

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

DENEYSEL ALERJİK RİNİT OLUŞTURULAN SIÇANLARDA
SİSTEMİK VE İNTRANAZAL BCG TEDAVİSİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Cihan TÜRKER

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Erol KELEŞ

ELAZIĞ

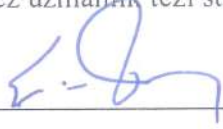
2019

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Ahmet KAZEZ

DEKAN

Bu tez uzmanlık tezi standartlarına uygun bulunmuştur.



Prof. Dr. Şinasi YALÇIN

Fırat üniversitesi Tıp Fakültesi

Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden “Uzmanlık Tezi” olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Erol KELEŞ

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Şinasi YALÇIN

Prof. Dr. Erol KELEŞ

Prof. Dr. Tuba BAĞINDIR





TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, başta anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Şinasi YALÇIN olmak üzere tüm değerli hocalarıma destek ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemedikleri için en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez danışmanım olarak bana çalışmalarında yol gösteren, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan Sayın Prof. Dr. Erol KELEŞ'e teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığımız süre boyunca dostluklarını hep yanımda hissettiğim araştırma görevlisi arkadaşlarım, klinik hemşire ve personeline teşekkürlerimi sunarım.

Yoğun çalışma sürecim içerisinde sonsuz sevgileriyle her zaman yanımda olan, tüm zorlukları benimle göğüsleyen ve bugünlere gelmemi sağlayan babam Zeki TÜRKER ve annem Perihan TÜRKER'e teşekkürü bir borç bilirim.

ÖZET

Alerjik rinit kaşıntı, rinore, hapşıрма, postnazal akıntı semptomlarının eşlik ettiği nazal mukozada inflamasyonla karakterize bir hastalıktır. Bacillus Calmette-Guerin (BCG) tüberküloz ve lepra hastalığı için bir aşı olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmanın amacı Bacillus Calmette-Guerin'in alerjik rinit tedavisindeki etkisini araştırarak tedavide bir seçenek olup olmayacağını değerlendirmektir.

Deney hayvanları 7'şerli olarak 6 gruba ayrıldı. A grubu; kontrol grubunu oluşturan 7 sıçan, B grubu; alerjik rinit oluşturulan 7 sıçan, C grubu; sadece topikal BCG verilen 7 sıçan, D grubu; sadece sistemik BCG verilen 7 sıçan, E grubu; alerjik rinit oluşturulup intranazal BCG verilen 7 sıçan, F grubu; alerjik rinit oluşturulup sistemik BCG verilen 7 sıçan olacak şekilde düzenlendi. A, C, D grupları dışında yer alan deney hayvanı gruplarına 14 gün boyunca gün aşırı intraperitoneal ovalbumin verilerek alerjik rinit oluşturuldu. 15. günden sonra bu gruplar günlük intranazal ovalbumin ile 15 gün provake edildi. E grubundaki sıçanlara 15. günden itibaren intranazal ovalbuminden 1 saat sonra günlük intranazal BCG 2 hafta boyunca, F grubundaki sıçanlara alerji oluşturulmadan 2 hafta önce başlanarak haftada bir, 7 hafta boyunca sistemik BCG verildi. Çalışmanın bitiminden 24 saat sonra kan örnekleri alınarak ELİSA ile IL-4, IL-5 ve IFN- γ bakıldı. Ayrıca hayvanlar sakrifiye edilerek nazal mukozaları histolojik inceleme için saklandı.

Sistemik BCG ve topikal BCG tedavisi verilen her iki grupta alerji grubuna göre histopatolojik değerlendirme skoru (goblet hücre artışı, bağ dokusu artışı, vasküler konjesyon, vasküler proliferasyon, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, eozinofil infiltrasyonu) anlamlı şekilde azalma göstermiştir ($p<0.05$). Her iki tedavi grubu arasında histopatolojik değerlendirme skoru açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Alerji grubuyla tedavi grupları arasında serum IL- 4, IL-5 ve IFN- γ açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Sonuçlar, BCG'nin doku düzeyinde alerjik inflamasyonu azaltması nedeniyle alerjik rinitte alternatif bir tedavi seçeneği olabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: BCG, Deneysel Alerjik Rinit, Ovalbumin,

ABSTRACT

Allergic rhinitis is characterized by inflammation of the nasal mucosa, accompanied by itching, rhinorrhea, sneezing and postnasal drip symptoms. Bacillus Calmette-Guerin (BCG) is used as a vaccine for tuberculosis and leprosy. The aim of this study was to evaluate whether it is investigating the effect of BCG therapy is an option in the treatment of allergic rhinitis.

The experimental animals were divided into 6 groups. Group A, control group with 7 rats; group B, 7 rats with created allergic rhinitis; group C in which there are seven rats that only given topical BCG; group D in which there are seven rats that only given systemic BCG; group E in which there are seven rats created allergic rhinitis and given intranasal BCG; group F in which there are seven rats created allergic rhinitis and given systemic BCG were arranged. A rat in group C died. Allergic rhinitis was created by being given intraperitoneal ovalbumin every other day for 14 days to experimental animal groups except from A, C, D groups. After 15 days, these groups were provoked with intranasal ovalbumin daily for 15 days. The rats in group E were given daily intranasal BCG for 2 weeks after one hour from intranasal ovalbumin, starting on the day 15th and systemic BCG was given weekly for seven weeks, starting 2 weeks before allergies were created to the rats in group F. Blood samples were taken 24 hours later from the end of the study and IL-4, IL-5 and IFN- γ were measured by ELISA. Additionally animals were sacrificed and nasal mucosa was stored for histological examination.

In both groups treated with systemic BCG and topical BCG, histopathological evaluation score (goblet cell increase, connective tissue increase, vascular congestion, vascular proliferation, inflammatory cell infiltration, eosinophil infiltration) was significantly decreased compared to the allergy group ($p < 0.05$). There was no significant difference in histopathological evaluation scores between the two treatment groups ($p > 0.05$). There was no significant difference in serum IL-4, IL-5 and IFN- γ between allergy and treatment groups ($p > 0.05$).

The results showed that BCG may be an alternative treatment for allergic rhinitis because it reduces the allergic inflammation at the tissue level.

Key Words: Experimental allergic rhinitis, OVA, BCG

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
DEKANLIK ONAYI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xi
KISALTMALAR	xii
1. GİRİŞ	1
1.1 Genel Bilgiler	2
1.1.1 Burun Fizyolojisi	2
1.1.2. Rinit Tanımı	3
1.1.2.1 Alerjik Olmayan Rinitler	3
1.1.2.1.1 Alerjik Olmayan Rinit Patofizyolojisi	3
1.1.2.1.2 Alerjik Olmayan Rinit Çeşitleri	4
1.1.2.1.2.1 Enfeksiyöz Rinit	4
1.1.2.1.2.2 Vazomotor Rinit	4
1.1.2.1.2.3 Eozinofilik Alerjik Olmayan Rinit (EAOR)	5
1.1.2.1.2.4 Hormonal Rinit	6
1.1.2.1.2.5 Mesleksel Rinit	6
1.1.2.1.2.6 İlaçlara Bağlı Rinit	7
1.1.2.1.2.7 Atrofik Rinit	7
1.1.2.1.2.8 Gustatuar Rinit	7
1.1.2.1.2.9 Alerjik Olmayan Rinitte Tedavi	8
1.1.2.2 Alerjik Rinit	8
1.1.2.2.1 Alerjik Rinit Tanım	8

1.1.2.2.2 Alerjik Rinit Sınıflandırması	9
1.1.2.2.2.1 Mevsimsel Alerjik Rinit	9
1.1.2.2.2.2 Perennial Alerjik Rinit	9
1.1.2.2.2.3 Mikst Tip Alerjik Rinit	10
1.1.2.2.3 Alerjik Rinit Risk Faktörleri	11
1.1.2.2.3.1 Genetik Faktörler	11
1.1.2.2.3.2 Çevresel Faktörler	12
1.1.2.2.3.3 Erken Çocukluk Çağı Faktörleri	12
1.1.2.2.4 Alerjik Rinit Oluşturan Alerjenler	13
1.1.2.2.4.1 Ev Tozu ve Akarları	14
1.1.2.2.4.2 Polenler	14
1.1.2.2.4.3 Mantarlar	14
1.1.2.2.4.4 Hayvansal Alerjenler	15
1.1.2.2.4.5 Besin Maddesi Alerjenleri	16
1.1.2.2.5 Alerjik Rinit Patofizyolojisi	16
1.1.2.2.5.1 Alerjik Rinit Patofizyolojisinde Rol Oynayan Hücreler	16
1.1.2.2.5.1.1 Makrofajlar ve Dendritik Hücreler	16
1.1.2.2.5.1.2 Mast Hücreler	17
1.1.2.2.5.1.3 Bazofiller	17
1.1.2.2.5.1.4 Eozinofiller	18
1.1.2.2.5.1.5 Endotel ve Epitel hücreler	18
1.1.2.2.5.1.6 T Lenfositler	18
1.1.2.2.5.1.7 T Regülatör Hücreler (CD4+, CD25+)	19
1.1.2.2.5.2 Sitokinler	20
1.1.2.2.5.2.1 İnterferon-Gamma (IFN- γ)	20
1.1.2.2.5.2.2 Transforming-Growth Factor - Beta (TGF- β)	20
1.1.2.2.5.2.3 İnterlökin-4 (IL-4)	21
1.1.2.2.5.2.4 İnterlökin-5 (IL-5)	21
1.1.2.2.6 Alerjik Rinitte Tanı	21
1.1.2.2.6.1 Anamnez	21
1.1.2.2.6.2 Fizik Muayene	23
1.1.2.2.7 Alerjik Rinitte Tanı Testleri	24

1.1.2.2.7.1 İnvivo Deri Testleri	24
1.1.2.2.7.1.1 Cilt (Prick) Testi	24
1.1.2.2.7.1.2 Multi Prick-Puncture Testi	26
1.1.2.2.7.1.3 İntradermal Test	26
1.1.2.2.7.2 İnvitro Testler	27
1.1.2.2.7.2.1 Periferik Kan Sayımı	27
1.1.2.2.7.2.2 Total IgE Düzeyi Ölçülmesi	27
1.1.2.2.7.2.3 Spesifik IgE Ölçülmesi	28
1.1.2.2.7.2.4 Nazal Sitoloji	29
1.1.2.2.7.2.5 Sakarin Testi	29
1.1.2.2.7.3 İmmünassay Yöntemler	30
1.1.2.2.7.3.1 ELİSA (Enzime Bağlı İmmünosorbent Test)	30
1.1.2.2.7.3.2 FEIA (Floresan Enzim İmmünassay)	30
1.1.2.2.7.4 Akustik Rinometri ve Rinomanometre	30
1.1.2.2.8 Alerjik Rinit Tedavisi	31
1.1.2.2.8.1 Alerjiden Korunma	31
1.1.2.2.8.2 Medikal Tedavi	32
1.1.2.2.8.2.1 Oral Antihistaminikler	32
1.1.2.2.8.2.2 Topikal Antihistaminikler	33
1.1.2.2.8.2.3 Kortikosteroidler	33
1.1.2.2.8.2.4 Lökotrien Antagonistleri	34
1.1.2.2.8.2.5 Oral ve Topikal Dekonjestanlar	34
1.1.2.2.8.2.6 Kromolinler	35
1.1.2.2.8.2.7 Antikolinerjikler	35
1.1.2.2.8.2.8 İmmünoterapi	36
1.1.3 BCG aşısı	36
2. GEREÇ VE YÖNTEM	38
2.1 Biyokimyasal İnceleme	41
2.2 Histopatolojik İnceleme	41
2.3. İstatistiksel Analizler	42
3. BULGULAR	43
3.1. Biyokimyasal Değerlendirme	43

3.2 Histopatolojik Değerlendirme	46
4.TARTIŞMA	58
5. KAYNAKLAR	65
6. ÖZGEÇMİŞ	76



TABLO LİSTESİ

Tablo 1: AR, VMR ve EAOR'nin karşılaştırılması	6
Tablo 2: Alerjik Rinitin sınıflandırması	11
Tablo 3: Alerjik rinite neden olan alerjenler maddeler ve semptom oluşturma dönemleri	13
Tablo 4: Alerjik Rinit Tanı Testleri	24
Tablo 5: Cilt prick testi sonuçlarının değerlendirilmesi	26
Tablo 6: Prick testi ve intradermal testin karşılaştırılması	27
Tablo 7: Cilt prick testi ve RAST testlerinin karşılaştırılması	28
Tablo 8: Her gruptaki IL-4, IL-5, IFN- γ ortalama ve standart sapma değerleri	43
Tablo 9: Grupların Histopatolojik Değerlendirme Skorları	46

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Alerjik rinit patofizyolojisinde Th 2 lenfositlerin rolü	19
Şekil 2: İlaçların ağırlıklarının tespiti için kullanılan hassas terazi ve kullanılan ilaçlar	39
Şekil 3: Sıçanlara intraperitoneal enjeksiyon uygulanması	40
Şekil 4: Mikropipet ile topikal uygulama yöntemi	40
Şekil 5: Nazal kavitelerinin çıkarılması	41
Şekil 6: Grupların IL-4, IL-5, IFN- γ ortalama değerleri	44
Şekil 7: Grupların Histopatolojik Değerlendirme Skorlarının Karşılaştırılması	47
Şekil 8: A Grubu (Kontrol) genel görünüm HE	49
Şekil 9: A Grubu (Kontrol) genel görünüm MT	49
Şekil 10: A Grubu (Kontrol) genel görünüm AB/PAS	50
Şekil 11: B grubu (OVA)genel görünüm HE	50
Şekil 12: B grubu (OVA) genel görünüm MT	51
Şekil 13: B grubu (OVA) genel görünüm AB/PAS	51
Şekil 14: C Grubu (Topikal BCG) genel görünüm HE	52
Şekil 15: C Grubu (Topikal BCG) genel görünüm MT	52
Şekil 16: C Grubu (Topikal BCG) genel görünüm AB/PAS	53
Şekil 17: D Grubu (Sistemik BCG) genel görünüm HE	53
Şekil 18: D Grubu (Sistemik BCG) genel görünüm MT	54
Şekil 19: D Grubu (Sistemik BCG) genel görünüm AB/PAS	54
Şekil 20: E Grubu (OVA+Topikal BCG) genel görünüm HE	55
Şekil 21: E Grubu (OVA+Topikal BCG) genel görünüm MT	55
Şekil 22: E Grubu (OVA+Topikal BCG) genel görünüm AB/PAS	56
Şekil 23: F Grubu (OVA+Sistemik BCG) genel görünüm HE	56
Şekil 24: F Grubu (OVA+Sistemik BCG) genel görünüm MT	57
Şekil 25: F Grubu (OVA+Sistemik BCG) genel görünüm AB/PAS	57

KISALTMALAR

AB/PAS	: Alcian Blue-Periyodik Asit Schiff
AOR	:Alerjik Olmayan Rinit
AR	: Alerjik rinit
BCG	:Bacillus Calmette-Guerin
EAOR	: Eozinofilik Alerjik Olmayan Rinit
HDS	: Histopatolojik Değerlendirme Skoru
HE	: Hematoksilen-Eozin
IFN-γ	: İnterferon-gama
Ig E	: İmmunoglobulin E
IL	: İnterlökin
LT	: Lökotrien
MAR	: Mevsimsel Alerjik Rinit
MHC	: Major Histocompatibility Complex
MIP-1	: Makrofaj İnflamatuvar Protein-1
MT	: Masson Trikrom
NPY	: Nöropeptit-Y
OVA	: Ovalbumin
PAR	: Perennial Alerjik Rinit
STAT	: Signal Transducer and Activator of Transcription

TGF-beta :Transforme Edici (dönüştürücü) Büyüme Faktörü-beta

Th1 : T Helper 1

Th2 : T Helper 2

TNF-alfa : Tümör Nekrozis Faktör-Alfa

VCAM-1 : Vasküler Hücre Adhezyon Molekülü-1

VIP : Vazointestinal Peptit

VR : Vazomotor Rinit



1. GİRİŞ

Alerjik rinit kaşıntı, rinore, hapsırma, postnazal akıntı semptomlarının eşlik ettiği nazal mukozada inflamasyonla karakterize bir hastalıktır (1). Meydana gelmesi için herhangi bir alerjene maruz kalınması ve bu alerjene karşı immunolojik duyarlılık gerekmektedir.

Yaşam kalitesini önemli derecede etkilemekle birlikte görülme sıklığı toplumda oldukça yüksek seyretmektedir. Ülkemizde genç erişkinlerde alerjik rinit prevalansı %15 civarındadır ve ileriye dönük çalışmalarda prevalansın gittikçe artmakta olduğu bildirilmektedir (2). Görülme sıklığı yıllar geçtikçe ilerlemektedir. Alerjik rinit ile ilgili diğer önemli hususlardan birisi de astım, sinüzit, otitis media gibi diğer hastalıklarla olan ilişkisidir. Alerjik rinit sinüzit ve otitis media sıklığını artırmakla birlikte, astım gelişimi için de majör risk faktörleri arasındadır (3). Alerjik rinit tedavisinde çeşitli medikal tedaviler ve alternatif tedavi yöntemleri kullanılmıştır. Kullanılan tedavi ajanları arasında topikal ve oral antihistaminikler, kortikosteroidler, dekonjestanlar, mast hücre stabilizatörleri, mukolitikler, antikolinergik ajanlar ve tuzlu su spreyleri bulunmaktadır (4). Ancak yapılan tedaviler alerjik riniti tamamen ortadan kaldırmayıp, semptomlarında azalma meydana getirmektedir. Bu nedenle alerjik rinit tedavisinde medikal tedaviye alternatif ve kalıcı çözümler aranmaktadır. Bacillus Calmette-Guerin (BCG) tüberküloz ve lepra hastalığı için bir aşı olarak kullanılmaktadır. Bacillus Calmette-Guerin aşısının astım ve insan deneysel modellerinde atopinin çeşitli yönlerini modüle ettiği yönünde artan kanıtlar vardır. Bacillus Calmette-Guerin gibi enfeksiyonlar ve immünizasyon özellikle yaşamın erken döneminde verilirse, Th-2 aktivitesinin güçlü bir bastırıcısı olarak görülen interferon gamma (IFN- γ) üreten karakteristik Th-1 tepkilerini indükler (5). Buna ek olarak ajanın, Th 1 bağışıklık reaksiyonunu indükleyerek ve sitokin regülasyonunu değiştirerek, alerjik astım hastalarında hava yolu aşırı duyarlılığını hafiflettiği bildirilmiştir (6). Bu çalışmanın amacı intranazal topikal ve sistemik uygulanan BCG' nin Th2 yanıtın Th1'e kaydığını ve nazal mukozada histolojik olarak alerjik inflamasyonun azaldığını göstermektir. Böylece BCG'nin alerjik rinit tedavisindeki etkisini araştırarak tedavide alternatif bir seçenek olup olmayacağını değerlendirmektir.

1.1 Genel Bilgiler

1.1.1 Burun Fizyolojisi

Solunum sistemindeki direncin %50'sini burun oluşturur. Nazal direncin kontrolü nazal mukozadaki kan damarları aracılığıyla olmaktadır. Burunda bulunan venöz sinüzoidler otonom sinir sisteminin kontrolü altındadır. Venöz sinüzoidler özellikle alt konkada bulunmaktadır. Sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ile nazal dekonjesyon meydana gelirken parasempatik sistemin aktivasyonu ile nazal konjesyon oluşur.

Nazal mukozada bulunan kan damarları normalde sempatik sinir sisteminin etkisi altındadır. Nöroepinefrin sempatik sistemin başlıca nörotransmitteridir. Nöroepinefrin damarlarda vazokonstriksiyona yol açarken bir başka nörotransmitter Nöropeptit-Y (NPY) sadece arteriollerde vazokonstriksiyon yapar (7). Parasempatik sistem hem glandların sekresyonunu sağlar hem de önemli bir vazomotor görevi vardır. Parasempatik sistemin başlıca nörotransmitteri asetilkolindir, Vazointestinal Peptit (VIP) de bu sistemin nörotransmitteri olarak görev yapmaktadır (7). Asetilkolin damarlarda vazodilatasyon yapıp bezlerde de sekresyona neden olur.

Nazal siklusta nazal hava yolu direnci fizyolojik olarak sürekli değişir (7). Burunda bir pasajda konjesyon olurken diğer pasajda dekonjesyon meydana gelmektedir (8).

Nazal mukus hem seröz hem de müköz yapıdadır. Seröz kısmını seröz bezler, müköz kısmı da goblet hücreleri tarafından meydana getirilir. Mukoza etkilendiği durumlarda mukusun yapısı da etkilenir. Nazal mukozada bozulmaya yol açan Alerjik Rinit (AR) seröz yapıda mukus oluşmasına neden olur. Alerjik rinit ve rinosinüzit durumlarında normal insanlara göre mukosiliyer klirens süresinin uzadığı gösterilmiştir (9).

1.1.2. Rinit Tanımı

Rinit, burun tıkanıklığı, burun akıntısı ve hapşırık gibi yakınmalardan birinin veya birkaçının bulunduğu, alerjik ve nonalerjik etkenlere maruz kalmakla ortaya çıkabilen, nazal mukozanın enflamatuvar bir hastalığıdır (10). Alerjik ve alerjik olmayan rinit olarak sınıflandırılır. Alerjik olmayan rinitte deri testi negatiftir. Alerjik olmayan rinit alerjik rinite göre daha sık görülmektedir (11).

1.1.2.1 Alerjik Olmayan Rinitler

Alerjik olmayan rinitli hastalarda oluşan yakınmalar da AR'li hastalarda olduğu gibi kişinin iş ve gündelik hayatını etkiler. Rinit, yakınmalarının ve komplikasyonlarının tedavi giderleri ve dolaylı iş gücü kayıplarıyla ciddi bir ekonomik yüke neden olmaktadır (12). Alerjik Olmayan Rinitler (AOR)'ler patofizyolojisinde IgE'ye bağlı immunolojik mekanizmaları içermezler (13). Yapılan çalışmalarda kronik rinitli hastaların yaklaşık %50'sinin alerjiye bağlı olmadığını göstermektedir (14). Bir çalışmada tek başına AR %43, tek başına AOR %23 gösterilmişken, ikisinin birlikte olduğu hastalar %34 oranında belirtilmiştir (15). Başka bir çalışmada AR'de semptomlar hastaların %70'inde 20 yaşından önce ortaya çıkarken, alerjik olmayan rinitli hastaların %70'inde 20 yaşından sonra semptomların görülmeye başladığı bildirilmiştir (12).

1.1.2.1.1 Alerjik Olmayan Rinit Patofizyolojisi

Alerjik rinit patofizyolojisi AOR'ye göre daha az bilinmektedir. Vazomotor rinitli hastalarda artmış bir vazomotor refleks açıkça gösterilememiş olsa da bu kişilerin iritanlara karşı aşırı hassas olduğu belirtilmiştir (16). Bu hastaların nazal mukozasında hücresel düzeyde sinir uyarımına karşı aşırı bir yanıt mevcuttur (17). Hastalarda oda veya vücut yüzeylerinde meydana gelen ısı değişikliklerine, soğuk ve kuru havaya, yüksek nem, sigara dumanı, boya, parfüm gibi keskin kokulara, egzoz dumanı ve diğer inhale edilen rahatsız edici maddelere karşı aniden burun tıkanıklığı, sulu burun akıntısı gibi semptomlar meydana gelir (14). Sempatik sistem nazal mukozada vazokonstrüksiyona ve nazal sekresyonda azalma oluştururken, parasempatik sistem vazodilatasyona ve nazal sekresyonda artışa neden olur.

AOR'de, parasempatik sistemin sempatik sistemden daha baskın olduğu düşünölmektedir (18). Immünoglobölin E'ye bağılı olmadan oluşın mast hücre degranölasyonu AOR patofizyolojisini açıklamak için öne sürölen diğör bir mekanizmadır. Soğuk veya kuru hava gibi immünolojik olmayan bir uyarının burun sekresyonlarının osmolitesinin artmasına ve kurummasına yol açtığı, bunun da mast hücre degranölasyonu meydana getirdiğı, sonucunda açığa çıkan histamin ve diğör kimyasal aracı maddelerin rinit sürecinin başlamasına neden olduğı belirtilmiştir (12).

1.1.2.1.2 Alerjik Olmayan Rinit Çeşitleri

1.1.2.1.2.1 Enfeksiyöz Rinit

Viral rinosinüzit en sık görölen enfeksiyöz rinittir. Rhinovirus, influenza ve parainfluenza en sık görölen virüsler iken, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenza da en sık saptanan bakteriyel etkenlerdir. Moraxella catarrhalis, Staphylococcus aureus ve anaerobik bakteriler, Aspergillus gibi mantarlar da enfeksiyöz rinit nedeni olabilmektedir (11).

1.1.2.1.2.2 Vazomotor Rinit

Vazomotor rinit, burun tıkanıklığı, sulu nazal veya postnazal akıntı semptomlarının eşlik ettiğı, alevlenmelerle seyreden, ani başlayıp ve kısa süren, alerji deri testlerinin negatif göröldüğü ve nazal sekresyonlarda eozinofil hücrelerinin artışının olmadığı, nazal mukozanın hiperreaktif hastalığıdır (19). Vazomotor Rinit genelde orta yaş erişkinlerde görölmekle birlikte, 50 yaş üzeri hastalarda görölen en sık kronik rinit nedenidir (14). Vazomotor rinitin genel popülasyondaki prevalansı %5-10 olarak bildirilmiş, bayanlarda erkeklere göre daha fazla görölmüşür (20). Soğuk ve kuru hava, yüksek nem, parfüm, boya, çamaşır suyu gibi kokular, sigara ve egzoz dumanı gibi iritan ajanlar vazomotor rinitte tetikleyici faktörlerdir. Yorgunluk, stres ve cinsel aktivite gibi kişisel etmenler de hastalarda rinit tablosunu ortaya çıkarabilmektedir. Vazomotor rinitte semptomlar aniden başlar, tetikleyici faktörlerin ortadan kalkmasıyla semptomlar oldukça kısa sürede kaybolur. Vazomotor riniti eozinofilik alerjik olmayan rinitten ayıran en önemli özellik semptomların süresidir. Vazomotor Rinit de ani başlar ve kısa sürer (21). Burun

akıntısı semptomu için topikal antikolinergik ipratropium bromid nazal sprey, burun tıkanıklığı için oral veya kısa etki süreli topikal dekonjestanlar kullanılan başlıca ajanlardır. Topikal nazal steroidler ve antihistaminik azelastin nazal spreyleri de vazomotor rinit semptomlarına etkili ilaçlardır. Antihistaminik ilaçların vazomotor rinit tedavisinde yeri yoktur (12). Nazal dekonjestanlara dirençli hastalarda oksimetazolin ve ksilometazolin ilaçlarının 10 gün süre ile tedavide kullanılabileceği belirtilmiştir (22).

