

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

**NAZAL POLİP VE/VEYA ALERJİK RİNİTLİ HASTALARDA
Th1/Th2 DENGESİ İLE 1 α , 25-DİHİDROKSİVİTAMİN D₃
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Şule ÖZKARA**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Erol KELEŞ**

**ELAZIĞ
2011**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur

Prof. Dr. Şinasi YALÇIN

Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

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

Doç. Dr. Erol KELEŞ

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Şinasi YALÇIN

Prof. Dr. İrfan KAYGUSUZ

Doç. Dr. Erol KELEŞ

TEŞEKKÜR

Kulak Burun Boğaz uzmanlık eğitimim süresince teorik ve pratik anlamda yetişmemde bana her türlü desteği sağlayan, bilgi ve birikimlerini benimle paylaşan, kendilerinden çok şey öğrendiğim başta tez hocam Doç. Dr. Erol Keleş olmak üzere, Prof. Dr. Şinasi Yalçın'a, Prof. Dr. İrfan Kaygusuz'a, Prof. Dr. Turgut Karlıdağ'a ve Doç. Dr. H. Cengiz Alpay'a teşekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca tez çalışmamdaki katkılarından dolayı Biyokimya Anabilim Dalında görev yapan Prof. Dr. Nevin İlhan'a ve tezimin istatistiki değerlendirmesinde desteğini esirgemeyen Doç. Dr. Mete Özcan'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimine başladıktan sonra hayatıma dahil olan ve hayatıma büyük mutluluk katan yeğenim Öykü Gölğeler'e, her zaman sevgisini ve desteğini hissettiğim sevgili kardeşim Tuğba ve eşi Gürcan Gölğeler'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Kendileri ile çok şey paylaştığım, her zaman desteklerini hissettiğim ve gördüğüm Dr. Şahin Adıyaman'a, Uz. Dr. Emrah Sapmaz'a ve birlikte çalışma fırsatı bulduğum asistan arkadaşlarıma en içten teşekkürlerimi sunarım.

Onları tanımaktan ve birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum KBB servis, ameliyathane ve poliklinik hemşireleri, sekreterleri ve personeline teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince beni sabırla destekleyen sevgili anneme ve babama teşekkür ederim.

ÖZET

Bu çalışma ile izole polip, nazal polip ve/veya alerjik riniti olan hastalarda immun yanıtta rol oynayan IL-4, IL-10 ve IFN- γ sitokinlerinin düzeylerini ölçerek Th1/Th2 hücre dengesini araştırmayı ve bu denge ile D vitamininin aktif metaboliti olan 1 α , 25-dihidroksivitamin D₃ arasındaki ilişkiyi belirlemeyi amaçladık.

Çalışma 160 erişkin olgu üzerinde yapılmıştır. Çalışmada hastalar beş gruba ayrılmıştır. Sadece alerjik rinit tanısı alan hastalar grup I, alerjik rinit ve nazal polipozis tanısı alan hastalar grup II, izole polip tanısı alan hastalar grup III, alerjik riniti olmayan, nazal polipozis tanısı alan hastalar grup IV, izole polip, nazal polip ve/veya alerjik riniti olmadığı belirlenen sağlıklı gönüllü bireyler grup V'i oluşturmuştur. Bütün hastaların serum örneklerinde IFN- γ , IL-4, IL-10 ve total IgE seviyeleri, plazma örneklerinde ise Vitamin D₃ tayinleri yapılmıştır.

Alerjik rinit grubu ve alerjik rinit+nazal polipozis grubunun IgE, IL-4, IL-10, IFN- γ ve D vitamini değerleri ile kontrol grubunun IgE, IL-4, IL-10, IFN- γ ve D vitamini değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p<0.05$).

Alerjik rinit grubunda; IL-10 değerleri ile D vitamini değerleri arasında negatif yönde; alerjik rinit ve alerjik rinit + nazal polip grubunda; IgE, IL-4 değerleri ile D vitamini değerleri arasında negatif yönde; IFN- γ değerleri ile D vitamini değerleri arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$).

Bu çalışmada, D vitamininin alerjik rinitli hastalarda Th1/Th2 dengesini etkilediği ve D vitamini eksikliği ile alerji arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. D vitamini eksikliği ile nazal polipozis ve izole polip arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Anahtar Kelimeler: Nazal polipozis, İzole polip, Alerjik Rinit, D vitamini, Th1, Th2

ABSTRACT

THE RELATION BETWEEN TH1/TH2 BALANCE AND 1α , 25-DIHYDROXYVITAMIN D₃ IN THE PATIENTS WITH NASAL POLYP AND/OR ALLERGIC RHINITIS

In this study we aimed to investigate Th1/Th2 cell balance by measuring the levels of IL-4, IL-10 and IFN- γ cytokines that play important role in immune response in patients with isolated polyp, nasal polyp and/or allergic rhinitis, and by this way it was aimed to determine the relationship between this balance and 1α , 25- dihydroxyvitamin D₃, which is the active metabolite of D vitamin.

The study was performed in 160 adult subjects. The patients were separated into five groups. Patients diagnosed only with allergic rhinitis formed group I, patients with allergic rhinitis and nasal polyposis constituted group II, patients with isolated polyp formed group III, patients diagnosed with nasal polyposis but no allergic rhinitis formed group IV, and healthy voluntary individuals without nasal polyp and/or allergic rhinitis were considered in group V. IFN- γ , IL-4, IL-10 and total IgE levels were determined in serum samples of all patients, while vitamin D₃ was determined in plasma samples.

A statistically significant difference was detected between allergic rhinitis group, allergic rhinitis + nasal polyposis group and control group concerning the levels of IgE, IL-4, IL-10, IFN- γ and vitamin D ($p < 0.05$).

There was a negative correlation between IL-10 and vitamin D values in allergic rhinitis group; similarly, there was a negative correlation between IgE, IL-4 and vitamin D values in allergic rhinitis and allergic rhinitis + nasal polyp groups, while a positive correlation was determined between IFN- γ and vitamin D values in the same groups ($p < 0.05$).

The present study demonstrates that vitamin D is effective on Th1/Th2 balance in patients with allergic rhinitis and there is a significant relation between vitamin D deficiency and allergy. However, no significant relation was detected between vitamin D deficiency, nasal polyposis and isolated polyp.

Key words: Nasal polyposis, Isolated polyp, Allergic Rhinitis, Vitamin D, Th1, Th2

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xi
KISALTMALAR LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Nazal Polip	4
1.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji	4
1.1.2. Etiyoloji	5
1.1.2.1. Kronik Lokal İnfeksiyonlar	5
1.1.2.2. Alerji	6
1.1.2.3. Bronşiyal Astma ve Aspirin İntoleransı	6
1.1.2.4. Genetik	7
1.1.2.5. Mukozal Temas	7
1.1.2.6. Bernoulli Fenomeni	7
1.1.2.7. Nazal Mastositozis	8
1.1.3. Patogenez	8
1.1.4. Semptomların Değerlendirilmesi	10
1.1.5. Tanı	10
1.1.5.1. Bilgisayarlı Tomografi	10
1.1.5.2. Evrelendirme	11
1.1.6. Tedavi	12
1.1.6.1. Medikal Tedavi	12
1.1.6.1.1. Steroidler	12
1.1.6.1.2. Steroid Dışı Tedavi	12
1.1.6.2. Cerrahi Tedavi	13
1.1.6.2.1. Cerrahi Tedavi Yöntemleri	13

1.1.6.2.2. Cerrahi Tedavi Komplikasyonları	14
1.2. Alerjik Rinit	17
1.2.1. Tanım ve İnsidans	17
1.2.2. Etiyoloji	17
1.2.3. Alerji Etiyolojisinde Rol Oynayan Ajanlar	19
1.2.3.1. Ev Tozu ve Akarları	19
1.2.3.2. Polenler	19
1.2.3.3. Mantarlar	20
1.2.3.4. Hayvansal Alerjenler	21
1.2.3.5. Bakteriler	22
1.2.3.6. Besin ve Besin Katkı Maddeleri	22
1.2.3.7. Hava Kirliliği	22
1.2.4. Patoloji ve Patofizyoloji	23
1.2.4.1. Antijen Sunumu ve Sensitizasyon	23
1.2.4.2. Ig E Sentezi	24
1.2.4.3. Erken Faz Yanıtı	24
1.2.4.4. Geç Faz Yanıtı	25
1.2.5. Alerjik Rinit'in Klinik Tipleri	26
1.2.5.1. Mevsimsel Alerjik Rinit	26
1.2.5.2. Perennial Alerjik Rinit	27
1.2.5.3. Mesleki Alerjik Rinit	27
1.2.5.4. Besinlere Bağlı Alerjik Rinit	27
1.2.5.5. 2008 ARIA Alerjik Rinit Sınıflaması	30
1.2.6. Tanı Yöntemleri	31
1.2.6.1. Anamnez	31
1.2.6.2. Fizik Muayene	31
1.2.6.2.1. Göz Belirti ve Bulguları	31
1.2.6.2.2. Burun Belirti ve Bulguları	31
1.2.6.2.3. Ağız Belirti ve Bulguları	32
1.2.6.3. Laboratuvar	32
1.2.6.3.1. İn vitro Testler	32
1.2.6.3.1.1. Nazal Smear	32

1.2.6.3.1.2. Total Ig E Ölçülmesi	32
1.2.6.3.1.3. Alerjen Spesifik Ig E	33
1.2.6.3.2. İnvivo Testler	33
1.2.6.3.2.1. Cilt Testleri	33
1.2.7. Alerjik Rinitte Ayırıcı Tanı	36
1.2.8. Tedavi Prensipleri ve Tedavi Yöntemleri	37
1.2.8.1. Alerjenden Kaçınma ve Korunma	37
1.2.8.2. İlaç Tedavisi	38
1.2.8.2.1. Antihistaminikler	38
1.2.8.2.2. Lökotrien İnhibitörleri	39
1.2.8.2.3. Dekonjestanlar	40
1.2.8.2.4. Kromolin Sodyum	40
1.2.8.2.5. Kortikosteroidler	40
1.2.8.3. Alerjen-Spesifik İmmunoterapi	41
1.2.8.3.1. Subkutanöz İmmunoterapi:	44
1.2.8.3.2. Sublingual İmmunoterapi	45
1.3. D Vitamini	46
1.3.1. D Vitamini Kaynakları ve Metabolizması	46
1.3.2. D Vitamini Mekanizması	49
1.3.3. D Vitamini ve Kronik Hastalıklar	50
1.3.4. D Vitamini ve İmmun Sistem	51
1.4. Sitokinler	53
1.4.1 İnterlökin-4 (IL-4)	53
1.4.2 İnterlökin-10 (IL-10)	54
1.4.3 İnterferon- γ (IFN- γ)	54
2. GEREÇ VE YÖNTEM	56
2.1. Denekler	56
2.2. Gruplar	57
2.3. Kan Örneklerinin Alınması, İşlenmesi ve Saklanması	57
2.4. D vitamini Düzeyi Tayini	57
2.4.1. Materyallerin HPLC Sistem ile D Vitamini Düzeyi Tayini İçin Hazırlanması	57

2.4.2. HPLC Sistem ile Çalışma	58
2.5. Deri Prick Testi	58
2.6. Serum İnterlökin-4 (IL-4), İnterlökin-10 (IL-10) ve İnterferon- γ (IFN- γ) Düzeyi Tayini	60
2.7. Serum Total IgE Düzeyi Tayini	61
2.8. İstatistiksel İnceleme	61
3. BULGULAR	62
4. TARTIŞMA	69
5. KAYNAKLAR	78
6. ÖZGEÇMİŞ	102

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Lildholdt Evreleme Sistemi	11
Tablo 2. Radyolojik Lund-Mackay evreleme sistemi	11
Tablo 3. Nazal polipozis tedavi algoritması	16
Tablo 4. Kaynaklarına ve görüldükleri mevsimlere göre sık rastlanan alerjenler	18
Tablo 5. Alerjik rinitin, semptomlarının sürekliliği ve şiddetine göre sınıflandırılması	30
Tablo 6. Multitest sonucunun derecelendirilmesi	34
Tablo 7. Cilt testlerini olumsuz etkileyen ilaçlar	35
Tablo 8. Alerjik rinitte ayırıcı tanı	36
Tablo 9. İmmunoterapi ile oluşan sistemik reaksiyonların sınıflandırılması	45
Tablo 10. Alerjik rinit tedavisi	47
Tablo 11. D vitamini metabolitlerinin normal değerleri	49
Tablo 12. Cilt testleriyle varlığı araştırılan alerjenler	59
Tablo 13. Çalışma grupları ile kontrol grubunun IgE, IL-4, IL-10, IFN- γ ve D vitamini değerlerinin karşılaştırılması	63

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Ani aşırı duyarlılık reaksiyon olayları sıralaması	26
Şekil 2.	Deri prick testinin ön kol derisi üzerine uygulanması	59
Şekil 3.	Gruplara göre cinsiyet dağılımı	62
Şekil 4.	Gruplara göre yaş ortalaması	63
Şekil 5.	Grup I'de D vitamini ile IgE korelasyon grafiği	64
Şekil 6.	Grup I'de D vitamini ile IFN- γ korelasyon grafiği	65
Şekil 7.	Grup I'de D vitamini ile IL-4 korelasyon grafiği	65
Şekil 8.	Grup I'de D vitamini ile IL-10 korelasyon grafiği	66
Şekil 9.	Grup II'de D vitamini ile IgE korelasyon grafiği	67
Şekil 10.	Grup II'de D vitamini ile IL-4 korelasyon grafiği	67
Şekil 11.	Grup II'de D vitamini ile IFN- γ korelasyon grafiği	68

KISALTMALAR LİSTESİ

µg	: Mikrogram
µl	: Mikrolitre
°C	: Santigrat derece
5-LO	: 5-Lipoksijenaz
ANOVA	: Tek Yönlü Varyans Analizi
ARIA	: Alerjik Rinit ve Astım Üzerine Etkisi
ASA	: Asetilsalisilik asit
ASH	: Antijen sunan hücre
COX	: Siklooksijenaz
CSIF	: Sitokin sentez inhibitör faktör
DBP	: D vitamini bağlayan protein
ECP	: Eozinofilik katyonik protein
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
EKG	: Elektrokardiyografi
ELISA	: Enzime bağlı bağışıklık deneyi
EPO	: Eozinofil peroksidaz
ESC	: Endoskopik sinüs cerrahisi
GM-CSF	: Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör
HLA	: Human lökosit antijen
HPLC	: Yüksek performans sıvı kromatografi
ICAM	: İntrasellüler adezyon molekülü
IFN- γ	: İnterferon- γ
IgE	: İmmunglobulin E
IgεR1	: IgE reseptörü
IL	: İnterlökin
IS	: İnternal standart
KBP	: Kalsiyum bağlayan protein
L	: Litre
LT	: Lökotrien
MBP	: Major temel protein
MCP	: Major katyonik protein

Mg	: Magnezyum
MHC	: Majör doku uyuşması kompleksi
mL	: Mililitre
mm	: Milimetre
mRNA	: Mesajcı ribonükleik asit
ng	: Nanogram
NKC	: Doğal öldürücü hücre
nm	: Nanometre
nmol	: Nanomol
NO	: Nitrik oksit
NP	: Nazal polip
PAF	: Platelet aktive edici faktör
PF	: Pik akım
PG	: Prostaglandin
PTH	: Parathormon
RANTES	: Normal T hücre ekspresyon ve sekresyon aktivasyon regülasyonu
RAST	: Radyoaktif alerjen emilim testi
TGF-β	: Transforme edici büyüme faktörü-β
Th0	: Farklılaşmamış T hücresi
Th1	: Tip 1 yardımcı T hücreleri
Th2	: Tip 2 yardımcı T hücreleri
TLR	: Toll benzeri reseptör
TNF	: Tümör nekroz faktör
TNF-α	: Tümör nekroz faktör-α
Treg	: Regülatuar T hücresi
VAS	: Vizüel analog skala
VCAM	: Damar hücresi adezyon molekülü
VDR	: Vitamin D reseptörü
VEGF	: Vasküler endotel büyüme faktörü
μm	: Mikrometre

1. GİRİŞ

Nazal polip (NP), nazal mukozanın skuamöz metaplazi, sekretuar hiperplazi, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, ekstraselüler matriks birikimi ve fibrozisi ile karakterize kronik inflamasyona bağlı ödematöz kitlesidir. Nazal polip insidansı % 2.7 civarındadır (1).

Nazal polipozis gelişimi ile ilgili olarak henüz kesinlik kazanan bir teori bulunmamaktadır. Nazal polip oluşumunda bazı faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Bu faktörler; kronik lokal infeksiyonlar, alerji, astım, aspirin intoleransı, genetik faktörler, mukozal temas, Bernoulli fenomeni ve nazal mastositozdur (2, 3).

Günümüzde, NP'lerin etiyopatogenezi tam olarak ortaya konulamamıştır. Etiyolojide bir takım farklılıklar olmakla beraber, NP'ler mukozanın bazı hücrelerce istilası ile salınan mediyatör ve sitokinlere bağlı kronik bir inflamatuvar yanıtın sonucudur. İnflamatuvar hücreler arasında poliplerin %80'inde bulunan ve en belirgin olan hücreler eozinofillerdir. Eozinofillerin yanı sıra, mast hücreleri ve fibroblastlar da bu süreçte önemli rol oynamaktadır (4).

Poliplerin sanrifuş edilmesi ve lizisi sonucu elde edilen örneklerden yapılan çalışmalarda immunglobulinlerin, özellikle de IgE'nin arttığı bulunmuştur (5).

Atopik olmayan ve atopik olan hastalarda poliplerin farklı immunolojik özelliklerinin olduğu belirlenmiştir (6). Tip 1 yardımcı T hücreleri (Th1) nazal polip dokusunda predominant hücrelerdir. Atopik hastaların poliplerinde Th2 hücrelerin ve eozinofillerin sayısı atopik olmayan hastalara göre daha yüksektir. Nazal poliplerde eozinofilik içeriğin Th2 hücreleriyle ilişkili olduğu belirlenmiştir (6). Nazal poliplerde eozinofilik infiltrasyonun derecesi ve onları düzenleyen sitokinlerin varlığı klinik tedavinin belirlenmesinde önemlidir (7).

Alerjik rinit bir antijene karşı oluşan IgE aracılıklı reaksiyon ile indüklenen nazal mukozanın inflamatuvar hastalığıdır. Hastalık tedaviyle veya kendiliğinden düzelen hapşırma, kaşıntı, burun akıntısı ve burun tıkanıklığı veya burunda dolgunluk hissi ile karakterizedir (8). Alerjik rinit, tüm dünya nüfusunun %10-40'ını etkileyen yaygın bir hastalıktır (9).

Alerjik rinitte olaylar alerjenin nazal mukoza ile temasıyla başlar. Antijen sunan hücreler tarafından alınan alerjenler CD4+ T hücresine sunulur ve CD4+ T

hücresinin Th2 yönünde farklılaşmasına ve bu hücrelerden salgılanan IL-4, IL-5 ve IL-13 aracılığı ile B hücrelerden IgE sentezine yol açar. Mast hücresi yüzeyine yüksek afiniteli IgE reseptörleri aracılığı (IgE R1) ile bağlanan bu IgE'lerin alerjen ile tekrar karşılaşması sonucu tip 1 hipersensitivite mekanizmaları aracılığı ile mediyatörlerin salınımına ve hücre infiltrasyonuna yol açar. Mast hücresi degranüle olur. Salınan primer ve sekonder mediyatörler erken ve geç alerjik reaksiyonun oluşmasına sebep olur (10). Mukozada nötrofil, eozinofil, bazofil lökosit ve lenfosit infiltrasyonu olur. Mediyatörler ve hücre invazyonu alerjik rinitin akut ve kronik semptomlarından sorumludur. Mukus yapılır, ödem, inflamasyon, vazodilatasyon ve kaşıntı olur (10).

Vitamin D₃ ciltte sentezlenen veya besinlerde bulunan, temel olarak karaciğerde 25-hidroksivitamin D₃ olarak metabolize edilen ve böbrekte aktif formu olan 1 α , 25-dihidroksivitamin D₃'e (kalsitriol) dönüşen steroid bir hormondur (11). D vitamininin klasik rolü, aktif metaboliti olan 1 α , 25-dihidroksivitamin D₃'e dönüşerek kalsiyum ve fosfor dengesini düzenlemektir (12). D vitamininin immunolojik etkilerinin de olduğu gösterilmiştir (13). Vitamin D türevleri biyolojik etkilerini spesifik nükleer reseptör (Vitamin D reseptörü; VDR) aracılığıyla gerçekleştirir (12). Vitamin D reseptör varlığı kanser hücreleri, aktif immun sistem hücreleri gibi insan vücudundaki hemen hemen her hücrede gösterilmiştir (14).

Yağda çözünebilen vitamin D₃ metaboliti olan 1 α , 25-dihidroksivitamin D₃ ve bunun nükleer reseptörü immun cevabın düzenlenmesinde önemli rol oynar. 1 α , 25-dihidroksivitamin D₃'ün Th1 farklılaşmasında rol oynayan veya farklılaşan Th1 hücrelerinin ürünü olan sitokin genlerini inhibe ettiği bilinmektedir. Fakat Th2 hücrelerinin farklılaşmasının düzenlenmesi üzerindeki rolü net değildir (15).

T hücrelerinin 2 ana alt grubu vardır. Bir grup CD4 belirteci taşır (CD4+ T hücreler) ve temel olarak immun yanıtı yardım eder veya uyarır. İkinci grup CD8 belirteci taşır (CD8+ T hücreler) ve temel olarak sitotoksiktir. CD4+ T hücre alt tipleri sitokin profillerine göre ayrılır. Th1 hücreler IL-2 ve IFN- γ salarlar. Th2 hücreler ise IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 üretirler. Th1 hücreler sitotoksikite ve lokal enflamatuar reaksiyonlarla birlikte çeşitli fonksiyonlara aracı olurlar. Th2 hücreler B hücrelerini uyardır ve antikör sentezini arttırmada daha etkililerdir (16).

Th1 ve Th2 hücreler immun cevabın düzenlenmesinde önemli rol oynar. Th1 hücreler IFN- γ üreterek hücrel immunitiyi düzenler ve intrasellüler patojenleri kontrol eder. Th2 hücreler IL-4 üreterek alerjik cevabı düzenler (17).

IL-4, Th2 hücreleri ve mast hücrelerinde üretilir. Temel etkileri B hücre çoğalması, IgE üretimi ve sınıf II MHC yapımıdır. IL-4'ün diğer etkileri arasında Th2 ve Tc hücre çoğalması ve işlevleri, eozinofil ve mast hücre gelişimi ve işlevleri, monokin üretiminin engellenmesi sayılabilir (17).

IL-10, etkin Th2 hücreler, CD8 T ve B lenfositler ve makrofajlarda üretilir. Temel etkileri Th1 hücreleri, doğal öldürücü hücreler ve antijen sunan hücrelerin sitokin üretimlerinin engellenmesi, B hücre çoğalması ve antikor yanıtlarının arttırılması, hücrel immunitenin baskılanması, mast hücre gelişiminin sağlanmasıdır (17).

IFN- γ , etkin Th1 ve doğal öldürücü hücrelerde üretilir. Bütün somatik hücrelerde sınıf I MHC üretim artışı, antijen sunan hücreler ve somatik hücrelerde sınıf II MHC artışı, makrofaj, nötrofil ve doğal öldürücü hücrelerin uyarılması, hücrel immun yanıtın harekete geçirilmesi (Th2 baskılanması), antiviral etkinlik sağlaması ve yüksek endotelial venül oluşumu temel etkileridir (17).

Daha önce yapılan çalışmalarda D vitamininin immunregülatuar özellikleri tanımlanmıştır (18-22). 1 α , 25-dihidroksivitamin D₃'ün, IFN- γ aracılığıyla oluşan makrofaj aktivasyonunu baskıladığı, vitamin D veya vitamin D reseptör eksikliği olan konakta, Th1 hücrelerine bağlı cevabın arttığı ve Th2 hücrelerine bağlı cevabın azaldığı bulunmuştur (18, 19). Yine değişik çalışmalarda 1 α , 25-dihidroksivitamin D₃'ün anti-CD40+ IL-4 aracılıklı IgE üretimini in vivo olarak inhibe ettiği, 25-hidroksivitamin D ile IgE arasında anlamlı fakat lineer olmayan bir ilişki olduğu ve vitamin D'nin Th1/Th2 sitokin salınımını değiştirerek indükleyen ikili etkisi sonucunda IgE üretimini arttırdığı belirtilmiştir (20-22).

Bu çalışmanın amacı izole polibi, nazal polip ve/veya alerjik riniti olan hastalarda immun yanıtta rol oynayan IL-4, IL-10 ve IFN- γ sitokinlerinin düzeylerini belirleyerek Th1/Th2 hücre dengesini araştırmak ve bu denge ile D vitamininin aktif metaboliti olan 1 α , 25-dihidroksivitamin D₃ arasındaki ilişkiyi belirlemektir.

1.1. Nazal Polip

1.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Yunanca kökenli bir kelime olan “Polip” çok ayaklı anlamına gelmekte olup, “Nazal Polip”, nazal mukozanın skuamöz metaplazi, sekretuar hiperplazi, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, ekstraselüler matriks birikimi ve fibrozisi ile karakterize, kronik inflamasyona bağlı ödematöz kitledir. Tarihçesi yaklaşık 4000 yıl öncesine, Mısır’a dayanır. Belki de hasta ve doktor adının bilindiği (Hasta: Kral Sahura, Doktor: Ni-Ankh Sekh-met) en eski hastalıktır (23). 3000 yıl önce Hindistan’da polipektomi için küretler üretilmiş, 2500 yıl önce ise Hipokrat zamanında ayrıntılı medikal tedavi ve polipektomi teknikleri anlatılmıştır (24).

Johansson ve ark. (1), yapmış oldukları bir çalışmada, İsveç’te NP insidansının %2.7 olduğu ve NP’nin erkeklerde kadınlardan daha sık görüldüğü (erkek/kadın oranı: 2.2) tespit edilmiştir. Yaşlı ve bronşiyal astması olan hasta popülasyonunda ise NP insidansı %5’lere kadar çıkmaktadır. Nazal polipozis gelişiminde bir diğer risk faktörü de ırktır. Kore’de tüm popülasyonda NP prevelansı %0.5 iken, Finlandiya’da prevelans %4.3 olarak saptanmıştır (25, 26). Son yıllarda endoskopik muayenenin uygulanmaya başlanmasıyla birlikte NP insidansı artmaya başlamıştır (1). Postmortem otopsi çalışmalarında, anterior rinoskopi ile NP prevelansı %2 olarak saptanmıştır (27). Endoskopik muayene ile bu oran %42’ye kadar yükselmiştir (27). Larsen ve ark. (28), semptomatik NP insidansını saptamak için yapmış oldukları prospektif bir çalışmada, kadın ve erkeklerde yılda %0.39 oranında NP gelişme riski saptamışlar ve bu oranın yaşla birlikte artmakta olduğunu göstermişlerdir. Nitekim NP insidansı, 50-59 yaş aralığında %0.82 ile %1.62 arasında değişmektedir (29).

Nazal polip, genel olarak her yaş ve cinsiyette ortaya çıkabilen bir hastalık olmasına rağmen, en sık yaşamın 4. ve 5. dekadlarında görülür (30). Erkeklerde kadınlardan daha sık olarak görülmekle birlikte, 20 yaş altında nadirdir (31). Bronşiyal astması olan hastaların %7’sinde, aspirin intoleransı olan hastaların %40-60’ında NP görülmektedir. Diğer taraftan, NP bronşiyal astma ile %31-40, aspirin intoleransı ile %8 oranında birliktelik göstermektedir (32). Bronşiyal astması olan hastalarda da NP prevelansı yaşla birlikte artmakta olup; 10-39 yaş aralığında pevelans %3.1, 40 yaş ve üzerinde ise %12 civarındadır. Ancak, bronşiyal astması

olan hastalar incelendiğinde, her iki cinsteki NP prevalansı arasında farklılık gözlenmemiştir (29).

1.1.2. Etiyoloji

Nazal polip gelişimi ile ilgili olarak henüz tam anlamıyla kabul görmüş ve kesinlik kazanmış bir teori bulunmamaktadır. Nazal polipin etiyojisinde pek çok faktörün rol oynadığı düşünülmektedir. Nazal polip etiyojisinde rol oynadığına inanılan faktörler şunlardır:

1.1.2.1. Kronik Lokal İnfeksiyonlar

Nazal polipli hastalarda sıklıkla eşlik eden kronik bir sinüzit ya da rinit mevcuttur. Bu hastalardan elde edilen kültürlerde en sık izole edilen mikroorganizmalar *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* veya *Staphylococcus aureus*'dur (33).

Akut üst solunum yolu enfeksiyonlarının poliplerin büyümesine yol açtığı bilinir, ancak bakteriyel enfeksiyonun primer neden olduğu tartışmalıdır (33). Poliplerin büyük bir bölümünde aerob bakteri izole edilebilir ve bakteri yoğunluğu ile nötrofil infiltrasyon yoğunluğu arasında korelasyon vardır. Ancak bazı olgularda bakteri izole edilememiştir (33). Bu nedenle nazal poliplerle birlikte bulunan bakteriyel enfeksiyonu, nedenden ziyade komplikasyon olarak görmek mümkündür (34).

Yapılan bir çalışmada, NP'li hastalardan alınan musin örneklerinin %60'ında *Staphylococcus aureus* izole edilmiştir (35). *Staphylococcus aureus* ekzotoksinleri, süperantijen etkisi göstererek immunoglobulin (Ig) E antikorlarını arttırmaktadır (35). Oluşan Th1 ve Th2 lenfositlerin ürettiği sitokinler, nazal mukozada hasara yol açarak inflamasyonu şiddetlendirmektedir (2, 3). Son yıllarda, özellikle *Aspergillus Flavus* ve *Candida Albicans* mantarlarının NP'li hastalarda izole edilmeleriyle birlikte, alerjik fungal sinüzit ile NP arasında bir ilişki olduğuna dair görüşler artmaktadır (36, 37). Halen fizyopatolojisi tam olarak bilinmeyen alerjik fungal sinüzitte poliplerin oluşması fungal enfeksiyondan çok, eozinofillerin sinüs içinde bulunan fungusları çevreleyip parçalanması sonucu açığa çıkan proteinlere ve bunların yarattığı ödeme bağlanmaktadır (37). Virüslerin de etkili olabileceği söylenmiş ancak bir viral etiyoji gösterilememiştir (38).

1.1.2.2. Alerji

Nazal polipli hastaların büyük bir çoğunluğunda alerjik rinit semptomları mevcuttur. Nazal polipli hastalarda yapılan çalışmalarda, alerji prevalansı %10 ile %64 arasında değişmektedir (39). Alerjisi olan hastalarda ise NP insidansı % 5'ten azdır (39).

Nazal polipli hastaların nazal mukoza örneklerinde eozinofil hakimiyeti vardır. Bu durum etiyolojisinde alerjinin yeri olabileceği görüşünü desteklemektedir (33). Ancak alerjik bireylerde NP gelişimi açısından normal popülasyona oranla artmış risk olup olmadığı tartışmalıdır. Yapılan son çalışmalarda, polipli hastaların deri testlerinin pozitif olma oranının normal kişilerden farklı olmadığı gösterilmiştir (4). Günümüzde, nazal mukozada artmış olan IgE miktarının *Staphylococcus aureus* ekzotoksinlerinin süperantijen gibi davranarak poliklonal IgE yapımını başlatmasına neden olduğuna inanılmaktadır (35).

1.1.2.3. Bronşiyal Astma ve Aspirin İntoleransı

Nazal polipli bir hastada aspirin (asetilsalisilik asit-ASA) intoleransı, özellikle persistan ve tedaviye dirençli rinosinüzit ve genellikle buna eşlik eden ağır bronşiyal astma varlığı ile birlikte. Buna, Samter Sendromu (Aspirin Triadi) denilmektedir. Asetilsalisilik asit toleransı olan bronşiyal astma hastalarında NP prevalansı %21-48 civarında iken; ASA intoleransı olan bronşiyal astma hastalarında bu oran artmaktadır (4).

Aspirine duyarlı rinosinüzit, sıklıkla alerji ve yüksek lokal IgE düzeyi ile birlikte olsa da, IgE aracılı bir mekanizma gösterilememiştir. Atopi, aspirin intoleransının gelişmesi için bir risk faktörü gibi görülmemektedir (40). Bununla beraber, araşidonik asit metabolizmasındaki değişikliklerin, aspirine karşı hücresel yanıtın değişmesine yol açtığı düşünülmektedir (41). Siklooksijenaz-1 (COX-1) ve siklooksijenaz-2 (COX-2) enzimlerini inhibe edebilen aspirin ve diğer steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçların alımı, bronşiyal astma ve rinit ataklarına neden olabilmektedir. Bu olayda yapısal olarak bulunan COX-1'in inhibisyonu anahtar rolü oynarken, indüklenabilen COX-2'nin inhibisyonu önemli değildir. COX-1 inhibisyonu, epitel hücrelerinde antiinflamatuvar özelliği olan prostaglandin E2 (PGE2) ve PGD2 sentezinde azalmaya ve 5-lipoksijenaz (5-LO) aktivitesinde artışa neden olmaktadır (42). Ayrıca, lökotrien C-4 (LTC-4) sentaz, eozinofillerde ve mast

hücrelerinde aşırı seviyelerde eksprese edilmektedir (43). Sonuç olarak, sisteinil LT'ler aşırı miktarlarda üretilmekte ve aspirin alımı sonrası havayollarına salınarak burun tıkanıklığı, burun akıntısı, bronkokonstriksiyon gibi tipik semptomlara ve sürekli yapımı uyarılan eozinofiliye yol açmaktadır. Klinik olarak aspirin intoleransı ve bronşiyal astması olan bir grup NP'li hastada yapılmış olan bir çalışmada, dokuda belirgin eozinofili, IL-5 ve eotaksin ekspresyonunun artması ve LTC4-LTE4 aşırı yapımının *Staphylococcus aureus* enterotoksinlerine karşı gelişen bir immun yanıtla bağlantılı olduğu ve lokal olarak multiklonal IgE cevabını başlattığı bulunmuştur (44).

