hastalar hayvanlarından ayrılmak istemezler. Bu durumlarda hava filtreleri ve hayvanların düzenli olarak yıkanması, ortamdaki alerjen miktarını azaltabilir (72).

Mantarlardan korunmak için evde iyi bir havalandırma ve filtreleme sistemi bulunması gerekir. Ev içinde çiçek bulundurulmamalı, bahçedeki çiçeklerle uğraşılırken maske kullanılmalıdır. Kitap, kağıt, ayakkabı gibi mantarlar için iyi ortam oluşturan eşyaların bulunduğu ortamları iyi havalandırmak gerekir. Banyo veya çatılardaki su sızdıran bölümler onarılmalıdır. Bir diğer ev içi alerjeni olan hamam böceği alerjisinde ev temizliğine dikkat edilmeli, açıkta yiyecek bırakılmamalıdır. Hamam böceklerinin üreyebileceği koşullar ortadan kaldırıldıktan sonra insektisitler kullanılarak alerjen yok edilebilir (73).

Ev dışında en çok alerjik rinite neden olan alerjen polenlerdir. Özellikle sabah saat 5-10 arası en yüksek seviyede olduklarından, sabahları dışarı çıkmamaya özen gösterilmeli, dışarı çıkmak için sıcak, kuru ve güneşli günler tercih edilmelidir. Ayrıca eve gelindiğinde kıyafetler değiştirilmeli ve duş alınmalıdır. Hastalar alerjik semptomların artmasına neden olan hava kirliliği ve sigara dumanından korunmalıdır (74).

1.1.8.2. İlaç Tedavisi

Alerjik rinitte ilaç tedavisinin amacı alerjik rinitin hastaların yaşamını en az seviyede etkiler duruma getirmektir. Semptomları azaltmak, hastalığın progresyonun engellemek, morbiditeyi önlemek ve ilaçların yan etkilerini en aza indirmek temel prensiplerdir. Alerjik rinitin farmakoterapisinde kullanılan ilaçlar topikal ve oral antihistaminikler, topikal ve oral kortikosteroidler, topikal ve oral dekonjestanlar, mast hücre stabilizatörleri, antikolinergik ajanlar ve tuzlu su spreyleri şeklinde gruplandırılabilir (Tablo 7). Tedaviye başlanmadan önce tıbbi anamnez alınmalı, hastanın başlıca şikayeti sorgulanmalı ve tedavi buna yönelik yapılmalıdır (57).

Tablo 7. Alerjik rinit tedavisinde kullanılan ilaçların semptomlar üzerine etkisi

	Hapşırık	Rinore	Nazal obstruksiyon	Nazal kaşıntı	Göz
H1 antihistaminik					
Oral	++	++	+	+++	++
İntranazal	++	++	+	++	0
İntraoküleri	0	0	0	0	+++
Steroidler					
İntranazal	+++	+++	+++	++	++
Kromolinleri					
İntranazal	+	+	+	+	0
İntraoküleri	0	0	0	0	++
Steroidler					
İntranazal	+++	+++	+++	+++	+++
Antikolinergikler	0	++	0	0	0
Antilekoterienler	0	+	++	0	++

1.1.8.2.1. Antihistaminikler

Histamin, histidin aminoasitinden sentezlenen bir otokoiddir. Vücudumuzda dört adet reseptör içerir. Alerjik semptomlardan primer sorumlu reseptör H1 reseptörleridir. Antihistaminikler, histaminle yarışmalı inhibisyona girip onun etkisini hızla inhibe ederler. Bu inhibisyon sonucu alerjik rinit semptomları olan hapşırma, burun akıntısı, burun kaşıntısı hafifler. Ancak antihistaminikler burun tıkanıklığına etki etmezler (75).

Antihistaminikler molekül yapılarına göre etanolaminler, etilen diaminler, alkilaminler, piperazinler, piperidinler ve fenotiyazinler olarak altı gruba ayrılır. Ancak daha sonradan bu sınıflandırma kullanılmayıp birinci kuşak ve ikinci kuşak şeklinde sınıflandırılmıştır (76). Daha lipofilik olan birinci kuşak antihistaminikler daha fazla sedasyon yapıcı özelliğe sahiptirler. Bunun sebebi kan beyin bariyerini daha fazla geçmeleridir. Ek olarak H1 reseptörleri için daha az selektiftirler. Değişik derecelerde muskarinik kolinerjik, alfa adrenerjik ve serotenerjik reseptör inhibisyonu da yaparlar (76).

Birinci kuşak adı verilen klasik antihistaminiklerin (klorfeniramin, difenhidramin, doksepin, hidroksizin vb.) sedatif ve antikolinergik yan etkilere karşı ikinci kuşak antihistaminiklerde (feksofenadin, desloratadin, setirizin, rupatadin, ebastin vb.) bu etkiler yok denecek kadar azdır (77). Levosetirizin ve feksofenadin daha az sedatif etkiye sahiptir. Feksofenadin H1 reseptörlerine en spesifik antihistaminiktir (78).

Antihistaminikler QT intervalinde uzama yaparak polimorfik ventriküler taşikardi, torsades de pointes ve ventriküler fibrilasyon gibi kardiyak aritmilere neden olabilirler. Birinci kuşak antihistaminiklerde bu yan etki yüksek doz kullanımında izlenmişken ikinci kuşak antihistaminiklerden astemizol ve terfenadinde tedavi dozunda dahi bu yan etki tespit edilmiştir (79).

Antimuskarinik yan etki olarak ağız ve gözde kuruluk, üriner retansiyon, konstipasyon, midriyazis ve erektil disfonksiyon görülebilir. Alfa adrenejik blokaja bağlı olarak da ortostatik hipotansiyon ve dizziness bildirilmiştir (80).

Azelastin ve olapatadin topikal amaçla kullanılabilen antihistaminiklerdir. Topikal antihistaminiklerin etkisi 15 dakika içerisinde başlar. Son zamanlarda topikal azelastin ve flutikazon kombinasyonunun diğer semptomlarla beraber nazal konjesyonu da ortadan kaldırdığı gösterilmiştir (81).

1.1.8.2.2. Lökotrien İnhibitörleri

Lökotrienler membran fosfolipitlerinden bir dizi enzimatik reaksiyon sonucu oluşan medyatörlerdir. Başlıca nötrofiller, bazofiller ve mast hücrelerinde sentezlenir ve birçok alerjik semptomu indükler. Hipersekresyon ve eozinofili yapar. Bu etkileri ortadan kaldırmak için lökotrien sentez inhibitörü (zileuton) ve reseptör blokerleri (zafirlukast, montelukast) üretilmiştir. Karaciğerden elimine edildikleri için nadiren karaciğer enzim yüksekliğine neden olabilirler. Zafirlukast çocuklarda kullanılmazken montelukast 2 yaşından itibaren kullanım onayı almıştır. Mevsimsel alerjik rinit tedavisinde lökotrien reseptör antagonistlerinin etkileri plasebodan fazla, oral antihistaminiklere eşit ve intranazal glukokortikoidlerden daha az olarak bildirilmiştir (82-84).

1.1.8.2.3. Dekonjestanlar

Oral ve topikal dekonjestanlar adrenerjik reseptörleri uyarır ve vazokonstriksiyona neden olurlar. Böylece nazal mukozadaki konjesyonu azaltırlar. Başlıca dekonjestanlar alfa agonistler (fenilefrin, oksimetazolin, ksilometazolin, nafazolin) ve noradrenalin salgılatanlar (efedrin, psödoefedrin, fenilpropanolamin) olarak sayılabilir (85).

Dekonjestanlar burun tıkanıklığı üzerine etkilidir. Ayrıca konjesyonu azaltarak sıvı ekstrasvazyonunu da azalttığı gösterilmiştir (86). Topikal dekonjestanların en

önemli kullanım kısıtlaması uzun süre kullanımda meydana gelen ve rinitis medikamentoza adı verilen tablodur. Bu nedenle 5-7 günden fazla kullanılmaları önerilmez. Eğer uzun süreli kullanılacaksa oral preparatlar tercih edilmelidir. Ancak sistemik etkilerinden dolayı diyabetes mellitus, hipertansiyon, glokom, prostat hipertrofisi ve gebelerde kullanılmamalıdır (86).

1.1.8.2.4. Kromolin Sodyum

Kromolin sodyum bir mast hücre stabilizatörü olarak bilinir. Kromolinin, mast hücrelerini stabilize ederek, degranülasyonu engelleyip, histamin ve diğer inflamatuvar mediyatörlerin salınımını azalttığı görüşü kabul edilmektedir. İntranazal olarak kullanılan, topikal nonsteroid antiinflamatuvar bir ilaçtır. Erken ve geç faz alerjik cevabı baskılar. Hapşırma, burun akıntısı, burun tıkanıklığı ve burun kaşınması semptomları üzerine etkilidir. Çok az sistemik dolaşıma katılır. Günde 4 kez kullanılması gerekmektedir. Maksimum etkinliği 1 ile 4 hafta kullanım sonrası ortaya çıkar. Yaşlı, çocuk ve hamilelerde güvenle kullanılabilmesi önemli bir avantajdır (87).

1.1.8.2.5. Glukokortikosteroidler

Glukokortikoidler adrenal korteksten salgılanan immün ve inflamatuvar sistemin güçlü bir baskılayıcısı olan endojen hormonlardır. Sentetik glukokortikosteroidler lipofilik özellikleri nedeni ile oral, intravenöz veya topikal olarak biyoyararlanımı yüksek ilaçlardır. Bu ilaçlar alerjik rinit tedavisinde topikal veya sistemik olarak kullanılabilir (88).

Sistemik glukokortikosteroidler: Alerjik rinit tedavisinde sistemik glukokortikosteroidlerin kullanımı sistemik yan etkileri nedeni ile önerilmez. Ancak diğer tedavi protokollerine dirençli veya polen mevsimi döneminde total nazal obstrüksiyonu olan ve topikal uygulamanın mümkün olmadığı hastalarda önerilebilir (57). Özellikle de depo-steroidlerin uzun dönem yan etkileri nedeniyle alerjik rinit tedavisinde yeri yoktur (57).

İntranazal glukokortikosteroidler: İntranazal glukokortikosteroidler alerjik ve nonalerjik rinitlerin tedavisinde en etkili ilaçlardır. Nazal mukozada inflamatuvar hücre sayısını ve sitokin salınımını azaltarak antiinflamatuvar etki sağlarlar. Etkileri ilaç kullanımından 15 dakika sonra başlar. Maksimum etkinliğe ortalama iki-dört haftada ulaşılır (89).

Başlıca topikal glukokortikosteroidler flutikazon, budesonid, mometazon, triamsinolon, beklometazon ve flunisoliddir. Çocuklarda uzun süreli kullanım sonucu büyüme geriliği yapabileceği gösterilmiştir (89). 2 yaşın altında kullanılmazlar. Gebelikte kullanımları yarar zarar ilişkisine bağlıdır ve sadece budesonidin gebelik kategorisi B'dir (90).

Nazal mukozada kuruluk, baş ağrısı ve burun kanamasına neden olabilirler. İlacın yanlış kullanımına bağlı olarak oluşabilecek yan etkiler hastalara anlatılmalı ve doğru ilaç kullanımı hastaya uygulamalı olarak anlatılmalıdır. İlacın etkinliğinin başlamasının yaklaşık 2 haftayı bulabileceği hakkında bilgi verilerek tedavi uyumsuzluğunun önüne geçilmelidir (91, 92).