1.1.2.1.2.3 Eozinofilik Alerjik Olmayan Rinit (EAOR)

Eozinofilik alerjik olmayan rinit hapşırık nöbetleri, sulu burun akıntısı, burun kaşıntısı, burun tıkanıklığı, koku duyusu kaybı gibi semptomları içeren; alınan nazal smear örneğinde eozinofillerin %20'den fazla olduğu bir durumdur. Cilt prick testlerinin negatifliği ve serum IgE antikorlarının yokluğu ise bu hastalığın karakteristik özelliğidir. Eozinofilik alerjik olmayan rinitin prevalansı AOR'li hastaların %13 ile 33'ü arasında seyretmektedir (23). Eozinofilik alerjik olmayan rinitli hastaların çoğunda semptomlar 20 yaşından sonra ortaya çıkar ve semptomları VMR ve AR' den daha şiddetlidir. Anozmi, tüm rinitler içinde en sıklıkla EAOR'ye eşlik eden bir semptomdur (13). Tedavisinde kortikosteroidler, oral veya topikal dekonjestanlar kullanılabilir, antihistaminiklerin ise faydası bulunmamaktadır (19).

Tablo 1: AR, VMR ve EAOR'nin karşılaştırılması (13)

KLİNİK ÖZELLİKLER	ALERJİK RİNİT	VAZOMOTOR RİNİT	NARES
Başlangıç yaşı	<30	>30	>30
Alevlendiren etkenler	alerjenler	İrritanlar, hava değişiklikleri	Aspirin, NSAİ
YAKINMALAR			
Hapşırık	Sık	Nadir	Nadir
Anozmi	Nadir	Nadir	Sık
Göz kaşıntısı	Sık	Nadir	Nadir
Astım	Sık	Nadir	Nadir
Aspirin idyosinkrazisi	Nadir	Nadir	Sık
Polip varlığı	Nadir	Nadir	Sık
LABORATUVAR BULGULARI			
Nazal sitoloji	Eozinofili	Eozinofili yoktur	Eozinofili
Deri testi / spesifik IgE bakışı	Pozitif	Negatif	Negatif
Total IgE	Yüksek	Normal	Normal
Paranasal sinüs BT	Genellikle normal	Normal	Anormal (polipoid değişiklikler)

1.1.2.1.2.4 Hormonal Rinit

Gebelik, oral kontraseptif kullanımı, diğer östrojen içeren ilaçlar, hipotiroidizm ve akromegali gibi durumlar hormonal rinit nedeni olabilir. Gebelikte damarlarda dolaşan kan hacminin artmasıyla nazal vasküler göllenme meydana gelir. Progesteron hormonu da vasküler düz kasları gevşetir. Böylece burun tıkanıklığı önemli bir semptom haline gelir (13). Östrojenler vasküler konjesyon meydana getirerek nazal tıkanıklığa yol açar. Östrojen haricinde tiroid hormonlarının da burun mukozası üzerinde etkisi vardır. Kişide hipotiroidi durumu mevcutsa rinit semptomları oluşabilir. Hipotiroidi hastalarında parasempatik aktivitenin artmasıyla vazodilatasyon ve sekresyon artışının ortaya çıktığı belirtilmektedir (19).

1.1.2.1.2.5 Mesleksel Rinit

Kimyasallar, iritranlar, asit anhidritler, platin tuzları, vernik, tiner, solventler ve yapıştırıcı gibi maddelere maruz kalma alerjik olmayan rinite neden olabilirler. Bu ajanlar immunolojik olmayan yollarla etki ederler. Bu maddelere maruz kalan hastalarda irritasyon, nazal obstruksiyon, sulu sekresyon, postnazal akıntı ve hapşırık

gibi semptomlar oluşur. Nazal epitelyal hücrelerin iritan maddelerle karşılaşması sonucu çeşitli proinflatuar mediatörler salınır. Bu medyatörler nazal mukozayı inflamasyon ve enfeksiyona yatkın hale getirerek rinit semptomlarının ortaya çıkmasına neden olur (24).

1.1.2.1.2.6 İlaçlara Bağlı Rinit

Rinite neden olabilecek birçok ilaç mevcuttur. Aspirin, Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar, beta blokerler, oral kontraseptifler, psikotrop ajanlar uygulandıklarında rinit semptomlarını arttırabilen ilaçların başlıcalarıdır (25). Rinitis medikamentoza, topikal dekonjestan ilaçların veya kokainin uzun süre ve sık aralıklarla kullanımı ile ortaya çıkan bir hastalıktır. Nazal mukozalardaki alfa adrenerjik reseptörlerini uyararak adrenerjik tonusu azaltır. Bu hastalıkta burun tıkanıklığının artışı ve buna bağlı olarak daha fazla topikal dekonjestan kullanma gereği gibi bir kısır döngü durum oluşur (13).

1.1.2.1.2.7 Atrofik Rinit

Atrofik rinit daha çok sosyoekonomik düzeyi düşük ülkelerde görülen ve hijyen bozukluğuna bağlı olarak gelişen bir rinittir. Nazal mukozada ilerleyen atrofi mukozada kabuklanmaya sebep olur (13). Burun tıkanıklığı, anozmi, kötü koku, epistaksis ve baş ağrısı yakınmaları bu hastalarda görülen başlıca semptomlardır. Bakteriyel enfeksiyonlar, A veya D hipovitaminozu, demir eksikliği, östrojen eksikliği, aşırı sempatik sinir sistemi aktivitesi, geniş nazal kavite ve toksinlere maruz kalma etyolojiler arasındadır (19). Sekonder atrofik rinit ise nazal cerrahi, travma veya radyasyon tedavisi öyküsü olanlarda, çok sık kronik sinüs enfeksiyonuna maruz kalanlarda, ileri yaşlarda ortaya çıkan durumdur.

1.1.2.1.2.8 Gustatuar Rinit

Acılı yiyecekler yendiğinde ani ve aşırı burun akıntısı meydana gelir. Bu durumun oluşması nörojenik refleks mekanizmalar sonucudur. Acılı yiyecekler etkisini içermiş oldukları kapsaisin maddesi üzerinden meydana getirirler (13).

1.1.2.1.2.9 Alerjik Olmayan Rinitte Tedavi

Patofizyolojisi otonomik dengesizlik oluşturan gustatuar rinitte antikolinerjik spreyler kullanılır. Semptomlarda burun tıkanıklığı ön plandaysa nazal kortikosteroidlerin kullanımı önerilmektedir. Antiinflamatuvar etkileri nedeniyle nazal kortikosteroidler inflamatuvar AOR'lerde yaygın kullanılır ve kullanımı oldukça faydalıdır (13). Azelastinin (topikal antihistaminik) AOR'lerde çoğu semptom üzerinde etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (20). İpratropium bromid kolinerjik sinir sistemini inhibe ederek etki gösterir ve seröz bezlerdeki salgıyı önler. Yan etkileri nadirdir, ancak burunda kuruluğa ve kanamalara yol açabilir (13).

1.1.2.2 Alerjik Rinit

1.1.2.2.1 Alerjik Rinit Tanım

Alerjik rinit IgE bağımlı, Tip 1 aşırı duyarlılık sonucu gelişen, burun akıntısı, burun tıkanıklığı, hapşırık ve kaşıntı semptomlarıyla seyreden nazal mukozanın inflamatuvar hastalığıdır (13). Damakta, kulakta ve boğazda kaşıntı, baş ağrısı, halsizlik ve kulaklarda tıkanıklık gibi şikayetlere de neden olabilmektedir (11). Gelişmiş toplumlarda immünolojik hastalıklar arasında en sık görülen ve insidansı gittikçe artan bir hastalıktır (26). Çocukluk döneminde geçirilen enfeksiyonlar, yaşam şartlarındaki değişiklikler, çevre ve hava kirliliği, kapalı ortamlarda yaşama oranının artması, sigara içimi, diyet alışkanlığındaki değişiklikler ve bazı genetik faktörler rinitin görülme sıklığını etkileyen faktörlerdir (27). Alerjik rinit sıklığı Kuzey Avrupa ülkelerinde %7, Güney Amerika'da %9-21, Avusturalya'da %27,6 olarak gösterilmiştir. ABD'de ise kronik hastalıklar arasında 6. sırada yer almaktadır (28). Ülkemizde yapılan çalışmalara göre alerjik rinit prevalansı %9-20 arasında gösterilmektedir (2).

Yaşam kalitesi alanında yapılan çalışmalarda AR'nin alerjik olmayan bireylerle karşılaştırıldığında, sosyal ve fiziksel fonksiyonlar, enerji ve yorgunluk seviyeleri, uykusuzluk ve mental sağlık gibi hayatın her alanında hastaların yaşam kalitesini büyük oranda azalttığını göstermiştir (29). Ayrıca çocuklarda öğrenme ve dikkat bozukluğuna sebep olduğu belirtilmiştir (30).

Alerjik rinitin astım, sinüzit, otitis media gibi diğer hastalıklarla olan birlikteliği de oldukça önemlidir. Astım hastalığı olanların %80'den fazlasında alerjik rinit varken, alerjik riniti olanların %10-40'ında astım hastalığı vardır ya da ilerleyen yaşamında olacaktır (31). Alerjik riniti olan çocuklara, olmayanlara göre daha fazla ventilasyon tüpü uygulanması ve adenoidektomi-tonsillektomi operasyonları gerekmektedir (32). Bütün bu nedenlerden dolayı alerjik rinit; tedavi masrafları ve çalışma gücünü azalttığından ülkelerin ekonomisine büyük oranda yük getirmektedir (31).

1.1.2.2.2 Alerjik Rinit Sınıflandırması

Alerjik rinit sınıflamasında alerjen ile karşılaşma zamanına, semptomların sıklığına veya semptomların şiddetine göre yapılan birçok sınıflandırmalar mevcuttur. Alerjik rinit mevsimsel ve yıl boyu olarak sınıflandırılır. Bu ayrım alerjene maruz kalınan zaman dilimiyle ilgilidir.

1.1.2.2.2.1 Mevsimsel Alerjik Rinit

Mevsimsel alerjik rinit genellikle dış ortam alerjenlerine bağlı oluşur ve süresi, zamanı, coğrafik bölge ve iklim şartlarına göre değişmektedir. Mevsimsel alerjik rinit oluşturan etkenlerin başında polenler gelmektedir. En önemli polen kaynağı ağaçlar, çimenler ve otlardır. Polenlerin boyutları 2µ ile 250µ arasındadır. Nazal konjesyon, berrak sulu akıntı, paroksizmal hapşıрма ve nazal kaşıntı mevsimsel alerjik rinitin semptomlarını oluşturmaktadır. Hapşıрма en karakteristik semptomudur. Günde arka arkaya 10-20 defa ortaya çıkabilecek şekilde hastada yorgunluk oluşturur ve özellikle sabah vakitlerinde ortaya çıkar (33). Semptomlar daha çok kuru ve rüzgarlı havalarda ortaya çıkar. Bunun nedeni polenlerin bu havada geniş alanlara yayılmasıdır. Semptomlar, hastanın alerjik olduğu polenleri yaymaya başlayan bitkilere bağlı olduğundan belirli mevsimlerde oluşur (29).

1.1.2.2.2.2 Perennial Alerjik Rinit

Perennial alerjik rinit (PAR) semptomları genellikle yıl boyunca sürmektedir. Etkenler arasında yetişkinlerde inhalan alerjenler, çocuklarda ise besin alerjileri ön plandadır. Perennial alerjik rinit oluşturan alerjenler genellikle ev kökenli ajanlardır.

Toz akarları ve hamam böceği dışkıları, kedi ve köpek tüyleri ve küf mantarları sık görülen etkenlerdir. Ev tozu akarları arasında en etkinleri *D.pyteonysinus* ve *D.farinae*'dir (34). Yiyeceklerden etkili alerjenleri süt, yumurta, çikolata, balık, hububatlar ve turunçgiller oluşturmaktadır (19). Semptomlar belirli bir mevsime göre oluşmaz. Burun tıkanıklığı ve özellikle postnazal akıntı başlıca önemli semptomlarıdır (19). Mevsimsel alerjik rinitte sekresyonlar daha sulu şekildayken PAR'da daha kıvamlıdır (33).

1.1.2.2.2.3 Mikst Tip Alerjik Rinit

Alerjik Rinit sensitizasyona bakılarak mevsimsel, perennial ve mikst olarak sınıflandırılmıştır. Bir çalışmada popülasyonun %72'si mikst, %17'si mevsimsel ve %11'i perennial alerjik rinit olarak gösterilmiştir (35).

Son zamanlarda alerjik rinit sınıflandırmasında, semptomlarının şiddeti ve sıklığına göre yapılan sınıflandırma kullanılmaktadır (36). Semptomların sıklığına göre aralıklı (intermitan) veya devamlı (persistan) olarak ikiye ayrılır. Semptomlar haftada 4 günden az ya da yılda 4 ardışık haftadan az ise 'aralıklı', haftada 4 günden fazla ya da yılda 4 ardışık haftadan fazla ise 'devamlı' alerjik rinit olarak adlandırılır(Tablo 2). Semptomların şiddeti ve yaşam kalitesine olan etkilerine bağlı olarak alerjik rinit hafif, orta ya da ağır olarak 3 ayrı sınıf oluşturmaktadır. Ele alınan yaşam kalitesi parametreleri uyku düzeni, günlük aktiviteler, iş veya okul hayatına olan etkilerdir.

Tablo 2: Alerjik Rinitin sınıflandırması (37)

İntermitan	Persistan
Semptomların süresi	Semptomların süresi
a)Haftada 4 günden az	a)Haftada 4 günden fazla
b)Veya 4 haftadan az olması	b)Veya 4 haftadan fazla olması
Hafif	Orta-şiddetli
a) Normal uyku	Bir veya daha fazlası mevcut
b) Normal günlük aktivite	a) Uyku bozukluğu
c) Normal iş ve okul verimliliği	b) Günlük aktivitelerin kısıtlanması
d) Rahatsız edici belirti yok	c) İş veya okulda sorunlar
	d) Rahatsız edici belirtiler var

1.1.2.2.3 Alerjik Rinit Risk Faktörleri

1.1.2.2.3.1 Genetik Faktörler

Alerjik hastalıkların oluşumunda alerjik semptomların görülme sıklığını en fazla etkileyen risk faktörü ailede atopi eğilimidir. Atopi gelişiminde genetik eğilimi kanıtlayan çalışmalar Edfors-Lubs (38) tarafından ilk kez 1971’de gerçekleştirilmiştir ve AR’nin ikizlerde hereditör bir özellik olduğu kanıtlanmıştır.

Genetik çalışmalarda alerji eğilimi oluşturan birçok aday gen bulunmuştur (39). Gen çalışmalarında 14 kromozom çiftinden (kromozom 1, 2, 3, 5, 6, 7, 9, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 19 ve fazlası) daha fazlasındaki markırlarla alerjik hastalıklar (rinit/astım) arasındaki bağlantı gösterilmiştir. Bu genlerden bazıları spesifik immun yanıt (HLA-D, TCR, CD14, toll-like receptor, STAT6) Th1/Th2 hücre değişimi gerektirdiği; diğer genlerin total IgE cevabını ya da IgE reseptör (IL-4, IL-4R) mekanizmasını etkilediği ve inflamatuvar süreci (TNF- γ , IFN- γ , IL-3) etkilediği gösterilmiştir (40). Alerjik Rinit görülenlerde IL-6 ile ilişkili G/G haplotip (rs1800795, rs1800797) olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (41).

Başka bir metaanaliz çalışmasında disintegrin and metalloproteinaz 33 (ADAM33) polimorfizmin AR riski ilişkisine bakılmış ve bu polimorfizmin alerjik rinitle ilişkisi olduğu görülmüştür (42). IL-4 gende, IL-4/-590 deki T polimorfizmi serum total IgE düzeyiyle ilişkili olduğu düşünülmüştür (43). Alerjik rinit ile ilgili gen polimorfizmi çalışmaları araştırmaya açık bir konudur.

1.1.2.2.3.2 Çevresel Faktörler

Alerji oluşumunda genetik faktörler gibi çevresel faktörler de önemlidir. Birçok hastalıkta olduğu gibi alerjik hastalıklarda da genetik yapı ve çevre etkileşimi söz konusudur (44). İç ortam hava kirliliğinde sigara ön plandadır. Sigara dumanına maruz kalınca hem allerjik hastalığın şiddeti artar hem de kişinin alerjiye yatkınlığı artar. Sigara dumanı nazal mukozada lokal iritatif etki gösterir ve epitel immun fonksiyonunu değiştirir. Atopik kişilerde alerjenik uyarıya yanıt olarak spesifik IgE, IgG₄, IL-4, IL-5 ve IL-13 düzeyleri artarken, IFN- γ düzeyleri azalır (45). Anne gebeliği esnasında sigara kullanırsa çocuğun 9-11 yaşlarında alerjik rinit olma riskini arttırdığı belirtilmiştir (46).

Hava kirleticilerinin solunumu alerjenlere karşı yanıtta artışa yol açtığı gösterilmiştir (47). Çocukların SO₂, NO₂ ve karbonmonoksit sürekli maruz kalması alerjik rinit prevalansını arttırmıştır (48).

Anne sütü ile beslenme erken çocukluk çağında besin alerjisi, atopik dermatit sıklığında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (44). Anne sütü ile beslenmenin çocuğun hem sağlıklı beslenmesi bakımından hem de alerji kaynaklı hastalıkları önlemesi bakımından önemi büyüktür.

1.1.2.2.3.3 Erken Çocukluk Çağı Faktörleri

Anne-babada alerji varlığı çocukta da olma ihtimalini artırır. Genç anne yaşı, çoğul gebelik, düşük doğum ağırlığı ve gelişme geriliği gibi durumların da alerjik rinit gelişiminde önemli faktörler olduğu gösterilmiştir (36). Çok kardeşe sahip olanlarda alerjik rinitin daha az görüldüğü belirtilmiştir (49). Bebeğin 1 yaşından önce yapay mamayla beslenmeye başlaması, doğumu izleyen ilk yılda evde sigara içilmesi, evde hayvan beslenmesi AR'nin görülme sıklığını arttırmıştır (19). Virüse immun sistemin cevabı Th1 hücre sitokinleri olan IL-12 ve IFN- γ 'nın artmasıyla

sonuçlanır. Bu durumda Th2 yanıtı azalır. Çevredeki mikrobiyal endotoksin miktarına maruz kalmakla Th1/Th2 oranının etkilendiği gösterilmiştir (50). Bu çalışmalara dayanılarak çocuklukta geçirilen enfeksiyonların atopiden koruyucu etkisi olduğunu öne süren ‘hijyen hipotezi’ geliştirilmiştir.

1.1.2.2.4 Alerjik Rinit Oluşturan Alerjenler

Alerjenler kendilerine karşı spesifik IgE oluşturan antijenlerdir. Alerjik rinit gelişiminde rol oynarlar. Çeşitli böcek, bitki, mantar ve mesleki kökenli ajanlar alerjen maddeler arasında yer alabilir. Mevsimsel alerjik rinitte neden olan en sık alerjenler polenler iken, perennial AR için major risk faktörlerini ev tozları, ev hayvanları, hamam böceği ve küf sporları oluşturmaktadır. Alerjen ajanlar, inhalan alerjenler, gıda alerjenleri ve mesleki alerjenler olarak 3 ayrı kategoride de sınıflandırılmaktadır (51). İnhalan alerjenler bu sınıflandırmanın en önemli grubu olup, alerjik rinite en sık neden olan gruptur.

Tablo 3:Alerjik rinite neden olan alerjenler maddeler ve semptom oluşturma dönemleri

Alerjen Ajanlar	Semptom Oluşturma Dönemleri
Dış ortam alerjenleri	Erken ilkbahar
-Ağaç polenleri	İlkbahar, erken yaz
-Çayır otu polenleri	Yaz, erken sonbahar
-Yabani ot polenleri	Yaz
-Mantarlar (alternaria, cladosporium)	Yıl boyu
İç ortam alerjenleri	Yıl boyu
-Ev tozu akarları	Yıl boyu
-Hamamböceği	Yıl boyu
-Mantarlar (aspergillus, penicillum)	Karşılaşıldığında
-Fare	Karşılaşıldığında

1.1.2.2.4.1 Ev Tozu ve Akarları

Ev tozu akarları, alerjik rinite ve bronşial astıma neden olan alerjenler arasında en önemlilerindendir. Ev tozu bir karışım olup içinde polen, mantar sporları, gıda artıkları, tüy ve deri döküntülerini içerisinde barındırmaktadır. *Dermatophagoides farinea* ve *Dermatophagoides pyteronysinus* akarlar içinde en önemli iki ajanı oluşturmaktadır. Ev tozu akarı, 0.2-0.3 mm boyutundadır. Bu akarların başlıca besin kaynağı insandaki deri döküntüsüdür. *Dermatophagoides* ismi de bu yüzdendir. Yaşamaları için gereken %55'in üzerinde nem, karanlık ortam ve 25°C sıcaklıktır. Ev tozu akarına kuru iklimde ve yüksek rakımda daha az rastlanırken, deniz kenarı ve yüksek nemlilik içeren bölgelerde daha fazla rastlanır (34).

1.1.2.2.4.2 Polenler

Solunum yoluyla alınan alerjen ajanlardır. Çimen, ağaç ve yabani ot polenleri bu grubun başlıca alerjenleridir. Polen, tohumlu bitkinin erkek üreme organının bir bölümünü oluşturmaktadır. Boyutları 2µ ile 250µ arasındadır. Taşınma şekillerine göre 2'ye ayrılır: amnemophilous ve entomophilous. Amnemophilouspolenler rüzgar yoluyla taşınırken, entomophilous polenler böcekler aracılığıyla taşınırlar (27).

Çimen polenleri ilkbahar mevsimi sonlarına doğru başlarken yaz mevsimi boyunca da devam eder. Ot polenleri ise en çok sonbahar mevsimindedir. Polenlerin artmasıyla acile başvuran astım krizleri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (52). Atmosferdeki polen miktarı, havanın durumu ve günün saatine göre farklılık gösterir. Nemli ve yağışlı havalarda atmosferde bulunan polen miktarı düşüş gösterir. Kuru ve güneşli havalarda ise polen miktarı artar. Gün içinde sabah 10 ile öğleden sonra 16 arası vakitler polen sayısının artış gösterdiği aralıktır (27).

1.1.2.2.4.3 Mantarlar

Atmosfere çok sayıda alerjenik yapıda spor bırakırlar. Hemen her yerde ve her ısıda bulunabilirler. Üremeleri için yüksek oranda neme ihtiyaçları vardır (27). Mantar sporları 3-10µm gibi çok küçük boyuttadırlar. Boyutlarının çok küçük olması nedeniyle alt solunum yollarına kadar giderek alerjik rinit ve astımı provoke edebilir (53).

Dış ortamda bulunan mantar sporları yıl boyunca atmosferde mevcut olmakla birlikte, polenler gibi miktarları bazı dönemlerde artış gösterirler. Bu artışlar bölgeden bölgeye değişiklik gösterir. Klimaların kanalları içinde ve su borularında da bulunabilirler. Ev içerisinde mutfak ve banyolar, en çok bulundukları yerlerdir. Sporlar hayvan ya da bitki atıkları, mobilyalar, duvar kağıtları, yataklar ve yumuşak oyuncaklar üzerinde de oluşabilirler (27).

Mantara karşı alerjisi olan hastaların semptomları Temmuz ve Ağustos aylarında yüksek seviyeye çıkmaktadır (52). Mantarlar inhalan alerjenler olarak karşımıza çıktıkları gibi besin alerjenleri olarak da karşımıza çıkmaktadırlar. *Penicillium*, *Aspergillus*, *Fusarium* ve *Mucor* besin alerjilerinden sorumlu başlıca mantar ajanlardır.

Candida albicans, *Saccaromyces cerevisia*'ya karşı IgE aracılıklı reaksiyon gösterilmiştir. Bu mantarlar en alerjenik mantarlar olarak kabul edilir. *Basidiomyces* ve *Ascomyces* sporları atmosferde çok fazla oranda mevcut olmakla, astım ve rinitli hastalarda da oldukça alerjik reaksiyon oluşturmaları (27).

1.1.2.2.4.4 Hayvansal Alerjenler

Hayvanların tüyleri ve sekresyonları insanlarda ciddi alerjik reaksiyon oluşturabilmektedir. Kedinin majör alerjeni Fel d 1'dir. Bu antijen kedinin başlıca derisindeki sebace bezlerde bulunurken, az oranda da idrarında ve tükürük sıvısında mevcuttur. Alerji deri testinde meydana gelen reaksiyonun önemli bir kısmını Fel d 1 oluşturmaktadır. Kedi albümini de kedide bulunan minör bir alerjendir (53).

Köpekte bulunan alerjenler ise başlıca köpeğin tüyünde ve tükürüğünde yer almaktadır. En çok alerji oluşturan ajanı Can f 1'dir. Köpek duyarlılığı olan olguların büyük çoğunluğunda alerji deri testinde bu antijene karşı reaksiyon oluşmaktadır. Köpekte bulunan bir diğer alerjen olan Can f 2'ye karşı ise olguların %25'inde alerjik reaksiyon oluşmaktadır. Can f 1 ve 2 köpekte bulunan lipokalin yapıda proteinlerdir (53).

