

T.C
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Allerji İmmünoloji Bilim Dalı

ALLERJİK RİNİTLİ HASTALARDA İMMÜNOTERAPİ ÖNCESİ VE
İMMÜNOTERAPİNİN 6.AYINDA SERUM VE NAZAL FETUİN-A
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

YANDAL UZMANLIK TEZİ
Uzman Dr. Ferda Bilgir

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Cengiz Kırmaz

Manisa, 2013

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince desteklerinden dolayı İç Hastalıkları Allerji İmmünoloji Bölüm Başkanı Prof.Dr.Cengiz Kırmaz'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Ege Üniversitesindeki rotasyonum sırasında bilgilerinden yararlandığım Prof.Dr.Ali Kokuludağ, Prof.Dr.Aytül Sin, Prof.Dr.Nihal Gökmen, Prof.Dr.Okan Gülbahar, Doç.Dr.Ömür Ardeniz'e eğitimime katkılarından dolayı teşekkürler.

Tezimin laboratuvar çalışmalarının yapılmasını sağlayan hastanemiz Biokimya Bölümünden Prof.Dr.Ece Onur'a ve Dr.Ceyhun Gözükara'ya, istatistiksel analizleri yapan Uz.Dr.Mehmet Çalan'a, rotasyonlarım sırasında birlikte çalıştığım değerli öğretim üyelerine, uzman, asistan ve hemşirelere teşekkürler.

Sevgili eşime ve enerji kaynağım çocuklarıma sonsuz teşekkürler.

Dr. Ferda Bilgir

İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
II. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. ALLERJİK RİNİT.....	3
2.1.1 Tanım ve İnsidans.....	3
2.1.2 Etyoloji.....	3
2.1.3 Patogenez.....	5
2.1.4 Tanı.....	7
2.1.5 Ayırıcı Tanı.....	14
2.1.6 Sınıflama ve Hastalık Şiddetinin Belirlenmesi.....	15
2.1.7 Tedavi.....	15
2.2. BİYOLOJİK BELİRTEÇLER.....	23
2.3. FETUİN A.....	24
III. HASTALAR ve YÖNTEM.....	30
IV. BULGULAR.....	35
V. TARTIŞMA.....	42
VI. SONUÇ.....	50
VII. ÖZET.....	51
VIII. İNGİLİZCE ÖZET.....	53
IX. KISALTMALAR.....	56
X. KAYNAKLAR.....	58

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Allerjik rinit (AR), nazal mukozanın allerjen maruziyeti nedeniyle gelişen immunoglobulin E (IgE) aracılı Tip 1 immün reaksiyonudur (1). AR, allerjik hastalıkların en sık görülenidir ve sıklığı giderek artmaktadır. Dünyadaki sıklığı ülkeler ve bölgeler arasında değişmekle birlikte erişkinde %10-30, çocukta %40 olarak bildirilmektedir (1,2). Türkiye'deki sıklığı ise erişkinde %8,9-27,7 çocuklarda %4,5-36,3 arasındadır (3).

AR ve bununla ilişkili astım, sinüzit, nazal polipozis, orta kulak iltihabı ve alt solunum yolu infeksiyonu gibi hastalıkların yol açtığı iş gücü kaybı, bozulmuş yaşam kalitesi, yüksek tedavi maliyeti hastalığın önemini artırmaktadır. Bu kayıpların en aza indirilmesi erken tanı ve etkili tedavi ile mümkündür (4,5) .

AR'te hastalık şiddetinin ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde nazal semptom skoru, ilaç semptom skoru, yaşam kalitesi anketleri gibi subjektif göstergeler yanında lokal ve sistemik sitokin, kemokin, mediatör düzeyleri gibi objektif göstergeler kullanılmaktadır (6-10).

Biyobelirteçler, sistemik hastalıklarda klinik tanı, hastalık izlemi, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve bilimsel çalışmalarda kullanılmaktadır. AR'te kompleks yangısal hava yolu cevabı olması birçok biyobelirteç varlığını ve çalışılabileceğini göstermektedir. Nazal lavaj sıvısında eozinofil, nötrofil gibi hücrelerin, granülosit monosit koloni stimulan faktör (GM-CSF), interlökin (IL)-1, IL-3, IL-5, IL-6, IL-8, regulated on activation normal T expressed and secreted (RANTES), eotaksin, majör basic protein (MBP), eozinofilik katyonik protein (ECP), trombosit aktive edici faktör (PAF), makrofaj inflamatuvar protein 1 (MIP-1), vazoaktif intestinal peptid (VIP), sinir büyüme faktörü (NGF), tümör nekroz faktör (TNF), substans P, kimaz, triptaz, prostaglandin D2, lökotrienler gibi sitokin, kemokin ve mediatörlerin varlığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (6-10).

Fetuin-A (α 2-heremans-schmid glikoprotein), yaklaşık 60 kilodalton ağırlığında bir serum glikoproteinidir. İnflamasyonda düzeyinin azalması, CRP ile ters ilişkisi olduğunun görülmesi inflamasyondaki aktif rolünü ve antiinflamatuvar etkisini göstermektedir (11-14).

Kardiovasküler hastalıklarda, kronik böbrek yetmezliğinde, tip 2 diabetes mellitusta (DM), obesitede, metabolik sendromda ve non alkolik yağlı karaciğer hastalığı gibi sistemik hastalıklarda fetuin A'nın rolü ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Allerjik hastalıklarda sistemik inflamasyon olduğu bilinmektedir. Fakat allerjik hastalıklarda fetuin A'nın rolü ile ilgili bir çalışma henüz bulunmamaktadır.

Çalışmamızda AR'li hastalarda immünoterapi öncesi ve immünoterapinin 6. ayında serum ve nazal lavaj örneklerinde fetuin A düzeylerindeki değişiklikleri; sağlıklı kontrollerin serum ve nazal lavaj örneklerindeki fetuin A düzeyleri ile karşılaştırarak fetuin A'nın AR'teki rolünü belirlemeyi amaçladık.

II. GENEL BİLGİLER

2.1. ALLERJİK RİNİT

2.1.1 TANIM VE İNSİDANS

Rinit nazal mukozanın inflamasyonudur. Etiyolojisinde birçok neden rol oynamakla birlikte en sık görülen tipi alerjik rinittir. AR, nazal mukozanın inhalasyon yolu ile alınan alerjenlere karşı IgE aracılı Tip 1 immün yanıtı sonucu ortaya çıkan inflamasyonudur. Alerjik hastalıklar içinde en sık görülenidir ve sıklığı giderek artmaktadır. Tüm etnik gruplarda ve tüm yaş gruplarında izlenen küresel bir sorundur (1).

Dünyadaki sıklığı bölgeler arasında değişmekle birlikte erişkinde %10-30, çocukta %40 olarak bildirilmektedir (2). Türkiye'deki sıklığı ise erişkinde %8,9-27,7, çocuklarda %4,5-36,3 arasındadır (3). Ayrıca ülkemizde yapılan başka bir çalışmada AR erkeklerde %8-16,7 , kadınlarda %11,8-22,5 sıklığında bulunmuştur (15).

2.1.2 ETYOLOJİ

Genetik yatkınlık ve alerjen maruziyeti gibi çevresel faktörlerin birlikteliği alerjik hastalıkları ortaya çıkarmaktadır. Değişen yaşam koşulları, çevre ve hava kirliliği, sosyoekonomik durum, beslenme, sigara, doğum öncesi ve sonrası çeşitli faktörler, çocuklukta geçirilen infeksiyonlar, atopi, etnik ve genetik yapı alerjik hastalığın ortaya çıkışında etkilidir (16,17).

AR'de meydana gelen inflamatuvar yanıt alerjenlere bağlı olmakla birlikte birçok gen ve genetik faktör bu yanıtta rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda sadece AR'le ilişkili çeşitli polimorfizmler ve human lökosit antijen (HLA) grupları tanımlanmıştır. Kromozom 5q üzerinde AR ile ilgili birçok gen mevcuttur (16). 11.kromozomun bazı bölgeleri, timik stromal lenfopoetin, toll like reseptör 6 genleri ile AR arasında ilişki olabileceği öne sürülmüştür (18,19). Erkek cinsiyet, ailede alerjik hastalık bulunması,

aeroallerjen duyarlılığı, nemli ve küflü ev ortamı, ev içi ve ev dışı hava kirliliği AR gelişiminde önemli risk faktörleridir (1).

Allerjenler, spesifik IgE (sIgE) oluşumunu uyaran ve bu antikor ile reaksiyona giren antijenlerdir. Protein ve glikoprotein yapısında, 5-70 µm büyüklüğünde, 10-70 kilodalton ağırlığındaki yabancı moleküllerdir. Havada bulunan allerjenler duyarlı kişilerde solunum (AR, astım), deri (atopik dermatit) ve konjunktiva (alerjik konjunktivit) ile ilgili allerjik reaksiyonlara neden olabilir. AR'de allerjenler solunum yolu ile vücuda alınmaktadır (1).

Coğrafi özelliklere ve yaşam koşullarına göre allerjen duyarlılığı değişmektedir. Aeroallerjenler, inhalan allerjenler olarak da adlandırılan solunumsal allerjenlerdir. Çocukluk çağında ve erişkinlikte AR için en önemli risk faktörü ve en yaygın tetikleyicilerdir (1). İç ortam ve dış ortam havasında bulunabilirler. Genel olarak iç ortam allerjenleri, ev tozu akarları, küf mantarı ve sporları (*Aspergillus*, *Penicillium*), hamam böcekleri ve evcil hayvanlardır. Genellikle yıl boyu süren semptomlara neden olurlar. Dış ortam allerjenleri ise çimen, hububat, ağaç, yabani ot polenleri, küf mantarı ve sporlarıdır (*Alternaria*, *Cladosporium*). Epizodik ve mevsimsel semptomlara neden olurlar (20).

Ev tozu akarları (*Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*), en önemli iç ortam allerjenleridir. Duyarlanma erken çocuklukta başlar ve yılboyu semptomlara neden olurlar. Nemli ve sıcak iklimleri tercih ederler, yatak, kumaş mobilya, halı gibi ev eşyalarında insan deri döküntüleri ile beslenirler. Hamam böcekleri, kedi, köpek, kafes kuşları, hamster AR ve astım gelişimine neden olan diğer önemli iç ortam allerjenleridir (20,21).

Mantarlar iç ve dış ortam allerjenleri olarak sıklıkla görülürler. Nemli ortamlarda yaşar ve kolonize olurlar. Yıl boyu bulunmakla birlikte, yaz sonu ve sonbaharda atmosferde yoğunlaşırlar (21).

Polenler, klinik olarak önemli allerjen kaynaklarından biridir. Major allerjenik polenler çayır ve tahıl polenleri, ağaç polenleri, yabani ot

polenleridir. Rüzgar aracılığı ile taşınan ve çok geniş mesafelere yayılabilen 20-60µm çapında olan aeroallerjenlerdir. Ülkemizin farklı bölgelerinde farklı bitki türleri bulunsada yapılan çalışmalarda mevsimsel alerjik rinitin en önemli nedeninin çayır polenleri olduğu gösterilmiştir. Bazı ağaç ve yabancı ot polenleri de AR'e yol açmaktadır. Her bitkinin polenizasyon dönemi farklılık göstermekle birlikte ağaç polenizasyonu şubat-nisan, çayır polenizasyonu mayıs-temmuz, yabancı ot polenizasyonu ağustos-ekim ayları arasında gerçekleşmektedir (22).

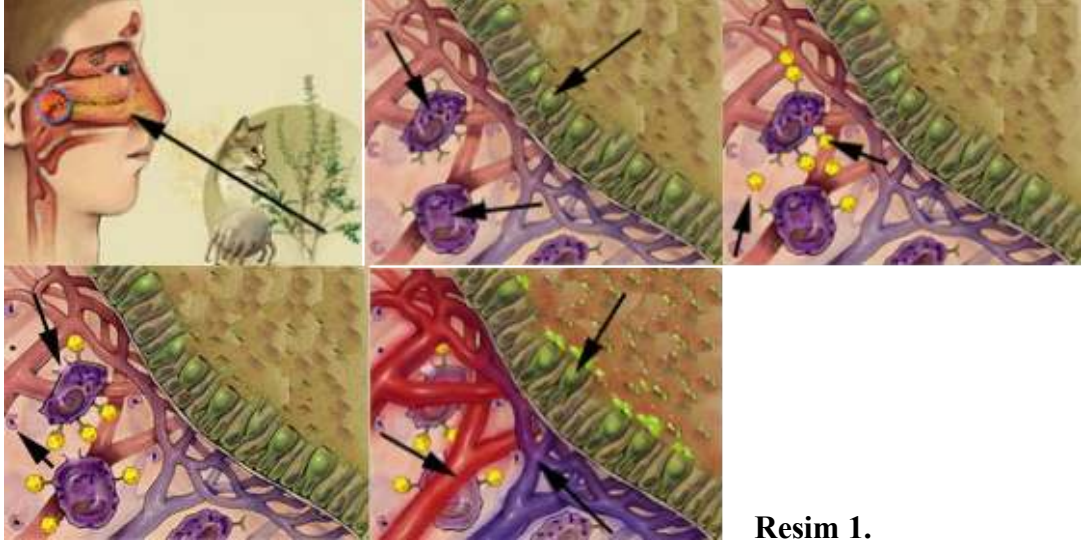
Allerjenler dışında iç ve dış ortam hava kirliliği (nitrojen dioksit, ozon, sülfür dioksit), nem, sigara, mesleki faktörler (latex, metal tuzları, izosiyanatlar, un, gliseraldehit ve anhidritler, besinler) AR gelişimine katkıda bulunabilirler (20,21).

2.1.3. PATOGENEZ

AR inhale edilen alerjene karşı gelişen IgE aracılı tip 1 hipersensitivite reaksiyonudur. Bu reaksiyon sonucu “duyulanma ” ve “klinik hastalık fazı” ortaya çıkmaktadır (1).

Duyulanma, doğumdan sonra herhangi bir zamanda olabilir. Antijenle uzamış ve tekrarlayıcı karşılaşma gerekmektedir. Burun mukozasını geçen antijen immunolojik olayları başlatır (Resim 1). Burun mukozasında Langerhans hücreleri ve antijen sunan hücre (ASH) tarafından allerjenler yakalanır. Proteolizis ile 7-14 aminoasit uzunluğunda peptitlere bölünerek Majör Histocompatibility Complex (MHC) Class 2 moleküllerine bağlanır. Bu şekilde hücre yüzeyine ulaşan antijen ASH'ler ile tonsiller doku ve lokal lenf nodlarına taşınır. Burada farklılaşmamış yardımcı T hücrelerine (Th0) antijen sunumu gerçekleşir (17,23). Atopiklerde Th0 hücre reseptörleri ASH üzerindeki MHC class 2 tarafından sunulan peptiti tanıyarak T helper 2 (Th2) hücrelerine dönüşümü gerçekleştirir. Th2 hücresi kendi sitokinleri olan GM-CSF, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, salgılar. Bu sitokinler plazma hücresinden IgE sentezi, mast hücre ve eozinofillerin aktifleşmesi gibi proinflatuar süreçleri başlatır. Sentezlenen sIgE antikorları mast hücrelerinin üzerindeki

reseptörlere yerleşir. Allerjenlerle tekrar karşılaşıldığında allerjen ile sIgE molekülü köprüleşerek mast hücrelerini uyarır ve mediatör salınımı gerçekleşir. Salınan mediatörler, hedef dokuda klinik hastalık fazını başlatır (1).



Resim 1.

Klinik hastalık fazı “erken faz” ve devamı olan “geç faz”dan oluşur.

Erken faz, alerjene maruziyetten sonra dakikalar içinde başlar. Allerjen ile sIgE köprüleşmesi mast hücre degranülasyonuna yol açar. Mast hücresinde sentezlenmiş olarak bekleyen histamin, triptaz, sistenil lökotrienler, prostoglandinler, kininler ve sitokinler salınır. Bu mediatörlerin salınımı sonucu nazal mukozada mukus sekresyonu artar. Trigeminal sinir uçlarının ve myelinsiz C liflerinin uyarılmasıyla hapşırtma, burun akıntısı ve kaşıntısı ortaya çıkar (17,23,24).

Geç faz, allerjenle karşılaştıktan sonraki 4-8 saatte gerçekleşir. Yeni sentezlenen inflamatuvar mediatörler hızla salınır. Eosinofiller, bazofiller, mast hücreleri, T lenfositler ve diğer mononükleer hücreler, mediatörler (histamin, sistenil lökotrienler, ...), sitokinler (IL-4,5,6,13) ve kemokinler (eotaksin, ECP, GM-CSF) bu inflamasyonda rol oynar. Anaflaksinin yavaş reaksiyon veren maddesi (SRS-A), ECP, PAF, kininler ve vazoaktif maddelerin etkisiyle kapiller geçirgenlik artar, ödem ve burun tıkanıklığı ortaya çıkar (17,23,24).

AR'li hastalarda nazal mukozada Th2 tip yanıt ile uyumlu olarak CD4+ T helper hücrelerinde, CD4+ CD45+ memory T hücrelerinde ve CD 25+ T hücrelerinde artışlar gösterilmiştir (25).

AR de nazal mukoza epitelinde değişiklik, extrasellüler matrix yapısında değişiklik ve anjiogenezde artış şeklinde bir remodeling vardır. Tümör growth faktör beta (TGF- β) submukozada proteoglikanların depolanmasını arttırarak extrasellüler matrixin kompozisyonunda değişikliklere neden olmaktadır. Fibroblastlar için önemli bir kemoatraktan ve proliferasyon faktörü olan TGF- β subepitelyal fibrozise ve goblet hücre hiperplazisine neden olmaktadır (27). Nazal mukoza glandüler tabaka kalınlığı normal kişilerde lamina proprianın %15'i iken AR'i olan kişilerde bu oran %25'e çıkmaktadır. Submukozal salgı bezlerinde artış AR'li hastalardaki hipersekresyonu açıklamaktadır (26).

Çeşitli çalışmalarda AR ile astım, sinüzit, nazal polipozis, orta kulak iltihabı ve alt solunum yolu infeksiyonu gibi hastalıklar arasında ilişki gösterilmiştir (28-30). AR, astım için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Her iki hastalıkta benzer inflamasyon görülmekte ve benzer mediatörler, Th2 sitokinler ve kemokinler salgılanmaktadır (1,3,31,32).

AR ve bununla ilişkili diğer hastalıkların yol açtığı iş gücü kaybı, bozulmuş yaşam kalitesi, yüksek tedavi maliyeti hastalığın önemini artırmaktadır. Bu sosyoekonomik kayıpların en aza indirilmesi için AR'in erken tanı ve tedavisi gerekmektedir (4,5,33,34).

2.1.4 TANI

AR tanısı öykü, fizik muayene ve tanı testleri ile konulmaktadır.

ÖYKÜ

Tanıda en önemli basamak diğer hastalıklarda olduğu gibi semptomların sorgulanmasıdır. AR'in en sık yakınması burun tıkanıklığı, hapşırık, şeffaf burun akıntısı, gözlerde kaşıntı ve kızarıklık, boğazda akıntı ve kaşıntıdır. Kaşıntı hastalığın alerjik olduğunun en önemli göstergesidir.