1.1.8.3. Alerjen-Spesifik İmmunoterapi

Alerjen spesifik immunoterapi; neden olan alerjene maruz kalınması durumunda ortaya çıkan semptomları iyileştirmek için alerjen özünün giderek artan dozlarda uygulanmasıdır. Subkutanöz veya sublingual immunoterapi şeklinde uygulanabilir. Alerjik rinit tedavisi için ilk olarak Noon ve Freeman (93) tarafından tanımlanmıştır. Etkin bir immunoterapi sonrası immun sistem yeniden programlanır ve alerjik bir hasta nonalerjik duruma getirilmeye çalışılır (94). Buna neden olan immünolojik değişiklikler şöyle sıralanabilir:

- a) Serum spesifik IgG düzeyinde artış
- b) Nazal sekresyonlardaki IgG ve IgA miktarında artış
- c) Lenfositlerin alerjene duyarlılığında azalma
- d) Th2-Th1 dengesini yeniden düzenlenme
- e) Tedavi süresince her yıl meydana gelen mevsimsel alerjik rinitte IgE yanıtında azalma
- f) Bazofillerin antijene sensitivitesinde azalma

İmmunoterapi tedavisine başlamadan önce farmakoterapi ve immunoterapiyi ayrı ayrı değerlendirmek gerekir. İmmunoterapiye başlamadan önce dikkat edilmesi gereken durumlar şunlardır (94);

1. IgE aracılıklı hastalığın kanıtlanmış olması (Pozitif cilt testleri ve/veya serum spesifik IgE)
2. Semptomlara göre yapılan testlerle alerjenlerin belirlenmesi
3. Semptomlara neden olabilecek diğer tetikleyicilerin belirlenmesi

4. Semptomların süresi ve şiddeti

Subjektif semptomlar

Objektif parametreler (örn. İş kaybı, okula devamsızlık)

Akciğer fonksiyonları (astım için): ağır astımın dışlanması

Akciğer fonksiyonlarının akım hızı (peak flow; PF) ile değerlendirilmesi

5. Semptomların farmakoterapiye cevabı

6. Yüksek kaliteli veya standartlaştırılmış aşıların varlığı

7. Kontraendikasyonlar:

β -blokerler ile tedavi

Diğer immunolojik hastalıklar

Hastanın uyumsuz olması

Bilinen gebelik sırasında inhalan alerjenlerle immunoterapiye başlanmış olması

8. Sosyolojik faktörler

Maliyet

Hastanın mesleği

9. Seçilmiş hasta için immunoterapinin etkinliğinin objektif kanıtının olması (randomize kontrollü çalışmaların varlığı).

Spesifik immunoterapi için IgE aracılıklı alerji tanısını kesin olarak koymak gerekir. Alerjen spesifik immunoterapi alerjik hastalıkların doğal seyrini değiştirebilir. İmmunoterapi yeni duyarlılıkların gelişmesini önlemektedir. Alerjik riniti olan hastalara immunoterapi uygulanması ile astım görülme riski azalmıştır (astımın ikincil korunması) (2).

İmmunoterapinin başarısı alerjene, alerjik hastalığın hedef organına, immunoterapinin dozuna, verilme yolu ve süresine, kullanılan farklı adjuvanlara ve en önemlisi olarak da hastanın genetik durumuna bağlıdır. Tedavi süresi tartışmalı olup ortalama 3-5 yıldır. Özellikle tek bir alerjene duyarlılık olan durumlarda etkinliği daha yüksektir (95).

1.1.8.3.1. Subkutanöz İmmunoterapi

Subkutanöz immunoterapi alerjik rinit, astım, alerjik konjunktivit ve venom alerjilerinde başarısı kanıtlanmış bir tedavi yöntemidir. Etkisi aylar içerisinde başlar ve bir yılda belirgin hale gelir. Bırakıldıktan sonra da etkisinin görülebilmesi için immunoterapi uygulanma süresi en az 3 yıl olmalıdır. Ciddi sistemik reaksiyonlara

neden olabileceği için en uygun doz; yan etkilere neden olmaksızın hastaların çoğuna klinik olarak etkili doz olarak tanımlanmıştır (96).

Subkutanöz immunoterapi uygulanması sırasında sistemik yan etkiler görülebilir. Bu nedenle hastalar uygulama sonrası 30-60 dakika kadar gözlem altında tutulmalı ve resüstasyon dahil her türlü müdahaleye hazırlıklı olunmalıdır. Sistemik reaksiyonlar erken (30 dakika içinde ortaya çıkan) veya geç (injeksiyondan 30 dakika sonra ortaya çıkan) reaksiyonlar şeklinde olabilir. Reaksiyonların şiddeti ve ortaya çıkma zamanı ile ilgili yeni bir sınıflama geliştirilmiştir (Tablo 8) (95, 97).

Subkutanöz immunoterapi için endikasyonlar:

1. Alerjen maruziyeti sonrasında semptomları artan hastalar,
2. Polen sezonunda şikayetleri artan ve bu sezonun uzadığı hastalar,
3. Riniti olan ve alerjen piki sırasında alt havayolları semptomları olan hastalar,
4. Antihistaminiklerin ve topikal glukokortikosteroidlerin semptomların kontrolünde yetersiz kaldığı hastalar,
5. Uzun süre farmakoterapi almak istemeyen hastalar,
6. Farmakoterapinin istenmeyen yan etkilere neden olduğu hastalar (2).

1.1.8.3.2. Sublingual İmmunoterapi

Sublingual immunoterapi subutanöz immunoterapi ile karşılaştırıldığında daha güvenli ve ayaktan uygulanabilir bir tedavidir. Sublingual immunoterapi ile tedavi edilen hastaların yaşam kalitesi artmaktadır. Yapılan çalışmalarda bir yılın sonunda alerjik rinit semptom skorlarında yaklaşık %25-30 civarında düzelme olmuştur (98). Sublingual immunoterapi huş ağacı, selvi, otlar, zeytin ve polenler ile ortaya çıkan alerjik rinit ve astımda etkilidir. Alerjen ekstresinin yaklaşık 1-2 dakika kadar dil altında bekletildikten sonra yutulur. Sublingual immunoterapide kesin uygulama dozu belirlenememiştir. Ancak yapılan çalışmalarda günlük ortalama 25 µg doz, etkili bulunmuştur (99).

Tablo 8. İmmunoterapi ile Oluşan Sistemik Reaksiyonların Sınıflandırılması (97)

0: Semptom yok veya immunoterapi ile ilişkisiz semptomlar

I: Hafif sistemik reaksiyonlar

Semptomlar: Lokal ürtiker, rinit veya hafif astım (PF değerinde < %20 azalma)

II: Orta sistemik reaksiyonlar

Semptomlar: Yavaş gelişen (>15 dakika) yaygın ürtiker ve/veya orta derecede astım (PF değerinde <%40 azalma)

III: Ağır (Yaşamı tehdit etmeyen) sistemik reaksiyonlar

Semptomlar: Hızlı gelişen (<15 dakika) yaygın ürtiker, anjioödem veya ağır astım (PF değerinde > 40% azalma)

IV: Anafilaktik şok

Semptomlar: Ani uyarılmış kaşıntı reaksiyonu, kızarıklık, eritem, yaygın ürtiker, stridor (anjioödem), ani astım, hipotansiyon vs.

Sublingual immunoterapide daha ziyade lokal yan etkiler görülür. Bunlar damakta kaşıntı, kızarıklık ve şişliktir. Genellikle bu yan etkiler iyi tolere edilir ve farklı bir tedavi gerektirmez. Birkaç klinik çalışmada ürtiker, astım gibi sistemik reaksiyonlar bildirilmiştir (100). Reaksiyonlar doz ve alerjen bağımlı olabilir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda sublingual immunoterapi sonrası anafilaktik şok tablosu bildirilmiştir (100).

Sublingual immunoterapi için endikasyonlar:

1. Polen ve ev tozu akarlarının neden olduğu seçilmiş rinit, konjonktivit ve/veya astımı olan hastalar
2. Farmakoterapinin yetersiz olduğu hastalar
3. Parenteral spesifik immunoterapi ile sistemik reaksiyonların görüldüğü hastalar
4. Parenteral tedaviyi istemeyen ve uyumsuz hastalar

1.1.8.4. Anti-İmmunglobulin E Tedavisi

İmmunglobulin E, alerjik rinit ve astım gibi alerjik hastalıklardan sorumlu immunglobulindir. Omalizumab, IgE'ye bağlanan monoklonal bir antikordur. Sadece

serbest IgE ile bağlanan omalizumab böylece IgE'nin alerjinin efektör hücreleri ile çapraz bağlanmasını önler (101).

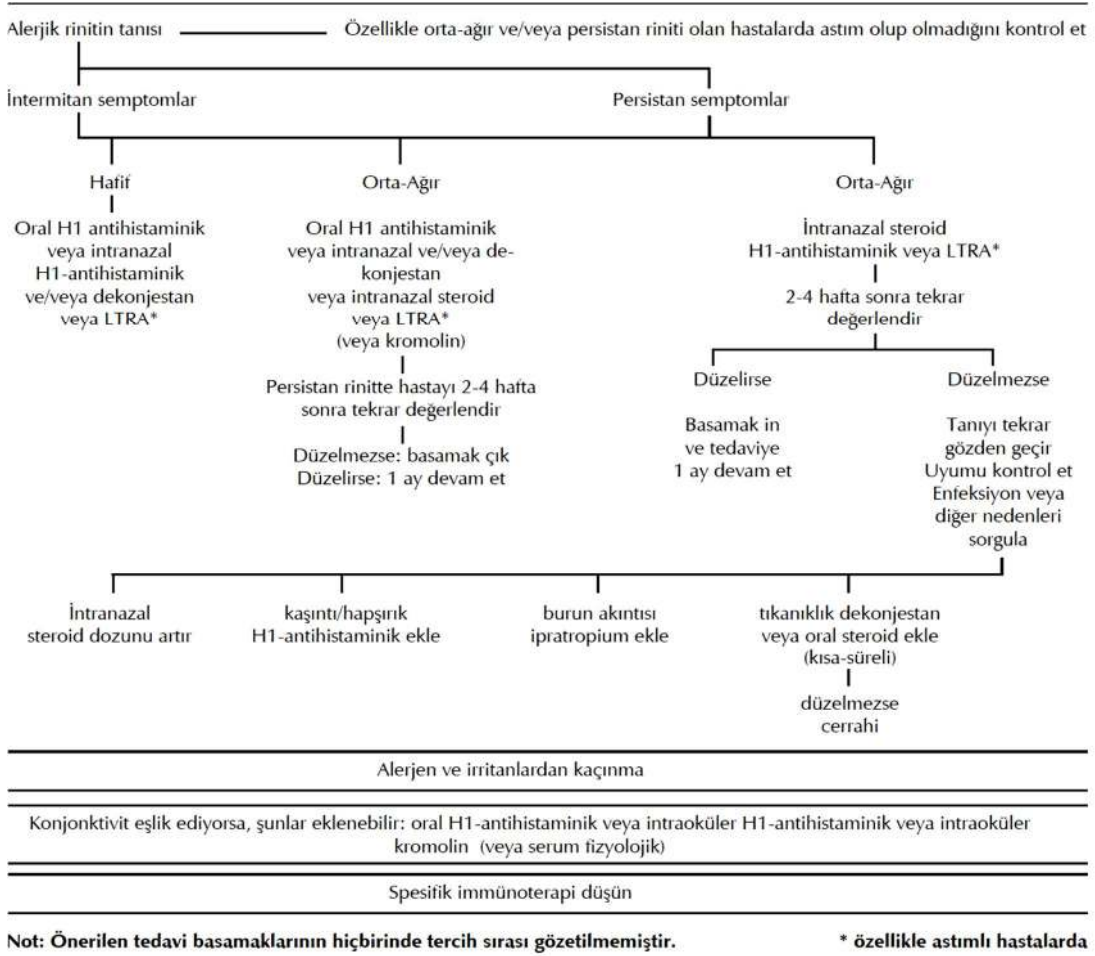
En önemli yan etkileri lokal yan etkilerdir. Yapılan çalışmalarda omalizumab tedavisi ile hastalarda hayat kalitesinde artma, rinit semptomlarında ve ek ilaç ihtiyacında azalma tespit edilmiştir (102). İmmunoterapi ile kombine edildiğinde immunoterapinin etkinliğinin arttığı gösterilmiştir (102).