1.1.2.2.4.5 Besin Maddesi Alerjenleri

Besinlere karşı immünolojik cevap meydana gelmesi ‘Besin alerjisi’ olarak isimlendirilir. “Besin intoleransı” ise, besin maddesinin farmakolojik, toksik veya metabolik etkileriyle oluşan nonimmünolojik reaksiyonlardır.

Bebeklerde en sık alerji oluşturan besin maddesi inek sütüdür. Erişkinlerde en sık alerji meydana getiren besinler yer fıstığı, fındık, kabuklu deniz ürünleri, balık ve yumurtadır. Besin alerjisi oluşturan alerjenler genelde protein ve glikoproteindir. Besin maddesine karşı spesifik olarak meydana gelen IgE’nin, doku mast hücreleri ve bazofillerinin yüzeyinde yer alan yüksek afiniteli IgE reseptörlerine tutunması sonucu alerji oluşur (54). Polen alerjisi bulunan kişilerde benzer antijenler içeren besinlerin yenmesiyle de alerji meydana gelebilir (polen besin sendromu). Huş ağacı polenine karşı alerjisi bulunan kişilerin kabuklu yemişler, elma ve çeşitli sebzeler gibi besinleri tüketmesiyle alerjik reaksiyon meydana gelmesi bu duruma örnektir.

1.1.2.2.5 Alerjik Rinit Patofizyolojisi

Alerjik Rinit Tip 1 hipersensivite sonucu burun mukozasında meydana gelen hastalıktır. Alerjik Rinit’te antijen sunumu sonucu öncelikle antikör (IgE) üretimi meydana gelir. Böylece hücrel bağışıklık sistemi tetiklenir. Bu durum “duyarlılaşma fazı” olarak isimlendirilir. Sonrasında tekrarlayan antijen uyarımına bağlı semptomların olduğu “klinik hastalık fazı” ise duyarlılaşma fazından sonraki 2. Fazdır. Klinik hastalık fazının kendi içinde de iki ayrı faz mevcuttur. İlk faz mast hücreleri tarafından yürütülen “erken faz” ve ikinci faz ise hücrel infiltrasyon sonucu medyatör salınımının gözlemlendiği “geç faz”dır (55). Alerjik reaksiyonların genel olarak akut ve kronik iki fazı vardır. Akut dönemin hücresi mast hücresi iken, kronik dönemin ise eozinofildir. T lenfositler ise alerjik reaksiyonlarda orkestra şefi olarak görev yaparlar (56).

1.1.2. 2.5.1 Alerjik Rinit Patofizyolojisinde Rol Oynayan Hücreler

1.1.2.2.5.1.1 Makrofajlar ve Dendritik Hücreler

Makrofajlar üzerlerinde MHC sınıf II’yi bulundurlar. Kan monositlerinden meydana gelen hücrelerdir. Nazal mukoza nonspesifik olarak uyarılınca, mevsimsel

alerjik rinit ve perennial alerjik rinitli hastalarda mukozadaki makrofaj sayısının önemli ölçüde yükseldiği görülmüştür (27). Rinitte nazal mukozadaki hem dendritik hücrelerde hem de T hücrelerinin miktarında sayıca artış olur. Dendritik hücrelerin T hücrelerini uyarması sonucu T hücreler IL-4 ve IL-5 üreten Th2'ye dönüşür, böylece plazma hücreleri tarafından IgE üretimi ve eozinofil aktivasyonu meydana gelir (57).

1.1.2.2.5.1.2 Mast Hücreler

Doku yerleşimli inflamatuvar hücreler olan mast hücreleri, hem erken faz yanıtta hem de süregelen alerjik inflamasyonun devam etmesinde rol oynarlar. Mast hücreleri başta histamin olmak üzere salgıladığı çeşitli mediatörler aracılığıyla burun kaşıntısı, aksırık, burun akıntısı ve burun tıkanıklığı semptomlarını oluşturduğundan alerjik rinitte en önemli hücrelerden birisidir. Dalak, kemik az miktarda da timus tarafından üretilmektedir (28). Ömürleri aylar ya da haftalar kadardır. IL-3, IL-4 ve IL-10 mast hücrelerinin yapımını uyarıcı sitokinlerdir (58). Yüzeylerinde IgE'lere antijen bağlandıktan sonra histamin, heparin, triptaz gibi önceden hazır, thromboxane A₂, prostaglandin D₂, lökotrien C₄, platelet activating factor gibi hemen oluşturulan mediyatörler veya sitokinleri (TNF- α , IL-4, IL-5 ve IL-6) salgılayan granülleri mevcuttur (59).

1.1.2.2.5.1.3 Bazofiller

Polimorfik nükleuslu hücrelerdir, bazofiller normalde insan dokusunda yer almazlar. Kanda dolaşan tüm lökositlerin %0,5'lik kısmını meydana getirirler. Alerjik rinitli hastalarda bazofillerden sitokin salınımının arttığı gösterilmiştir (59). Bazofilleri kemik iliğindeki CD34(+) kök hücreleri oluşturur ve üzerlerinde eozinofil reseptörleri mevcuttur. Bazofiller mast hücrelerinin aksine alerjik reaksiyonun geç fazında yer alırlar. Tekrarlayan alerjene maruz kalma sonucu açığa çıkan histamin, sadece degranüle olan mast hücrelerinin değil, aynı zamanda bazofil degranülasyonunun da bir sonucudur (60).

1.1.2.2.5.1.4 Eozinofiller

Eozinofiller kemik iliğindeki kök hücrelerinden kaynaklanır. Bu hücrelerin gelişmesi IL-3, IL-5 ve GM-CSF tarafından kontrol edilir. IL-5 eozinofillerin farklılaşmasında görev alır. Eozinofillerin kemik iliğinden kan dolaşımına geçmesini de IL-5 sağlamaktadır. Mevsimsel alerjik rinit ve nazal polipli hastaların burun mukozasında eozinofil progenitorları mevcuttur (27). Eozinofillerden salınan çeşitli mediatörler ve serbest oksijen radikalleri yüzey epitelinde değişiklikler oluşturarak alerjik rinitin gidişatını daha da kötüleştirmektedir (61).

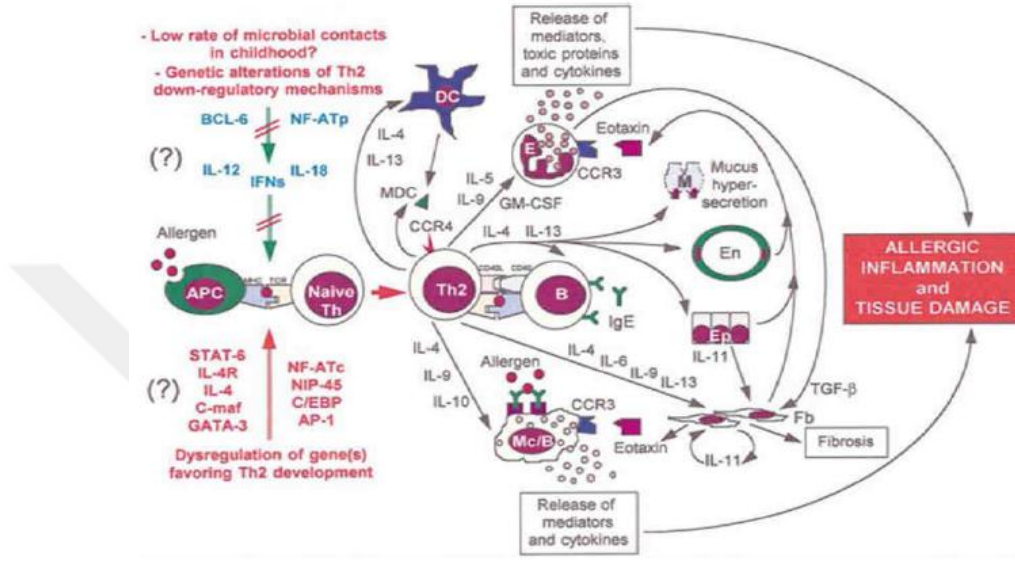
1.1.2.2.5.1.5 Endotel ve Epitel hücreler

Endotel aktivasyonunda P-selektin ve E-selektin seviyeleri artar. Lökositler RANTES, IL-8 ve makrofaj inflamatuvar protein-1 (MIP-1) gibi kemokinler ile etkileşime girer (62). Endotel aktivasyonu sonrasında, hücre yüzeyinde endotelyal yüzeye sıkıca bağlanmayı sağlayan ligandları tanıyan beta-2 integrinlerin salınımı artar. Eozinofil, bazofil ve T lenfositlerden beta-2 integrin, VLA-4 salınımı oldukça önemlidir. Th2 sitokinler (IL-4, IL-5, IL-13) VLA-4 ile etkileşime girerek adhezyonu sağlayan VCAM-1 ekspresyonunu sağlarlar. Mevsimsel ve perennial rinitte VCAM-1 ekspresyonunun arttığı ve VCAM-1 düzeylerinin nazal mukozayı işgal eden eozinofil ve T lenfosit seviyesiyle ilişkili olduğu görülmüştür (63).

1.1.2.2.5.1.6 T Lenfositler

Kemik iliğindeki kök hücrelerden farklılaşan pre T lenfositler timus korteksine hareket ederler. Timusta T hücre reseptörü (TCR) ve yüzey farklılaşma antijenleri (CD) gibi spesifik yüzey molekülleri kazanıp antijenik uyarıya cevap verebilir hale gelirler. T lenfositlerdeki CD'ler iki farklı yapı gösterir. CD4+ 8- yapısında olanlar yardımcı T lenfositler (Th), CD4+ 8+ yapısında olanlar ise sitotoksik / baskılayıcı T lenfositleri meydana getirir (64). Th hücreleri salgıladıkları lenfokin türlerine göre gruplara ayrılırlar: Th0, Th1 ve Th2. Th0'lar dengenin sağlanmasında, Th1'ler hücrel sitotoksitede, Th2'ler IgE sentezinde görev alırlar. Th1 hücreleri; IL-2, IFN- γ ve TNF- β oluştururlar ve hücrel immunitiyi uyararak viral, bakteriyel,

fungus ve protozoal enfeksiyonlara karşı savunurlar. Humoral immunitiyi uyararak Th2 hücreleri ise başlıca IL-4, IL-5, IL-10 ve IL-13 sitokinlerini üretirler. Böylece alerjik reaksiyonları tetiklerler. Th0 ise her iki lenfosit grubunun sitokin profiline sahiptirler. Bu hücrelerde alerjik kişilerde Th2 yönünde farklılaşma baskındır (65).



Şekil 1: Alerjik rinit patofizyolojisinde Th 2 lenfositlerin rolü (66)

1.1.2.2.5.1.7 T Regülatör Hücreler (CD4+, CD25+)

T hücre alt grubunda olan bu inhibitör hücreler düzenleyici (baskılayıcı) T hücreler (Treg) olarak adlandırılır. Regülatör T hücrelerinin hem Th1 hem de Th2 hücrelerini inhibe etme özellikleri vardır (67). T regülatuar hücre ile “effector” T hücrelerin etkileşimi sonrası IL-10, TGF-β gibi sitokinler sentezlenir. Bu sitokinler “efektör” T hücresinin fonksiyonunda rol alan NFAT ve NF-B gibi önemli yolların rol aldığı intranükleer gen transkripsiyon inhibisyonunu önler (67). Treg hücrelerindeki eksiklik Th2 hücrelerinin kontrolsüz gelişimine neden olarak alerjik inflamasyonun ortaya çıkmasını sağlar. Başarılı bir immünoterapi ile Treg hücrelerinin miktarı artar ve sentezledikleri IL-10 ve TGF- β ile alerjik inflamasyon kontrol altına alınır ve uzun dönemde antijene özgü bir tolerans gelişir.

1.1.2.2.5.2 Sitokinler

Th2 birçok immünolojik hadisede başrol oynamaktadır.  rettiği sitokinler olan IL-4 ve IL-13 aşırı miktarda IgE oluşumunda, IL-5 ve IL-9 eozinofil kemotaksisi ve gelişiminde, IL-3 ve IL-9 mast hücre maturasyonunda, IL-9 ve IL-13 bronşların hiperreaktivitesinde, IL-4, IL-9 ve IL-13 ise aşırı miktarda mukus sekresyonunda görev yaparlar (68). Alerjik rinitte Th2 sitokinleri olan IL-3, IL-4; IL-5 ve GM-CSF için mRNA seviyesinin alerjen stimülasyonundan sonra yükseldiği g r lm şt r (69). Th1 hücreleri; IL-2, IFN-  ve TNF-  üreterek hücresele immuniteyi harekete geçirirler ve viral, bakteriyel, fungal ve protozoaların etken olduğu enfeksiyonlara karşı savunma yaparlar. Humoral bağışıklığı uyaran Th2 hücreleri ise başlıca IL-4, IL-5, IL-10 ve IL-13 meydana getirirler, IgE ve IgG yanıtları ile bazı helmint enfeksiyonlarına karşı savunma oluşturup alerjiyi tetiklerler. Th0 ise her iki hücrenin sitokin profilini oluşturabilir. Alerjik kişilerde Th2 yönünde baskınlık mevcuttur. Th2'ler IL-4, IL-5, IL-6 ve IL-13 ile IgE sentezini arttırıp, Th1'ler IFN-  ve IL-2 ile inhibitor etki yapmaya çalışır (65).

1.1.2.2.5.2.1  nterferon-Gamma (IFN- )

Gamma interferon olarak isimlendirilen bu interferon antiviral etki göstermekle beraber en önemli özelliği imm noregolat r bir molekül olmasıdır. Molekül ağırlığı 20000-25000 olan tek aktif gamma IFN türü vardır. IFN-  tek bir gene bağlı olarak üretilir, kodlayan gen insanlarda 12. kromozom üzerindedir. IFN-  hemen hemen tüm CD8+ T, bazı CD4+ T ( zellikle Th1 grubu) hücrelerinde sentezlenir. Küçük miktarlarda da natürel killer hücreleri tarafından meydana getirilir. IFN-  Th1 hücrelerin aktivitelerini arttırıp hücresele immuniteyi harekete geçirir. Th1 tip sitokinlerin en belirleyici sitokinidir. Aynı zamanda Th2 hücrelerinin proliferasyonunu baskılayarak humoral immunitenin inhibe edilmesine neden olur (65).

1.1.2.2.5.2.2 Transforming-Growth Factor - Beta (TGF- )

TGF-   bilinen en g   l  immün-supresif ajanlardan biridir. TGF-  immün sistemin efektör T (Th1 ve Th2) ve sitostatik T hücrelerini baskılayarak, düzenleyici

T reg hücrelerini ise aktifleyerek immün ve inflamatuvar cevabın baskılanmasında rol oynar (70).

1.1.2.2.5.2.3 İnterlökin-4 (IL-4)

'Prototip immün düzenleyici protein' olarak bilinen ve 129 aminoasit içermekte olup Th2 lenfositler tarafından salınmaktadır (71). Hedef hücreleri esas olarak makrofajlar ve B lenfositler olmakla beraber T lenfositlerin CD4+ veya CD8+ biçiminde diferensiyasyonu sağlamakta ve antikor oluşumu ile Th2 üzerinden salınan sitokinlerin seviyesini etkilemektedir (72). IL-4 dolaşımdaki B lenfositlere bağlanıp, B lenfositleri uyarır. Uyarılmış B lenfositlerse olgunlaşarak plazma hücrelerine farklılaşır. Plazma hücreleri de alerjene özgü IgE antikorlarını meydana getirir. Antijene özgü IgE antikorları dokulardaki mast hücreleri ile dolaşımdaki bazofillerin hücre duvarındaki reseptörlerine yapışır. Böylece organizma belli bir alerjene karşı duyarlılık kazanmış olur. Vücut bu alerjenle tekrar karşılaştığında alerjik olaylar zinciri başlar. Alerjenin mukoza bariyerini aşıp dokuda ona özgü IgE antikorlarını taşıyan mast hücresine bağlanması sonucu mast hücresi degranüle olur ve histamin, triptaz, kimaz, kinogenaz ve heparin gibi önceden hazır mediyatörler ile prostoglandin ve lökotrienler (LTC4, LTD4 ve LTE4) gibi hazır mediyatörler ortaya çıkar (73)

1.1.2.2.5.2.4 İnterlökin-5 (IL-5)

İnterlökin 5 Th2 hücreleri tarafından üretilir ve B hücrelerinin ve eozinofillerin büyümesini ve farklılaşmasını güçlendirmede rol oynar. Ayrıca, olgun eozinofilleri aktive eder (68).

1.1.2.2.6 Alerjik Rinitte Tanı

1.1.2.2.6.1 Anamnez

Alerjik rinit tanısını koymada anamnezin önemi büyüktür. Detaylı bir anamnezle semptomların mevsimsel mi veya perennial mi olduğu anlaşılabilir. Ataklar halinde gelen sabah hapşırmaları ile birliktelik gösteren burun tıkanıklığı, burun akıntısı, gözlerde sulanma, kaşıntı, genizde ve damakta kaşıntı hissi alerjik

riniti düşündüren majör semptomlardır. Persistan semptomlar ise ev içinde bir alerjenle devamlı maruziyeti düşündürür (29). Ev tozu akarlarına karşı duyarlılık bütün yıl boyunca devam eden bir sorundur. Genellikle akşamları ve sabah erken saatlerde semptomlarda kötüleşme gözlenirken buna yatak düzeltme, toz alma gibi ev tozu akarlarının artışına neden olan durumlar örnek verilebilir. İş yeri nedeniyle oluşan semptomlar hafta sonunda azalır, lakin hasta işinden en az iki hafta süre ile uzak kalana kadar belirtiler kaybolmaz (37). Bir besin maddesi tüketimi sonrası veya bir böcek tarafından sokulma sonrası anafilaktik reaksiyon geçirmiş olması hastanın atopik olma ihtimalini düşündürür. Rekürren rinosinüzit, kulak enfeksiyonları, astım alevlenmeleri ve deri döküntüleri gibi eşlik eden belirtiler anamnez alınmasında önemli konulardır. Anamnez tek başına tanı koydurabilir ve oldukça önemlidir (74).

Anamnezde dikkat edilmesi gereken hususlar:

Semptomlar:

- Nöbet şeklinde hapsirmalar
- Burun, göz, damak ve nazofarenkste oluşan kaşıntı
- Burun tıkanıklığı ve akıntısı
- Gözde batma, yanma, kaşıntı, kızarıklık hissi

Semptomların Özellikleri:

- Süresi, ne zaman başladığı
- Şiddeti, tekrarlama sıklığı
- Tedaviye yanıtı ve hastaneye başvurma ihtiyacı

Semptomları Tetikleyen Faktörler:

- Mevsim, bulunduğu ortam
- Meslek, tatil, hobiler
- İlaçlar, besin
- Egzersiz, Stres
- Geçirilmiş enfeksiyonlar
- Gebelik, hipotiroidi ve menstrüasyon gibi hormonal değişiklikler
- Ev tozu akarları ve mantarlara maruziyet
- Kimyasal ve kozmetik maddeler
- Hayvanlar ile temas
- Sigara kullanımı

1.1.2.2.6.2 Fizik Muayene

Rinit öyküsü olan hastalarda tüm organ sistemlerinin fizik muayenesi yapılmalıdır. Fizik muayenede üst solunum yolları üzerinde durulmakla birlikte hasta, eşlik eden otit, östaki tüpü disfonksiyonu, kronik sinüzit, nazal polipler, konjunktivit, astım ve atopik dermatit yönünden dikkatlice incelenilmelidir (74).

-Göz Belirti ve Bulguları:

- 1- Uzun, ipeksi yapıda kirpikler
- 2- Dennie–Morgan çizgileri: Alt göz kapağında yer alan venöz stazın oluşturduğu hipoksi nedeniyle müller kasının devamlı kasılmasına bağlı gelişen ince horizontal çizgiler
- 3- Ödemli ve vaskülarize konjunktiva, gözlerde sulanma
- 4- Alerjik shiner belirtisi: Alt göz kapağının altındaki derinin renginin venöz staza sekonder oluşan hemosiderin birikimine bağlı koyulaşmasıdır.

-Burun Belirti ve Bulguları:

- 1- Alerjik selam: Alerji hastası, elin palmar yüzüyle burun ucunu yukarı kaldırarak, hem burun kaşıntısını önlemeye çalışır, hem de bu hareketle nazal valv açısını genişleterek burundan rahat nefes almayı sağlar. Burun supratipinde bu çizginin oluşabilmesi için hastanın bu hareketine en az 2 yıldır devam ediyor olması gerekir.
- 2- Burundan nefes almada güçlük
- 3- Bilateral nazal kavitede inferior konkalara lokalize mukozal ödem ve sulu sekresyon
- 4- Orta meada polip ya da ödem

-Kulakta Belirti ve Bulgular:

- 1-Dış kulak yolunda egzematiform görünüm
- 2-Östaki tüpünün disfonksiyonu
- 3-Orta kulakta tekrarlayan efüzyonlar

-Orofarinkste Belirti ve Bulgular:

- 1- Damak ve genizde kaşıntı
- 2- Dental ark ve damakta oluşan gelişim bozuklukları

- 3- Ağızda meydana gelen Ph değişiklikleri nedeniyle kötü koku
- 4- Ağız solunumu ve ağız açıklığı (Adenoid yüz)
- 5- Tonsiller ve lateral farengeal bandlarda postnazal akıntının meydana getirdiği irritasyona bağlı hipertrofi ve granülasyon
- 6- Ağız açıklığına bağlı olarak tükürük asiditesinin artması sonucu oluşan diş çürümeleri

-Larinks Belirti ve Bulgular:

- 1- Vokal kordlarda ödem ve ses kısıklığı

1.1.2.2.7 Alerjik Rinit Tanı Testleri

Tablo 4: Alerjik Rinit Tanı Testleri

İnvivo alerji deri testleri:	Prick testi, Scratch test, İntradermal test
İnvitro alerji deri testleri:	Serum spesifik IgE (RAST/ELİSA)
Mukosilier fonksiyon:	Nazal mukosiliyer klirens, silier atım frekansı, elektron mikroskopisi
Nazal hava yolu değerlendirmesi	Rinomanometri, akustik rinometri, nazal inspiratuar tepe akımı
Nazal Provakasyon	Alerjen, Lizin Aspirin
Nazal sitoloji	

1.1.2.2.7.1 İnvivo Deri Testleri

1.1.2.2.7.1.1 Cilt (Prick) Testi

Bu testte cilde uygulanan alerjenin, IgE ile sensitize olmuş mast hücrelerinde mediatör salınımı ile degranülasyona yol açıp, ciltte kabarıklık ve kızarıklık

oluşturması amaçlanmaktadır (37). Derideki mast hücrelerinin yüzeyindeki IgE'ye alerjenin çapraz olarak bağlanması sonucunda histamin gibi kimyasal mediatörler ortaya çıkar ve deride 15–20 dakika içinde endurasyon ve çevresinde eritem meydana gelir (75). Bu testte sistemik reaksiyonlar nadir görülmesine rağmen, bütün cilt prick testleri acil müdahale ekipmanı eşliğinde yapılmalıdır (37).

Uygun bir dezenfeksiyon sonrası test uygulanacak yerler bir kalemle işaretlenir ve bir damlalık ile cilt üzerine bir damla ekstrakt konarak epidermis delinir. Kullanılan iğne ciltte kanama oluşturmamalıdır. Bu test ön kolun fleksör yüzüne uygulanır. Test sırasında bir negatif kontrol yanında histamin pozitif kontrol amacı ile uygulanır. Oluşan reaksiyonlar 15–20 dakika sonra okunur (76). Beş yaşından küçük çocuklarda 2mm'nin, yetişkin bireylerde 3mm'nin üzerindeki reaksiyonlar pozitif kabul edilir. Negatif kontrol testlerinde alınan pozitif reaksiyonlar ve pozitif reaksiyon gelişmeyen histamin testleri geçersiz olarak sayılır. (37). Histamine karşı oluşan pozitif yanıt hastanın deri yanıtının varlığını doğrularken, histamine olan yanıtsızlık ilaç etkisi, azalmış deri yanıtı ya da teknik birtakım sorunların varlığını düşündürülebilir (77). Testte hangi alerjenlerin kullanılacağı klinik, öykü, yaş, çevresel maruziyete bağlı olarak değişebilmektedir.

Cilt prick testleri, eğer hasta oral antihistaminik kullanmışsa, ciddi derecede egzeması mevcutsa, daha önce hayati tehlike yaratan bir anafilaksi geçirmişse ya da dermatografizmi varsa yapılmamalıdır. Oral kortikosteroidler yüksek dozda alınmadığı sürece testi etkilemezler (37).

Deri Testini Etkileyen Değişkenler:

1. Test Bölgesi: Sırt bölgesinin, ön kol derisinden daha reaktif olduğu gösterilmiştir.
2. Yaş: Yenidoğan ve yaşlılarda alerjik yanıtların azaldığı gösterilmiştir (75).
3. Cinsiyet: Deri reaktivitesinde kadın ve erkekler arasında önemli bir farkın mevcut olmadığı görülmüştür (78). Menstruel siklus dönemleri, cilt prick testi deri yanıtlarını değiştirebilir. Deri yanıtları ovulasyon sırasında en yüksek, menstruasyon ve luteal dönemde düşük görülebilir (79).
4. İlaçlar: H1 antihistaminik ilaçların testten 2 gün önce bırakılması gerekmektedir, bu süre astemizol için altı hafta kadardır. Trisiklik antidepresanlar deri yanıtlarını haftalarca negatifleştirebilirler. Kısa süreli oral kortikosteroid kullanımının deri yanıtlarına etkisi yoktur, ancak uzun süreli kullanımda yanıtı etkileyebilirler (77).