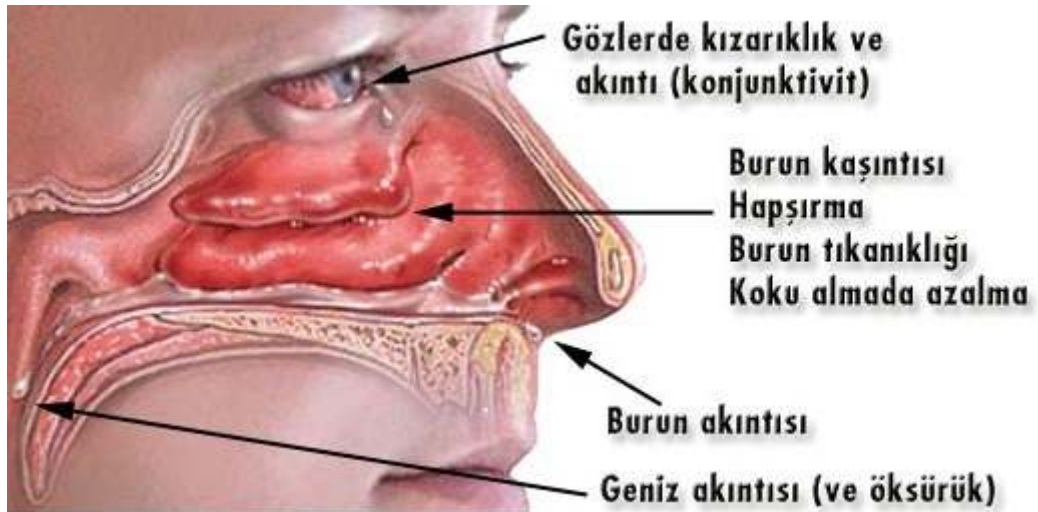
Öyküde yakınmaların ne zaman (ilkbaharda, yılboyu) ve nerede başladığı (evde, dışarda), ne kadar sürdüğü sorulmalıdır. Yakınmaları arttıran nedenler; mevsimsel değişiklikler, çevresel etkenler (hava kirliliği, sigara, soğuk, sıcak, nem), egzersiz ve yiyeceklerle ilişkisi araştırılmalıdır. Kullanılan ilaçlar, eşlik eden dermatolojik ve sistemik hastalıklar, ailede allerjik hastalıklar sorgulanmalıdır.

AR için en önemli risk faktörü ailesel atopi öyküsüdür. Yapılan çalışmalarda AR'li hastalarda %50'ye yakın ailesel atopi saptanmıştır (35). Hastanın kendisinde ya da ailesinde astım, atopik dermatit, egzema, besin allerjisi, ilaç allerjisi gibi durumlar sorgulanmalıdır.

FİZİK MUAYENE

Öykü alındıktan sonra göz, kulak, burun, boğaz, üst ve alt solunum sistemini içeren kapsamlı fizik muayene yapılmalıdır (Resim 2).

Soluk bir yüz, göz altlarında koyu renk halkalar (alerjik shiner), ince uzun kirpikler sıklıkla gözlenmektedir. Konjonktivada ödem, göz kapaklarında kaldırım taşı görünümü, göz yaşı salgısında artış ve Dennie Morgan çizgileri, burun ucunda maserasyon, burun üzerinde enine çizgilenme (alerjik selam çizgisi) görülebilir.



Resim 2.

Burun içi muayenesi anterior rinoskopi ve nasal endoskopi ile yapılır. Burun anatomik yapısı, septum, burun boşluğu değerlendirilir. Konjesyon, mavi gri renkte şiş mukoza, septum deviasyonu, nazal polip, saydam burun akıntısı gözlenebilir (36).

Postnasal akıntı nazofarinksteki submukozal lenfoid dokuda hipertrofi yaparak kaldırım taşı görünümüne yol açabilir. Ağız solunumu, damakta ve dişlerde gelişim hatalarına, diş çürümelerine, adenoid yüz görünümüne neden olabilir. Kulak muayenesinde orta kulakta sıvı ve kronik otit bulguları saptanabilir. Akciğerde wheezing, deride pruritis, egzema, ürtiker, anjioödem gibi çeşitli alerjik lezyonlar tespit edilebilir.

Burun tıkanıklığı zamanla artar, geceleri ağız açık uyumaya, dudaklarda kurumaya, horlama ve uyku bozukluklarına neden olabilir. Nazal hiperreaktivite nedeniyle parfüm, sigara, soğuk hava, ısı ve nem değişikliği gibi nonspesifik iritanlarla aynı yakınmalar ortaya çıkabilir. Hastalığın kronikleşmesi sonucu hiposmi oluşabilir.

Yorgunluk, halsizlik, öğrenme güçlüğü, dikkat sorunları, konuşma bozukluğu, baş ağrısı gibi semptomlara sık rastlanmaktadır.

TANISAL TESTLER

Öykü ve fizik muayeneden sonra yakınmaların alerjik nedenli olduğunu kesinleştirmek, sorumlu allerjeni saptamak ve duyarlılık derecesini belirlemek için tanısal testler yapılmalıdır. Tanıda in vivo ve in vitro allerji testleri kullanılmaktadır.

İN VİVO testler

Deri testleri (prick, intradermal, yama testi) ve provokasyon testleri

Prick test

Spesifik bir allerjen ile derideki duyarlanmış mast hücresinin uyarılarak lokal alerjik cevap oluşturulması şeklindedir. Solunum sistemi ve gastrointestinal sistemdeki mast hücrelerine tutunmuş IgE'lerin indirek olarak

dermal mast hücreleri üzerinde gösterilmesidir. Kolay uygulanabilir, hızlı, ucuz, güvenli ve yüksek duyarlılığa sahip olması nedeniyle en sık kullanılan testtir. Tanıda “altın standart” olarak kabul edilmektedir. The European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI) ve Dünya sağlık örgütü (WHO) IgE aracılı alerjik hastalıkların tanısında deri prik testini önermektedir. Sensitivitesi %73.2-87, spesifitesi %86-95.5 arasında değişmektedir (37).

Test ön kol, üst kol ve sırt derisine uygulanabilir. En uygun bölge ön kol iç yüzüdür. Test yapılacak bölge alkol ile temizlendikten sonra kurutularak 2 cm aralık ile işaretlenir. Derinin üzerine küçük bir damla alerjen damlatılarak 1mm uçlu lansetle 15-20 derecelik açı ile delinir ve antijenin epidermise geçmesi sağlanır. Uygulamadan 20 dk sonra en uzun çap ile ona dikey geçen çapın ortalaması kaydedilerek 0 ile 4+ arasında numaralandırılır.

Testin değerlendirilmesinde farklı yöntemler kullanılır. Endurasyonun 3mm’ den az olması (-), 3-5mm arası (+), 5-7mm arası (++),7-9mm arası (+++),10mm ve üzeri (++++) olarak derecelendirilir (Scherman sınıflaması). Diğer yöntem reaksiyonun histamin yanıtı ile karşılaştırılmasıdır. Reaksiyon histamin yanıtına eşitse (+++),yarısı katarsa (++) , negatif kontrolden büyük ise (+), negatif kontrole eşitse negatif kabul edilir (37).

Test solüsyonları stabildir, negatif kontrol olarak serum fizyolojik yada allerjenin çözündüğü solüsyon, pozitif kontrol olarak histamin kullanılır. Aynı anda birden çok allerjen tek tek ya da allerjen karışımı uygulanabilir. Kullanım kolaylığı açısından Duo Tip Twist test, Quin-test ve Multitest gibi modifiye test aletleri mevcuttur, değişik aletlerin avantaj ve dezavantajları vardır (37,38).

Bazı ilaçlar test sonucunu olumsuz etkilediğinden test öncesi kesilmelidir. H1 antihistaminikler (3-10 gün), antidepresanlar (2 hafta), H2 reseptör blokerleri (1-2 gün), lokal ve sistemik steroidler (2 hafta) önce kesilmelidir. Dermografizm, ürtiker, egzema, aktif kardiovasküler hastalık, gebelik, akut enfeksiyon, dispne, β -bloker kullanımı varsa test yapılmamalıdır (39).

Teste bağlı alerjik reaksiyon gelişebileceği için hasta bu konuda bilgilendirilmeli ve onam formu alınmalıdır. Testten sonra hasta en az 30 dk gözlenmelidir. Test, alerji ünitesinde bu konuda deneyimli uzman kişiler tarafından yapılmalı, testlerin farklı yorumlanabileceği unutulmamalıdır.

Intradermal testler

IgE aracılıklı allerjide bilinen en güvenilir ve ispatlanmış cilt testidir. Duyarlılığı yüksektir (prick testten 100 ile 1000 kat daha duyarlıdır). Prick testinin negatif ya da şüpheli olduğu durumlarda kullanılabilir. Sensitivitesi yüksektir fakat yalancı pozitiflik ve sistemik reaksiyona yol açma riski fazladır (38,40)

Ön kolun volar yüzü ya da sırtın üst kısmına uygulanır. Steril disposibl tüberkülin enjektörü kullanılır. Negatif (serum fizyolojik), pozitif kontrol (uygun oranda seyreltilmiş histamin) ve allerjen iğne ile 4mm kabarıklık oluşturacak şekilde cilt altına verilir. 10-20 dk sonra oluşan reaksiyon değerlendirilir. Kabarıklık 7mm ve üzerinde ise test pozitifdir. Endürasyon ve eritem çapı ölçülerek + ve 4+ arasında derecelendirilir (37).

Yama testi

Allerjen içeren paneller sırtta yerleştirilerek 48-96 saat sonra değerlendirilir. Atopik ve kontakt dermatit tanısında (kimyasal maddeler, gıdalar, aeroallerjenler) kullanılır. AR tanısında kullanılmamaktadır (37).

İN VİTRO testler

Periferik kan sayımı

Allerjik hastalıklarda eozinofil sayısı artmaktadır. Periferik kanda eozinofil oranı %10'un üzerinde ise eozinofili olarak değerlendirilir. Paraziter enfeksiyonlar, kollagen doku hastalıkları, maligniteler, sarkoidoz, tüberküloz, kronik hepatit ve allerjik hastalıklarda eozinofili gözlenebilir. Spesifik olmadığı için AR tanısında kullanılmamaktadır.

Total IgE

Duyarlılığı ve özgüllüğü iyi değildir. Allerjik hastalıkların yaklaşık yarısında total IgE normal bulunmaktadır. Allerjik hastalıklar dışında birçok hastalıkta (enfeksiyon, malignite, parazitoz) artabileceği için AR tanısında kullanılmaz.

Serumda allerjen spesifik IgE tayini

Allerjen sIgE'nin değişik yöntemler ile (ELİSA, RAST) serumda tespit edilmesidir. Duyarlılığı %60-80, özgüllüğü %90'dan fazladır Kullandığı ilacı bırakamama, aktif fiziksel ve psiyatrik hastalık, anafilaksi riski yüksek hasta, akut alerjik hastalık, dermografizm, aktif deri lezyonları gibi deri testinin yapılamadığı durumlar için uygundur. Duyarlılığı DPT den düşük, maliyeti yüksektir, sistemik reaksiyon riski yoktur.

Periferik Kan Aktivasyon Belirteçleri

Allerjik hastalıklarda kandaki bazofiller spesifik allerjenle uyarıldığı zaman degranüle olarak histamin ve lökotrienler gibi mediatörler salgılayabilir. Bu mediatörlerin ölçümü veya hücrelerin mikroskopik incelemesi ile bazofillerin aktivasyon durumu ölçülebilir. Rekombinant allerjenlerle CD63 bazofil aktivasyon testi allerji tanısındaki rutin testleri destekleyebilir, tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde yararlı olabilir (41). İleri merkezlerde yapılan bir testtir, bilimsel çalışmalarda kullanılmaktadır.

Nazal sitoloji

Nazal sekresyon bir lam üzerine yayılarak giemsa boyası ile boyanır ve ışık mikroskobu ile incelenir. Lavaj, sürüntü ve fırçalama ile örnek alınabilir. Eozinofil sayısı her alanda 5'in üzerinde ise anlamlıdır fakat AR için spesifik değildir. Astım, nazal polip, aspirin duyarlılığı, nonallerjik eozinofilik rinitte eozinofil sayısı yüksektir. Nötrofil hakimiyeti enfeksiyon lehinedir (42). Nazal sIgE ölçülebilir. Birçok sitokin, kemokin, mediatör düzeyi direk yada nazal provokasyon sonrası ölçülebilir.

Nazal Provokasyon

Burun içine uygulanan allerjen yada nonspesifik irritana karşı burunda ödem, tıkanıklık gibi semptomların ortaya çıktığının görülmesi, nazal hava akım hızında yavaşlama gibi objektif ölçümlerin yapılması şeklindedir. Allerjen artan dozlarda verilerek semptomlarla ilişkisi izlenir. AR tanısını doğrulamak için, polisensitize hastalarda semptomlardan sorumlu allerjeni bulmak için ve bilimsel çalışma amaçlı yapılabilir. Mesleksel rinitin tanısında önemlidir. Oral aspirin provokasyon testi yerine lizin aspirin ile nazal provokasyon yapılabilir. Nonspesifik nazal hiperreaktiviteyi değerlendirmek için histamin, metakolin, kuru soğuk hava, kapsaisin gibi uyaranlarla araştırma amaçlı provokasyon yapılabilir (43,44).

Nazal Lavaj Sıvısında Belirteçler

AR pek çok farklı hücrenin katılımıyla oluşan inflamatuvar bir hastalıktır. Nazal inflamasyonu izlemek, hastalığın oluşumu ve tedaviye yanıtını araştırmak için nazal nitrik oksit ölçümü, nazal lavaj, nazal sitoloji ve nazal biopsi gibi yöntemler kullanılmaktadır.

Nazal lavaj, basit ve hızlı yapılan noninvaziv bir incelemedir. Nazal boşluğa göç eden hücreler, hücre aktivasyonu, sitokinler, kemokinler ve plazma protein ekstrasvazasyonu tespit edilebilir. İnflamasyonda rol oynayan hücre sayısı ve hücre yapısı hakkında bilgi verir.

Nazal lavaj sırasında nazal boşluğa verildikten sonra tekrar toplanan sıvı santrifüj edilerek çözünebilir faktörler (sitokinler, kemokinler) için değerlendirilir (45). Bu tür uygulamalar klinik pratikte yapılmamakta çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır.

Görüntüleme Yöntemleri

Rinoskopi, rinomanometri, X-ray grafi, bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans görüntüleme ile anatomik yapılar görüntülenerek yapısal bozukluklar, cerrahi müdahale gerektiren lezyonlar ve AR'e bağlı komplikasyonlar tespit edilebilir.

2.1.5. AYIRICI TANI

AR'lerin, rinite yol açan hastalık, ilaç ve durumlardan ayrılması tedavi ve takip açısından gereklidir (Tablo 1).

Tablo 1. AR dışındaki rinit nedenleri

.Enfeksiyöz rinit (viral, bakteriyel, fungal)
.Vazomotor rinit (çevresel ısı değişikliği, keskin kokular)
.Nonallerjik rinit eozinofili sendromu (NARES)
.Hormonal rinit (hamilelik, puberte, hipotroidi)
.Sistemik/inflamatuvar hastalıklar (otoimmün hastalıklar, sarkoidoz, Churg-Strauss)
.Atrofik rinit
.İlaçlara bağlı rinit (ACE inhibitörleri, reserpin, metildopa, aspirin)
.Mesleksel rinit (latex, tahta tozu, zirai ürünler, kimyasallar)
.Primer mukus defektleri ve siliyer diskinezi (Kistik fibrozis, Kartagener sendromu, Young sendromu)
.Yapısal defektler (tümör, yabancı cisim, septum deviasyonu, adenoid hipertrofisi, konka hipertrofisi, beyin omurilik sıvısı rinoresi)

Dikkatli bir öykü, fizik muayene ve tanı testleri ile diğer rinit nedenleri dışlanmalıdır. Emosyonel faktörler (stres, seksüel uyarı), gastroözafagial reflü, yakınmaların yiyeceklerle ve egzersizle ilgisi sorgulanmalıdır (46).

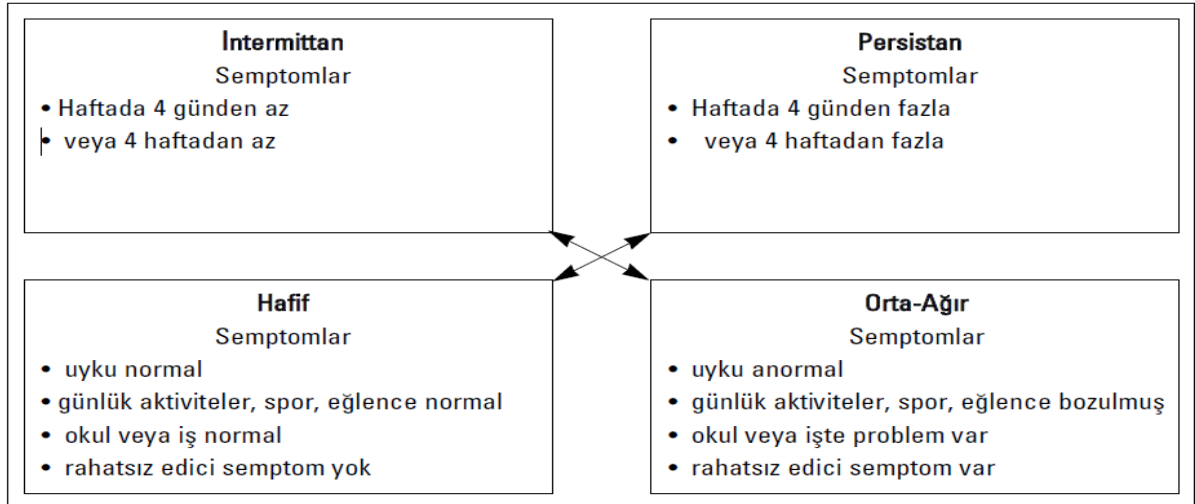
İlaçlara bağlı rinite sık rastlanmaktadır. Antihipertansifler, aspirin, nonsteroid antiinflamatuvarlar, oral kontraseptifler, topikal oftalmik β -blokerler, nazal vazokonstriktörler yaygın olarak kullanılan ilaçlardır ve rinite yol açabilmektedir (47,48).

Ayırıcı tanıda nonallerjik rinitlerin %60'ını oluşturan vazomotor rinit mutlaka dışlanmalıdır. Vazomotor rinitte şikayetler mevsimlerle ilişkili değildir. Erişkin yaşta ortaya çıkar ve allerji öyküsü yoktur. Prick test ve serumda slgE negatiftir. Soğuk, kuru hava, klima, keskin koku, sigara dumanı, yorgunluk ve stres ile semptomlar ortaya çıkabilmektedir. Yakınmaların ısı

değişikliklerinde ortaya çıkması tipiktir. Acı veya sıcak yemekle ortaya çıkan gustatuar rinit genellikle eşlik eder (48).

2.1.6 SINIFLAMA VE HASTALIK ŞİDDETİNİN BELİRLENMESİ

AR alerjene maruziyet süresi ve semptomların ortaya çıkış süresine göre Mevsimsel AR ve Perennial AR (yıl boyu) şeklinde sınıflandırılmaktaydı. Ancak bu sınıflamadaki eksiklikler nedeniyle semptom süresine (intermittan ya da persistan) ve şiddetine (hafif, orta, şiddetli) göre yeni bir sınıflama yapılmıştır (Şekil 1). Bu sınıflama Dünya Sağlık Örgütü ile işbirliği içinde yürütülen Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) tarafından geliştirilmiştir (1).