1.1.2.4. Genetik

Nazal polipli hastalarda %14 oranında aile öyküsü mevcut olup, human leukocyte antigen (HLA) A1 ve B8 doku antijenleri ile NP varlığı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (45). Nazal polipli hastalarda G551D mutasyon sıklığı beklenenden yüksek olarak bulunmuştur (46). Tüm bu bulgular, genetik faktörlerin NP etiyolojisinde rolü olduğunu düşündürmekle beraber, bu konuda henüz tatmin edici sonuçlar alınamamıştır.

1.1.2.5. Mukozal Temas

Mukozada herhangi bir nedenle oluşan ödem, karşı mukoza ile temas ederek polip oluşumuna yol açmaktadır. Ödem ve mukozal hasar, nazal sinüs drenajının bozulmasına ve takiben staza ve artan ödemle birlikte NP oluşumuna neden olmaktadır (38).

1.1.2.6. Bernoulli Fenomeni

Bernoulli Fenomeni, havanın dar bir bölgeden geçtikten sonra, bu bölgenin arkasındaki düşük basıncın, mukozayı o bölgeye doğru emerek çekmesi ve polip oluşumuna bu şekilde neden olması prensibine dayanmaktadır (47). Ancak, burnun her bölgesinde burun kesitlerinin farklı alana sahip olmaları ve hava akımını etkileyen değişik kuvvetlerin söz konusu olması nedeniyle, burun içi basıncın ve hava akımının hızının devamlı değişkenlik gösterdiğini ve Bernoulli Fenomeninin NP oluşumunda etkin olmadığını düşünen araştırmacılar da bulunmaktadır (4).

1.1.2.7. Nazal Mastositozis

Çok sayıda mast hücresinin nazal mukozayı infiltre ettiği bir durum olan nazal mastositozis, mediyatörlerin salgılanması aracılığıyla semptomlara yol açmaktadır. Bu da hastalarda NP'ye neden olmaktadır (48).

1.1.3. Patogenez

Etiyolojilerinde bir takım farklılıklar olmakla beraber, NP mukozanın bazı hücrelerce istilası ile birlikte salınan mediatör ve sitokinlere bağlı olarak kronik bir inflamatuvar yanıtın gelişmesi sonucu oluşmaktadır. İnflamatuvar hücreler arasında en belirgin olanı poliplerin %80'inde bulunan eozinofillerdir. Nazal poliplerde, eozinofillere aynı zamanda IL-5 ve granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) gibi sitokinlerin artışı da eşlik etmektedir. Eozinofillerin infiltre ettiği NP dokusunda, nötralizan anti-IL-5 monoklonal antikorların eozinofillerde apoptozis ve dokudaki eozinofillerde azalmaya yol açmasından da anlaşılabileceği gibi IL-5 burada anahtar rolü oynamaktadır (49). Eozinofillerin yanı sıra, mast hücreleri de bu süreçte önemli rol oynamaktadır. Transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- β), potent bir fibrojen büyüme faktörüdür, ekstrasellüler matriks yapımını uyarır ve fibroblastlar için de bir kemoatraktandır (50). Ancak, IL-5 sentezini inhibe etmektedir ve eozinofiller üzerinde hematopoetinlerin (IL-5, GM-CSF) yaşamı uzatıcı etkisini ortadan kaldırmaktadır (51). Nazal polipli hastalarda, IL-4'ün uyarımı ile birlikte TGF- β düzeyinde artış olmaktadır. TGF- β ise fibroblastların proliferasyonuna ve yoğun stromal oluşuma öncülük etmektedir. Bu hastalarda tanımlanan inflamasyonun özgül olmayan belirleyicileri arasında ise IL-6, IL-8 ve IL-11 sayılabilmektedir (4).

Nazal polip epitel hücreleri çeşitli inflamatuvar sitokinler ve büyüme faktörleri üretmektedir. Bu sitokin ve büyüme faktörleri; IL-8, GM-CSF, IL-6, IL-1 β , tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) ve "Normal T hücre ekspresyon ve sekresyon aktivasyon regülasyonu" (RANTES)'dir. Bu sitokinler, inflamasyon bölgesine periferik dolaşımdan eozinofil ve lenfositleri toplayabilmekte, hücre aktivasyonunu sağlamakta ve hücrelerin yaşam sürelerini uzatmakta, dolayısıyla lokal inflamasyonun gelişimine katkı sağlamaktadır (5, 6). Nazal polipteki fibroblastlar da; IL-1 β , IL-8, GM-CSF, RANTES ve eotaksin gibi çeşitli sitokinleri sentezlemektedir (4).

Nazal poliplerdeki eozinofiller, majör bazik protein, eozinofil peroksidaz ve sisteinil LT'ler gibi inflamatuvar mediatörlerin güçlü bir kaynağını oluşturmaktadır. Bu mediatörler, damar geçirgenliğini ve plazma eksüdasyonunu uyarıcı etkiyle inflamatuvar süreci başlatmaktadır (52). Ayrıca, eozinofil sayısının ve TNF- α , makrofaj inflamatuvar protein-1 α , TGF- β 1, 2, ve 3, ve TGF- α , TGF- β (esas olarak TGF- β 1) ekspresyonunun NP'de normal nazal mukozadan daha yüksek olduğu bulunmuştur (53). Havayolu remodelinginde bu sitokinlerin rolleri olduğu varsayılmaktadır. TGF- β , epitel hücreleri ve fibroblastlardaki değişime ve VEGF'un yapımına öncülük ederek, NP patogeneze katkı sağlamaktadır (54). Bundan başka, IL-4'e cevap olarak, TGF- β geninin transkripsiyonu artmaktadır. Bu da stromadaki proliferasyon ve NP oluşumundan Th2 aracılı mekanizmanın sorumlu olduğunu düşündürmektedir (5, 6).

Nazal poliplerde eozinofillerin %30'u GM-CSF mRNA taşımaktadır ve GM-CSF eksprese eden hücrelerin sayısı, epidermal büyüme faktörü-2 (EGF2) ve IL-3 mRNA taşınması ile de uyumludur. IL-4, nazal mukoza damarlarında, damar hücresi adezyon molekülü (VCAM-1) ekspresyonunu arttırarak eozinofil akışının artışında önemli rol oynar (5-7).

Nazal poliplerde mast hücresinin VEGF ve temel fibroblast büyüme faktörünün esas kaynağı olduğu düşünülmektedir (54). Vasküler endotel büyüme faktörünün bir diğer önemli kaynağı ise fibroblastlardır. Bu iki büyüme faktörü, damar sayılarını arttırarak ve fibroblast proliferasyonunu indükleyerek nazal polip patogeneze katkı sağlayabilmektedir (6-8).

Yapılan çalışmalarda, intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), E-selektin ve P-selektin gibi adezyon moleküllerinin NP endotelinde eksprese edildiğini, oysa endotelde VCAM-1 ekspresyonunun zayıf olduğu ya da hiç olmadığı gösterilmiştir (4, 5). Bazı çalışmalar, NP'nin yüksek düzeylerde öncelikle eozinofil kemoatraktanları olarak bilinen RANTES ve eotaksini eksprese ettiğini göstermiştir (4, 5). Nazal polip epitel hücrelerinde eksprese edilmekte olan VEGF gibi büyüme faktörleri TGF- β 1 ile regüle edilmektedir. Potent fibrojenik bir sitokin olan TGF- β 1, ekstrasellüler matriks oluşumunu uyarmakta ve fibroblastlar için kemoatraktan olarak rol oynamaktadır (54, 55). Ancak TGF- β 1, IL-5 sentezini inhibe etmektedir ve hematoproteinlerin (IL-5 ve GM-CSF) eozinofillerin yaşam süresini uzatıcı etkilerini

ortadan kaldırmaktadır (54, 55). Nazal polip dokusunun boyanması sonucunda, TGF- β 1'in esas olarak ekstrasellüler matrikse bağlandığını ve burada latent, inaktif formda bulunduğu gösterilmiştir (55). Bir diğer büyüme faktörü olan EGF reseptörleri de, NP epitel hücrelerinde eksprese edilmektedir (4, 5). Nazal fibroblastlar; RANTES, major katyonik protein (MCP-1) ve GM-CSF gibi mediatörleri sentezlemektedirler ve eozinofillerle etkileşimi olan kemokinler için de zengin bir kaynak oluşturmaktadır. Bu nedenle, havayolu hastalıklarının patogeneğinde nazal fibroblastlar ve üretmiş oldukları mediatörler de önem arz etmektedir (4).

1.1.4. Semptomların Değerlendirilmesi

Nazal polipozisde semptomlar şiddetlerine ve sürelerine göre değerlendirilir. Yapılan çalışmalar yaşam kalitesi üzerine semptomların süresinin, şiddetinden daha etkili olduğunu göstermiştir (4). Nazal polipozisde burun akıntısı, hapşırtma, burun tıkanıklığı, koku alma bozuklukları veya yüzde ağrı ve basınç hissi gibi semptomlar görülebilir (4).

Vizuel analog skala (VAS), semptomların şiddetini değerlendirmek için kullanılabilir. Bu skalaya göre hasta kendi rahatsızlığını her bir semptom için 0-10 cm uzunluğunda bir çizgi ölçeği üzerinde değerlendirir. Bu skalada; 0: rahatsızlık yok, 10: en fazla rahatsızlık anlamına gelmektedir. Alınan sonuçlara göre hastalık; hafif (VAS 0-3), orta (VAS 3-7) veya ağır (VAS 7-10) şeklinde sınıflandırılır (56).

1.1.5. Tanı

Nazal polip tanısı anamnez, fizik muayene, endoskopi ve radyolojik inceleme ile konulmaktadır. Burun tıkanıklığı, burun akıntısı, koku alma bozukluğu ve baş ağrısı NP'nin en önemli semptomlarıdır. Anterior rinoskopide NP düzgün yüzeyli, gri, parlak, yumuşak, mobil, jelatinöz ve üzüm salkımı şeklinde görülmektedir. Nazal mukoza ve konkalar soluk ve ödemli görünümündedir. Anterior rinoskopiye ek olarak, endoskopik muayene şarttır. Nazal polipli hastalarda mutlak suretle eşlik eden hastalıklar ile bronşiyal astma ve asetilsalisilik asit intoleransı sorgulanmalıdır (4).

1.1.5.1. Bilgisayarlı Tomografi

Nazal poliplerin değerlendirilmesinde bilgisayarlı tomografi altın standarttır. Çok şiddetli hastalık, immun yetmezlik veya komplikasyon varlığında hemen, bu

durumların yokluğunda ise cerrahi öncesi mutlaka bilgisayarlı tomografi ile inceleme yapılmalıdır (4).

1.1.5.2. Evrelendirme

Nazal polibin tedavi öncesi ve sonrası seyrinin değerlendirebilmesi ve standardizasyon sağlanması için hem radyolojik hem de endoskopik skorlamalar geliştirilmiştir (57, 58). Bugüne kadar nazal polipozisin kabul edilen tatmin edici bir evrelemesi yapılamamıştır. Nazal polip boyutlarındaki değişikliklerin değerlendirilmesinde kullanılan en iyi yöntemlerden biri Lildholdt evreleme sistemidir (Tablo 1) (57). Lund-Mackay evreleme sistemi ise en yaygın olarak kullanılan radyolojik evreleme yöntemidir (Tablo 2) (58).

Tablo 1. Lildholdt Evreleme Sistemi (57)

Endoskopik görünüm	Evre
Polip yok	0
Orta meatusta sınırlı küçük polipler	1
Orta meatustan taşmış alt konkanın üst yüzüne uzanan polipler	2
Alt konkanın alt kenarının arkasına uzanan polipler	3

Tablo 2. Radyolojik Lund-Mackay Evreleme Sistemi (58)

Etkilenen Sinüs	Sol	Sağ
Maksiller	0-1-2*	0-1-2*
Anterior etmoidal	0-1-2*	0-1-2*
Posterior etmoidal	0-1-2*	0-1-2*
Sfenoidal	0-1-2*	0-1-2*
Frontal	0-1-2*	0-1-2*
Osteomeatal Kompleks	0 veya 2**	0 veya 2**
Toplam	0-12	0-12

*0-Normal; 1-Parsiyel opasifikasyon; 2-Total opasifikasyon.

**Osteomeatal kompleks: 0-Tıkalı değil; 2-Tıkalı.

1.1.6. Tedavi

1.1.6.1. Medikal Tedavi

Medikal tedavinin temel amacı poliplerin küçültülmesi ve/veya ortadan kaldırılması, rinit bulgularının yok edilmesi ve rekürrenslerin önlenmesidir. Bu amaçla kullanılan ilaçlar, steroidler ve steroid dışı ilaçlar olarak ikiye ayrılabilir (59-68).

1.1.6.1.1. Steroidler

Nazal polipoziste steroid tedavisinin etkileri kesin olarak gösterilmiştir (59, 60). Steroid tedavisi, etkisini doku eozinofil artışına sebep olan sitokin salınımını ve T hücre sayısı ile mikrovasküler kaçağı azaltarak göstermektedir (61). Nazal polip tedavisinde steroidler lokal veya sistemik olarak kullanılabilir. “Medikal polipektomi” de denilen nazal poliplerde sistemik steroid tedavisi uygulaması, NP’yi önemli ölçüde küçülttüğü gibi, koku alımında azalma şikayetini de önemli ölçüde ortadan kaldırmaktadır (62). Sistemik steroid uygulanması depo enjeksiyonlar veya oral uygulama şeklinde olabilir. Sistemik steroid kullanımının uzun dönem uygulanamama ve tedavi kesildikten sonra NP nüksü gibi dezavantajları bulunmaktadır. Sistemik steroid kullanımının diğer yan etkileri olarak; diabetes mellitus, glaukom, miyopati, avasküler kemik nekrozu, cilt atrofisi, yara iyileşmesinde gecikme, hipertrikozis, akne, perioral dermatit, Cushing benzeri görünüm, duygudurum değişikliği ve psikoz gibi psikiyatri hastalıkları, arteriyel hipertansiyon, gastrik ülser ve artmış enfeksiyon riski sayılabilir (63). İntranazal steroidlerin ise uzun süreli uygulanabilmeleri ve yan etkilerinin oldukça az olması nedeniyle NP tedavisinde önemli yerleri bulunmaktadır. İntranazal steroidlerin NP boyutunu küçültüp, nazal akımı arttırdıkları ve cerrahi sonrası NP rekürrensini azalttıkları bildirilmiştir (64).

1.1.6.1.2. Steroid Dışı Tedavi

Son zamanlarda yayınlanan iki konsensusta nazal poliplerin medikal tedavisinde ilk basamak tedavi olarak topikal kortikosteroidler önerilmektedir (59, 65). Antibiyotikler, antilökotrienler (montelukast), antihistaminikler, aspirin

duyarsızlaştırıcılar, kapsaisin, monoklonal IgE antikor (omalizumab), nazal lavaj gibi tedavi seçeneklerinin yararlarını kanıtlayan çalışmalar mevcuttur (59, 65).

Nazal polip olgularında, antibakteriyel etki yanında antiinflamatuvar etkileri nedeniyle düşük doz ve uzun süreli makrolid grubu antibiyotiklerin kullanımları bildirilmiştir. Bu tedavilerin havayolu epitelinde IL-8 üretimini önemli oranda inhibe ettikleri saptanmıştır (66).

Son yıllarda fungusların rinosinüzit ve NP'de rol oynadıklarının ileri sürülmesi, intranazal antifungal kullanımını gündeme getirmiştir. İntranazal amfoterisin B kullanımının NP'de faydasını gösteren yayınlar olduğu gibi, aksini de iddia eden yayınlar bulunmaktadır (67, 68).

1.1.6.2. Cerrahi Tedavi

Nazal polipozisde cerrahi tedavi, medikal tedaviye yeterli cevap alınmayan hastalarda uygulanır. Nazal polibin topikal ve oral steroid tedavisinden sonra ağır bir şekilde devam etmesi durumunda medikal tedaviye zayıf cevap alındığı kabul edilir. Cerrahi öncesinde hastalığı doğrulamak, lezyonun yaygınlığı belirlemek için bilgisayarlı tomografi çekilmelidir (4).

1.1.6.2.1. Cerrahi Tedavi Yöntemleri

Nazal polipozisin cerrahi tedavisinde; konservatif bir yaklaşım olan polipektomiden, daha radikal bir girişim olan eksternal yaklaşımla fronto-etmoidosfenoidektomiye kadar değişen yöntemler mevcuttur. Buna rağmen herhangi bir cerrahi girişimin hastalığı tamamen tedavi ettiği gösterilememiştir (4). Hastaların çoğu medikal tedaviye devam etmektedir. Ayrıca hayatlarının herhangi bir zamanında farklı cerrahi girişimler uygulanmaktadır (4).

İntranazal polipektomi lokal veya genel anestezi altında yapılabilir. Nazal kaviteden poliplerin çıkarılmasında oldukça sınırlı bir yöntemdir. Caldwell Luc girişimi nazal polipozis cerrahisinde artık kullanılmamaktadır. Ancak maksiller sinüsü tamamen dolduran fungal hastalığı ortadan kaldırmak için kullanılabilir (4).

Endoskopik cerrahi nazal polipozisli hastaların tedavisinde en etkili yöntemdir (4). Bu yöntem ile güvenli bir şekilde basit polipektomiler veya radikal cerrahiler yapılabilir. Endoskopik cerrahi ile kafa tabanı, frontal reses, her iki tarafta

lateralde lamina papiracea, maksiller sinüs, frontal sinüs ve sfenoid sinüs ostiumları görülebilir (4).

Nazal polipozisli hastalarda endoskopik sinüs cerrahisi (ESC) için iki major yaklaşım seçilebilir. Bu amaçla; etkilenen sinüslerdeki lezyonların tedavisiyle sınırlı cerrahi veya tüm etmoid hücrelerin çıkarıldığı, kafa tabanının, frontal, maksiller ve sfenoid sinüs ostiumlarının görüldüğü daha radikal cerrahiler tercih edilebilir (69).

Endoskopik sinüs cerrahisinin sonuçları: Sınırlı veya radikal cerrahi şeklinde yapılan endoskopik cerrahi ile basit polipektomi gibi konservatif yöntemlerden daha iyi sonuçlar alınmaktadır (70). Hastaların yaklaşık %10'u medikal tedavi ile birlikte uygulanan cerrahi tedaviye zayıf cevap vermektedir.

Revizyon cerrahi sırasında görülen; orta meada yaygın sineşi, orta konkanın aşırı lateralizasyonu, unsinat prosesin önemli segmentlerinin ilk cerrahide çıkarılmaması ve açılmamış etmoid hücrelerin varlığı ilk cerrahiye yetersiz yanıt alındığını gösteren bulgulardır (71). Cerrahi sonuçlarını olumsuz etkileyen durumlar; hastalığın geniş yayılımı, bronşiyal astım ve/veya aspirin intoleransı ve kistik fibrozis ile birlikteliktir (4)

1.1.6.2.2. Cerrahi Tedavi Komplikasyonları

Son yıllarda NP tedavisinde ESC uygulanmaktadır. Bu yöntemin kullanılması ile fasiyal insizyonların olmaması, morbiditenin azalması, postoperatif ağrı ve kanamanın azalması ve daha az ekonomik maliyet gibi avantajlar sağlanmıştır. Buna rağmen ESC yönteminin de komplikasyonları vardır. Yapılan çalışmalarda nazal polipli hastalarda komplikasyon oranı %4.3-6 civarındadır (70). Cerrahi komplikasyonlar hemorajik, orbital ve intrakraniyal olarak sınıflandırılmaktadır.

a) Hemorajik komplikasyonlar: Hemoraji arteriyel kanama veya sızıntı şeklinde olabilir. En çok sfenopalatin arter dallarının etkilenmesine bağlı kanama görülür. Etmoidal arterlerin hasarı sonucu orbital bölge, kanama ve/veya hematomlar nedeniyle etkilenebilir. Genellikle hafif burun kanamaları görülür. Şiddetli kanama veya hastaneye yatışı gerektiren kanamalar vakaların yaklaşık %2.2'sinde görülür (72). Bazı yayınlarda NP için ESC yapılan izole ve istisna vakalarda internal karotid arter hasarı gibi çok ciddi komplikasyonlar bildirilmiştir (73).

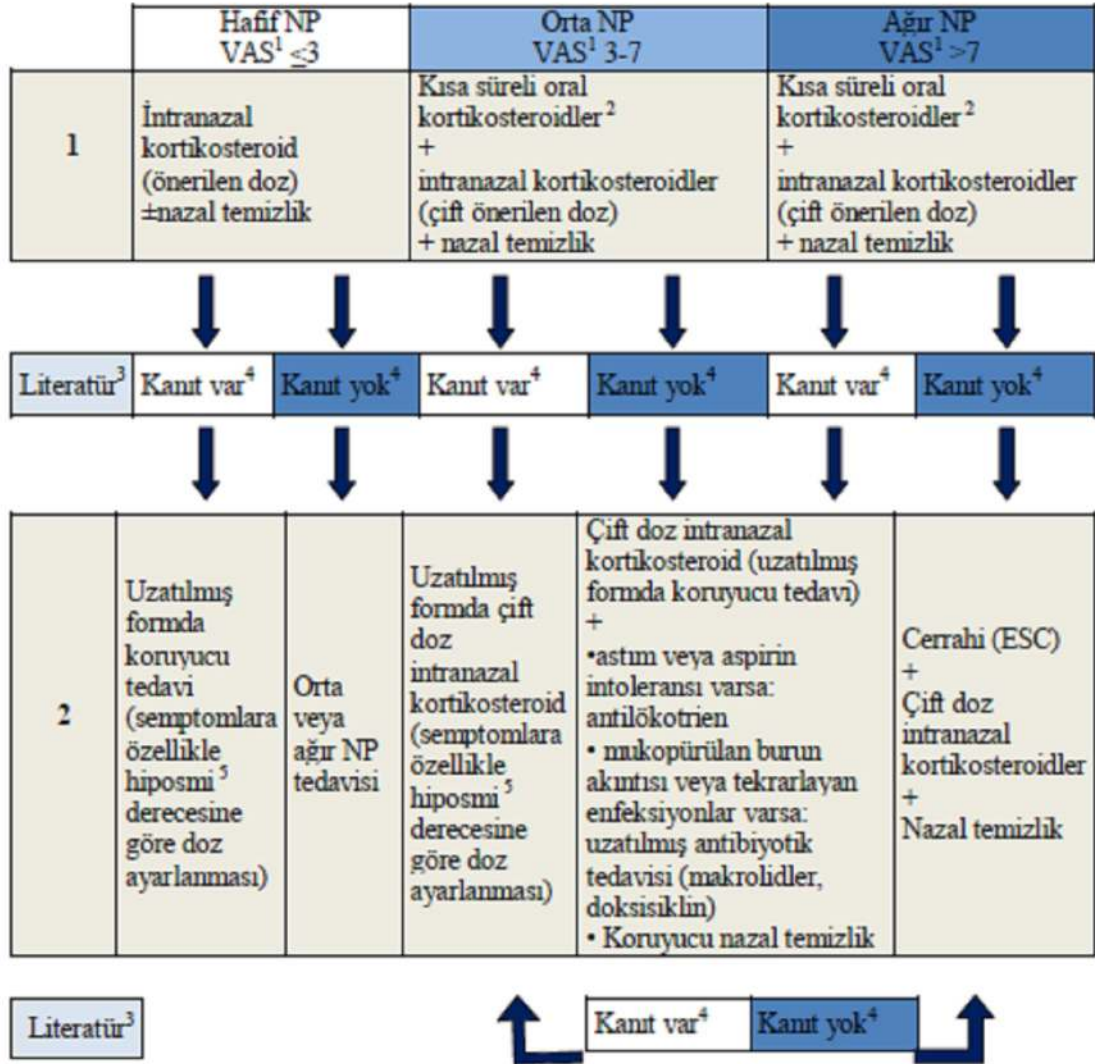
b) Orbital Komplikasyonlar: Orbital komplikasyonlar optik sinirin, orbital kasların veya etmoidal arterlerin hasarına bağı olarak görülür. Hafif lezyonlar periorbital amfizem, ödem, palpebral ekimoz olarak görülebilir. Diplopi, görme keskinliğinde azalma veya körlük ise karşılaşılabilecek daha ciddi problemlerdir. En sık karşılaşılan orbital problem, periorbital ve/veya orbital yağ dokusunun görülmesidir (%2.1) (72). Orta meanın açıldığı durumlarda nazolakrimal kanal hasarının oluşması da mümkündür (74).

c) İntrakraniyal Komplikasyonlar: İntrakraniyal komplikasyonlar kafa tabanına penetrasyon nedeniyle ortaya çıkar. Yüksek riskli anatomik bölgeler lamina kribrozanın horizontal parçası ve frontal kemiğe lateral kısmının girdiği yerdir. Postoperatif beyin omurilik sıvı fistüllerinin insidansı %0.2-3 arasında değişmektedir (72). Menenjit insidansı ise %0.15'tir (72).

d) Diğer Komplikasyonlar: Miyosferulozis, toksik şok sendromu, atrofik rinit sekelleri veya fasiyal pareziler gibi komplikasyonlar daha az sıklıkla görülmektedir. Bazı yazarlar sineşi oluşumunu postoperatif sekelden çok komplikasyon olarak kabul etmektedir. Bu durumda sineşi endoskopik sinüs cerrahisinde en sık görülen komplikasyondur (%10.4) (72).

Nazal polipozis konsensus belgesi 2011 yılında yayınlanmıştır (4). Bu belgede önerilen NP tedavi algoritması Tablo 3'te gösterilmiştir (4).

Tablo 3. Nazal polipozis tedavi algoritması (4)



- Aspirin intoleransı varsa: alternatif ilaçlar kullanılmalı ve aspirin desensitizasyon olasılığı ortaya konulmalı
- Alerji varsa: özellikle tedavi edilmeli, alerjenler dışlanmalı, antihistaminikler veya immunoterapi kullanılmalı
- Alt havayolu hastalıkları (KOA, astım veya bronşektazi) her zaman değerlendirilmeli ve tedavi edilmeli

NP: nazal polipozis; VAS: vizüel analog skala. ESC: endoskopik sinus cerrahisi; KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı.

¹ NP tedavisinde hastalığın şiddetine göre basamak tedavisi önerilir. Hastalığın şiddeti VAS ile değerlendirilir.

² Prednizolonun 0.5-1 mg/kg/gün dozu veya eşdeğerinin 7-14 gün verilmesi. Prednizolon veya eşdeğerinin dozu 50mg/gün altında ise aşamalı doz azaltılarak verilen tedavi önerilmez.

³ Takip süresi ile ilgili bilimsel bir kanıt olmamasına rağmen tedavi sonrası 1 aylık takip (1. adım) ve sonrasında orta ve ağır NP'de 3 ay, hafif ve kontrollü NP'de 6 ay sonra kontrol (2. adım) önerilir.

⁴ İyileşme orta ve ağır NP'de hastalığın şiddetinde bir basamak azalma veya hafif NP'de VAS skorunda azalma olarak tanımlanır.

⁵ Hiposmi derecesi subjektif olarak VAS skoru ile veya olfaktometri ile değerlendirilebilir. NP hastalığının şiddeti ile iyi korelasyon gösterir. NP'de en spesifik semptomdur. Hastalığın kontrolünde intranazal kortikosteroid dozunun ihtiyacını belirleyen önemli bir göstergedir.

1.2. Alerjik Rinit

1.2.1. Tanım ve İnsidans

Alerjik rinit, nazal mukozadaki inflamasyonla ortaya çıkan burun tıkanıklığı, burun akıntısı, kaşıntı, hapşırık ve postnazal akıntı ile karakterize kronik bir üst solunum yolu hastalığıdır (75). Alerjik rinit oluşması için herhangi bir alerjene maruz kalma ve bu alerjene karşı immunolojik duyarlılık gerekmektedir. Alerjik rinit, atopik hastalıkların en sık görülen şeklidir. Nazal mukozada IgE aracılığı ile meydana gelen inflamatuvar bir bozukluktur (76).

Tek merkezli çalışmalarda mevsimsel alerjik rinit prevalansının %1-%40; perennial alerjik rinit prevalansının ise %1-%13 arasında olduğu bildirilmiştir (9, 77). Avrupa’da genel popülasyonda yapılan çalışmalarda alerjik rinit prevalansının %25 civarında olduğu bildirilmiştir (78, 79).

Yaygınlığı yanı sıra alerjik rinitin sıklığı yıllar içinde giderek artmaktadır. Alerjik rinit tipik olarak 40 yaşından önce başlar ve ortalama başlangıç yaşı 12-15 arasındadır. Bazı ülkelerde adolesanların %50’den fazlasında alerjik rinit semptomlarının olduğu bildirilmiştir (80). Yapılan bir çalışmada 6 yaşındaki çocukların %42’sinin alerjik rinitli olduğunu göstermiştir (81).

1.2.2. Etiyoloji

Alerjik rinitte çok çeşitli etiyolojik ajanlar bildirilmiştir. Atopik alerjenlerden 5µ’dan küçük olanları distal uç bronşiolelere kadar ulaşabilir. Atmosferik inhalan alerjenlerin etki gösterebilmesi için iki özelliğe sahip olması gereklidir. Birincisi spesifik antijen taşımalı, ikincisi mukozayı geçebilmelidir (82).

Alerjenler spesifik IgE antikorunu oluşumunu uyaran ve bu antikor ile reaksiyona giren antijenlerdir. Alerjenler genelde protein veya glikoprotein yapıdadır. Bir alerjen ekstraktının içinde çok sayıda antijen bulunmaktadır. Bu antijenlerin tümü duyarlılığa neden olmazlar, az sayıda hastada duyarlanmaya yol açanlar minör alerjenler olarak isimlendirilirler. Hastaların yarısından fazlasında duyarlanmaya neden olan alerjenler ise majör alerjenler olarak adlandırılırlar ve ekstraktın toplam ağırlığının %1’ini oluştururlar (83, 84).

Alerjenin immün duyarlanmaya neden olan, özel bir aminoasit dizilimi gösteren bölgesi “epitop” veya antijenik determinant olarak adlandırılır. Duyarlı kişilerde aynı alerjen molekülünün farklı epitoplarına yanıt oluşabilmektedir. Bu durum genetik olarak MHC-Class II genlerinin kontrolü altındadır (83, 84).

Alerjenler solunum, oral ya da parenteral yolla vücuda alınabilirler. Hayvanlar, arılar, bitkiler, mantarlar ya da küçük molekül ağırlıklı kimyasal ajanlar gibi pek çok kaynağı bulunmaktadır. Tablo 4’de bu alerjenler, kaynakları ve semptomlara neden olduğu mevsimler gösterilmiştir (85).

Tablo 4. Kaynaklarına ve görüldükleri mevsimlere göre sık rastlanan alerjenler (85)

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

1.2.3. Alerji Etiyolojisinde Rol Oynayan Ajanlar (9, 86-99):

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

1.2.3.1. Ev Tozu ve Akarları

Alerjik rinit ve bronşial astmanın en önemli alerjenlerinden biri ev tozu akarlarıdır. Ev tozu bir karışım olup içinde polen, mantar sporları, gıda artıkları, bilhassa tüy ve deri döküntüleri ve akar dışkıları mevcuttur. Akarlar içinde en önemlileri *Dermatophagoides farinea* ve *Dermatophagoides pyteronysinus*'dur. Ev tozu akarı, 0.2-0.3 mm boyutunda saydam, kancalı bir artropottur. %55'in üzerindeki nem, karanlık ortam ve 25°C sıcaklık yaşamaları için çok uygun koşullardır. Ev tozu akarı miktarı, kuru iklimde ve yüksek rakımda daha düşük oranda iken deniz kenarı ve yüksek nemlilik içeren bölgelerde daha yüksektir (86).

İç ortamda başlıca akar kaynakları, nevresim, çarşaf, yastık kılıfları, battaniye ve halı gibi yünlü ürünler, tüylü oyuncaklar, kumaş kaplı mobilyaların girintili bölgeleri ve perdelerdir. Akarların en fazla görüldükleri zaman yaz sonu ve sonbahar aylarıdır. Ancak esas alerjen dışkıları olduğu için oluşturdukları alerji yıl boyu sürer. Akar alerjenleri havada asılı olmayıp sıklıkla yerdeki toza çökmüş durumda beklerler. Sadece tozda tahribat yapıldığında partiküller havaya karışır. Bu nedenle, kişinin maruz kaldığı inhalan akar miktarını hava örneklerinde ölçmeye yönelik girişimlerde sonuçlar güvenilir ve tekrarlanabilir değildir. Yerleşik tozdaki gram toz başına veya birim alan başına düşen alerjen miktarının tanımlanması maruziyeti daha doğru yansıtmaktadır (87).

1.2.3.2. Polenler

Solunum yolu alerjenleri arasında polenler önemli bir yer tutar. Polenler ilk ayırt edilen alerjenlerdir. Çimen (grass), ağaç ve yabani ot (weed) polenleri başlıca sorumlu alerjenlerdir. Polen, tohumlu bitkinin erkek üreme organının bir parçasıdır.

Boyutları bitkiye göre değişmekle birlikte 2µ ile 250µ arasındadır. Taşınma şekillerine göre amnemophilous ve entomophilous polenler olarak ayrılır. Amnemophilous polenler rüzgarla taşınırlar. Entomophilous polenler renkli ve çiçekli bitkilerin polenleri olup böcekler ile taşınırlar (9).