Tablo 5: Cilt prick testi sonuçlarının değerlendirilmesi (13)

Evre	Endurasyon	Evre	Endurasyon
0	<3mm	0	0
1+	3-5mm	1+	<1/2 histamin çapı
2+	5-7mm	2+	=1/2 histamin çapı
3+	7-9mm	3+	= histamin çapı
4+	>10mm	4+	>2x histamin çapı

1.1.2.2.7.1.2 Multi Prick-Puncture Testi

Bu yöntemde özel aplikatör cihazı kullanılarak, sekiz farklı alerjen madde cilt üzerine aynı anda uygulanabilir. Multitest yöntemiyle çok sayıda alerjen kısa sürede test edilme avantajına sahiptir (80).

1.1.2.2.7.1.3 İntradermal Test

İntradermal testler daha duyarlıdır ancak cilt prick testlerine göre spesifitesi azdır (37). Cilt prick testinde kullanılan solüsyonlar sulandırılarak cilt içine enjeksiyonla verilir. Ön kolun volar yüzü haricinde sırtın üst bölgesine de uygulanabilir. Uygulandıktan 15–20 dakika sonra deride ortaya çıkan kabarıklık ve onu çevreleyen kızarıklığın maksimum ve minimum uzunlukları ölçülür (76). Sistemik reaksiyona neden olma riski daha fazladır ve uygulanması için daha fazla teknik bilgi gerektirir (37).

Tablo 6: Prick testi ve intradermal testin karşılaştırılması (13)

PRICK TESTİ	INTRADERMAL TEST
Basit, hızlı ve tekrarlanabilir testtir.	Daha komplike bir test olup daha fazla zaman alır.
Aynı anda pek çok alerjen madde test edilir.	Aynı anda daha az alerjen madde test edilir
Hastanın canına fazla acı vermez.	Hastaya daha fazla acı verir.
Sistemik reaksiyon oluşma olasılığı düşüktür.	Sistemik reaksiyon oluşma olasılığı daha yüksektir.
Spesifitesi yüksek, yalancı pozitifliği oldukça nadirdir.	Yalancı pozitif olasılığı daha yüksektir.

1.1.2.2.7.2 İnvitro Testler

1.1.2.2.7.2.1 Periferik Kan Sayımı

Alerjik hastalıklarda, patofizyolojik sürecin bir parçası olarak kanda dolaşan eozinofil hücrelerinin sayısı artmaktadır. Periferik kanda eozinofillerin oranı %10 ve üzerindeyse eozinofiliden bahsedilebilir. Ancak bu durum alerjik sürecin lokal ya da sistemik etkiler oluşturmasıyla ilişkili olarak her zaman ortaya çıkmamaktadır. Bu nedenle yardımcı bir test olarak değerlendirilmelidir. Ayrıca eozinofillerin ortaya çıktığı paraziter enfeksiyonlar, tüberküloz, kollajen doku hastalıkları, sarkoidoz, maligniteler gibi pek çok farklı hastalığın bu tabloyu oluşturabileceği akılda tutulmalıdır (81).

1.1.2.2.7.2.2 Total IgE Düzeyi Ölçülmesi

Alerjik rinit bulunan kişilerin %35-50'sinde serum IgE düzeyi normal değerlerde iken atopik olmayan normal kişilerde serum IgE düzeyi %20 artmıştır. (19). Kanda total IgE seviyesi için 100-150 U/ml üzerindeki değerler yüksek olarak

kabul edilmektedir. Serum total IgE değerleri yükseldiğinde atopik hastalık tanısını destekler. Astım ve rinit olgularında, dermatolojik hastalıklarda, alerjik bronkopulmoner aspergillozis, immün yetmezlikler, paraziter enfeksiyonlarda ve ilaç reaksiyonları tanısında IgE değerlerinin total düzeyinin ölçülmesinden faydalanılabilmektedir (81).

1.1.2.2.7.2.3 Spesifik IgE Ölçülmesi

Serum içindeki alerjen spesifik IgE'nin gösterilmesinde immünoradiometrik yöntemler (RAST, F/N mRAST, ELISA, Chemiluminometrik analiz vb.) kullanılır. Wide ve arkadaşları tarafından tarif edilen RAST (Radio Allergo Sorbent Test) bu yöntemler içerisinde en iyi bilinenidir. Testte kullanılan alerjen ekstraktları protein antijeni karışımlarıdır. Bu karışımlar içerisinde 20 ile 50 arasında değişen antijen bulunur. Antijen spesifik IgE'nin gösterilmesinde kullanılan metodların duyarlılığı, kullanılan ekstraktlara bağlı olarak değişir. İnhalan alerjiler için RAST sisteminin duyarlılığı %60-80 ve spesivitesi %90'dan yüksektir. RAST testi pozitif çıkarsa hastaların çoğunluğu IgE sensitiftir (76). RAST, deri testi yorumunun zor olduğu şiddetli egzema ve dermagrafizmi olan hastalar ve çoklu deri testini tolere edemeyen çocukların değerlendirilmesinde uygun bir test yöntemi olarak düşünülebilir (82).

Tablo 7: Cilt prick testi ve RAST testlerinin karşılaştırılması

CİLT PRICK TESTİ	RAST
Sonuçlar anında alınır.	Sonuçlar için günler haftalar gerekir.
Ucuzdur.	Pahalıdır.
Güvenlidir (sadece inhalantlara karşı)	Çok güvenlidir.
Hafif sensitiftir.	Daha az sensitiftir.
Terapiden etkilenir.	Terapiden etkilenmez.
Performans ve yorum için eğitim gerekir.	Eğitimli operatör ve yorumcuya ihtiyaç vardır.

1.1.2.2.7.2.4 Nazal Sitoloji

Nazal yaymalar burun içinde enflamasyon varlığını ve tipini tespit etmede fayda gösterebilir. Yayma yapılırken fırça arka taraftan burun ön tarafına doğru alt konka boyunca ilerletilir (37). Sekresyon alındıktan sonra lam üzerine sürülür ve sonra açık havada kurutma veya etil alkol ile tespit edilir. Wright, Giemsa ya da Hansel boyası ile boyanır (83). Nazal eozinofili tanısı için nazal sürüntü yaymalarında bulunması gereken eozinofil oranı %5-25'dir. Bu oranlar alerjik burunlarda ve EAOR hastalığında görülür (37). Her ne kadar nazal eozinofili periferik eozinofiliden daha anlamlı olsa da, hem alerjik hem de alerjik olmayan rinitte nazal eozinofili görülebilir. Nazal sitoloji, enflamatuvar ve non-enflamatuvar rinopatilerin, alerjik ve enfeksiyöz rinitlerin, viral ve bakteriyel enfeksiyonların ayırıcı tanısı ve bunların tedaviye yanıtının takibinde gösterge olarak kullanılabilir (13).

1.1.2.2.7.2.5 Sakarin Testi

Sakarin tablet alt konkanın anterior kenarından 1cm geride olacak şekilde alt konkanın medial tarafına konulur. Hastaya hapşırmadan, burnunu çekmeden sakarin bir şekilde oturması gerektiği söylenir. Dakikada bir kez yutkunması ve tadı algılar algılamaz söylemesi istenir. Normal bireylerde sakarin 20 dakikadan daha az bir sürede temizlenir. Bu süre primer silier diskinezi veya kistik fibrozis gibi mukosilier temizlik mekanizmasının bozuk olduğu hastalıklarda uzar. Kronik rinosinüzitler gibi kronik enfektif hadiselerde veya akut viral üst solunum yolu enfeksiyonlarında da temizlenme süresinde uzama meydana gelebilmektedir (37).

İn vitro testlerin tercih edileceği hastalar:

- Deri bütünlüğü bozacak bir deri hastalığına sahip olanlar
- Dermografizm nedeni ile deri testlerinin yorumu güç olan durumlar
- Bebekler (bebeklerde deri testleri gerçek alerjik duyarlılığı göstermez ancak 6 haftalık bebeklerde bile in vitro testler çalışılabilir)
- Kardiyovasküler hastalığa sahip yaşlılar
- Şüpheli alerjenle temas sonrası anafilaksi gibi ciddi alerjik reaksiyon gelişen hastalar (lateks gibi)

- Alerjen maddenin çok az miktarı ile ciddi alerjik reaksiyon öyküsüne sahip hastalar
- Deri testi sonuçlarını değiştirebilecek olan antihistaminikler, bazı antidepresanlar ya da diğer bazı ilaçlarını kesemeyen hastalar
- Anaflaktik reaksiyon geçiren hastalar (olaydan sonraki en az 6 haftalık sürede deri testleri yanlış negatif sonuç verirken in vitro testler yapılabilir)

İn vitro testlerin deri testlerinden daha üstün olduğu durumlar:

- Çocuklardaki gıda alerji durumlarında
- Venom alerjisi olan bazı durumlarda, spesifik IgE testi, deri testinden daha duyarlı olabilir.

1.1.2.2.7.3 İmmünassay Yöntemler

1.1.2.2.7.3.1 ELİSA (Enzime Bağlı İmmünosorbent Test)

Alerjen-IgE reaksiyonunu görünür hale getirmek için kullanılan anti IgE antikorları enzim ile işaretlenmiş vaziyettedir. Enzimin substratı ortama eklendiğinde, renk oluşturan bir ürün meydana gelir ve bunun ölçümü IgE antikorunun yoğunluğu hakkında bilgi verir (84).

1.1.2.2.7.3.2 FEIA (Floresan Enzim İmmünassay)

Antijen-antikor tepkimesinin görünür hale gelmesi, floresan veren bir maddenin oluşmasıyla olur (84).

1.1.2.2.7.4 Akustik Rinometri ve Rinomanometre

Akustik rinometri, nazal pasajın yapısal patolojilerini objektif olarak göstermektedir. Kesitler halinde nazal alan ölçümü yaparken nazal kavitenin de hacmini hesaplamaktadır (85). Septum deviasyonu, konka hipertrofisi ve nazal kavitedeki tümör gibi patolojilerin yerlerini ve büyüklüklerini gösterir. Cerrahi sonrası etkinliği göstermede de oldukça etkindir. Akustik rinometri, burundaki tıkanıklığın türünü (geri dönebilen veya kalıcı), ve yerini (ön, orta veya arka) rakamlarla ifade eder (85). Hızlı sonuç vermesi (on saniyede bir okuma), ağrısız

olması, girişimsel olmaması avantajlarıdır. Hem çocuklarda hem de yetişkinlerde güvenle kullanılabilir. Aynı hastada operasyon öncesi ve sonrası uygulanarak etkinliği saptamada kullanılabilir. Özellikle burun boşluğunun anterior kısmının doğru şekilde ölçülmesini sağlar (85).

Nazal havayoluna bir şok dalgası verildikten sonra yansıyan sesi ölçerek, burnun her iki tarafı boyunca, enine kesit alanlarına ait bir profil elde edilebilir. Kaynaktan çıkan akustik bir atım, bir tüp içinden ilerleyerek burun adaptöründen geçer ve böylece akustik atımda hiçbir kayıp meydana gelmez. Burnun enine kesitindeki değişiklikler, sesin yansiyabilirliğini değiştirir ve bu da akustik empedansın etkilenmesine neden olur. Yansıyan ses bir mikrofon tarafından alınır ve mikrofondan gelen sinyal, işlenerek dijital veri haline getirilir. Daha sonra bu verilerden, bir bilgisayar programı yardımı ile alan-mesafe fonksiyonu hesaplanarak bulgular grafiğe dökülür (86).

Akustik rinometri ölçümü yapılacak oda bir takım özelliklere sahip olmalıdır. Ölçümün yapılacağı oda; sessiz, çevresel etkilerden uzak, standart sıcaklıkta (yaklaşık 22° C), %50-60 nem oranında olmalıdır. Ölçüm yapılacak kişi sandalyede oturur pozisyonda, kafası dik karşıya bakmalıdır. Burun probu, hastanın burnuna tam olarak yerleştirilmelidir. Tüp, burnun apertura priformisinin temeli ile tragusun birleştiği çizgiye 45 derece açıda olacak şekilde oturtulmalıdır. Sonrasında hastaya ağzını açması ve ağızdan solunum yapması söylenir. Bu sırada bilgisayardan gelen ve ileti kaçağının olmadığını gösteren yeşil ışık yandığı sırada arka arkaya istenilen sayıda ölçümler yapılabilir. Çalışmalarda genellikle en az ard arda 3 kez ölçüm yapılır ve ölçümler arasındaki fark %10'dan az olduğunda ölçümler başarılı olarak sayılır. Aynı işlem her iki burun deliğine de yapılabilir. Ayrıca en az günde bir defa olmak üzere akustik rinometri cihazının kalibrasyonunun yapılması gerekmektedir.

1.1.2.2.8 Alerjik Rinit Tedavisi

1.1.2.2.8.1 Alerjiden Korunma

Nazal mukoza ile alerjenin teması sonucu alerjik rinit tetiklenir. Bu temas sonrası öncelikle erken faz reaksiyonu başlar daha sonra da alerjik inflamatuvar hastalık gelişir. Hastalığın şiddeti ve seyri çevrede bulunan alerjenin konsantrasyonu ile yakından ilişkilidir. Tedavide ilk basamak alerjeni belirleyip ondan kaçınmaktır

(87). Polenler ve mantar sporları gibi dış ortam alerjenleri ile temasdan kaçınmak, ev içi alerjenlerden kaçınmaktan daha zordur. Alerjenlerle temasın azaltılması bile hastanın yaşam konforunda önemli iyileşmeler sağlar. Hastaların ek ilaç kullanma gereksinimini önemli ölçüde azaltır. Hastalara polen oluşturan kaynaklardan uzak durmaları (polen mevsiminde pikniğe ve açık havaya çıkmaktan sakınılması gibi), evde veya arabada kapı ve pencerelerin polen mevsimi boyunca kapalı tutulması önerilebilir. Kuru ve rüzgarlı havalarda havadaki polen yükünün en yüksek seviyeye ulaşacağı, yağışlı havada polenlerin yere ineceği konusunda hastalar bilgilendirilmelidir. Ev içi alerjenlerden korunmada ise evlerin yeterince havalandırılması önerilmelidir. Ev içerisinde güneş görmesi, nem ve rutubetten korunması, geçirgen olmayan yatak örtüleri, yıkanabilir yatak, yorgan ve yastık kullanılması, evde hayvan beslenilmemesi ve hayvansal ürünlerden yapılmış eşyaların kullanılmaması gerekmektedir (88).

1.1.2.2.8.2 Medikal Tedavi

1.1.2.2.8.2.1 Oral Antihistaminikler

Alerjik semptomların patofizyolojisinde histamin önemli bir mediatördür. Antijenin IgE ile birleşmesi sonrasında mast hücrelerinde degranülasyon sonrası ortaya çıkan histamin ve proteazlar aracılığı ile erken ve geç dönem reaksiyonları meydana gelmektedir. Bilinen 3 çeşit histamin reseptörü vardır, ancak nazal mukozada üzerinde etkili olan reseptör H1 histamin reseptörleridir. Alerjik rinit tedavisinde kullanılan hem birinci hem ikinci jenerasyon antihistaminikler H1 reseptör antagonisti olup, histaminin bağlandığında oluşturduğu burun akıntısı, kaşıntı ve hapsirlik semptomları üzerinde etkili olmakla burun tıkanıklığı üzerinde de sınırlı etkiye sahiptirler (89). Antihistaminikler glandüler hücreler, sinir, vasküler düz kas, endotel ve mast hücrelerinde bulunan histamin reseptörlerini bloke ederek histamine bağlı vazodilatasyon ve ödemi önlerler. Oral alımından 1-2 saat sonrasında etkileri başlayıp etkileri 24 saat boyunca sürmektedir. Sürekli kullanıldıklarında daha etkin hale gelirler.

Birinci jenerasyon antihistaminik ilaçların (klorfeniramin, difenhidramin, prometazin, triploridin) sedasyon ve antikolinergik yan etkileri (ağız/gözkuruması, üriner retansiyon, taşikardi, impotans, diskinezi vs.) bulunmaktadır. Yeni jenerasyon

antihistaminikler (akrivastin, astemizol, azelastin, setrizin, ebastin, feksofenadin, loratadine, terfenadin, desloratadin) lipofobik ve daha büyük moleküler yapıya sahip olmaları nedeniyle santral sinir sistemine geçiş göstermezler ve dolayısıyla sedatif etkileri önerilen dozlarda çok azdır veya yoktur. Ayrıca öncelikle periferik H1 reseptörlerine bağlandıklarından antiserotonin ve antikolinergik etkiler oluşturmazlar (89).

1.1.2.2.8.2.2 Topikal Antihistaminikler

Levokabastin ve azelastin topikal antihistaminik olarak kullanılan iki etken maddedir. Burun akıntısı, hapşırık ve kaşıntı semptomlarına fayda gösterirler. Yapılan bazı çalışmalarda azelastinin intranazal steroidler kadar burun tıkanıklığı üzerine etki oluşturdıkları gösterilmiştir (90). Topikal antihistaminikler, oral antihistaminiklere göre daha kısa sürede etki gösterirler. (15 dakikadan az). Etki gösterdikleri yer sadece hedef organdır. Örneğin alerjik konjonktivite etki göstermezler. İlacın yeterli düzeyde klinik etkinlik sağlayabilmesi için günde iki kez kullanımı önerilmektedir. Önerilen dozlarda kullanılırsa önemli yan etkileri görülmemiştir; azelastinin kısa süreli de olsa tat bozukluğuna yol açtığı literatürde bildirilmiştir (90).

1.1.2.2.8.2.3 Kortikosteroidler

-Topikal Kortikosteroidler

Alerjik rinit tedavisinde kullanılan en etkili ilaç kortikosteroidlerdir. Burun akıntısı, kaşıntı, hapşırık ve burun tıkanıklığı semptomları üzerinde etki meydana getirirler (52).Günümüzde kullanılan topikal ajanlar; budesonid, flunisolid, flutikazon propionat, mometazon furoat, triamsinolon asetonid ve flutikazon furoattır. Kortikosteroidler antijen sunumunu önleyerek, sitokin (IL3, IL4, IL5 ve IL13) ve kemokin salınımını, nazal mukozadaki hücre infiltrasyonunu (T hücreleri, eozinofiller, mast hücreleri, bazofiller) ve bu hücrelerden mediatör salınımını azaltmaya çalışarak hücre düzeyinde kuvvetli antiinflamatuvar etki gösterirler. İritasyon, yanma, hapşırık gibi şikayetler topikal kortikosteroidlerin yan etkileri arasındadır. Bu şikayetler birkaç gün içinde kaybolma eğilimindedir (91).

-Sistemik Kortikosteroidler

Sistemik kortikosteroidler alerjik rinit tedavisinde her zaman son başvurulacak ilaç olmalıdır. Beraberinde astım, ürtiker ve konjoktivit ile seyreden ağır alerjik rinitlerde ve rinit tablosuna eşlik eden nazal polip olması durumunda tercih edilebilirler (28). Sistemik steroid kullanıma kararı verildiğinde yan etkiler konusunda dikkatli olunmalıdır. Sistemik kortikosteroidler oral veya parenteral formda verilebilir. Adrenal bezde yetmezlik riskini arttıracak için uzun süreli düşük doz steroid kullanımı yerine, yüksek dozda başlanıp kısa sürede azaltılarak sonlandırılmalıdır. Depo enjeksiyonu sonrası da adrenal bezde yetmezlik oluşabileceği unutulmamalıdır. Ciddi hipertansiyon ve hiperglisemi, ileri osteoporoz, glokom, tüberküloz gibi kronik infektif hastalıklar ve psikolojik dengesizlik varlığı durumlarında kullanımları kontrendikedir. Sistemik steroidler diğer medikal tedavi yöntemlerinin yetersiz olduğu olgularda düşünülmelidir. Yan etkileri de göz önünde bulundurularak kısa süreli olarak kullanılabilirler.

1.1.2.2.8.2.4 Lökotrien Antagonistleri

Lökotrienler alerjik reaksiyonda rol oynayan önemli mediatörlerdir. Sisteinil lökotrienler bronşlarda konstrüksiyona, mukus sekresyonuna, vasküler geçirgenliğin artmasına, havayoluna eozinofil göçüne ve düz kaslarda proliferasyona neden olurlar (92). Montelukast, pranlukast, zafirlukast gibi lökotrien antagonisti ajanlar alerjik rinit patofizyolojisinde görev alan proinflamatuvar biyoaktif mediatörler olan CysLT'lerin (sisteinil lökotrien) sentezini bloke ederek etki gösterirler.

1.1.2.2.8.2.5 Oral ve Topikal Dekonjestanlar

Dekonjestanlar burun tıkanıklığı semptomu üzerinde etkilidirler. Kısa sürede etki gösterirler. Tedavi süresinin başlangıcında hastada hızlı semptomatik düzelme oluşturmak ve kullanılacak topikal kortikosteroid spreylerin etkilerini artırma amacıyla kullanılmaktadır (93).

Alerjik rinit tedavisinde kullanılan dekonjestanlar; alfa-1 agonistler (fenilefrin), alfa-2 agonistler(oksimetazolin, ksilometazolin, nafazolin) ve nöradrenalin salgılatanlar (efedrin, psödoefedrin, fenilpropanolamin) olarak

sayılabilir. Nazal mukozayı kanlandıran damarlarda vazokonstriksiyon sağlayarak konjesyonu azaltırlar. Bu ilaçların kaşınma, hapşıma ve burun akıntısı gibi semptomlar üzerine etkisi yoktur (94).

Topikal dekonjestan ilaçların uzun süreli kullanımında taşıflaksi ve “rinitis medikamentoza” oluşabilir. Bu nedenle bu ilaçlar 10 günden fazla kullanılmamalıdır. Sistemik yolla kullanılan dekonjestanlar oral alımdan sonra yarım saat içinde etki meydana getirirler ve etkileri 8-24 saat boyunca devam edebilir. Taşikardi, hipertansiyon, iritabilite, hipertroidi, glokom ve huzursuzluk dekonjestanların gösterilen yan etkileri arasındadır (95).

1.1.2.2.8.2.6 Kromolinler

Sodyum nedokromil alerjik rinit tedavisinde kullanılan mast hücre stabilizatörüdür. Uyarılmış mast hücreleri ile reaksiyona girerek degranülasyonu engeller ve histamin, lökotrien gibi enflamatuvar mediatörlerin salımını inhibe ederler. Etkinlikleri antihistaminik ve topikal steroidlere göre daha düşüktür. Sodyum nedokromilin günde iki defa kullanımı gerekmektedir. Özellikle alerjen maddeyle temas etmeden önce kullanılmalıdır; çünkü temas sonrası çıkan semptomlara etki göstermezler. Bu ilaçların, hafif semptomu olan olgularda kullanımları önerilir (96).

1.1.2.2.8.2.7 Antikolinerjikler

Antikolinerjikler nazal sekresyon üretimine yol açan muskarinik reseptörleri inhibe ederek etki gösterirler. Burun tıkanıklığı oluşturan vasküler olaylara ve hapşırık, kaşıntıya neden olan sensoriyel sinir uçlarına etki etmezler. Bu yüzden sadece burun akıntısını önleyebilirler. İpratropium bromid bu etki amacıyla kullanılan antikolinerjik ilaçtır. Burun mukozasında kuruluk, baş ağrısı ve ağız kuruluğu yan etkileri mevcuttur. İpratropium bromid alerjik ya da alerjik olmayan rinitlerde burun akıntısı semptomunu önlemek için kullanılabilir. Ayrıca geriatrik rinit, gustatuvar rinit ve nezlede mevcut olan burun akıntısı tedavisinde de etkilidir (97).

1.1.2.2.8.2.8 İmmünoterapi

İmmünoterapide alerjik semptomlara neden olan antijenlerin başlangıçta düşük dozda, sonrasında giderek artan dozlarda verilmesi ile alerjen maddelere karşı oluşan immün yanıtın değiştirilmesi amaçlanır. Bu tedavi metodunda alerjene spesifik IgE artışı önlenmekte ve IgG antikorlarının sentezlenmesi sağlanmaktadır. İmmünoterapi başlangıcında alerjen spesifik IgE ve IgG düzeyleri birlikte artış gösterir. Sonrasında IgE düzeyleri düşerken IgG düzeyi yükselmeye devam eder. Ig G antikorları alerjeni inhibe edici antikorlar olarak dolaşımda hareket ederler. IgG ve IgE alerjene bağlanma yeri için yarışır. Böylece IgE'ye bağlı mast hücre aktivasyonu önlenir (98).

İmmünoterapi Endikasyonları

1. IgE bağımlı alerjiye bağlı hastalığın mevcut olması (alerjik rinit, alerjik astım)
2. Deri testleri ile alerjen(ler)in veya serum spesifik IgE'nin gösterilmesi
3. Alerjik semptomların alerjenler tarafından oluşturulmasının tarif edilmesi
4. Medikal tedavi ile semptomların kontrol altına alınamaması
5. Medikal tedavinin yan etkilerinin görüldüğü hastalar
6. Uzun süre medikal tedavi almayı red eden hastalar

Ağır akciğer hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar, beta blokör kullanımı ve gebelik immünoterapi tedavisinin kontrendikasyonlarını oluşturur. Ancak başlatılmış bir immünoterapiye gebelik halinde de devam edilebilir. İmmünoterapiye başlanıldığında hastanın tolere edebileceği en yüksek doz verilmelidir, immünoterapi ancak en yüksek doz uygulandığında etkilidir. Eğer 1 yıldan sonra hastanın semptomlarında bir düzelme meydana gelmemişse immünoterapi sonlandırılmalıdır. Anafilaktik şok immünoterapi tedavisinin bilinen en önemli komplikasyondur (99).