1.1.8.5. Cerrahi Tedavi

Medikal tedaviye dirençli nazal obstrüksiyon veya alerjik rinite ek olarak mekanik obstrüksiyon varlığında cerrahi tedavi düşünülebilir. Cerrahi tedavinin amacı alerjik rinit semptomlarından en belirgin olan nazal obstrüksiyona yöneliktir. Alerjik rinitte, burun tıkanıklığının merkezinde inferior konka hipertrofisi yer alır. Inferior konka mukozası IgE aracılı reaksiyonların ve nazal eozinofilinin ana kaynağıdır. Bu nedenle inferior konka submukozasında fibrozis oluşturmaya yönelik girişimler güncelliğini korumaktadır. Başlıca cerrahi seçenekler inferior konka cerrahileri (türbinektomi, lateralizasyon, koblasyon, lazer, radyofrekans uygulamaları, submukozal rezeksiyon gibi), septoplasti, endoskopik sinüs cerrahisi ve vidian nörektömi şeklinde sıralanabilir (103, 104).

Alerjik rinit tedavi algoritması, Dünya Sağlık Örgütü ile işbirliği içinde yürütülen Alerjik Rinit ve Astım Üzerine Etkisi (ARIA) adı altında 2008 yılında yayımlanan derlemede Tablo 9'da gösterildiği gibi düzenlenmiştir (2)

Tablo 9. 2008 ARIA alerjik rinit tedavi şeması



1.2. Karnitin

Karnitin, daha ziyade hayvan kaynaklı besinlerden elde edilen yarı esansiyel bir aminoasittir. Diyetle alınan karnitin enterositlerden aktif ve pasif transportla emilir. Biyoyararlanımı düzenli et tüketen insanlardansa vejeteryanlarda daha yüksektir. Dışardan alınan ve endojen olarak sentezlenen karnitin L izoformundadır. Vücutta karnitin L-Karnitin, Propiyonil-L-Karnitin ve Açıl-L-Karnitin şeklinde türevleri bulunur (105).

Diyetle alınan karnitin, insan vücut ihtiyacının %75'ini oluşturur. Geriye kalan %25'lik kısım insan vücudunda lizin ve metyoninden sentezlenir. Bu sentez karaciğer, böbrek ve beyinde gerçekleşir. Karnitin sentezinde anahtar enzim bütirobetain hidroksilaz enzimidir ve bu enzim aktivitesi yeni doğanda normalin %15'i iken 15 yaşında normal erişkin seviyesine ulaşır (106).

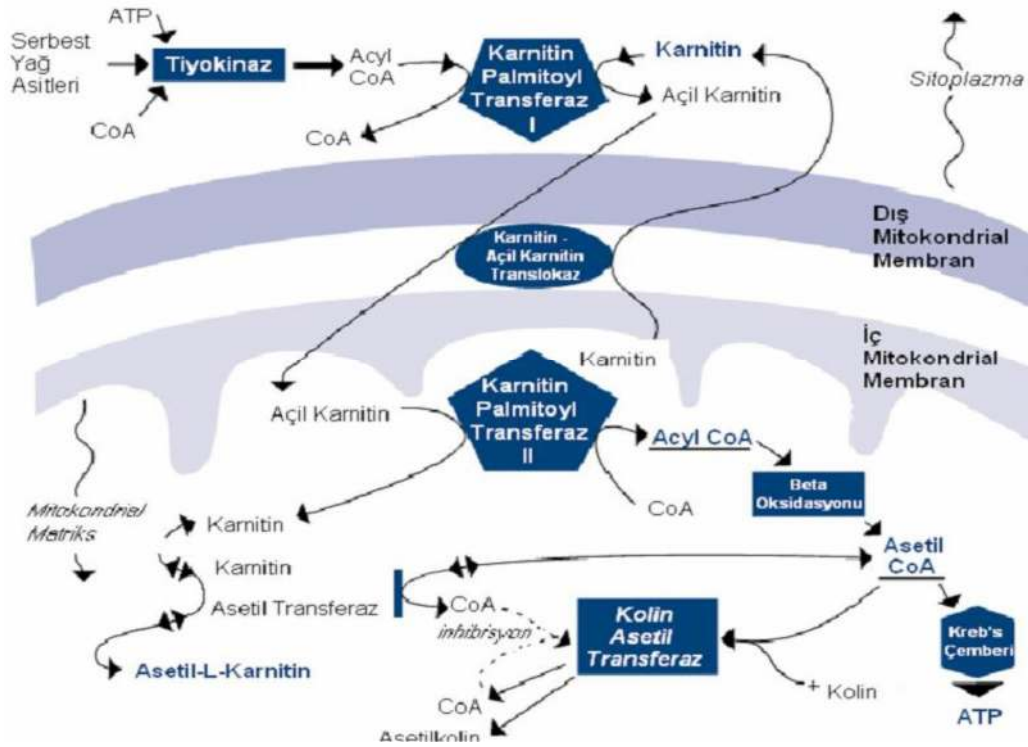
1.2.1. Karnitin Metabolizması

Yarı esansiyel bir aminoasit olan karnitin esansiyel aminoasitler olan lizin ve metyoninden sentezlenir. Askorbik asit, ferröz demir, pridoksin ve niasin bu sentezin kofaktörleridir. Karnitinin vücuttan atılımı esasen böbrekler yolu ile olur. Glomerüler filtrasyondan sonra karnitin proksimal tübüllerde bulunan spesifik bir transport sistemi tarafından %90 oranında geri emilir. Böbrek karnitin transportunun, sodyum bağımlı olduğu ve Açıl-L-Karnitin gibi karnitin türevleri ile engellenebildiği gösterilmiştir (107).

Karnitin, hücresel enerji metabolizmasında önemli bir rol oynamaktadır. Hücrenin enerji üretiminde serbest uzun zincirli yağ asitlerinin beta oksidasyonunun sağlanması için mitokondri iç membranından mitokondri matriksine geçişinde esansiyel bir kofaktör olarak rol alır (Şekil 8). L-karnitin beta oksidasyonu hızlandırarak sitrik asit siklusu, glukoneogenez, üre siklusu ve yağ asit oksidasyonunda görev alan birçok mitokondriyal enzim aktivitesinin düzenlenmesinde rol oynar. Buna ek olarak dallı zincirli aminoasit (valin, lösin, izolösin) metabolizması, keton cisimlerinin kullanımı, peroksizomal beta oksidasyonu, eritrosit membranda yağ asiti-fosfolipid dönüşümü, yağ asit zincir kısaltma işlemlerinin yan ürünlerinin peroksizomlardan dışarı çıkarılması ve antioksidan etki göstermesi gibi işlevleri de vardır (108, 109).

Karnitin ve türevleri güçlü antioksidan özelliklere sahiptir (110). Farklı hücre tiplerinde yapılan çalışmalar karnitinin, serbest yağ asitlerinin neden olduğu hücre membran geçirgenliğindeki değişiklikleri, apoptozu, mitokondriyal disfonksiyonu ve lipid peroksidasyonunu güçlü bir şekilde engellediğini göstermiştir (110).

Son zamanlardaki çalışmalar L-karnitinin antioksidatif özellikleri yanında immünmodulator özellikleri de olduğunu göstermektedir. Hayvan deneylerinde karnitin uygulamasının IL-1 β , IL-6 ve TNF- α seviyelerini önemli oranda azaltarak antiinflamatuvar etki gösterdiği tespit edilmiştir (111).



Şekil 8. Karnitinin metabolik işlevi

1.2.2. Karnitin Eksikliği

Karnitin eksikliği primer ve sekonder olmak üzere iki şekilde görülür. Primer karnitin eksikliği genellikle otozomal resesif kalıtıma sahiptir (111). Semptomlar 1-7 yaş arasında başlar. En sık görülen klinik hipoketotik hipoglisemik ensefalopatidir. Kalp kası, beyin ve çizgili kaslarda, sırası ile kardiyak miyopati, ensefalopati ve miyopati oluşur. Bu hastalarda karnitin replasmanı hayat kurtarıcıdır (112, 113).

Sekonder karnitin eksikliği ise, böbrek yetmezliği, hemodiyaliz, çölyak hastalığı ve malnütrisyon gibi durumlarda görülür ve semptomlar daha hafiftir (114).

1.2.2. Karnitin ve Klinik Kullanımı

İlk olarak 1973 yılında karnitin eksikliği tanımlanmıştır ve akabinde birçok klinik uygulama alanı keşfedilmiştir. Genel olarak yararı kanıtlanmış kullanım alanları kardiyovasküler hastalıklar, Çölyak hastalığı, Alzheimer hastalığı, kazanılmış immün yetmezlik hastalığı (AIDS), senil depresyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, Down sendromu, renal yetmezlik ve hemodiyaliz hastalarıdır (115-117).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Denekler

Bu çalışma, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsanlar Üzerinde Yapılacak Araştırmalar Etik Kurulu'nun 03.12.2013 Tarih 150/35 sayılı kararı ile çalışmaya alınacak bireylerin onayı alınarak Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB kliniğinde yapılmıştır. Çalışma Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi (FÜBAP, Proje No: TF.14.60) tarafından desteklenmiştir.

Çalışma 120 erişkin olgu üzerinde yapılmıştır. Kontrol grubu; alerjik riniti olmadığı belirlenen sağlıklı gönüllü bireylerden oluşturulmuştur. Klinik öykü, muayene, serum total IgE seviyeleri ve deri prick testi ile alerjik riniti olmadığı belirlenen bireyler kontrol grubuna dahil edilmiştir. Çalışma grubu ise; klinik öykü, muayene, serum total IgE seviyeleri ve deri prick testi ile alerjik riniti olduğu belirlenen hastalardan oluşturulmuştur.

Karnitin düzeyini etkileyecek hastalığı olan (Diyabetes mellitus, böbrek yetmezliği, gebelik vs.), son 1 aydır oral steroid, son 15 gündür antihistaminik ilaç tedavisi alan, alerjik rinit dışında üst havayolu enfeksiyonu, non-alerjik eozinofilik rinit, ilaca bağlı rinit gibi akut havayolu hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmaya alınan tüm hastaların yaşı, cinsiyeti, şikayetlerinin süresi, şiddeti gibi demografik özellikleri kaydedilmiştir. Bu kayıtlar doğrultusunda hastalar ARIA 2008 sınıfamasına göre gruplara ayrılmıştır (Tablo 3) (2). Çalışmaya 18-40 yaş arasındaki bireyler alınmıştır. Araştırmaya dahil edilen bireylerin cinsiyet dağılımları benzer olacak şekilde çalışma ve kontrol grubu oluşturulmuştur.