Bitkiler, polenlerini mevsimlere bağlı olarak havaya salarlar. Polen mevsimleri denen bu durum bölgeden bölgeye büyük farklılıklar gösterir. ABD’de farklı bölgelerin, polen mevsimlerinin genel bir taslağı çıkarılmıştır. Buna göre, ABD’de ağaç polenleri ilkbaharda ortaya çıkar ve bu mevsimde en yoğundur. Çimen polenleri ilkbahar sonunda başlar ve yaz boyunca devam eder. Ot polenleri sonbaharda en yoğundur. Polen artışı ile acile başvuran astım krizleri arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur (88).

Atmosferdeki polen sayısı, hava durumu ve günün saatine göre değişim gösterir. Nemli ve yağmurlu havalarda polenler zemine çökeceğinden atmosferdeki polen miktarı azalır. Kuru ve güneşli havalarda ise polen düzeyi artar. Gün içinde sabah 10 ile öğleden sonra 16 arası polen sayısı artış gösterir (9).

1.2.3.3. Mantarlar

Mantarlar, klorofil içermeyen ancak atmosfere çok sayıda alerjenik spor yayan canlılardır. Havada çok fazla miktarda bulunur. Gelişimleri çok düşük ısıda ve karda engellendiği için bu bölgeler dışında hemen her yerde ve her ısıda bulunabilirler. Üremeleri için yüksek oranda neme gereksinim duyarlar (9, 89). Mantar sporları 3-10µm gibi çok küçük olduğu için alt solunum yollarına kadar ilerleyerek rinit ve astımı provoke edebilirler (89).

Mantarların orijinlerine göre ayırt edilebilen üç tipi *Cladosporium*, *Alternaria* ve *Stemphylium*’dur. *Alternaria*, solunum sistemi alerjenlerinin en önemlisidir. Dış ortamdaki mantar sporları yıl boyu atmosferde bulunmakla birlikte, aynen polenler gibi bazı dönemlerde miktar olarak artış gösterirler. Bu artışlar bölgeler arasında farklılık gösterir. Klimaların kanalları içinde ve su borularında da üreyebilirler. Özellikle mutfak ve banyolarda yoğun olarak yerleşirler. Sık sulanan bitkiler, hayvan ya da bitki atıkları, mobilyalar, duvar kağıtları, yataklar ve yumuşak oyuncaklar üzerinde de üreyebilirler (9).

Mantar alerjisi olan hastaların semptomları ilkbahardan sonbahar sonuna kadar sürebilir. Temmuz-Ağustos aylarında pik yapar (9). Sadece inhalan alerjenler

olarak değil besin alerjenleri olarak da karşımıza çıkarlar. Besin alerjilerinden *Penicillium*, *Aspergillus* ve *Fusarium*, daha az sıklıkta da *Mucor* sorumludur. Ayrıca bazı yiyeceklerin üretiminde kullanılan mantarlar ve mayalar alerjenik etki yapabilirler (9).

Candida albicans, *Saccaromyces cerevisia* ve *Pityrosorum* en alerjenik mantarlardır. Mantarlara karşı IgE aracılı duyarlılık olduğu gösterilmiştir (90). Birçok mantarda çapraz reaksiyon veren antijenler bulunmaktadır. Mantarlar atmosferde bulunabilir. Bunlardan *Sporobolomyces roseum* Akdeniz ve Büyük Britanya'da astım ve rinite neden olabilmektedir. *Basidiomyces* ve *Ascomyces* sporları atmosferde çok fazla miktarda bulunurlar ve astım ve rinitli hastalarda alerjeniktirler (9).

Ülkemizde Uygur ve ark. (91), yaptığı çalışmada alerjik rinit ön tanısı alan 312 hastanın % 1.4'ünde mantar karışımına karşı duyarlılık saptanmıştır. Aynı klinikte Yasan ve ark. (92), yaptığı çalışmada en sık alerjenler sırası ile çimen karışımı (%70.5), ot karışımı (%45.9), ev tozu akarları (%35.6 - %34.9), ağaç karışımı (%25.2) şeklinde bulunmuştur. En sık tespit edilen alerjen bölgelere göre farklılıklar göstermektedir. Bursa gibi nem oranı yüksek illerde ev tozu akarları en sık tespit edilen alerjen olarak görülmekte iken, Erzurum gibi rakımı yüksek illerde çimen polenleri en sık alerjen olarak görülmektedir. Keleş ve ark. (93), yaptığı çalışmada en sık saptanan alerjenler sırası ile otlar-tahıllar (%60.5), Akdeniz otları (%43.0), mite (*Dermatophagoides Farinea*) (%31.5) şeklinde bulunmuştur.

1.2.3.4. Hayvansal Alerjenler

Birçok hayvanın sekresyonu ve tüyü ciddi hipersensitiviteye neden olacak kadar fazla alerjen içermektedir. Kedinin majör alerjeni olan Fel d 1 kedinin başlıca derisindeki sebace bezlerde, az oranda da idrarında ve tükürüğünde bulunur. Deri testinde görülen aktivitenin önemli bir kısmından Fel d 1 sorumludur. Kedi duyarlılığı olan kişilerde minör bir alerjen ise kedi albüminidir. Kedi alerjenlerinin boyutu 1µ ile 20µm arasında değişir (89).

Köpek alerjenleri ise başlıca köpeğin tüyünde ve tükürüğünde bulunur. Majör alerjeni Can f 1'dir. Köpek duyarlılığı olan olguların %90'ından fazlası deri testinde bu antijene karşı reaksiyon gösterirler. Bir diğer alerjen olan Can f 2'ye karşı ise köpek duyarlılığı olan olguların %25'i reaksiyon gösterir. Can f 1 ve 2 lipokalin

proteinleridir. Köpek albümini minör, ancak önemli bir alerjendir (89). Hayvan dışkılarına ve sekresyonlarına karşı gelişen alerji, en az iki yıllık bir geçmişi gerektirir. Hayvanın uzaklaştırılmasından sonra da en az altı ay sürer (89). Kedi ve/veya köpek duyarlılığı, evcil hayvan besleyenlerde beslemeyenlere göre daha yüksek oranda bulunmuştur (89). Ancak evcil hayvan duyarlılığı olan olguların %23.8'inin hiçbir zaman evinde kedi beslememiş olması duyarlılığın gelişmesinin sadece evde kedi bulunması ile ilişkilendirilmemesini vurgulamaktadır (89).

1.2.3.5. Bakteriler

Bakteriyel alerji; bakterilerin kendisine, nükleoproteinlerine, polisakkaritlerine ve bakteri ürünlerine karşı antibakteriyel ve antitoksik antikor ile meydana gelmektedir. Bunlar vücuttaki herhangi kronik seyirli bir enfeksiyon odağından kan dolaşımına salınırlar (9).

1.2.3.6. Besin ve Besin Katkı Maddeleri

İmmünolojik bir cevap yolu ile besinlere karşı oluşan reaksiyonlara “besin-aşırı duyarlık reaksiyonu” veya “besin alerjisi” denmektedir. İlaçların istenmeyen etkileri besin alerjisi değildir. “Besin intoleransı” ise, besin maddesinin farmakolojik, toksik veya metabolik etkilerinden kaynaklanan nonimmünolojik reaksiyonlara verilen isimdir. Bebeklerde besin alerjisine neden olan besin süttür. Yaygın olarak tüketildiği ülkelerde süte ek olarak soya da bebeklerde besin alerjisine neden olur. Erişkinlerde genel besin alerjisinin en sık nedenleri yer fıstığı, fındık, kabuklu deniz ürünleri, balık ve yumurtadır. Besin alerjenleri genelde proteinler veya glikoproteinlerdir. Besinlerle oluşan erken alerjik reaksiyon, besin maddesine spesifik olarak geliştirilen IgE'nin, doku mast hücreleri ve bazofillerinin yüzeyinde yer alan yüksek affiniteli IgE reseptörlerine bağlanması ile ortaya çıkar (94).

1.2.3.7. Hava Kirliliği

Hava kirliliğinin etkileri dışarıdaki gazlara ve dumana bağlı olarak görülür. Mevcut birkaç çalışmada tutarsız bir şekilde kirliliğin pik yaptığı dönemlerde rinit semptomlarında artış bildirilmiştir (95, 96). Hava kirliliği ve meteorolojik faktörler daha çok nonalerjik, noninfeksiyöz perennial rinit ile ilişkilidir (97).

Bir çalışmada trafiğin yoğun olduğu bölgelerde yaşayan hastalarda rinit ve konjonktivit semptomlarının daha şiddetli seyrettiği bildirilmiştir (98). Hava kirliliği alerjik rinitli hastalarda semptomların artmasına neden olmaktadır (99).

1.2.4. Patoloji ve Patofizyoloji

Alerjik rinit, tüm dünya nüfusunun %10-40'ını etkileyen yaygın bir hastalıktır ve hayat kalitesinde azalmaya sebep olmaktadır (9). Alerjik rinitli hastalarda akut sinüzit ve otitis media insidansı artmıştır. Alerjik rinit astım gelişimi için de majör bir risk faktörüdür (100).

Alerjik rinitin patogenezinde; salınan mediatörlerin etkisi ile vazodilatasyon, vasküler permeabilite artışı, mukus artışı ve birçok inflamatuvar olay meydana gelir.

Bu olayların oluşmasındaki basamaklar şunlardır:

1. Antijen sunumu
2. T hücre farklılaşması
3. Ig E sentezi
4. Mast hücre degranülasyonu (9).

1.2.4.1. Antijen Sunumu ve Sensitizasyon

Alerjik rinitin başlangıcında vücudun alerjene karşı oluşturduğu sensitizasyon vardır. Solunum mukozası, pikogramdan nanogram boyutuna kadar polen, ev akarlarının dışkısı, hayvan epitel artığı ve birçok alerjene maruz kalmaktadır. Mukozada depo edilen antijenler burada bulunan Langerhans hücreleri ve antijen sunan hücreler (ASH) tarafından alınarak proteolitik olarak 7-14 amino asitlik peptitlere bölünürler. Bu ASH'ler T lenfositleri için dendritik hücreler, mononükleer fagositler, B lenfositler ve vasküler endotel hücreleridir (101). ASH içinde endositoz olduktan sonra peptitler majör doku uyuşması kompleksi (MHC II) moleküllerine bağlanarak hücre yüzeyine taşınırlar. ASH'lerde daha sonra tonsiller dokuya ve lokal lenf nodlarına taşınırlar. Tam olarak bilinmeyen bir noktada ASH tarafından farklılaşmamış T hücrelerine (ThO) antijen sunumu gerçekleşir (101).

Atopik diyatezi olan kişilerde ThO hücrelerinin reseptörleri ASH üzerindeki MHC II tarafından sunulan antijenik peptidi tanıyarak Th2 hücrelerine dönüşümü

gerçekleşir. Bu dönüşüm sırasında birçok mediatör ve hücre görev yapmaktadır (102).

CD4 (T helper) aktive olarak, MHCII, CD28-B7 arasındaki etkileşim sonucunda Th2 hücrelerini oluşturur. CD4 hücresi IL2, IL18 varlığında Th1, IL4 varlığında ise Th2 hücrelerine farklılaşma gösterir. Th2 hücresi kendi karakteristik sitokinleri olan IL4, IL5, IL9, IL13, Gm-CSF salgılar. Burada görüldüğü gibi IL4 proatopik ortamı oluşturarak pozitif feedback etkisi oluşturmaktadır. Bu oluşumda sitokinler üç ana fonksiyonu yaparlar:

1. Atopi için uygun ortamın sağlanması
2. Diğer immun yanıtların supresyonu
3. B hücrelerinden Ig E sentezinin stimülasyonudur (102).

1.2.4.2. Ig E Sentezi

T hücre yüzeyindeki CD3 ve T hücre reseptöründen oluşan kompleksin MHC II ile bağlanmasından sonra T hücre yüzeyinde süratle CD 40 ligandı ortaya çıkar. Bu ligand, B hücre yüzeyinde daha önceden mevcut bulunan CD 40 ile birleşir. Bu birleşme CD 28 (T hücre) ve B7 (B hücre) arasındaki bağlantı ile daha güçlü bir hale gelir. CD 28 ile B7 arasındaki bu bağlantı Th2 hücresinden IL4 salınımını da artırır (102).

B hücresinden Ig E salınımının başlaması için iki uyarı gereklidir. Bunlar IL4 ve CD 40- CD 40 ligandının oluşumudur. Bu uyarılardan sonra B hücresinde epsilon ağır zincir sentezi başlar. Alerjenle yapılan provokasyondan sonra erken ve geç faz reaksiyonu görülür (103). Alerjik rinitte görülen ani aşırı duyarlılık reaksiyon olayları şekil 1’de gösterilmiştir (104).

1.2.4.3. Erken Faz Yanıtı

Erken faz reaksiyonu, alerjene maruziyetten sonra dakikalar içinde başlar. Erken faz reaksiyonunda başrolü mast hücresi oynar. Mast hücrelerinin degranülasyonu; histamin, lökotrienler (sisteinil LT, LT C4, LT D4, LT E4), protoglandinler (PGD2, PGI2, PGE2, PGF2 α), kininler ve sitokinlerin salınımı ile ortaya çıkar. Bu fazın en belirgin semptomları; burun tıkanıklığı, burun akıntısı, hapşırtma ve burun kaşıntısıdır (100).

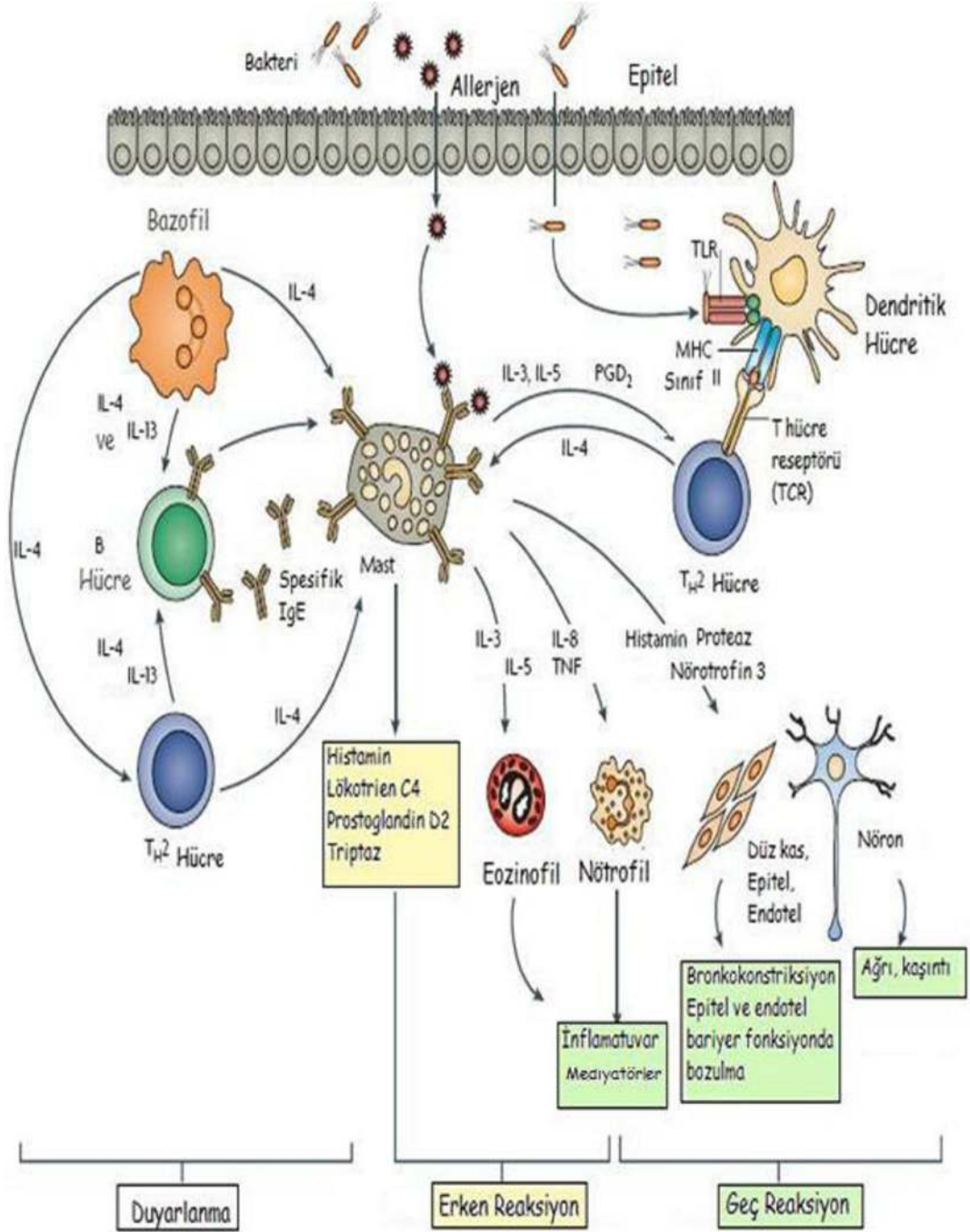
İki çeşit mast hücresi vardır. Birincisi bağ dokusu mast hücresidir. Bu hücre kimaz ve triptaz varlığı ile belirlidir ve nazal lamina propriada bulunan ve IL 4 içeren mast hücrelerinin %85'ini oluşturur (101). İkincisi ise epitelyal veya mukozal mast hücresidir. Bu hücre kimaz içermez, sadece triptaz üretir ve mukozada IL 4 pozitif olan mast hücrelerinin %15'ini oluşturur (101).

1.2.4.4. Geç Faz Yanıtı

Geç faz reaksiyonu, erken faz reaksiyonundan 4-8 saat sonra başlar. Bu fazda klinik olarak nazal mukoza kalınlığının ve hava akımı rezistansının arttığı ve diğer nazal bulgularda minimal değişiklik görülür (104). Geç fazda eozinofiller, bazofiller, nötrofiller ve mononükleer hücreler sorumludur. İnterlökin, lökotrien ve platelet aktive edici faktör (PAF) gibi mediatörler, inflamatuvar hücrelerin damar içinden interstisiyel alana çıkışını indükler. Mukus hipersekresyonu, ödem, nazal konjesyon ve hava yolu hiperaktivitesi gibi inflamatuvar reaksiyonlar ortaya çıkar. Geç fazda başrolü eozinofiller oynar. Eozinofiller, sitokinlerin ve mediatörlerin yanında major temel protein protein (MBP) ve eozinofil katyonik protein (ECP), eozinofil peroksidaz (EPO), eozinofil kökenli nörotoksin gibi polipeptidleri de açığa çıkarır. Bu polipeptidler epitelyal hasara ve hücre ölümüne neden olurlar (105).

Geç faz reaksiyonunda artış gösteren bir diğer hücre ise lenfositlerdir. CD4+ T yardımcı hücrelerinde, CD4, CD45 T hafıza hücrelerinde, hatta CD8+ T sitotoksik hücrelerinde artış vardır (105).

Alerjik rinitte submukozal salgı yapılarında da artış vardır. Normal kişilerde, glandüler yapı lamina proprianın % 15 iken, alerjik riniti olan kişilerde bu oran %25'e yükselmektedir (105). Bu da alerjide hava yolu hipersekresyonunun varlığını teyit etmektedir. Alerjik rinitli kişilerde nazal nitrik oksit (NO) seviyesi artmaktadır. NO vazodilatasyon, glandüler hipersekresyon artışına neden olur (105).



Şekil 1. Ani aşırı duyarlılık reaksiyon olayları sıralaması (104)

1.2.5. Alerjik Rinitin Klinik Tipleri

1.2.5.1. Mevsimsel Alerjik Rinit

Mevsimsel alerjik rinitten sorumlu etkenlerin başında polenler gelir. En önemli üç polen kaynağı ağaçlar, çimenler ve otlardır. Polen, tohumlu bitkinin erkek

üreme organının bir parçasıdır. Boyutları bitkiye göre değişmekle birlikte 2µ ile 250µ arasındadır. Taşınma şekillerine göre amnemophilous ve entomophilous polenler olarak ayrılır. Amnemophilous polenler çiçeksiz yeşil bitkilerin polenleri olup rüzgarla taşınırlar. Entomophilous polenler renkli ve çiçekli bitkilerin polenleri olup böcekler ile taşınırlar (86).

Mevsimsel alerjik rinit daha çok burun kaşıntısı ve ardarda gelen hapşırıklara neden olur. Hapşırma mevsimsel alerjik rinitte en rahatsız edici şikâyettir. Yıl boyu rinitte ise daha az görülmektedir (106). Mevsimsel alerjik rinitte nöbetler halinde hapşırık, bol sulu burun akıntısı ve burun tıkanıklığı olur. Burun tıkanıklığı yıl boyu süren alerjik rinitte sürekli ve daha az değişkenlik gösterir. Burunda, gözde, damak ve nazofarenkste kaşıntı hissi rahatsız edici semptomlar arasındadır (106).

1.2.5.2. Perennial Alerjik Rinit

Alerjik rinitlerin yıl boyu süren, belli bir mevsime bağlı olmayan formudur. Yetişkinlerde inhalan alerjenler, çocuklarda ise besin alerjileri ön plandadır (106). İnhalan alerjenlerin en önemlileri ev tozu akarları olup bunlar içinde de en etkinleri *Dermatophagoides pteronyssinus* ve *Dermatophagoides farinea*'dır (84). Ayrıca polenler, mantar sporları, hayvan tüy ve epitel artıkları da etkili alerjenlerdir. Yiyeceklerden etkili alerjen olanlar süt, yumurta, çikolata, balık, hububatlar ve turunçgillerdir (87). Semptomlar mevsimsel formla benzerlik göstermekle birlikte burun tıkanıklığı daha belirgindir (106).

1.2.5.3. Mesleki Alerjik Rinit

Mesleki alerjik rinit genellikle işyerlerinde ortaya çıkar ve IgE bağımlı alerjik rinitlerin klasik semptomlarıyla seyreder. Alerjenlere bağlı olabileceği gibi, sigara dumanı, saç spreyi gibi iritan kimyasal maddeler immunolojik reaksiyonlardan bağımsız rinit tablosu oluşturabilir (107). Tanıda deri testleri ve serum spesifik IgE düzeyi ölçümü dışında alerjen provakasyon testleri de önemlidir. Tedavisi alerjiden korunma, işyerine gitmeden önce antihistaminik alınması ve intranazal sprey uygulamasıdır (107).

1.2.5.4. Besinlere Bağlı Alerjik Rinit

Oral yolla alınan besinlerde bulunan, IgE bağımlı alerjenler, gastrointestinal sistem (GİS) mukozası da dahil olmak üzere, başta üst solunum yolu ve deri gibi

birçok organ veya organ sisteminde semptomlara neden olabilir. Hedef organlarda ortaya çıkan semptomlar farklı olmakla birlikte, hepsi aynı fizyopatolojik mekanizmaya bağlıdır (106). Damar duvarı bütünlüğünün bozulması ve geçirgenliğinin artması sonucu doku içine serum, enflamatuar hücre ve mediyatörlerin geçmesi söz konusudur. Klinik tabloyu, burunda alerjik rinit semptomları, akciğerde bronkospazm, deride ürtiker, yüzde ve dudaklarda ödem, ishal ve baş ağrısı oluşturur. Besin alerjisine bağlı rinit semptomlarının, diğer organ sistemlerinde hiçbir belirti olmaksızın ortaya çıkması nadirdir (106).

Besinlere bağlı alerjik rinitlerde reaksiyonlar çoğunlukla IgE bağımlı Tip I aşırı duyarlılık reaksiyonu ile gelişir. Bununla beraber Gell ve Coombs aşırı duyarlılık reaksiyonlarının diğer üç tipi aracılığıyla da besinler yan etki gösterebilir. Hatta bazı besinler bilinen immunolojik mekanizmaları başlatmadan, başta histamin olmak üzere tiramin ve feniletilamin gibi mediyatörleri ya kendi içlerinde taşıyarak ya da bunların mast hücrelerinden serbestleşmesini sağlayarak alerjiye yol açar. Örneğin; eski peynirler, kırmızı şarap, tuna ve ringa balıklarının koyu etleri histamin içerir. Çilek, domates, yumurta beyazı ve lektin içeren meyve ve sebzeler vücuttaki mast hücrelerinden histaminin serbestleşmesine yol açarken, yine bazı kırmızı şaraplar, eski peynirler ve çikolata mast hücrelerinden tiramin ve feniletilamin salınmasına neden olur. Besinlerde katkı maddesi ya da koruyucu olarak kullanılan sülfidler, nitritler, monosodyum glutamat, benzoik asit gibi maddeler ile tartarazin gibi renk vericiler de mediyatör salınımına yol açabilir (108).

Besinlere bağlı rinitlerin tanımında tartışmalar vardır. Ancak genel olarak immunolojik yollarla oluşan tabloya besin alerjisi ve bağışıklık dışı yollarla oluşan tabloya da besin aşırı duyarlılığı veya besinlere bağlı yan etkiler denmektedir (108). İmmünolojik yollarla ortaya çıkan besin alerjisi, Sabit (Fixed) tip reaksiyonlar ve Periyodik (Cyclic) tip reaksiyonlar olmak üzere ikiye ayrılır (108).

Sabit (Fixed) Tip Reaksiyonlar: Bunlar IgE bağımlı reaksiyonlardır. Yanıt hızlı ve şiddetli olur. Klinik tablo, ani başlayan izole burun tıkanıklığından anafilaktik şoka kadar uzanabilir. Etken besin, çoğunlukla hasta tarafından bile saptanabilir. Bu nedenle tanıda zorluk yaratmaz. Sabit tip reaksiyonlar klinik olarak besin alerjilerinin küçük bir bölümünü oluşturur (108).

Periyodik (Cyclic) Tip Reaksiyonlar: Besin alerjilerinin daha sık görülen tipidir. Gell ve Coombs Tip II, III ve IV reaksiyonlar tek başlarına ya da birlikte periyodik tip reaksiyonlara neden olabilir. Tip III reaksiyonlar besin alerjilerinin en büyük grubunu oluşturur. Ani ya da geç gelişen reaksiyonlar olabilir. Geç gelişen alerjilerde semptomlar, besinin sindirimine bağlı olarak saatler veya günler sonra ortaya çıkabilir. Semptomların geç ortaya çıkması nedeniyle hastanın etken besini fark etmesi çok zordur. Periyodik tip reaksiyonların ortaya çıkması, alınan besinin miktarına ve alınma sıklığına da bağlıdır. Bir besin az miktarda alındığında reaksiyona neden olmazken, bir oturuşta aşırı miktarda yenmesi ya da nadiren alınan bir besinin sık aralıklarla tüketilmeye başlanması, alerjik reaksiyonlara neden olabilir. Diğer yandan kişide reaksiyon yaratan alerjen birden fazla besinde bulunabilir. Bütün bu özellikleri nedeniyle periyodik tip besin alerjileri, gerek tanı gerekse etken alerjenin bulunması açısından hekimi zorlamaktadır (108).

Besin alerjilerinin tanısında zorluk yaratan diğer bir durum da polen çapraz reaksiyonlarıdır. Bir aero-alerjen olan kayın ağacı polenine duyarlı olan kişilerde badem, ceviz veya elma yedikten sonra ortaya çıkan, ağız içinde ve farenkste kaşıntı ve ödemle karakterize Oral Alerji Sendromu buna güzel bir örnektir (109).

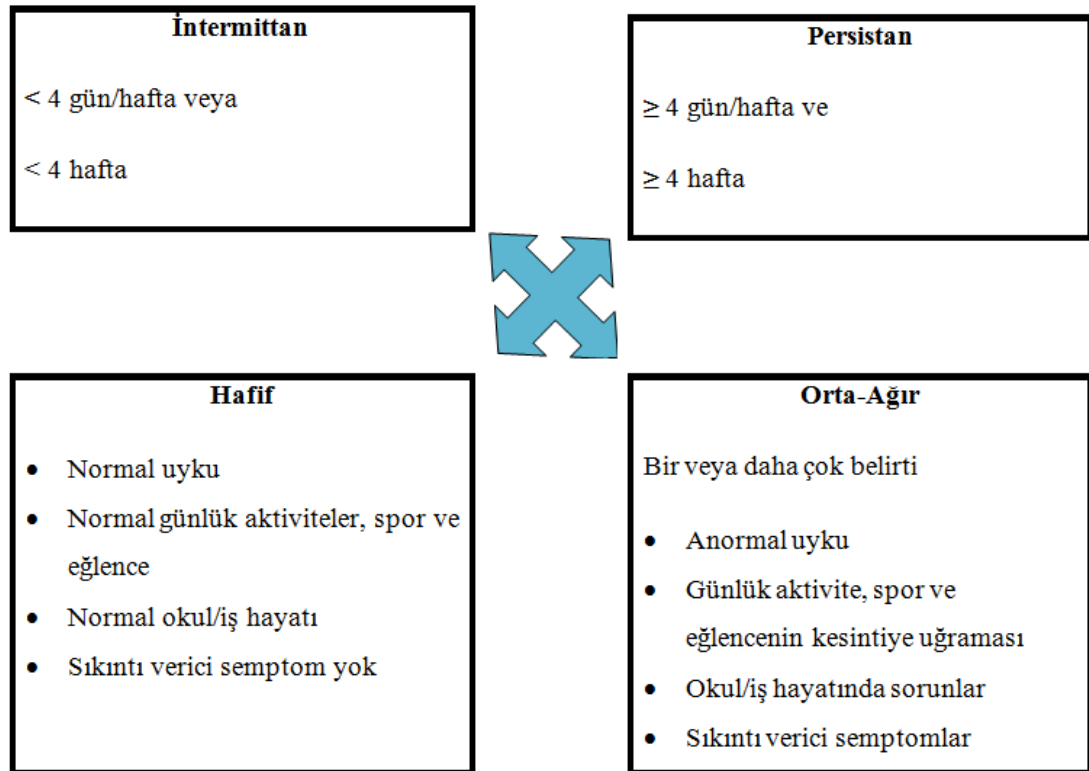
Besin alerjisi daha çok çocuklarda görülür. Yenidoğanların %2'si ilk bir yıl içinde inek sütüne karşı duyarlılık geliştirir (109). Besin alerjisi bulunan çocukların %90'ında semptomlar üç yaşından önce ortaya çıkmaktadır (109).

Besin alerjisinin tanısındaki temel ilke, kuşku edilen besinlerin diyetten çıkarılmasının ardından semptomların düzelmesini beklemek ve daha sonra kuşkulu besinleri birer birer, aynen alerjen provokasyon testlerinde olduğu gibi, diyetle ekleyerek denemektir. Öncelikle, hastadan iki haftalık bir süre içinde tükettiği besinlerin ayrıntılı listesi istenir. Bu işlemler sırasında hastanın uyumlu ve sabırlı olması şarttır. Besin alerjenlerinin organizmadan bütünüyle elimine olması için 5-7 gün beklenmelidir. Bu süre boyunca semptomların devam edebileceği hastaya açıklanmalıdır. Tolerans gelişebileceğini göz önünde bulundurarak, kuşku edilen besinlerin yeniden diyetle eklenmesi iki haftadan daha fazla geciktirilmemelidir. Denemeler sonucunda alerjiye neden olan besinler saptanıp hastaya bu besinleri diyetinden çıkarması önerilir (108).

1.2.5.6. Alerjik Rinit Sınıflaması

Alerjik rinit, klasik bilgilerimize göre mevsimsel, perennial, mesleki ve besinlere bağılı olarak dört grupta incelenmektedir. Bu sınıflandırma alerjene temas etme süresi esas alınarak yapılmıştır. Bu sınıflandırma altta yatan patolojiyi, inflamasyonu yansıtmamakta; hastanın, hastalıktan ne kadar etkilendiği konusuna ve AR'in hastanın yaşam kalitesini nasıl etkilediği üzerine vurgu yapmamaktadır. Bu nedenle AR için yeni bir sınıflandırma gereksinimi doğmuştur. Bu sınıflama Dünya Sağlık Örgütü ile işbirliği içinde yürütülen Alerjik Rinit ve Astım Üzerine Etkisi (ARIA) adı altında 2008 yılında yayımlanan derlemede kabul edilmiş ve alerjik riniti ciddiyetine göre hafif, orta-ağır ve alerjik rinitin süresine göre intermittan, persistan olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 5) (9).

Tablo 5. Alerjik rinitin, semptomlarının sürekliliği ve şiddetine göre sınıflandırılması (9)



1.2.6. Tanı Yöntemleri

1.2.6.1. Anamnez

Alerjik rinit tanısı anamnez, fizik muayene ve laboratuvar bulguları sayesinde rahatlıkla konabilir. Ataklar halinde gelen hapşırımlar ile beraber olan burun tıkanıklığı, burun akıntısı, gözlerde sulanma, kaşıntı ve kızarıklık, genizde ve damakta kaşıntı hissi alerjik rinitte belli başlı majör semptomlardır (9). Anamnez alırken şu prensiplere dikkat edilmelidir. Semptomların zamanla ilişkisi (belli bir mevsimde ya da yıl boyu), semptomların evde ya da dışarıda mı ortaya çıktığı, ev tozları, hayvanlarla temas, fiziksel değişiklikler (soğuk, sıcak, nem, hava kirliliği), sigara, egzersiz, yiyeceklerle olan ilişkisi sorgulanmalıdır. Ailede atopi öyküsü sorgulanır ve alerjik hastalığa benzer semptomlar verebilen gebelik, hipertiroidizm, adenoid hipertrofi, sinüzit gibi durumlar ayırt edilmelidir (9).

1.2.6.2. Fizik Muayene

Genel alerji sorgulamasının yanında, ailede alerji yakınması, sık sinüzit ve otitis media atağı, geçirilmiş anaflaktik reaksiyon sorgulanmalı ve muayene için yeterli süre ayrılmalıdır (110).

1.2.6.2.1. Göz Belirti ve Bulguları

1- Uzun, ipek gibi kirpikler

2- Dennie – Morgan çizgileri: Alt göz kapağında venöz staza bağlı olarak oluşan horizontal çizgiler

3- Konjonktivit, gözlerde yanma, kaşınma, sulanma

4-Alerjik shiner: Alt göz kapağının altındaki derinin renginin koyulaşmasıdır. Alt göz kapağında görülen bu koyulaşmanın nedeni kronik venöz staza sekonder epidermiste hemosiderin toplanmasıdır (110).