1.1.3 BCG aşısı

BCG aşısı (Bacillus-Calmette-Guerin) 1908 yılında Pasteur Enstitüsünde Calmette ve Guerin tarafından Mycobacterium Bovis suşunun virulansı azaltılarak oluşturulmuş canlı bir aşıdır (100). İlk kullanıldığından itibaren tüberküloza karşı yaygın kullanılmış olan tek aşıdır. BCG aşısı ilk olarak 1921'de oral yoldan uygulanmıştır. Standart dozu 1 ml'de 0.1mg olan BCG aşısı, intradermal veya

perkütan olarak uygulanabilmektedir (101). Ülkemizde BCG aşı uygulaması İstanbul'da yeni doğan çocuklara oral yol ile 1931 yılında başlanmıştır. 1953 yılında Dünya Sağlık Örgütü ile iş birliği yapılarak tüm ülkede BCG aşı programı başlatılmıştır. BCG ülkemizde ilk dozu yenidoğan döneminde yapılırken, temmuz 1996 yılında ilk doz; yapılan araştırmalar sonucunda 2.ayın sonuna kaydırılmıştır. Aşının koruyuculuğu yaş ilerledikçe azaldığından dolayı ilkokul birinci sınıfta (6-7 yaş) BCG aşısı tekrar yapılmaktadır. Erişkin yaşta BCG aşısının koruyuculuğu düşmektedir. BCG aşısının en önemli yararı, çocuklarda tüberküloz menenjit ve yaygın hastalığa karşı %75-86 koruyucu etki meydana getirmesidir (102).

BCG aşısı sulandırılmadan oda sıcaklığında bir ay, buzdolabında +2 ile +8 °C'de 1-2 yıl etkinliğini korumaktadır. Isıya ve ışığa karşı dayanıklı değildir. Sulandırıldıktan sonra 6 saat içinde kullanılması gerekmektedir. Sulandırılmış aşı buzdolabında saklanmamalıdır. Uygun koşullarda saklanmayan aşının etkinlikleri azalmaktadır.

BCG aşısı, virulan basilin meydana getirdiği enfeksiyona benzer şekilde, T lenfositleri ve makrofajları uyarak tüberküloza karşı korunmada immun yanıt mekanizması oluşturur.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi tarafından sağlanan 42 adet sağlıklı Wistar türü erkek sıçan üzerinde gerçekleştirilmiştir. Hayvanların deney süresince istedikleri kadar su içip, yem yemeleri sağlandı. Sıçanlar, 12 saatlik karanlık ışık döngüsünü koruyarak, kafesler içinde (her kafes için $n = 4$ veya $n=3$), standart koşullar altında, 21°C'lik bir sıcaklıkta muhafaza edildi. Çalışma, Fırat Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurul Yönergesine uygun olarak gerçekleştirildi (01.08.2018/Karar No: 141).

Çalışmaya alınan deney hayvanları (sıçanlar) 7'şerli olarak 6 gruba ayrıldı. A grubu; kontrol grubunu oluşturan 7 sıçan, B grubu; alerjik rinit oluşturulan 7 sıçan, C grubu; alerjik rinit oluşturulmamış intranazal BCG (Oncotice®, Durham AC, ABD) verilen 7 sıçan, D grubu; alerjik rinit oluşturulmamış sistemik BCG verilen 7 sıçan, E grubu; alerjik rinit oluşturulup intranazal BCG verilen 7 sıçan, F grubu; alerjik rinit oluşturulup sistemik BCG verilen 7 sıçan olacak şekilde düzenlendi. C grubundaki bir sıçan çalışma esnasında öldü ve çalışmada C grubunda 6 sıçan değerlendirmeye alındı.

Çalışmada kullanılan ilaçlar Sartorius marka hassas terazide (Sartorius Mechatronics, Goettingen, Almanya) tartılarak hazırlandı. B, E ve F grubundaki hayvanlara 1 ml %0.9'luk serum fizyolojik içinde 0.3 mg Ovalbumin (OVA, Grade V, Sigma-Aldrich Chemical Co. St. Louis, MO) ve 30 mg alüminyum hidroksit bulunacak şekilde hazırlanmış solüsyon intraperitoneal yolla, her 2 günde birkez olmak üzere günaşırı toplam 14 gün boyunca 7 kez uygulanarak sensitizasyon oluşturuldu (103). Kontrol grubunda bulunan hayvanlara ise her 2 günde bir kez olmak üzere toplam 14 gün boyunca 7 kez 1 ml %0.9'luk serum fizyolojik intraperitoneal yolla verildi.

Sonrasında sensitize edilmiş sıçanlarda alerjik rinit modeli oluşturmak için %0.9'luk serum fizyolojik içerisinde 1 mg/ml olacak şekilde hazırlanan OVA solüsyonundan her iki burun pasajına mikropipet ile 15 gün boyunca hergün 10µl damlatıldı (103). A grubundaki hayvanların her iki burun deliğine ise 15 gün boyunca hergün mikropipet ile 10µl %0.9'luk serum fizyolojik damlatıldı. C grubundaki sıçanlara alerjik rinit oluşturulmadan 10µl 2×10^5 CFU/mL BCG her iki

burun deliğine mikropipet ile verildi. E grubundaki hayvanlara ek olarak $10\mu\text{l } 2 \times 10^5$ CFU/mL BCG, her iki burun deliğine 15 gün boyunca OVA uygulamasından bir saat sonra olacak şekilde damlatıldı. D grubundaki sıçanlara alerjik rinit oluşturulmadan haftada bir kez olmak üzere 7 hafta boyunca $10\mu\text{l } 2 \times 10^5$ CFU/mL BCG intraperitoneal enjekte edildi. F grubundaki sıçanlar ovalbumin ile sensitize edilmeden önce başlanarak haftada bir kez olmak üzere 7 hafta boyunca $10\mu\text{l } 2 \times 10^5$ CFU/mL BCG intradermal enjekte edildi (104).



Şekil 2: İlaçların ağırlıklarının tespiti için kullanılan hassas terazi ve kullanılan ilaçlar



Şekil 3: Sıçanlara intraperitoneal enjeksiyon uygulanması



Şekil 4: Mikropipet ile topikal uygulama yöntemi

Sonrasında sıçanların nazal kavite, nazal septum, paranasal sinüs ve konkaları blok olarak çıkarıldı. Yapılan kesiler ön kesici dişler seviyesinin hemen ön tarafından başlayarak, arkada sert damak bitimine kadar yapıldı (Şekil 5).



Şekil 5: Nazal kavitelerinin çıkarılması

2.1 Biyokimyasal İnceleme

Hayvanlar deney süresi sonunda kurban edildikten sonra kan örnekleri serum eldesi için düz biyokimya tüplerine alındı. Alınan kanlar 3000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıştırıldı. Ayrılan serumlar eppendorf tüplere aktararak -80°C'de biyokimyasal parametrelerin ölçümleri için saklanmıştır. IL-5, IL-4 ve IFN- γ düzeyleri Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELİSA) yöntemiyle tayin edildi.

2.2 Histopatolojik İnceleme

Elde edilen dokular tamponlanmış %10'luk formaldehit solüsyonunda 24-48 saat tespit edildi. Rutin histopatolojik takip serilerinden geçirilerek parafin bloklara gömüldü. Parafin bloklardan 4 mikron kalınlığında elde edilen kesitlere hematoxilen eozin boyama ve otomatik histokimyasal boyama cihazında (Ventana Medical

Systems, Inc. Tucson, Arizona USA) Masson Trikrom (MT) ve Periyodik Asit Schiff/Alcian Blue (PAS/AB) boyama uygulandı. Elde edilen preparatlar Leica DM500 ışık mikroskobu ile değerlendirilip, Leica DFC295 cihazı ile fotoğraflandırıldı. Işık mikroskobu altında her bir hayvana ait kesitler ayrı ayrı, goblet hücre artışı, bağ dokusu artışı, vasküler konjesyon, vasküler proliferasyon, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, eozinofil infiltrasyonu değerlendirilerek skorlandı. Skorlama, Ercan ve ark.(105) tarafından yapılan çalışmada olduğu gibi semikantitatif olarak, her parametre için eğer herhangi bir değişiklik yoksa “0”, hafif derecede değişiklik varsa “1”, belirgin derecede değişiklik varsa “2”, ileri derecede değişiklik varsa “3” puan üzerinden yapıldı. Her grubun denek hayvanlarının goblet hücre artışı, bağ dokusu artışı, vasküler konjesyon, vasküler proliferasyon, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, eozinofil infiltrasyonu skorları toplanarak grupların histopatolojik değerlendirme skoru elde edildi.

2.3. İstatistiksel Analizler

Verilerin analizinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 21, Chicago, IL, USA) istatistik programı kullanıldı. Veri analizinde Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk normallik testleri ile sürekli değişkenlerin dağılımı tespit edildi. Elde edilen veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak belirlendi. Gruplar arası değerlendirme One-way ANOVA ve Posthoc Tukey testi ile yapıldı. $p < 0.05$ değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

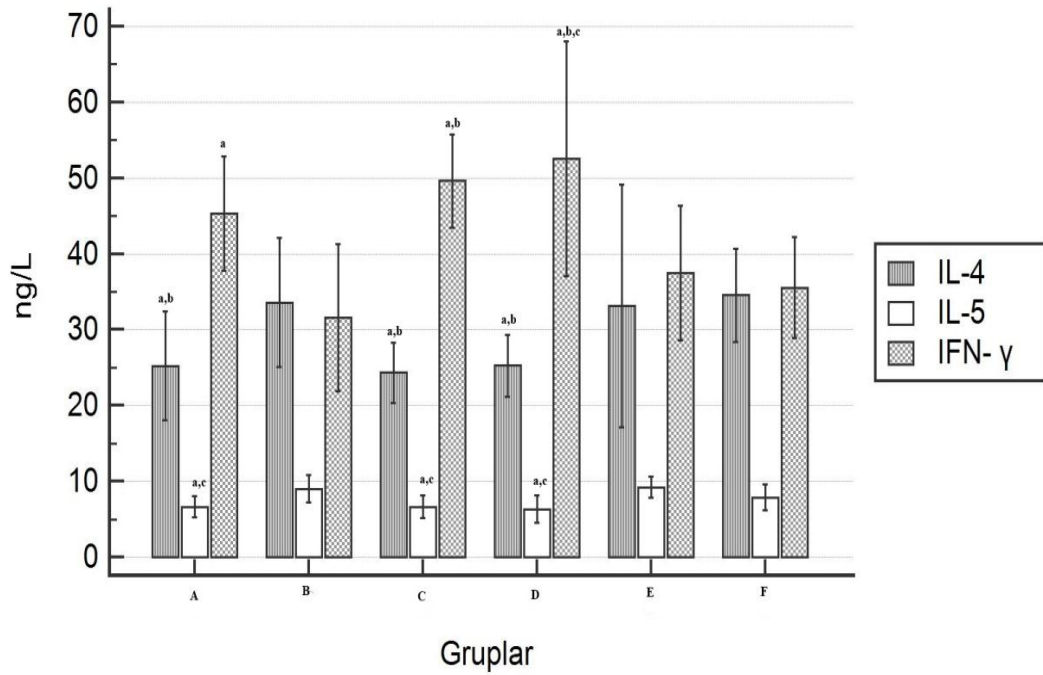
3. BULGULAR

3.1. Biyokimyasal Değerlendirme

Hayvanlar sakrifiye edildikten sonra her denek hayvanından kan örnekleri alınıp ELİSA ile değerlendirilmiş olup her grubun ortalama IL-5, IL-4 ve IFN- γ değerleri tablo 8' de verilmiştir.

Tablo 8: Her gruptaki IL-4, IL-5, IFN- γ ortalama ve standart sapma değerleri

Gruplar		IL-5	IL-4	IFN- γ
A	n	7	7	7
	Ort. $\pm$ SS	6,63 $\pm$ 0,70	25,23 $\pm$ 3,57	45,32 $\pm$ 3,78
B	n	7	7	7
	Ort. $\pm$ SS	9,02 $\pm$ 0,90	33,59 $\pm$ 4,25	31,61 $\pm$ 4,85
C	n	6	6	6
	Ort. $\pm$ SS	6,65 $\pm$ 0,73	24,33 $\pm$ 1,98	49,63 $\pm$ 3,07
D	n	7	7	7
	Ort. $\pm$ SS	6,32 $\pm$ 0,90	25,24 $\pm$ 2,06	52,54 $\pm$ 7,73
E	n	7	7	7
	Ort. $\pm$ SS	9,21 $\pm$ 0,70	33,18 $\pm$ 8,00	37,48 $\pm$ 4,42
F	n	7	7	7
	Ort. $\pm$ SS	7,89 $\pm$ 0,85	34,55 $\pm$ 3,08	35,56 $\pm$ 3,34



Şekil :6 Grupların IL-4, IL-5, IFN- γ ortalama değerleri

A: Kontrol Grubu B: OVA Grubu C: Topikal BCG Grubu D: Sistemik BCG Grubu
E: OVA+Topikal BCG Grubu F: OVA+Sistemik BCG Grubu

(a=grup B ile karşılaştırıldığında, b=grup F ile karşılaştırıldığında, c=grup E ile karşılaştırıldığında)

Grup A ile Grup B karşılaştırıldığında grup B'de serum IL-4 seviyesinin anlamlı oranda arttığı tespit edildi ($p=0.048$). Grup F' de Grup A' ya göre anlamlı oranda IL-4 seviyesinin arttığı tespit edildi ($p=0.011$). Grup C, Grup B ile karşılaştırıldığında serum IL-4 seviyesinin Grup C'de anlamlı olarak az olduğu tespit edildi ($p=0.019$). Grup C, Grup F ile karşılaştırıldığında serum IL-4 değerinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ($p=0.004$). Sadece sistemik BCG verilen D grubu, B grubu ile karşılaştırıldığında serum IL-4 seviyesi istatistiksel olarak farklıydı ($p=0.043$). Grup D, OVA+Sistemik BCG verilen Grup F ile karşılaştırıldığında serum IL-4 değeri istatistiksel olarak Grup F'de yüksekti ($p=0.010$). Grup B ile Grup E arasında serum IL-4 seviyesi bakımından anlamlı farklılık yoktu ($p=0.962$). Serum IL-4 değeri, Grup B ile Grup F arasında da

istatistiksel olarak farklı değildi ($p=0.967$). Grup E ile Grup F karşılaştırıldığında serum IL-4 değeri istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.973$).

Kontrol grubu olan Grup A ile sadece OVA verilerek alerji oluşturulan Grup B serum IL-5 seviyesi bakımından karşılaştırıldığında grup B'de serum IL-5 seviyesinin anlamlı oranda yüksek olduğu tespit edildi ($p=0.020$). Grup A, OVA+ Topikal BCG verilen E grubu ile karşılaştırıldığında serum IL-5 seviyesi anlamlı olarak farklıydı ($p=0.040$). Sadece Topikal BCG verilen C grubu, Grup B ile karşılaştırıldığında serum IL-5 seviyesi Grup C'de anlamlı olarak düşüktü ($p=0.026$). Grup C, OVA+Topikal BCG verilen Grup E ile karşılaştırıldığında serum IL-5 seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0.050$). Sadece sistemik BCG verilen Grup D, Grup B ile karşılaştırıldığında serum IL-5 seviyesi istatistiksel olarak anlamlı şekilde Grup B'de daha yüksekti ($p=0.008$). Grup D, Grup E ile karşılaştırıldığında serum IL-5 seviyesi anlamlı olarak farklıydı ($p=0.001$). Grup B ile Grup E kıyaslandığında serum IL-5 seviyesi istatistiksel olarak farklı değildi ($p=0.973$). Serum IL-5 değeri, Grup B ile Grup F arasında da istatistiksel olarak fark oluşturmadı ($p=0.966$). Grup E ile Grup F karşılaştırıldığında serum IL-5 değeri istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.687$).

Grup A ile Grup B karşılaştırıldığında serum IFN- γ seviyesi Grup A'da istatistiksel olarak daha yüksekti ($p=0.025$). Grup C, grup B ile karşılaştırıldığında serum IFN- γ seviyesinin Grup C'de anlamlı olarak yüksek tespit edildi ($p=0.001$). Grup C ile Grup F karşılaştırıldığında serum IFN- γ seviyesi istatistiksel olarak anlamlı şekilde Grup C'de daha yüksekti ($p=0.017$). Sadece sistemik BCG verilen D grubu ile Grup B karşılaştırıldığında serum IFN- γ seviyesi, Grup B'de anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0.001$). Grup D'de serum IFN- γ seviyesi Grup F'ye göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.005$). Grup D, Grup E ile karşılaştırıldığında serum IFN- γ seviyesi Grup D' de anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.029$). Grup B ile Grup E kıyaslandığında serum IFN- γ seviyesi istatistiksel olarak farklı değildi ($p=0.983$). Serum IFN- γ değeri, Grup B ile Grup F arasında da istatistiksel olarak fark oluşturmadı ($p=0.961$). Grup E ile Grup F karşılaştırıldığında serum IFN- γ değeri istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.974$).

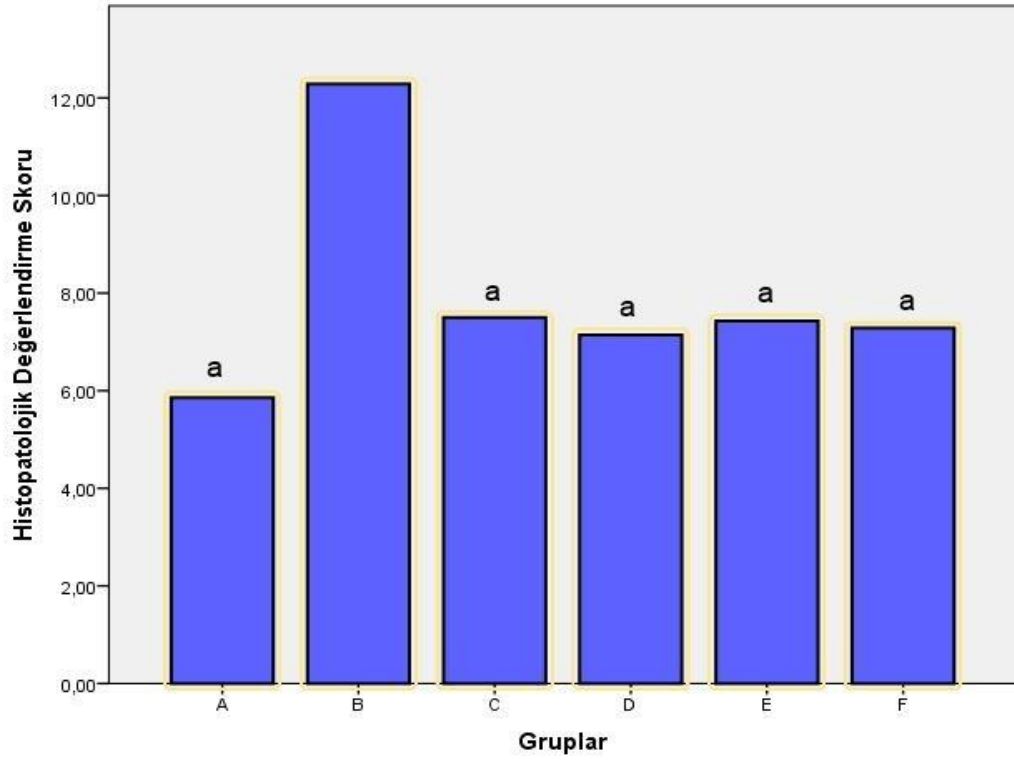
3.2 Histopatolojik Değerlendirme

Nazal kavite, septum ve lateral nazal duvarlarının semikantitatif histopatolojik değerlendirme sonuçları incelendi.

Işık mikroskobu altında her bir hayvana ait kesitler ayrı ayrı, goblet hücre artışı, bağ dokusu artışı, vasküler konjesyon, vasküler proliferasyon, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, eozinofil infiltrasyonu değerlendirilerek skorlandı. Skorlama, Ercan ve ark.(105) tarafından yapılan çalışmada olduğu gibi semikantitatif olarak, her parametre için eğer herhangi bir değişiklik yoksa “0”, hafif derecede değişiklik varsa “1”, belirgin derecede değişiklik varsa “2”, ileri derecede değişiklik varsa “3” puan üzerinden yapıldı. Her grubun denek hayvanlarının goblet hücre artışı, bağ dokusu artışı, vasküler konjesyon, vasküler proliferasyon, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, eozinofil infiltrasyonu skorları toplanarak grupların histopatolojik değerlendirme skoru elde edildi. Grupların histopatolojik değerlendirme skorları karşılaştırıldı.

Tablo 9: Grupların Histopatolojik Değerlendirme Skorları

Histopatolojik Değerlendirme Skoru			
Grup	Sayı	Ort± Std. Sapma	Medyan (Minimum-Maksimum)
A	7	5,857±1,215	6 (4-8)
B	7	12,286±2,690	11 (10-18)
C	6	7,500±1,871	7 (6-11)
D	7	7,143±1,464	6 (6-9)
E	7	7,429±3,259	7 (2-12)
F	7	7,286±2,059	7 (5-11)



Şekil 7: Grupların Histopatolojik Değerlendirme Skorlarının Karşılaştırılması

A: Kontrol Grubu B: OVA Grubu C: Topikal BCG Grubu D: Sistemik BCG Grubu
E: OVA+Topikal BCG Grubu F: OVA+Sistemik BCG Grubu
(a= Grup B ile karşılaştırıldığında $p < 0.05$)

Grup A ile Grup B karşılaştırıldığında histopatolojik skorun istatistiksel olarak anlamlı oranda arttığı tespit edildi ($p=0.001$).

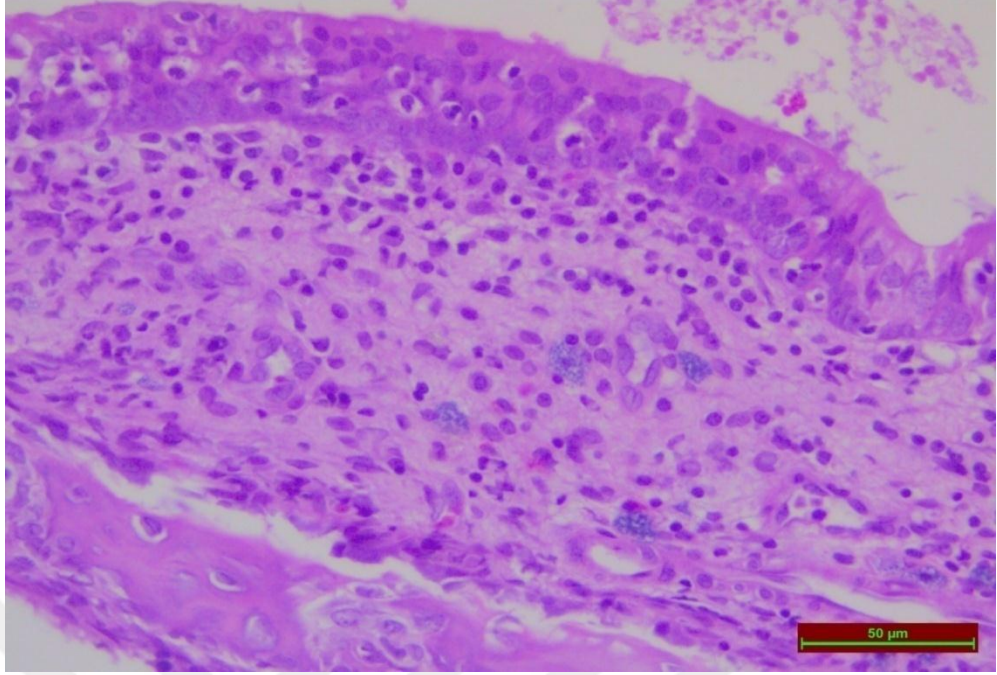
OVA+Topikal BCG verilen hayvanlardan oluşturulan Grup E; grup B ile karşılaştırıldığında histopatolojik skorun anlamlı oranda azaldığı tespit edildi ($p=0.011$) fakat grup A ile karşılaştırıldığında histopatolojik skorun anlamlı bir fark oluşturmadığı tespit edildi ($p=0.209$).

OVA+Sistemik BCG verilen hayvanlardan oluşturulan Grup F; grup B ile karşılaştırıldığında histopatolojik skorun anlamlı oranda azaldığı tespit edildi ($p=0.002$) fakat grup A ile karşılaştırıldığında histopatolojik skorun anlamlı bir fark oluşturmadığı tespit edildi ($p=0.165$).

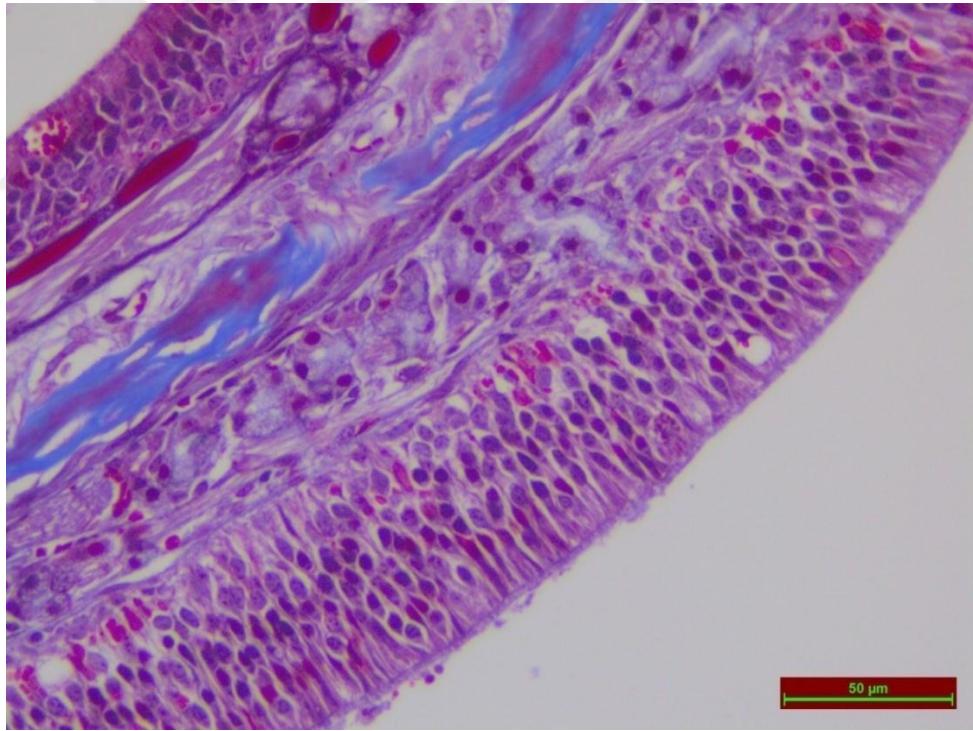
OVA+Topikal BCG verilen hayvanlardan oluşturulan Grup E; grup F ile karşılaştırıldığında histopatolojik değerlendirme skorunda anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0.805$).