Tablo 3. Alerjik rinitin, semptomlarının sürekliliği ve şiddetine göre sınıflandırılması
(2)

İntermittan Semptomlar	Persistan Semptomlar
• haftada 4 günden az • veya 4 haftadan az	• haftada 4 günden fazla • veya 4 haftadan fazla
Hafif Semptomlar	Orta-Ağır Semptomlar
• Uyku normal • Günlük aktiviteler, spor, eğlence normal • Okul veya iş normal • Rahatsız edici semptom yok	• Uyku anormal • Günlük aktiviteler, spor, eğlence bozuk • Okul veya işte problem var • Rahatsız edici semptom var

2.2. Gruplar

Çalışmada hastalar beş gruba ayrılmıştır.

Grup I (n=40): Alerjik riniti olmayan sağlıklı gönüllüler.

Grup II (n=20): Hafif derecede intermittan alerjik rinit tanısı olan hastalar.

Grup III (n=20): Orta/ağır derecede intermittan alerjik rinit tanısı olan hastalar.

Grup IV (n=20): Hafif derecede persistan alerjik rinit tanısı olan hastalar.

Grup V (n=20): Orta/ağır derecede persistan alerjik rinit tanısı olan hastalar.

2.3. Kan Örneklerinin Alınması, İşlenmesi ve Saklanması

Hastalardan 10-12 saat açlığı takiben sabah, antikoagülansız tüpe 6 cc, heparin içeren tüplere ise 2 cc kadar kan alınmıştır. Kanlar alındıktan 30 dakika sonra 4000 rpm de 5 dk santrifüj edilerek sırasıyla serum ve plazmaları ayrılmıştır. Örnekler çalışılincaya kadar Fırat Üniversitesi Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarında -20⁰C'deki derin dondurucuda saklanmıştır. Öngörülen yeterli sayıda materyal toplandıktan sonra uygun zamanda ve şartlarda analizler yapılmıştır.

2.4. Karnitin Düzeyi Tayini

Serbest karnitin düzeyleri yüksek performans sıvı kromatografi (HPLC) yöntemiyle çalışılmıştır. Numuneler için Eureka marka kit içeriğine uygun Shimadzu (Kyoto, Japonya) marka HPLC cihazı kullanılmıştır.

2.5. Deri Prick Testi

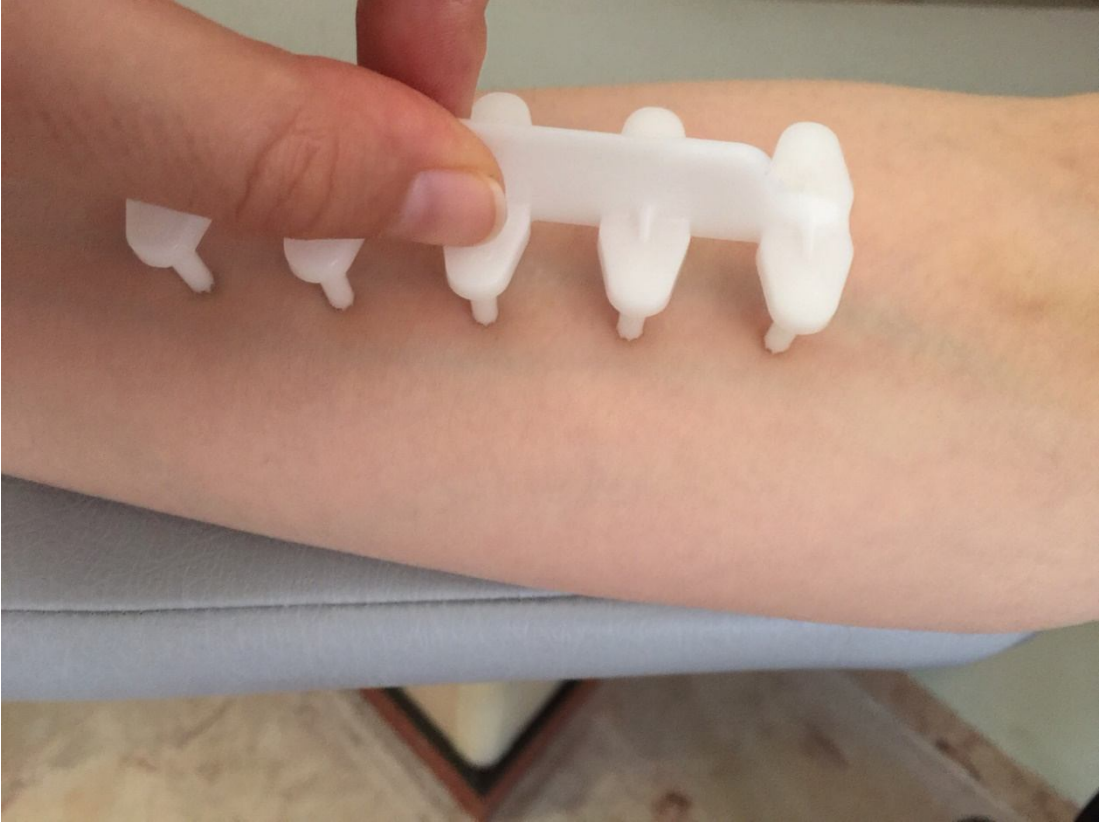
Çalışmamızda, cilt testleri için plastik, steril, tek kullanımlık aplikatörler ile yapılan multitest yöntemi kullanılmıştır. Bu aplikatörlerin birbirine paralel iki sıra içeren beşer test başı mevcuttur ve her test başı 10 adet plastik iğnecik içermektedir. Bu iğnelerin her biri 1.9 mm uzunluğunda ve 2x2 mm² çapındadır. Çalışmamızda kullanılan solüsyonlar bir damla antijen ekstresi aplikatördeki haznelere konarak uygulanmıştır. Test aplikatörünün her haznesine konulan alerjen karışımları, aynı grupta belli sayıda alerjen içermektedir.

Uygulanan solüsyonlar özel steril 3 ml'lik damlalıklı şişelerde saklanmıştır. Aplikatörlere alerjen koyma işlemi, alerjen ekstratının bulunduğu şişeden çıkartılarak uygulama çubukçuguyla aplikatör haznesine konulması ile yapılmıştır. Alerji test solüsyonları buzdolabında (2 -8°C) arasında muhafaza edilmiştir.

Tüm cilt testleri sabah saat 9-11 arasında uygulanmıştır. Bu sayede gün içinde gelişebilecek reaksiyonların şiddetindeki değişimler dışlanmıştır. Çalışmaya alınan olgularda uygulanan cilt testleriyle varlığı araştırılan alerjenler Tablo 10'da gösterilmiştir. Cilt testi uygulanacak hastaların son bir aydır oral steroid, son 15 gündür antihistaminik ilaç kullanmamış olmasına dikkat edilmiştir.

Tablo 10. Cilt testleriyle varlığı araştırılan alerjenler

Pozitif kontrol	Histamin
Negatif kontrol	Salin solüsyonu
Epiteller I	Kümes hayvanları tüy karışımı
Epiteller II	Kedi tüyü
Epiteller III	Köpek tüyü
Ağaç poleni I	Kavak ağacı(Populus nigra)
Ağaç poleni II	Meşe ağacı(Quercus ilex)
Ağaç poleni III	Söğüt ağacı(Salix viminalis)
Ağaç poleni IV	Akasya ağacı(Robinia pseudoacacia)
Ağaç poleni V	Selvi ağacı(Cupressus sempervirens)
Otlar I	Üzüm, Kazayağı, Çam, Sinir otu
Otlar II	Meyve, Çayır, Delice, Kelp kuyruğu otu
Otlar III	Yulaf, Buğday, Arpa, Mısır otu
Otlar IV	Orman salkımı otu(Poa pratensis)
Otlar V	Çavdar otu(secale cereale)
Mantarlar	Alternaria alternata
Mite I	Ev tozu akarı - <i>Dermatophagoides farina</i>
Mite II	Ev tozu akarı - <i>Dermatophagoides pteronysinus</i>
Hamam Böceği	Blatella germanica



Şekil 9. Deri prick testinin ön kol derisi üzerine uygulanması

Hasta oturur pozisyonda her iki kol ön yüzeyine 10 başlık içeren aplikatörler ile alerjen uygulanırdıktan sonra, hastanın kolları sabit bir şekilde 20 dakika tutularak test değerdendirilmiştir (Şekil 9). Sonuçlar; pozitif (histamin) ve negatif (serum fizyolojik) kontroller ile karşılaştırılarak 0 ile 4+ arasında skorlanmıştır. Tablo 4'e göre multiprick testinde hem ödem hem de eritem boyutu ölçülmüş ve kaydedilmiştir. Multitest sonuçları değerdendirildiğinde; pozitif kontrol 3 mm veya daha büyük ve negatif kontrol uygulama yerinde reaksiyon yok iken, hesaplanan ortalama ödem çapının 3 mm veya daha büyük olduğu durumlarda deri prick testi pozitif olarak kabul edilmiştir Test değerdendirmesi bittikten sonra test alanı olası bir reaksiyon ilerlemesini durdurmak için hidrokortizon krem ile silinmiştir. Anaflaktik reaksiyon gibi oluşabilecek herhangi bir probleme karşı ilaç ve ekipman hazır bulundurulmuştur.

Tablo 4. Multitest sonucunun derecelendirilmesi (52)

Evre	Ödem	Eritem
0	<3 mm	0-5 mm
1 +	3-5 mm	0-10 mm
2+	5-10 mm	5-10 mm
3+	10-15 mm	10-20 mm
4+	>15 mm veya psödopodlar	>20mm

2.6. Serum Total IgE Düzeyi Tayini

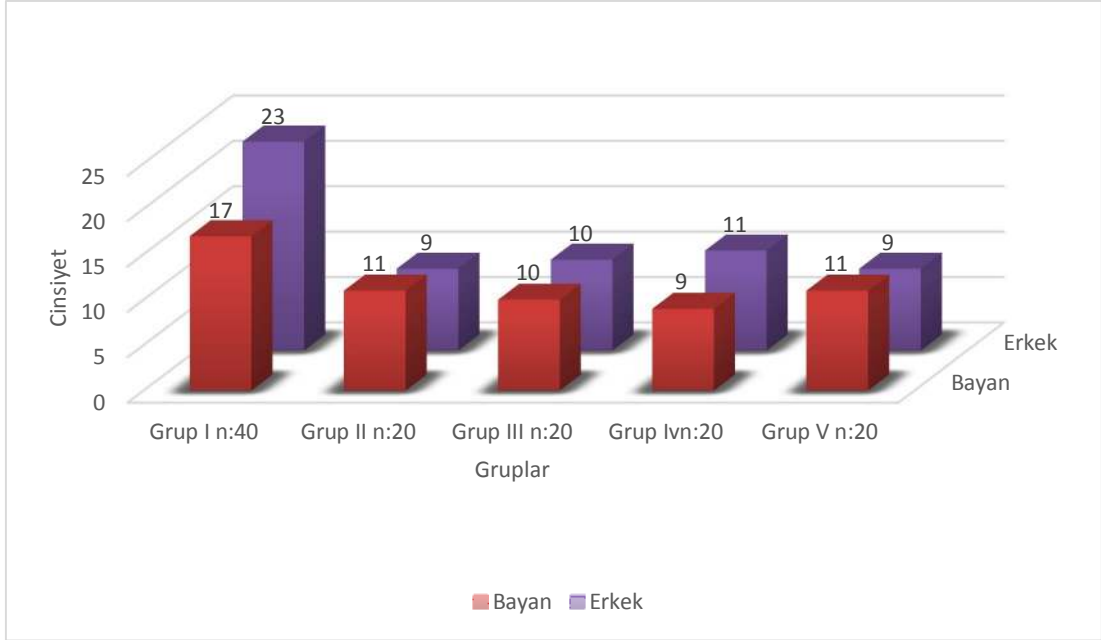
Serum total IgE düzeyleri “N latex IgE mono” kiti kullanılarak (Siemens Healthcare Diagnostics Inc, Newark, USA) otomatize nefelometri cihazında (Dade GmbH Behring, Marburg, Germany) üretici firmaların tarifi üzerine analiz edilmiştir. Serumlar derin dondurucudan çıkarıldıktan sonra birden fazla dondurma ve çözme işlemine maruz bırakılmamıştır.