1.2.6.2.2. Burun Belirti ve Bulguları

1- Kaşıntı

2- Alerjik selam: Genellikle çocuk hastalarda görülür. Alerji hastası, el ayası ile burun ucunu yukarı kaldırarak, hem burun kaşıntısını gidermeye çalışır, hem de bu hareket sayesinde nazal valv açısını genişleterek burun solunumunun

rahatlamasını sağlar. Burun supratipinde çizginin oluşması için bu hareketin en az 2 yıldır yapılıyor olması gerekir.

- 3- Burun solunumunda güçlük
- 4- Burun ucunda maserasyon, nazal kavitede seröz sekresyon
- 5- Refleks olarak, yüz ve burun buruşturmak (110).

1.2.6.2.3. Ağız Belirti ve Bulguları

- 1- Damak ve genizde kaşıntı
- 2- Dental ark ve damakta gelişim hataları
- 3- Ağız solunumu ve kronik ağız açıklığı (Adenoid yüz)
- 4- Ağız açıklığına bağlı olarak tükürük asiditesinin artmasına bağlı diş çürümeleri (110).

1.2.6.3. Laboratuvar

1.2.6.3.1. İnvitro Testler

1.2.6.3.1.1. Nazal Smear

Nazal yayma, alerjik ve nonalerjik rinitlerin ayırıcı tanısında önerilen tanı yöntemidir. Burun akıntısı lam üzerine yayılarak giemsa boyası ile boyanır ve ışık mikroskopu ile incelenir. Nazal smear değerlendirilmesinde kabul edilen kriterler şunlardır: 0: hücre yok, + : birkaç eozinofil veya küçük kümeler, ++ : orta sayıda veya geniş kümeler fakat tüm alanı kaplamamış, ++++ : tüm alanı kaplamış geniş kümeler (111). Sensitivitesi düşük fakat spesifitesi yüksek bir testtir. Eozinofili görülmemesi alerjik riniti ekarte ettirmez. Klinik olarak alerjik rinit tanısı konulan hastaların hepsinde nazal yayma yapmaya gerek yoktur (112).

1.2.6.3.1.2. Total Ig E Ölçülmesi

IgE, iki ağır ve iki hafif zincirden oluşmaktadır (113). IgE alerjik hastaların, yaklaşık, %50'sinde normal bulunabilir (79). Dolayısıyla bu testin tanısal değeri sınırlıdır. Total Ig E yüksekliği birçok durumda ortaya çıkabilir (viral enfeksiyonlar, Parazitöz vs.) (113). Fakat total Ig E değeri yüksek bulunan hastaların, ileri tetkikler ile IgE duyarlılıklarının araştırılması gerekir (110).

1.2.6.3.1.3. Alerjen Spesifik Ig E

Serum içindeki alerjen spesifik Ig E'nin tespitinde immunoradiometrik metodlar (RAST, F/N mRAST, ELISA, Chemiluminometrik analiz vb.) kullanılır. Wide ve ark. (114), tarafından tarif edilen RAST (Radyoaktif alerjen emilim testi) bu metodlar içinde en iyi bilinenidir. Testte kullanılan alerjen ekstreleri bir protein antijeni karışımıdır. Bu karışımlar içinde 20 ile 50 arasında antijen bulunur. Antijen spesifik IgE'nin tespitinde kullanılan metodların duyarlılığı, kullanılan ekstrelere bağlı olarak değişkendir. İnhalan alerjiler için RAST sisteminin duyarlılığı %60-80 ve spesifitesi %90 'dan fazladır. RAST testi pozitif ise, hastaların büyük bir çoğunluğu Ig E sensitiftir (110).

Cilt testi yerine primer alerji testi olarak RAST yapılması gereken durumlar: bebekler ve küçük çocuklar, Prick testinin yapılmasının mümkün olmadığı cilt değişiklikleri bulunan hastalar (nörodermatitis, eritrodermi, ürtiker, dermatografizm) ve azalmış cilt reaktivitesi olan hastalardır (yüksek dozda kortikosteroid, antihistaminik, immunosupresif ilaç alanlar) (115).

1.2.6.3.2. İn vivo Testler

Bu testlerin temel esası, derideki hassaslaşmış mast hücrelerinin lokal bir alerjik cevabı başlatmak için spesifik bir alerjen ile indüklenmesidir. Alerjeni cildin hemen altına yerleştirerek oluşacak kabarıklık ve eritem reaksiyonunu gözlemeye dayanır. Bu teknik spesifik antijene karşı IgE antikor varlığında etkilidir (116).

1.2.6.3.2.1. Cilt Testleri

Alerji pratiğinde ilk akla gelen testlerdir. Atopik bir kişinin cildinde var olan alerjen spesifik IgE, değişik test yöntemleri kullanarak, kişinin alerjik olduğu alerjenle temasa getirildiğinde, derideki temas noktasında, ortada bir kabarıklık ve çevresinde bir kızarıklık oluşur. Oluşan bu reaksiyonun özgüllüğü ve duyarlılığı uygulanan alerjenin konsantrasyonuna ve kullanılan cilt testi metoduna bağlıdır (110).

a. Scratch test: Bu yöntemde oldukça konsantre antijen solüsyonundan deri üzerine bir damla damlatılır ve sivri uçlu bir alet ile, damlanın içinden geçilerek, cildin yüzeysel tabakasında bir çizik yapılır. Bu testin bir varyasyonunda ise önce

cildin yüzeyel tabakası çizilir ve daha sonra bu çizik üzerine antijen solüsyonu damlatılır (110). Dünya Sağlık Örgütü ile işbirliği içinde yürütülen Alerjik Rinit ve Astım Üzerine Etkisi (ARIA) adı altında 2008 yılında yayımlanan derlemede; scratch testin zayıf tekrarlanabilirlik ve muhtemel sistemik reaksiyonlar nedeniyle artık kullanılmaması gerektiği bildirilmiştir (9).

b. Prick test: Genellikle kolun iç kısmına yapılır. Alerjen içeren sıvı test materyali deriye damlatılır. Derinin en üst tabakasında küçük bir çizik oluşturularak alerjenin deriye sızması sağlanır. Bu uygulama “lancet” adı verilen steril ve tek kullanımlık ucu sivri materyallerle yapılır. Bu yöntem özellikle küçük çocuklarda zaman alıcı ve ağrılıdır. Bu uygulama test aplikatörleri ile daha ağrısız, kolay ve hızlı bir şekilde yapılabilir. Aplikatörlerle, aynı anda birden fazla yere antijen uygulanır ve test uygulayıcısından bağımsız olarak, standart sonuç elde etme imkanı vardır.

Prick test anlık alerji tipinin tanısını koymak için yapılır. Çünkü semptomlar ile provokatif değişiklikler arasında yüksek derecede korelasyon vardır. Modifiye cilt prick testi Pepys tarafından tanımlanan mevcut referans yöntemdir (116). Prick testleri dikkatli bir yöntemle yapılmalıdır (116).

Test uygulandıktan yaklaşık 15 dakika sonra cilt üzerinde oluşan kabarıklık ve kızarıklığın boyutları ölçülür ve kaydedilir. Sonuçlar pozitif (histamin) ve negatif (sulandırıcı ya da gliserin) kontrollerle karşılaştırılarak 0 dan 4+ e kadar değerlendirilir (Tablo 6) (110, 117). Geç faz reaksiyonları kaydedilmez çünkü tam olarak anlamlı olup olmadığı bilinmemektedir (118).

Tablo 6. Multitest sonucunun derecelendirilmesi (110, 117)

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

Scratch ve Prick Testlerin Avantajları: Scratch ve prick testlerinin duyarlılıkları yüksektir. 15-20 dakika gibi kısa sürede sonuç alınır. Bu testlerin maliyeti düşüktür. Uygulama teknikleri kolaydır. Bu testler sayesinde çok çeşitli alerjenler çalışılabilir (110).

Scratch ve Prick Testlerin Dezavantajları: Bu testler bazı hastalar için rahatsız edici olabilir. Scratch ve prick test uygulaması sırasında sistemik reaksiyon gelişme riski vardır (110). Cilt testi yapılmadan önce kullanılan bazı ilaçlar test sonuçlarını olumsuz etkileyebilir. Cilt testlerini olumsuz etkileyen ilaçlar ve son kullanıldığı zaman ile cilt testi arasında olması gereken en az süreler tablo 7’de verilmiştir (9).

Tablo 7. Cilt testlerini olumsuz etkileyen ilaçlar (9)

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

c. İntradermal testler: Antijen ekstraları küçük miktarlarda deri içine enjekte edilir. İntradermal test, spesifik alerjik duyarlılığın tespitinde, scratch ve prick testlere oranla daha kesin sonuçlar verir (110). Test sonuçları 15-20 dakika içinde, endürasyonun çapına göre değerlendirilir. Duyarlılığı daha yüksektir. Fakat daha fazla zaman alır, ağrı verir, yalancı pozitif reaksiyon riski ve anafilaksi riski fazladır. Bronş hiperreaktivitesi olan hastalarda, çok düşük dozlar bile astım atağını başlatabilir. Arteriol ve venüllere girme riski unutulmamalıdır (115).

1.2.7. Alerjik Rinitte Ayırıcı Tanı

Enfeksiyonlar, hormonal değişiklikler, anatomik anormallikler ve bazı ilaçların kullanılması gibi birçok nonalerjik durumda alerjide görülen semptomlar olabilir (119). Alerjik rinitin ayırıcı tanısı Tablo 8’de gösterilmiştir (120).

Tablo 8. Alerjik Rinitte Ayırıcı Tanı (120)

Nazal Polip İle Birlikte veya Nazal Polipsiz Rinosinüzit	
Mekanik faktörler	Septum deviasyonu Konka hipertrofisi Adenoid hipertrofisi Osteomeatal komplekste anatomik değişiklikler Yabancı cisimler Koanal atrezi
Tümörler	Benign Malign
Granülomlar	Wegener granülomatozu Sarkoidoz Enfeksiyon Malign destrüktif granülom
Siliyer defektler	
Serebrospinal rinore	

Okul öncesi çocuklarda alerjik rinit ayırıcı tanısı; enfeksiyöz rinitler (genellikle viral), yabancı cisimler, koanal atrezi gibi anatomik farklılıklar, dermoid

kist, meningoensefalosel gibi benign tümörler, kistik fibrozis, mukosiliyer diskinezi veya adenoid hipertrofisine bağlı nazal obstrüksiyonu kapsamaktadır (121).

Daha büyük çocuklarda alerjik rinit ayırıcı tanısı; travma (septal hematoma, nazal kemik kırığı ve sineşi), burundan serebrospinal sıvı akıntısı, nazal gliom ve rinitis medikamentozayı kapsamaktadır (121). Nazal polipler çocuklarda nadiren görülür. Eğer varsa hasta mutlaka kistik fibrozis açısından değerlendirilmelidir (122).

1.2.8. Tedavi Prensipleri ve Tedavi Yöntemleri

Alerjik rinitte tedavi planlanırken her hasta ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Hastanın tedaviye olan uyumu, tedavinin maliyeti, hastanın genel sağlık durumu tedavi öncesi değerlendirilmelidir (123). Alerjik rinit tedavisi hasta eğitimi, farmakoterapi ve alerjen spesifik immunoterapiyi kapsamaktadır. Çevre kontrolü ise tartışmalıdır (124).

1.2.8.1. Alerjiden Kaçınma ve Korunma

Çevredeki alerjen konsantrasyonu ile hastalığın şiddeti arasında bir ilişki vardır. Alerjiden korunmada amaç alerjenle burun mukozasının temasının engellenmesine dayanır (123).

Polenlerden korunmada, polen mevsiminde ev dışı aktiviteler kısıtlanmalıdır. Polen yoğunluğu, günler arasında ve gün içinde de değişiklik gösterebilir. Özellikle sıcak, kuru, rüzgarlı havalarda ve sabah erken saatlerde en yüksek seviyeye ulaşırken, soğuk ve nemli havalarda en düşük seviyeye iner (123).

Ev içi alerjenlerden korunmada; ev tozu, mantar, hayvan ve hamam böceği atıklarının kontrolü önemlidir. Akarlar için çevre kontrolü yatak takımları, kumaş kaplı mobilya, halı ve içi doldurulmuş oyuncaklar üzerine yoğunlaştırılmalıdır (125). Odalar sık sık havalandırılmalıdır. Kuş tüyü yastıklardan ve yünlü battaniyelerden kaçınılmalıdır. Yatak takımları için ev tozu akarları gelişimine izin vermeyecek özel sentetik kumaşlar kullanılabilir. Bunlar haftada bir 60 °C ısıda yıkanmalıdır. Akarisidler ev tozu akarları miktarını azaltabilir (126). Ev içinde mantar kaynağı olabilecek nemli ve ıslak alanlar kontrol edilmelidir. Ev içi hayvanlar uzaklaştırılmalıdır (127). Bu tedbirlerin yanında gerek ev içi gerekse ev dışı hava kirliliğinin alerjik semptomları ve hasta rahatsızlığını artıracığı unutulmamalıdır.

Bunun için aktif veya pasif sigara içiciliği önlenmeli, şehrin hava kirliliği olmayan bölgesinde oturulmalıdır (123).

1.2.8.2. İlaç Tedavisi

Alerjik rinitin tedavisinde kullanılan ilaçlar topikal ve oral antihistaminikler, topikal ve oral kortikosteroidler, topikal ve oral dekonjestanlar, mast hücre stabilizatörleri, antikolinergik ajanlar ve tuzlu su spreyleri şeklinde sıralanır. İlaç tedavisine geçmeden önce dikkat edilmesi gereken önemli noktalar vardır. Bunlar:

1. Hastanın yaşı, gebelik durumu, mesleği, birlikte bulunan hastalıklar sorgulanmalıdır.

2. Hastanın başlıca şikâyeti ortaya konmalı ve tedavi buna göre yönlendirilmelidir, gerekirse ilaç kombinasyonuna gidilebilir.

3. Hastanın sosyo-ekonomik ve kültürel durumu göz önüne alınmalıdır (123).

1.2.8.2.1. Antihistaminikler

Antihistaminikler, histaminle yarışmalı inhibisyona girip onun etkisini hızla inhibe ederler. Bu inhibisyon sonucu alerjik rinit semptomları olan hapşırma, burun akıntısı, burun kaşınması hafifler (128).

Antihistaminikler, sedasyon yapıcı etkileri esas alınarak sedasyon yapan ve yapmayan olmak üzere iki gruba ayrılır. Bu etki, ilacın kan-beyin bariyerini geçiş hızına bağlıdır. Lipofilik olanlar bu bariyeri hızlı geçerler ve sedasyon yaparlar. Sedatif antihistaminikler santral sinir sistemindeki H1 reseptörlerine ilaveten muskarinik, kolinerjik, alfa adrenerejik reseptörlere de etki ederler ki bu etkiler antihistaminiklere ait diğer yan etkilerin sebebidir (129). Sedasyon yapmayanların ise lipofilik özellikleri azalmıştır ve kan-beyin bariyerini yavaş geçerler (130).

Birinci kuşak adı verilen klasik antihistaminiklerin (klorfeniramin, difenhidramin, klemastin vb.) sedatif ve antikolinergik yan etkilere karşı ikinci kuşak antihistaminiklerde (terfenadin, astemizol, loratadin, setirizin vb.) bu etkiler yok denecek kadar azdır (131). Levosetirizin ve feksofenadin daha az sedatif etkiye sahiptir (132). Terfenadin ve astemizolün aşırı dozda kullanıldığında ventriküler aritmi yaptığı görülmüştür. Bu Elektrokardiyografide (EKG) QT uzaması, ST çökmesi olarak görülür. Makrolid ve antifungal ilaç kullananlarda, terfenadin ve astemizol metabolizması kompetitif inhibisyona girerek bu antihistaminiklerin

plazmada toksik seviyeye çıkmalarına sebep olur (123). Setirizin ve feksofenadin karaciğerde metabolize olmadan idrarla atılırlar (129). Diğer yan etkiler; gastrointestinal sisteme ait iştah kaybı, bulantı, kusma, kabızlık, ishal, karın ağrısıdır. Özellikle sedatif olan grupta önemli antikolinergik ve antimuskarinik etkiler görülebilir. Bu etkilerin sonucu ağız kuruluğu, idrar retansiyonu ve sık idrara çıkma, çarpıntı, görmede bulanıklık, hipotansiyon, baş ağrısı, ellerde güçsüzlük, karıncalanma ortaya çıkabilir (123).

Yapılan çalışmalarda topikal antihistaminikler hapşıрма, burun akıntısı gibi alerjik semptomları önleyebilir. Azelastin ve levokabastin topikal amaçla kullanılabilen antihistaminiklerdir (123). Oral antihistaminikler histamin aracılıklı oluşan semptomlar (burun akıntısı, hapşıрма, burunda kaşıntı ve göz semptomları) üzerine etkilidir. Oral antihistaminikler burun tıkanıklığı üzerine daha az etkilidir (133). Oral antihistaminikler hastanın yaşam kalitesini artırır (133).

1.2.8.2.2. Lökotrien İnhibitörleri

Lökotrienler arasıdonik asit metabolitidir ve birçok alerjik semptomu indükler. Hipersekresyon ve eozinofili yapar. Bu etkileri ortadan kaldırmak için lökotrien sentez inhibitörü (zileuton) ve reseptör blokerleri (zafirlukast, montelukast, pranlukast) üretilmiştir. Astım ve alerjik rinit tedavisi ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (134-140). Mevsimsel alerjik rinit ile ilgili birkaç pilot çalışmada montelukast ve plasebo karşılaştırılmıştır. Bazı çalışmalarda montelukast-loratadin kombinasyonu kullanılmıştır. (135, 136). Montelukast tüm burun ve göz bulguları üzerine plasebodan daha etkili bulunmuştur. Montelukast ve loratadin arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır. Montelukast ve setrizin kombinasyon tedavisi polen sezonundan altı hafta önce başladığında alerjik rinit semptomları üzerine etkilidir ve nazal mukozada alerjik inflamasyonu azaltır (137). Mevsimsel alerjik riniti ve astımı olan hastalarda yapılan çalışmalarda montelukast nazal ve bronşiyal semptomlar üzerine etkili bulunmuştur (138, 139). Mevsimsel alerjik rinit tedavisinde lökotrien reseptör antagonistlerinin etkileri plasebodan fazla, oral antihistaminiklere eşit ve intranazal glukokortikoidlerden daha az olarak bildirilmiştir (140).

1.2.8.2.3. Dekonjestanlar

Kullanılan dekonjestanlar alfa agonistler (fenilefrin, oksimetazolin, ksilometazolin, nafazolin) ve noradrenalin salgılatanlar (efedrin, psödoefedrin, fenilpropanolamin) olarak sıralanabilir. Nazal mukozayı besleyen kan damarlarında konstrüksiyona yol açarlar ve konjesyonu azaltırlar (141).

Alerjik ve nonalerjik rinitte burun tıkanıklığı tedavisinde intranazal dekonjestanlar kısa dönemde etkilidirler (142). Dekonjestanlar burun kaşınması, hapşırma veya burun akıntısı semptomlarına etkisizdir. İntranazal dekonjestanların uzun süre (>10 gün) kullanılmaları durumunda taşiflaksi, nazal mukozada rebound şişkinlik ve ilaca bağlı rinit (rinitis medikamentoza) gelişebilir (143).

Epinefrin, fenilefrin, fenilpropanolamin gibi oral vazokonstriktörler bazı ülkelerde yasaklanmıştır. Birçok ülkede en sık kullanılan oral dekonjestan psödoefedrindir (144).

Oral alınan ilaçların sistemik yan etkileri irritabilite, sersemlik hissi, baş ağrısı, titreme, uykusuzluk, taşikardi ve hipertansiyondur (120).

1.2.8.2.4. Kromolin Sodyum

Alerjik rinitli bazı hastalarda kromolin sodyum oldukça etkili bir ilaçtır. Etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Kromolinin, mast hücrelerini stabilize ederek histamin ve diğer inflamatuvar mediyatörlerin salınımını azalttığı görüşü kabul edilmektedir (145).

İntranazal kromolin, topikal nonsteroid antiinflamatuvar bir ilaçtır. Erken ve geç faz alerjik cevabı baskılar. Hapşırma, burun akıntısı, burun tıkanıklığı ve burun kaşınması semptomları üzerine etkilidir. Oküler semptomlar üzerine etkisizdir. Yaşlı, çocuk ve hamilelerde güvenle kullanılabilir ancak intranazal steroidler kadar etkili değildir (145).

1.2.8.2.5. Kortikosteroidler

Sistemik glukokortikosteroidler: Ağır semptomları olan, diğer ilaçlara cevap vermeyen, intranazal ilaçlara dirençli bazı vakalarda sistemik glukokortikoidler kısa süre kullanılabilir (146). İlaç dozlarının düzenlenmesi, uygulamanın şekli ve doz-yanıt ilişkisi ile ilgili çalışmalar yetersizdir (9). Glukokortikosteroidler oral olarak veya depo enjeksiyonlar şeklinde verilebilir (147).

Uzun dönem oral kullanımda (birkaç hafta) veya intramusküler kullanımda glukokortikosteroidlerin sistemik yan etkileri görülebilir. İntramusküler uygulamalardan kaçınılmalıdır (148).

İntranazal glukokortikosteroidler: İntranazal glukokortikosteroidler alerjik ve nonalerjik rinitlerin tedavisinde oldukça etkili ilaçlardır (149). Bu ilaçların kullanılması ile nazal mukozadaki reseptör alanlarına yüksek konsantrasyonlarda ilacın ulaşması sağlanır ve sistemik yan etki riski azalır. Bu ilaçlar alerjik rinitte göz semptomları dahil bütün semptomlar üzerine etkilidir (149). Burun tıkanıklığı varsa veya semptomlar sık görülüyorsa en uygun ilk basamak tedavi, diğer tedavilerden çok daha etkili olan intranazal glukokortikosteroid tedavisidir (149). Mekanizmalarına bağlı olarak etkileri dozun verilmesinden 7-8 saat sonra başlar fakat maksimum etkisinin görülmesi 2 hafta kadar sürebilir (149). İntranazal glukokortikosteroidler iyi tolere edilir. Yan etkileri oldukça azdır. Bununla beraber moleküller arasında güvenlik açısından farklılıklar vardır. Biyoyararlanımı düşük olanlar en iyi tolere edilir. Mevcut intranazal ilaçlar iyi tolere edilir ve mukozada atrofi olmadan uzun dönem kullanılabilir (150). Glukokortikosteroidlerin uzun dönem intranazal kullanılması durumunda görülen yan etkiler, uzun dönem oral kullanım ile kıyaslandığında oldukça azdır (149-151). İnhal glukokortikosteroid kullanan çocuklarda büyüme ile ilgili kaygılar vardır. İntranazal beklometazon ile bir yılın üzerinde düzenli olarak tedavi edilen çocuklarda büyüme hızının çok az oranda azaldığı gösterilmiştir (151). Bununla beraber flutikazon propionat veya mometazon furoat ile tedavi edilen çocuklarda bir yıllık takip ile yapılan çalışmalarda büyüme geriliği görülmemiştir (152-155).

1.2.8.3. Alerjen-Spesifik İmmunoterapi

Alerjen spesifik immunoterapi; neden olan alerjene maruz kalınması durumunda ortaya çıkan semptomları iyileştirmek için alerjen özünün giderek artan dozlarda uygulanmasıdır. Bununla beraber artan dozlar şeklinde üretilmeyen sublingual immunoterapi ürünleri de vardır. İmmunoterapi alerjik rinit tedavisi için ilk olarak Noon ve Freeman tarafından tanımlanmıştır (156). İnhalan alerjenlerin kullanımı ile uygulanan immunoterapinin alerjik rinit ve astım tedavisinde klinik etkinliğinin gösterildiği bildirilmiştir (157). Bu yöntemle klinik ve immunolojik tolerans artmaktadır. Uzun dönem etkinlik mevcuttur ve alerjik hastalığın ilerlemesi

önlenir. Alerjen spesifik immunoterapi hastaların yaşam kalitesini arttırmaktadır (158).

İmmunoterapi tedavisine başlamadan önce farmakoterapi ve immunoterapiyi ayrı ayrı değerlendirmek gerekir. İmmunoterapiye başlamadan önce dikkat edilmesi gereken durumlar şunlardır (157);

1. IgE aracılıklı hastalığın kanıtlanmış olması (Pozitif cilt testleri ve/veya serum spesifik IgE)
2. Semptomlara göre yapılan testlerle alerjenlerin belirlenmesi
3. Semptomlara neden olabilecek diğer tetikleyicilerin belirlenmesi
4. Semptomların süresi ve şiddeti
 - Subjektif semptomlar
 - Objektif parametreler (örn. İş kaybı, okula devamsızlık)
 - Akciğer fonksiyonları (astım için): ağır astımın dışlanması
 - Akciğer fonksiyonlarının akım hızı (peak flow; PF) ile değerlendirilmesi
5. Semptomların farmakoterapiye cevabı
6. Yüksek kaliteli veya standartlaştırılmış aşılarda varlığı
7. Kontraendikasyonlar:
 - β -blokerler ile tedavi
 - Diğer immunolojik hastalıklar
 - Hastanın uyumsuz olması
 - Bilinen gebelik sırasında inhalan alerjenlerle immunoterapiye başlanmış olması
8. Sosyolojik faktörler
 - Maliyet
 - Hastanın mesleği
9. Seçilmiş hasta için immunoterapinin etkinliğinin objektif kanıtının olması (randomize kontrollü çalışmaların varlığı).

Alerjik hastalıklar için tedavi edici aşılar (9). Spesifik immunoterapi için IgE aracılıklı alerji tanısını kesin olarak koymak gerekir. Alerjen spesifik immunoterapi alerjik hastalıkların doğal seyrini değiştirebilir. İmmunoterapi yeni duyarlılıkların gelişmesini önlemektedir. Riniti olan hastalara immunoterapi uygulanması ile astım görülme riski azalmıştır (astımın ikincil korunması).

Alerjen spesifik immunoterapi geleneksel olarak subkutanöz yolla uygulanır fakat son zamanlarda lokal kullanımları da mevcuttur. Subkutanöz immunoterapi çocuklarda ve erişkinlerde ev tozu akarları ve polen alerjisinde etkilidir. Fakat yan etkileri mevcuttur. Bu yan etkiler yaşamı tehdit eden reaksiyonlar şeklinde olabilir (9).

Sublingual immunoterapi erişkinlerde polen alerjisinde önerilmektedir. Sublingual immunoterapi ev tozu akarlarına karşı alerjisi olan hastaların tedavisi için kullanılabilir. İntranazal immunoterapi ise polen alerjisi olan hastalarında tedavisinde kullanılabilir (9).

İmmunoterapinin Etki Mekanizması: Son yıllarda yapılan çalışmalar immunoterapinin, T hücrelerinin alerjene yanıtı üzerinde etkili olduğunu öne sürmektedir. Etki mekanizmaları çeşitli olup, alerjene, alerjik hastalığın hedef organına, immunoterapinin dozu, verilme yolu ve süresine, kullanılan farklı adjuvanlara ve en önemlisi olarak da hastanın genetik durumuna bağlıdır (159).

İmmunoterapi başlangıcında alerjen spesifik IgE ve IgG seviyeleri yükselir. Daha sonra IgE seviyesi düşer ve IgG seviyesi artmaya devam eder. IgG antikorları alerjen bloke edici antikorlar olarak hareket ederler ve IgG, IgE'nin alerjen bağlama yeri ile yarışarak IgE'ye bağlı mast hücre aktivasyonunu engellerler. İmmunoterapinin spesifik IgG'de, özellikle IgG1 ve IgG4 alt sınıflarında artışa neden olduğu gösterilmiştir (159).

Serum Spesifik Ig G

İmmunoterapi ile artan IgG antikorları alerjen bloke edici antikor gibi davranabilirler. Bu görüşe göre, IgG alerjene bağlanmak için IgE ile yarışa girerek mast hücrelerinin IgE'ye bağlı aktivasyonunu engellerler. Ancak bazı çalışmalarda IgG antikor seviyelerindeki artış ile klinik etkinlik arasında korelasyon saptanamamıştır (159). Dolayısıyla da antikor seviyeleri immunoterapinin başarısını değerlendirmede yetersizdir. Bazı çalışmalarda da, IgG alt gruplarının farklı etkileri olduğu bildirilmiş ve immunoterapinin alerjen spesifik IgG'nin özellikle IgG1 ve IgG4 alt gruplarında belirgin artışa yol açtığı gösterilmiştir (159). İmmunoterapi etkisini, inflamatuvar hücre göçünü, aktivasyonunu veya mediyatör salınımını azaltarak gösterebilir. Alerjik rinitli hastalarda immunoterapi nazal mukozadaki mast hücre sayısını ve bu hücrelerden mediatör salınımını azaltmaktadır (159).

İmmünoterapi Th2 cevabını azaltarak ya da Th1 cevabını artırarak IL-4/IFN- γ oranını Th1 lehine değiştirmektedir (159).

İmmünoterapinin başarısını etkileyen faktörlerden bir tanesi de duyarlılık gözlenen polen sayısı ve çeşididir. İmmünoterapi tek bir alerjene alerjisi olan hastalarda, polisensitize hastalara göre daha etkili olmaktadır. İmmünoterapinin uygulama süresi tartışmalı olmasına rağmen en az üç yıl süre ile uygulanmalıdır. Pek çok klinisyen, tedaviye yanıt veren hastalarda 3-5 yıl süre ile immünoterapiye devam edilmesini tavsiye etmektedir (158, 159).

1.2.8.3.1. Subkutanöz İmmünoterapi:

Subkutanöz immünoterapinin klinik etkinliği hem astım hem de rinit için gösterilmiştir (160). Düşük doz spesifik immünoterapi etkili değildir ve yüksek doz alerjen aşıları da sistemik reaksiyonlara neden olabilir (161). Bu nedenle, en uygun doz; yan etkilere neden olmadan, hastaların çoğuna klinik olarak etkili, alerjen aşı dozu olarak tanımlanmıştır (162). Birçok alerjen aşısı için en uygun doz major alerjenin her enjeksiyonunda 5–20 μ g olarak belirlenmiştir (120). Bırakıldıktan sonra da uzun dönem etkisinin görülebilmesi için immünoterapi uygulanma süresi 3 yıl olmalıdır (158, 159).

Subkutanöz immünoterapi uygulanması sırasında sistemik yan etkiler görülebilir (157). Bazı hastalarda aşılardan en uygun dozlarının uygulanması sırasında bile sistemik yan etkiler ortaya çıkmıştır (157). Sistemik reaksiyonlar erken (30 dakika içinde ortaya çıkan) veya geç (enjeksiyondan 30 dakika sonra ortaya çıkan) reaksiyonlar şeklinde olabilir. Reaksiyonların şiddeti ve ortaya çıkma zamanı ile ilgili yeni bir sınıflama geliştirilmiştir (Tablo 9) (158).

Subkutanöz immünoterapi için endikasyonlar:

1. Alerjen maruziyeti sonrasında semptomları artan hastalar,
2. Polen sezonunda şikayetleri artan ve bu sezonun uzadığı hastalar,
3. Riniti olan ve alerjen piki sırasında alt havayolları semptomları olan hastalar,
4. Antihistaminiklerin ve topikal glukokortikosteroidlerin semptomların kontrolünde yetersiz kaldığı hastalar,
5. Uzun süre farmakoterapi almak istemeyen hastalar,
6. Farmakoterapinin istenmeyen yan etkilere neden olduğu hastalar (9).

1.2.8.3.2. Sublingual İmmunoterapi

Sublingual immünoterapi Avrupa ‘da ve diğerk birçok ÷lkede kullanılmaktadır (163). Wilson ve ark. (164), yayınladıkları metaanalizde rinitte sublingual immünoterapinin etkili ve güvenli olduğunu bildirmişlerdir. Sublingual immünoterapi ile tedavi edilen hastaların yaşam kalitesi artmaktadır (163). Sublingual immünoterapi huş ağacı, selvi, otlar, zeytin ve polenler ile ortaya çıkan rinit ve astımda etkilidir. Fakat bu etkinlik erişkinlerde gösterilememiştir (164). Sublingual immünoterapide kesin uygulama dozu belirlenememiştir. Ancak yapılan çalışmalarda günlük ortalama 25 µg doz etkili bulunmuştur (165).

Tablo 9. İmmünoterapi ile Oluşan Sistemik Reaksiyonların Sınıflandırılması (158):

0: Semptom yok veya immünoterapi ile ilişkisiz semptomlar

I: Hafif sistemik reaksiyonlar

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

II: Orta sistemik reaksiyonlar

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

III: Ağır (Yaşamı tehdit etmeyen) sistemik reaksiyonlar

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

IV: Anafilaktik şok

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

Lokal yan etkiler klinik çalışmalarda bildirilmiştir. Bu yan etkiler dudaklarda ve dilaltında şişliktir. Bu etkiler yüksek dozlarda daha çok görülür. Genellikle bu yan etkiler iyi tolere edilir ve farklı bir tedavi gerekmez. Birkaç klinik çalışmada ürtiker, astım gibi sistemik reaksiyonlar bildirilmiştir. Fakat bunlar kendilerini sınırlamışlardır. Reaksiyonlar doz ve alerjen bağımlı olabilir (164). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada sublingual immünoterapi sonrası anafilaktik şok bildirilmiştir (166).

Sublingual immunoterapi için endikasyonlar:

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

Alerjik rinit tedavi algoritması Dünya Sağlık Örgütü ile işbirliği içinde yürütülen Alerjik Rinit ve Astım Üzerine Etkisi (ARIA) adı altında 2008 yılında yayımlanan derlemede Tablo 10'da gösterildiği gibi düzenlenmiştir (9).