Sadece Topikal BCG verilen C grubu; B grubu ile karşılaştırıldığında histopatolojik skorda anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.005$). A grubu ile karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0.007$). Bu grup OVA+ Topikal BCG verilen E grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark gözlenmedi ($p=0.999$).

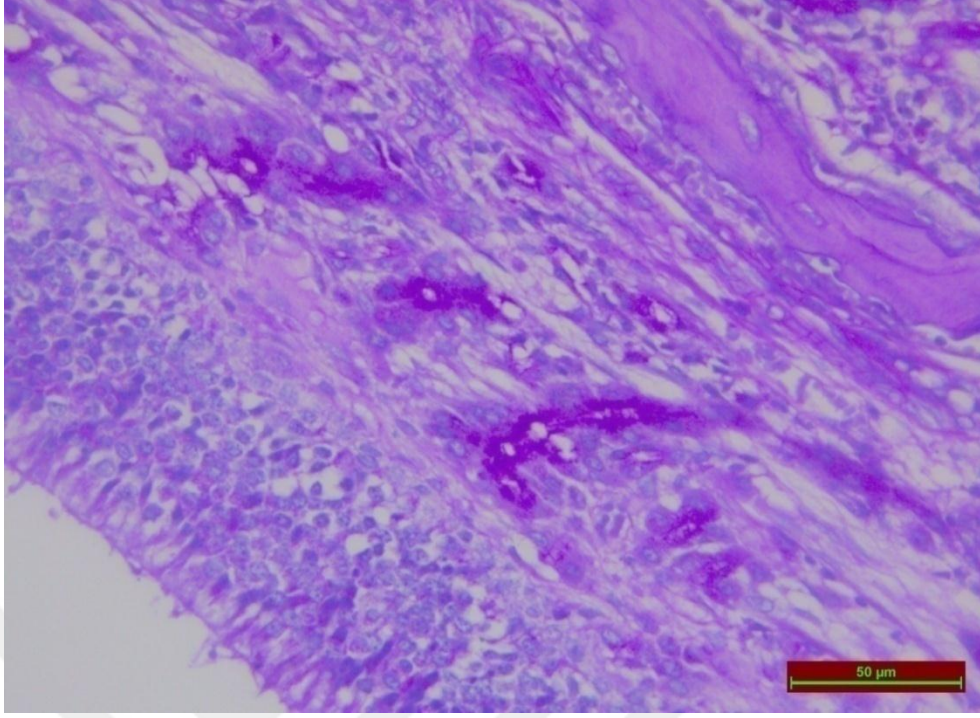
Sadece Sistemik BCG verilen D grubu; B grubu ile karşılaştırıldığında histopatolojik skorda anlamlı olarak azalma saptandı ($p=0.001$). A grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.128$). Bu grup OVA+Sistemik BCG verilen F grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.947$).



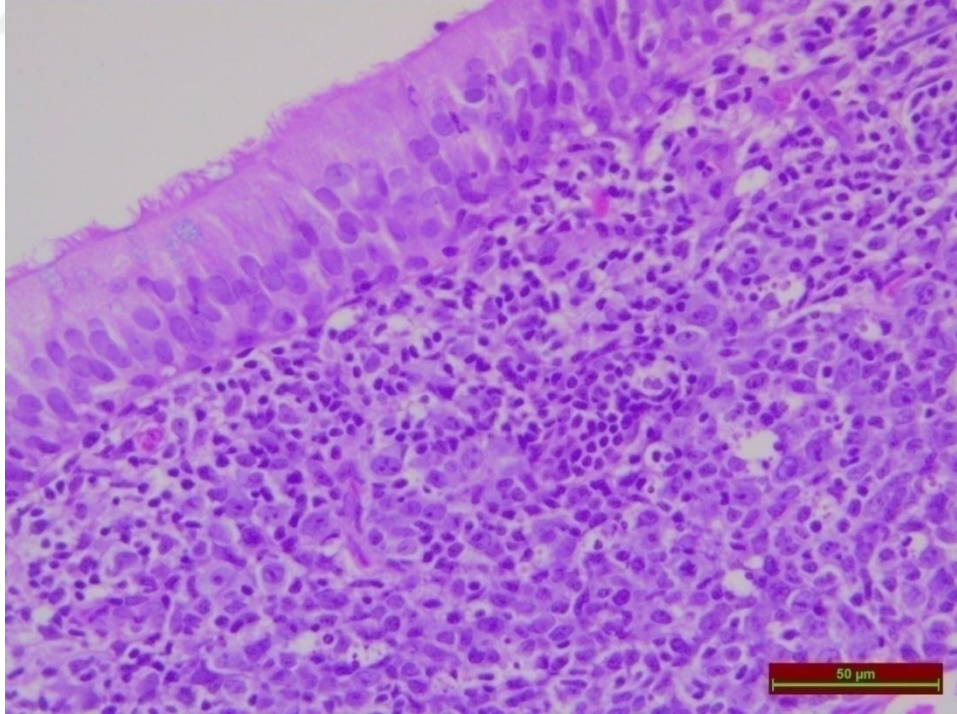
Şekil 8: A Grubu (Kontrol) genel görünüm HE



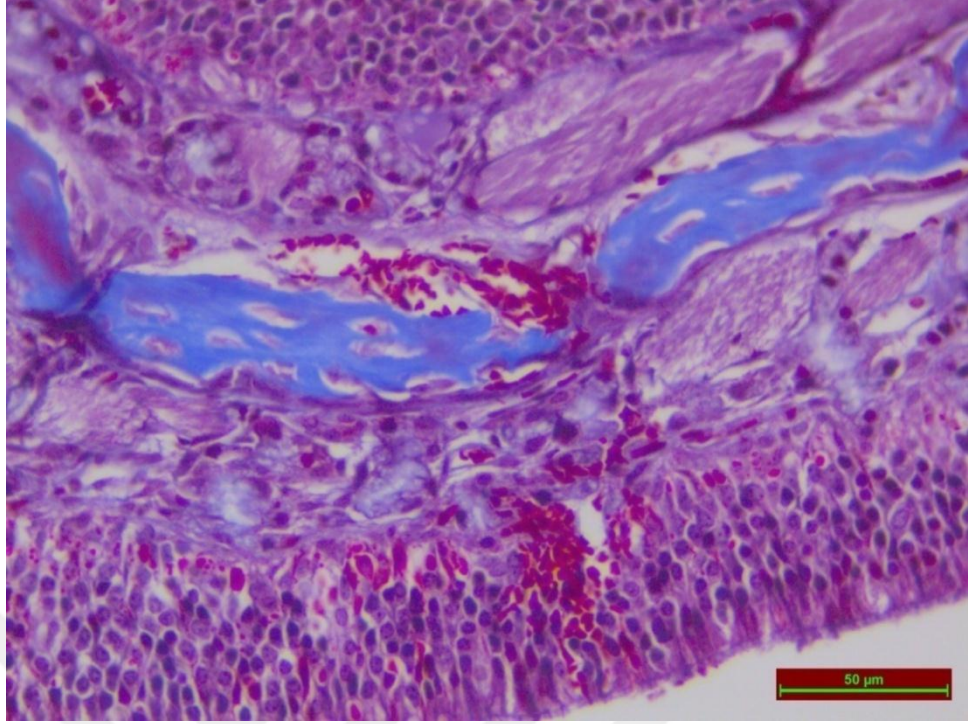
Şekil 9: A Grubu (Kontrol) genel görünüm MT



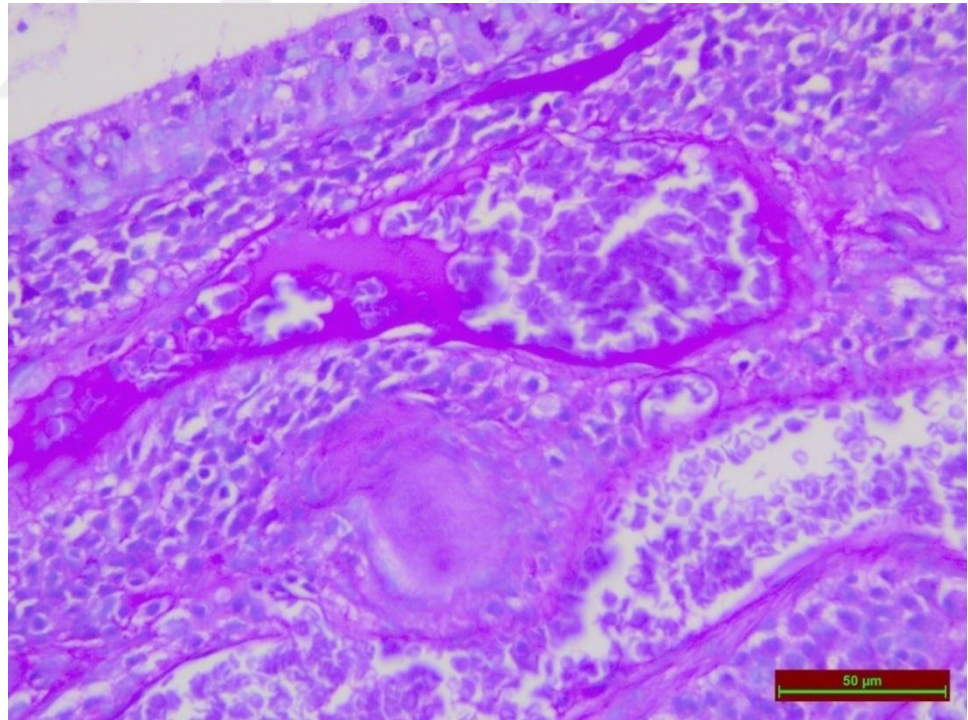
Şekil 10: A Grubu (Kontrol) genel görünüm AB/PAS



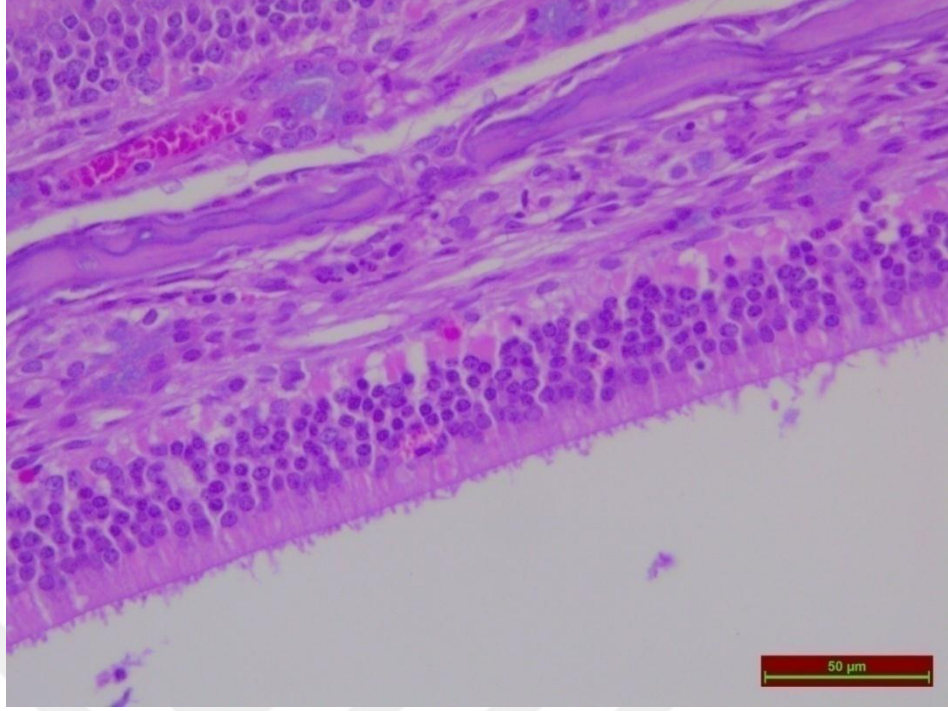
Şekil 11: B grubu (OVA) genel görünüm HE



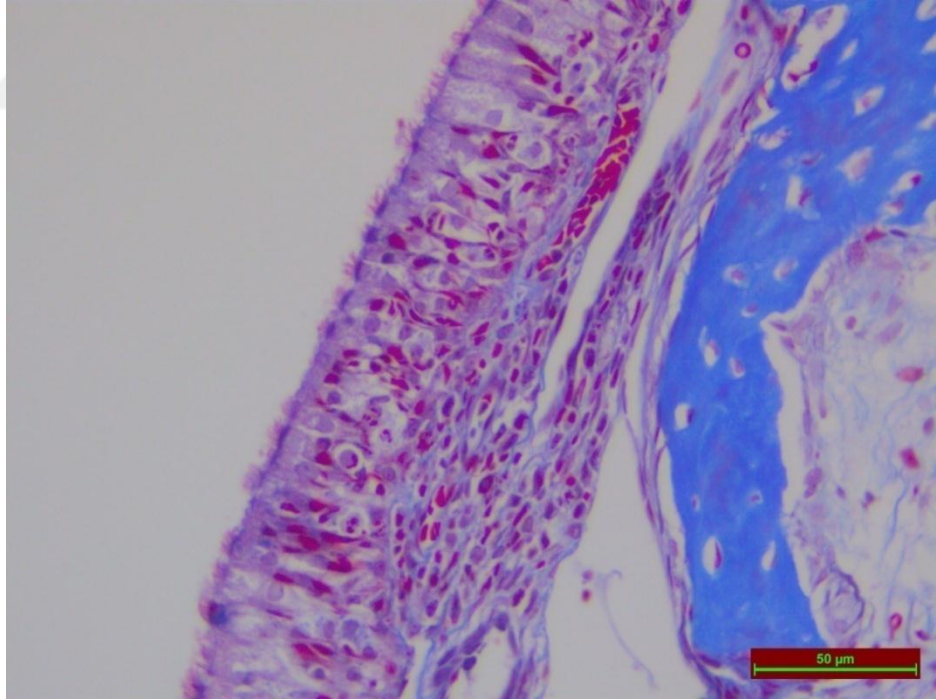
Şekil 12: B grubu (OVA) genel görünüm MT



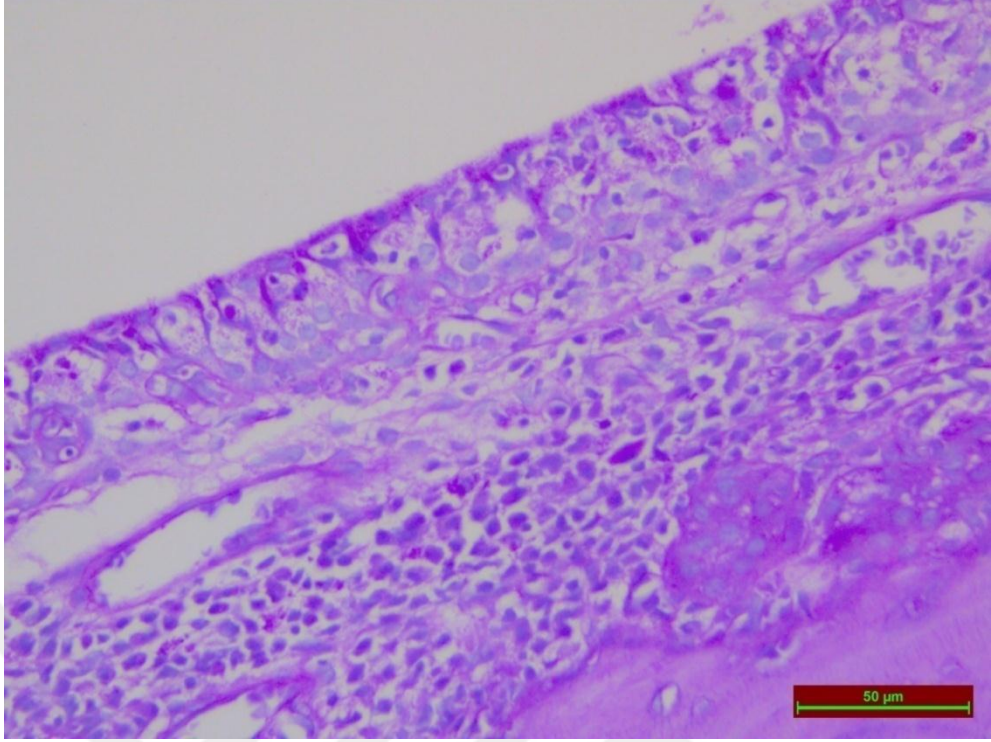
Şekil 13: B grubu (OVA) genel görünüm AB/PAS



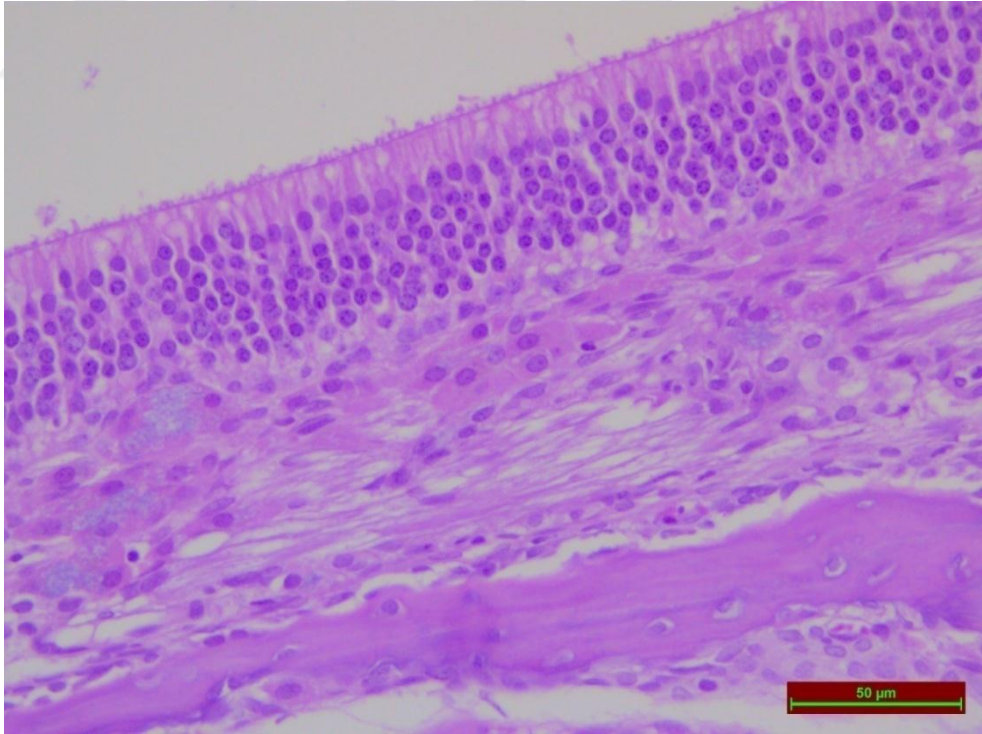
Şekil 14: C Grubu (Topikal BCG) genel görünüm HE



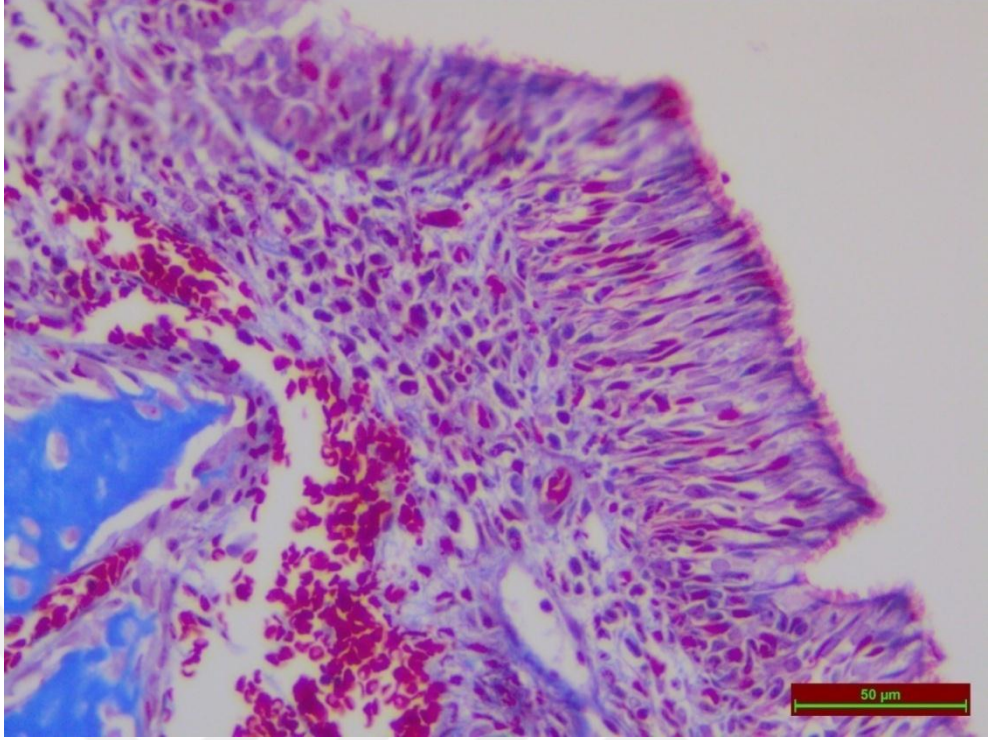
Şekil 15: C Grubu (Topikal BCG) genel görünüm MT



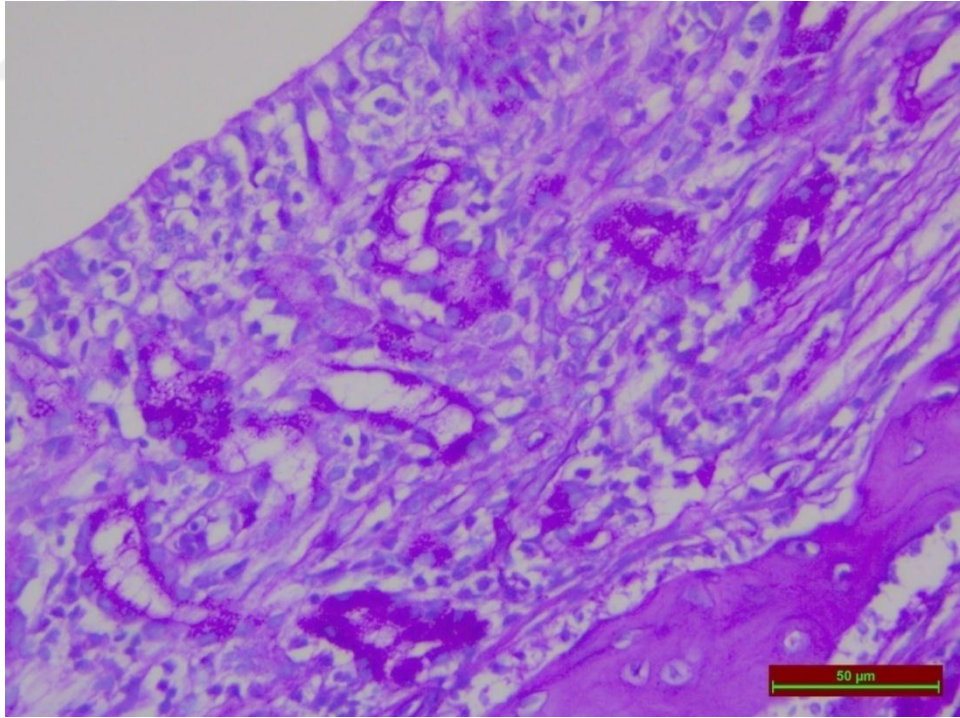
Şekil 16: C Grubu (Topikal BCG) genel görünüm AB/PAS



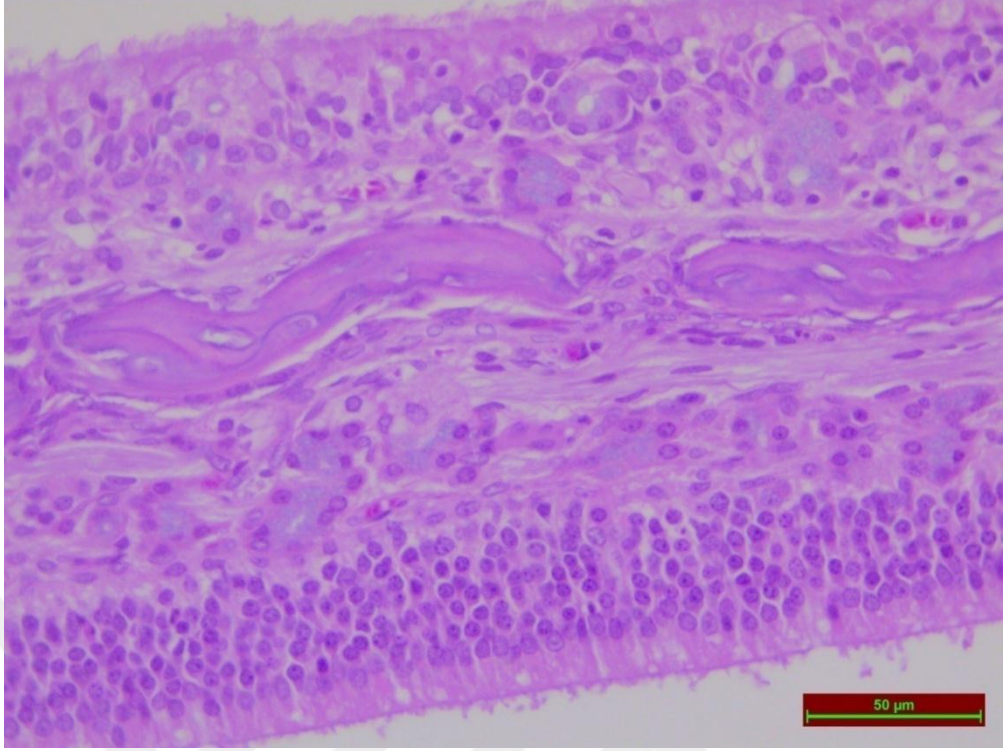
Şekil 17: D Grubu (Sistemik BCG) genel görünüm HE