2.7. İstatistiksel İnceleme

Veriler IBM Statistics SPSS 22.00 paket programında değerlendirilmiştir. Verilerin parametrik test varsayımlarını karşılayıp karşılamadıkları kontrol edilmiş ve normal dağılmadıkları, varyansların da homojen olmadıkları için grupların karşılaştırılmasında Kruskal Wallis varyans analizi kullanılmıştır. Bu analizde farklılığın önemli çıktığı değişkenlerde, alt grupların karşılaştırılması amacıyla da Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Gruplarda incelenen değişkenler arasında ilişkinin belirlenmesi için de Spearman sıra korelasyon analizi kullanılmıştır.

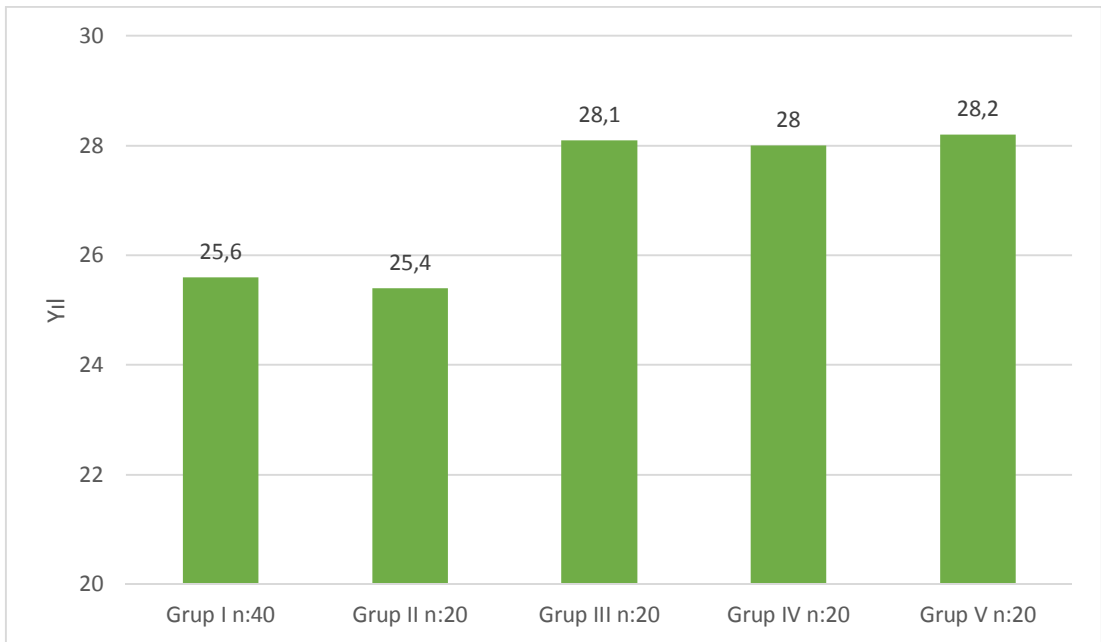
3. BULGULAR

Çalışmaya alınan bireylerin 62'si (%51,3) erkek, 58'i (%48,7) bayandı. Gruplara göre cinsiyet dağılımı Şekil 9 'daki gibiydi.



Şekil 10. Gruplara göre cinsiyet dağılımı

Çalışmaya alınan hastaların yaşları 18-40 (yaş ortalaması 26.85 ± 5.05) arasında değişmekte idi. Gruplara göre yaş Şekil 10'da verilmiştir



Şekil 11. Yaş ortalaması

Çalışmaya katılan bireylerin gruplar plazma serbest karnitin düzeyleri ve IgE düzeyleri karşılaştırıldı (Tablo 11).

Tablo 11. Çalışma grupları ile kontrol grubunun IgE ve plazma serbest karnitin değerlerinin karşılaştırılması

Gruplar	IgE	Karnitin
Grup I (Kontrol Grubu)	32,83 ± 3,52	18,73 ± 0,55
Grup II	108,86 ± 15,53 p<0.05	18,28 ± 0,93 p>0.05
Grup III	143,99 ± 17,07 P<0.05	17,88 ± 0,88 p>0.05
Grup IV	127,19 ± 17,25 P<0.05	17,78 ± 0,92 p>0.05
Grup V	105,69 ± 12,06 P<0.05	14,80 ± 0,54 P<0.05

Kontrol grubu ile hasta grupları IgE düzeyleri karşılaştırıldığında tüm hasta grupları ile kontrol grubu IgE düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p< 0.001). Ancak hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu.

Plazma serbest karnitin düzeyleri karşılaştırıldığında grup V'te karnitin düzeylerinin diğer gruplara göre düşük olduğu görüldü. Bu fark grup I, Grup II ve Grup III'te istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük tespit edildi (p<0.01). Grup IV ve grup arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05).

4. TARTIŞMA

Alerjik rinit toplumun yaklaşık %10-20'sini etkileyen; burun akıntısı, burun tıkanıklığı ve hapşırık ile karakterize, tip 1 hipersensitivite reaksiyonudur. Semptomların temelinde inflamatuvar hücreler tarafından salgılanan histamin, lökotrienler ve sitokinler vardır. Alerjik rinit tanısı; anamnez, fizik muayene, alerjen spesifik IgE, ve deri prick testleri ile konur. Ayırıcı tanıda nazal polipozis, enfeksiyöz rinitler, NARES, mekanik faktörler ve ilaçlara bağlı rinitler gibi hastalıklar yer alır. Başlıca tedavi alerjiden kaçınma, hasta eğitimi, ilaç tedavisi ve immünoterapiden oluşur. Septum deviyasyonu, konka hipertrofisi varlığında ek olarak cerrahi tedavi uygulanır. Bunlarla beraber bitkisel tedaviler, nazal yıkama, yoga ve akupunktur gibi alternatif tıp tedavilerinin de semptomların azalmasına neden olduğu gösterilmiştir (118).

Eozinofiller, mast hücreleri, antijen sunan hücreler, bazofiller, B ve T lenfositler immunopatogeneze rol oynayan başlıca hücrelerdir. Lokal sitokinler ve çevre dokulardaki kimyasal medyatörler T hücre farklılaşmasını belirler. Treg hücreleri ağırlıklı olarak IL-10 üretir ve hem Th1 hem de Th2 immun yanıtını baskılar. Alerjik rinitte Th1/Th2 dengesinin Th2 lehine bozulduğu yapılan birçok çalışma ile kanıtlanmıştır (119-121).

Alerjik rinit ve astım gibi alerjik hastalıkların patogenezinde oksidatif stresin etkisi kanıtlanmıştır (122). Serbest oksijen radikalleri ve antioksidanlar arasındaki dengenin bozulması ile birçok alerjik ve immünolojik hastalık ortaya çıkmaktadır. Astımlı hastalarda solunumla atılan havada nitrik oksit ve hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen türevlerinin arttığı gösterilmiştir (123). Oksidatif stres sonrası yine benzer şekilde reaktif oksijen türevleri ve inflamasyonun şiddeti arasında pozitif ilişki tespit edilmiştir. Astımlı hastalarda, oksidatif stres ile bronkokonstrüksiyon ve musin salgısında artış meydana geldiği, IgE ve eozinofil çapraz bağlanması sonrası inflamatuvar hücrelerden daha fazla reaktif oksijen türevleri üretildiği saptanmıştır (124).

Alerjik rinit ve oksidatif stres arasındaki ilişki, astım hastalarındaki kadar araştırılmamakla beraber guinea piglerde yapılan çalışmalarda ozon maruziyeti sonrası alerjenin indüklediği rinit semptomlarında, eozinofil infiltrasyonunda, burun akıntısı ve hapşırmada artış meydana geldiği gösterilmiştir (125). Ev tozu maruziyeti sonrası

alerjik rinit hastalarında eozinofillerde hidrojen peroksit sentezinin indüklendiği görülmüştür (126).

Gelişmekte olan ülkelerde alerjik rinit, astım ve atopik dermatit gibi hastalıkların insidansında zamanla artış görülürken, diyetle alınan antioksidan miktarında azalma gözlenmektedir. Bu durum antioksidan eksikliğinin alerjik hastalıkların gelişmesine neden olabileceği düşüncesine yol açmıştır. Bu amaçla yapılan çalışmalarda vitamin E ve vitamin C gibi antioksidanların antialerjik özellik gösterdiği kanıtlanmıştır (127). E vitamininin bu etkiyi IgE sentezini inibe ederek ve membran stabilizasyonunu sağlayarak, C vitaminin ise spesifik prostoglandin sentezini inhibe ederek gösterdiği düşünülmektedir (128). Moleküler çalışmalarda vitamin E'nin IgE üzerine etkisinin periferik T hücrelerinde IL-4 sentezini azaltmak suretiyle olduğu kanıtlanmıştır (12). Yine serum beslenme markırları ile deri prick testi arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmada vitamin E, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterolü ve karotenoidlerin atopi için koruyucu etkisinin olduğu gösterilmiştir. Yüksek vitamin A düzeylerinin ise atopi riskini artırdığı tespit edilmiştir (129,130).

Birçok hastalıkta olduğu gibi alerjik rinit ve astımda da alternatif tıp güncelliğini korumaktadır. Beslenme alışkanlıklarının çocuklardaki alerjik rinit ve astım üzerine etkisinin değerlendirildiği çalışmada günlük taze sebze ve meyve tüketimi, özellikle de yaz domatesinin alerjik rinit riskini azalttığı gösterilmiştir (131). Yine bu çalışmada tereyağı ve margarin gibi doymuş yağ asidi içeren gıda tüketimi alerjik rinit ile pozitif ilişkili bulunmuş, balık yağının anlamlı olmadığı sonucuna varılmıştır (132). Düzenli süt tüketen çocuklarda alerjik rinit semptomları daha az görülmüş bu durum alerjik bir besin olan sütün atopik bireyler tarafından tüketiminin az olması ile ilişkilendirilmiştir (133).

Karnitin; lizin ve metyoninden sentezlenen nonesansiyel bir aminoasittir. Vücut ihtiyacının yaklaşık %25'i vücudumuzda beyin, karaciğer ve böbrekte sentezlenir. Geri kalan %75'i ise diyetle alınır. Başlıca kaynakları hayvansal gıdalar olan et ve süt ürünleridir. Barsaklardan pasif emilim ile alınır ve böbreklerden atılır (134).

Karnitin, organizmada uzun zincirli yağ asitlerinin β -oksidasyon için mitokondrial matrikse taşınması, peroksizomal yağ asidi oksidasyonu, açıl gruplarını mitokondri dışına taşıyarak detoksifiye edilmesi, endojen ve eksojen yağ asitlerinin

konjugasyonu, dallı zincirli aminosit metabolizması ve membran fosfolipid döngüsü gibi bir çok metabolik olayda görev alır (135,136).