Şekil 1. Alerjik Rinitin Sınıflandırılması

Rehberler küresel bir sorun olan AR'in takibinde ve tedavi seçiminde hastalık şiddetinin göz önünde bulundurulması gerektiğini önemle vurgulamaktadır (1).

2.1.7 TEDAVİ

AR'in kronikleşmesi, astım , sinüzit, nazal polipozis, orta kulak iltihabı ve alt solunum yolu enfeksiyonu gibi komplikasyonlara yol açması nedeniyle yaşam kalitesi düşmekte, okul, iş ve sosyal yaşam olumsuz etkilenmektedir. Hastalığa bağlı morbidite ve mortalitenin önlenmesi, sosyoekonomik yükün

azaltılması için tanı konulduktan sonra hemen etkili tedaviye başlanılmalıdır (28-34).

AR tedavisi; hasta eğitimi, çevre kontrolü, allerjenden korunma, farmakolojik tedavi ve allerjen immünoterapisinden oluşmaktadır.

HASTA EĞİTİMİ

Hastalığın doğası, allerjenden korunma yöntemleri, yaşam biçiminde yapılacak değişiklikler, ilaç kullanım teknikleri ve ilaçların yan etkileri hastaya anlatılmalıdır. Hasta doktor ilişkisi tedavinin başarısı için önemlidir.

ÇEVRE KONTROLÜ

Allerjenlerden olabildiğince kaçınma tedavinin en önemli basamağıdır. Zamanın büyük çoğunluğunun geçirildiği iç ortamda uygun ısı ve nem sağlanmalı, sık sık havalandırılmalı, allerjen kaynakları (evcil hayvanlar, ev bitkileri, böcekler, ev akarları) ortamdan uzaklaştırılmalıdır.

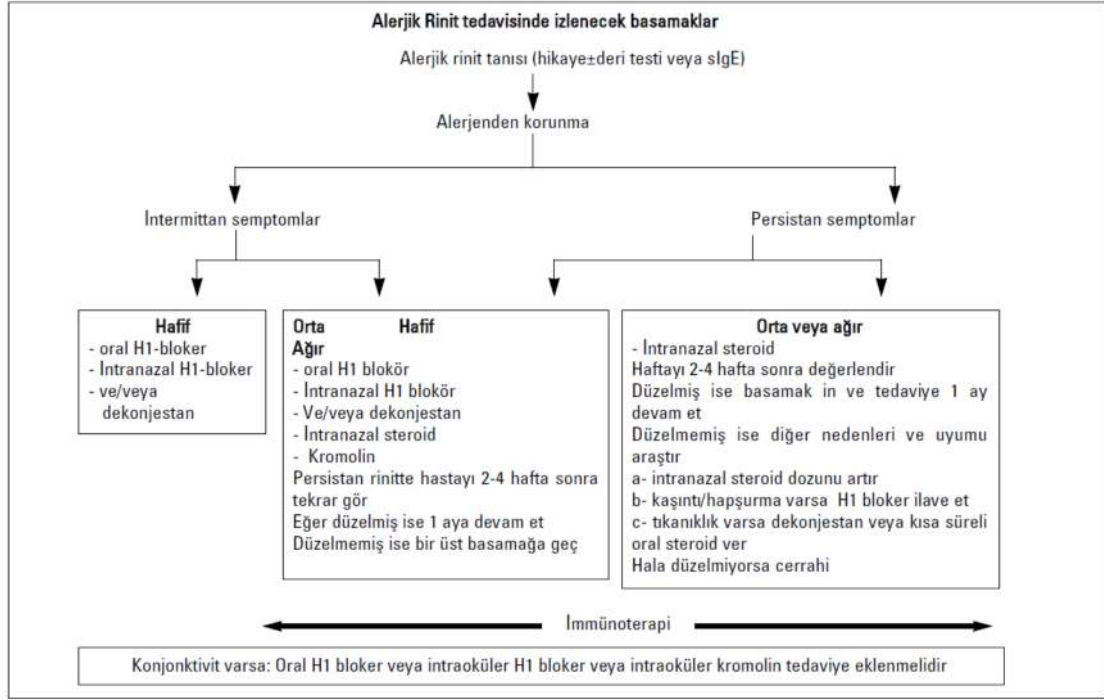
Akarlar, ev tozlarında ve insan epitel döküntülerinin olduğu yerlerde, yataklarda, kumaş kaplı mobilyalarda, halı ve kilimlerde boldur. Sentetik ve kolay temizlenebilen eşyalar tercih edilmeli, oda ısısı ve nemi kontrol edilmelidir. Hamam böcekleri için belirli aralıklarla ilaçlama yapılmalı, yiyecekler açıkta bırakılmamalıdır. Küf mantarları için fiziksel ve kimyasal önlemler alınmalıdır.

Dış ortam alerjenlerinden korunmak daha güçtür. Kuru ve rüzgarlı havalarda dışarıya çıkılmamalı, pencereler açılmamalı, polen kaynaklarından uzak durulmalıdır. Polen sayımı ve hava durumu takip edilmelidir. Korunma yöntemlerinin tümü eş zamanlı uygulanmalıdır (1).

İLAÇ TEDAVİSİ

Allerjik olayın etyolojisi ve patofizyolojisi tedavi seçiminde dikkate alınmalıdır. İlaç tercih ederken etkinliği, güvenilirliği, maliyeti, yan etkileri göz önünde bulundurulmalıdır. Farmakolojik ajanlardan dekonjestanlar, antihistaminikler, kromolinler, steroidler, antilökotrienler ve antikolinerjikler

semptomları azaltır. Hastalığın şiddeti ve görülme sıklığına göre ilaçlar tek başına ya da birlikte kullanılabilirler. AR'in etkisiz ve yetersiz tedavisi sonucu sıklığı artan astım başta olmak üzere diğer komorbid hastalıkların önlenmesi için etkili tedavi seçimi çok önemlidir. Bu nedenle AR'te basamak tedavisi önerilmektedir (1).(Şekil 2)



Şekil 2. Alerjik rinitte basamak tedavisi

ANTİHİSTAMİNİKLER: Hapşırık, rinore, kaşıntıyı önlerler. Hedef organda histamin ile yarışarak etki gösterirler. Oral ve nazal formları bulunmaktadır. Tüm tedavi basamaklarında kullanılabilirler.

1.kuşak antihistaminikler: Clorpheniramin, diphenhydramin, promethazine, tripolidine'dir. Sedatif ve antikolinergik yan etkileri vardır. Glokom, mental konfüzyon, taşikardi, kabızlık, ağız kuruluğu, idrar retansiyonu, algılama bozukluğu, sersemlik, uyuklama, konvülsiyon yapabilirler. Yan etkilerinden dolayı günümüzde AR tedavisinde tercih edilmemektedirler.

2.kuşak antihistaminikler: Acrivastine, astemizole, azelastine, ebastine, cetirizine, fexofenadine, loratadine, mizolastine, terfenadine. Periferik H1 reseptörleri için selektiviteleri yüksektir. Kan beyin bariyerini geçmezler. Yan etkileri daha az, uzun dönem kullanımları daha güvenlidir. Bazılarının antienflamatuar etkileri vardır. AR tedavisinde kullanılırlar.

Topikal antihistaminikler: Azelastine, levocabastine. Kaşıntı, hapşıрма, burun tıkanıklığı ve akıntısını azaltırlar. Göze uygulandığında göz semptomlarını azaltırlar (olopatadine). Günde 2 kez uygulanır, 20 dk içinde etkinliği başlar ve iyi tolere edilirler (50).

STEROİDLER: Sitokin ve kemokin salınımını azaltıcı güçlü bir antienflamatuar etkileri vardır. Eozinofiller, T hücreleri ve antijen sunucu hücrelerin infiltrasyonunu azaltırlar. Burun ve göz semptomlarına etkisi antihistaminiklerden üstündür. Genellikle topikal steroidler kullanılmaktadır.

Topikal steroidler: Fluticasone, mometasone, budesonide, beclomethasone burun ve göz semptomlarında en etkili intranazal steroid ilaçlardır. Etkileri uygulamadan 7-8 saat sonra başlar ve iyi tolere edilirler. Burunda kuruluk, burun kanaması, baş ağrısı gibi yan etkileri nadiren görülür (51).

Sistemik steroidler: 20-40mg/gün prednisolon veya depo steroid formları ciddi semptomu olup diğer ilaçlara yanıt vermeyen hastalarda, kısa dönem kullanılabilir. AR’te nadiren gerekir.

LÖKOTRIEN ANTAGONİSTLERİ: Lökotrienlerin sentezini ve reseptörlerini bloke ederek aktivitelerini önlerler. Montelukast, zafirlukast lökotrien reseptör antagonisti, zileutan lökotrien inhibitörüdür. Etkisi antihistaminikler ve steroidler kadar güçlü değildir. Antihistaminiklerle kombine preparatları vardır (52).

KROMOLİNLER: Nedocromil ve cromoglycate gibi intranazal ve oküler preparatları vardır. Mast hücre degranülasyonunu önler, konjoktivit ve rinit semptomlarını azaltırlar (53).

DEKONJESTANLAR: Vazokonstriksiyon yaparak burun tıkanıklığını giderir, nazal solunumu rahatlatırlar. Oral ve nazal formları vardır. Tüm tedavi basamaklarında kullanılabilirler. Phenylpropanolamine, phenylephrine, Ephedrine ve pseudoephedrine en çok kullanılanlardır. Terapotik ve toksik doz aralıkları dardır. Çarpıntı, anxiote, uykusuzluk yapabilirler. Yaşlı, gebe, glokom, prostat hipertrofisi, kalp hastalığı, hipertansiyon ve hipertroidisi olan hastalarda kullanılmamalıdır. Uzun süreli kullanımda rinitis medicamentosa

(tedaviye bağılı burun tıkanıklığı, rebound konjesyon) yapabilirler. Bu nedenle 5-7 günden fazla kullanılmamalıdır.

ANTİKOLİNERJİKLER: İpratropium bromide, alerjik ve vazomotor rinitte burun akıntısını önler. Hapşırma ve burun tıkanıklığına etkisi yoktur. Ağız ve burun kuruluğu, baş ağrısı, irritasyon yapabilirler.

İMMÜNÖTERAPİ

Allergen spesifik immünoterapi (SIT), alerjik kişinin duyarlı olduğu alerjene klinik ve immünolojik tolerans gelişimini sağlayan desensitizasyon işlemidir. Duyarlı olunan alerjen artan dozlarda verilerek bu alerjene karşı tolerans gelişimi sağlandıktan sonra herhangi bir immün yanıtın geliştirilmemesi amaçlanır. Alerjik hastalığın doğal seyrini değiştiren ve altta yatan immün cevapları kontrol eden biyolojik cevap modülatörüdür (54-60).

AR'den astıma gidişi engellemede SIT bugün için en umut vadeden tedavi seçeneğidir. Farmakolojik tedaviden üstündür. Semptomlarda belirgin düzelme sağlayarak ilaç gereksinimini azaltır, alerjene karşı kesin tedaviyi sağlar. Maximum fayda sağlanması için hastalığın erken evresinde kullanılmalıdır. AR ve astımdaki etkinliği birçok çalışmada gösterilmiştir (54-58).

AR'de SIT Endikasyonları (59)

Doğal allergen maruziyeti ile semptomların ortaya çıkması ve klinik ile uyumlu deri testi ve/veya invitro yöntemlerle sIgE varlığının gösterilmesi durumunda aşağıdaki parametrelerden en az birinin varlığı;

- Allerjenden korunma ve ilaç tedavisine kötü yanıt alınması
- İlaç tedavisine bağılı yan etkilerin beklenilmedik düzeyde olması
- Uzun süreli ilaç kullanımından kaçınmak istenilmesi
- AR ve astımın birlikte bulunması
- AR'li olgularda astım gelişiminin önlenilmesi

SIT' e başlama kararı hastalık şiddeti, korunma ve ilaç tedavisi ile semptomların ne kadar baskılanabildiği, ilaç yan etkileri göz önüne alınarak verilmelidir. SIT'e uyumu etkileyecek faktörler, maliyet/yarar oranı da göz önünde bulundurulmalıdır.

Hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde gece ve gündüz semptomları, acil başvuruları, okul devamsızlığı, iş gücü kaybı, yaşam kalitesi ölçekleri kullanılabilir.

SIT endikasyonu konulmadan önce duyarlı olunan allerjen için kaliteli ve etkili standart allerjen ekstresinin mevcut olduğundan emin olunmalıdır. SIT'in etkinliği polenler, ev tozu akarları, mantar sporu, hayvan allerjenleri ve hamam böceği için gösterilmiştir (59).

SIT'in Etki Mekanizması

İmmünoterapi duyarlı olunan allerjene klinik ve immünolojik tolerans gelişimini sağlayan allerjenin belirli aralıklarla ve artan dozlarda verildiği desensitizasyon işlemidir. İmmünoterapinin erken dönemde ve geç dönemde etkileri farklıdır (Tablo 2).

Erken dönemde: Mast hücre ve bazofil desensitizasyonu gerçekleşmektedir. Bu hücrelerden devamlı ve yavaş mediatör salınımı olduğu, buna bağlı olarak granül içeriğinin azaldığı, aktivasyon limitinin değiştiği çalışmalarda gösterilmiştir (60).

Geç dönemde: T regülatuar (Treg) hücrelerin oluşumu ile T ve B hücre yanıtlarının modülasyonu, allerjen spesifik antikor yanıtlarında değişme, mast hücre, bazofil ve eozinofil gibi efektör hücrelerin sayısal ve fonksiyonel değişimi gerçekleşir (60).

T hücre toleransı, antijen spesifik Treg hücrelerin oluşumu ve ardından alerjene karşı proliferatif yanıtın ve sitokin yanıtının baskılanması ile olur. Buna paralel olarak IL-10 ve TGF- β yapımında artma olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (60,61).

Tablo 2. İmmünoterapiye bağlı hücresel değişiklikler

Mast hücreleri . Dokuda sayıları azalır . Mediatör salınımı azalır . Proinflamatuvar sitokin yapımı azalır Bazofiller . Mediatör salınımı azalır . Proinflamatuvar sitokin yapımı azalır Eozinofiller . Dokuda sayıları azalır . Mediatör salınımı azalır Dendritik hücreler . IgE aracılı antijen sunumu baskılanır Monositler . IL-10 sentezi artar	B lenfositler . Serum slgE erken dönemde artar . geç dönemde azalır . Serum slgG4 artar . Serum slgG1 artar . Serum slgA artar . IgE aracılı antijen sunumu baskılanır T lenfositler . Allerjene proliferatif yanıt azalır . Treg hücrelerin oluşumu sağlanır . IL-10 ve TGF-B salınımı artar . Th2 ve sitokinleri baskılanır . T hücre sayısı azalır
--	---

Konvansiyonal immünoterapi subkutan yolla uygulanmaktadır. Doz şemaları; mevsim öncesi tedavi ve yıl boyu sürekli tedavi olarak düzenlenmektedir. Hızlı (rush), çok hızlı (ultrarush) ve hızlandırılmış (clustered) yöntemler vardır. Subkutan yol dışında alternatif uygulama yolları da vardır. İmmünoterapi subkutan (SCIT), sublingual (SLIT), lokal nazal (LNIT), oral (OIT) yolla uygulanabilmektedir. Bu yolların genel amaçları uygulama kolaylığı sağlamak, yan etkileri azaltmak, daha iyi tolerabilite ve etkinlik oluşturmaktır. İmmünoterapi etkinliğinin uzun yıllar devam ettiği bilinmektedir (60-63).

SIT'in Yan Etkileri

Lokal Yan Etkiler: SCIT'te lokal irritasyon, eritem, kaşıntı ve şişlik en sık gözlenen yan etkilerdir. Geniş lokal reaksiyonlar, enjeksiyon yerinde subkutan nodüller gözlenebilir. SLIT'de ağızda irritasyon, kaşıntı, şişme, hafif gastrointestinal semptomlar olabilir (62).

Sistemik Yan Etkiler: Enjeksiyon yerinden uzakta bir ya da birçok organda gözlenebilir. Burun akıntısı, gözlerde sulanma, bronkospazm, kaşıntı, ürtiker, larinks ödemi, hipotansiyon, kardiyak aritmi ve anafilaksi ortaya

çıkabilir. Enjeksiyondan sonraki 30 dk içinde görülürse erken reaksiyon, daha sonra ortaya çıkarsa geç reaksiyon olarak adlandırılır (62,63).

Her enjeksiyondan sonra hasta 30 dk gözlenmeli ve daha sonra ortaya çıkabilecek reaksiyonlar konusunda bilgilendirilmelidir.

SIT'in Kontrendikasyonları

Ağır astım, kontrolsüz hipertansiyon, ciddi kalp hastalığı, aktif sistemik hastalık, otoimmün hastalık, kollogen doku hastalığı, karaciğer ve böbrek yetmezliği, kanser SIT için kontrendikasyon oluşturmaktadır. Gebelerde, yaşlılarda, uyumsuz hastalarda, β bloker kullananlarda immünoterapi düşünülmemelidir (62,63).

İmmünoterapinin etkinliğinin artırılarak yan etkilerinin azaltılmasını hedefleyen yeni tedavilerin geliştirilmesi için araştırmalar devam etmektedir. Plazmid DNA immunizasyonu, peptid immünoterapi, Toll-like reseptör ligandları gibi yeni yöntemler üzerinde çalışmalar devam etmektedir (64-66).

YENİ FARMAKOLOJİK AJANLAR

Anti IgE: IgE'ye karşı geliştirilmiş humanize monoklonal antikordur. Serum IgE seviyesini düşürmektedir. AR'de etkili olduğu gösterilmiştir. Anti IgE tedavisinin immünoterapi ile birlikte kullanımının immünoterapinin etkinliği artırdığı ve yan etkilerini azalttığı bildirilmektedir (67-69).

IL-4 ve IL-13'e karşı anti sitokin ajanlar, kemokin inhibitörleri, adezyon molekül inhibitörleri, iyon kanal blokörleri, selektif fosfodiesteraz 4 inhibisyonu, fototerapi denenmektedir (70).

CERRAHİ TEDAVİ

AR ile bağlantılı medikal tedaviye yanıt vermeyen nazal mekanik obstrüksiyonlarda (konka hipertrofleri, rinosinüzitler, şiddetli septum deviasyonları, adenoid hipertrofi) cerrahi tedavi gerekebilir (71).

2.2 BİYOLOJİK BELİRTEÇLER

Hastalıklarda biyolojik ve patofizyolojik süreçlerin ya da uygulanan tedavilere yanıtın göstergesi olarak değerlendirilebilecek fiziksel bir bulgu veya laboratuvar ölçümüdür. Hastalık şiddetinin ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılabilir (72).

İdeal Biyolojik Belirteçlerin Özellikleri (72)

. Biyolojik belirteç ile hastalıktaki patofizyolojik olaylar arasında açık bir ilişki olmalı

- . Duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek olmalı
- . Kolay ölçülebilir, güvenilir ve tekrar edilebilir olmalı
- . Örneklemeye yöntemi ve ölçüm tekniği kolay olmalı

Solunum yolu hastalıklarının takibinde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde görüntüleme yöntemleri ve fizyolojik ölçümler sınırlı bilgi vermektedir. Doku biyopsisi invaziv bir işlemdir ve benign hastalıkların takibinde nadiren kullanılır.