1.3. D Vitamini

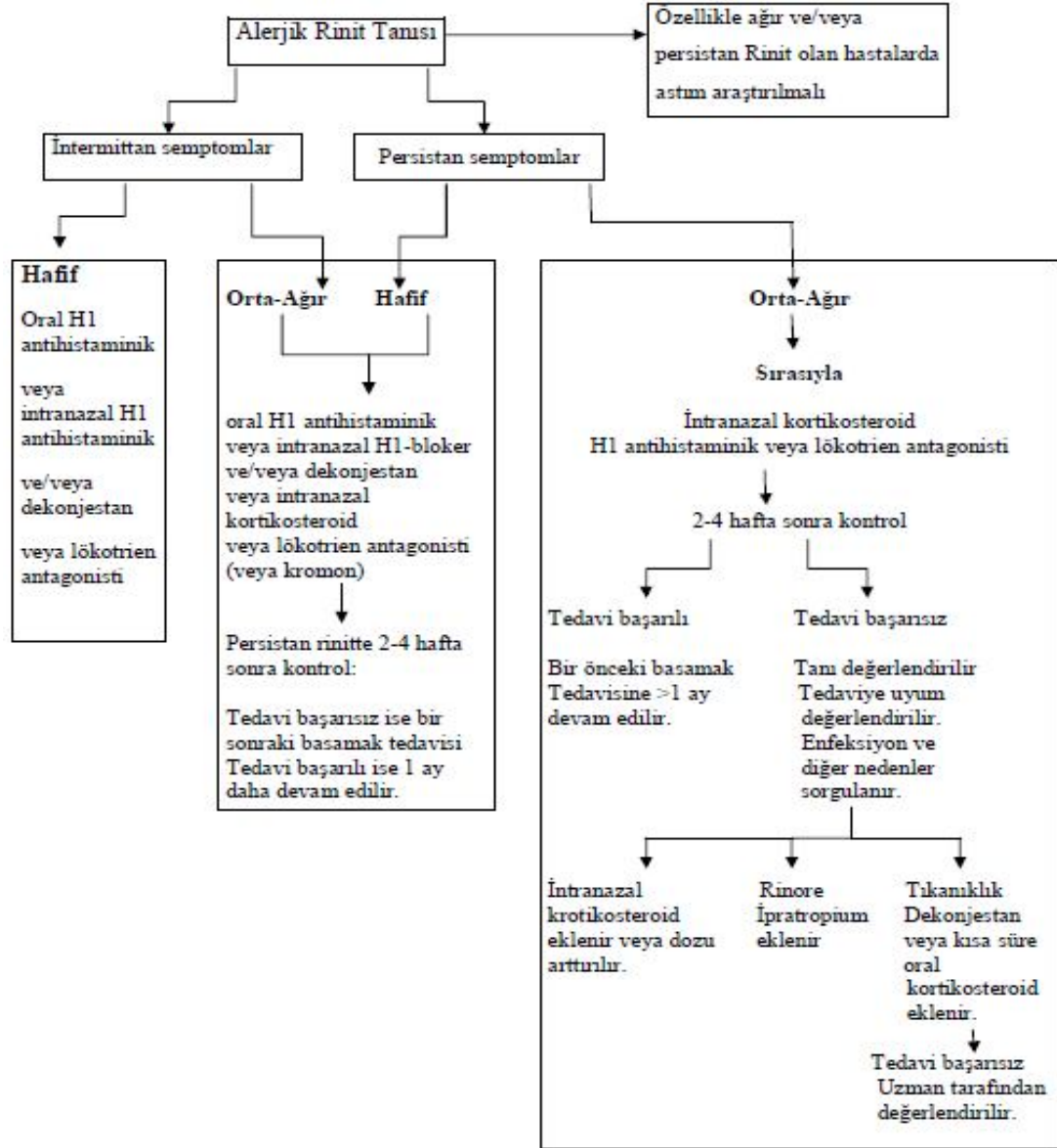
Vitaminler organizmada sentez edilmeyip dışardan alınması gereken ve enzim reaksiyonlarında bir kofaktör gibi görev yapan bileşiklerdir. Aynı zamanda bir ön hormon olan D vitamininin birçok türevleri vardır. Yalnız bunlardan iki tanesi (7-dehidrokolesterol ve ergosterol) pratik önem taşır. D vitamini aile üyeleri siklopentanoperhidrofenanten halkasından derive olurlar ve steroide benzerler (167). Ancak dört halka yapıları olmadığı için gerçek anlamda steroid değildirler (168). Otuzdan fazla D vitamini metaboliti bildirilmekle birlikte çoğunluğu inaktif bileşiklerdir (169).

1.3.1. D Vitamini Kaynakları ve Metabolizması

Bir ön hormon olan D vitamininin kolekalsiferol (D₃ vitamini) ve ergokalsiferol (D₂ vitamini) olmak üzere iki kaynağı vardır. Kolekalsiferol 290-310 nm dalga boyundaki ultraviyole ışınlarının etkisiyle deride hayvansal kaynaklı olan 7-dehidrokolesteroleden yapılır. Bu endojen üretim D vitamininin temel kaynağıdır (170). Bu dönüşüm deri pigmentasyonu arttıkça azalırken, ultraviyole ışınına maruz kalma miktarı ile doğru orantılı olarak artar (170). Ergokalsiferol ise bitkisel sterol olan ergosterolün irradiasyonu ile oluşur ve daha çok süt ürünlerinin güçlendirilmesi amacıyla kullanılır. Vitamin D₃ ve D₂ benzer yolla metabolize olduklarından ortak bir isimle, D vitamini olarak isimlendirilebilir (170). Deride 7-dehidrokolesterolün ışınlanmasından oluşan kolekalsiferol deride depolanabilir. Ancak büyük kısmı D vitamini bağlayan protein (DBP) yardımı ile karaciğere gider (171). DBP bütün D vitamini şekillerini bağlar, serbest D vitamini konsantrasyonu DBP'ye bağlı vitamin

konsantrasyonundan daha düşüktür. D₃ vitamini esas olarak yağ dokusu, kas dokusu ve karaciğerde depolanırken barsaklarda, kemiklerde ve böbreklerde de depolanır (170).

Tablo 10. Alerjik Rinit Tedavisi (9)



Diyetle bitkisel besinlerden alınan D_2 vitamini ve hayvansal besinlerden alınan (karaciğer, yağ ve etlerle) D_3 vitamini safra tuzlarının etkisiyle diğer yağda eriyen vitaminlerle birlikte duodenum ve jejunumdan emilir. Emildikten sonra, şilomikronlarla duktus torasikustan genel kan dolaşımına katılarak karaciğere gelir. Orada deriden gelen kolekalsiferol ile birlikte 25-hidroksilaz enzimi tarafından hidroksilasyona uğrayarak $25(OH)D_3$ 'ye dönüşür (170).

Kalsidiol, $25(OH)D_3$ olarak bilinir. D vitamininin 25. karbon atomunu hidroksilleyen 25-Hidroksilaz enzimi; oksijen, NADPH ve Mg gerektiren hepatik mikrozomal bir enzimdir. $25(OH)D_3$ insanda dolaşımda bulunan başlıca D vitamini metabolitidir ve yarı ömrü yaklaşık 20 gündür (172). Bu yüzden $25(OH)D_3$ organizmadaki D vitamini durumunu yani sentez, alım, harcama gibi durumları en iyi yansıtan parametre olarak kabul edilmektedir (173). Sentezi feedback mekanizmasıyla zayıfça regüle edildiğinden plazma seviyesi yazın artar, kışın azalır (171, 173). Farklı laboratuvarlarda $25(OH)D_3$ normal düzeyleri 20-200 nmol/L (8-80 ng/mL) arasında değişmektedir (172).

Yüksek dozda D vitamini alımı, $25(OH)D_3$ 'nin plazma düzeyini yükselterek normalin çok üzerine çıkarır. Fakat alınan D vitaminin hepsi $25(OH)D_3$ 'e çevrilmez, adipoz doku tarafından absorbe edilir. Yine $25(OH)D_3$ DBP ye bağlanarak böbreğe gider. Böbrek kortikal hücresinde $25(OH)D_3$ serum Ca, P ve parathormon (PTH) konsantrasyonlarına bağımlı olarak daha ileri hidroksilasyona uğrar. Ca gerektiren bir reaksiyon sonucu moleküler oksijen ve redükte primidin nükleotidlerinin yardımıyla 1-hidroksilaz enzimi 1, $25(OH)_2D_3$ 'yi sentezler (174).

D vitamininin en aktif şekli olan 1, $25(OH)_2D_3$, sirkülasyonda $25(OH)D_3$ 'ün %0.1'inden yüksek değildir. Hormon (steroid hormonu) olarak kabul edilir ve granümatöz doku, plasenta ve kemikte de sentez edilebilir. Granümatöz dokuda sentez edilebileceğinin bildirilmesi sarkoidoz ve Hodgkin hastalığında görülen hiperkalseminin bir kısmını açıklamaktadır (175). Bu hormon hücre büyümesi ve farklı hücre tiplerinin diferansiyasyonunu sağlar. İnce barsaktan kalsiyumun aktif transportunu (muhtemelen Ca transport eden proteinin aktivasyonunu indükleyerek) artırır. İnce barsak ve böbrekten fosfat reabsorbsiyonunu da stimüle eder (176). Bu hormon kemikteki mineral metabolizmasını (depolanma, rezorbsiyon) direkt olarak etkiler (osteoblast ve osteoklast prekürsör gen ekspresyonunu stimüle eder).

Parathormon ve kalsitoninle birlikte vücut sıvı ve dokularında Ca ve P homeostazında major rol oynar. Bu hormonun reseptörleri, 30'dan fazla hedef dokuda transkripsiyon ve nongenomik yolların regülasyonunu sağlar (177).

Vitamin D reseptörleri (VDR) endonükleaz BmsI, Apa I, Taq I ve Fok I sınırlı alanları için tanımlanmıştır ve bir çok dokuda lokal olarak sentezlenmektedir. Sonuç olarak; D vitamini için Ca düzenleyici fonksiyonu dışında, parakrin rolü de olduğu düşünülmektedir (174).

1 α -hidroksilaz, mitokondrial enzim olduğundan feedback'le sıkı bir şekilde kontrol edilir. Yani karaciğere gelen D vitamininin 25(OH)D₃'e dönüşümü, plazma 25(OH)D₃ ile ayarlanır. Dönüşüm düşük plazma seviyesinde fazla olurken, yüksek düzeyde inhibe edilir (174). Feedback kontrolü zayıf olduğu için yazın plazma seviyesi artarken kışın seviyesi düşer. Ca ve P normale dönünce 1, 25(OH)₂D₃, kalsitroik aside (inaktif metabolit) dönüşür (178).

Serum 1, 25(OH)₂D₃ yarılanma ömrü 3-6 saat arasında değişir (175). D vitamini metabolitlerinin normal değerleri Tablo 11'de verilmiştir (179).

Tablo 11. D vitamini metabolitlerinin normal değerleri (179)

D VİTAMİNİ METABOLİTİ	NORMAL DEĞERLER
25(OH) D ₂	4–10 ng/mL
25(OH) D ₃	12–40 ng/mL
Total 25(OH)D ₃	15–50 ng/mL
24, 25(OH) ₂ D ₃	1–4 ng/mL
1, 25(OH) ₂ D ₃	
İnfant	70–100 pg/mL
Çocukluk dönemi	30–50 pg/mL
Adolesan	40–80 pg/mL
Erişkin	20–35 pg/mL

1.3.2. D Vitamini Mekanizması

Aktif D vitaminin temel görevi intestinal kalsiyum ve fosfor emilimini sağlamak ve PTH'nin uyardığı osteoklastik kemik rezorbsiyonuna yardımcı olmaktır. Böylece PTH ile birlikte organizmanın kalsiyum/fosfor dengesini korumaktır (178).

Barsak mukoza epiteline gelen 1, 25(OH)₂D₃ sitozolde bulunan reseptörlere bağlanarak bu hücrelerin çekirdeklerine taşınır ve orada Ca bağlayan protein

mRNA'nın yapılmasını sağlar. Bu spesifik mRNA yardımıyla barsak mukoza hücresinde sentez edilen Ca Bağlayan Protein (KBP) Ca'un barsaktan kana geçişini düzenler (180).

D vitamini eksikliği oluşturulmuş hayvanlarda 1, 25(OH)₂D₃ enjeksiyonundan yarım saat sonra barsak mukoza epiteli fırçamsı kenarında alkalen fosfataz ve kalsiyum bağımlı ATP aktivitesinin artması sonucu kalsiyum emiliminin arttığı bildirilmiştir (180).

1, 25 (OH)₂D₃ barsaktan kalsiyum emilimini artırdığı gibi, kemikten de kalsiyum mobilizasyonunu sağlayarak kan kalsiyum düzeyini yükseltir (178). Kemikte osteoklast benzeri hücrelerin aktivitesini artırırken, osteoblast benzeri hücrelerin aktivitelerini baskılar (181). Osteoblastlar D vitamini reseptörü içermezler, ancak 1, 25(OH)₂D₃'ün kemik iliğinde kök hücrelerden osteoklast oluşumunda rol aldığına dair bazı deliller vardır (181).

1, 25(OH)₂D₃'ün 24–hidroksilaz enzimini stimüle ederek 24, 25(OH)₂D₃ oluşumunu sağlama ve 1α-hidroksilaz enzimini inhibe ederek 25(OH)D₃'ün 1, 25(OH)₂D₃'e dönüşümünü azaltma gibi renal D vitamini metabolizması üzerinde önemli etkileri vardır (181). Ayrıca 1, 25(OH)₂D₃; PTH'nin sekresyonunu güçlü bir şekilde inhibe eder (178).

1.3.3. D Vitamini ve Kronik Hastalıklar

D vitaminin birçok kronik hastalıkta koruyucu etkisi bilinmektedir. 1, 25(OH)₂D₃'ün eksikliğinin kemik mineral dansitesinde azalma ve bu nedenle kırık riskinde artmaya neden olduğu gösterilmiştir (182). Bununla birlikte D vitamini eksikliğinde kas hücresinde intrasellüler Ca metabolizmasının bozulduğu ve kas güçsüzlüğü olduğu belirtilerek konjestif kalp yetmezliği patogenezinde katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür (183).

Konjestif kalp yetmezliğinin şiddetinde önemli bir indikatör olan atrial natriüretik peptidin dolaşımdaki seviyesi ile 25(OH)D₃ seviyesi arasında ters korelasyon tespit edilmiştir (183).

Enfeksiyon hastalıkları ile D vitamini arasındaki ilişkiyi gösteren veriler yetersizdir (184). Ancak D vitamini eksikliği ve artmış enfeksiyon riski birlikteliğini gösteren bir çok epidemiyolojik çalışma mevcuttur (185, 186). Muhe ve ark. (185), Etyopyalı 500 riketsli çocukta yaptıkları çalışmada pnömoni riskinin sağlıklı

çocuklara göre 13 kez arttığını tespit etmişlerdir. Bundan başka Rehman ve ark. (186), sık solunum yolu enfeksiyonu geçiren çocuklarda haftalık 150 µg D vitamini ve günlük 650 mg Ca tedavisini 6 hafta uygulamışlardır. Bu çocukların sonraki 6 ay boyunca enfeksiyon geçirmediğini bildirmişlerdir. Bu bulgulara dayanarak subklinik D vitamini eksikliğinin enfeksiyon riskini arttırdığını bildirmişlerdir.

1.3.4. D Vitamini ve İmmun Sistem

D vitamininin hücrel ve humoral immün cevabın oluşmasında da rol aldığı gösterilmiştir (187).

Makrofajlarda lizozomal enzim aktivitesini artırır ve fagositozu kolaylaştırarak sitotoksik etkiyi hızlandırır. Bunu spesifik Fc reseptörlerine aracılık ederek yapar (188). Ayrıca makrofajlar 1α-hidroksilaz enzimine sahip oldukları için 25(OH)D₃ den 1, 25(OH)₂D₃'ü kendisi üretebilir (188). Yine intrasellüler bir patojen olan tüberküloz basili özellikle makrofajlara yerleşir ve azalmış monosit-makrofaj fonksiyonu tüberküloz enfeksiyonu patogeneğinde önemli rol oynar (189). Yapılan birçok çalışmada 25(OH)D₃ seviyesi aynı bölgeden tüberküloz enfeksiyonu olan çocuklarda daha düşük bulunmuştur ve D vitamini eksikliğinin tüberküloz riskini artırdığı bildirilmiştir (189, 190).

D vitamini makrofajlardan IL-1, IL-6, IL-12 ve tümör nekrozis faktör-α gibi sitokinlerin salınımını azaltabilir (191). Ayrıca Rigby ve ark. (192), çalışmalarında 1, 25(OH)₂D₃ tedavisinin özellikle makrofaj fenotip ve fonksiyonlarını düzenlediğini bildirmişlerdir. 1, 25(OH)₂D₃ bu etkiyi makrofajların litik fonksiyonlarını bozmadan lenfositlere antijen sunma etkisini azaltarak yapar (192). Lemire ve ark. (193), yaptıkları çalışmada kalsitriolün monositler ve B hücrelerinden IL-2 salınımını, Th1 hücrelerinden IFN-γ salınımını ve Th2 hücrelerinden IL-4 salınımını azalttığını göstermişlerdir.

D vitamininin immün cevabın regülasyonunda kompleks rol oynadığı ile ilgili kanıtlar artmaktadır (194). T ve B hücreleri, makrofajlar ve dendritik hücreler gibi birçok immün hücre, D vitamini reseptörü (VDR) bulundurmaktadır (13). D vitamini, T lenfositlerinin fonksiyonlarını hem doğrudan hem de antijen sunan hücreler (ASH) aracılığıyla inhibe etmektedir (195). D vitamininin CD4+ T hücreleri üzerinde antiproliferatif etkileri vardır (196). Yayınlanmış bütün insan ve murin

model çalışmalarında; D vitamininin, Th1 aracılıklı sitokin üretimini inhibe ettiği bildirilmiştir (195-198).

D vitamininin Th2 cevabı üzerine etkileri daha karışıktır. Birçok çalışmada D vitamininin Th2 cevabını arttırdığı belirtilmiştir (199-201). Bununla beraber daha yakın zamandaki literatür çalışmalarına bakıldığında D vitamininin Th2 cevabını arttırdığını veya inhibe ettiğini bildiren yayınlar mevcuttur (15, 22, 202, 203).

Boonstra ve ark. (199), CD4+ T hücre kültüründe yaptıkları bir çalışmada, D vitamininin IL-4, IL-5 ve IL-10 sentezini arttırdığını bulmuşlardır. Fakat Staeva-Vieira ve ark. (204), CD4+ T hücre kültüründe yaptıkları bir çalışmada, T hücre farklılaşmasının ilk aşamasında eklendiğinde, D vitamininin IL-4 sentezini inhibe ettiğini bulmuşlardır. Bu iki çalışmada da doğal T hücreleri kullanılmıştır.

Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda, D vitamininin, otoimmün hastalıklarda yararlı etkilerinin olduğu ve bu etkileri IFN- γ üretimini azaltarak yaptığı kanıtlanmıştır. (199, 204). İnsan hücreleri ile yapılan çalışmalarda da D vitamini IFN- γ sentezini azaltmaktadır (198, 205).

Yapılan çalışmalarda D vitamininin, Th2 sitokin üretimi üzerine değişken etkileri olduğu bildirilmiştir (196, 205, 206). CD4+ T hücre kültüründe iki farklı çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların birinde, D vitamininin Th2 cevabını arttırdığı; diğerinde ise D vitamininin Th2 cevabını inhibe ettiği bildirilmiştir (199, 204). Bu farklılığın nedeni henüz açıklanamamıştır. Fakat D vitaminine karşı oluşan cevaptaki bu farklılık; CD4+ T hücrelerinin gelişmeleri sırasındaki farklılaşma aşamaları ve aktivasyon durumlarına bağlı olabilir (196). D vitaminine karşı oluşan cevaptaki bu farklılık, yapılan çalışmalarda D vitamininin farklı dozlarda verilmesine bağlı da olabilir (205, 207). D vitamini desteği veya kalsitriol alımı sonrası periferik kanda Th2 sitokinlerinin araştırıldığı çalışmalarda Th2 sitokinlerinin artışı ile ilgili kanıt bulunamamıştır (205, 206).

Birçok laboratuvar çalışmasında D vitamininin, regülatuar T hücrelerini arttırdığı bildirilmiştir (208, 209). D vitamini aynı zamanda tek başına veya glukokortikoid ilavesi ile birlikte regülatuar T hücrelerinden sentezlenen IL-10 sentezini arttırmaktadır (210, 211). Hayvan çalışmalarında oral veya topikal olarak D vitamini verilmesinin regülatuar T hücrelerini arttırdığı bildirilmiştir (209, 212). D vitamini ayrıca IgE dahil antikor üretimini baskımlarken, dendritik hücrelerden ve B

hücrelerinden IL-10 sentezini arttırmaktadır (213). İnsan çalışmalarında D vitamini desteğinin artmış serum TGF- β 1 düzeyleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (214). Çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada D vitamini desteği alan kalp yetmezliği olan hastalarda IL-10 düzeyleri artmıştır (215). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada D vitamini düzeyleri ile IgE arasında lineer olmayan bir ilişki bulunmuştur (21).

1.4. Sitokinler

Sitokinler, hücrelerel düzenleyici proteinlerdir. Çeşitli uyarılara karşı cevap olarak özel hücreler tarafından salgılanır ve hedeflenen hücrelerin davranışını etkilerler. Sitokinlerin etkileri sistemik veya lokaldir. Bazıları klasik hormon gibi davranır. Belli hücreler tarafından kana veya çeşitli hücrelerel sıvılara salgılanıp vücudun diğer bölgelerindeki hücre reseptörlerine bağlanırlar. Diğer sitokinler daha lokalize olmuş etkiler gösterirler. Bunlar otokrin (bir hücre tarafından salgılanan sitokinin aynı hücre üzerine etkisi) ve parakrin (belli bir hücre tarafından salgılanan sitokinin yakındaki komşu hücreye etkisi) etkilerdir (216). Th1 CD4 lenfositleri, antiviral olan ve sitotoksik T hücrelerini aktive eden IFN- γ ve IL-2'yi sekrete ederken; Th2 CD4 helper lenfositleri, alerjik olayları başlatan ve IgE üreten B hücrelerini uyaran IL- 4, 12, 13'ü salgırlar. Th2 tipi sitokinler alerjik inflamasyonu başlatırken, IFN- γ ise bu etkiyi güçlü bir şekilde antagonize eder (217).

1.4.1 İnterlökin-4 (IL-4)

İnterlökin-4, CD4+ T lenfositlerinin alt grubu olan Th2 hücreleri, mast hücresi öncülleri tarafından sentezlenen 15-19 kDa molekül ağırlığında glikoprotein yapısında bir sitokindir. IL-4'ün birçok biyolojik fonksiyonu vardır: B ve T hücre proliferasyonunu stimüle eder, CD4+ T hücrelerinin Th2 hücrelerine farklılaşmasını sağlar, humoral ve kazanılmış immunitede, alerjik inflamasyonun gelişiminde anahtar rol oynar. Th1 CD4+ T lenfositlerinin IFN- γ sentezini düzenler, IL-2'nin indüklediği T hücre proliferasyonunu engeller. IL-4, solubl CD23 üretimiyle B hücreleri üzerine büyüme faktörü etkisine sahiptir ve proliferasyonunu sağlar. Aynı zamanda B hücre farklılaşmasına sebep olarak IgE, IgM ve IgG1 sentezini sağlar (218).

IL-4, IgE aracılı immün cevabı hücre yüzeylerinde bulunan IgE reseptörlerinin upregülasyonunu sağlayarak güçlendirir. B lenfositleri ve mononükleer fagositik hücrelerde düşük afiniteli, mast hücreleri ve bazofillerde yüksek afiniteli IgE reseptörleri vardır (219). Monositler üzerine olan etkisi, class II antijenleri ve CD23 reseptörlerinin sayısını arttırması ve IgG reseptör oluşumunu engellemesidir. IL-1, IL-6, TNF- α , PGE2 oluşumunu engeller. Mast hücrelerinin büyüme faktörüdür ve mast hücre aktivasyonunu sağlayarak hızlı alerjik reaksiyon gelişiminde önemli rol oynar (218).

1.4.2 İnterlökin-10 (IL-10)

İnterlökin-10, 19 kDa molekül ağırlığında, sitokin sentez inhibitör faktör (CSIF) olarak da bilinen antiinflamatuvar bir sitokindir. Doğal immün reaksiyonların ve hücrel immüitenin kontrolünde rol oynar. IL-10 immunoregülatuar sitokinler arasındaki dengede çok önemli bir göreve sahiptir. Th1 ve makrofajlar gibi hücreler tarafından üretilen IFN- γ , IL-2, IL-3, TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin sentezini inhibe eder, negatif feedback için mükemmel bir örnek sunar (220).

Bununla birlikte, bazı T lenfositleri, mast hücreleri ve B hücrelerini sitümüle eder, IgG sekresyonunu sağlar. IL-10'un diğer proinflamatuvar etkileri, IL-2 ve IL-3 bağımlı T lenfosit proliferasyonunu arttırmak ve lokal birikimini sağlamaktır. IL-10, Th2 lenfositlerince üretilen sitokinleri inhibe etmesinden dolayı, alerjik inflamasyonların şiddetinin azalmasına neden olabilir (220). T lenfositleri, monositler, makrofajlar ve B lenfositlerince üretilen IL-10, antijen sunan hücrelerin antijen sunma yeteneğini baskılar (221).

1.4.3 İnterferon- γ (IFN- γ)

İnterferonlar, virüs, bakteri, parazit ve tümör hücreleri gibi yabancı ajanlara karşı organizmanın immün sisteminin ürettiği glikoprotein yapısında doğal proteinlerdir, sitokinler olarak bilinirler. IFN- γ , aktive T lenfositlerinin bir ürünüdür, fibroblastlarda viral replikasyonu inhibe eder. IFN'un bilinen kaynakları CD4+, CD8+ T lenfositleri, makrofajlar, dendritik hücreler ve NK hücreleridir (222). İnterlökin-2 gibi başlıca hücre aracılı immünitede T helper hücre tip 1 cevabından sorumludur.

İnterferon- γ reseptör 2'de glutamin yerine arginin amino asiti değişimine (Gln64Arg) neden olan A839G genetik polimorfizmi tanımlanmıştır (223). İnterferon- γ reseptör 1'de de Val14Met değişimine neden olan genetik polimorfizm bildirilmiştir (224). IFN- γ reseptörü tek bir transmembranal proteindir. Bu reseptör yüksek afiniteyle IFN'u bağlamasına rağmen, ekstrasellüler alanda yardımcı bir proteine ihtiyaç duyar. Böylece, IFN- γ , interferon- γ reseptör ligand-bağlama zinciri ve bir interferon- γ reseptör sinyal-iletici zincir içeren spesifik bir hücre reseptör kompleksine bağlanır. Bu reseptör T ve B hücrelerinde, monosit/makrofajlarda, dendritik hücrelerde, granülositlerde ve trombositlerde exprese edilmiştir. Ayrıca endotel ve epitelyal hücrelerde de bu reseptör saptanmıştır. İnterferonların reseptörlerine göre tanımlanmış üç tipi vardır: İnterferon Tip I, hücre yüzeylerinde bulunan spesifik IFN- γ reseptörlerine bağlanırlar. İnterferon Tip II, hücre yüzeylerinde bulunan spesifik IFN- γ reseptörlerine bağlanırlar. İnterferon Tip III, IL-10R2 reseptörlerine bağlanırlar. IFN- γ birçok hücre üzerinde değişik derecelerde immunoregülatuvar etkiye sahiptir. Th1 hücrelerince salgılanıp Th2 hücrelerine inhibitör etki gösterir (220).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Denekler

Bu çalışma, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsanlar Üzerinde Yapılacak Araştırmalar Etik Kurulu'nun ve çalışmaya alınacak bireylerin onayı alınarak Şubat 2010 - Mart 2011 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB kliniğinde yapılmıştır. Çalışma Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi (FÜBAP, proje no: TF.11.03) tarafından desteklenmiştir.

Çalışma 170 erişkin olgu üzerinde yapılmıştır. Kontrol grubu; izole polip, nazal polip ve/veya alerjik riniti olmadığı belirlenen sağlıklı gönüllü bireylerden oluşturulmuştur. Kontrol grubunda, izole polip ve/veya nazal polip olmadığı klinik öykü ve endoskopik muayene ile gösterilmiştir. Ayrıca klinik öykü, muayene ve serum total IgE seviyeleri ve deri prick testi ile alerjik riniti olmadığı belirlenen bireyler kontrol grubuna dahil edilmiştir. Kontrol grubunda serum total IgE değeri 100 IU/ml üzerinde olan 10 birey çalışma dışı bırakılmıştır ve çalışma toplam 160 erişkin olgu üzerinde tamamlanmıştır. Çalışma grubu; klinik öykü ve endoskopik muayene ile nazal polip veya izole polip varlığının gösterildiği ve/veya klinik öykü, muayene ve serum total IgE seviyeleri ve deri prick testi ile alerjik riniti olduğu belirlenen hastalardan oluşturulmuştur.

Serum vitamin D düzeyini etkileyecek hastalığı olan (Rikets, Osteoporoz vs.); kan sitokin düzeyini etkileyecek immun sistem hastalıkları olan; son 1 aydır oral steroid, son 15 gündür antihistaminik ilaç tedavisi alan; alerjik rinit dışında üst havayolu enfeksiyonu, non-alerjik eozinofilik rinit, ilaca bağlı rinit gibi akut havayolu hastalığı olan; D vitamini düzeyini etkileyecek ilaçlar (antikonvülzan ilaçlar, antiasitler, ketokonazol vs.) kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmaya alınan tüm hastaların yaşı, cinsiyeti, şikayetlerinin süresi, şiddeti, uygulanan tedaviler gibi demografik özellikleri kaydedilmiştir. Çalışmaya 18-40 yaş arasındaki bireyler alınmıştır. Araştırmaya dahil edilen bireylerin cinsiyet dağılımları benzer olacak şekilde çalışma ve kontrol grubu oluşturulmuştur. Çalışmaya dahil edilen hastaların kanları bahar ve yaz döneminde toplanmıştır.

2.2. Gruplar

Çalışmada hastalar beş gruba ayrılmıştır.

Grup I (n=30) : Sadece alerjik rinit tanısı alan hastalar.

Grup II (n=30) : Alerjik rinit ve nazal polipozis tanısı alan hastalar.

Grup III (n=30) : İzole polip tanısı alan hastalar.

Grup IV (n=30) : Alerjik riniti olmayan, nazal polipozis tanısı alan hastalar.

Grup V (n=40) : Nazal polip, izole polip ve alerjik riniti olmayan sağlıklı gönüllüler.

2.3. Kan Örneklerinin Alınması, İşlenmesi ve Saklanması

Hastalardan 10-12 saat açlığı takiben sabah, antikoagülsüz tüpe 6 cc, K₃EDTA içeren tüplere 2 cc kadar kan alınmıştır. Kanlar alındıktan 30 dakika sonra 4000 rpm de 10 dk santrifüj edilerek sırasıyla serum ve plazmaları ayrılmıştır. Örnekler çalışılncaya kadar Fırat Üniversitesi Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarında -80 °C'deki derin dondurucuda saklanmıştır. Serum örneklerinde IFN- γ , IL-4, IL-10 ve total IgE seviyeleri, plazma örneklerinde ise Vitamin D₃ tayinleri yapılmıştır. Öngörülen yeterli sayıda materyal toplandıktan sonra uygun zamanda ve şartlarda analizler yapılmıştır.

2.4. D vitamini Düzeyi Tayini

Vitamin D₃ düzeyleri yüksek performans sıvı kromatografi (HPLC) (HP, Heppenheim, Germany) yöntemiyle çalışılmıştır.

2.4.1. Materyallerin HPLC Sistem ile D Vitamini Düzeyi Tayini İçin Hazırlanması

Dondurulmuş halde bulunan toplam 160 plazma, çözünmeleri için yaklaşık olarak 2 saat oda ısısında bekletilmiştir. 1, 5 ml reaksiyon tüpüne 400 μ l örnek, kalibratör (1 $\times$ 40ml) ve 400 μ l asetonitril içeren internal standart (IS) konulmuş ve vorteks mikserde karıştırılmıştır. 500 μ l asetonitril içeren çökelti ayırıcı (1 $\times$ 50 ml) eklenmiş ve 2 dakika süre ile vorteks mikserde karıştırılmıştır. Tüpler 15 dakika 2-8 °C'de bekletilmiş ve 10000 rpm de 5 dakika santrifüj edilmiştir. Daha sonra örneklerde altta solid disk, üstte ise akışkan kısım olmak üzere iki faz oluşmuştur. İnjektasyon için akışkan kısım kullanılmıştır. 50 μ l örnek kromatografi için HPLC sistemine eklenmiştir.

2.4.2. HPLC Sistem ile Çalışma

Plazma örneklerini 10000 rpm’de 5 dakika santrifüj etmek suretiyle elde edilen her süpernatanttan ve çalışma standartlarından 50 µl alınarak HPLC sistemde çalışılmak üzere örnek tepsisindeki yerlerine konulmuştur. Plazmadaki D vitamini değerini saptamak için aşağıdaki formül kullanılmıştır. Sonuçlar µg/ml olarak hesaplanmıştır.

$$\frac{\text{Standart konsantrasyon} \times \text{Hasta pik alanı} \times \text{Kalibratör IS pik alanı}}{\text{Hasta IS pik alanı} \times \text{Kalibratör analiz pik alanı}}$$

2.5. Deri Prick Testi

Çalışmamızda, cilt testleri için plastik, steril, tek kullanımlık aplikatörler ile yapılan multitest yöntemi kullanılmıştır. Bu aplikatörlerin birbirine paralel iki sıra içeren beşer test başı mevcuttur ve her test başı 8 adet plastik iğnecik içermektedir. Bu iğnelerin her biri 1.9 mm uzunluğunda ve 2x2 mm² çapındadır. Çalışmamızda kullanılan solüsyonlar bir damla antijen ekstresi aplikatördeki haznelere konarak uygulanmıştır. Test aplikatörünün her haznesine konulan alerjen karışımları, aynı grupta belli sayıda alerjen içermektedir.