Karnitinin son zamanlarda antioksidan, antiapoptik ve antiinflamatuvar özellikleri de keşfedilmiştir. Bu amaçla birçok hastalıkta suplementasyon tedavisi olarak kullanılmış ve anlamlı derecede faydalı olduğu görülmüştür. Karnitinin antioksidan özelliğini reaktif oksijen radikallerinin ortamdan uzaklaştırılmasını sağlayan enzim seviyelerini arttırırken, aynı zamanda oksijen radikalleri ile reaksiyona giren maddelerin artmasına da neden olup serbest radikallerin temizlenmesini sağlayarak gösterir (137).

Pignatelli ve ark. (138) karnitinin trombositlerde membran fosfolipitlerinden sentezlenen araşidonik asiti mitokondriyal beta oksidasyona yönlendirerek antioksidan, antiinflamatuvar ve antitromboksan etki oluşturduğunu göstermişlerdir.

Karnitinin normal kalp fonksiyonları için önemli bir aminoasittir. Anjinası olan hastalarda karnitin desteği ile toksik yağ asidi metabolitlerinin azaldığı, antioksidan enzim sentezinin arttığı görülmüş ve bu hastalarda kalp krizi, kalp yetmezliği ve aritmi riski azalmıştır (139). Altı aylık karnitin desteği ile insülin direnci olan ve kardiyak açıdan yüksek risk taşıyan hastaların kan basıncında önemli derecede düşüş olduğu tespit edilmiştir. Yaklaşık dört haftalık karnitin desteği verilen hiperlipidemik hastalarda serum trigliserit düzeyinde azalma ve HDL düzeyinde artış gözlenmiştir (140).

Koroner arter hastalığında karnitinin antiinflamatuvar etkinliğini araştıran bir çalışmada, inflamasyon belirteçleri olan TNF- α , C reaktif protein ve IL-6 düzeyleri karnitin suplemeantasyonu yapılan grupta plaseboya göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Yine bu hastalarda antioksidan enzim aktivitesinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu antiinflamatuvar etkinin antioksidan özelliğinden kaynaklandığı savunulmuştur (141).

Hemodiyaliz hastalarında araşidonik asit metabolizmasının siklooksijenaz yolağından lipooksijenaz yolağına kaydığı ve hastalarda artmış lökotrien sentezinin astım benzeri obstrüktif akciğer semptomlarına neden olduğu tespit edilmiştir. Hastalara karnitin desteği verildiğinde hastaların solunum kapasitelerinde artış gözlenmiştir. Böylece karnitinin lökotrien sentezi üzerine inhibe edici etkisi olduğu sonucuna varılmıştır (142).

Uzuner ve ark. (13) farelerde deneysel olarak oluşturulmuş astım modellerinde karnitinin etkisini araştırmışlardır. Akut astım atağı sırasında karnitin verilen grupta oksijen satürasyonlarının daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Karnitinin lökotrien sentezi üzerine etkisini değerlendirmek için ise idrar lökotrien düzeylerini ölçmüşlerdir. Çalışma grubunda idrar lökotrien düzeylerinin anlamlı derecede düşük olduğunu göstermişlerdir. Çalışma grubundaki farelerin akciğer dokularında yapılan hisyopatolojik incelemede, inflamasyonun daha az olduğu bulgusunu elde etmişlerdir (13).

Asilsoy ve ark. (143) astımlı çocuklarda serum total ve serbest karnitin düzeyleri üzerine yaptıkları çalışmada akut astım atağı esnasında ve atağı takip eden yaklaşık 3 haftalık sürede karnitin düzeylerini düşük olarak bulmuşlardır.

Biltagi ve ark. (15) astımlı çocuk hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada astımlı hastalarda serum total ve serbest karnitin düzeylerinin sağlıklı çocuklara göre düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Altı aylık karnitin takviyesi sonrası astım semptomlarında düzelme olduğunu gözlemlemişlerdir.

Literatürü taradığımızda karnitin ve alerjik rinit arasındaki ilişkiyi değerlendiren herhangi bir çalışma olmadığını tespit ettik. Bu çalışmamızda plazma serbest karnitin düzeyleri ile alerjik rinit arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya karnitin düzeylerini etkileyen obezite, gebelik, kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalıkları olan hastalar dahil edilmedi (144).

Serbest ve total karnitin düzeylerinin kadınlarda erkeklerden daha düşük oluşu gösterilmiştir (145). Bu nedenle kontrol ve hasta grupları arasında kadın-erkek dağılımının benzer olmasına dikkat edilmiştir.

Bu çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında IgE değerlerinin hasta gruplarında anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit ettik. Literatür ile uyumlu olarak IgE değerleri hastaların %70'inde 100 IU/ml üzerinde idi. Hasta grupları arasında IgE değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu.

Kontrol grubu ve hasta gruplarında plazma serbest karnitin düzeyleri normal sınırlarda idi (10-60µmol/ml). ARIA sınıflamasına göre hasta gruplarından orta-ağır persistan rinitli grup V'te plazma serbest karnitin değerleri diğer gruplara göre daha düşük saptandı. Bu durum kontrol grubu, grup II ve grup III ile istatistiksel olarak anlamlı iken, grup IV ile istatistiksel olarak anlamsız idi.

Bu çalışma plazma serbest karnitin düzeyleri ile alerjik rinit arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır. Kan karnitin düzeylerinin hem diyetle alınabilmesi, hem vücutta endojen olarak sentezlenebilmesi, hem de böbreklerden geri emilmesi nedeni ile normal sağlıklı bireylerde düşük olması beklenemez. Çalışmamızda da tüm bireylerde normal sınırlarda olması bunu desteklemektedir. Ancak alerjik rinit semptomlarının sürekli ve şiddetli olduğu grup V'te, diğer gruplara ve kontrol grubuna göre düşük olması alerjik rinit semptomlarının şiddeti ile plazma serbest karnitin düzeyleri arasında negatif ilişki olduğunu göstermektedir.

Karnitin semptomların sürekli ve şiddetli olduğu hasta grubunda düşük bulunması antioksidan, antiinflamatuvar ve kan lipid profili üzerine olan etkileri ile açıklanabilir.

Oksidatif stresin inflamatuvar hücelerden sitokin salınımı ve dokularda apoptozise yol açarak kimyasal medyatörlerin salınımını artırdığı düşünülecek olursa, antioksidan maddelerin direk oksidatif hasarı önleyerek semptomlar üzerine etkili olabileceği düşünülebilir. Bu sitokinler, otoimmün ve alerjik hastalıkların temelinde yatan Th1 ve Th2 hücre farklılaşmasına üzerinden etki edebilir.

Karnitin suplementasyonu ile kan HDL düzeylerinde artış gözlenmiş olması, erişkin popülasyonda HDL düzeyleri ve atopi arasındaki negatif ilişkiyi gösteren çalışmalar ile birlikte değerlendirildiğinde, alerjik rinit hastalarında karnitin farklı bir rolünü daha gündeme getirebilir.

Çalışmamızda hastaların beslenme alışkanlıkları dikkate alınmamıştır. Daha önce diyet ve alerjik hastalıklar arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmalarda özellikle kırmızı ette daha fazla bulunan karnitin ile ilgili bir değerlendirmeye ulaşamadık.

Karnitin alerjik rinit hastalarında semptomların süresi ve şiddeti ile ilişkili bulunmuştur. Aynı alerjenin her bireyde farklı şiddette semptoma yol açması bireylerin beslenme alışkanlıkları ile ilişkili olabilir. Tüm bu verilerin ışığında alerjik rinitli hastaların değerlendirilmesine beslenme alışkanlıkları da dahil edilebilir.

Bu çalışmada alerjik rinit ile karnitin arasındaki ilişkiyi değerlendirirken ARIA 2008 sınıflamasını kullanarak, hastaları dört gruba ayırdık. İleriki çalışmalarda semptomların değerlendirilmesine hasta temelli anketler veya görsel analog skalaları eklenirse çalışmaların daha özgün olacağını düşünmekteyiz.

Astım hastalığına göre daha lokalize bir inflamatuvar hastalık olan alerjik rinitte, karnitinin antinflamatuvar ve antioksidan etkisini değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Kolay tolere edilebilen, maliyeti düşük ve istenmeyen etkisi yok denecek kadar az olan karnitinin alerjik rinit hastalarında suplementasyonu ve semptomlar üzerine etkisinin değerlendirilmesi bu ilişkiyi kanıtlamak açısından uygun olabilir.

5. KAYNAKLAR

1. Hansel F. Clinical and Histopathologic studies of the nose and sinuses in allergy. *J Allergy* 1929; 1: 43-70.
2. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008. *Allergy* 2008; 63: 8-160.
3. Cingi C. Alerjik rinit, önemi, tanısı, tedavisi. *KBB'de Trent* 2009; 3: 4-11.
4. Howarth PH. Allergic and non-allergic rhinitis. Middleton Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW (eds): *Allergy principles and practice Vol II*. 6. ed, Mosby Company, 2003: 1253-1289.
5. Baraniuk JN. Pathogenesis of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 8: 763-772.
6. Naclerio RM. Pathophysiology of perennial allergic rhinitis. *Allergy* 1997; 52: 7-13.
7. Fujieda S. Examination, diagnosis and classification for Japanese allergic rhinitis: Japanese guideline. *Auris Nasus Larynx* 2012; 39: 553-556.
8. Çelik G, Mungan D, Bavbek S, Sin B, Ediger D, Demirel Y, Mısırlıgil Z. The prevalence of allergic diseases and atopy in Ankara Turkey: a two-step population based epidemiological study. *J Asthma* 1999; 36: 281-290.
9. Cingi C, Topuz B, Songu M. Prevalence of allergic rhinitis among the adult population in Turkey. *Acta Otolaryngol* 2010; 130: 600-606.
10. Flanagan JL, Simmons PA, Vehige J, Willcox MD, Garrett Q. Role of carnitine in disease. *Nutr Metab (Lond)* 2001; 7: 30
11. Vanella A. L-Propionyl carnitine as superoxide scavenger, antioxidant, and DNA cleavage protector. *Cell Biol Toxicol* 2000; 12: 99-104.
12. Kompauer I. Association of carotenoids, tocopherols and vitamin C in plasma with allergic rhinitis and allergic sensitisation in adults. *Public Health Nutrition* 2005; 9: 472-479.