AR ve astım gibi solunum yolu hastalıklarında yapı ve fonksiyonlar ilerleyici bir şekilde değişmektedir. Semptomların nonspesifik ve multifaktörial olması nedeniyle takipte kullanılacak biyobelirteçlere ihtiyaç vardır.

Allerjik Rinitteki Biyobelirteçler

AR'li hastaların klinik değerlendirilmesinde kullanılan semptom skorları, rinomanometri ve akustik rinometri ile burun açıklığını ölçme teknikleri ekipman, hasta ve gözlemci ile ilgili faktörler nedeniyle sınırlı kullanıma sahiptir. Nazal inflamasyonun biyobelirteçler ile değerlendirilmesi daha objektiftir. Hastalığın mekanizmasının anlaşılmasına, şiddetinin ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesine katkı sağlar (73).

AR'te biyobelirteçleri saptamak için nazal lavaj, nazal fırçalama ve nazal biopsi örnekleri kullanılabilir. Mediatör ve sitokin gibi çözünür maddeler nazal lavaj, hücreler nazal fırçalama ve biopsi ile değerlendirilebilir (73).

AR'te kompleks yansısal hava yolu cevabı olması birçok biyobelirteç varlığını ve çalışılabileceğini göstermektedir. Çeşitli örnek toplama yöntemleriyle biyobelirteçlerin çalışılması klinik uygulamada yerini almıştır. AR de biyobelirteçler klinik tanı, hastalık izlemi, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve bilimsel çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Nazal lavaj sıvısında eozinofil, nötrofil gibi hücrelerin, GM-CSF, IL-1, IL-3, IL-5, IL-6, IL-8, RANTES, MIP-1, eotaksin, MBP, ECP, PAF, VIP, NGF, TNF kimaz, triptaz, prostaglandin D2, lökotrienler gibi sitokin, kemokin ve mediatörlerin varlığı gösterilmiştir (6-10).

2.3 FETUİN A

Fetuin A (α 2-heremans-schmid glikoprotein), yaklaşık 60 KDa ağırlığında bir serum glikoproteinidir. Sistein proteaz inhibitörlerinden sistatin süper ailesinin bir üyesidir. 1970 yılının sonlarında Lebreton ve ark., tarafından keşfedilmiştir (11).

Fetuin A serum elektroforezinin α 2 bandında görülür. Serum konsantrasyonu 0,4 ile 1,0 g/L seviyelerinde seyrederek fetal gelişim süresince ekstrahepatik olarak böbreklerde, koroid pleksus ve diğer organlarda, erişkinde ise sadece karaciğerde sentezlenmektedir (11-14).

Fetuin A ilk olarak akut inflamasyon durumlarında albumine benzer biçimde bir negatif akut faz reaktanı olarak dikkati çekmiştir (73). Bu glikoprotein çok güçlü bir kalsifikasyon inhibitörüdür ve kalsiyum x fosfor çökmesinin inhibisyonunda major rolü üstlenir (74). İnsanlarda fetuin A sekresyonunu etkileyen faktörler arasında şiddetli karaciğer hasarı, siroz, akut viral hepatit ve kanser gibi durumlar bildirilmiştir (75).

FETUİN A VE KARDİOVASKÜLER HASTALIK

Bir kalsifikasyon inhibitörü olan fetuin A'nın vasküler kalsifikasyonla ters ilişkili olduğu bildirilmiştir (76). Kardiyovasküler hastalıklarda fetuin A'nın rolü hakkında çelişkili bulgular mevcuttur. Diyabetik nöropatili non-diyaliz hastalarında serum fetuin A'nın koroner arter kalsifikasyonu ile pozitif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (77). Başka bir çalışmada diyabetik hastalarda koroner arter kalsifikasyonu ve serum fetuin A arasında herhangi bir ilişki gözlenmemiştir (78). Kronik böbrek yetmezliği olmayan koroner arter hastalığı olan kişilerde ultrasonografi kullanılarak mitral kapak kalsifikasyonu ile serum fetuin A düzeyi arasında ters ilişki olduğu gösterilmiştir (79). Bu sonuçlar diyabet ve üremi varlığında fetuin A ve kardiyovasküler hastalık arasında çelişkili bulguların olduğunu göstermektedir.

Farelerde fetuin A gen delesyonu (AHS^{G-/-}) yaygın yumuşak doku ve organ kalsifikasyonuna yol açar. Kalsifikasyonun yeri ve önemi hayvanların genetik yapısına bağlıdır. Fetuin A'sız DBA/2 farelerde neredeyse her hayvanda şiddetli ve ilerleyen yumuşak doku ve organ kalsifikasyonu, ardından miyokardiyal disfonksiyon ve böbrek hastalıkları ortaya çıkmaktadır. Bir çalışmada fetuin A düzeylerinin koroner arter kalsifikasyonu ile korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Ayrıca, normal şahıslarda da fetuin A düzeylerinin periferik vasküler kalsifikasyonla pozitif korelasyon gösterdiği anlaşılmıştır (80). Fetuin A'nın diyabetik ve aterosklerotik hastalığın erken dönemlerindeki vasküler kalsifikasyona karşı savunma fonksiyonu gösterdiği ve bununla beraber dislipidemi veya hiperinsülineminin hepatik fetuin A seviyelerini artırdığı bildirilmektedir (80).

Renal fonksiyonları bozulmamış koroner arter hastası kişiler üzerinde yapılan bir çalışmada, fetuin A düzeyleri yüksek olanlarda hiperlipidemi ve metabolik sendrom olduğu görülmüştür (81). Ritting ve ark. yaptıkları çalışmalarda, serum fetuin A düzeylerinin aterosklerozun derecesi ile korele olduğunu bildirmişlerdir (82). Weikert ve ark., diyabetten bağımsız olarak yüksek serum fetuin A düzeyleri ve artmış kardiyovasküler risk arasında pozitif korelasyon olduğunu bildirmişlerdir (83).

Yüksek fetuin A düzeyleri insülin direncini modüle etmenin yanı sıra ateroskleroz oluşumunu da kolaylaştırabilir (82). Merx ve ark., fetuin A “knock-out” farelerin kalplerinde katekolaminlere direnç, iskemiye tolerans, zayıflamış diastolik fonksiyon, kalsifikasyon ve kardiyak fibroziste artma gözlemlemişlerdir (84). Aynı araştırmacılar, yüksek fetuin A düzeylerinin kardiyovasküler durum için koruyucu olabileceği hipotezini öne sürmüşlerdir. Bu hipoteze göre, fetuin A’nın serumda kalsiyum ve fosfatı tutma özelliği ile damar duvarlarında hidroksiapatit depolanmasını engellediği bildirilmiştir (84).

Düşük fetuin A düzeylerinin inflamatuvar süreci artırdığı ve tümör nekrozis faktör gibi kardiyotoksik sitokinlerin aşırı üretimine sebep olduğu ileri sürülmektedir (85,86). Yapılan çalışmalarda koroner arter hastalığı olan kişilerde serum C reaktif protein (CRP) ve fetuin A arasında negatif bir ilişki olduğu rapor edilmiştir (87). CRP bir inflamasyon belirtecidir ve klinik durumun ciddiyeti hakkında bilgi vermektedir (88).

FETUİN-A VE TİP 2 DİYABET

İnsan fetuin A geni metabolik sendrom ve diyabete yakalanma lokusu olarak bilinen kromozom 3q27 üzerinde yerleşmiştir. İnsülin direnci Tip 2 DM gelişmesinde çok önemli bir rol oynar. Yapılan genetik çalışmalarda fetuin A geninde tek nükleotit polimorfizminin sağlıklı insanlarda ve Tip 2 diyabetlilerde insülinin adipositteki etkisi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (75).

Fetuin A’nın iskelet kası ve adipositlerde insülin reseptör kinazına bağlanarak insülin reseptörüne endojen inhibitör etki yaptığı rapor edilmiştir. Böylece otofosforilasyon hızını azaltır ve insülin sinyal iletimini yavaşlatır. Bu fonksiyonu in vitro ve in vivo şartlarda ispatlanmıştır (89,90).

Fetuin A predominant olarak karaciğer kökenlidir (91). Karaciğer yağlanması olduğu durumlarda fetuin A’nın ekspresyonunun ve plazma düzeyinin arttığı bulunmuştur (75,92). Yağlı karaciğer hepatik insülin sensivitesinin düzenlenmesinde önemlidir ve hepatik insülin sensivitesi glukoz toleransının güçlü bir ön belirteci olarak kabul görmüştür. Yapılan

çalışmalarda fetuin A'nın karaciğer yağlanması'nın sebep olduğu Tip 2 DM için erken teşhis belirtici olabileceği belirtilmiştir (93,94). Bir çalışmada yüksek derecede karaciğer yağlanması olan kişilerde plazma fetuin A düzeylerinin arttığı tespit edilmiştir. Aynı çalışmada karaciğer yağlanması tedavisi sonrası serum fetuin A düzeylerinde azalma olduğu gözlenmiştir (75). Böylece, serum fetuin A'nın ölçümü diyabet hastalığı için yüksek riske sahip kişilerde Tip 2 DM'nin gelişme riskinin değerlendirilmesi için önemli olabilir.

Ou ve ark. ise çalışmalarında, nonalkolik yağlı karaciğer rahatsızlığı olmayan bozulmuş glukoz toleransı (IGT) olan hastalarda serum fetuin A düzeylerinin kontrollere göre yükseldiğini bildirmişlerdir (95). Tonjes ve ark. da IGT ve diyabetik kişilerde kontrollere göre serum fetuin A düzeylerini önemli düzeyde yüksek bulmuşlardır (96).

FETUİN-A VE KRONİK BÖBREK HASTALIğI

Serum fetuin A düzeyi diyaliz hastaları için mortalite belirleyicilerden birisidir. Fetuin A düzeyindeki 0,1 g/L'lik artış tüm nedenlere bağlı mortalite oranını %13 azaltır (74).

Kronik böbrek hastaları sağlıklı kişiler ile kıyaslandığında hiperglisemi, dislipidemi, obezite, kardiyovasküler rahatsızlık ve metabolik sendrom için daha yüksek riske sahiptirler (97). İnflamasyona yatkınlık üremik hastaların önemli özelliğinden biridir ve inflamasyonun kalsifikasyon sürecine katkısı olduğu rapor edilmiştir (98,99).

Serum albumin ve serum fetuin A arasında pozitif bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (100). Albumin gibi fetuin A da karaciğerde sentezlenir ve inflamasyon süresince down regüle olur. Stenvikel ve ark. hipoalbuminemi ile fetuin A eksikliği arasında pozitif bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir (101).

Bazı çalışmalarda serum fetuin A ve PTH düzeyleri arasında negatif bir ilişki bulunmuştur (100). Balon ve ark., hemodiyaliz hastalarında serum fetuin

A ve alkalen fosfataz düzeyleri arasında önemli derecede negatif korelasyon bulmuşlardır (100).

Renal transplantasyon sonrası kalsifikasyon inhibitörlerinin düzeyi ve kalsifikasyon derecesiyle ilişkisini gösteren çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlara ulaşılmıştır (74). Bu çalışmalardan birinde böbrek nakilli hastaların transplantasyondan sonra serum fetuin A düzeyleri kontrollere göre anlamlı düzeyde düşük bulunurken, diğer çalışmada fetuin A düzeyleri kontrollere göre anlamlı düzeyde yükseldiği bulunmuştur (102,103).

FETUİN-A VE OBEZİTE

Obezite yağ asit sirkülasyonu artışı, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet ve insülin direncinin artışı ile ilişkilendirilmiştir (104). Yapılan çalışmalarda fetuin A “knock-out” farelerin kontrollere göre insüline daha duyarlı, kilo kazanımına dirençli, daha az adipositlere sahip olduğu ve daha düşük serbest yağ asiti ve trigliserit düzeyleri olduğu gösterilmiştir (89,90).

Yüksek fetuin A düzeylerinin non alkolik yağlı karaciğer rahatsızlığı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir ve bu rahatsızlık güçlü bir şekilde insülin direnci ve obezite ile bağlantılı bulunmuştur (75,105-108). Diyetin neden olduğu obez ratlarda da ortak bir şekilde yağlı karaciğer sendromu görülür ve karaciğerde fetuin A mRNA ekspresyonunun attığı gözlenir (92). Ayrıca, fetuin A “knock-out” farelerin yüksek yağlı diyetle rağmen kilo kazanımına direnç gösterdikleri görülmüştür (109).

İnsanlarda, serum fetuin A düzeyleriyle manyetik rezonans görüntüleme ile ölçülen karaciğer yağ miktarı pozitif korelasyon göstermiştir. Kilo kaybından sonra karaciğer yağında azalma serum fetuin A düzeylerinde azalmayla paralel gitmiştir (75). İn vivo ve in vitro çalışmalarda fetuin A'nın adiponektin mRNA ekspresyonunu baskıladığı bildirilmiştir (110).

Bütün bu çalışmalar, karaciğerde sentezlenen fetuin A'nın adipoz dokuda adiponektinin oluşumunu inhibe ettiğinin bir göstergesidir. Yüksek fetuin A ve düşük adiponektin düzeyleri obezite ile ilişkili bulunmuştur . İx ve

ark., yağlı karaciğer rahatsızlığı olan kişilerde yüksek serum fetuin A konsantrasyonu ile visseral adipoz doku kitlesi arasında pozitif ilişki bulmuştur (111) . Chen ve ark., non-diyabetik hemodiyaliz hastalarında serum fetuin A konsantrasyonu ile trunkal obezitenin pozitif ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (112). Brix ve ark., yüksek fetuin A düzeylerine sahip morbid obez kişilerin gastrik baypas cerrahi ile kilo kaybettikten sonra serum fetuin A düzeylerinin azaldığını tespit etmişlerdir (113).

Literatürde yukarıda bahsedilen bulgulara zıt sonuçlarda vardır. Reinehr ve Roth çalışmalarında, non-alkolik yağlı karaciğer rahatsızlığı olan obez çocukların serum fetuin A düzeyini kontrollere göre daha yüksek düzeyde bulmuşlar fakat non-alkolik yağlı karaciğer rahatsızlığı olmayan obez çocuklar ile kontrol grubunun serum fetuin A düzeyinde herhangi bir fark bulamamışlardır (105).

III. HASTALAR VE YÖNTEM

Hasta Grubu

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Allerji-İmmünoloji Bilim Dalı Polikliniğine Eylül 2010-Aralık 2010 tarihleri arasında başvuran ve AR tanısı alarak immünoterapi planlanan 18 yaş üstü 30 hasta çalışmaya alındı. Çalışma izni hastanemiz etik kurulundan alındı.

Hastaların Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

- . 18-60 yaş arasında olması
- . Orta/ağır persistan AR olması
- . Yeterli doz ve sürede antihistaminik ve nazal steroid kullanılmasına rağmen AR'e ait semptomların olması.
- . DPT de klinik ile uyumlu allerjen pozitifliği olması
- . Daha önce immünoterapi ya da immünomodülatör tedavi almamış olması
- . Astım, sinüzit gibi sistemik inflamasyon olmaması
- . Sistemik ya da kronik ek hastalık, malignite ve devamlı ilaç kullanımı olmaması
- . Son 1 ay içinde enfeksiyon ya da travma geçirmemiş olması
- . Son 6 ay içerisinde cerrahi operasyon geçirmemiş olması
- . Gebelik olmaması

Kontrol grubu

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde çeşitli birimlerde çalışan 18 yaş üstü 30 sağlıklı gönüllüden oluşturuldu.

Kontrol Grubunun Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

- . 18-60 yaş arasında olması
- . AR' e ait semptom olmaması
- . Sistemik kronik hastalık, malignite ve devamlı ilaç kullanımı olmaması
- . Son 1 ay içinde enfeksiyon yada travma geçirmemiş olması
- . Son 6 ay içerisinde cerrahi operasyon geçirmemiş olması
- . Gebelik olmaması

Rinit tanısı, burunda akıntı, tıkanıklık, kaşıntı ve hapşırık şikayetlerinden en az ikisinin, çoğu gün en az bir saat sürmesi, en az iki gün üst üste olması ve kendiliğinden ya da ilaçlar ile düzelmesi ve bu rinit ataklarının en az iki yıldır devam etmesi durumunda konuldu (1).

Allergen duyarlılığını saptamak için çalışmaya katılanlara EAACI rehberine uygun olarak DPT yapıldı. AR tanısı DPT de pozitif çıkan allerjenle klinik uyumlu ise konuldu. Rehberler DPT sonucu ile klinik uyumsuzsa serum slgE düzeyine bakılmasını ve allerjenle nazal provokasyon testi yapılmasını önermektedir (1,114). Hastalarımızda DPT sonuçları ile klinik uyumlu olduğu için nazal provokasyon testi yapılmadı. AR ile karışabilecek diğer rinit nedenleri sorgulandı. Hastaların sistemik fizik muayeneleri ve göz, kulak, burun, boğaz muayeneleri yapıldı. Gerektiğinde ileri tetkikler (solunum fonksiyon testleri, paranasal sinüs tomografisi) ve konsültasyonlar yapılarak astım, sinüzit, orta kulak iltihabı gibi sistemik inflamasyona yol açan komorbid hastalıklar dışlandı.

Ayrıntılı bir öykü ve fizik muayenenin ardından sistemik hastalık ve infeksiyonları dışlamak için çalışmaya katılanlardan ve kontrol grubundan hemogram, sedimentasyon, glukoz, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, troid test ve otoantikörleri, antinükleer antikor, viral seroloji (HBsAg, Anti HCV), tam idrar tetkiki, gaytada parazit tetkiki, akciğer grafisi istendi.

Bilgi formu

AR tanısı alan hasta grubuna uygulanan anketin ilk kısmında demografik özellikler (adı, soyadı, cinsiyeti, mesleği, adresi) ikinci kısmında hastalıkla ilgili bilgiler (AR'in süresi, şiddeti, uygulanan tedaviler) sorgulandı.

Kontrol grubuna demografik özelliklerin sorgulandığı anket formu uygulandı.

Deri Prik Testi

DPT uygulanmadan önce bu test ile ilgili bilgi verildi ve hastanın testi kabul ettiğine dair aydınlatılmış onam formu alındı. DPT öncesi testi etkileyecek ilaç kullanımı (antihistaminik, antidepresan, immunsupresif), aktif cilt lezyonu, dermografizm gibi durumlar dışlandı (39).

Allerjen paneli bölgenin bitki örtüsü ve özellikleri dikkate alınarak seçildi. Ev tozu akarları (*Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*), mantar karışımı, hayvan epiteli, çayır otu polenleri (*Hulcus lanatus*, *Lolium perene*, *Fectuca pratensis*, *Phleum pratense*, *Dactylis glomerata*), hububat polenleri (*Hordeum vulgare*, *Avena sativa*, *Secale cerela*, *Triticum sativum*), ağaç polenleri (*Olea europea*, *Fraxinus excelsior*, *Ulmus scabra*, *Alnus glutinosa*, *Quercus robur*), yabani ot polenleri (*Artemisia vulgaris*, *Urtica dioica*, *Taraxacum vulgare*, *Plantago lanceolata*) antijeni içeren 45 allerjen extresi (Allergopharma Joachim Ganzer KG, Reinbek, Almanya) ile yapıldı. Pozitif kontrol olarak histamin (1.7mg/mL), negatif kontrol olarak gliserinli salin (9mg NaCl, 4mg phenole, 563mg gliserol/mL) kullanıldı.