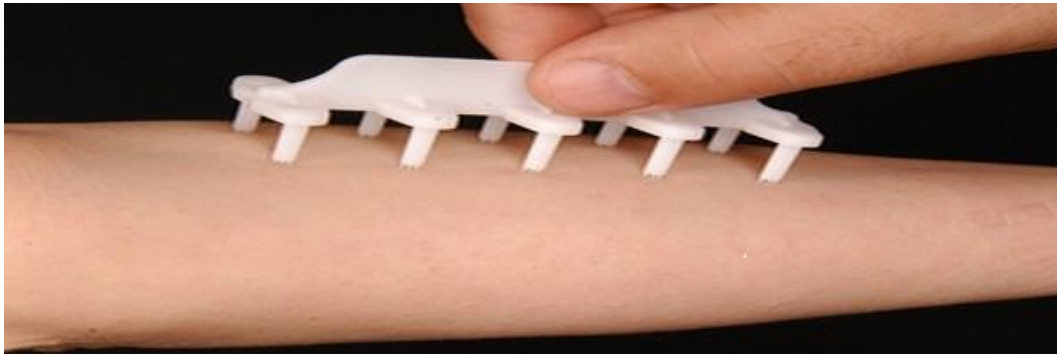
Uygulanan solüsyonlar özel steril 3 ml’lik damlalıklı şişelerde saklanmıştır. Aplikatörlere alerjen koyma işlemi, alerjen ekstratının bulunduğu şişeden çıkartılarak uygulama çubukçuguyla aplikatör haznesine konulması ile yapılmıştır. Alerji test solüsyonları buzdolabında (+2 - +8 °C) arasında muhafaza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

Tüm cilt testleri sabah saat 9-11 arasında uygulanmıştır. Bu sayede gün içinde gelişebilecek reaksiyonların şiddetindeki değişimler dışlanmıştır. Çalışmaya alınan olgularda uygulanan cilt testleriyle varlığı araştırılan alerjenler Tablo 12’de gösterilmiştir. Cilt testi uygulanacak hastaların son bir aydır oral steroid, son 15 gündür antihistaminik ilaç kullanmamış olmasına ve gaitada parazit olmamasına dikkat edilmiştir.

Tablo 12. Cilt testleriyle varlığı araştırılan alerjenler

Pozitif kontrol	Histamin
Negatif kontrol	Salin solüsyonu
Polenler-1	Kavak poleni
Polenler-2	Artemis, Chenopo, Pariet, Plantago
Mantarlar	<i>Altermaria alternata</i>
Mite I	Ev tozu akarı - <i>Dermatophagoides farina</i>
Mite II	Ev tozu akarı - <i>Dermatophagoides pteronysinus</i>
Otlar I	Pactylis, Festuca, Lolium, Phleum, Poa
Otlar II	Çavdar
Meşe	Quercus ilex, Holly oak
Epiteller I	Kümes hayvanları tüy karışımı
Epiteller II	Kedi tüyü
Epiteller III	Köpek tüyü
Söğüt	Salix viminalis
Akasya	Robinia pseudoacacia

Uygulama ön kol derisi üzerine dirsek çukuru ile bilek arasındaki damarsız ve kılsız bir alan alkolle temizlendikten sonra alerjen yerleştirilmiş aplikatör bu alana bastırılarak yapılmıştır (Şekil 2).



Şekil 2. Deri prick testinin ön kol derisi üzerine uygulanması

Hastanın kolları sabit bir şekilde 20 dakika tutulduktan sonra değerlendirilmiştir. Sonuçlar; pozitif (histamin) ve negatif (serum fizyolojik) kontroller ile karşılaştırılarak 0 ile 4+ arasında skorlanmıştır. Tablo 6'ya göre multiprck testinde hem ödem hem de eritem boyutu ölçülmüş ve kaydedilmiştir.

Multitest sonuçları değerlendirildiğinde; hesaplanan ortalama ödem çapı 3 mm veya daha büyük, pozitif kontrol 3 mm veya daha büyük ise ve negatif kontrol uygulama yerinde reaksiyon yok ise deri prick testi pozitif olarak kabul edilmiştir. Test değerlendirmesi bittikten sonra test alanı olası bir reaksiyon ilerlemesini durdurmak için hidrokortizon krem ile silinmiştir. Anaflaktik reaksiyon gibi oluşabilecek herhangi bir probleme karşı ilaç ve ekipman hazır bulundurulmuştur.

2.6. Serum İnterlökin-4 (IL-4), İnterlökin-10 (IL-10) ve İnterferon- γ (IFN- γ) Düzeyi Tayini

İnterlökin-4, IL-10 ve IFN- γ düzeyleri, enzime bağlı bağışıklık deneyi (ELISA) yöntemi ile belirlenmiştir. Bu amaçla, ticari Human IL-4, Human IL-10 ve Human IFN- γ kiti (Boster-Immunoleader, Wuhan, China) kullanılmıştır. Derin dondurucudan çıkarılan serumların çözünmesi ve oda ısısına gelmesi için yaklaşık 3 saat beklenmiştir. Tüm serumların, vorteksten geçirilerek homojen hale gelmesi sağlanmıştır. IL-4, IL-10 ve IFN- γ tayini için kullanılan prosedür, üretici firmanın önerdiği şekilde hiçbir değişiklik yapılmadan uygulanmıştır.

Serum IL-4, IL-10 ve IFN- γ düzeyi tayini için sandwich tip ELISA yöntemi kullanılmıştır. Birinci basamakta, plak kuyucukları IL-4, IL-10 ve IFN- γ 'a spesifik monoklonal antikorlarla kaplanmış idi. İkinci basamakta, biyotinli monoklonal antikorlar eklenmiştir. Biyotinli antikorlar, antijen antikor kompleksine ve konjugata bağlanmıştır. Bağlı olmayan antikorları uzaklaştırmak için üretici firmanın önerdiği şekilde yıkama işlemi yapılmıştır. Bağlı halde bulunan antijen-antikor komplekslerini saptamak için kromojen substratı eklenmiştir.

Kit içinde bulunan hazır seyreltici tampondan, üretici firmanın önerdiği şekilde seri dilüsyon yapılarak; IL-4, IL-10 ve IFN- γ standart solüsyonları hazırlanmıştır. Üretici firmanın önerdiği prosedür uygulandıktan 30 dakika sonra 450 nm'de microplate reader'da okuma yapılmış ve O.D.₄₅₀ değeri belirlenmiştir. Tüm sonuçlar plate redader'da aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanmıştır. Sonuçlar pg/ml olarak ifade edilmiştir.

$$(Göreceli\ O.D._{450}) = (Her\ bir\ kuyucuk\ O.D._{450}\ değeri) - (Kontrol\ kuyucuğu\ O.D._{450}\ değeri)$$

2.7. Serum Total IgE Düzeyi Tayini

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

2.8. İstatistiksel İnceleme

Hasta takip formları aracılığı ile toplanan veriler, SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 11.5 paket programı kullanılarak veri tabanı oluşturulduktan sonra, veriler elektronik ortama aktarılmış ve verilerin değerlendirilmesi yapılmıştır. İstatistiki anlamlılık düzeyi olarak 0.05 kabul edilmiştir.

IgE, IFN- γ , IL-4, IL-10, D vitamini değişkenlerinin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlenmiştir. IgE, IFN- γ , IL-4, IL-10 ve D vitamini değerleri arasındaki ilişkinin analizinde Spearman’ın Korelasyon Testi kullanılmıştır. IgE, IFN- γ , IL-4, IL-10 ve D vitamini değerlerinin gruplar arası karşılaştırılmasında Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) kullanılmıştır. Fark çıkan durumlarda ise farkın kaynağını tespit etmek üzere ikili grup karşılaştırılmasında Tukey testi kullanılmıştır.

3.BULGULAR

Çalışma; alerjik rinit, alerjik rinit + nazal polip, izole polip, nazal polipozis ve kontrol grubunu oluşturan toplam 160 erişkin olgu üzerinde yapılmıştır. Hastalar çalışma grubu ve kontrol grubu olmak üzere 5 gruba ayrılmıştır.

Grup I (n=30) : Sadece alerjik rinit tanısı alan hastalar.

Grup II (n=30) : Alerjik rinit ve nazal polipozis tanısı alan hastalar.

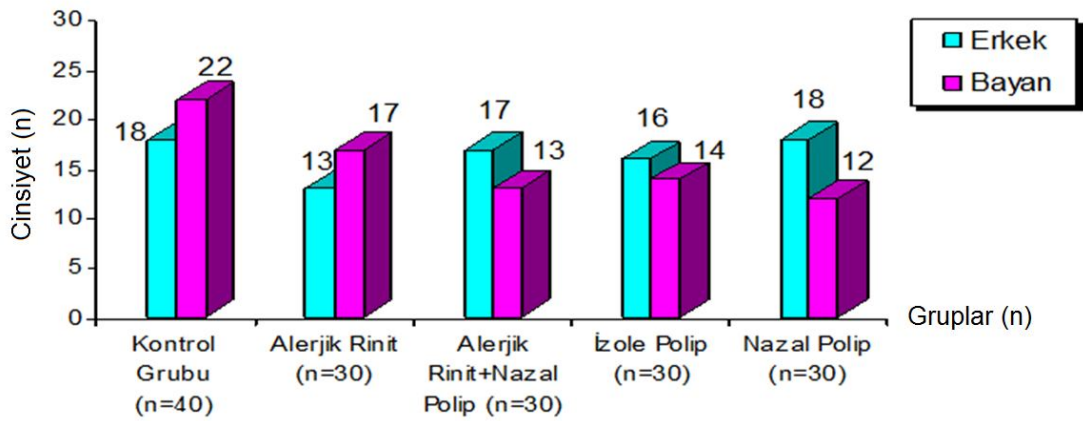
Grup III (n=30) : İzole polip tanısı alan hastalar.

Grup IV (n=30) : Alerjik riniti olmayan, nazal polipozis tanısı alan hastalar.

Grup V (n=40) : Nazal polip, izole polip ve alerjik riniti olmayan sağlıklı gönüllüler.

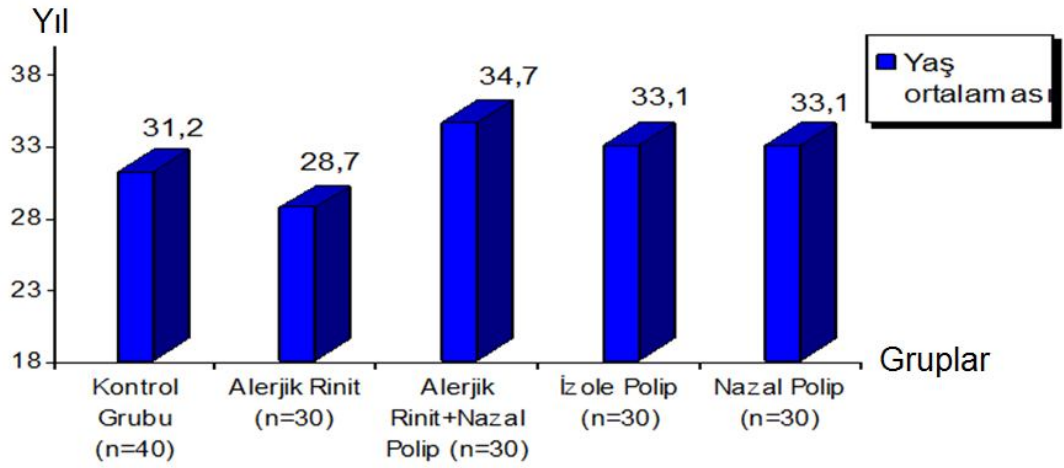
Alerjik rinit tanısı IgE yüksekliği, deri prick testi pozitifliği, anamnez ve fizik muayene ile konulmuştur. Nazal polip ve izole polip tanısı endoskopik muayene ve anamnez ile konulmuştur. Kontrol grubunda IgE değerleri 100 üzerinde olan 10 birey çalışma dışı bırakılmıştır ve dolayısıyla kontrol grubu 40 birey olarak kabul edilmiştir.

Hastaların 82'si (%51,3) erkek, 78'i (%48,7) bayandı. Gruplara göre cinsiyet dağılımı şekil 3'teki gibiydi.



Şekil 3. Gruplara göre cinsiyet dağılımı

Çalışmaya alınan hastaların yaşları 18-40 (yaş ortalaması $32,06 \pm 7,58$) arasında değişmekte idi. Gruplara göre yaş şekil 4'te verilmiştir.



Şekil 4. Gruplara göre yaş ortalaması

Çalışma gruplarının IgE, IL-4, IL-10, IFN- γ ve D vitamini değerleri ile kontrol grubunun IgE, IL-4, IL-10, IFN- γ ve D vitamini değerleri karşılaştırılmıştır (Tablo 13).

Grup I ve grup II'nin IgE, IL-4, IL-10, IFN- γ ve D vitamini değerleri ile grup V'in IgE, IL-4, IL-10, IFN- γ ve D vitamini değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p<0.05$).

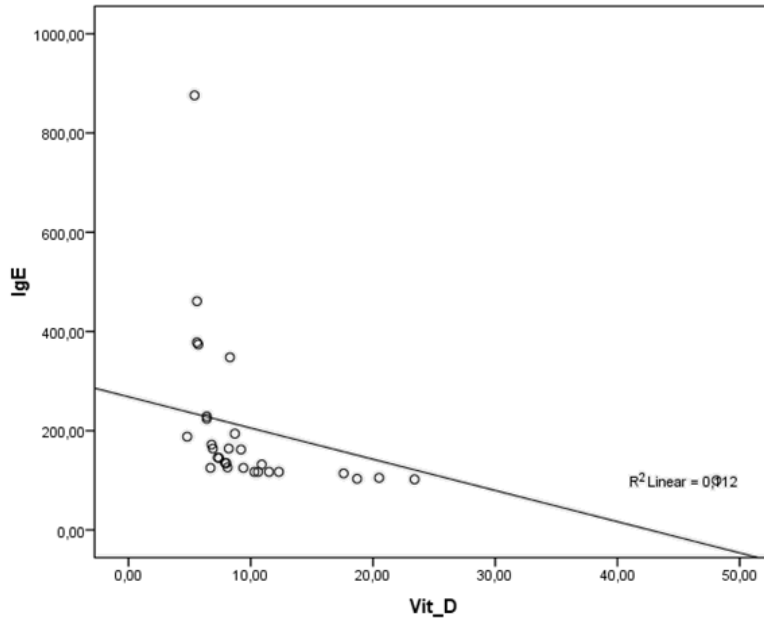
Tablo 13. Çalışma grupları ile kontrol grubunun IgE, IL-4, IL-10, IFN- γ ve D vitamini değerlerinin karşılaştırılması

Gruplar	IgE	IL-4	IL-10	IFN- γ	D vitamini
Alerjik Rinit (Grup I)	199,81 $\pm$ 158,02 $p<0.05$	6,34 $\pm$ 2,99 $p<0.05$	69,06 $\pm$ 29,11 $p<0.05$	15,45 $\pm$ 9,5 $p<0.05$	10,89 $\pm$ 8,42 $p<0.05$
Alerjik Rinit + Nazal Polip (Grup II)	315,89 $\pm$ 209,06 $p<0.05$	7,55 $\pm$ 3,21 $p<0.05$	67,60 $\pm$ 29,64 $p<0.05$	14,47 $\pm$ 9,01 $p<0.05$	12,61 $\pm$ 7,54 $p<0.05$
İzole Polip (Grup III)	35,35 $\pm$ 24,21 $p>0.05$	2,78 $\pm$ 1,69 $p>0.05$	41,85 $\pm$ 24,79 $p>0.05$	33,86 $\pm$ 22,25 $p>0.05$	27,41 $\pm$ 15,95 $p>0.05$
Nazal Polip (Grup IV)	38,50 $\pm$ 20,84 $p>0.05$	2,63 $\pm$ 1,22 $p>0.05$	39,37 $\pm$ 20,40 $p>0.05$	33,76 $\pm$ 19,97 $p>0.05$	27,34 $\pm$ 14,67 $p>0.05$
Kontrol Grubu (Grup V)	44,82 $\pm$ 38,86	3,25 $\pm$ 1,94	42,18 $\pm$ 21,18	30,81 $\pm$ 20,44	26,51 $\pm$ 13,59

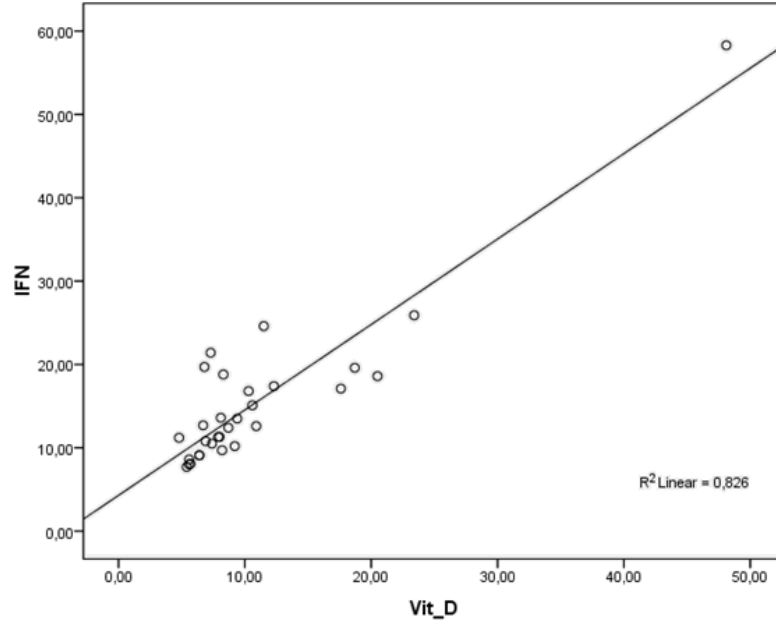
Çalışma gruplarının her biri IgE, IL-4, IL-10, IFN- γ ve D vitamini değerlerinin birbirleri arasındaki korelasyon açısından değerlendirilmiştir.

Grup I'de; IgE değerleri ile IL-4, IL-10 değerleri arasında pozitif; IgE değerleri ile IFN- γ değerleri arasında negatif ve IgE değerleri ile D vitamini değerleri arasında negatif yönde yüksek düzeyde korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$) (Şekil 5).

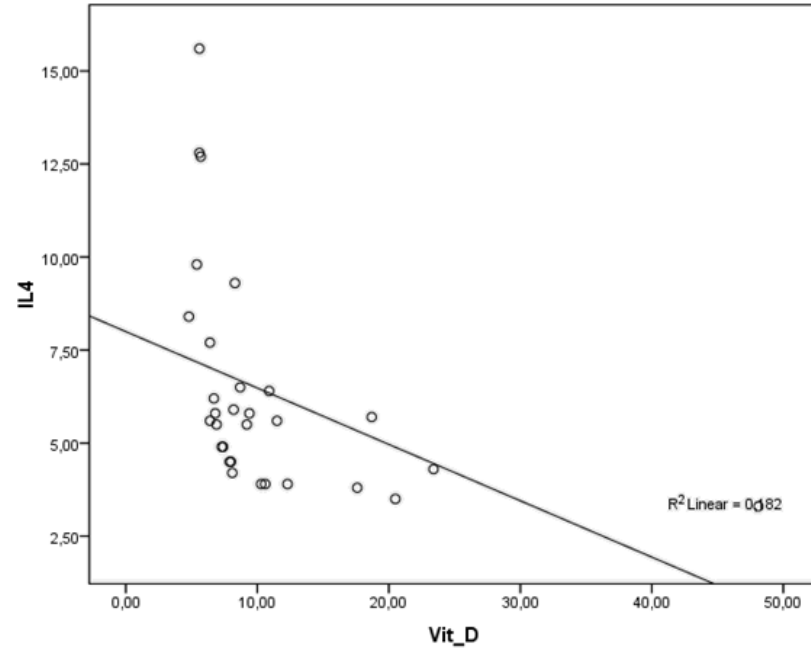
Grup I'de; IFN- γ değerleri ile IL-4, IL-10 değerleri arasında negatif yönde orta düzeyde ve IFN- γ değerleri ile D vitamini değerleri arasında pozitif yönde yüksek düzeyde korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$) (Şekil 6). IL-4 değerleri ile IL-10 değerleri arasında pozitif yönde orta düzeyde; IL-4 değerleri ile D vitamini değerleri arasında negatif yönde orta düzeyde ve IL-10 değerleri ile D vitamini değerleri arasında negatif yönde orta düzeyde korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$) (Şekil 7-8).



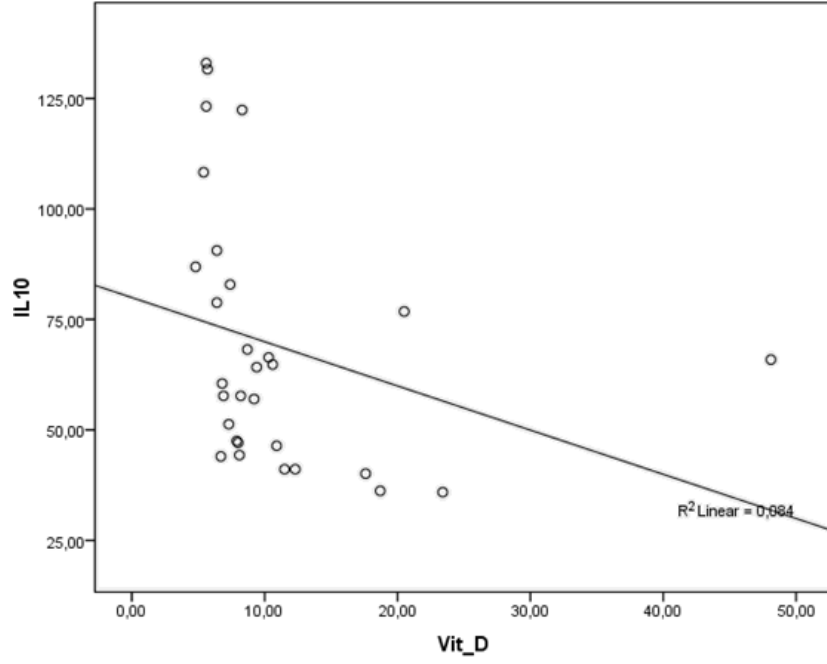
Şekil 5. Grup I'de D vitamini ile IgE korelasyon grafiği



Şekil 6. Grup I’de D vitamini ile IFN-γ korelasyon grafiği

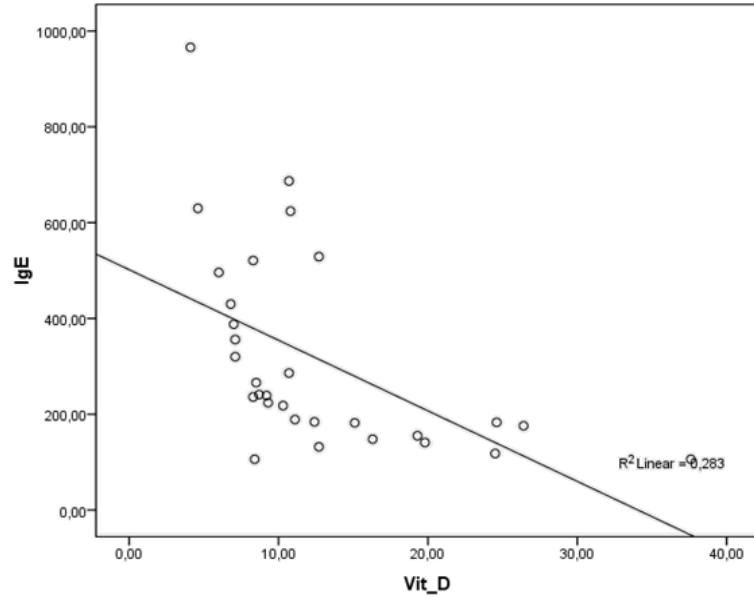


Şekil 7. Grup I’de D vitamini ile IL-4 korelasyon grafiği

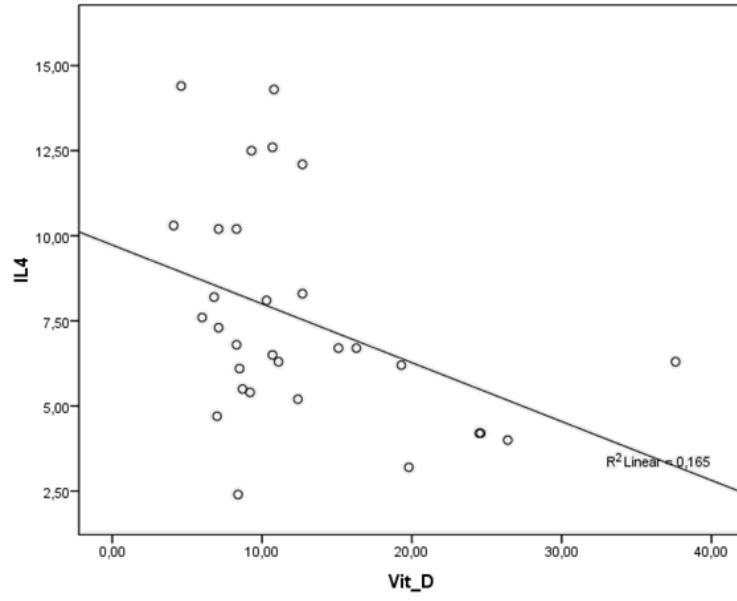


Şekil 8. Grup I’de D vitamini ile IL-10 korelasyon grafiği

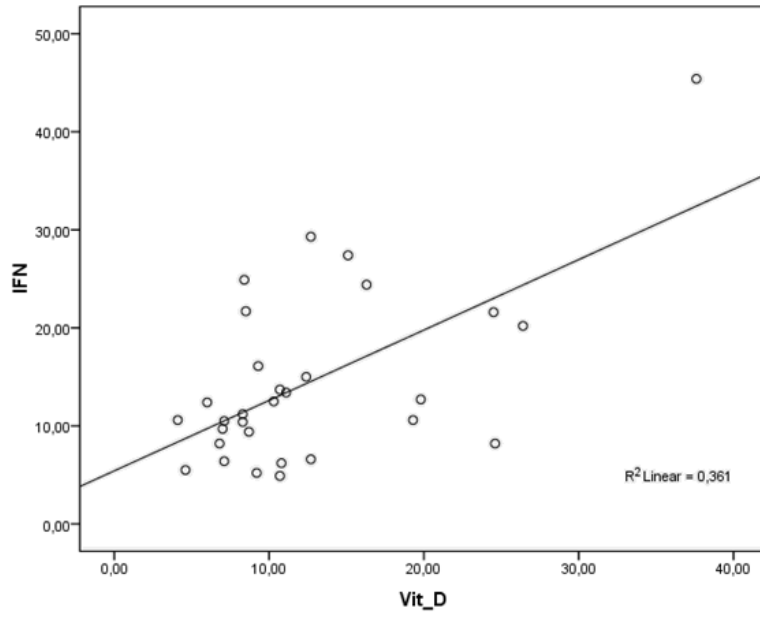
Grup II’de; IgE değerleri ile IL-4 ve IL-10 değerleri arasında orta düzeyde pozitif yönde ve IgE değerleri ile IFN- γ değerleri arasında yüksek düzeyde negatif yönde korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). IFN- γ değerleri ile IL-4 değerleri arasında düşük düzeyde; IFN- γ değerleri ile IL-10 değerleri arasında orta düzeyde negatif yönde ve IL-4 değerleri ile IL-10 değerleri arasında orta düzeyde pozitif yönde korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). D vitamini değerleri ile IgE ile IL-4 değerleri arasında orta düzeyde negatif yönde ve D vitamini değerleri ile IFN- γ değerleri arasında pozitif yönde orta düzeyde korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$) (Şekil 9, 10, 11).



Şekil 9. Grup II’de D vitamini ile IgE korelasyon grafiği



Şekil 10. Grup II’de D vitamini ile IL-4 korelasyon grafiği



Şekil 11. Grup II’de D vitamini ile IFN- γ korelasyon grafiği

Grup III’de; IgE değerleri ile IFN- γ değerleri arasında orta düzeyde negatif yönde; IFN- γ değerleri ile IL-4, IL-10 değerleri arasında negatif yönde orta düzeyde korelasyon saptanmıştır ($p < 0.05$).

Grup IV’de; IgE değerleri ile IL-4 değerleri arasında orta düzeyde pozitif yönde; IgE değerleri ile IL-10 değerleri arasında yüksek düzeyde pozitif yönde; IgE değerleri ile IFN- γ değerleri arasında orta düzeyde negatif yönde korelasyon saptanmıştır ($p < 0.05$). IFN- γ değerleri ile IL-4 ve IL-10 değerleri arasında düşük düzeyde negatif yönde; IL-4 değerleri ile IL-10 değerleri arasında orta düzeyde pozitif yönde korelasyon saptanmıştır ($p < 0.05$).

4. TARTIŞMA

Vitamin D₃ ciltte sentezlenen veya besinlerde bulunan, temel olarak karaciğerde 25-hidroksivitamin D₃ olarak metabolize edilen ve böbrekte aktif formu olan 1 α , 25-dihidroksivitamin D₃'e (kalsitriol) dönüşen steroid bir hormondur (11). D vitamininin klasik rolü, aktif metaboliti olan 1 α , 25-dihidroksivitamin D₃'e dönüşerek kalsiyum ve fosfor dengesini düzenlemektir (12).

Vitamin D türevleri biyolojik etkilerini spesifik nükleer reseptör (Vitamin D reseptörü; VDR) aracılığıyla gerçekleştirir (12). Vitamin D reseptör varlığı kanser hücreleri, aktif immün sistem hücreleri gibi insan vücudundaki hemen hemen her hücrede gösterilmiştir (14).

Hücrel ve humoral immün cevabın oluşmasında D vitamininin rol aldığı gösterilmiştir (194). Yağda çözünebilen vitamin D₃ metaboliti olan 1 α , 25-dihidroksivitamin D₃ ve bunun nükleer reseptörü immün cevabın düzenlenmesinde önemli rol oynar. T ve B hücreleri, makrofajlar ve dendritik hücreler gibi birçok immün hücre D vitamini reseptörü (VDR) bulundurmaktadır (13). D vitamini, T lenfositlerinin fonksiyonlarını hem doğrudan hem de antijen sunan hücreler (ASH) aracılığıyla inhibe etmektedir (195).

D vitamini, makrofajlarda lizozomal enzim aktivitesini artırır ve fagositozu kolaylaştırarak sitotoksik etkiyi hızlandırır. Bunu spesifik Fc reseptörlerine aracılık ederek yapar (188). Ayrıca makrofajlar 1 α -hidroksilaz enzimine sahip oldukları için 25(OH)D₃ den 1, 25(OH)₂D₃'ü kendisi üretebilir (188). Yine intrasellüler bir patojen olan tüberküloz basili özellikle makrofajlara yerleşir ve azalmış monosit-makrofaj fonksiyonu tüberküloz enfeksiyonun patogeneğinde önemli rol oynar (189). Yapılan birçok çalışmada 25(OH)D₃ seviyesi aynı bölgeden tüberküloz enfeksiyonu olan çocuklarda daha düşük bulunmuştur ve D vitamini eksikliğinin tüberküloz riskini arttırdığı gösterilmiştir (189, 190).

D vitamini makrofajlardan IL-1, IL-6, IL-12 ve tümör nekrosis faktör- α gibi sitokinlerin salınımını azaltabilir (191). Ayrıca Rigby ve ark. (192), çalışmalarında 1, 25(OH)₂D₃ tedavisinin özellikle makrofaj fenotip ve fonksiyonlarını düzenlediğini bildirmişlerdir. 1, 25(OH)₂D₃ bu etkiyi makrofajların litik fonksiyonlarını bozmadan

lenfositlere antijen sunma etkisini azaltarak yapar (192). Lemire ve ark. (193), yaptıkları çalışmada kalsitriolün monositler ve B hücrelerinden IL-2 salınımını, Th1 hücrelerinden IFN- γ salınımını ve Th2 hücrelerinden IL-4 salınımını azalttığını bulmuşlardır.

D vitamininin, CD4+ T hücreleri üzerinde antiproliferatif etkileri vardır (196). 1 α , 25-dihidroksivitamin D₃'ün Th1 farklılaşmasında rol oynayan veya farklılaşan Th1 hücrelerinin ürünü olan sitokin genlerini inhibe ettiği bilinmektedir. Yayınlanmış bütün insan ve murin model çalışmalarında; D vitamininin, Th1 aracılıklı sitokin üretimini inhibe ettiği bildirilmiştir (195-198).

Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda, D vitamininin, otoimmün hastalıklarda yararlı etkilerinin olduğu ve bu etkileri IFN- γ üretimini azaltarak yaptığı kanıtlanmıştır (199, 204). İnsan hücreleri ile yapılan çalışmalarda da D vitamini IFN- γ sentezini azaltmaktadır (198, 199, 204, 205).

Literatürü taradığımızda izole polip, nazal polip ve/veya alerjik riniti olan hastalarda IgE ve Th1/Th2 dengesini gösteren sitokinler olan IFN- γ , IL-4, IL-10' un serum D vitamini düzeyleri ile ilişkisini gösteren bir çalışmaya rastlamadık.

Çalışmamızda grup I'de ve grup II'de; IFN- γ değerleri ile D vitamini değerleri arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Her iki grubun IFN- γ değerleri ile kontrol grubunun IFN- γ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p<0.05$). Grup III ve grup IV'ün IFN- γ değerleri ile kontrol grubunun IFN- γ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$).