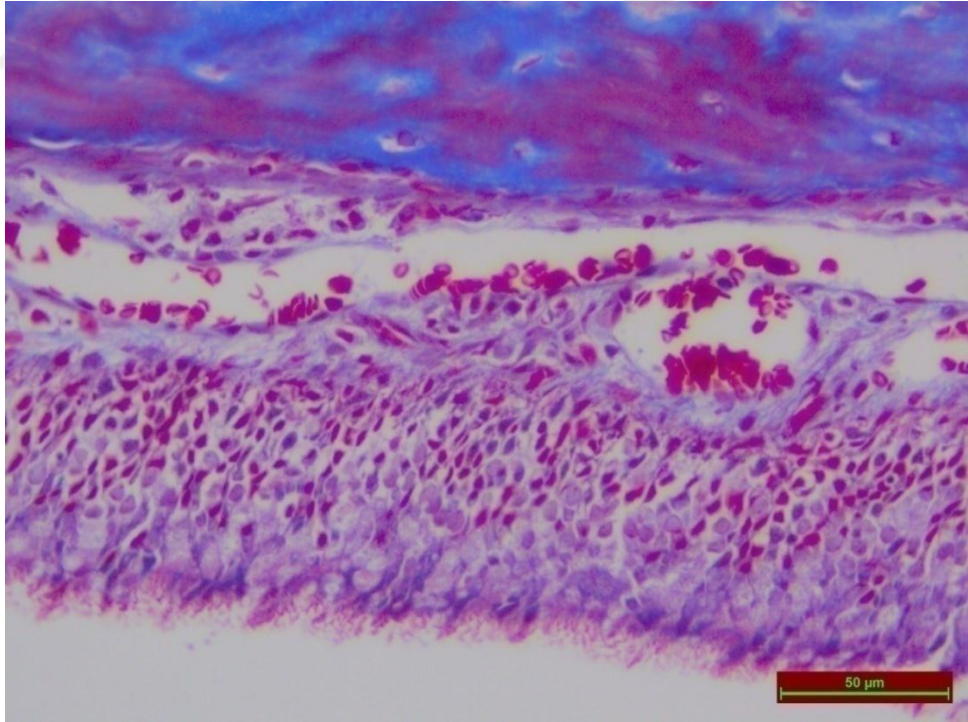
Şekil 18: D Grubu (Sistemik BCG) genel görünüm MT



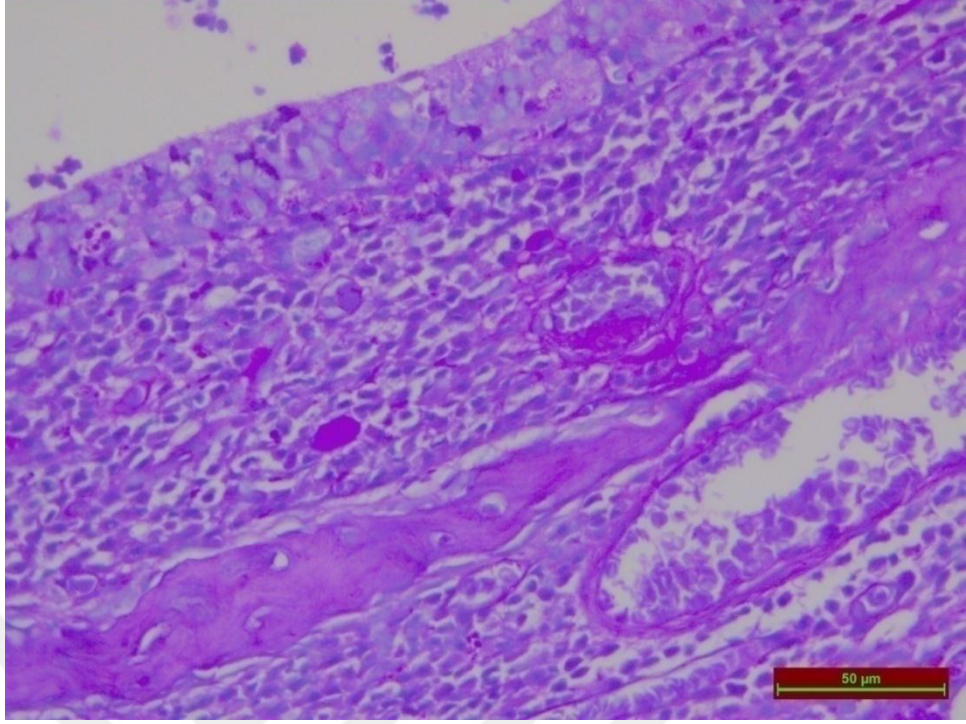
Şekil 19: D Grubu (Sistemik BCG) genel görünüm AB/PAS



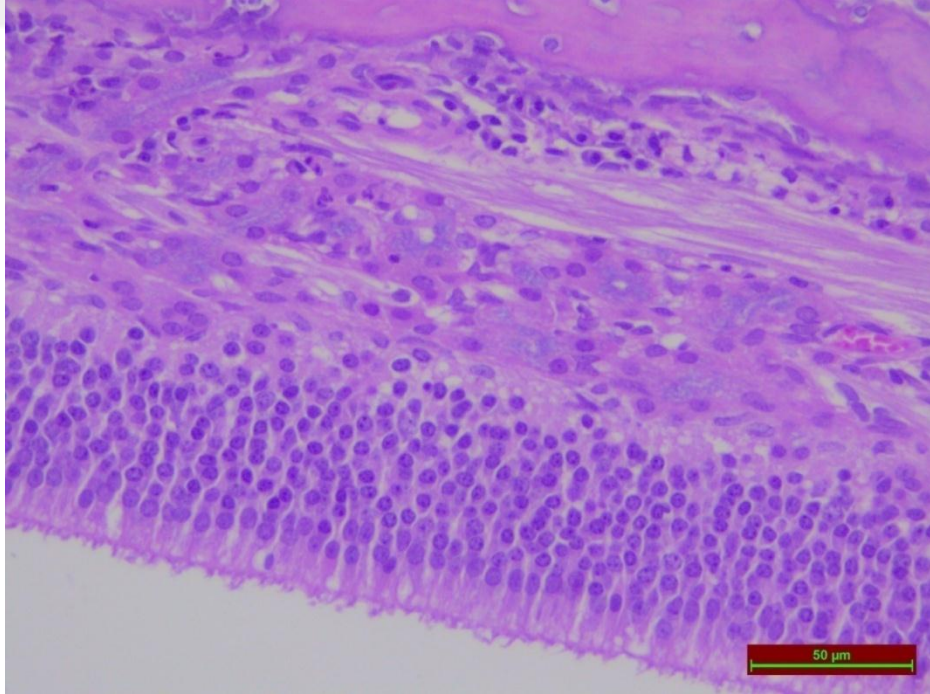
Şekil 20: E Grubu (OVA+Topikal BCG) genel görünüm HE



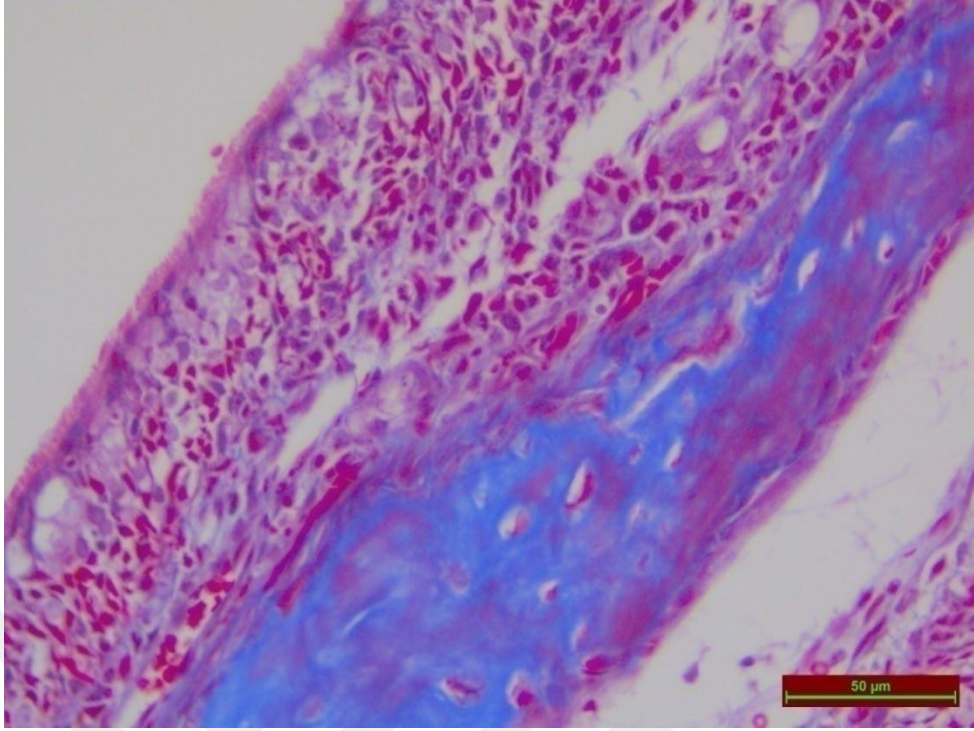
Şekil 21: E Grubu (OVA+Topikal BCG) genel görünüm MT



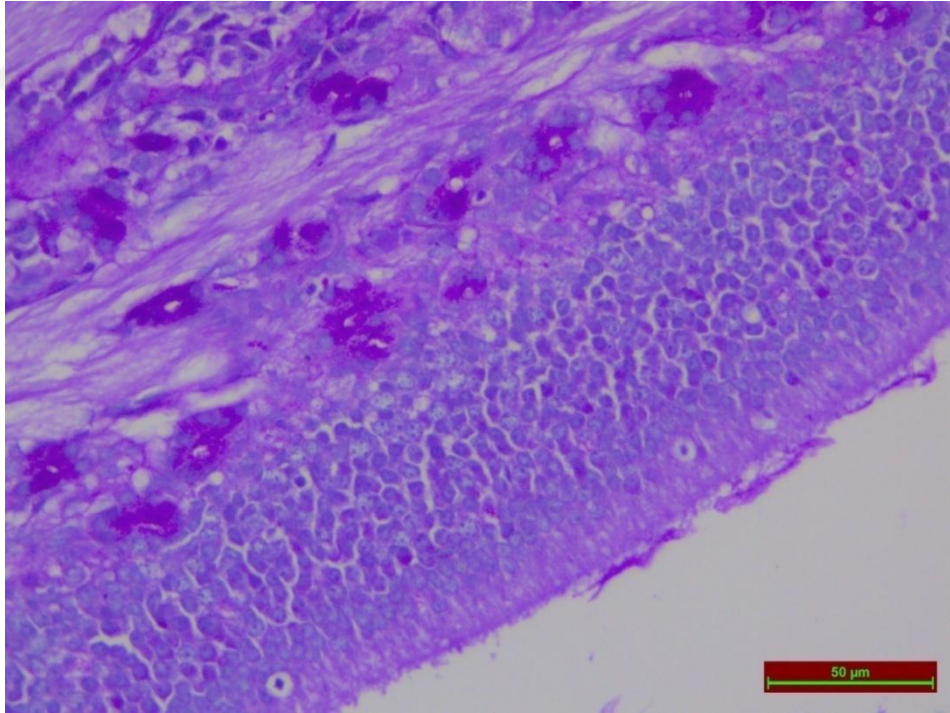
Şekil 22: E Grubu (OVA+Topikal BCG) genel görünüm AB/PAS



Şekil 23: F Grubu (OVA+Sistemik BCG) genel görünüm HE



Şekil 24: F Grubu (OVA+Sistemik BCG) genel görünüm MT



Şekil 25: F Grubu (OVA+Sistemik BCG) genel görünüm AB/PAS

4.TARTIŞMA

Alerjik rinit kaşıntı, rinore, hapşıırma, postnazal akıntı semptomlarının eşlik ettiği nazal mukozada inflamasyonla karakterize bir hastalıktır. Bu hastalığın toplumda insidansı gittikçe artmaktadır. Bu hastalıktaki genel popölasyonun %10-30'u etkilenmektedir (106).

Alerjik rinit tedavisinde en önemli adım sorumlu alerjenden korunmadır. Bu, tedavinin ilk basamağını oluşturmaktadır. Alerjenden korunmayla tedavide yetersiz kalınıyorsa medikal tedaviye geçilir. Topikal ve oral antihistaminikler, kortikosteroidler, dekonjestanlar, mast hücre stabilizatörleri, mukolitikler, antikolinergik ajanlar ve tuzlu su spreyleri alerjik rinitin tedavisinde kullanılan başlıca ajanlardır. Medikal tedavi ve çevre kontrolünün yetersiz kaldığı durumlarda immunoterapi uygulanabilir (4).

Alerjik rinite tedavi arayışları esnasında, bazı ilaçların etkilerini araştırmak için hayvanlarda alerjik rinit modeli oluşturularak çok sayıda hayvan deneyleri yapılmıştır. Alerjik rinit modelini meydana getirmek için çeşitli alerjiye yol açan maddeler kullanılmıştır. Bu maddeler, chicken egg albumin (yumurta beyazı albumini) denilen ovalbumin ve diğeri Japon sedir ağacı polenidir. Wen ve ark. (103) sıçanlarda immünizasyonu oluşturmak için ovalbumini önce intraperitoneal 0.3 mg dozda 30 mg alüminyum hidroksit ve 1 ml %0.9 serum fizyolojik ile birlikte 2 günde bir defa 14 gün boyunca vermişler; sonrasında alerjik rinit modelini meydana getirmek için yedi gün boyunca 10µl %10 ovalbumini intranazal olarak uygulamışlar. Tedavi grubuna ise ilaveten alerjik semptomları önlemek için 10U botox uygulamışlardır. Ovalbumin ile uyarılan grupta nazal mukozada eozinofil artışı, vasküler dilatasyon, konjesyon, ödem ve seröz glandlarda hiperplazi saptanmıştır. Botoks tedavisi uygulamakla oluşan bu histolojik değişikliklerin önemli ölçüde azaldığı görölmüştür. Bu çalışmada da Wen ve ark. (103)'larının uygulamış olduğu metot kullanılarak alerji oluşturuldu. Alerji grubunda histopatolojik değerlendirme skoru (HDS)'nin kontrol grubuna göre yükseldiğini göstererek alerji oluşturduğumuzu kanıtladık. Tedavi olarak da BCG iki ayrı formda verildi.

Kayasuga ve ark. (107) fareler üzerinde yaptığı çalışmada ovalbuminle immünizasyon oluşturmuşlar ve nazal septumun her iki tarafını infiltre eden eozinofil hücrelerini mikroskopik olarak değerlendirmişler. Nazal spesmen örnekleri fikse edilip hematoksilen-eozin ile boyanmış. Ovalbumin verilen grupta nazal mukozada eozinofil hücrelerinin arttığı gözlenmiştir. İmmünizasyon için ovalbumin önce intraperitoneal 100µg dozda 1mg aluminyum hidrosit jel ve pertussis toksin ile birlikte uygulanmış. Beş gün sonra 50 µg ovalbumin verilmiş, ilk immünizasyondan 18 gün sonra bir hafta süreyle 50 µg ovalbumin intranazal olarak uygulanmış, aynı hayvanlara H1 reseptör antagonistleri cetirizine ve epinastine 10mg/kg dozunda uygulanarak nazal eozinofiliyi önemli ölçüde düşürdüğü görülmüştür. Tromboksan A2 reseptör antagonisti olan ramatroban, sisteinil lökotrien-1 reseptör antagonisti zafirlukast 100mg/kg dozunda verilmiş, yine bunların da nazal eozinofiliyi düşürdüğü gözlenmiştir.

Shimuzu ve ark. (108)'nin fareler üzerinde yaptığı çalışmada immunizasyon meydana getirmek için ovalbumin 1, 2, 3 ve 10. günlerde intraperitoneal olarak 200µg dozda, 10 mg aluminyum hidroksit jel ve pertussis toksin ile birlikte uygulanmış. İlk immunizasyondan 18 gün sonra üç gün süreyle 0.1ml serum içerisinde 5 mg ovalbumin olan solüsyon intranazal olarak verilmiştir. Bu hayvanların bir grubuna Th2 sitokin inhibitörü olan suplatast tosilat uygulanmış ve bu hayvanlarda nazal eozinofilinin önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir.

Yasui ve ark. (109) guinea piglerde ovalbumin ile sensitizasyon oluşturmuşlar, bunun için ovalbumini bir hafta ara ile iki kez aerosolize olarak vermişler. TxA2 (TromboxaneA2)'nin guinea piglerde antijenin indüklediği nazal plazma eksudasyonunda histamin kadar etkili olduğu ve TxA2 inhibitörü olan S-1452'nin alerjik rinit tedavisinde faydalı olabileceğini göstermişlerdir.

Bacillus Calmette-Guerin (BCG) tüberküloz ve lepra hastalığı için bir aşı olarak kullanılmaktadır. BCG aşısının astım ve insan deneysel modellerinde atopinin çeşitli yönlerini modüle ettiği yönünde artan kanıtlar mevcuttur. Ürettikleri sitokinler temelinde iki farklı T yardımcı (Th) hücresi, Th1 ve Th2 alt kümeleri vardır. Th2 tipi lenfositler, IL-4, IL-5 ve IL-13 interlökinlerini salgırlar ve B hücreleri tarafından E sınıfı immünoglobulin (IgE) üretiminin artmasına ve eozinofillerin üretilmesine yol açar, bu da astım ve diğer alerjik rahatsızlıklarla sonuçlanır. BCG gibi enfeksiyonlar

ve immünizasyon özellikle yaşamın erken döneminde verilirse, Th2 aktivitesinin güçlü bir bastırıcısı olarak görülen IFN- γ üreten karakteristik Th1 tepkilerini indükler (5). Buna ek olarak, ajanın, Th1 bağışıklık reaksiyonunu indükleyerek ve sitokin regülasyonunu değiştirerek, alerjik astım hastalarında hava yolu aşırı duyarlılığını hafiflettiği bildirilmiştir (6).

Gelişmiş ülkelerde, alerjik hastalıkların ve astımın artan prevalansı, yeni doğan bebeğin bağışıklık sisteminin Th2'ye doğru eğilim gösterdiğini ve dengeli bir bağışıklık oluşturmak için zamanında ve uygun çevresel uyaranlara ihtiyaç duyulduğunu ifade eden hijyen hipotezi öne sürülmüştür. Hijyen hipotezinde, mikroorganizmalara daha az maruz kalmanın, bağışıklık sisteminin aktivitesini daha arttırdığını ve oluşan bu durumun alerjik hastalıkların gelişmesini desteklediği öne sürülmektedir (49). Bu hipotezi destekleyen epidemiyolojik ve deneysel kanıtlar, Th1 ile indüklenen mikrobik enfeksiyonlar ve alerjik hastalıklar arasında ters bir ilişki olduğunu göstermiştir (110). Mikrobiyal hastalıkların bağışıklık sistemimizi modüle ettiği hipotezi, epidemiyolojik verilerle güçlendirilmiştir (111). Bazı hayvan çalışmaları Mycobacterium tuberculosis'e veya çevresel mikobakterilere maruz kalmanın alerjik yanıtların gelişimine karşı korunabildiğini göstermiştir (112).

Kim ve ark. (104) farelere Dermatophagoides pteronyssinus uygulayarak farelerde immunizasyon meydana getirmişler. Her grupta 8 fare olacak şekilde kontrol grubu, alerji grubu ve tedavi grubu olmak üzere 3 grup oluşturmuşlar. Tedavi grubuna ilk dozu farelerde immunizasyon oluşturulmadan başlanarak haftada 1 toplamda 7 defa olacak şekilde 1×10^5 CFU/mL BCG enjekte edilmiş. Son alerjen inokülasyonundan 24 saat sonra fareleri dekapite etmişler. Nazal spesmenler fikse edilip hematoksilin-eozin ile boyanmış. Alerji grubunda kontrol grubuna göre eozinofil infiltrasyonun önemli ölçüde arttığını göstermişler. BCG verilen tedavi grubunda ise eozinofil hücrelerinin alerji grubuna göre önemli ölçüde azaldığını tespit etmişler. Serumda ve bronkoalveolar sıvıda toplam IgE seviyesine baktıklarında tedavi grubunda anlamlı olarak azaldığını tespit etmişler. Ayrıca BCG tedavisi alan grupta bronkoalveolar lavaj sıvısında eozinofil hücrelerinin ve Th2 sitokini olan IL-13 seviyesinin azaldığı, Th1 sitokini olan IFN- γ düzeyinin arttığı görülmüştür. BCG'nin alerjik rinitte etkili olduğunu kuvvetli bir şekilde göstermişlerdir. Bizim çalışmada 2 adet sham grubunun yanı sıra kontrol ve alerji

grubuna ek olarak intranazal ve intraperitoneal BCG'nin verildiği 2 ayrı tedavi grubu mevcuttu ve grup sayısı 6 'ydı. Her grubun denek hayvanlarının goblet hücre artışı, bağ dokusu artışı, vasküler konjesyon, vasküler proliferasyon, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, eozinofil infiltrasyonu skorları toplanarak her grup için HDS oluşturuldu. Alerji grubunda HDS, kontrol grubuna göre önemli derecede artış gösterdi. Hem intranazal BCG, hem sistemik BCG tedavi grubu alerji grubuyla karşılaştırıldığında HDS önemli ölçüde düşüş gösterdi. BCG'nin doku düzeyinde alerjik rinitte etkili olduğunu gösterdik.

Gouveia AC ve ark. (113) yaptıkları 63 günlük süren çalışmada ovalbumin ile sensitize edilmiş farelere tedavi olarak 35 ve 42. günlerde intranazal 50µL 2×10^6 CFU/mL BCG vermiş. 63.günde son OVA inhalasyonundan 24 saat sonra fareler dekapite edilmiş. Farelerin kan, bronkoalveolar lavaj ve akciğer dokuları toplanmış. BCG verilen OVA ile sensitize edilmiş farelerin bronkoalveolar lavajlarında eozinofil seviyelerinin anlamlı şekilde düştüğü gösterilmiş. BCG ile bağışıklştırılmış ve ovalbümin ile intranazal olarak duyarlı hale getirilmiş farelerin serumunda toplam ve alerjene spesifik serum IgE seviyeleri anlamlı şekilde düşmüştür. Tedavi olarak intranazal BCG verilen alerji oluşturulmuş farelerin akciğer doku örneklerinde Th2 sitokin seviyelerinin azaldığı, IFN- γ , TNF- β ve IL-10 düzeylerinin arttığı görülmüştür. Çalışmamızda doku yerine serumda Th1 ve Th2 sitokin düzeylerine bakıldı. Alerji grubunda Th2 sitokinleri olan IL-4, IL-5 kontrol grubuna göre anlamlı derecede artarken Th1 sitokini IFN- γ anlamlı derecede azalış gösterdi. Tedavi grupları olan sistemik ve intranazal BCG grupları, alerji grubuyla Th1 ve Th2 sitokinleri bakımından karşılaştırıldığında anlamlı fark yoktu. Diğer çalışmalar ile meydana gelen bu farkın temel nedeni olarak diğer çalışmalarda doku düzeyinde değişimler meydana geldiği gösterildiği, bu değişimin serum düzeylerine yansımadağı düşünülebilir.

Bazı çalışmalar, farklı BCG konsantrasyonlarının etkisini, fare modellerinde uygulama zamanlamasını ve uygulanma yolunu değerlendirmiştir. Erb ve ark. (114) BCG'nin antialerjik etkisini araştırmak için buna örnek olarak daha kapsamlı bir çalışma yapmışlar. Çalışmada OVA ile sensitize edilmeden fare gruplarına sırasıyla 1, 4, 8 ve 12 hafta önce BCG verilmiş. OVA ile duyarlaştırılmadan önce en yakın BCG verilen farelerin bronkoalveolar sıvısında IgE ve IL-4 seviyelerinin daha düşük

olduğu görülmüş. Aynı çalışmada alerji oluşturulup BCG verilen fare gruplarına sırasıyla 2×10^2 , 2×10^3 , 2×10^4 , 2×10^5 ve 2×10^6 CFU/mL dozlarında BCG verilmiş. Hava yolu eozinofilik inflamasyonun uygulanan BCG konsantrasyonu ile orantılı olarak azaldığı tespit edilmiş. Çalışmada OVA ile sensitize edilip BCG verilen fareler intranazal, intraperitoneal ve subkutan olarak da gruplandırılmış. Lokal intranazal uygulamanın diğer uygulama yöntemlerine göre akciğer dokusunda eozinofilik inflamasyonu azaltmada daha etkili olduğu görülmüştür. Biz de çalışmamızda nazal dokuda hem BCG'nin etkisini hem de uygulama yöntemiyle etkisinin farklılığını değerlendirdik. OVA ile sensitize edilip hem intranazal BCG verilen grupta hem de sistemik BCG verilen grupta sadece OVA verilen gruba göre HDS anlamlı şekilde azaldı. Ancak sistemik BCG verilen grup ile intranazal BCG verilen gruplar arasında HDS'de anlamlı değişiklik gözlenmedi. BCG'nin uygulama yönteminin farklı olmasında bir değişiklik saptanmadı. Sadece OVA verdiğimiz grupta kontrol grubuna göre anlamlı şekilde Th2 sitokinleri olan IL-4, IL-5 artıp Th1 sitokini olan IFN- γ azalma gösterdi. Alerji oluşturup intranazal ve intraperitoneal BCG verdiğimiz gruplarda serumda Th2'den Th1'ye bir değişim gözlemleyemedik. Bu değişimin elde edilmesi başka çalışmada daha yüksek BCG konsantrasyonlarının verilmesiyle değerlendirilebilir. Ancak BCG'nin doku düzeyinde antialerjik etkiye sahip olduğu gösterildi.