Test önkol volar yüzü %70'lik alkol ile temizlendikten sonra her alerjen extresi için ayrı lanset kullanılarak uygulandı ve 20 dakika sonra sonuçlar değerlendirildi. Endurasyon çapının negatif kontrolden 3mm daha büyük olması pozitif kabul edilerek 0 ile 4+ arasında derecelendirildi. Endurasyon 3mm' den az ise (-), 3-5mm arasında ise (+), 5-7mm arasında ise (++), 7-9mm arasında ise (+++), 10mm ve üzerinde ise (++++) olarak derecelendirildi (Scherman sınıflaması). Hastalar test sonrası 30 dk gözlendi (37,39).

AR Semptom Skoru

AR'in kontrol ve şiddetini izlemek için semptom skorları geliştirilmiştir. Klinik çalışmalarda ve hastaların takibinde kullanılan çeşitli skorlamalar vardır. Sadece nazal semptomların değerlendirildiği Total Nazal Semptom Skoru (TNSS) adı verilen skorlamada burun tıkanıklığı, burun akıntısı, burun kaşıntısı ve hapşıрма 0,1,2,3 olmak üzere dört şiddet derecesi ile değerlendirilmektedir. **0:** semptom yok, **1:** hafif semptom, **2:** orta şiddette semptom, **3:** şiddetli semptom (115).

Çalışmamızda AR'li hastalarımızda nazal semptomları değerlendirmek için TNSS kullanıldı. Hasta grubuna başlangıçta ve her hafta immünoterapi için geldiklerinde TNSS uygulandı. Nazal semptomları 0-12 puan arasında değerlendirilerek kaydedildi.

Fetuin A düzeyi tayini

Fetuin A düzeyi tayini için periferik kan ve nazal lavaj örneği alındı.

Kan Örneği: EDTA'lı tüpe 5ml periferik kan örneği alındı ve oda sıcaklığında 30 dk bekletildikten sonra 5000 devirde 10 dk santrifüj edildi. Serum kısmı ayrılarak ependorf tüplere konuldu ve daha sonra çalışılmak üzere -80 derecede donduruldu.

Nazal Lavaj Örneği: Naclerio tarafından tarif edilen “baş arkaya” yöntemi ile nazal lavaj örneği alındı. Bu yöntemde kişi başını arkaya doğru 30 derece eğerek nazofarinksi kapatırken %0,9'luk NaCl burnun içine verilmektedir (116) .

Başını arkaya doğru eğen hastanın burun içine 5ml vücut ısısında %0,9'luk NaCl verildi. Hastanın 10 saniye kadar bu pozisyonda kalması, nefes almaması ve yutkunmaması söylenerek verilen sıvıyı burnundan tekrar çıkarması istendi. Çıkarılan sıvı boş bir tüpe alınarak 5000 devirde 10 dk santrifüj edildikten sonra -80 derecede donduruldu.

Çalışma Protokolü

Çalışmaya alınan tüm hastalara ve kontrollere çalışma hakkında bilgi verilerek “Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu” okutulup imzalatıldı.

Anket formunda rinit şikayetlerinin süresi, şiddeti, tedavide kullanılan ilaçlar, tedaviye uyum sorgulandı. Orta/ağır persistan AR'li hastalar çalışmaya alındı. AR'in şiddeti ve medikal tedaviye yanıtın yeterli olmaması, ilaç yan etkilerini tolere edememe gibi durumlar dikkate alınarak rehberlerin önerisi doğrultusunda hastalara immünoterapi uygulanması planlandı (1,57). Hastalara immünoterapi ile ilgili bilgi formu okutuldu ve bu tedaviyi kabul ettiklerine dair onam formu imzalatıldı.

AR'li hastalara konvansiyonel immünoterapi protokolü uygulandı. Bu protokole göre doz artım aşamasında hastalara 12 hafta haftada1 kez, daha sonra 15 günde bir 2 kez sonrada ayda 1 kez subkutan immünoterapi uygulandı. Her vizitte hastaların fizik muayenesi yapıldı ve nazal semptom skorları kaydedildi. Hastalar immünoterapiden sonra yan etkiler açısından yarım saat poliklinikte gözlendi.

Tedavi öncesi TNSS ve immünoterapinin 6.ayındaki TNSS ortalaması tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve istatistiksel analizlerde kullanıldı

Fetuin A düzeyi tayini için AR'li hasta grubundan immünoterapiye başlamadan önce ve immünoterapinin 6.ayında periferik kan ve nazal lavaj örnekleri alındı. Kontrol grubundan ise çalışmanın başlangıcında bir kez periferik kan ve nazal lavaj örneği alındı. Örnek alındığı sırada ateş, infeksiyon (gripal infeksiyon, üst ve alt solunum yolu infeksiyonu, idrar yolu infeksiyonu,..) ve ilaç kullanımı (analjezik, antigripal, antibiyotik,...) olmamasına dikkat edildi. Viral infeksiyonlar histamin ve proinflatuvar mediatör salınımına neden olduğu için son 1 ayda geçirilen infeksiyonlar dikkatle sorgulandı. Hastaların immünoterapi öncesi kullandıkları antihistaminik ve nazal steroidleri sabit dozlarında almalarına izin verildi.

Alınan örnekler hastanemiz biokimya ünitesinde -80 derecede dondurularak saklandı. Çalışma tamamlandığında saklanan örnekler uygun ısıda ve ortamda çözülerek BioVonder DRG:DRG instruments Gmbs Germany marka Fetuin A kiti kullanılarak ELİSA (Enzyme-linked immünosorbent assay) yöntemi ile hastanemiz biokimya laboratuvarında çalışıldı. Sonuçlar miligram/litre cinsinden hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizi için SPSS 18 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde kategorik değişkenlerde yüzde (%), sürekli değişkenlerde ortalama $\pm$ standart sapma değerleri kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda “ki-kare”, “independent sample t testi”, “paired sample t testi” kullanıldı. Korelasyon analizi için spearman's testi kullanıldı. $P<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

IV. BULGULAR

Hasta grubuna yapılan DPT’de en az bir alerjene karşı duyarlılık pozitif. Saptanan allerjenler bölgede sık rastlanan ve hastanın kliniğiyle uyumlu allerjenlerdi. Hastaların klinik ve demografik özellikleri DPT sonucu Tablo 3’te verildi.

Tablo 3 . AR’li hastaların klinik ve demografik özellikleri

Hasta no	cinsiyet	yaş(yıl)	AR süresi(yıl)	DPT de allerjen pozitifliği
1	K	21	7	zeytin + ev tozu
2	E	47	15	ev tozu
3	E	30	10	zeytin + ev tozu
4	E	30	12	zeytin + ot poleni
5	E	20	5	zeytin + ot poleni
6	K	29	8	zeytin + yabani ot
7	K	24	6	ev tozu + ot poleni
8	K	30	7	ev tozu + ot poleni
9	K	33	10	ev tozu + ot poleni
10	K	18	8	zeytin + ot poleni
11	K	21	7	zeytin + ev tozu
12	K	28	10	ev tozu + ot poleni
13	E	19	6	ev tozu + zeytin
14	K	24	9	ev tozu + ot poleni
15	K	44	12	ev tozu + yabani ot
16	K	28	7	ev tozu + ot poleni
17	K	30	5	zeytin + yabani ot
18	E	38	9	zeytin + yabani ot + ot
19	E	38	13	zeytin + ev tozu
20	K	18	6	yabani ot + ot poleni
21	K	33	8	zeytin + ev tozu
22	E	27	8	zeytin + ot poleni
23	K	25	5	ot poleni
24	K	37	10	zeytin + ot poleni
25	E	30	5	ev tozu
26	K	18	8	zeytin + ev tozu
27	K	21	4	ev tozu + ot poleni
28	E	39	13	ev tozu + zeytin + yabani ot
29	K	20	6	ev tozu
30	K	18	9	zeytin + ot poleni

Tablo 4’de hasta ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet gibi demografik verileri ile birlikte tedavi öncesi serum ve nazal fetuin A düzeyleri ortalaması verildi.

AR'li hasta grubu; 22'si (%73.3) kadın, 8'i (%26.7) erkek olmak üzere 30 kişi, kontrol grubu yaşı ve cinsiyeti hasta grubu ile uyumlu 20'si (%66.7) kadın 10'u (%33.3) erkek 30 kişiydi. Hasta grubunun yaş ortalaması 27.9 ± 8 (yaş aralığı:18-47) yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması 29.3 ± 4.2 (yaş aralığı: 22-42) yıl olarak bulundu.

Yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Hasta grubunun serum fetuin A düzeyi ortalaması 1010.44 ± 679.84 , kontrol grubunun serum fetuin A düzeyi ortalaması 350.30 ± 210.87 bulundu. İki grubun fetuin A değeri ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($P<0.001$).

Hasta grubunun nazal fetuin A düzeyi ortalaması 946.52 ± 127.123 , kontrol grubunun nazal fetuin A düzeyi ortalaması 743.19 ± 217.99 bulundu. Her iki grup arasındaki nazal fetuin A değeri ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($P<0.001$).

Tablo.4. Allerjik rinitli hastalar ile kontrol grubundaki sağlıklı bireylerin demografik ve laboratuvar özellikleri.

	Allerjik rinitli hastalar (n=30)	Sağlıklı kontrol grubu (n=30)	P
Yaş (Yıl)	27.93 ± 8.06	$29,33 \pm 4,20$	0.404
Cinsiyet			0.776
Kadın (n=42, % 70)	22 (% 52,4)	20 (% 47,6)	
Erkek (n=18, % 30)	10 (% 55,6)	8 (% 44,4)	
Serum fetuin-A (mg/L)	1010.44 ± 679.84	350.30 ± 210.87	$<0.001^*$
Nazal fetuin-A (mg/L)	946.52 ± 127.23	743.19 ± 217.99	$<0.001^*$

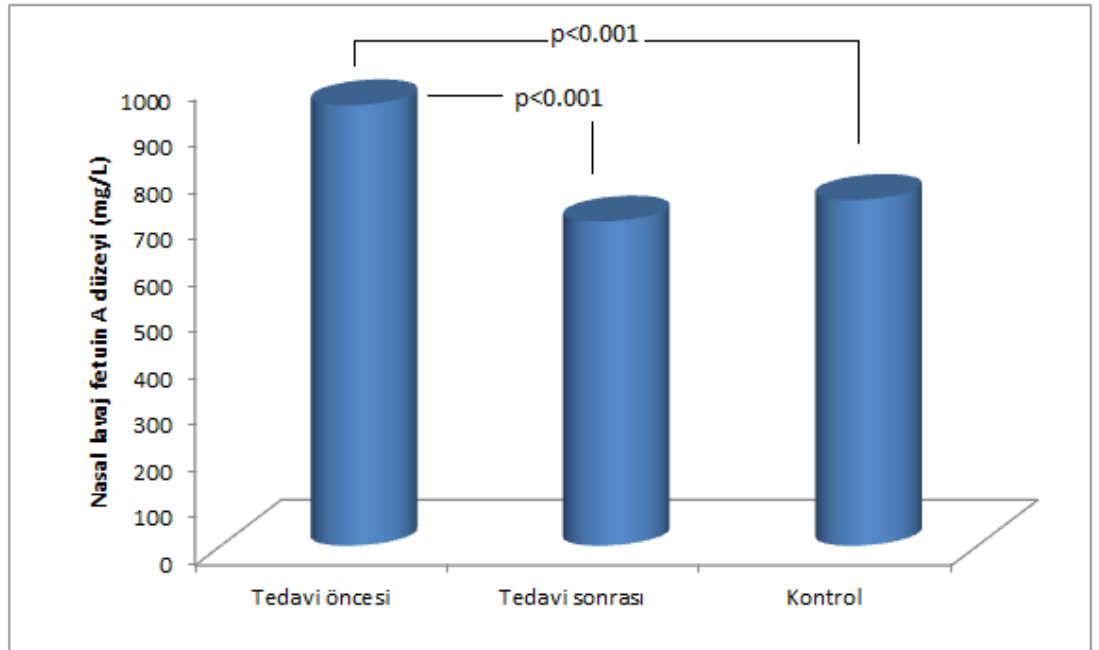
* $p<0.05$

Tablo 5'te AR'li hastaların tedavi öncesi ve sonrası serum fetuin A, nazal fetuin A düzeyleri ve nazal semptom skorları paired sample t testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Hastaların tedavi sonrası serum fetuin A ($P=0.046$) ve nazal fetuin A ($P<0.001$) düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşme saptanmıştır. Hastaların nazal semptom skorunda da tedavi sonrası anlamlı bir düşme saptanmıştır ($P<0.001$).

Tablo.5. Allerjik rinitli hastalarda tedavi öncesi ve sonrası serum fetuin-A, nazal fetuin-A düzeyi ve semptom skoru karşılaştırılması.

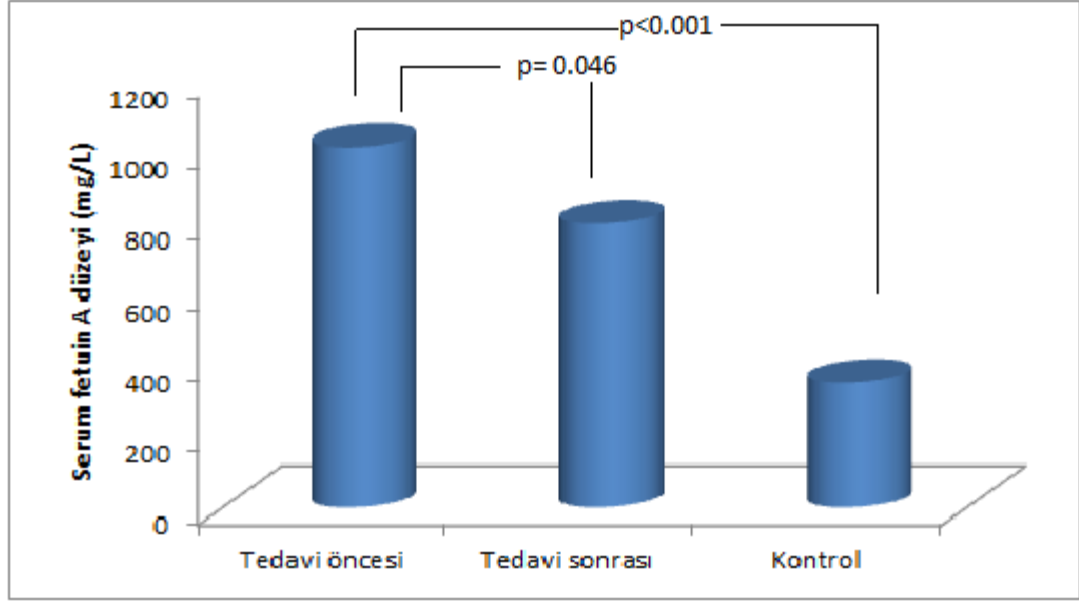
	Tedavi öncesi	tedavi sonrası	P
Serum fetuin-A düzeyi (mg/L)	1010.44 ± 679.84	796.90 ± 537.33	0.046*
Nazal fetuin-A düzeyi (mg/L)	946.52 ± 127.23	696.71 ± 110.23	<0.001*
Semptom skoru	9.16 ± 1.36	5.50 ± 1.35	<0.001*

Şekil 3'te nazal fetuin A düzeylerinin tedavi öncesi ve sonrası değerleri kontrol grubu nazal fetuin A değerleri ile karşılaştırılmıştır. AR'li hastalarda tedavi öncesi nazal fetuin A düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (<0.001). Tedavi sonrası nazal fetuin A düzeyi tedavi öncesi değerlerden anlamlı olarak düşük saptanmıştır (P<0.001).



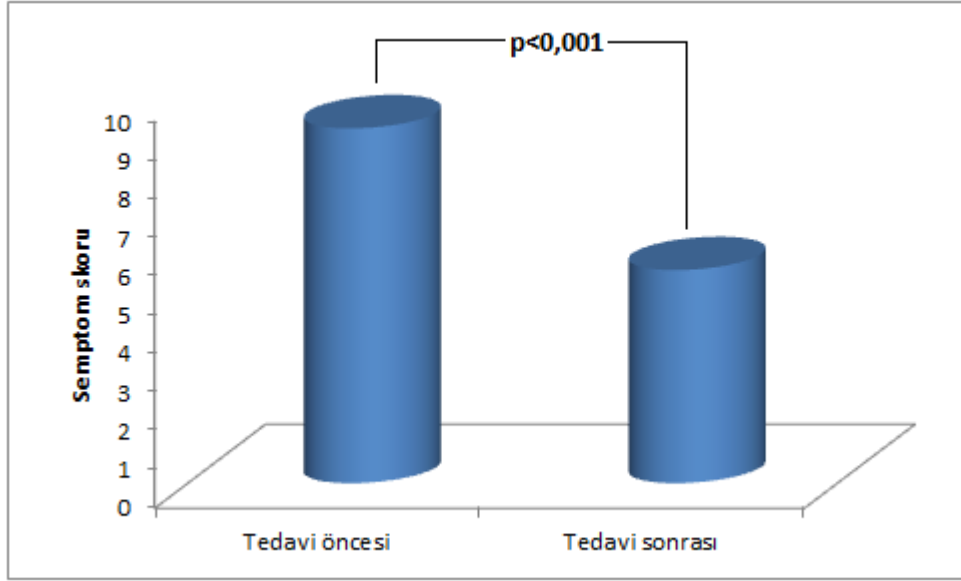
Şekil.3. Nazal fetuin A düzeyinin tedavi öncesi, sonrası ve kontrol grubu ile karşılaştırılması.

Şekil 4'te AR'li hastalarda serum fetuin A düzeyinin tedavi öncesi ve sonrası değerleri kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Tedavi öncesi serum fetuin A düzeyi kontrol grubuna göre oldukça yüksek saptanmıştır ($P<0.001$). Tedavi sonrası serum fetuin A düzeyi tedavi öncesi değerlere göre anlamlı olarak düşük bulunmakla birlikte kontrol grubundan yüksektir ($P=0.046$).



Şekil.4. Serum fetuin A düzeyinin tedavi öncesi, sonrası ve kontrol grubu ile karşılaştırılması.

Şekil 5'te AR'li hastalarda tedavi öncesi ve sonrası nazal semptom skorları karşılaştırılmış hastaların tedavi sonrası nazal semptom skorunda anlamlı düşme saptanmıştır ($P<0.001$).



Şekil.5. AR'li hastalarda tedavi öncesi ve sonrası nazal semptom skoru karşılaştırılması.