13. Uzuner N, The role of L-Carnitine in treatment of a murine model asthma. *Acta Med Okayama* 2002; 38: 295-301.
14. Triggiani M, İnhibition of Platelet-Activating Factors ynthesis in human neutrophils and platelets by Propionyl-L-Carnitine. *Biochem Pharmacol* 1999; 58: 1341-1348.
15. Al-Biltagi M, L-Carnitine Improves the Asthma Control in Children with Moderate Persistent Asthma. *J Allergy* 2012.
16. Holgate ST, Djukanovic R, Casale T, Bousquet J. Anti-immunoglobulin E treatment with omalizumab in allergic diseases: an update on anti-inflammatory activity and clinical efficacy. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 408-416.
17. Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J* 2004; 24: 758–764.
18. Bauchau V, Durham SR. Epidemiological characterization of the intermittent and persistent types of allergic rhinitis. *Allergy* 2005; 60: 350–353.
19. Tarkan Ö, Sürmelioglu Ö, Tuncer Ü. The Current Management at Diagnosis and Treatment of Allergic Rhinitis. *Archives Medical Review Journal* 2009; 18: 156-170.
20. Ausdenmoor RW. Aeroallergens and enviromental factors. Lawlor GJ, Fischer TJ. In *manual of allergy and Immunology*. Second edition. Boston/Toronto: Little Brown and Company. 1988: 36-46.
21. Stewart, Geoffrey A, Peden, David B. Allergens and air pollutants. Fourth Edition *Alergy*, 2012: 73-128.
22. Can İH. Atopik hastalıklarda önemli olan allerjenler. *Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi Güncel Yaklaşım* 2005; 1: 34-40.
23. Thompson PJ, Stewart GA, Samet JM, Holgate ST, Church MK, Lichtenstein LW. Allergens and pollutants. Second edition. Toronto: Mosby International Ltd. 2001; 213-242.
24. Güleğen E, Girişgin O, Kütükoğlu F, Girişgin AO, Coşkun ŞZ. Bursa evlerinde bulunan ev tozu akar türleri. *T Parazitol Derg.* 2005; 29: 185-187.

25. Uludağ Üniversitesi, Alerjik Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı. 2007. Alerji önlemleri ve alerji aşıları bilgilendirme kitapçığı.<http://sakur.uludag.edu.tr/dosya/FR-HYE-04-402-02>.
26. Gökçe S, Cevizci S, Kaypmaz A. Halk Sağlığı Penceresinden Ev Tozu Akarları. TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni 2010; 9: 6.
27. Kalpaklıoğlu AF, Emekçi M, Ferizli A, Mısırlıgil Z. House-dust mite working group. A survey of acarofauna in Turkey: comparison of seven different geographic regions. Allergy Asthma Proc 2004; 25: 185-190.
28. Ertabaklar H, Yaman S, Ertuğ S. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi parazitoloji laboratuvarına gönderilen ev tozlarında akar sıklığının araştırılması. T Parazitol Derg 2006; 30: 29-31.
29. Öztürk C, Aslan G, Delialioğlu N, Otağ F, Kanık A. Mersin yöresinde 1999–2000 yılları arası çeşitli allerjenlerin dağılımı. Enfeksiyon Dergisi 2002; 16: 215-9.
30. Aycan ÖM, Atambay M, Daldal ÜN. Ev tozu akarlarının görülme durumunun sosyal değişkenler açısından incelenmesi. T Parazitol Derg 2007; 31: 219-24.
31. Güleğen E, Girişgin O, Kütükoğlu F, Girişgin AO, Coşkun ŞZ. Bursa evlerinde bulunan ev tozu akar türleri. T Parazitol Derg 2005; 29: 185-187.
32. Doğan N, Aycan ÖM, Miman Ö, Atambay M, Daldal N. Eskişehir’de ev tozu akarı görülme durumu. T Parazitol Derg 2008; 32: 139-41.
33. Aldemir OS, Baykan M. Su hazneli ve toz torbalı elektrik süpürgeleri ile toplanan toz örneklerinde ev tozu akarlarının (Dermatophagoides pteronyssinus) araştırılması. Kafkas Üniv Vet Fak Derg 2004; 10: 171-173.
34. Çiçek D, Kandi B, Bakar DS, Uçak H. Elazığ yöresinde allerjik astma, allerjik rinit, allerjik konjunktivit, kronik ürtiker ve atopik dermatitli olgularda prick test sonuçlarının değerlendirilmesi. F. Ü. Sağ. Bil. Derg. 2008; 22: 193-196.
35. Gülbahar O, Mete N, Kokuludağ A, Sin A, Sebik F. House dust mite allergens in Turkish homes. Allergy. 2004; 59: 231-41.

36. Atambay M, Aycan ÖM, Daldal N. Malatya’da ev tozu akar faunası. T Parazitol Derg. 2006; 30: 205-208.
37. Çakır EE, Tabakoğlu E, Çağlar T, Hatipoğlu ON, Altıay G. Trakya bölgesinde pulmonersemptomlarla başvuran hastalarda alerji deri testisonuçları. Trakya Univ Tıp Fak Derg 2007; 24: 12-6.
38. Atahan E, Müsellim B, Güven K, Yılmaz N, Gemicioğlu B. Yüksek eozinofilik katyonik protein (ECP) düzeyleri ile alerji parametreleri ilişkisi. Astım Alerji İmmünoloji 2004; 2: 134-138.
39. Çiftçi İH, Çetinkaya Z, Aktepe OC, Kızıldı N, Altındış M. Afyon yöresinde allerjenlerin dağılımı. Astım Alerji İmmünoloji 2005; 3: 5-9.
40. Akdemir C, Yılmaz S. Sensitization to house-dust mite and mite fauna in selected children's homes in Kütahya, Turkey. The Turkish journal of pediatrics. 2009; 51: 232-7.
41. Colloff MJ. Distribution and abundance of dust mites within homes. Allergy 1998; 24-27.
42. Platts-Mills TAE. The role of allergens in allergic airway disease. J Allergy Clin Immunol 1998; 101: 364-366.
43. Uygur K, Tüz M, Doğru H. Isparta yöresinde alerjik rinitli hastalarda alerjen dağılımı. Kulak Burun Boğaz Klinikleri 2000; 3: 139-1342.
44. Wickman M, Egmar A, Emenius G, Almqvist C, Berglind N, Larsson P, et al. Fel d 1 and Can f 1 in settled dust and airborne Fel d 1 in allergen avoidance day-care centers for atopic children in relation to number of petowners, ventilation and general cleaning. Clin Exp Allergy 1999; 29: 626-632.
45. Hamilton RG. Assessment of indoor allergen exposure. Curr Allergy Asthma Rep 2005; 5: 394-401.
46. Chang FY, Lee JH, Yang YH, Yu HH, Wang LC, Lin YT, Chiang BL. Analysis of the serum levels of fungi-specific immunoglobulin E in patients with allergic diseases. Int Arch Allergy Immunol 2011; 154: 49-56.

47. İşler M, Terzioğlu E. Kulak Burun Boğaz Hastalıklarında Besin Alerjisi. Doğru H, Topuz B. Kulak Burun Boğazda Alerjik Hastalıklar. Birinci Baskı, İstanbul: Güneş Kitapevi, 2001: 116-126.
48. Viegi, G, Paoletti, P, Carrozzi, L, Vellutini, M, Diviggiano, E, Di Pede, C. et al, Prevalence rates of respiratory symptoms in Italian general population samples exposed to different levels of air pollution. *Environ Health Perspect* 1991; 94: 95–99.
49. Andersen HB, Holm M, Hetland TE, Dahl C, Junker S, Schiøtz PO, Hoffmann HJ. Comparison of short term in vitro cultured human mast cells from different progenitors - Peripheral blood-derived progenitors generate highly mature and functional mast cells. *J Immunol Methods* 2008; 31: 336: 166-174.
50. J Corren, Fuad M. Baroody, R. Pawankar. Allergic and non-allergic rhinitis. In: Middleton's Allergy, Principles and Practice, 8th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2014: 664-685.
51. Girvin AM, Dal Canto MC, Miller SD. CD40/CD40L interaction is essential for the induction of EAE in the absence of CD28-mediated co-stimulation. *J Autoimmun* 2002; 18: 83-94.
52. Geissmann F, Manz MG, Jung S. Development of monocytes, macrophages, and dendritic cells. *Science* 2010; 327:656–661.
53. Rehl RM, Balla AA, Cabay RJ. Mucosal remodeling in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 2007;21:651– 657
54. Allergic rhinitis: Pathophysiology. Broide DH. *Allergy Asthma Proc* 2010; 31: 370-374.
55. Masuda S. Quantitative histochemistry of mucus-secreting cells in human nasal mucosa. *Pract Otol (Kyoto)* 1990; 83: 1855-63.
56. Singh K, Axelrod S, Bielory L. The epidemiology of ocular and nasal allergy in the United States, 1988-1994. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:778-83.

57. Baroody FM, Naclerio RM. Chapter 40: Immunology of the upper airway and pathophysiology and treatment of allergic rhinitis. Cummings Otolaryngology: Head & Neck Surgery. 5th ed. Ed. Flint PW. China: Mosby Elsevier, 2010. 597-623.
58. Canakcioglu S, Tahamiler R, Saritzali G. Evaluation of nasal cytology in subjects with chronic rhinitis: a 7-year study. Am J Otolaryngol 2009; 30: 312-317.
59. Öğrenci M, Haberal İ. Alerjik Rinitler. Sinüzit, 1 st ed. Ankara: Nobel Yay, 1999: 63-67.
60. Dykewicz MS, Fineman S, Skoner DP. Diagnosis and management of rhinitis: Complete guidelines of the joint Task Force on the parameters in allergy, asthma and immunology. Ann Allergy Asthma Immunol 1998; 81; 478-518.
61. Friedman MM, Kaliner M. Ultrastructural changes in human skin mast cells during antigen-induced degranulation in vivo. J Allergy Clin Immunol 1988; 82: 998-1005
62. Pepys J. Skin testing. Br J Hosp Med 1975; 14: 412-415.
63. K Onbaşı. Alerjik hastalıklarda deri testleri. Astım Allerji İmmünoloji 2007; 5: 33-38.
64. Eckman J, Saini SS, Hamilton RG. Diagnostic evaluation of food-related allergic diseases. Allergy, Asthma, and Clinical Immunology 2009; 5: 2.
65. Demoly P, Piette V, Bousquet J. In vivo methods for study of allergy: skin tests, techniques and interpretation. Adkinson Jr NF, Yunginger JW, Busse WW. editors. Allergy: principles and practice. 6th ed. New York: Mosby, 2003: 631-55.
66. Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, Hamilton R. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. Ann Allergy Asthma Immunol 2008;100: 1-148.
67. Liccardi G, D'Amato G, Canonica GW, et al. Systemic reactions from skin testing: literature review. J Investig Allergol Clin Immunol 2006; 16: 75-8.

68. Rondón C, Campo P, Herrera R. Nasal allergen provocation test with multiple aeroallergens detects polysensitization in local allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128:
69. 1192-7.Scadding GK, Church MK, Borish L. Allergic rhinitis and rhinosinusitis. *Allergy* 2012: 203-226.
70. Greiner AN, Hellings PW, Rotiroti G, Scadding GK. Allergic rhinitis. *Lancet* 2011; 378: 2112–22.
71. Custovic A, Murray CS, Gore RB, Woodcock A. Controlling indoor allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 88: 432-441.
72. Gore RB, Bishop S, Durrell B. Air filtration units in homes with cats: can they reduce personal exposure to cat allergen? *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 765-769.
73. Sheikh A, Hurwitz B, Nurmatov U, van Schayck CP. House dust mite avoidance measures for perennial allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 1563.
74. Reisacher, WR Allergy treatment: environmental control strategies. *Otolaryngol Clin North Am* 2011; 44: 711-725.
75. Simons FER, Simons KJ. Histamine and H1- antihistamines: celebrating a century of progress. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 1139-50.
76. Simons FER. Advances in H1-antihistamines. *N Engl J Med* 2004; 351: 2203-2217.
77. Drugs for allergic disorders. *Treat Guidel Med Lett* 2010; 8: 9-18.
78. Yanai K, Zhang D, Tashiro M. Positron emission tomography evaluation of sedative properties of antihistamines. *Expert Opin Drug Saf* 2011; 10: 613-22.
79. Nia AM, Fuhr U, Gassanov N, Erdmann E, Er F. Torsades de pointes tachycardia induced by common cold compound medication containing chlorpheniramine. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66: 1173-1175.
80. Yanai K, Rogala B, Chugh K, Paraskakis E, Pampura AN, Boev R. Safety considerations in the management of allergic diseases: focus on antihistamines. *Curr Med Res Opin* 2012; 28: 623-42.