Çalışmalarda, D vitamininin, Th2 sitokin üretimi üzerine değişken etkileri olduğu bildirilmiştir (196, 199, 205, 206). Birçok çalışmada D vitamininin Th2 cevabını arttırdığı belirtilmiştir (199-201). Bununla beraber daha yakın zamandaki literatür çalışmalarına bakıldığında D vitamininin Th2 cevabını arttırdığını veya inhibe ettiğini bildiren yayınlar mevcuttur (15, 22, 196, 202). Çalışmamızda ise grup I'de Th2 sitokinleri olan IL-4 ve IL-10 ile D vitamini arasında negatif korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Grup II'de ise IL-4 ile D vitamini arasında negatif korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$).

Boonstra ve ark. (199), CD4+ T hücre kültüründe yaptıkları bir çalışmada, D vitamininin IL-4, IL-5 ve IL-10 sentezini arttırdığını bulmuşlardır. Fakat Staeva-

Vieira ve ark. (204), CD4+ T hücre kültüründe yaptıkları bir çalışmada, T hücre farklılaşmasının ilk aşamasında eklendiğinde, D vitamininin IL-4 sentezini inhibe ettiğini bulmuşlardır. Bu iki çalışmada da doğal T hücreleri kullanılmıştır. Bu farklılığın nedeni henüz açıklanamamıştır. Fakat D vitaminine karşı oluşan cevaptaki bu farklılık; CD4+ T hücrelerinin gelişmeleri sırasındaki farklılaşma aşamaları ve aktivasyon durumlarına bağlı olabilir (196). D vitaminine karşı oluşan cevaptaki bu farklılık, yapılan çalışmalarda D vitamininin farklı dozlarda verilmesine bağlı da olabilir (205, 207). D vitamini desteği veya kalsitriol alımı sonrası periferik kanda Th2 sitokinlerinin araştırıldığı çalışmalarda Th2 sitokinlerinin artışı ile ilgili kanıt bulunamamıştır (205, 206).

Yapılan bir çalışmada D vitamininin, IgE dahil antikor üretimini baskımlarken, dendritik hücrelerden ve B hücrelerinden IL-10 sentezini arttırdığı gösterilmiştir (213). İnsan çalışmalarında D vitamini desteğinin artmış serum TGF- β 1 düzeyleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (214). Çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada D vitamini desteği alan kalp yetmezliği olan hastalarda IL-10 düzeyleri artmıştır (215).

Çalışmamızda grup I'de; IL-10 değerleri ile D vitamini değerleri arasında negatif yönde korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Yapılan bir çalışmada D vitamininin tek başına veya glukokortikoid ilavesi ile birlikte T hücrelerinden IL-10 sentezini arttırdığı gösterilmiştir (210). Bu çalışmada TLR9 gen ekspresyonu gösteren Treg hücreler üzerine D vitamini etkisi araştırılmıştır. Aynı etki TLR9 gen ekspresyonu göstermeyen Treg hücreler ve Th1 ve Th2 hücreler üzerinde gösterilememiştir.

Domdey ve ark. (225), atopik hastalarda IL-10 artışının olduğunu atopik olmayan bireylerde bu artışın olmadığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da grupların IL-10 değerleri karşılaştırıldığında; grup I ve grup II'nin IL-10 değerleri ile kontrol grubunun IL-10 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p<0.05$). Grup III ve grup IV ile kontrol grubunun IL-10 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$).

Hypponen ve ark. (21), tarafından yapılan bir çalışmada IgE düzeyi ile Vitamin D arasında lineer olmayan bir ilişki saptanmıştır. IgE düzeyleri çok düşük olanlarda ve yüksek olanlarda Vitamin D düzeyinin düşük olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada Vitamin D düzeyinin eşik etkisinden söz edilmiştir.

Çalışmamızda grup I ve grup II’de; IgE ile D vitamini arasında negatif korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$).

Literatürde Vitamin D ile astım arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar vardır (221, 226, 227). Vitamin D - astım hipotezini araştıran deneysel modellerde eozinofilik inflamasyon oluşturulan murinlere Vitamin D’nin eklenmesinin eozinofil göçünü ve IL-5 düzeyini azalttığı gösterilmiştir (221). Searing ve ark. (226), tarafından yapılan bir başka çalışmada astımlı hastaların %47’sinde serum Vitamin D düzeyi yetersiz saptanmış, Vitamin D düzeyi ile kullanılan total steroid dozu ve IgE arasında ters yönde ilişki olduğu gösterilmiştir. Vitamin D ve deksametazonun birlikte uygulanması ile T hücre popülasyonunda önemli oranda doza bağlı supresyon gözlenmiştir (226). Kostarikalı astımlı çocuklarda yapılan bir başka çalışmada astımlı hastalarda Vitamin D düzeyi %28 oranında yetersiz saptanmıştır (227).

Vitamin D’nin doğal immunitedeki rolü duyarlı kişilerde astım atakları ve enfeksiyonlara yatkınlığı açıklayabilir. Böylece Vitamin D’nin solunum yolu enfeksiyonlarını azaltarak hem astımın başlamasına hem de atakları üzerine etkili olabileceği ileri sürülmektedir.

Literatürde alerjik rinitte IgE yüksekliğini kanıtlayan birçok çalışma mevcuttur (228-230). Çalışmamızda da grupların IgE değerleri karşılaştırıldığında; grup I ve grup II’de IgE yüksekliği kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Grup III ile kontrol grubunun IgE değerleri arasında; grup IV ile kontrol grubunun IgE değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$).

Hidaka ve ark. (231), çalışmasında alerjik rinitli hastalarda IL-4 yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda grupların IL-4 değerleri karşılaştırıldığında; grup I ve grup II’nin IL-4 değerleri ile kontrol grubunun IL-4 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p<0.05$). Grup III ve grup IV’ün IL-4 değerleri ile kontrol grubunun IL-4 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$).

Alerjik rinit yüksek alerjen spesifik IgE düzeyleri, mast hücrelerinin IgE bağımlı aktivasyonu ve nazal mukoza yüzeyinde T hücreleri ve eozinofillerin aktivasyonu ile karakterize bir hastalıktır (76). Bu süreçte IL-4, IL-5 ve IL-10 gibi

sitokinlerin lokal salınımı önemli rol oynamaktadır (232). IL-4, IgE sentezinde rol oynayan önemli bir moleküler regülatördür. IL-4, Th2 hücreleri tarafından salınır (232). Alerjik rinitte, Th2 hücreleri, alerjen ile uyarılmayı takiben hem nazal mukozada hem de periferik kanda artar (232).

Alerjik rinit ile ilgili yapılan çalışmalarda Th1/Th2 dengesinin Th2 lehine bozulduğu gösterilmiştir (233, 234). Wosinska-Becler ve ark. (233), alerjik riniti olan ve olmayan hastalarda, polen sezonu sırasında ve polen sezonu dışında serum sitokin seviyelerini inceledikleri çalışmada polen sezonunda Th1/Th2 sitokin oranının Th2 lehine bozulduğunu göstermişlerdir. Benson ve ark. (234), alerjik riniti olan çocuklarda yüksek Th2 sitokinleri ile düşük IFN- γ düzeyleri arasındaki ilişkiyi bildirmişlerdir.

Çalışmamızda, grup I'de; IgE değerleri ile IL-4, IL-10 değerleri arasında yüksek düzeyde pozitif yönde; IgE değerleri ile IFN- γ değerleri arasında negatif yönde yüksek düzeyde korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Grup I'de; IFN- γ değerleri ile IL-4, IL-10 değerleri arasında negatif yönde orta düzeyde korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). IL-4 değerleri ile IL-10 değerleri arasında pozitif yönde orta düzeyde korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Çalışmamızda elde ettiğimiz bu bulgulara göre alerjik rinit grubunda Th1/Th2 dengesi Th2 lehine bozulmuştur.

Astım ve alerjik rinit gibi alerjik hastalıklarda D vitamininin immunoregülatuar rol oynadığı ile ilgili kanıtlar artmaktadır (235, 236). D vitamini inflammatuar hücrelerden salınan sitokinleri azaltabilmektedir. Bu nedenle D vitamininin alerjik hastalıklarda bir antiinflammatuar ajan olarak terapötik rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Literatürde alerjik rinit ile D vitamini arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar mevcuttur (237-239). Sharief ve ark. (237), Amerika'da besin alerjenleri ve çevresel alerjenler ile serum D vitamini düzeylerini karşılaştırdıkları çalışmalarında çocuklar ve adolesanlarda D vitamini eksikliği ile alerji arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Bu çalışmada, çocuklar ve adolesanlarda D vitamini eksikliği ile alerji arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Fakat bu ilişki erişkinlerde gösterilememiştir. Ehlayel ve ark. (238), yaptığı bir çalışmada astım, alerjik rinit, atopik dermatit, akut ürtiker ve besin alerjisi olan çocuklarda D vitamini eksikliğinin daha fazla görüldüğü bildirilmiştir.

Wjst ve ark. (239), 18, 224 erişkinde yaptığı bir çalışmada D vitamini eksikliği olan hastalarda alerjik rinit prevalansının arttığı bildirilmiştir.

Astımlı hastalarda da D vitamini ile Th1/Th2 dengesi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar yapılmıştır. Xystrakis ve ark. (240), tarafından yapılan bir çalışmada, steroide dirençli astımlı hastalarda, periferik kandan elde edilen kültür ortamında, CD4+ T lenfositlerine deksametazon ve Vitamin D eklenmesinin bu hücrelerden IL-10 salınımını artırdığı saptanmıştır. Yazarlar Vitamin D'nin Th1-Th2 üzerinden daha çok, Treg üzerinden etkili olduğunu ileri sürmüşlerdir. Birçok laboratuvar çalışmasında D vitamininin, regülatuar T (Treg) hücrelerini arttırdığı bildirilmiştir (208, 209). D vitamini aynı zamanda tek başına veya glukokortikoid ilavesi ile birlikte regülatuar T hücrelerinden sentezlenen IL-10 sentezini arttırmaktadır (210, 211). Hayvan çalışmalarında oral veya topikal olarak D vitamini verilmesinin regülatuar T hücrelerini arttırdığı bildirilmiştir (209, 212). Ancak farklı çalışmalardan elde edilen sonuçlarda Vitamin D'nin Th1 yanıtı baskılayarak Th2 yanıtı eğilimi artırdığı da gösterilmiştir. Çalışmalar arasındaki bu farklılık Vitamin D'ye hücrelerin maruziyet zamanı ile ilişkili olabilir (prenatal-postnatal gibi). Son yıllarda diğer alerjik hastalıklarda olduğu gibi, artış gösteren gıda alerjisinde de Vitamin D eksikliğinin ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (237). Vitamin D eksikliğinin immun toleransı baskılayarak, enfeksiyonlara yatkınlığı artırarak ve gastrointestinal yolakta antijenik maruziyetin en yüksek olduğu mukozal yüzeyde mikrobiyal yapıyı değiştirerek etkili olabileceği öne sürülmektedir (241).

D vitamini, birçok hücrenin proliferasyon, farklılaşma, apoptozis ve anjiogenezis gibi esansiyel hücre düzenleyici sürecinde rol oynamaktadır (242). Bu gözlemlere dayanarak, aktif D vitamini ve D vitamininin farklı analoglarının nazal polipozis gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda tedavi edici rol oynayabileceği düşünülmektedir. Nazal polip patofizyolojisi üst havayollarının kronik inflamasyonu ile seyretmektedir. Etiyoloji tam olarak ortaya konulamamıştır (243). Histopatolojik olarak polipler respiratuvar epitelin skuamöz metaplazisi, ekstrasellüler matriks birikimi ile birlikte artmış subepitelyal fibrozis, ödem, kapiller ve venöz dilatasyon ve eozinofil infiltrasyonu ile karakterizedir (244). Fibroblastlar, esas fiziksel bariyer olarak kabul edilmektedir. Fakat son yapılan çalışmalarda polip gelişiminin kompleks mekanizmasında da önemli rol oynadıkları gösterilmiştir (245).

Günümüzde nazal polipozis tedavisinde en sık kullanılan ilaçlar steroidlerdir. D vitamininin antiinflamatuvar etkileri ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Topikal D vitamini tedavisinin psöriazis ve diğer hiperkeratotik cilt hastalıklarında etkili olduğu son zamanlarda yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (246).

Literatürde nazal polipozisli hastalarda D vitamini düzeyini araştıran sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Fakat bu çalışmalarda nazal polipozis ile alerjik rinit arasındaki ilişki belirtilmemiştir (247-249). Mulligan ve ark. (247), nazal polibi olan kronik rinosinüzitli hastalarda ve alerjik fungal rinosinüzitli hastalarda D vitamini eksikliği olduğunu bildirmişlerdir. Rostkowska ve ark. (248), fibroblast kültürlerinde kalsitriol ve takalsitolün proinflamatuvar sitokinler olan IL-6 ve IL-8 sentezini inhibe ettiğini bildirilmişlerdir. Rostkowska ve ark. (249), yaptığı bir başka çalışmada nazal polip fibroblast kültürlerinde D vitamini ve Budesonid R kombinasyonunun antiproliferatif etkileri olduğu gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda nazal polipozis hastaları alerjik riniti olan ve olmayan şeklinde iki gruba ayrıldı. Grup IV’de; D vitamini değerleri ile IgE, IFN- γ , IL-4, IL-10 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$). Grup II’de ise; D vitamini değerleri ile IgE ve IL-4 değerleri arasında negatif yönde, D vitamini değerleri ile IFN- γ değerleri arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$).

Literatürde alerjik rinit, alerjik rinit + nazal polipozis ve izole polip hastalarında serum D vitamini düzeyini karşılaştıran bir çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızda grupların D vitamini değerleri karşılaştırıldığında; grup I ve grup II ile kontrol grubunun D vitamini değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p<0.05$). Grup III ve grup IV ile kontrol grubunun D vitamini değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$).

Çalışmamızda grup IV’de; IgE değerleri ile IL-4 değerleri arasında pozitif yönde, orta düzeyde; IgE değerleri ile IL-10 değerleri arasında pozitif yönde, yüksek düzeyde; IgE değerleri ile IFN- γ değerleri arasında negatif yönde, orta düzeyde korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). IFN- γ değerleri ile IL-4 ve IL-10 değerleri arasında negatif yönde, düşük düzeyde; IL-4 değerleri ile IL-10 değerleri arasında pozitif yönde, orta düzeyde korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$).

Otto ve ark. (250), kronik rinosinüzitli nazal polibi olan hastalarda sitokinlerin rolünü araştırdıkları çalışmalarında Th2 sitokinlerinin arttığını, Th1 sitokinlerinin ise azaldığını bulmuşlardır. Cheng ve ark. (6), nazal polipli hastalarda Th hücre popülasyonunu incelemiş ve nazal poliplerde Th1 hücrelerinin baskın olduğunu; atopik hastalarda Th2 hücrelerinin arttığını bildirmişlerdir. Bachert ve ark. (251), nazal polip mediatörlerini araştırdıkları çalışmalarında nazal poliplerde ne Th1 ne de Th2 baskınlığı olmadığını bildirmişlerdir. Sánchez-Segura ve ark. (228), nazal polip T lenfositlerinin fenotiplerini ve Th1/Th2 sitokin dengesini araştırdıkları çalışmalarında karışık bir Th1/Th2 sitokin yapısını ve uyarılmış IFN- γ artışının olduğunu bildirmişlerdir.

Lee ve ark. (252), nazal polip dokusunda sitokin gen vurgulanmasını inceledikleri çalışmalarında normal nazal mukoza ile kıyaslandığında IL-1 beta, IL-6, IL-8, transforming growth factor (TGF)-beta, IL-4, IL-5 ve IFN- γ düzeylerinde anlamlı bir farklılık bulamamışlardır. Danielsen ve ark. (253), nazal polip dokusunda, konka mukozasında ve serumda IL-5, IL-6, IL-12, RANTES, IFN- γ ve Fraktalkini karşılaştırdıkları çalışmalarında; IFN- γ sadece polip dokularında ve konka mukozasında ölçülebilir düzeyde bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada nazal polipte karmaşık Th1/Th2 sitokin profili görüldüğü bildirilmiştir.

Burun içerisindeki izole polipler, 19. yüzyıla kadar tümör olarak kabul edilmiştir. İlk histolojik tanımlama yapıldığında polip bir neoplastik lezyon olarak değerlendirilmiştir (254). Daha sonra yapılan bir çalışmada ise poliplerin inflamatuvar yapıda olduğunu ileri sürmüştür (254). Histolojik olarak sfenokoanal polipler ve antrokoanal polipler benzer görünüme sahip olup; yüzeyde respiratuvar epitel, merkezde bir kistik yapı, çevresinde ödematöz stroma ve değişen oranda inflamatuvar hücre infiltrasyonu mevcuttur (254). Nazal poliplerden farklı olarak antrokoanal poliplerde, yüzey epitel hiperplazisinin daha fazla olduğu, mukus retansiyonunun eozinofillerin ve submukozal gland sayılarının daha düşük olduğu bildirilmiştir (255).

Literatürde izole polip ile D vitamini arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızda grup III'de; IgE değerleri ile IFN- γ değerleri arasında orta düzeyde negatif yönde; IFN- γ değerleri ile IL-4, IL-10 değerleri arasında negatif yönde orta düzeyde korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Fakat D vitamini değerleri ile

IgE, IFN- γ , IL-4, IL-10 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

D vitamini, birçok hücrenin proliferasyon, farklılaşma, apoptozis ve anjiogenezis gibi esansiyel hücre düzenleyici sürecinde rol oynamaktadır. Nazal polipozis, izole polip gibi kronik inflamatuvar hastalıkların tedavisinde aktif D vitamini ve D vitamininin farklı analoglarının yararlı olabileceği düşünülmektedir. İzole polip ve nazal polipozis histopatolojisinde değişen oranlarda inflamatuvar hücre infiltrasyonu mevcuttur. D vitamininin antiinflamatuvar etkileri mevcuttur. Fibroblastlar, polip gelişiminin kompleks mekanizmasında önemli rol oynamaktadır. Fibroblast kültürlerinde yapılan çalışmalarda D vitamininin antiproliferatif etkileri gösterilmiştir. Çalışmamızda, bu bilgilere dayanarak D vitamini eksikliği ile nazal polipozis ve izole polip arasında bir ilişki olup olmadığını araştırdık. Çalışmamızda nazal polipozis ve izole polip ile D vitamini arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Çalışmamızda D vitamininin alerjik rinitli hastalarda Th1/Th2 dengesini etkilediğini ve D vitamini eksikliği ile alerji arasında anlamlı bir ilişki olduğunu saptadık. Bu bulgular alerjik hastalıkların patogeneğinde, ağırlığında ve kontrolünde Vitamin D'nin önemli rol oynayabileceğini desteklemektedir. Gelecek çalışmalarda alerjik hastalıkların önlenmesinde ya da kontrolünün sağlanması Vitamin D'nin gelişimin hangi basamaklarında, ne kadar dozda ve ne kadar süre verileceği açıklığa kavuşturulacaktır. Ayrıca D vitamininin alerjik hastalıklar üzerindeki etki mekanizmasını tam olarak ortaya koymak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

5. KAYNAKLAR

1. Johansson L, Akerlund A, Holmberg K, Melen I, Bende M. Prevalence of nasal polyps in adults: The Skovde population-based study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003; 112: 625-629.
2. Settipane GA. Nasal polyps: epidemiology, pathology, immunology and treatment, *Am J Rhinol* 1987; 1: 119–126.
3. Drake-Lee A. The pathogenesis of Nasal Polyps. Settipane GA, Lund VJ, Berntein JM, Tos M (eds). OceanSide Publication, Rhode Island, 1997: 57–64.
4. Alobid I, Antón E, Armengot M, Chao J, Colás C, del Cuvillo A, et al. SEAIC-SEORL. Consensus Document on Nasal Polyposis. Rhinoconjunctivitis Committee; Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology; Rhinology and Allergy Commission; Spanish Society of Otorhinolaryngology. POLINA Project. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011; 21: 1-58.
5. Fattori B, Ruffoli R, Rocchi V, Carpi A, Berni R, Giambelluca MA, Giannessi F. Inflammatory mediators and eosinophilia in atopic and non-atopic patients with nasal polyposis. *Biomed Pharmacother* 2005; 59: 323-329.
6. Cheng W, Zheng C, Tian J, Shi G. T helper cell population and eosinophilia in nasal polyps. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007; 17: 297-301.
7. Grundmann T, Topfner M. Treatment of ASS-Associated Polyposis (ASSAP) with a cysteinyl leukotriene receptor antagonist a prospective drug study on its antiinflammatory effects. *Laryngorhinootol* 2001; 80: 576-582.
8. Álvaro AC, Carlos AHC, Cristina MAJ, Emanuel S, Cavalcanti S, Eulália S, et al. Consenso Brasileiro sobre Rinites 2006. *Bras Alerg Immunopatol* 2006; 29: 32-54.
9. Bousquet J, Khaltayev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008. *Allergy* 2008; 63: 8–160
10. Howarth PH. Allergic and non-allergic rhinitis. Middleton Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW et al. (eds): *Allergy Principles and Practice Vol II*. 6. ed., Mosby Company; 2003: p.1253-1289.

11. Holick MF. The photobiology of vitamin D₃ in man. Kuman R, (ed). Vitamin D: Basic and Clinical Aspects. Martinus Nijhoff Boston, 1984: 197–216.
12. Evans RM. The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. Science 1998; 240: 889–895.
13. Adorini L. Immunomodulatory effects of vitamin D receptor ligands in autoimmune diseases. Int Immunopharmacol 2002; 2: 1017–1028.
14. Hansen CM, Mäenpää PH. 1089, a novel vitamin D analog with strong antiproliferative and differentiation- inducing effects on target cells. Biochem Pharmacol 1997; 54: 1173–1179.
15. Topilski I, Flaishon L, Naveh Y, Harmelin A, Levo Y, Shachar I. The anti-inflammatory effects of 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ on Th2 cells in vivo are due in part to the control of integrin-mediated T lymphocyte homing. Eur J Immunol 2004; 34: 1068-1076.
16. David M, Jonathan B, David BR, Ivan R. Immunoloji. Turgut İMİR (çev.) Ankara: Palme Yayıncılık, 2008: 7-36.
17. Agnello D, Lankford CSR, Bream J, Morinobu A, Gadina A, O'Shea JJ, Frucht DM. Cytokines and transcription factors that regulate T helper cell differentiation: new players and new insights. J Clin Immunol 2003; 23: 147-161.
18. Helming L, Böse J, Ehrchen J, Schiebe S, Frahm T, Geffers R, et al. 1alpha, 25-Dihydroxyvitamin D₃ is a potent suppressor of interferon gamma-mediated macrophage activation. Blood 2005 15; 106: 4351-4358.
19. Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, Wittke A. Vitamin D status, 1, 25-dihydroxyvitamin D₃, and the immune system. Am J Clin Nutr 2004; 80: 1717-1720.
20. Heine G, Anton K, Henz BM, Worm M. 1alpha, 25-dihydroxyvitamin D₃ inhibits anti-CD40 plus IL-4-mediated IgE production in vitro. Eur J Immunol 2002; 32: 3395-3404.
21. Hyppönen E, Berry DJ, Wjst M, Power C. Serum 25-hydroxyvitamin D and IgE - a significant but nonlinear relationship. Allergy 2009; 64: 613-620.

22. Matheu V, Bäck O, Mondoc E, Issazadeh-Navikas S. Dual effects of vitamin D-induced alteration of TH1/TH2 cytokine expression: enhancing IgE production and decreasing airway eosinophilia in murine allergic airway disease. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 585-592.
23. Brain TJ. Historical background of nasal polyps. Settippane G, Lund V, Berstein J, Tos M, (eds). *Nasal Polyps, Epidemiology, Pathology, Treatment*. 4. ed., Rhode Island: Oceanside Publications 1997: 7-15.
24. Lascaratos JG, Segas JV, Assimakopoulos DA. Treatment of nasal polyposis in Byzantine times. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000; 109: 871-876.
25. Min YG, Jung HW, Kim HS, Park SK, Yoo KY. Prevalence and risk factors of chronic sinusitis in Korea: Results of a nationwide survey. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1996; 253: 435-439.
26. Hedman J, Kaprio J, Poussa T, Nieminen MM. Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study. *Int J Epidemiol* 1999; 28: 717-722.
27. Larsen P, Tos M. Anatomic site of origin of nasal polyps: endoscopic nasal and paranasal sinus surgery as a screening method for nasal polyps in autopsy material. *Am J Rhinol* 1996; 10: 21-216.
28. Larsen K, Tos M. The estimated incidence of symptomatic nasal polyps. *Acta Otolaryngol* 2002; 122: 179-182.
29. Settippane GA, Chafee, FH. Nasal polyps in asthma and rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1977; 59: 17-21.
30. Fokkens, W, Lund, V, Mullol, J. EP3OS 2007: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 2007; 45: 97-101.
31. Settippane G. Epidemiology of nasal polyps. Settippane G, Lund VJ, Bernstein JM, Tos M.(eds). *Nasal polyps: Epidemiology, Pathology, Treatment*. 3. ed., Rhode Island: Oceanside Publications; 1997: 17-24.

32. Drake-Lee AB, Lowe D, Swanston A, Grace A. Clinical profile and recurrence of nasal polyps. *J Laryngol Otol* 1984; 98: 783-793.
33. Dunette S, Hail M, Washington J. Microbiologic analysis of nasal polyp tissue. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 102-108.
34. Norlander T, Brönnegård M, Stierna P. The relationship of nasal polyps, infection, and inflammation. *Am J Rhinol* 1999; 13: 349-355.
35. Kim ST, Chung SW, Jung JH, Ha JS, Kang IG. Association of T cells and eosinophils with *Staphylococcus aureus* exotoxin A and toxic shock syndrome toxin 1 in nasal polyps. *Am J Rhinol Allergy* 2011; 25: 19-24.
36. Pitzurra L, Beloccio S, Neocenti A. Antifungal immune reactivity in nasal polyposis. *Infect Immunol* 2004; 72: 7275-7781.
37. Cody T, Neel B, Ferreiro JA. Allergic fungal sinusitis: The Mayo Clinic experience. *Laryngoscope* 1994; 104: 1074-1079.
38. Tos M, Larsen PL. Nasal polyps: Origin, etiology, pathogenesis, and structure. Kennedy DW, Bolger WE, Zinreich SJ, eds. *Diseases of the Sinuses, Diagnoses and Management*. Hanülton: B.C. Decker 2001: 57-68.
39. Muñoz del Castillo F, Jurado-Ramos A, Fernández-Conde BL, Soler R, Barasona MJ, Cantillo E, Moreno C, et al. Allergenic profile of nasal polyposis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19: 110-116.
40. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators, European Network on Aspirin-induced Asthma. *Eur Respir J* 2000; 16: 432-436.
41. Kowalski ML, Pawliczak R, Woniak J, Siuda K, Poniatowska M, Iwaszkiewicz J, Kornatowski T, Kaliner MA. Differential metabolism of arachidonic acid in nasal polyp epithelial cells cultured from aspirin-sensitive and aspirin-tolerant patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 391-398.
42. Picado C, Fernandez-Morata JC, Juan M, Roca Ferrer J, Fuentes M, Xaubet A, Mullo J. Cyclooxygenase-2 mRNA is down-expressed in nasal polyps from aspirin-sensitive asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 291-296.

43. Cai Y, Björner L, Halstensen TS. Bronchial mast cells are the dominating LTC₄S-expressing cells in aspirin-tolerant asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2003; 29: 683-693.
44. Pérez-Novo CA, Claeys C, Van Zele T, Holtapples G, Van Cauwenberge P, Bachert C. Eicosanoid metabolism and eosinophilic inflammation in nasal polyp patients with immune response to *Staphylococcus aureus* enterotoxins. *Am J Rhinol* 2006; 20: 456-460.
45. Laroche M, Ginesty E, Serrano E, Cantagrel A, Bon E, Moulinier L, Mazieres B. Inflammatory rheumatism and nasal polyposis. *Clin Rheumatol* 1997; 16: 207-211.
46. Bucholtz GA, Ejercito VS, Burmester JK. The cystic fibrosis conductance regulator gene exon sequence is normal in a patient with edematous eosinophilic nasal polyps. *Am J Rhinol* 1999; 13: 221-223.
47. Stammberger H, Rhinoscopic Surgery, Settipane GA, Lund VJ, Bernstein JM, Tos M. Nasal Polyps: Epidemiology, Pathogenesis and Treatment. Rhode Island: Ocean Side Pub 1997; 15: 7-15.
48. Pawliczak R, Kowalski ML, Danilewicz M, Wagrowska-Danilewicz M, Lewandowski A. Distribution of mast cells and eosinophils in nasal polyps from atopic and nonatopic subjects: a morphometric study. *Am J Rhinol* 1997; 11: 257-262.
49. Bachert C, Wagenmann M, Hauser U, Rudack C. IL-5 synthesis is upregulated in human nasal polyp tissue. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 837-842.
50. Lee YM, Kim SS, Kim HA, Suh YJ, Lee SK, Nahm DH, Park HS. Eosinophil inflammation of nasal polyp tissue: relationships with matrix metalloproteinases, tissue inhibitor of metalloproteinase-1, and transforming growth factor-beta1. *J Korean Med Sci* 2003; 18: 97-102.
51. Luttmann W, Franz P, Matthys H, Virchow JC. Effects of TGF-beta on eosinophil chemotaxis. *Jr. Scand J Immunol* 1998; 47: 127-130.
52. Moos MP, Mewburn JD, Kan FW, Ishii S, Abe M, Sakimura K, Noguchi K, Shimizu T. Funk CDCysteinyll leukotriene 2 receptor-mediated vascular permeability via transendothelial vesicle transport. *FASEB J* 2008; 22: 4352-4362.

53. Van Zele T, Claeys S, Gevaert P, Van Maele G, Holtappels G, Van Cauwenberge P, Bachert C. Differentiation of chronic sinus diseases by measurement of inflammatory mediators. *Allergy* 2006; 61: 1280-1289.
54. Coste A, Brugel L, Maître B, Boussat S, Papon JF, Wingerstmann L, et al. Inflammatory cells as well as epithelial cells in nasal polyps express vascular endothelial growth factor. *Eur Respir J* 2000; 15: 367-372.
55. Watelet JB, Claeys C, Perez-Novo C, Gevaert P, Van Cauwenberge P, Bachert C. Transforming growth factor beta1 in nasal remodeling: differences between chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *Am J Rhinol* 2004; 18: 267-672.
56. Fokkens W, Lund V, Mullol J. EP3OS 2007: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 2007; 45: 97-101.
57. Lildholdt T, Runderantz H, Bende M, Larsen K. Glucocorticoid treatment for nasal polyps. The use of topical budesonide powder, intramuscular betamethasone, and surgical treatment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 123: 595-600.
58. Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology* 1993; 31: 183-184.
59. Fokkens W, Lund V, Mullol J, Group E. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2007. *Rhinology* 2008; 20: 1-111.
60. Rosenfeld RM, Andes D, Bhattacharyya N, Cheung D, Eisenberg S, Ganiats TG, et al. Clinical practice guideline: adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 137: 1-31.
61. Bolger WE, Joshi AS, Spear S, Nelson M, Govindaraj K. Gene expression analysis in sinonasal polyposis before and after oral corticosteroids: a preliminary investigation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 137: 27-33.
62. Damm M. Effects of systemic steroids treatment in chronic polypoid rhinosinusitis evaluated with magnetic resonance imaging. *Otol Head Neck Surgery* 1999; 120: 517-523.
63. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med* 2005; 353: 1711-1723.

64. Assanasen P. Medical and surgical management of nasal polyps. *Curr Opin Otol Head and Neck Surgery* 2001; 9: 27-36.
65. Scadding GK, Durham SR, Mirakian R, Jones NS, Drake-Lee AB, Ryan D, et al. BSACI guidelines for the management of rhinosinusitis and nasal polyposis. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 260-275.
66. Cervin A, Wallwork B. Macrolide therapy of chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 2007; 45: 259-267.
67. Braun H, Buzina W, Freudenschuss K, Beham A, Stammberger H. 'Eosinophilic fungal rhinosinusitis: a common disorder in Europe? *Laryngoscope* 2003; 113: 264-269.
68. Gerlinger I, Fittler A, Fonai F, Patzko A, Mayer A, Botz L. Postoperative application of amphotericin B nasal spray in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis, with a review of the antifungal therapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009; 266: 847-855.
69. Jankowski R, Pigret D, Decroocq F, Blum A, Gillet P. Comparison of radical (nasalisation) and functional ethmoidectomy in patients with severe sinonasal polyposis. A retrospective study. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 2006; 127: 131-140.
70. Dalziel K, Stein K, Round A, Garside R, Royle P. Systematic review of endoscopic sinus surgery for nasal polyps. *Health Technol Assess* 2003; 7: 1-159.
71. Bhattacharyya N. Clinical outcomes after revision endoscopic sinus surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130: 975-978.
72. Dalziel K, Stein K, Round A, Garside R, Royle P. Endoscopic sinus surgery for the excision of nasal polyps: A systematic review of safety and effectiveness. *Am J Rhinol* 2006; 20: 506-519.
73. Koitschev A, Simon C, Lowenheim H, Naegele T, Ernemann U. Management and outcome after internal carotid artery laceration during surgery of the paranasal sinuses. *Acta Otolaryngol* 2006; 126: 730-738.
74. Wigand ME, Hosemann W. Microsurgical treatment of recurrent nasal polyposis. *Rhinol Suppl* 1989; 8: 25-29.