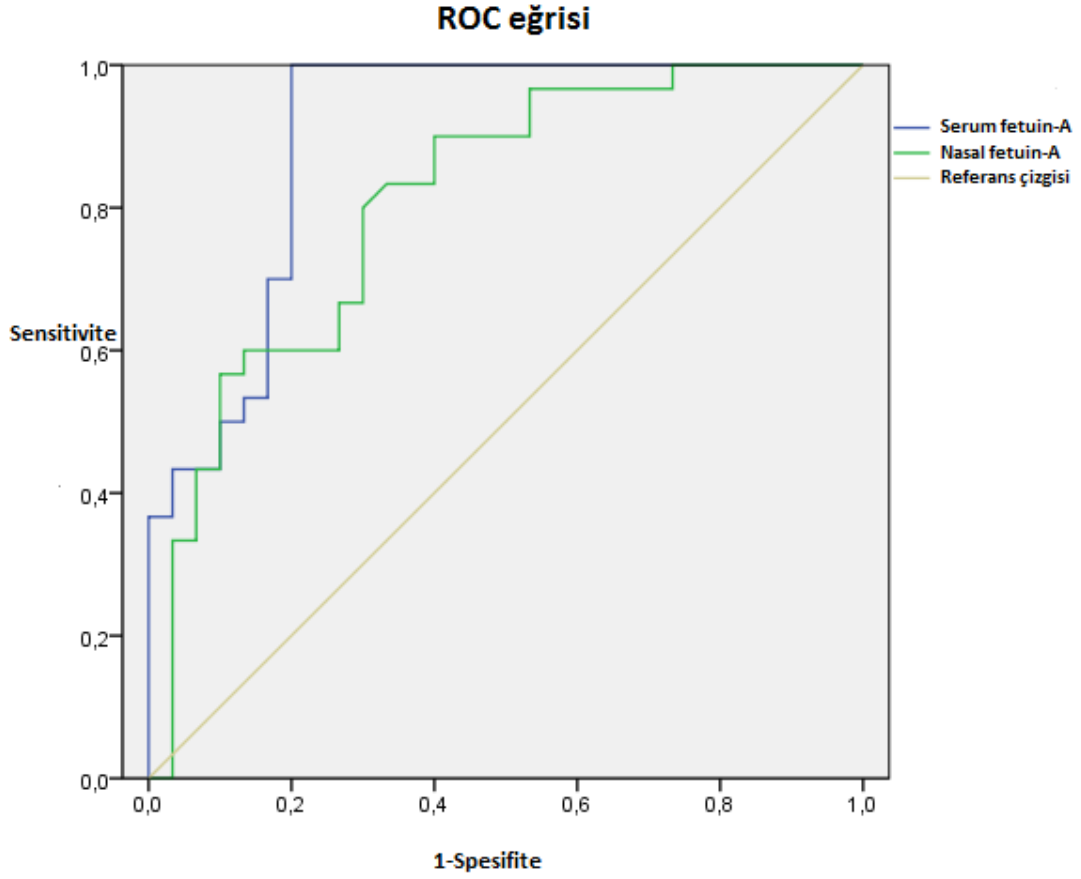
Tablo 6'da hasta grubu ile kontrol grubunun yaş, cinsiyet, serum fetuin A ve nasal fetuin A düzeyleri arasındaki ilişki spearman korelasyon analizi ile incelendi.

******Yapılan spearman korelasyon analizinde allerjik rinitli hastaların serum fetuin A düzeyleri ile yaş arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı orta kuvvette bir ilişki saptanmıştır ($r = -0.616$, $P < 0.01$).

AR'li hastalarda yaş artıkça serum fetuin A düzeyi azalmaktadır. Yaş ile serum fetuin A düzeyi arasındaki bu ilişki kontrol grubunda saptanmadı. Ayrıca her iki grupta serum ve nasal fetuin A düzeyi ile cinsiyet arasında bir ilişkisi saptanmadı.

Tablo 6. Allerjik rinitli hasta grubu ile kontrol grubunun yaş, cinsiyet, serum fetuin A ve nasal fetuin A arasındaki korelasyon tablosu

			Cinsiyet	Yaş	Serum fetuin A	Nasal fetuin A
Kontrol grubu	Cinsiyet	R	1	-0.226	-0.159	0.294
		P	.	0.230	0.400	0.115
	Yaş	R	-0.226	1	0.221	0.029
		P	0.230	.	0.240	0.881
	Serum fetuin A	R	-0.159	0.221	1	0.079
		P	0.400	0.240	.	0.678
	Nasal fetuin A	R	0.294	0.029	0.079	1
		P	0.115	0.881	0.678	.
Allerjik rinitli hasta grubu	Cinsiyet	R	1	0.227	0.009	-0.187
		P	.	0.227	0.964	0.322
	Yaş	R	0.227	1	-0.616**	-0.284
		P	0.227	.	<0.001	0.128
	Serum fetuin A	R	0.009	-0.616**	1,000	0.107
		P	0.964	<0.001	.	0.574
	Nasal fetuin A	R	-0.187	-0.284	0.107	1,000
		P	0.322	0.128	0.574	.



Şekil 6'da serum ve nasal fetuin A düzeyinin alerjik rinitte tanısal duyarlılığı

Şekil 6'da serum ve nasal fetuin A düzeyinin alerjik rinitte tanısal duyarlılığı gösterildi. Serum fetuin A'nın alerjik rinitte tanısal duyarlılığı ile ilgili yapılan analizde serum fetuin A değeri 555 mg/L'de sensitivite % 80 spesitife % 80 olarak bulunmuştur. Serum fetuin A düzeyinin 555 mg/L'nin altındaki ve üstündeki hastalarda bu cut off değerinin pozitif ve negatif prediktif değeri % 80 olarak bulunmuştur (Tablo 7).

Tablo.7. Serum fetuin A düzeyine göre alerjik rinitte tanısal duyarlılık

Sınır değeri	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	Pozitif prediktif değeri (%)	Negatif prediktif değeri (%)
544 mg/L	83	80	80,6	82,8
555 mg/L	80	80	80	80
580 mg/L	76	80	77,4	79,3

Serum fetuin A ve yaşın alerjik rinit gelişimi üzerine olan etkisini incelemek için lojistik regresyon modeli oluşturuldu (Tablo 8).

Modele alerjik rinit varlığı bağımlı değişken, yaş ve serum fetuin A düzeyi bağımsız değişken olarak konuldu. Analiz sonucunda yaşın alerjik rinit gelişimi üzerine etkili olmadığı saptandı. Ancak serum fetuin A düzeyinin yükselmesinin alerjik rinit gelişimi için bir risk faktörü olduğu saptandı (RR:1.009, P<0.001).

Tablo.8. Lojistik regresyon analizi.

Risk faktörü	RR	% 95 GA		p
Serum Fetuin-A	1.009	1.004	1.013	<0.001*
Yaş	1.063	0.947	1,193	0.30

RR: rölatif risk, GA: güven aralığı, *p<0.05

V. TARTIŞMA

Allerjik rinit, nazal mukozanın alerjen maruziyeti sonrası gelişen IgE aracılı inflamasyondur. Ülkemizde ve tüm dünyada yaygın olarak görülmekte, sıklığı giderek artmaktadır (1,2,3).

AR'in kronikleşme eğiliminde olması, astım, sinüzit ve orta kulak iltihabı gibi hastalıklara neden olması yaşam kalitesinde düşmeye, işgücü kaybına, okul devamsızlığına yol açmaktadır. Birçok kronik hastalıktan daha fazla ekonomik yük oluşturmaları ve sıklığının giderek artması hastalığın ilgi odağı olmasına neden olmuştur (4,5,28-34). Küresel bir sorun olan AR'in yol açtığı sosyoekonomik kayıplar erken tanı ve etkili tedavi ile azaltılabilmektedir.

AR tanısı, öykü, fizik muayene ve alerjene özgü slgE yanıtının allerji deri testi veya serumda gösterilmesiyle konulmaktadır (1,114). Çalışmamızda sorumlu allerjeni bulmak için öykü ve fizik muayenenin ardından hastalara DPT uyguladı. DPT'de tespit edilen allerjenin hastanın kliniği ile uyumlu bulunması halinde semptomlardan sorumlu allerjen olduğu düşünüldü. Hastalarımızda saptanan allerjenler bölgemizde sık görülen allerjenlerdi ve hastaların kliniği ile uyumluydu. Hasta grubunun demografik özellikleri ve duyarlı bulunan allerjenler Tablo 3'te verildi.

AR'in şiddetini, uygulanan tedaviye yanıtı, klinik gidişi belirlemek amacıyla klinik ve laboratuvar ölçümler kullanılmaktadır. AR'te sık kullanılan klinik değerlendirme (nazal semptom skorları, ilaç semptom skorları, yaşam kalitesi ölçekleri) ve nazal açıklık ölçümleri (rinomanometri, akustik rinometri) hasta ve doktor ile ilgili faktörler nedeniyle sınırlı bilgi vermektedir (73). Diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi AR'te de hastalığın şiddetinin ve tedaviye yanıtın objektif olarak değerlendirilmesini sağlayan belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle araştırmacılar hastalığın patofizyolojisinde etkili birçok hücre, mediatör, sitokin, kemokin düzeyleri ile ilgili çalışmalar yapmıştır (6-10,73).

AR’te kompleks yangısal hava yolu cevabı olması birçok biyobelirteç varlığını ve çalışılabileceğini göstermektedir. Çeşitli örnek toplama yöntemleriyle biyobelirteçlerin çalışılması klinik uygulamada ve bilimsel çalışmalarda yerini almıştır. Nazal lavaj sıvısında eozinofil, nötrofil gibi hücrelerin, GM-CSF, IL-1, IL-3, IL-5, IL-6, IL-8, RANTES, MIP-1, ECP, kimaz, triptaz, prostaglandin D2, lökotrienler gibi sitokin, kemokin ve mediatörlerin varlığı gösterilmiştir (6-10). Bu belirteçler hastalık izleminde, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve bilimsel çalışmalarda kullanılmaktadır.

Fetuin A, antiinflamatuvar ve antiapoptotik etkileri olan bir proteindir (11-14). Bazı çalışmalarda TGF- β ’nın etkisini antagonize ederek kemik büyümesini ve yeniden yapılanmayı sağladığı görülmüştür (118,119). TGF- β ’nın AR patogenezinde ve remodelingte rolü olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. TGF- β submukozada proteoglikanların depolanmasını artırarak extrasellüler matrixin kompozisyonunda değişikliklere neden olmaktadır. Fibroblastlar için önemli bir kemoatraktan ve proliferasyon faktörü olan TGF- β subepitelyal fibrozise ve goblet hücre hiperplazisine neden olmaktadır. AR’te submukozal hücre hiperplazi ve subepitelial fibrozisten TGF- β sorumludur (26,27).

Fetuin A’nın makrofajlar aracılığıyla apoptotik cisimciklerin fagozitozunu düzenleyerek antiinflamatuvar etki yaptığını gösteren çalışmalar vardır. Ayrıca inflamasyonda düzeyinin azalması, CRP ile ters ilişkisi olduğunun görülmesi inflamasyondaki aktif rolünü ve antiinflamatuvar etkisini göstermektedir (11,81).

Kardiovasküler hastalıklarda, kronik böbrek yetmezliğinde, tip 2 diabetes mellitusta, obesitede, metabolik sendromda ve non alkolik yağlı karaciğer hastalığında fetuin A’nın rolü ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Birçok sistemik hastalıkta bu proteinin düzeyi inflamasyonun şiddeti ile korele bulunmasına karşın AR’te ve diğer alerjik hastalıklarda fetuin A’nın rolü henüz bilinmemektedir.

Allerjik hastalıklarda sistemik inflamasyon olduğu bilinmektedir. AR'te nazal mukoza dışında ve periferik kanda AR'ten sorumlu sitokinlerin ve mediatörlerin saptanması sistemik inflamasyon olduğu düşüncesini desteklemektedir. Bu sitokin ve mediatörlerin düzeyinin AR'in tedavisi ile değişiklik gösterdiği çalışmalarda görülmüştür (6-10).

Çalışmamızda orta ve şiddetli persistan AR'i olan hasta grubuna immünoterapi uyguladık. İmmünoterapi öncesi ve immünoterapinin 6. ayında serum ve nazal lavaj örneklerinde fetuin A düzeylerindeki değişiklikleri sağlıklı kontrollerin serum ve nazal lavaj örneklerindeki fetuin A düzeyi ile karşılaştırdık. Ayrıca hasta grubunun tedavi başlangıcında ve tedavinin 6.ayındaki nazal semptom skorlarını, serum ve nazal lavaj fetuin A düzeylerini karşılaştırarak klinik durum ile fetuin A değerleri arasındaki ilişkiyi değerlendirdik.

Allerjik hastalıklar yaş, cins, ırk, genetik ve çevresel faktörlerden etkilenmektedir. AR'li hasta grubunun çoğunluğunun kadınlardan oluştuğu görüldü. Genel olarak AR için cinsiyet farkı verilmese de, bazı çalışmalarda cinsiyet farklılıkları görüldüğü rapor edilmiştir. Astım ve AR ile ilgili birçok çalışmada hasta grubunun çoğunluğunu kadınların oluşturduğu görülmektedir (1,15,120-124).

Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı benzerdi. Her iki grup arasında yaş ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($P= 0.40$). AR'in genç yaş grubunda daha çok görüldüğü ve yaş ilerledikçe sıklığının azaldığı bilinmektedir (1,15,120-124). Hasta grubumuzun yaş ortalaması literatür verileriyle uyumluydu.

Hasta grubunun tedavi öncesi serum ve nazal fetuin A düzeyi ortalaması ile kontrol grubunun serum ve nazal fetuin A düzeyi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($P<0.001$). AR'li hastalarda tedavi öncesi nazal ve serum fetuin A düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanması ve bu yüksekliğin istatistiksel olarak

anamlı bulunması hasta grubunda sistemik ve lokal bir inflamasyonun varlığını düşündürmektedir (Tablo 6).

Nasal fetuin A düzeyi tedavi öncesi ve sonrası değerleri karşılaştırıldığında tedaviden sonraki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($P<0.001$). Nasal fetuin A düzeyinin tedavi öncesi, sonrası değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tedavi sonrası değerler sağlıklı kontrollere benzerdi (Şekil 3). Bu durum immünoterapi ile sağlanan lokal iyileşmenin göstergesi olarak değerlendirilebilir. Klinik iyileşmenin göstergesi olan nazal semptom skorlarında tedavi sonrası saptanan düşme bu düşüncüyü desteklemektedir (Şekil 5, Tablo 5).

Allerjik rinitli hastalarda serum fetuin A düzeyi tedavi sonrası anlamlı olarak düşük saptanmıştır ($P=0.046$). Serum fetuin A düzeyinin tedavi öncesi ve sonrası değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tedavi sonrası değerler tedavi öncesine göre düşmekle birlikte kontrol grubundaki değerlerden yüksekti (Şekil 4). Bu durumu sistemik inflamasyonda iyileşme olduğu fakat bunun henüz tamamlanmadığı, iyileşme sürecinin devam ettiği şeklinde yorumlayabiliriz. Tedavini ilerleyen dönemlerinde fetuin A düzeylerinin yeniden değerlendirilmesi durumunda bu konuda daha fazla bilgi edinilecektir. AR'li hastaların immünoterapi sonrası serum ve nasal lavaj fetuin A değerlerinde tedavi öncesi değerlere göre düşme saptanması ve bu düşmenin istatistiksel olarak anlamlı bulunması sistemik ve lokal inflamasyonda gerileme olduğunu göstermektedir. Klinik değerlendirmede kullanılan TNSS'da gözlenen gerileme bu durumu desteklemektedir. Bu sonuçlar immünoterapinin etkinliğinin objektif olarak değerlendirilmesi açısından da önemlidir.

Fetuin A'nın yüksek düzeyleri obezite, metabolik sendrom, Tip 2 diyabet, non-alkolik yağlı karaciğer rahatsızlığı, miyokard iskemisi ve infarktüsü ile ilişkili bulunmuştur (75,80-83,92-94). Bir çalışmada yüksek derecede karaciğer yağlanması olan kişilerde plazma fetuin A düzeylerinin arttığı tespit edilmiştir. Karaciğer yağlanması tedavisi sonrası serum fetuin A düzeylerinde azalma olduğu gözlenmiştir (75). İnsanlarda, serum fetuin A

düzeyleri ile manyetik rezonans görüntüleme ile ölçülen karaciğer yağ miktarı pozitif korelasyon göstermiştir ve kilo kaybından sonra karaciğer yağında azalma serum fetuin A düzeylerinde azalmayla paralel gitmiştir (75). Brix ve ark., yüksek fetuin A düzeylerine sahip morbid obez kişilerin gastrik baypas cerrahi ile kilo kaybettikten sonra serum fetuin A düzeylerinin azaldığını tespit etmişlerdir (113).

Ritting ve ark. yaptıkları çalışmalarda, serum fetuin A düzeylerinin aterosklerozun derecesi ile korele olduğunu ve yüksek fetuin A düzeylerinin insülin direncini modüle etmenin yanı sıra ateroskleroz oluşumunu da kolaylaştırabileceğini belirtmişlerdir (82).

Weikert ve ark., diyabetten bağımsız olarak yüksek serum fetuin A düzeyleri ve artmış kardiyovasküler risk arasında pozitif korelasyon olduğunu bildirmişlerdir (83). Mori ve ark. çalışmalarında, sağlıklı kişilerde aterosklerozun fonksiyonel bir özelliği olan arteriyel stiffness ile fetuin A arasında pozitif bir ilişki bulmuşlardır (125). Fiore ve ark., arteriyel duvarın morfolojik değişimine işaret eden intimal media kalınlığı ile fetuin A'nın pozitif korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir (126).

Fetuin A predominant olarak karaciğer kökenlidir (74). Karaciğer yağlanmasında fetuin A'nın ekspresyonu ve plazma düzeylerinin arttığı bulunmuştur (75,92). Yapılan çalışmalarda fetuin A'nın karaciğer yağlanmasının sebep olduğu Tip 2 DM için erken teşhis belirtici olabileceği belirtilmiştir (93,94).

Stefan ve ark. diyabeti olmayan kişilerde açlık kan glukoz değerleri ile serum fetuin A düzeyleri arasında pozitif bir korelasyonun olduğunu bulmuşlardır (94). Stefan ve ark.'nın hipotezine göre fetuin A'nın neden olduğu insülin direnci β -hücre fonksiyonunun bozulduğu kişilerde glukoz homeostazisinin ve insülin sekresyonunun bozulmasına yol açabilir. Böylece, serum fetuin A'nın ölçümü diyabet hastalığı için yüksek riske sahip kişilerde Tip 2 DM'nin gelişme riskinin değerlendirilmesi için önemli olabilir (94) Song ve ark. Tip 2 diyabetli yetişkinler üzerinde yaptıkları çalışmalarında

serum insülin ve insülin direncinin homeostasis model değerlendirilmesi (HOMA-IR) ile serum fetuin A düzeyleri arasında pozitif ilişki olduğunu bulmuşlardır (127). Ou ve ark. nonalkolik yağlı karaciğer rahatsızlığı olmayan IGT'li hastalarda serum fetuin A düzeylerinin kontrollere göre yükseldiğini bildirmişlerdir (95). Tonjes ve ark. da yaptıkları çalışmalarda IGT ve diyabetik kişilerde kontrollere göre serum fetuin A düzeylerini önemli düzeyde yüksek bulmuşlardır (96).

Serum fetuin A düzeyi diyaliz hastaları için mortalite belirleyicilerden birisidir. Fetuin A düzeyindeki 0,1 g/L'lik artış tüm nedenlere bağlı mortalite oranını %13 azaltır (74). Shoff ve ark. çocuk diyaliz hastaları üzerinde yaptıkları bir çalışmada, serum fetuin A düzeylerinin kontrollere göre daha yüksek bulmuşlardır (128). Yüksek fetuin A düzeylerinin non alkolik yağlı karaciğer rahatsızlığı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir ve bu rahatsızlık güçlü bir şekilde insülin direnci ve obezite ile bağlantılı bulunmuştur (75,104-108). Diyetin neden olduğu obez ratlarda da ortak bir şekilde yağlı karaciğer sendromu görülür ve karaciğerde fetuin A mRNA ekspresyonunun arttığı gözlenir (92). Ix ve ark., yağlı karaciğer rahatsızlığı olan kişilerde yüksek serum fetuin A konsantrasyonu ile visseral adipoz doku kitlesi arasında pozitif ilişki bulmuştur (111). Chen ve ark., non-diyabetik hemodiyaliz hastalarında serum fetuin A konsantrasyonu ile trunkal obezitenin pozitif ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (112). Reinehr ve Roth çalışmalarında, non-alkolik yağlı karaciğer rahatsızlığı olan obez çocukların serum fetuin A düzeyini kontrollere göre daha yüksek düzeyde bulmuşlar (100).