Yeni doğmuş farelerin Mycobacterium bovis-BCG veya Mycobacterium vaccae ile ovalbümin sensitizasyonu öncesi tedavisinin, T-regülatör hücrelerine yol açarak allerjen kaynaklı hava yolu eozinofilisini azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (115).

Strannegard ve ark. BCG ile aşılanan bireylerde atopik hastalıkların görülme oranının daha az olduğunu göstermiştir (116). Koh ve ark.(117) Kore'deki tüm yeni doğmuş bebeklerin BCG ile aşılanmaları nedeniyle, atopik genetik özellikleri olan çocukların alerjik rinit veya alerjik astım geliştirmekten korunabileceklerini ileri sürmüşler.

Ovalbumin verilip alerji oluşturulduktan sonra BCG'nin etkisini araştıran çalışmalarda Th1 ve Th2 sitokinlerine hep dokuda bakıldığını gördük. Literatürde BCG'nin serumda Th1/Th2 dengesine etkisini gösteren bir çalışma gözümüze çarpmadı. Bu çalışmada BCG tedavisi sonrası serumda Th1 sitokini olan IFN- γ ,

alerjide başrolde oynayan Th2 sitokinleri olan IL-4 ve IL-5 seviyelerine bakıldı. Kim ve ark.(118) ovalbumin vererek sıçanlarda alerji oluşturmuşlar. Bu çalışmada olduğu gibi alerji grubunda serumda IL-4 ve IL-5 seviyelerinin yükseldiğini göstermişlerdir. Tedavi grubuna wogonin vererek serumda bu interlökinlerin seviyesinin düştüğünü göstererek wogoninin alerjik rinitte alternatif bir ilaç olabileceğini belirtmişlerdir. Biz çalışmamızda serumda alerji grubunda kontrol grubuna göre IL-4, IL-5 seviyelerinin arttığını, IFN- γ seviyelerinin azaldığını gösterdik. Ancak alerji grubuyla hem lokal BCG verilen hem de sistemik BCG verilen tedavi gruplarını karşılaştırdığımızda bu interlökinlerin seviyeleri arasında anlamlı bir fark gözlenmedi. BCG'nin antialerjik etkisi dokuda görülmesine rağmen serumda görülmedi. Bu çalışmada serum interlökin seviyelerine ek olarak önceki çalışmalardaki gibi dokuda da interlökin seviyelerine bakılabilir.

BCG'nin antialerjik mekanizması literatürde tanımlanmıştır (119). BCG'nin CpG oligodeoksinükleotitleri, antijen sunan hücreleri uyarak IL-12 ve IFN- γ gibi sitokinlerin salgılanmasına neden olur; bunlar naturel killer hücreleri aktive eder ve güçlü bir Th1 bağışıklık reaksiyonunu indükler, böylece alerjik enflamasyon bastırılır. CpG oligodeoksinükleotitleri ayrıca doğrudan B hücreleri üzerine etki ederek IgE üretimini baskılayabilir, bunun sonucunda Th2 reaksiyonu baskılanabilir.

Literatüre baktığımızda BCG'nin alerjik rinit üzerine yapılan çalışmalarında sham grubu mevcut değildi. Biz aynı zamanda BCG'nin lokal ve sistemik olarak nazal doku üzerinde tek başına etkisini de gösterdik. Bu iki sham grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında HDS'de anlamlı farklılık yoktu. Her iki grubun kontrol grubuyla serum IL-4, IL-5 ve IFN- γ değerleri karşılaştırıldığında da anlamlı bir farklılık görülmedi.

BCG tüberküloz ve lepra hastalığı tedavisinde kullanılan bir canlı aşıdır. Sulandırıldıktan sonra 6 saat içerisinde kullanılması gerekmektedir. Bu süre içerisinde kullanılmadığı takdirde etkisini yitirmektedir. Bu durum BCG'nin alerjik rinit tedavisinde kullanılmasına bir dezavantaj gibi görünmektedir. Ancak gelecekteki çalışmalardan sonra alerjik rinit tedavisine uygun dozlarda tek kullanımlık toz flakonlar bu duruma çare olabilir.

Çalışmamızı, BCG'nin alerjik rinit üzerine yapılan önceki çalışmalardan farklı kılan en önemli özellikleri sham gruplarınının mevcut olması, doku yerine

serumda Th1/Th2 dengesine bakılması, sistemik ve lokal olmak üzere iki farklı tedavi yöntemlerinin karşılaştırılmasıdır.

Sonuç olarak bu çalışma, BCG'nin doku düzeyinde alerjik inflamasyonu azalttığı ve alerjik rinitte alternatif bir tedavi seçeneği olabileceğini göstermektedir. Alerjik rinitin toplumun yaklaşık %25-35'ini etkileyen bir hastalık olduğu düşünüldüğünde bu konu ile ilgili daha fazla çalışmalara ihtiyaç olduğu aşikardır.



5. KAYNAKLAR

1. Durham SR. Mechanisms and treatment of allergic rhinitis. In: Scott-Brown's otolaryngology, Ed.Kerr AG vol. 4, 6 th ed, London: Butterworth Co, s:1-15 .
2. Kalyoncu AF, Demir AU, Ozcakar B, Bozkurt B, Artvinli M. Asthma and allergy in Turkish university students: Two cross-sectional surveys 5 years apart. *Allergol Immunopathol* 2001; 29: 264-271.
3. Peters-Golden M, Gleason MM, Togias A. Cysteinyl leukotrienes: multi-functional mediators in allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2006; 36: 689-703.
4. Nagai H, Teramachi H, Tuchiya T. Recent advances in the development of anti-allergic drugs. *Allergol Int* 2006; 55: 35-42.
5. Kidd P. Th1/Th2 balance: the hypothesis, its limitations, and implications for health and disease. *Altern Med Rev* 2003; 8: 223-246.
6. Yang X, Fan Y, Wang S, Han X, Yang J, Bilenki L, et al. Mycobacterial infection inhibits established allergic inflammatory responses via alteration of cytokine production and vascular cell adhesion molecule-1 expression. *Immunology* 2002; 105: 336-343.
7. Drake-Lee A. The physiology of the nose and paranasal sinuses. In: Scott-Brown's Otolaryngology, 6th edition. ed. Gleeson M. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1997; 1-21.
8. Mertz JS, McCaffrey TV, Kern EB. Role of the nasal airway in regulation of airway resistance during hypercapnia and exercise. Second-Place Resident Award at 1982 Research Forum. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1984; 92: 302-307.
9. Mahakit P, Pumhirun P. A preliminary study of nasal mucociliary clearance in smokers, sinusitis and allergic rhinitis patients. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1995; 13: 119-121.
10. Scadding G. Non-allergic rhinitis: diagnosis and management. *Current opinion in allergy and clinical immunology* 2001: 15-20.
11. Skoner D. Allergic rhinitis definition, epidemiology, pathophysiology, detection and diagnosis. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108: 2-8.

12. Settipane RA, Lieberman P. Update on nonallergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001; 86: 494-507.
13. Koç C. Nonalerjik Rinitler. *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi.* Ankara: Güneş kitabevi Ltd, 2004; 495-515.
14. Ayars G. Nonallergic rhinitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2000; 20: 283-302.
15. Settipane RA. Demographics and epidemiology of allergic and nonallergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2001; 22: 185-189.
16. Uzun H. Rinit. Çelik O.Ed. *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun cerrahisi*, 1.Baskı, İstanbul: Turgut yayıncılık, 2002; 377-410.
17. Sanico AM, Philip G, Proud D, Naclerio RM, Togias A. Comparison of nasal mucosal responsiveness to neuronal stimulation in non-allergic and allergic rhinitis: effects of capsaicin nasal challenge. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 92-100.
18. Kimmelman CP, Ali GH. Vasomotor rhinitis. *Otolaryngol Clin North Am* 1986; 19: 65-71.
19. Çelik O. *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi.* Asya Tıp Kitabevi. 1.cilt 2.baskı 2007; 413-445.
20. Banov CH, Lieberman P. Vasomotor Rhinitis Study G. Efficacy of azelastine nasal spray in the treatment of vasomotor (perennial nonallergic) rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86: 28-35.
21. King HC, Mabry RL. A Practical guide to the management of nasal and sinus disorders, 1st ed. New York: Thieme 1993: 71-93.
22. Graf P, Enerdal J, Hallen H. Ten days' use of oxymetazoline nasal spray with or without benzalkonium chloride in patients with vasomotor rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 125: 1128-1132.
23. Baraniuk NJ, Druce MH. Neuroregulation of mucosal vasculature.In: Lenfant C, ed. *Lung Biology in Health and Disease*, Vol.117, Holgate ST and Busse WW(eds.) *Inflammatory Mechanisms in Astma*, Marcel Dekker, Inc, New York 1998: 619-637.

24. Bachert C. Persistent rhinitis—allergic or nonallergic? *Allergy* 2004; 59 : 11-15.
25. Hamano N, Terada N, Maesako K, Ikeda T, Fukuda S, Wakita J, et al. Expression of histamine receptors in nasal epithelial cells and endothelial cells-the effects of sex hormones. *Int Arch Allergy Immunol* 1998; 115: 220-227.
26. Kaliner MA. Rinit Güncel Değerlendirme 1.baskı 2007; 37-54.
27. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N, Aria Workshop G, World Health O. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 147-334.
28. Van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *Allergy* 2000; 55: 116-134.
29. Lalwani AK. Nonalerjik ve Alerjik Rinit. *Current Otorinolaringoloji-Baş Boyun Cerrahisi Tanı ve Tedavi. Güneş Kitabevi* 2005; 275-284.
30. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, Schwartz SR, Baroody FM, Bonner JR, et al. Clinical practice guideline: Allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015; 152: 1-43.
31. Brozek JL, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Rasi G, van Wijk RG, et al. Methodology for development of the Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma guideline 2008 update. *Allergy*. 2008; 63: 38-46.
32. Wheatley LM, Togias A. Clinical practice. Allergic rhinitis. *N Engl J Med*. 2015;372(5):456-63.
33. Lierl MB. Allergy of the upper respiratory tract. Lawlor GJ FT, Adelman DC, editor. Boston 1995. 94-111.
34. Luczynska CM. Identification and quantification of mite allergens. *Allergy* 1998; 53: 54-57.
35. Ciprandi G, Cirillo I, Vizzaccaro A, Tosca M, Passalacqua G, Pallesstrini E, et al. Seasonal and perennial allergic rhinitis: is this classification adherent to real life? *Allergy* 2005; 60: 882-887.
36. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63: 8-160.

37. Scadding GK, Lund V. Rinolojik İncelemeler. Ferhan Öz (çev ed). Taylor&Francis, London 2004; 1-68.
38. Edfors-Lubs ML. Allergy in 7000 twin pairs. *Acta Allergol* 1971; 26: 249-285.
39. Toda M, Ono SJ. Genomics and proteomics of allergic disease. *Immunology* 2002; 106: 1-10.
40. Shin HD, Park BL, Kim LH, Jung JH, Wang HJ, Kim YJ, et al. Association of tumor necrosis factor polymorphisms with asthma and serum total IgE. *Hum Mol Genet* 2004; 13: 397-403.
41. Dai W, Ge W, Zhang J, Zhang Y. [The high risk factors of allergen sensitization among 518 children with allergic rhinitis symptoms]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2014; 49: 277-282.
42. Xu Y, Zhang JX. ADAM33 polymorphisms and susceptibility to allergic rhinitis: a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2015; 272: 597-605.
43. Umetsu DT, Akbari O, Dekruyff RH. Regulatory T cells control the development of allergic disease and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 480-487.
44. Clement PA. Committee report on standardization of rhinomanometry. *Rhinology* 1984; 22: 151-155.
45. Yamanaka K, Mizutani H. The role of cytokines/chemokines in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Curr Probl Dermatol* 2011; 41: 80-92.
46. Eriksson J, Ekerljung L, Pullerits T, Holmberg K, Ronmark E, Lotvall J, et al. Prevalence of chronic nasal symptoms in West Sweden: risk factors and relation to self-reported allergic rhinitis and lower respiratory symptoms. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 154: 155-163.
47. D'Amato G. Outdoor air pollution, climate and allergic respiratory diseases: evidence of a link. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 1391-1393.
48. Hwang BF, Jaakkola JJ, Lee YL, Lin YC, Guo YL. Relation between air pollution and allergic rhinitis in Taiwanese school children. *Respir Res* 2006; 7: 23.
49. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989; 299: 1259-1260.

50. Varney VA, Jacobson MR, Sudderick RM, Robinson DS, Irani AM, Schwartz LB, et al. Immunohistology of the nasal mucosa following allergen-induced rhinitis. Identification of activated T lymphocytes, eosinophils, and neutrophils. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 170-176.
51. King TP, Hoffman D, Lowenstein H, Marsh DG, Platts-Mills TA, Thomas W. Allergen nomenclature. WHO/IUIS Allergen Nomenclature Subcommittee. *Int Arch Allergy Immunol* 1994; 105: 224-233.
52. Topuz B. Alerjenler. Editörler: Doğru H, Topuz B. Kulak Burun Boğaz'da Alerjik Hastalıklar. Isparta: Hamle Yayınevi, 2001: 20-25.
53. Paşaoğlu G, Çelik G. Alerjenler. *Türkiye Klinikleri* 2002; 4: 24-35.
54. Gelardi M, Maselli Del Giudice A, Candreva T, Fiorella ML, Allen M, Klersy C, et al. Nasal resistance and allergic inflammation depend on allergen type. *Int Arch Allergy Immunol* 2006; 141: 384-389.
55. Naclerio RM. Pathophysiology of perennial allergic rhinitis. *Allergy* 1997; 52: 7-13.
56. Widdicombe J. Microvascular anatomy of the nose. *Allergy* 1997; 52: 7-11.
57. Greiner AN, Hellings PW, Rotiroti G, Scadding GK. Allergic rhinitis. *Lancet* 2011; 378: 2112-2122.
58. Galli SJ, Wedemeyer J, Tsai M. Analyzing the roles of mast cells and basophils in host defense and other biological responses. *Int J Hematol* 2002; 75: 363-369.
59. Marone G, Casolaro V, Patella V, Florio G, Triggiani M. Molecular and cellular biology of mast cells and basophils. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 114: 207-217.
60. Bascom R, Wachs M, Naclerio RM, Pipkorn U, Galli SJ, Lichtenstein LM. Basophil influx occurs after nasal antigen challenge: effects of topical corticosteroid pretreatment. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 580-589.
61. Peden DB, Tucker K, Murphy P, Newlin-Clapp L, Boehlecke B, Hazucha M, et al. Eosinophil influx to the nasal airway after local, low-level LPS challenge in humans. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 388-394.

62. Terada N, Maesako K, Hamano N, Ikeda T, Sai M, Yamashita T, et al. RANTES production in nasal epithelial cells and endothelial cells. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 230-237.
63. Montefort S, Feather IH, Wilson SJ, Haskard DO, Lee TH, Holgate ST, et al. The expression of leukocyte-endothelial adhesion molecules is increased in perennial allergic rhinitis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1992; 7: 393-398.
64. Arda M, Minbay A, Aydın N, Akay Ö, İzgür M, Diker K. *İmmunoloji*. Medisan Yayınevi, Ankara 1994: 271-285.
65. Abbas AK, Murphy KM, Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature* 1996; 383: 787-793.
66. Romagnani S. The role of lymphocytes in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 399-408.
67. Takahashi T, Kuniyasu Y, Toda M, Sakaguchi N, Itoh M, Iwata M, et al. Immunologic self-tolerance maintained by CD25+CD4+ naturally anergic and suppressive T cells: induction of autoimmune disease by breaking their anergic/suppressive state. *Int Immunol* 1998; 10: 1969-1980.
68. Hawrylowicz CM, O'Garra A. Potential role of interleukin-10-secreting regulatory T cells in allergy and asthma. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 271-283.
69. Durham SR, Ying S, Varney VA, Jacobson MR, Sudderick RM, Mackay IS, et al. Cytokine messenger RNA expression for IL-3, IL-4, IL-5, and granulocyte/macrophage-colony-stimulating factor in the nasal mucosa after local allergen provocation: relationship to tissue eosinophilia. *J Immunol* 1992; 148: 2390-2394.
70. Li MO, Wan YY, Sanjabi S, Robertson AK, Flavell RA. Transforming growth factor-beta regulation of immune responses. *Annu Rev Immunol* 2006; 24: 99-146.
71. Arinobu Y, Atamas SP, Otsuka T, Niino H, Yamaoka K, Mitsuyasu H, et al. Antagonistic effects of an alternative splice variant of human IL-4, IL-4delta2, on IL-4 activities in human monocytes and B cells. *Cell Immunol* 1999; 191: 161-167.

72. Tsai FJ, Chang CH, Chen CC, Hsia TC, Chen HY, Chen WC. Interleukin-4 gene intron-3 polymorphism is associated with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *BJU Int* 2005 ; 95: 432-435.
73. White M. Mediators of inflammation and the inflammatory process. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 378-381.
74. Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, Khan DA, et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 122: 1-84.
75. Tripathi A PR. Clinical Interpretation of skin test results. *Immunol Allergy Clin North Am* 2001; 21: 2.
76. Sahin F. Allerjik rinitte tanı. Önerci M. (ed) Alerjik Rinosinüzitler. Rekmay Ltd, Ankara, Türkiye, 2002; 78-80.
77. Ballenger J, James B. Snow Jr. Alerjik Rinit. *Otorinolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi*. Nobel Tıp Kitabevleri 2000; 135-152.
78. Baroody FM. Allergic rhinitis: broader disease effects and implications for management. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 128: 616-631.
79. Kalogeromitros D, Katsarou A, Armenaka M, Rigopoulos D, Zapanti M, Stratigos I. Influence of the menstrual cycle on skin-prick test reactions to histamine, morphine and allergen. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 461-466.
80. Kniker WT. Multi-Test skin testing in allergy: a review of published findings. *Ann Allergy* 1993; 71: 485-491.
81. Corren J. Allergic rhinitis and asthma: how important is the link? *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 781-786.
82. Virant FS. Allergic Rhinitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2000; 20.
83. Fleisher TA GD. Diagnostic Immunology. Lawlor GJ FT, Adelman DC, editor. Boston: Little, Brown and Company 1995; 446-459.
84. A S. Alerjide in Vitro Testler, İnteraktif panel : 3. Astım ve Rinit Günleri. 2009. KKTC.
85. Grymer LF, Hilberg O, Pedersen OF, Rasmussen TR. Acoustic rhinometry: values from adults with subjective normal nasal patency. *Rhinology* 1991; 29: 35-47.

86. Hamilton JW, McRae RD, Phillips DE, Jones AS. The accuracy of acoustic rhinometry using a pulse train signal. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1995; 20: 279-282.
87. Agre P, Sasaki S, Chrispeels MJ. Aquaporins: a family of water channel proteins. *Am J Physiol* 1993; 265: 461.
88. Peat JK, Dickerson J, Li J. Effects of damp and mould in the home on respiratory health: a review of the literature. *Allergy* 1998; 53: 120-128.
89. Weiner JM, Abramson MJ, Puy RM. Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1998; 317: 1624-1629.
90. Platts-Mills TA, Wheatley LM, Aalberse RC. Indoor versus outdoor allergens in allergic respiratory disease. *Curr Opin Immunol* 1998; 10: 634-639.
91. Koepke JW, Beaucher WN, Kobayashi RH, Ransom JH, Rosen JP, Feiss G, et al. Long-term safety and efficacy of triamcinolone acetonide aqueous nasal spray for the treatment of perennial allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 1997; 18: 33-37.
92. Dworski R, Fitzgerald GA, Oates JA, Sheller JR. Effect of oral prednisone on airway inflammatory mediators in atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 953-959.
93. Dykewicz MS, Fineman S, Skoner DP, Nicklas R, Lee R, Blessing-Moore J, et al. Diagnosis and management of rhinitis: complete guidelines of the Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma and Immunology. American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81: 478-518.
94. Hamels K CP. Decongestant capacity of two frequently used topical nasal decongestants in healthy persons. *Acta Otorhinolaryngologica Belgica* 1994; 48: 265-269.
95. Bende M, Loth S. Vascular effects of topical oxymetazoline on human nasal mucosa. *J Laryngol Otol* 1986; 100: 285-258.
96. Schwartz H. The effect of cromolyn on nasal disease. *Ear Nose Throat J* 1986; 65: : 449-456.

97. Grossman J, Banov C, Boggs P, Bronsky EA, Dockhorn RJ, Druce H, et al. Use of ipratropium bromide nasal spray in chronic treatment of nonallergic perennial rhinitis, alone and in combination with other perennial rhinitis medications. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 1123-1137.
98. Doğru H. Alerjik rinitte immünoterapi In: Doğru H, Topuz B. Kulak Burun Boğazda Alerjik Hastalıklar. Birinci baskı, İstanbul 2001; 183-196.
99. Kramer MF, Ostertag P, Pfrogner E, Rasp G. Nasal interleukin-5, immunoglobulin E, eosinophilic cationic protein, and soluble intercellular adhesion molecule-1 in chronic sinusitis, allergic rhinitis, and nasal polyposis. *Laryngoscope* 2000; 110: 1056-1062.
100. Huebner RE. Bacillus of Calmette Guerin (BCG) Vaccine. In: S G, editor. *Tuberculosis*. Boston: Brown and Company 1996; 893-903.
101. Ho MM, Southern J, Kang HN, Knezevic I. WHO Informal Consultation on standardization and evaluation of BCG vaccines Geneva, Switzerland 22-23 September 2009. *Vaccine* 2010 ; 28: 6945-6950.
102. Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F, Brewer TF, Wilson ME, Burdick E, et al. The efficacy of bacillus Calmette-Guerin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analyses of the published literature. *Pediatrics* 1995; 96 :29-35.
103. Wen WD, Yuan F, Wang JL, Hou YP. Botulinum toxin therapy in the ovalbumin-sensitized rat. *Neuroimmunomodulation* 2007; 14: 78-83.
104. Kim SW, Yeo SW. The effect of Bacillus Calmette-Guerin in a mouse model of allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 136: 720-725.
105. Ercan I, Cakir BO, Basak T, Ozbal EA, Sahin A, Balci G, et al. Effects of topical application of methotrexate on nasal mucosa in rats: a preclinical assessment study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 134: 751-755.
106. Canonica GW, Tarantini F, Compalati E, Penagos M. Efficacy of desloratadine in the treatment of allergic rhinitis: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Allergy* 2007; 62: 359-366.
107. Kayasuga R, Iba Y, Hossen MA, Watanabe T, Kamei C. The role of chemical mediators in eosinophil infiltration in allergic rhinitis in mice. *Int Immunopharmacol* 2003; 3: 469-473.

108. Shimizu S, Hattori R, Majima Y, Shimizu T. Th2 cytokine inhibitor suplatestat inhibits antigen-induced mucus hypersecretion in the nasal epithelium of sensitized rats. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2009; 118: 67-72.
109. Yasui K, Asanuma F, Arimura A. Inhibitory effect of a TP-receptor antagonist, S-1452, on antigen-induced nasal plasma exudation in guinea pig model for allergic rhinitis. *Pharmacology* 2001; 63: 65-70.
110. Ege MJ, Mayer M, Normand AC, Genuneit J, Cookson WO, Braun-Fahrlander C, et al. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *N Engl J Med* 2011; 364: 701-709.
111. Stein MM, Hrusch CL, Gozdz J, Igartua C, Pivniouk V, Murray SE, et al. Innate Immunity and Asthma Risk in Amish and Hutterite Farm Children. *N Engl J Med* 2016; 375: 411-421.
112. Herz U, Gerhold K, Gruber C, Braun A, Wahn U, Renz H, et al. BCG infection suppresses allergic sensitization and development of increased airway reactivity in an animal model. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 867-874.
113. Gouveia AC, Brugiolo AS, Alves CC, Silva FM, Mesquita FP, Gameiro J, et al. Th2 responses in OVA-sensitized BALB/c mice are down-modulated by *Mycobacterium bovis* BCG treatment. *J Clin Immunol* 2013; 33: 235-245.
114. Erb KJ, Holloway JW, Sobeck A, Moll H, Le Gros G. Infection of mice with *Mycobacterium bovis*-*Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) suppresses allergen-induced airway eosinophilia. *J Exp Med* 1998; 187: 561-569.
115. Li Q, Shen HH. Neonatal bacillus Calmette-Guerin vaccination inhibits de novo allergic inflammatory response in mice via alteration of CD4⁺CD25⁺ T-regulatory cells. *Acta Pharmacol Sin* 2009; 30: 125-133.
116. Strannegard IL, Larsson LO, Wennergren G, Strannegard O. Prevalence of allergy in children in relation to prior BCG vaccination and infection with atypical mycobacteria. *Allergy* 1998; 53: 249-254.
117. Koh YI, Choi IS, Park SC, Kang KW. BCG infection during pre-sensitization or even post-sensitization inhibits airway sensitivity in an animal model of allergic asthma. *J Korean Med Sci* 2000; 15: 265-272.

118. Kim KA, Jung JH, Choi YS, Kang G, Kim ST. Anti-inflammatory effect of wogonin on allergic responses in ovalbumin-induced allergic rhinitis in the mouse. *Allergy Rhinol (Providence)* 2018; 9: 2152656718764145.
119. Major T, Wohlleben G, Reibetanz B, Erb KJ. Application of heat killed *Mycobacterium bovis*-BCG into the lung inhibits the development of allergen-induced Th2 responses. *Vaccine* 2002; 20: 1532-1540.



6. ÖZGEÇMİŞ

1988 yılında Elazığ'da doğdum. İlköğrenimimi Mehmet Zeki İlkokulu'nda, ortaöğrenimimi Aziz Gül İlköğretim Okulu'nda tamamladım. 2013 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. Aynı yıl Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi acil servisinde pratisyen hekim olarak göreve başladım. 2015 Ağustos ayında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları bölümünde uzmanlık eğitimine başladım. 2016 Ocak ayında yatay geçişle Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları bölümünde uzmanlık eğitimime devam ettim. Halen bu görevime devam etmekteyim.