75. 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.
76. Holgate ST, Djukanovic R, Casale T, Bousquet J. Anti-immunoglobulin E treatment with omalizumab in allergic diseases: an update on anti-inflammatory activity and clinical efficacy. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 408-416.
77. Wang DY, Niti M, Smith JD, Yeoh KH, Ng TP. Rhinitis: do diagnostic criteria affect the prevalence and treatment? *Allergy* 2002; 57: 150–154.
78. Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J* 2004; 24: 758–764.
79. Bauchau V, Durham SR. Epidemiological characterization of the intermittent and persistent types of allergic rhinitis. *Allergy* 2005; 60: 350–353.
80. Sears MR, Burrows B, Herbison GP, Holdaway MD, Flannery EM. Atopy in childhood: II. Relationship to airway responsiveness, hay fever and asthma. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 949–956.
81. Wright AL, Holberg CJ, Martinez FD, Halonen M, Morgan W, Taussig LM. Epidemiology of physician-diagnosed allergic rhinitis in childhood. *Pediatrics* 1994; 94: 895–901.
82. Ausdenmoor RW. Aeroallergens and enviromental factors. Lawlor GJ, Fischer TJ: In manual of allergy and Immunology. Second edition. Little Brown and Company. Boston/Toronto 1988: 36-46
83. Solomon WR, Platts-Mills TAE. Aerobiology and inhalant allergens. In Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Buse WW eds. *Allergy, Volume II*. 5th edition. St Louis, Missouri: Mosby-Year Book Inc, 1998; 367-403.
84. Mygind N, Dahl R, Pederson S, Pedersen KT. Allergens: Characteristics and determination. Second edition Blackwell Science limited in *Essential Allergy* 1996; 45: 81-99.
85. Thompson PJ, Stewart GA, Samet JM, Holgate ST, Church MK, Lichtenstein LW. Allergens and pollutants. Second edition. Toronto: Mosby International Ltd. 2001; 213-242.

86. Luczynska CM. Identification and quantification of mite allergens. *Allergy* 1998; 53: 54-57.
87. Colloff MJ. Distribution and abundance of dust mites within homes. *Allergy* 1998: 24-27.
88. Platts-Mills TAE. The role of allergens in allergic airway disease. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 364-366.
89. Wickman M, Egmar A, Emenius G, Almqvist C, Berglind N, Larsson P, et al. Fel d 1 and Can f 1 in settled dust and airborne Fel d 1 in allergen avoidance day-care centers for atopic children in relation to number of petowners, ventilation and general cleaning. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 626-632.
90. Chang FY, Lee JH, Yang YH, Yu HH, Wang LC, Lin YT, Chiang BL. Analysis of the serum levels of fungi-specific immunoglobulin E in patients with allergic diseases. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 154: 49-56.
91. Uygur K, Tüz M, Doğru H. Isparta yöresinde alerjik rinitli hastalarda alerjen dağılımı. *Kulak Burun Boğaz Klinikleri* 2000; 3: 139-1342.
92. Yasan H, Aynali G, Akkuş Ö, Doğru H, Özkan M, Şahin M. Alerjik rinitten sorumlu alerjen profilinin değişimi ve semptomlarla korelasyonu. *KBB-Forum* 2006; 5: 158-160.
93. Keles E, Karlıdağ T, Hayrettin CA, Akyiğit A, Kaygusuz İ, Yalçın Ş. Alerjik Rinitli Olgularımızda Semptomlar ve Cilt Testi İle Saptanan Alerjenlerin Dağılımı *KBB-Forum* 2010; 9: 20-24.
94. İşler M, Terzioğlu E. Kulak Burun Boğaz Hastalıklarında Besin Alerjisi. Doğru H, Topuz B. *Kulak Burun Boğazda Alerjik Hastalıklar. Birinci Baskı, İstanbul: Güneş Kitapevi, 2001: 116-126.*
95. Hajat S, Haines A, Atkinson RW, Bremner SA, Anderson HR, Emberlin J. Association between air pollution and daily consultations with general practitioners for allergic rhinitis in London, United Kingdom. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 704–714.
96. Villeneuve PJ, Doiron MS, Stieb D, Dales R, Burnett RT, Dugandzic R. Is outdoor air pollution associated with physician visits for allergic rhinitis among the elderly in Toronto, Canada? *Allergy* 2006; 61: 750–758.

97. Braat JP, Mulder PG, Duivenvoorden HJ, Gerth Van Wijk R, Rijntjes E, Fokkens WJ. Pollutional and meteorological factors are closely related to complaints of non-allergic, non-infectious perennial rhinitis patients: a time series model. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 690–697.
98. Burr ML, Karani G, Davies B, Holmes BA, Williams KL. Effects on respiratory health of a reduction in air pollution from vehicle exhaust emissions. *Occup Environ Med* 2004; 61: 212–218.
99. Weiland SK, Mundt KA, Ruckmann A, Keil U. Self-reported wheezing and allergic rhinitis in children and traffic density on street of residence. *Ann Epidemiol* 1994; 4: 243–247.
100. Lack G. Pediatric allergic rhinitis and comorbid disorders *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 9-15.
101. Andersen HB, Holm M, Hetland TE, Dahl C, Junker S, Schiøtz PO, Hoffmann HJ. Comparison of short term in vitro cultured human mast cells from different progenitors - Peripheral blood-derived progenitors generate highly mature and functional mast cells. *J Immunol Methods* 2008; 31: 336: 166-174.
102. Keane-Myers A, Gause WC, Linsley PS, Chen SJ, Wills-Karp M. B7-CD28/CTLA-4 costimulatory pathways are required for the development of T helper cell 2-mediated allergic airway responses to inhaled antigens. *J Immunol* 1997; 158: 2042-2049.
103. Girvin AM, Dal Canto MC, Miller SD. CD40/CD40L interaction is essential for the induction of EAE in the absence of CD28-mediated co-stimulation. *J Autoimmun* 2002; 18: 83-94.
104. Bischoff SC. Role of mast cells in allergic and non-allergic immune responses: comparison of human and murine data. *Nat Rev Immunol* 2007; 7: 93-104.
105. Allergic rhinitis: Pathophysiology. Broide DH. *Allergy Asthma Proc* 2010; 31: 370-374.
106. Lund VJ. and Working Group. International consensus report on the diagnosis and management of rhinitis. *Allergy* 2008; 19: 5-34.

107. Dykewicz MS, Fineman S, Skoner DP. Diagnosis and management of rhinitis: Complete guidelines of the Joint Task Force on the parameters in allergy, asthma and immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81: 478-518.
108. King HC, Mabry RL. A Practical Guide to the Management of Nasal and Sinus Disorders, 1st ed., New York: Thieme 1993: 59-70.
109. Jensen C. Food allergy and intolerance. Mygind N, Neclario RM, eds. *Allergic and Non-allergic Rhinitis*, 1st ed. Copenhagen: Munksgaard, 1993: 46-50.
110. Şahin F, Şahin A. Alerjik rinitte tanı. Önerci M. Alerjik rinosinüzitler. Ankara 2002: 62-107.
111. Shioda H, Mishima T. Significance of mast cells in nasal smears from patients with food allergy. *J Allergy* 1966; 37: 321-328.
112. Crobach M, Hermans J, Kaptein A, Ridderikhoff J, Mulder J. Nasal smear eosinophilia for the diagnosis of allergic rhinitis and eosinophilic non-allergic rhinitis. *Scand J Prim Health Care* 1996; 14: 116-121.
113. Novak N, Bieber T. Allergic and nonallergic forms of atopic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 252-262.
114. Wide L, Bennich H, Johansson SG. Diagnosis of allergy by an in-vitro test for allergen antibodies. *Lancet* 1967; 2: 1105-1107.
115. Topuz B. Alerjik rinit tanısında kullanılan testler: Doğru H, Topuz B. Kulak Burun Boğazda Alerjik Hastalıklar. Birinci baskı, İstanbul: 2001: 25-40.
116. Pepys J. Skin testing. *Br J Hosp Med* 1975; 14: 412-415.
117. Yaşar H, Sarıkahya İ. Alerjik rinitli hastalarda Prick test ile Multi-Test cilt testinin karşılaştırılması. *Türk Otolarengoloji Arşivi* 2000; 38: 87-90.
118. Bernstein IL, Storms WW. Practice parameters for allergy diagnostic testing. Joint Task Force on Practice Parameters for the Diagnosis and Treatment of Asthma. The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology and the American College of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 75: 543-625.

119. Fokkens WJ. Thoughts on the pathophysiology of nonallergic rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2002; 2: 203–209.
120. Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N, Aria Workshop Group, World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 147–334.
121. Noone PG, Leigh MW, Sannuti A, Minnix SL, Carson JL, Hazucha M, et al. Primary ciliary dyskinesia: diagnostic and phenotypic features. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 459–467.
122. Steele RW. Rhinosinusitis in children. *Curr Allergy Asthma Rep* 2006; 6: 508–512.
123. Topuz B, Kara C. Alerjik rinitte tedavi: Doğru H, Topuz B. Kulak Burun Boğazda Alerjik Hastalıklar. Birinci baskı, İstanbul: 155-182; 2001.
124. Schmidt LM, Gotzsche PC. Of mites and men: reference bias in narrative review articles: a systematic review. *J Fam Pract* 2005; 54: 334–338.
125. Custovic A, Wijk RG. The effectiveness of measures to change the indoor environment in the treatment of allergic rhinitis and asthma: ARIA update (in collaboration with GA(2)LEN). *Allergy* 2005; 60: 1112–1115.
126. Woodfolk JA, Hayden ML, Miller JD, Miller A. Chemical treatment of carpets to reduce allergens. A detailed study of tannic acid on indoor allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 19-23.
127. Dickerson PJK, LI J. Effects of damp and mould in the home on respiratory health: a review of the literature. *Allergy* 1998; 53: 120-128.
128. Canonica GW, Tarantini F, Compalati E, Penagos M. Efficacy of desloratadine in the treatment of allergic rhinitis: a meta-analysis of randomized, doubleblind, controlled trials. *Allergy* 2007; 62: 359-366.
129. Passalacqua G, Bousquet J, Bachert C. Position paper. The clinical safety of H1-receptor antagonists. An EAACI position paper. *Allergy* 1996; 51: 666-675.
130. Simons FER, Simon KJ. Second generations H1-receptor antagonists. *Ann Allergy* 1991; 66: 5-19.

131. Bousquet J, Van-Cauwenberge P, Bachert C, Canonica G, Demoly P, Durhma S, et al. Requirements for medications commonly used in the treatment of allergic rhinitis. *Allergy* 2003; 58: 192–197.
132. Bemstein DI, Schoenwetter WF, Nathan RA. Efficacy and safety of fexofenadine hydrochloride for treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy* 1997; 79: 443-448.
133. Simons FE. Advances in H1-antihistamines. *N Engl J Med* 2004; 351: 2203–2217.
134. Nagai H, Teremachi H, Tuchiya T. Recent advances in the development of antiallergic drugs. *Allergology International* 2006; 55: 35-42.
135. Philip G, Malmstrom K, Hampel FC, Weinstein SF, LaForce CF, Ratner PH, et al. Montelukast for treating seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebocontrolled trial performed in the spring. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 1020–1028.
136. Chervinsky P, Philip G, Malice MP, Bardelas J, Nayak A, Marchal JL, et al. Montelukast for treating fall allergic rhinitis: effect of pollen exposure in 3 studies. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92: 367–373.
137. Kurowski M, Kuna P, Gorski P. Montelukast plus cetirizine in the prophylactic treatment of seasonal allergic rhinitis: influence on clinical symptoms and nasal allergic inflammation. *Allergy* 2004; 59: 280–288.
138. Philip G, Nayak AS, Berger WE, Leynadier F, Vrijens F, Dass SB, et al. The effect of montelukast on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 1549–1558.
139. Busse WW, Casale TB, Dykewicz MS, Meltzer EO, Bird SR, Hustad CM, et al. Efficacy of montelukast during the allergy season in patients with chronic asthma and seasonal aeroallergen sensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96: 60–68.
140. Wilson AM, Byrne PM, Parameswaran K. Leukotriene receptor antagonists for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2004; 116: 338–344.
141. Hamels K, Clement PAR. Decongestant capacity of two frequently used topical nasal decongestants in healthy persons. *Acta Otolaryngol Belg* 1994; 48: 265-269.

142. Johnson DA, Hricik JG. The pharmacology of alpha-adrenergic decongestants. *Pharmacotherapy* 1993; 13: 110–115.
143. Graf P, Hallen H, Juto JE. Fourweek use of oxymetazoline nasal spray (Nezeril) once daily at night induces rebound swelling and nasal hyperreactivity. *Acta Otolaryngol* 1995; 115: 71–75.
144. Broms P, Malm L. Oral vasoconstrictors in perennial non-allergic rhinitis. *Allergy* 1982; 37: 67–74.
145. Schwartz HJ. The effect of cromolyn on nasal disease. *Ear Nose Throat J* 1986; 65: 449-556.
146. Plaut M, Valentine MD. Clinical practice. Allergic rhinitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 1934–1944.
147. Borum P, Gronborg H, Mygind N. Seasonal allergic rhinitis and depot injection of a corticosteroid. Evaluation of the efficacy of medication early and late in the season based on detailed symptom recording. *Allergy* 1987; 42: 26–32.
148. Bousquet J. Primum non nocere. *Prim Care Respir J* 2005; 14: 122–123.
149. Yanez A, Rodrigo GJ. Intranasal corticosteroids versus topical H1 receptor antagonists for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89: 479–484.
150. Brannan MD, Herron JM, Reidenberg P, Affrime MB. Lack of hypothalamic- pituitary-adrenal axis suppression with once-daily or twicedaily beclomethasone dipropionate aqueous nasal spray administered to patients with allergic rhinitis. *Clin Ther* 1995; 17: 637–647.
151. Skoner D, Rachelefsky G, Meltzer E, ChervinskyP, Morris R, Seltzer J. Detection of growth suppression in children during treatment with intranasal belcomethasone dipropionate. *Pediatrics* 2000; 105: 23-25.
152. Allen DB, Meltzer EO, Lemanske RF Jr, Philpot EE, Faris MA, Kral KM. No growth suppression in children treated with the maximum recommended dose of fluticasone propionate aqueous nasal spray for one year. *Allergy Asthma Proc* 2002; 23: 407–413.

153. Schenkel EJ, Skoner DP, Bronsky EA, Miller SD, Pearlman DS, Rooklin A, et al. Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis after one year of treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray. *Pediatrics* 2000; 105: 22-24.
154. Di Lorenzo G, Pacor ML, Pellitteri ME, Morici G, Di Gregoli A, Lo Bianco C, et al. Randomized placebo-controlled trial comparing fluticasone aqueous nasal spray in monotherapy, fluticasone plus cetirizine, fluticasone plus montelukast and cetirizine plus montelukast for seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 259–267.
155. Dockhorn R, Aaronson D, Bronsky E, Chervinsky P, Cohen R, Ehtessabian R, et al. Ipratropium bromide nasal spray 0.03% and beclomethasone nasal spray alone and in combination for the treatment of rhinorrhea in perennial rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82: 349–359.
156. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911; 1: 1572–1573.
157. Bousquet J, Lockey R, Malling H. WHO Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998; 53: 54.
158. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling HJ, Valovirta E. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2006; 61: 1–20.
159. Akkoc T, Akdis M, Akdis CA. Update in the mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011; 3: 11-20.
160. Calderon M, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 24: 19-36.
161. Hirsch SR, Kalbfleisch JH, Cohen SH. Comparison of Rinkel injection therapy with standard immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 70: 183–190.
162. Creticos PS, Van-Metre TE, Mardiney MR, Rosenberg GL, Norman PS, Adkinson N Jr. Dose response of IgE and IgG antibodies during ragweed immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73: 94–104.
163. Passalacqua G, Lombardi C, Canonica GW. Sublingual immunotherapy: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4: 31–36.

164. Wilson DR, Lima MT, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2005; 60: 4–12.
165. Canonica GW, Passalacqua G. Noninjection routes for immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 437–448.
166. Antico A, Pagani M, Crema A. Anaphylaxis by latex sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006; 61: 1236–1237.
167. Burnand B, Sloutskis D. ve Gionali F. Serum 25-hydroxyvitamin D: distribution and determinants in Swiss population. *Am J Nutr* 1992; 56: 537-540.
168. Karlson P. Vitamin D. “Biyokimya”, 12. Baskı, Kırklareli: 1988; 253-258.
169. Kruse K. Endocrine control of calcium and bone metabolism. Charles Brook GD, Rosalind SB (ed). *Clinical Paediatric Endocrinology*. 3rd ed., Blackwell Science Ltd. Oxford, 1995; 712-743.
170. Koo WWK, Tsang RC. Calcium and Magnesium Homeostasis. MacDonald MH, Seshia MMK, Mullet MD (eds). *Avery’s Neonatology Pathophysiology & Management of the Newborn*, 6th edition. Philadelphia: Lippincott W&W, 2005: 847-875.
171. Granner DK. Hormones that regulate calcium metabolism. RK Murray, DK Granner, PA Mayes, VW Rodwel (ed). *Harper’s Biochemistry*. 20th ed., London: Appleton-Lange 1996: 539-546.
172. Rucker D, Allan JA, Fick GH, Hanley DA. Vitamin D insufficiency in a population of healthy western Canadians. *CMAJ* 2002; 166: 1517-1524.
173. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations and safety. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 842-856.
174. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *British J Nutr* 2003; 89: 552–572.
175. Davies M, Marrier EB, Hayes ME, Lumb GA. Abnormal vitamin D Metabolism In Hodgkin’s Lymphoma. *Lancet* 1985; 1: 1186-1188.
176. Popovtzer M. Kalsiyum, fosfor, d vitamini ve paratiroid hormon aktivitesi bozuklukları. Schrier RW (ed), Böbrek ve elektrolit hastalıkları (6. Baskı), Ankara: Güneş Kitabevi, 2005; 225-231.

177. Nemere I, Carson F. Membrane receptors for steroid hormones: a case for specific cell surface binding sites for vitamin D metabolites and estrogens. *Biochem Biophys Res Com* 1998; 248: 442-449.
178. Bergwitz C, Jüppner H. Regulation of phosphate homeostasis by PTH, vitamin D, and FGF23. *Annu Rev Med* 2010; 61: 91-104.
179. Chesney RW. Metabolic bone disease. "Nelson Textbook of Pediatrics" (Ed) RE Behrman, RM Kliegman, HB Jenson. 17. Baski. Philadelphia: Saunders 2003; 691: 2341-3243.
180. Ren S, Nguyen L, Wu S, Encinas C, Adams JS, Hewison M. Alternative splicing of vitamin D-24-hydroxylase: a novel mechanism for the regulation of extrarenal 1, 25-dihydroxyvitamin D synthesis. *J Biol Chem* 2005; 280: 604-611.
181. Broidman P, Sobel R, Anderson DC. Extra-endocrine functions of vitamin D. *Clinical Endocrinology* 1985; 23: 445-460.
182. Outila TA, Karkkainen MUM, Lamberg-Allardt CJE. Vitamin D status affects serum parathyroid hormone concentrations during winter in female adolescents: associations with forearm bone mineral density. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 206–210.
183. Zittermann A, Schulze Schleithoff S, Tenderich G, Berthold HK, Korfer R, Stehle P. Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure. *J Am Col Cardio* 2003; 43: 105–112.
184. Protean manifestations of vitamin D deficiency, part 2: deficiency and its association with autoimmune disease, cancer, infection, asthma, dermatopathies, insulin resistance, and type 2 diabetes. Bell DS. *South Med J* 2011; 104: 335-339.
185. Muhe L, Lulseged S, Mason KE, Simoes EAF. Case-control study of the role of nutritional rickets in the risk of developing pneumonia in Ethiopian children. *Lancet* 1997; 349: 1801–1804.
186. Rehman PKM. Sub-clinical rickets and recurrent infection. *J Trop Ped* 1994; 40: 58.
187. Peelen E, Knippenberg S, Muris AH, Thewissen M, Smolders J, Tervaert JW, et al. Effects of vitamin D on the peripheral adaptive immune system: a review. *Autoimmun Rev* 2011; 56: 18-19.

188. Boltz-Nitulescu G, Willheim M, Spittler A, Leutmezer F, Tempfer C, Winkler S. Modulation of IgA, IgE, and IgG Fc receptor expression on human mononuclear phagocytes by 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 and cytokines. *J Leuk Bio* 1995; 58: 256–262.
189. Chan TYK. Vitamin D deficiency and susceptibility to tuberculosis. *Calc Tissue Int* 2000; 66: 476–478.
190. Wilkinson RJ, Llewelyn M, Toossi Z, Patel P, Pasvol G, Lalvani A, et al. Influence of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphisms on tuberculosis among Gujarati Asians in west London: a casecontrol study. *Lancet* 2000; 355: 618–621.
191. Muller K, Diamant M, Bendtzen K. Inhibition of production and function of interleukin-6 by 1, 25-dihydroxyvitamin D3. *Immunology Letters* 1991; 28: 115-120.
192. Rigby WF, Waugh M ve Graziano RF. Regulation of human monocyte HLADR and CD4 antigen expression, and antigen presentation by 1, 25-dihydroxyvitamin D3. *Blood* 1990; 76: 189–197.
193. Lemire JM, Archer DC, Beck L, Spiegelberg HL. Immunosuppressive actions of 1, 25 dihydroxyvitamin D3: preferential inhibition of Th1 functions. *J Nutr* 1995; 125: 1704–1708.
194. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D. Modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol* 2010; 10: 482-496.
195. Griffin MD, Xing N, Kumar R. Vitamin D and its analogs as regulators of immune activation and antigen presentation. *Annu Rev Nutr* 2003; 23: 117–145.
196. Mahon BD, Wittke A, Weaver V, Cantorna MT. The targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status of CD4 positive T cells. *J Cell Biochem* 2003; 89: 922–932.
197. Iho S, Kura F, Sugiyama H, Takahashi T, Hoshino T. The role of monocytes in the suppression of PHA-induced proliferation and IL 2 production of human mononuclear cells by 1, 25-dihydroxy vitamin D3. *Immunol Lett* 1985; 11: 331–336.

198. Reichel H, Koeffler HP, Tobler A, Norman AW. 1α , 25-dihydroxyvitamin D₃ inhibits γ -interferon synthesis by normal human peripheral blood lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci* 1987; 84: 3385–3389.
199. Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, Heath VL, Savelkoul HF, O'Garra A. 1α , 25-dihydroxyvitamin D₃ has a direct effect on naive CD4⁺ T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol* 2001; 167: 4974–4980.
200. Sloka S, Silva C, Wang J, Yong VW. Predominance of Th2 polarization by vitamin D through a STAT6-dependent mechanism. *J Neuroinflammation* 2011; 24; 8-56.
201. Jirapongsananuruk O, Melamed I, Leung DY. Additive immunosuppressive effects of $1, 25$ -dihydroxyvitamin D₃ and corticosteroids on TH1, but not TH2, responses, *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 981-985.
202. D'Ambrosio D. Increased IgE but reduced Th2-type inflammation in vitamin D receptor-deficient mice. *J Immunol* 2005; 174: 4451-4455.
203. Pichler J, Gerstmayr M, Szépfalusi Z, Urbanek R, Peterlik M, Willheim M. 1α , 25(OH)₂D₃ inhibits not only Th1 but also Th2 differentiation in human cord blood T cells. *Pediatr Res* 2002; 52: 12-18.
204. Staeva-Vieira TP, Freedman LP. $1, 25$ -dihydroxyvitamin D₃ inhibits IFN- γ and IL-4 levels during in vitro polarization of primary murine CD4⁺ T cells. *J Immunol* 2002; 168: 1181–1189.
205. Mattner F, Smirolto S, Galbiati F. Inhibition of Th1 development and treatment of chronicrelapsing experimental allergic encephalomyelitis by a non-hypercalcemic analogue of $1, 25$ -dihydroxyvitamin D(3). *Eur J Immunol* 2000; 30: 498–508.
206. Overbergh L, Decallonne B, Waer M. 1α , 25-dihydroxyvitamin D₃ induces an autoantigenspecific T-helper 1/T-helper 2 immune shift in NOD mice immunized with GAD65. *Diabetes* 2000; 49: 1301–1307.
207. Hyppönen E, Hartikainen AL, Sovio U, Järvelin MR, Pouta A. Does vitamin D supplementation in infancy reduce the risk of pre-eclampsia? *Eur J Clin Nutr* 2007; 61: 1136-1139.

208. Gregori S, Casorati M, Amuchastegui S, Smiroldo S, Davalli AM, Adorini L. Regulatory T cells induced by 1α , 25-dihydroxyvitamin D₃ and mycophenolate mofetil treatment mediate transplantation tolerance. *J Immunol* 2001; 167: 1945–1953.
209. Gregori S, Giarratana N, Smiroldo S, Uskokovic M, Adorini L. A 1α , 25-dihydroxyvitamin D(3) analog enhances regulatory T-cells and arrests autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetes* 2002; 51: 1367–1374.
210. Urry Z, Xystrakis E, Richards DF. Ligation of TLR9 induced on human IL-10-secreting Tregs by 1α , 25-dihydroxyvitamin D₃ abrogates regulatory function. *J Clin Invest* 2009; 119: 387–398.
211. Barrat FJ, Cua DJ, Boonstra A. In vitro generation of interleukin 10-producing regulatory CD4⁺ T cells is induced by immunosuppressive drugs and inhibited by T helper type 1 (Th1)-and Th2-inducing cytokines. *J Exp Med* 2002; 195: 603–616.
212. Gorman S, Kuritzky LA, Judge MA. Topically applied 1 , 25-dihydroxyvitamin D₃ enhances the suppressive activity of CD4⁺CD25⁺ cells in the draining lymph nodes. *J Immunol* 2007; 179: 6273–6283.
213. Heine G, Niesner U, Chang HD. 1 , 25-dihydroxyvitamin D(3) promotes IL-10 production in human B cells. *Eur J Immunol* 2008; 38: 2210–2218.
214. Ramirez AM, Wongtrakool C, Welch T, Steinmeyer A, Zügel U, Roman J. Vitamin D inhibition of pro-fibrotic effects of transforming growth factor beta1 in lung fibroblasts and epithelial cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 118: 142-50.
215. Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G, Berthold HK, Stehle P, Koerfer R. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 754–759.
216. Kuby J. Immunology, WH. 3rd edition. Philadelphia: Freeman and Company, 1992: 245-248.
217. Lee Maddox, David A. Schwartz, The Pathophysiology of asthma. *Annu Rev Med* 2002; 53: 477–498.
218. Paul WE. Interleukin-4: a prototypic immunoregulatory lymphokine. *Blood* 1991; 77: 1859-1870.

219. Pawankar R, Okuda M, Yssel H, Okumura K, Ra C. Nasal mast cells in perennial allergic rhinitis exhibit increased expression of the Fc epsilonRI, CD40L, IL-4, and IL-13, and can induce IgE synthesis in B cells. *J Clin Invest* 1997; 99: 1492–1499.
220. Opal SM, DePalo VA. Anti-inflammatory cytokines. *Chest* 2000; 117: 1162-1172.
221. Borish L, Aarons A, Rumbyrt J, Cvietusa P, Negri J, Wenzel S. Interleukin-10 regulation in normal subjects and patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 1288-1296
222. Teixeira LK, Fonseca BP, Barboza BA, Viola JP. The role of interferon-gamma on immune and allergic responses. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2005; 100: 137-144.
223. Tiroch K, von Beckerath N, Koch W, Lengdabler J, Joost A, Schömig A, Kastrati A. Interferon-gamma and interferon-gamma receptor 1 and 2 gene polymorphisms and restenosis following coronary stenting. *Atherosclerosis* 2005; 182: 145-151.
224. Yao X, Chen ZQ, Gong JQ, Chen M, Li AS, Liu J. The interferon-gamma receptor gene polymorphisms (Val14Met and Gln64Arg) are not associated with systemic lupus erythematosus in Chinese patients. *Arch Dermatol Res* 2007; 299: 367-371.
225. Domdey A, Liu A, Millner A, Lund K, Jacobi H, Malling HJ, Søndergaard I, Würtzen PA. The T cell response to major grass allergens is regulated and includes IL-10 production in atopic but not in non-atopic subjects. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 152: 243-54.
226. Searing DA, Zhang Y, Murphy J, Hauk PJ, Goleva E, Leung DY. Decreased serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 995-1000.
227. Brehm JM, Celedon JC, Soto-Quiros ME, Avila L, Hunninghake GM, Forno E, et al. Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 765-771.
228. Sánchez-Segura A, Brieva JA, Rodríguez C. T lymphocytes that infiltrate nasal polyps have a specialized phenotype and produce a mixed TH1/TH2 pattern of cytokines. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 953-960.

229. Spiegelberg HL, Simon RA. Increase of lymphocytes with Fc receptors for IgE in patients with allergic rhinitis during the grass pollen season. *J Clin Invest* 1981; 68: 845-852.
230. Sears MR, Chow CM, Morseth DJ. Serum total IgE in normal subjects and the influence of a family history of allergy. *Clin Allergy* 1980; 10: 423-431.
231. Hidaka Y, Tatsumi K. Secretion of interleukin 4 and immunoglobulin G from peripheral blood mononuclear cells in allergic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007; 17: 413-414.
232. Wierenga EA, Snoek M, Jansen HM, Bos JD, Van Lier RA, Kapsenberg ML. Human atopen-specific types 1 and 2 T hepler cell clones. *J Immunol* 1991; 147: 2942-2949.
233. Wosinska-Becler K, Plewako H, Håkansson L, Rak S. Cytokine production in peripheral blood cells during and outside the pollen season in birch-allergic patients and non-allergic controls. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 123-130.
234. Benson M, Strannegård IL, Wennergren G, Strannegård O. Low levels of interferon-gamma in nasal fluid accompany raised levels of T-helper 2 cytokines in children with ongoing allergic rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2000; 11: 20-28.
235. Sandhu MS, Casale TB. The role of vitamin D in asthma. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 2010; 105: 191–199.
236. Erkkola M, Kaila M, Nwaru BI, et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy is inversely associated with asthma and allergic rhinitis in 5-year-old children. *Clinical and Experimental Allergy*. 2009; 39: 875–882.
237. Sharief S, Jariwala S, Kumar J, Muntner P, Melamed ML. Vitamin D levels and food and environmental allergies in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 1195-1202.
238. Ehlayel MS, Bener A, Sabbah A. Is high prevalence of vitamin D deficiency evidence for asthma and allergy risks? *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2011; 43: 81-88.
239. Wjst M, Hyppönen E. Vitamin D serum levels and allergic rhinitis. *Allergy* 2007; 62: 1085-1086.

240. Xystrakis E, Kusumakar S, Boswell S, Peek E, Urry Z, Richards DF, et al. Reversing the defective induction of IL-10-secreting regulatory T cells in glucocorticoid-resistant asthma patients. *J Clin Invest* 2006; 116: 146-155.
241. Han D, Lai X, Gjesing B, Zhong N, Zhang L, Spangfort MD. The specific IgE reactivity pattern of weed pollen-induced allergic rhinitis patients. *Acta Otolaryngol* 2011; 131: 533-538.
242. Johnson CS, Hershberger PA, Trump DL. Vitamin D-related therapies in prostate cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2002; 21: 147-158.
243. Norlander T, Brönnegård M, Stierna P. The relationship of nasal polyps, infection, and inflammation. *Am J Rhinol* 1999; 13: 349-355.
244. Pawankar R. Nasal polyps: an update: editorial review. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3: 1-6.
245. Rinia AB, Kostamo K, Ebbens FA, van Drunen CM, Fokkens WJ. Nasal polyposis: a cellular-based approach to answering questions. *Allergy* 2007; 62: 348-358.
246. Lebwohl M, Menter A, Weiss J, Clark SD, Flores J, Powers J, et al. Calcitriol 3 microg/g ointment in the management of mild to moderate plaque type psoriasis: results from 2 placebo-controlled, multicenter, randomized double-blind, clinical studies. *J Drugs Dermatol* 2007; 6: 428-435.
247. Mulligan JK, Bleier BS, O'Connell B, Mulligan RM, Wagner C, Schlosser RJ. Vitamin D (3) correlates inversely with systemic dendritic cell numbers and bone erosion in chronic rhinosinusitis with nasal polyps and allergic fungal rhinosinusitis. *Clin Exp Immunol* 2011; 164: 312-320.
248. Rostkowska-Nadolska B, Sliupkas-Dyrda E, Potyka J, Kusmierz D, Fraczek M, Krecicki T, Kubik P, Zatonski M, Latocha M. Vitamin D derivatives: calcitriol and tacalcitol inhibits interleukin-6 and interleukin-8 expression in human nasal polyp fibroblast cultures. *Adv Med Sci* 2010; 55: 86-92.
249. Rostkowska-Nadolska B, Fraczek M, Gawron W, Latocha M. Influence of vitamin D(3) analogues in combination with budesonid R on proliferation of nasal polyp fibroblasts. *Acta Biochim Pol* 2009; 56: 235-242.

250. Otto BA, Wenzel SE. The role of cytokines in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 16: 270-274.
251. Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, van Cauwenberge P. Mediators in nasal polyposis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2002; 2: 481-487.
252. Lee CH, Rhee CS, Min YG. Cytokine gene expression in nasal polyps. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998; 107: 665-670.
253. Danielsen A, Tynning T, Brokstad KA, Olofsson J, Davidsson A. Interleukin 5, IL6, IL12, IFN-gamma, RANTES and Fractalkine in human nasal polyps, turbinate mucosa and serum. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006; 263: 282-289.
254. Berg O, Carenfelt C, Silfversward C, Sobin A. Origin of the choanal polyp. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; 114: 1270-1271.
255. Towbin R, Dunbar JS, Bove K. Antrochoanal polyps. *Am J Roentgenol* 1979; 132: 27-31.

6. ÖZGEÇMİŞ

Sivas'ta 1981 yılında doğdum. İlkokulu Mardin Sakarya İlkokulu'nda, orta ve lise öğrenimimi Mardin Lisesi'nde tamamladım. 1999 yılında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yüksek öğrenimime başlayıp 2005 yılında mezun oldum. Daha sonra girdiğim Tıpta Uzmanlık Sınavında (TUS) Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı'nı kazandım ve ihtisasa başladım. Halen bu klinikte araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.