Çalışmamızda hasta grubu ile kontrol grubunun yaş, cinsiyet, serum fetuin A ve nasal fetuin A arasındaki ilişki incelendiğinde (Tablo 6) allerjik rinitli hastaların serum fetuin A düzeyleri ile yaş arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı orta kuvvette bir ilişki saptanmıştır ($P<0.01$). Allerjik rinitli hastalarda yaş artıkça serum fetuin A düzeyi azalmaktadır. Yaş ile serum fetuin A düzeyi arasındaki bu ilişki kontrol grubunda saptanmadı. Ayrıca her iki grupta da serum ve nasal fetuin A düzeyi ile cinsiyet arasında bir ilişkisi saptanmadı.

Bilindiği gibi yaşla birlikte alerjik rinit sıklığı azalmaktadır. Bizim araştırmamızda da serum fetuin A düzeyinin yaşla azalması alerjik rinit fizyopatolojisinde fetuin A'nın etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Serum fetuin A ve yaşın alerjik rinit gelişimi üzerine olan etkisini incelemek için oluşturulan lojistik regresyon modelinde analiz sonucunda yaşın alerjik rinit gelişimi üzerine etkili olmadığı saptandı. Ancak serum fetuin-A düzeyinin yükselmesinin alerjik rinit gelişimi için bir risk faktörü olduğu saptandı (RR:1.009, $P<0.001$). (Şekil 6, Tablo 8).

Serum fetuin A'nın alerjik rinitte tanısal duyarlılığı ile ilgili yapılan analizde serum fetuin A değeri 555 mg/L'de sensitivite % 80 spesitife % 80 olarak bulunmuştur (Tablo 8). Serum fetuin A düzeyinin 555 mg/L'nin altındaki ve üstündeki hastalarda bu cut off değerin pozitif ve negatif prediktif değeri % 80 olarak bulunmuştur.

VI. SONUÇ

Küresel bir sorun olan AR ve neden olduğu hastalıkların morbidite ve mortalitesinin önlenmesi için AR'in erken tanısı, etkili tedavisi ve bu sürecin dikkatli takibi gerekmektedir. Hastalık şiddetinin ve tedaviye yanıtın takibinde çeşitli klinik ve laboratuvar göstergeler kullanılmakta ve bu konudaki araştırmalar devam etmektedir.

Birçok sistemik hastalıkta fetuin A proteininin düzeyi inflamasyonun şiddeti ile korelasyon göstermektedir. Araştırmacılar fetuin A'nın birçok kronik hastalıkta inflamasyon şiddeti belirteci, risk , mortalite göstergesi, erken teşhis belirteci olduğunu bildirmektedir. Fetuin A düzeyi sistemik inflamasyon olduğu bilinen allerjik hastalıklarda henüz çalışılmamıştır.

Fetuin A proteininin AR'li hastalarda sistemik ve lokal düzeylerini araştırmayı hedefleyen bu çalışmada AR'li hastalarda tedavi öncesi nazal ve serum fetuin A düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek saptanması ve bu yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı bulunması hasta grubunda sistemik ve lokal bir enflamasyon varlığının göstergesi olarak düşünülmüştür.

AR'li hastaların immünoterapi sonrası serum ve nazal lavaj fetuin A değerlerinde tedavi öncesi değerlere göre düşme saptandı. Bu düşmenin istatistiksel olarak anlamlı bulunması sistemik ve lokal inflamasyonda gerileme olduğunu, inflamasyonun sınırlandığını düşündürmektedir. Klinik değerlendirmede kullanılan TNSS'da gözlenen gerileme de bu durumu desteklemektedir. Bu sonuçlar immünoterapinin etkinliğinin objektif olarak değerlendirilmesi açısından da önemlidir.

Birçok sistemik hastalıkta olduğu gibi allerjik rinitte fetuin A düzeyleri hastalık şiddetinin ve tedaviye yanıtın takibinde kullanılabileceği gibi bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilebilir. Bu glikoproteinin allerjik rinitte ve diğer allerjik hastalıklarda etkileri hakkında bilgilerimizin kesinleşmesi için daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

VII. ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Alerjik Rinit (AR), nazal mukozanın alerjenlere karşı gelişen IgE aracılı inflamasyonudur. Alerjik hastalıklar içinde en sık görülenidir ve sıklığı giderek artmaktadır. Kronikleşmesi, başta astım olmak üzere sinüzit, otit gibi hastalıklara yol açması, yaşam kalitesini etkilemesi nedeniyle erken tanı ve tedavisi çok önemlidir. Hastalığın şiddetinin ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde çeşitli klinik ve laboratuvar parametreler kullanılmakta ve bu konudaki çalışmalar devam etmektedir. Çalışmamızda birçok sistemik hastalığın şiddetinin ve tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde anlamlı sonuçların bildirildiği fetuin A adlı proteinin alerjik rinitteki rolünü belirlemeyi amaçladık.

HASTALAR VE YÖNTEM: Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Allerji İmmünoloji Bilim Dalı Polikliniğine Eylül 2010-Aralık 2010 tarihleri arasında başvuran ve AR tanısı alarak immünoterapi planlanan 18 yaş üstü 30 hasta ve benzer cinsiyet ve yaş grubundaki 30 sağlıklı gönüllü çalışmaya alındı. Ek sistemik ve kronik hastalıkları dışlamak için her iki gruba çeşitli laboratuvar tetkikler yapıldı. Hasta grubunun duyarlı olduğu allerjenler deri prik testi ile saptandı. Orta-ağır persistan AR'li hasta grubuna immünoterapi planlandı. Tedavi öncesi hasta ve kontrol grubunun serum ve nazal lavaj fetuin A değerleri ve semptom skorları kaydedildi. İmmünoterapinin 6. ayında hasta grubunun serum ve nazal lavaj fetuin A değerleri yeniden ölçüldü, semptom skorları kaydedildi. Bu değerler karşılaştırılarak istatistiksel analizi yapıldı.

BULGULAR: %73.3'ü kadın olan hasta grubunun yaş ortalaması 27.9 ± 8 yıl, %66.7'si kadın olan kontrol grubunun yaş ortalaması 29.3 ± 4.2 yıl olarak bulundu. Her iki grup yaş ve cinsiyet olarak benzerdi. Hasta grubunun serum fetuin A düzeyi ortalaması 1010.44 ± 679.84 , kontrol grubunun serum fetuin A düzeyi ortalaması 350.30 ± 210.87 bulundu. Hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($P<0.001$). Hasta

grubunun nazal fetuin A düzeyi ortalaması 946.52 ± 127.123 , kontrol grubunun nazal fetuin A düzeyi ortalaması 743.19 ± 217.99 bulundu. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($P < 0.001$). AR'li hastaların tedavi öncesi ve sonrası serum ve nazal fetuin A düzeyleri karşılaştırıldığında tedavi sonrası serum fetuin A ($P = 0.046$) ve nazal fetuin A ($P < 0.001$) düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşme saptandı. Hastaların semptom skorunda da benzer şekilde tedavi sonrası anlamlı bir düşme saptanmıştır ($P < 0.001$). Hasta grubu ile kontrol grubunun yaş, cinsiyet, serum fetuin A ve nazal fetuin A arasındaki ilişki incelendiğinde allerjik rinitli hastaların serum fetuin A düzeyleri ile yaş arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($P < 0.01$). Serum fetuin A'nın allerjik rinitte tanısal duyarlılığı ile ilgili yapılan analizde sensitivite % 80 spesitife % 80 olarak bulunmuştur. Bu cut off değerinin pozitif ve negatif prediktif değeri % 80 olarak bulunmuştur.

SONUÇ: AR'li hastalarda tedavi öncesi nazal ve serum fetuin-A düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanması ve bu yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı bulunması hasta grubunda sistemik ve lokal bir inflamasyonun varlığını göstermektedir. AR'li hastaların immünoterapi sonrası serum ve nazal lavaj fetuin A değerlerinde tedavi öncesi değerlere göre düşme saptanması ve bu düşmenin istatistiksel olarak anlamlı bulunması sistemik ve lokal inflamasyonda gerileme olduğunu göstermektedir. Klinik değerlendirmede kullanılan nazal semptom skorunda gözlenen gerileme bu sonuçları desteklemektedir.

VIII. SUMMARY

INTRODUCTION AND OBJECTIVE: Allergic Rhinitis (AR) is an IgE-mediated inflammation that develops in nasal mucosa against allergens. It is the one, most frequently seen among allergic diseases and its incidence becomes increasingly prevalent. Its early diagnosis and treatment is very important because its effects the quality of life when it is established and led to diseases such as sinusitis and otitis.

A variety of clinical and laboratory parameters are used when evaluating the severity of disease and response to therapy and studies on this topic continue. In our study we aimed to identify the role played by a protein called Fetuin A (which provided significant results in evaluating the severity and response to therapy of a number of systemic diseases) in allergic rhinitis.

PATIENTS AND METHODS: In our study 30 patients (18 years old and above), who have referred to the Polyclinic of Department of Allergic Immunology, Department of Internal Diseases, Celal Bayar University Medical Faculty Hospital between September 2010 and December 2010 and for whom immunotherapy was planned because they were diagnosed with AR and 30 healthy volunteers (in similar age group) were enrolled. In both groups various laboratory tests were carried out to exclude additional systemic and chronic diseases. The allergens that the patient group is responsive were determined through skin prick test. Immunotherapy was planned for the patient group with medium-heavy persistent AR. Patient and control groups' pre-treatment serum and nasal lavage Fetuin A values and symptom scores were recorded. Patient group's serum and nasal lavage Fetuin A values reevaluated and symptom scores rerecorded at 6 months after immunotherapy. These values were compared and statistical analysis was performed.

FINDINGS: The mean age of patient group (73.3 % women) was found to be as 27.9 ± 8 years and control group's (66.7 % women) as 29.3 ± 4.2 years. Both groups were similar in terms of age and gender. Patient group's the mean serum Fetuin A level was found as 1010.44 ± 679.84 and control group's as 350.30 ± 210.87 . A statistical significant difference was observed between patient and control groups ($P < 0.001$). Patient group's the mean nasal Fetuin A level was 946.52 ± 127.123 , whereas control group's was 743.19 ± 217.99 . The difference between both groups was statistically significant ($P < 0.001$). When AR-patients pre-and post-therapy serum and nasal Fetuin A levels were compared, a statistically significant decline was detected in post-therapy serum ($P = 0.046$) and nasal Fetuin A ($P < 0.001$) levels. Similarly, a significant decline was observed in patients' symptom scores after therapy ($P < 0.001$). When the relationships between age, gender, serum Fetuin A and nasal Fetuin A values in both patient and control groups were studied, a statistical significant negative relationship was found between allergic rhinitis patients' serum Fetuin A and nasal Fetuin A levels and the age ($P < 0.01$). In the analysis performed related to the diagnostic sensitivity of serum Fetuin A in allergic rhinitis, sensitivity was found to be 80 % and specificity to be 80 %. This cut-off value's positive and negative predictive value was found to be 80 %.

CONCLUSION: The significantly elevated pre-treatment nasal and serum Fetuin A levels detected in AR-patients compared to control group and this statistically significant elevation indicates the presence of a systemic and local inflammation. A statistically significant decline observed in AR-patients' post-immunotherapy serum Fetuin A and nasal lavage Fetuin A values (compared to pre-treatment) indicates a regression in systemic and local inflammation. The regression seen in nasal symptom score used in clinic evaluation supports these results.

These results are very important in terms of objective assessment of the severity of disease and the effectiveness of immunotherapy. In order for our

knowledge about the effects of this glycoprotein in AR and other allergic diseases to become definite further studies are needed.

IX. KISALTMALAR

AR: Allerjik rinit

ARIA: Allergic rhinitis and its impact on asthma

ASH: Antijen sunan hücre

CRP: C-reaktif protein

DM: Diabetes mellitus

DPT: Deri prik testi

ECP: Eozinofil kemotaktik protein

EAACI: The European Academy of Allergology and Clinical Immunology

GM-CSF: Granülosit monosit koloni stümulan faktör

HLA: Human lökosit antijen

IgE: İmmunoglobulin E

IGT: Bozulmuş glukoz toleransı

IL: İnterlökin

LNIT: Lokal nazal immünoterapi

MBC: Majör basic protein

MIP-1: Makrofaj inflamatuvar protein 1

MHC: Majör Histocompatibility Complex

NGF: Sinir büyüme faktörü

OIT: Oral immünoterapi

PAF: Trombosit aktive edici faktör

RANTES: Regulated on activation normal T expressed and secreted

sIgE: Spesifik IgE

SIT: Spesifik immünoterapi

SCIT: Subkutan immünoterapi

SLIT: Sublingual immünoterapi

SRS-A: Anaflaksinin yavaş reaksiyon veren maddesi

Th0: Farklılaşmamış yardımcı T hücresi

Th1: Yardımcı T1 hücresi

Th2: Yardımcı T2 hücresi

Treg: Düzenleyici T hücreleri

TGF- β : Tümör büyüme faktörü β

TNF: Tümör nekroz faktör

WHO: Dünya sağlık örgütü

VIP: Vazoaktif intestinal peptid

X. KAYNAKLAR

- 1.Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 Update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN* and AllerGEN**) Allergy 2008;63 (Suppl.86) 8-160.
- 2.Genius SJ. Sensitivity related illness:The escalating pandemic of allergy, food intolerance and chemical sensitivity. Sci Total Environ 2010;408 (24):6047-61.
- 3.Yorgancıoğlu A, Kalaycı Ö, Kalyoncu AF, Khaltaev N, Bousquet J. Allerjit rinit ve astım üzerine etkisi güncelleme (ARIA 2008) Türkiye deneyimi. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2008;56(2):224-231.
- 4.Maurer M, Zuberbier T. Under treatment of rhinitis symptoms in Europe: Findings from a cross-sectional questionnaire survey.Allergy 2007;62:1057-63.
- 5.Dixon A.Rhinosinitis and asthma:the missing link. Curr Opin Pulm Med 2009;15:19-24.
- 6.Naclerio RM, Proud D, Togias AG, Adkinson Jr NF, Meyers DA, Kagey-Sobotka, et al. Inflammatory mediators in late antigen-induced rhinitis. N Engl J Med 1985;313(2):65-70.
7. Diamant Z, Boot JD, Mantzouranis E, Flohr R, Sterk PJ, Gerth van Wijk R.Biomarkers in asthma and allergic rhinitis. Pulm Pharmacol Ther 2010;23(6):468-81.
8. Belda J, Parameswaran K, Keith PK, Hargreave FE. Repeatability and validity of cell and fluid-phase measurements in nasal fluid: a comparison of two methods of nasal lavage. Clin Exp Allergy 2001;31(7):1111-5.
- 9.Belkowski SM, Boot JD, Mascelli MA, Diamant Z, de Garavilla L, Hertzog B, et al. Cleaved secretory leucocyte protease inhibitor as a biomarker of

chymase activity in allergic airway disease. Clin Exp Allergy 2009;39(8):1179-86.

10. Di Lorenzo G, Mansueto P, Melluso M, Candore G, Colombo A, Pellitteri ME, et al. Allergic rhinitis to grass pollen: measurement of inflammatory mediators of mast cell and eosinophils in native nasal fluid lavage and in serum out of and during pollen season. J Allergy Clin Immunol 1997;100(6):832-7.

11. Lebreton JP, Joisel F, Raoult JP, Lannuzel B, Rogez JP, Humbert G. Serum concentration of human alpha 2 HS glycoprotein during the inflammatory process: evidence that alpha 2 HS glycoprotein is a negative acute-phase reactant. J Clin Invest 1979;64(4):1118-29.

12. Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, Wildberger JE, Mahnken AH, Böhm R, et al. Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. Lancet 2003;361(9360):827-33.

13. Heiss A, DuChesne A, Denecke B, Heiss eA, Grötzinger J, Yamamoto K, Renne T, Jahnen-Dechent W. Structural basis of calcification inhibition by alpha2-HS glycoprotein/ fetuin-A. Formation of colloidal calciprotein particles. J Biol Chem 2003;278:1333-1341.

14. Jersman HP, Dransfield I, Hart SP. Fetuin/alpha2-HS glycoprotein enhances phagocytosis of apoptotic cells and macropinocytosis by human macrophages. Clin Sci 2003;105:273-278.

15. Kurt E, Metintaş S, Başığit I, Çoşkun E, Dabak S, et al. Prevalance and risk factors allergies in Turkey: Results of a multicentric cross-sectional study in adults. Eur Respir J 2009; 33:724-733.

16. Joki-Erkkila VP, Karjalainen J, Hulkkonen J, et al. Allergic rhinitis and polymorphisms of the interleukin 1 gene complex. Ann Allergy Asthma Immunol 2003;91:275-279.

- 17.Sin B, Togias A. Pathophysiology of allergic and nonallergic rhinitis.Proc Am Thorac Soc 2011;8:106-14.
- 18.Kruse LV,Nyegaard M, Christensen U,et al. A genome-wide search for linkage to allergic rhinitis in Danish sib-pair families. Eur J Hum Genet 2012;20:965-72.
- 19.Ramasamy A, Curjuric I, Coin LJ,et al. A genome-wide meta-analysis of genetic variants associated with allergic rhinitis and grass sensitization and their interaction with birth order. J Allergy Clin Immunol 2011;128:996-1005.
- 20.Levetin E, Neaville WA, Ausdenmoore R,Bush RK. Aeroallergens and environmental factors. In: Adelman DC, Casale TB, Corren J (eds). Manuel of Allergy Immunology.5thed. Philelphia:Lippincott Williams and Wilkins,2012:52-66.
- 21.Arshad HS. Does exposure to indoor allergens contribute to the development of asthma and allergy? Curr Allergy Asthma Rep 2010;12:49-55.
- 22.Terzioğlu E, Sin A, Kokuludağ A, Kırmaz C, Erdem N, Sebik F, Kabakçı T. Sensitivity to Parietaria polen in İzmir, Turkey as determined by skin prick and serum spesific IgE values. J Investig Allergol Clin Immunol 1996;8: 180-3.
- 23.Ciprandi G, Passalacque G. Allergy and the nose. Clin Exp Immunol 2008;153 (Suppl 1):22-6.
- 24.Braunstahl GJ. United airways concept what does it teach us about systemic inflammation airways disease? Proc Am Thorac Soc 2009;6:652-4.
- 25.Golden PM, Gleason MM, Togias A. Cysteinil leukotrienes: multifunctional mediators in allergic rhinitis. Clin and Exp Allergy 2006;36:689-703.
- 26.Holgate ST. Today's science-tomorrow's practise: basic mechanisms of allergy and their clinical implications. Clin Exp All Rev 2002;2:48-54.