81. Carr W, Bernstein J, Lieberman P. A novel intranasal therapy of azelastine with fluticasone for the treatment of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1282-1289.
82. Martin BG, Andrews CP, van Bavel JH, et al. Comparison of fluticasone propionate aqueous nasal spray and oral montelukast for the treatment of seasonal allergic rhinitis symptoms. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96: 851-857.
83. Wilson AM, Byrne PM, Parameswaran K. Leukotriene receptor antagonists for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2004; 116: 338–344.
84. Hamels K, Clement PAR. Decongestant capacity of two frequently used topical nasal decongestants in healthy persons. *Acta Otolaryngol Belg* 1994; 48: 265-269.
85. Johnson DA, Hricik JG. The pharmacology of alpha-adrenergic decongestants. *Pharmacotherapy* 1993; 13: 110–115.
86. Olivier P, Dugue A, Montastruc JL. Adverse cardiovascular and central neurologic reactions to sympathomimetics used as nasal decongestants: results of the French National Pharmacovigilance Survey. *Therapie* 2003; 58: 361.
87. Meltzer EO. Efficacy and patient satisfaction with cromolyn sodium nasal solution in the treatment of seasonal allergic rhinitis: a placebo-controlled study. *Clin Ther* 2002; 24: 942.
88. Barnes PJ. How corticosteroids control inflammation. Quintiles Prize Lecture 2005. *Br J Pharmacol* 2006; 148: 245-254.
89. Derendorf H, Meltzer EO. Molecular and clinical pharmacology of intranasal corticosteroids: clinical and therapeutic implications. *Allergy* 2008; 63: 1292-1300.
90. Mygind N, Andersson M. Topical glucocorticosteroids in rhinitis. *Acta Otolaryngol* 2006; 126: 1022–1029.
91. Scadding G, Erkan AN, Chau H, Maskell S. Audit of nasal steroid use and effectiveness in a rhinitis clinic. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2010; 10: 87–90.

92. Waddell AN, Patel SK, Toma AG, Maw AR. Intranasal steroid sprays in the treatment of rhinitis: is one better than another? *J Laryngol Otol* 2003; 117: 843-845.
93. Ring J, Gutermuth J. 100 years of hyposensitization: history of allergen-specific immunotherapy (ASIT). *Allergy* 2011; 66: 713–724.
94. Calderon MA. Meta-analyses of specific immunotherapy trials. *Drugs Today (Barc)* 2008; 44: 31–34.
95. Akkoc T, Akdis M, Akdis CA. Update in the mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011; 3: 11-20.
96. James LK, Durham SR. Update on mechanisms of allergen injection immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 1074–88.
97. Cox L, Nelson H, Lockey R. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 1-55.
98. Antico A, Pagani M, Crema A. Anaphylaxis by latex sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006; 61: 1236–1237
99. Canonica GW, Bousquet J, Casale T. Sub-lingual immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009. *Allergy* 2009; 64: 1–59.
100. Marogna M, Tomassetti D, Bernasconi A. Preventive effects of sublingual immunotherapy in childhood: an open randomized controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101: 206-11.
101. De Groot H, Bijl A. Anaphylactic reaction after the first dose of sublingual immunotherapy with grass pollen tablet. *Allergy* 2009; 64: 963-4.
102. Brownell J, Casale TB. Anti-IgE therapy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24: 551-68.
103. Massanari M, Nelson H, Casale T. Effect of pretreatment with omalizumab on the tolerability of specific immunotherapy in allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125: 383-389.

104. Caffier PP, Scherer H, Neumann K, et al. Diode laser treatment in therapyresistant allergic rhinitis: impact on nasal obstruction and associated symptoms. *Lasers Med Sci* 2011; 26: 57–67
105. Chhabra N, Houser SM. The surgical management of allergic rhinitis. *Otolaryngol Clin North Am* 2011; 44: 779–795.
106. No authors listed. Monograph. L-carnitine. *Altern Med Rev* 2005;10: 42-50.
107. Bremer J. Carnitine-metabolism and functions. *Physiol Rev* 1983; 63: 1420 1480.
108. Bamji MS. Nutritional and health implications of lysine carnitine relation–ship. *World Rev Nutr Diet* 1984; 44: 185-211.
109. Jogl G, Hsiao YS, Tong L. Structure and function of carnitine acyltransferases. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1033: 17-29.
110. Hoppel C. The role of carnitine in normal and altered fatty acid metabolism. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 4-12.
111. Arockia Rani PJ, Panneerselvam C. Carnitine as a free radical scavenger in aging. *Exp Gerontol* 2001; 36: 1713-1726.
112. Sezen O, Ertekin MV, Demircan B, Karshoglu I, Erdogan F, Koçer I, Calik I, Gepdiremen A. Vitamin E and L-carnitine, separately or in combination, in the prevention of radiation-induced brain and retinal damages. *Neurosurg Rev* 2008; 31: 205-213.
113. Pons R, De Vivo DC. Primary and secondary carnitine deficiency syndromes. *J Child Neurol* 1995; 10: 8-24.
114. Lerner A, Gruener N, Iancu TC. Serum carnitine concentrations in coeliac disease. *Gut* 1993; 34: 933-935.
115. Opie LH. Role of carnitine in fatty acid metabolism of normal and ischemic myocardium. *Am Heart J* 1979; 97: 375-388.
116. Mancini M, Rengo F, Lingetti M. Controlled study on the therapeutic efficacy of propionyl-L-carnitine in patients with congestive heart failure. *Arzneimittel Forschung* 1992; 42: 1101-1104.

117. Bowman BA. Acetyl-carnitine and Alzheimer's disease. *Nutr Rev* 1992; 50: 142-144.
118. Ober C, Yao TC. The genetics of asthma and allergic disease: a 21st century perspective. *Immunol Rev* 2011; 241: 10-30.
119. Nathan RA, Meltzer EO, Derebery J. The prevalence of nasal symptoms attributed to allergies in the United States: findings from the burden of rhinitis in an America survey. *Allergy Asthma Proc* 2008; 29: 600–608.
120. Park SG, Mathur R, Long M, et al. T regulatory cells maintain intestinal homeostasis by suppressing gamma delta T cells. *Immunity* 2010; 33: 791–803.
121. Francis JN, Till SJ, Durham SR. Induction of IL-10/CD4⁺CD25⁺ T cells by grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 1255–61.
122. Demoly P, Vachier I, Pene J, Michel FB, Godard P, Damon M. IgE produces monocyte superoxide anion release: correlation with CD23 expression. Comparison of patients with asthma, patients with rhinitis, and normal subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 108-16.
123. Paredi P, Kharitonov SA, Barnes PJ. Elevation of exhaled ethane concentration in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1450-1454.
124. Wright DT, Fischer BM, Li C, Rochelle LG, Akley NJ, Adler KB. Oxidant stress stimulates mucin secretion and PLC in airway epithelium via a nitric oxide-dependent mechanism. *Am J Physiol* 1996; 271: 854-861.
125. Iijima MK, Kobayashi T, Kamada H, Shimojo N. Exposure to ozone aggravates nasal allergy-like symptoms in guinea pigs. *Toxicol Lett* 2001; 123: 77-85.
126. Marple BF. Allergic rhinitis and inflammatory airway disease: interactions within the unified airspace. *Am J Rhinol Allergy* 2010; 24: 249–54.
127. Fogarty A, Lewis S, Weiss S, Britton J. Dietary vitamin E, IgE concentrations, and atopy. *Lancet* 2000; 356: 1573–4.

128. Bando N, Yamanishi R, Terao J. Inhibition of immunoglobulin E production in allergic model mice by supplementation with vitamin E and beta-carotene. *Biosci Biotechnol Biochem* 2003; 67: 2176-2182.
129. Bowler RP and Crapo JD Oxidative Stress in Allergic Respiratory Diseases, *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 349-356
130. Li-Weber M, Giaisi M, Treiber MK, Krammer PH. Vitamin E inhibits IL-4 gene expression in peripheral blood T cells. *Eur J Immunol* 2002; 32: 2401–2408.
131. McKeever TM, Lewis SA, Smit H, Burney P, Britton J, Cassano PA. Serum nutrient markers and skin prick testing using data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 1398–1402.
132. Farchi S, Forastiere F, Agabiti N, Corbo G, Pistelli R, Fortesz C, Dell’Orco V, Perucci CA. Dietary factors associated with wheezing and allergic rhinitis in children *Eur Respir J* 2003; 22: 772–780.
133. Takeoka GR, Dao L, Flessa S, et al. Processing effects on lycopene content and antioxidant activity of tomatoes. *J Agric Food Chem* 2001; 49: 3713–3717.
134. Sadlon A, Murray MT. Carnitine. *Textbook of Natural Medicine* 2012; 638-648.
135. Vaz FM, Wanders RJ. Carnitine biosynthesis in mammals. *Biochem J* 2002, 361: 417-429.
136. No authors listed. Acetyl-L-carnitine: monograph. *Altern Med Rev* 2010; 15: 76-83
137. Tastekin N, Aydogdu N, Dokmeci D. Protective effects of L-carnitine and alpha-lipoic acid in rats with adjuvant arthritis. *Pharmacol Res* 2007; 56: 303-10.
138. Pignatelli P, Lenti L, Sanguigni V, Frati G, Simeoni I, Gazzaniga PP, et al. Carnitine inhibits arachidonic acid turnover, platelet function, and oxidative stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 284: H41–H48, 2003
139. Bartels GL, Remme WJ, Pillay M. Effects of L-propionylcarnitine on ischemia-induced myocardial dysfunction in men with angina pectoris. *Am J Cardiol.* 1994; 74: 125-130.

140. Lee, Bor-Jen. Antiinflammatory effects of l -carnitine supplementation (1000 mg/d) in coronary artery disease patients Nutrition 2015; 31: 475-479.
141. Lee BJ, Lin JS, Lin YC, Lin PT. Effects of L-carnitine supplementation on oxidative stress and antioxidant enzymes activities in patients with coronary artery disease: a randomized, placebo-controlled trial. Nutr J 2014; 13: 79.
142. Kavukcu M, Türkmen S. The effects of Lcarnitine on respiratory function tests in children undergoing chronic hemodialysis. Turkish Journal of Pediatrics, 1998; 40: 79–84.
143. Asilsoy S, Bekem Ö, Karaman Ö, Uzun N, Kavukcu S. Serum total and free carnitine levels in children with asthma. WJP 2009 5: 60–62.
144. Mingrone G. Carnitine in type 2 diabetes. Ann N Y Acad Sci 2004;1033: 99-107.
145. Opalka JR, Gellerich FN, Zierz S. Age and sex dependency of carnitine concentration in human serum and skeletal muscle. Clin Chem 2001; 47: 2150–2153.

6. ÖZGEÇMİŞ

Elazığ merkeze bağılı Hoş Köyü’nde 1986 yılında doğdum. İlkokulu Hoş Köyü İlkokulunda okudum. Orta ve lise öğrenimimi Elazığ Anadolu Lisesinde tamamlayarak 2004 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandım. 2010 yılında mezun oldum ve 2010 yılı Tıpta Uzmanlık Sınavında (TUS) Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı’nı kazandım ve ihtisasa başladım. Halen bu klinikte araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.