27. Kim TH, Lee HM, Lee SH, et al. Remodelling of nasal mucosa in mild and severe persistent allergic rhinitis with special reference to the distribution of collagen, proteoglycans and lymphatic vessels. *Clin Exp Allergy* 2010;40:1742-54.
28. Simoens S, Laekeman G. Pharmacotherapy of allergic rhinitis: a pharmaco-economic approach. *Allergy* 2009; 64(1): 85-95.
29. Guerra S, Sherril DL, Martinez FD, Barbee RA. Rhinitis as a independent risk factor for adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:419-25.
30. Kırmaz C, Aydemir Ö, Bayrak P, Yüksel H, Kafesçiler S. Allerjik rinokonjunktivitli hastaların yaşam kalitesi. *Astım Allerji İmmünoloji* 2004;2(1):5-9.
31. Shaaban R, Zureik M, Sousan D, Neukirch C, Heinrich J, Sunyer J, Wist M, Cerveri I, Pin I, Bosquet J, Jarvis D, Burney PG, Neukirch F, Leynaert B. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. *Lancet* 2008;372:1049-57.
32. Navarro A, Vallero A, Sulia B, Qurce S. Coexistence of asthma and allergic rhinitis in adult patients attending allergy clinics: ONE AIR study. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2008;18:233-8.
33. Meltzer EO, Bukstein DA. The economic impact of allergic rhinitis and current guidelines for treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;106(Suppl 2):S12-S6.
34. Soni A. Allergic rhinitis: trends in use and expenditures tR, MD: agency for healthcare research and quality; 2008. Statistical brief 204
35. Maesano AI, Didier A, Klossek M, Chanal I, Moreau D, Bousquet J. The score for allergic rhinitis (SFAR): a simple and valid assesment method in population studies. *Allergy* 2002;57: 1007-1014.

36. Ricketti AJ. Allergic Rhinitis. In: Allergic Diagnosis and Management Patterson R, Grammer LC, Greenberger PA (Eds), Lippincot Williams and Wilkins Comp Philadelphia 2002;159-182.
37. Demoly P, Piette V, Bousquet J. In vivo methods for study allergy. Skin tests, techniques 43. Özcan M. Nazal Provakasyon Testi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006;2(6):16-9.
- and interpretation. In: Adkinson SF, et al. Middleton's Allergy Principles & Practice. (6th ed) Philadelphia, Mosby 2003; 631-43.
38. Liccardi G, D'Amato G, Canonica GW, Salzillo A, Piccola A, Passalacqua G. Systemic reactions from skin testing: literature review. J Investing Allergol Clin Immunol 2006;16(2):75-8.
39. Ownby DR. Diagnosis tests in allergy. In: Lieberman P, Anderson JA eds. Allergic Diseases, Diagnostics and Treatment. 2nd ed. Totowa, NJ: Humana; 2000: 29-41.
40. Richard C. Haydon. Allergic Rhinitis Current Approaches Skin and In Vitro Testing. Otolaryngol Clin N Am 2008;(41):331-46.
41. Nopp A, Johansson SG, Ankerst J, et al. Basophil allergen threshold sensitivity: a useful approach to anti-IgE treatment efficacy evaluation. Allergy 2006;61:298-302.
42. Gendo K, Larson EB. Evidence-based diagnostic strategies for evaluating suspected allergic rhinitis. Ann Intern Med 2004;140:278.
43. Özcan M. Nazal Provakasyon Testi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006;2(6):16-9.
44. Karakaya G, Kalyoncu AF. Paracetamol and asthma. Expert Opin Pharmacother 2003;4(1):13-21.
45. Frischer T, Baraldi E. Upper airway sampling. Am J Respir Care Med 2000;162:28-30.

- 46.Settipane RA. Rhinitis: a dose of epidemiological reality. *Allergy Asthma Proc* 2003;24:147.
- 47.Salib RJ., Lee A.D., Howarth P.H. Allergic rhinitis: past, present and future. *Clin Otolaryngol* 2003;28:291-303.
- 48.Ramey J.T., Bailen E, Lockey RF. Rhinitis medicamentosa. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16:148.
- 49.Wheeler PW, Wheeler SF. Vasomotor rhinitis. *Am Fam Physician* 2005;72:1057-62.
- 50.Yanez A, Rodrigo GJ. Intranasal corticosteroids versus topical H₁ receptor antagonists for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89(5):479-84.
- 51.Laliberte F, Laliberte MF, Lecart S, Bosquet J, Klossec JM, Mounedji N. Clinical and pathologic methods to assess the long term safety of nasal corticosteroids. French Triamnisolone Acetonide Study Group. *Allergy* 2000;55(8):718-22.
- 52.Philip G, Williams-Herman D, Patel P, Weinstein SF, Alan A, Gilles L, et al. Efficacy of montelukast for treating perennial allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2007;28(3):296-304.
- 53.Owen CG, Shah A, Henshaw K, Smeeth L, Sheikh A. Topical treatments for seasonal allergic conjunctivitis: systemic review and meta-analysis of efficacy and effectiveness. *Br J Gen Pract* 2004;54(503):451-6.
- 54.Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;8:CD001186.
- 55.Mungan D.Allerjik rinit ve astım: ortak tedavi yaklaşımı. İç:Mungan D,ed. Astım ve rinit birlikteliği. Ankara, Poyraz yayıncılık; 2007: 53-80.

56. Polasa R, Al-Delaimy WK, Russo C, Piccillo G, Sarva M. Greater risk of incident asthma cases in adults with allergic rhinitis and effect of allergen immunotherapy: a retrospective cohort. *Respir Res* 2005;6:153.
57. Scadding GK, Durham SR, Mirakian R, et al. BSACI guidelines for the management of allergic and nonallergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2008;38:19-42.
58. Allergen Immunotherapy: a Practice Parameter. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. American Collage of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:1-40.
59. Joint Task Force on Practice Parameters. Allergen Immunotherapy: a practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(3 Suppl):1-85.
60. Akdiş M, Akdiş CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:780-91.
61. Jutel M, Akdiş M, Budak F, et al. IL-10 and TGF-beta cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and spesifik immunotherapy *Eur J Immunol* 2003;33:1205-14.
62. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, et al. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2006;61(suppl. 82):1-20.
63. Williams AP, Krishna MT, Frew AJ. The safety of immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2004;34:513-514.
64. Senti G, Martinez Gomez JM, Retting L, et al. Immunotherapeutic targeting of allergic disease. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2006;5:243-52.
65. Jain VV, Kitagaki K, Kline JN. CpG DNA and immunotherapy of allergic airway diseases. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1330-5.
66. Creticos PS, Chen YH, Schroeder JT. New approaches in immunotherapy: allergen vaccination immunostimulatory DNA. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24:569-81.

67. Casale TB. Experience with monoclonal antibodies in allergic mediated disease: seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:S84-8.
68. Kuehr J, Bruaburger J, Zielen S. Efficacy of combination treatment with anti-IgE plus spesific immunoterapy in polysnsitized children and adolescents with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:274-280.
69. Casale TB, Busse WW, Kline JN, et al. Omalizumab pretreatment decreases acute reactions after rush immunotherapy for ragweed-induced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:134-4.
70. Yousuf M. Allergic rhinitis and its pharmacology. *Pharmacology&Therapeutics* 2007;114:233-60.
71. Slavin RG, Spector SL, Kaliner MA, Kennedy DW, Virant FS, et al. The diagnosis and management of sinusitis: a practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:S13-47.
72. Lesco LJ, Atkinson AJ. Use of biomarkers and surrogate and points in drug development and regulatory decicion making: criteria, validation, strategies 1. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001;41(1):347-66.
73. Brown WM, Saunders NR, Mollgard K, Dziegielewska KM. Fetuin –a old friend revisied. *Bioassey* 1992;14:749-755.
74. Mutluay R, Değer SM, Derici Ü. [Vascular calcification in chronic renal failure and calcification inhibitors:review]. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2010;30(1):323-32.
75. Stefan N, Hennige AM, Staiger H, Machann J, Schick F, Kröber SM, et al. Alpha2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is associated with insulin resistance and fat accumulation in the liver in humans. *Diabetes Care* 2006;29(4):853-7.
76. Westenfeld R, Jahnen-Dechent W, Ketteler M. Vascular calcification and fetuin-A deficiency in chronic kidney disease. *Trends Cardiovasc Med* 2007;17(4):124-8.

77. Mehrotra R, Westenfeld R, Christenson P, Budoff M, Ipp E, Takasu J, et al. Serum fetuin-A in nondialyzed patients with diabetic nephropathy: relationship with coronary artery calcification. *Kidney Int* 2005;67(3):1070-7.
78. Mikami S, Hamano T, Fujii N, Nagasawa Y, Isaka Y, Moriyama T, et al. Serum osteoprotegerin as a screening tool for coronary artery calcification score in diabetic pre-dialysis patients. *Hypertens Res* 2008;31(6):1163-70.
79. Ix JH, Chertow GM, Shlipak MG, Brandenburg VM, Ketteler M, Whooley MA. Association of fetuin-A with mitral annular calcification and aortic stenosis among persons with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study. *Circulation* 2007;115(19):2533-9.
80. Mori K, Ikari Y, Jono S, Emoto M, Shioi A, Koyama H, et al. Fetuin-A is associated with calcified coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2010;21(5):281-5.
81. Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, Wildberger JE, Mahnken AH, Böhm R, et al. Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet* 2003;361(9360):827-33.
82. Rittig K, Thamer C, Haupt A, Machann J, Peter A, Balletshofer B, et al. High plasma fetuin-A is associated with increased carotid intima-media thickness in a middle-aged population. *Atherosclerosis* 2009;207(2):341-2.
83. Weikert C, Stefan N, Schulze MB, Pischon T, Berger K, Joost HG, et al. Plasma fetuin-a levels and the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Circulation* 2008;118(24): 2555-62.
84. Merx MW, Schäfer C, Westenfeld R, Brandenburg V, Hidajat S, Weber C, et al. Myocardial stiffness, cardiac remodeling, and diastolic dysfunction in calcification-prone fetuin-A-deficient mice. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(11):3357-64.

85. Ombrellino M, Wang H, Yang H, Zhang M, Vishnubhakat J, Frazier A, et al. Fetuin, a negative acute phase protein, attenuates TNF synthesis and the innate inflammatory response to carrageenan. *Shock* 2001;15(3):181-5.
86. Kelly RA, Smith TW. Cytokines and cardiac contractile function. *Circulation* 1997;95(4): 778-81.
87. Bilgir O, Kebapcilar L, Bilgir F, Bozkaya G, Yildiz Y, Pinar P, et al. Decreased serum fetuin-A levels are associated with coronary artery diseases. *Intern Med* 2010;49(13):1281-5.
88. Blake GJ, Ridker PM. C-reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(4 Suppl S):37S-42S.
89. Mori K, Emoto M, Yokoyama H, Araki T, Teramura M, Koyama H, et al. Association of serum fetuin-A with insulin resistance in type 2 diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 2006;29(2):468.
90. Ix JH, Wassel CL, Kanaya AM, Vittinghoff E, Johnson KC, Koster A, et al. Fetuin-A and incident diabetes mellitus in older persons. *JAMA* 2008;300(2):182-8.
91. Denecke B, Gräber S, Schäfer C, Heiss A, Wöltje M, Jahnen-Dechent W. Tissue distribution and activity testing suggest a similar but not identical function of fetuin-B and fetuin-A. *Biochem J* 2003;376(Pt 1):135-45.
92. Lin X, Braymer HD, Bray GA, York DA. Differential expression of insulin receptor tyrosine kinase inhibitor (fetuin) gene in a model of diet-induced obesity. *Life Sci* 1998;63(2):145-53.
93. Shibata M, Kihara Y, Taguchi M, Tashiro M, Otsuki M. Nonalcoholic fatty liver disease is a risk factor for type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. *Diabetes Care* 2007;30(11): 2940-4.

94. Stefan N, Fritsche A, Weikert C, Boeing H, Joost HG, Häring HU, et al. Plasma fetuin-A levels and the risk of type 2 diabetes. *Diabetes* 2008;57(10):2762-7.
95. Ou HY, Yang YC, Wu HT, Wu JS, Lu FH, Chang CJ. Serum fetuin-A concentrations are elevated in subjects with impaired glucose tolerance and newly diagnosed type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;75(4):450-5.
96. Tönjes A, Fasshauer M, Kratzsch J, Stumvoll M, Blüher M. Adipokine pattern in subjects with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in comparison to normal glucose tolerance and diabetes. *PLoS One* 2010;5(11):e13911.
97. Reslerova M, Moe SM. Vascular calcification in dialysis patients: pathogenesis and consequences. *Am J Kidney Dis* 2003;41(3 Suppl 1):S96-9.
98. Wang AY, Woo J, Lam CW, Wang M, Chan IH, Gao P, et al. Associations of serum fetuin-A with malnutrition, inflammation, atherosclerosis and valvular calcification syndrome and outcome in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(8):1676-85.
99. Pupim LB, Himmelfarb J, McMonagle E, Shyr Y, Ikizler TA. Influence of initiation of maintenance hemodialysis on biomarkers of inflammation and oxidative stress. *Kidney Int* 2004;65(6):2371-9.
100. Pecovnik Balon B, Knehtl M, Bevc S, Jakopin E, Gorenjak M. Fetuin-A as a risk factor for mortality in hemodialysis patients. *Wien Klin Wochenschr* 2010;122(Suppl 2):63-7.
101. Stenvinkel P, Wang K, Qureshi AR, Axelsson J, Pecoits-Filho R, Gao P, et al. Low fetuin-A levels are associated with cardiovascular death: Impact of variations in the gene encoding fetuin. *Kidney Int* 2005;67(6):2383-92.

102. van Summeren MJ, Hameleers JM, Schurgers LJ, Hoeks AP, Uiterwaal CS, Krüger T, et al. Circulating calcification inhibitors and vascular properties in children after renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2008;23(6): 985-93.
103. Caglar K, Yilmaz MI, Saglam M, Cakir E, Kilic S, Eyileten T, et al. Endothelial dysfunction and fetuin A levels before and after kidney transplantation. *Transplantation* 2007;83(4): 392-7.
104. Okada T, Sato NF, Kuromori Y, Miyashita M, Taniguchi K, Iwata F, et al. Characteristics of obese children with low content of arachidonic acid in plasma lipids. *Pediatr Int* 2007;49(4): 437-42.
105. Reinehr T, Roth CL. Fetuin-A and its relation to metabolic syndrome and fatty liver disease in obese children before and after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(11):4479-85.
106. Knobler H, Schattner A, Zhornicki T, Malnick SD, Keter D, Sokolovskaya N, et al. Fatty liver-an additional and treatable feature of the insulin resistance syndrome. *QJM* 1999;92(2):73-9.
107. Bugianesi E, Pagotto U, Manini R, Vanni E, Gastaldelli A, de lasio R, et al. Plasma adiponectin in nonalcoholic fatty liver is related to hepatic insulin resistance and hepatic fat content, not to liver disease severity. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(6):3498-504.
108. Machado M, Cortez-Pinto H. Non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17(8):823-6.
109. Mathews ST, Singh GP, Ranalletta M, Cintron VJ, Qiang X, Goustin AS, et al. Improved insulin sensitivity and resistance to weight gain in mice null for the Ahsg gene. *Diabetes* 2002;51(8):2450-8.
110. Xu Y, Xu M, Bi Y, Song A, Huang Y, Liu Y, et al. Serum fetuin-A is correlated with metabolic syndrome in middle-aged and elderly Chinese. *Atherosclerosis* 2011;216(1):180-6.

111. Ix JH, Wassel CL, Chertow GM, Koster A, Johnson KC, Tylavsky FA, et al. Fetuin-A and change in body composition in older persons. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(11): 4492-8
112. Chen HY, Chiu YL, Hsu SP, Pai MF, Lai CF, Peng YS, et al. Association of serum fetuin A with truncal obesity and dyslipidemia in non-diabetic hemodialysis patients. *Eur J Endocrinol* 2009;160(5):777-83.
113. Brix JM, Stingl H, Höllerl F, Schernthaner GH, Kopp HP, Schernthaner G. Elevated Fetuin-A concentrations in morbid obesity decrease after dramatic weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(11):4877-81.
114. Scadding G, Hellings P, Alobid I, et al. Diagnostic tools in Rhinology EAACI position paper. *Clin Transl Allergy* 2011;1:2.doi.10.1186/2045-7022-1-2.
115. Lee DKC, Jackson CM, Soutar P, et al. Effects of single or combined histamine H1-receptor and leucotriene CysLT1-receptor antagonism on nasal adenosine monophosphate challenge in persistent allergic rhinitis. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57:714-9.
116. Naclerio RM, Proud D, Togias AG, Adkinson Jr NF, Meyers DA, Kagey-Sobotka, et al. Inflammatory mediators in late antigen-induced rhinitis. *N Engl J Med* 1985;313(2):65-70.
117. Van Oene CM, Van Reij EJ, Sprangers MA, Fokkens WJ. Quality-assessment of disease-specific quality of life questionnaires for rhinitis and rhinosinusitis: A systematic review. *Allergy* 2007; 62: 1359-71.
118. Demetriou M, Binkert C, Sukhu B, Tenenbaum H.C, Dennis J.W. Fetuin/alpha2-HS glycoprotein is a transforming growth factor-beta type II receptor mimic and cytokine antagonist. *Journal of Biological Chemistry*, 1996;271:1255-1261.
119. Szweras M, Liu D, Partridge E.A, Pawling J, Sukhu B, Clokie C, Jahnen-Dechent W, Tenenbaum H.C, Swallow C.J, Grynpas M.D, Dennis J.W.

Alpha2-HS glycoprotein/ fetuin, a transforming growth factor-beta/ bone morphogenetic protein antagonist.nd remodelling. Journal of Biological Chemistry, 2002;277:1991-1997.

120. Daloğlu G, et al. Denizli İl Merkezindeki 20-49 Yaş Grubu Erişkinlerde Astım Semptom Prevalansı ve Etkileyen Risk Faktörleri. Torax Dergisi 2006;7(3):151-155.

121. Hamzaçebi H, Ünsal M, Kayhan S, ve ark. Kuzey Anadolu’da bulunan Samsun’da sigara, cins ve yaşa göre solunumsal semptomlar ve astımın prevalansı. Tüberküloz ve Torax Dergisi 2006;54:322-329.

122.Scichilone N,Callari A,Augugliaro G,Marchese M,Togies A,Bellia V.The impact of age on prevalence of positive skin prick tests and spesific IgE tests. Respir Med 2011 Jan 8.

123.Braun-Falco O, Plewing G, Wolff HH, Burgdorf WHC.Dermatology.2nded.Berlin: Springer-Verlag;2000.p

124.Jones N.Allergic rhinitis:etiology,predisposing and risk factors.Rhinology 2004;42:49-56.

125.Mori K, Emoto M, Araki T, Yokoyama H, Teramura M, Lee E, et al. Association of serum fetuin-A with carotid arterial stiffness. Clin Endocrinol (Oxf) 2007;66(2):246-50.

126.Fiore CE, Celotta G, Politi GG, Di Pino L, Castelli Z, Mangiafico RA, et al. Association of high alpha2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin concentration in serum and intimamedia thickness in patients with atherosclerotic vascular disease and low bone mass. Atherosclerosis 2007;195(1):110-5.

127. Song A, Xu M, Bi Y, Xu Y, Huang Y, Li M, et al. Serum fetuin-A associates with type 2 diabetes and insulin resistance in Chinese adults. PLoS One 2011;6(4):e19228.

128. Shroff RC, Shah V, Hiorns MP, Schoppet M, Hofbauer LC, Hawa G, et al. The circulating calcification inhibitors, fetuin-A and osteoprotegerin, but not matrix Gla protein, are associated with vascular stiffness and calcification in children on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(10):3263-71.