



T.C.

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**KULAK BURUN BOĞAZ BAŞ ve BOYUN CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI**

**PROBİYOTİK KULLANIMININ OVALBUMİNLE
OLUŞTURULAN ALERJİK RİNİT ÜZERİNDEKİ
ETKİLERİNİN ANNE VE YAVRU RATLARDA
İNCELENMESİ**

Dr. Akif Samet GEÇER

UZMANLIK TEZİ

2021

BOLU



T.C.

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**KULAK BURUN BOĞAZ BAŞ ve BOYUN CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI**

**PROBİYOTİK KULLANIMININ OVALBUMİNLE
OLUŞTURULAN ALERJİK RİNİT ÜZERİNDEKİ
ETKİLERİNİN ANNE VE YAVRU RATLARDA
İNCELENMESİ**

Dr. Akif Samet GEÇER

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Yusuf Özgür BİÇER

UZMANLIK TEZİ

2021

BOLU

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim ve tecrübeleriyle bugüne gelmemi sağlayan ve tez çalışmam süresince yardımlarını esirgemeyen, daha iyi bir hekim ve insan olmak için her zaman örnek aldığım tez danışmanım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Yusuf Özgür BİÇER'e,

Uzmanlık eğitimim öncesinde tanışmaya geldiğim zamandan kliniğimizden ayrıldıktan sonra bile hayatın her alanında bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, nikah şahidim, tez araştırmamın konu belirleme ve planlama gibi her aşamasında katkı gösteren ve bu tezi hazırlamamdaki en büyük motivasyon kaynağım kıymetli hocam Prof. Dr. Serap KÖYBAŞI ŞANAL'a,

Ekip çalışmasının önemini öğreten, sonsuz çalışma enerjisi ve azmiyle bizleri kendine hayran bırakan, her kötü durumumuzda yanımızda olabileceğini hissettiren, iş hayatında disiplin anlayışımın gelişmesine katkıları bulunan, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım sevgili Prof. Dr. Ahmet URAL'a, Doç. Dr. Akif GÜNEŞ'e, Yrd. Doç. Dr. Elif KARALI hocalarıma,

Kendilerinden çok şey öğrendiğim mezun olmuş ağabeylerime, daima desteklerini yanımda hissettiğim doktor arkadaşlarıma, AİBÜ KBB kliniğinde görevli tüm hemşire, odyolog ve diğer personele,

Hem asistanlık eğitimim süresince, hem de tez hazırlama sırasında onların olan çok kıymetli zamanları benimle paylaşan, desteklerini her zaman yanında hissettiğim eşim Özlem GEÇER ve kızım Derin Özden GEÇER'e şükranlarımı sunmayı bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ	iii
ŞEKİL LİSTESİ	iv
KISALTMALAR	v
ÖZET	vi
SUMMARY	viii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	4
GEREÇ ve YÖNTEM	32
BULGULAR	37
TARTIŞMA	43
SONUÇ	49
KAYNAKLAR	50

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Rinitler	4
Tablo 2: Alerjik Rinit Sınıflaması	6
Tablo 3: Nazal Semptom Skoru Hesaplanması	34
Tablo 4: Anne ratların gruplandırılması	35
Tablo 5: Yavru ratların gruplandırılması	35
Tablo 6: Anne ratların hapşırma sayıları ortalamaları	37
Tablo 7: Anne ratların burun kaşıma hareketi sayıları ortalamaları	38
Tablo 8: Yavru ratların hapşırma sayıları ortalamaları	38
Tablo 9: Yavru ratların burun kaşıma hareketi sayıları ortalamaları	40

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Alerjik Rinit Patofizyolojisi	17
Şekil 2: Prick Testi	21
Şekil 3: Deney grubu Ovalbümin ile sensitizasyon yöntemi	33
Şekil 4: Kontrol grubu Ovalbumin ile sensitizasyon yöntemi	34
Şekil 5: Anne ratlarda gruplara göre hapşırma sayılarının karşılaştırılması	38
Şekil 6: Anne ratlarda gruplara göre burun kaşıma hareketi karşılaştırılması	39
Şekil 7: Yavru ratlarda gruplara göre hapşırma sayılarının karşılaştırılması	42
Şekil 8: Yavru ratlarda burun kaşıma hareketi sayılarının karşılaştırılması	42

KISALTMALAR

TGF- β	: Transforming Growth Factor
IL	: Interlökin
AD	: Atopik Dermatit
AR	: Alerjik Rinit
D. Farinea	: Dermatophagoides Farinea
Der p 1	: Dermatophagoides pteronyssinus majör allerjenu
Fel d 1	: Majör kedi allerjenu
Can f 1, Can f 2	: Majör köpek allerjenleri
APC/ASH	: Antijen sunan hücre
LTC	: Lökotrien
VCAM	: Vasküler hücre adezyon molekülü
ICAM	: İntrasellüler adezyon molekülü
ACE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
ASA	: Asetilsalisilik asit
NSAID	: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
AAO-HNS	: American Academy of Otolaryngology- Head and Neck Surgery
ARIA	: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma
ICAR-AR Allergic Rhinitis	: International Consensus Statement on Allergy and Rhinology-
LTRA	: Lökotrien Reseptör Antagonisti
AIT	: Alerjik İmmunoterapi
OVA	: Ovalbumin
AlOH	: Alüminyum Hidroksit
BALF	: Bronkoalveolar lavaj sıvısı
FOXP3	: Forkhead box P3
BC	: Bacillus clausii
LP	: Lactobacillus paracasei

ÖZET

PROBİYOTİK KULLANIMININ OVALBUMİNLE OLUŞTURULAN ALERJİK RİNİT ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN ANNE VE YAVRU RATLARDA İNCELENMESİ

Amaç: Bu çalışma probiyotik kullanımının hem alerjik rinit semptomları üzerindeki direkt etkisini, hem de gebelikte probiyotik kullanımının yavrularda oluşabilecek alerjik rinit semptomları üzerindeki etkisini incelemek amacıyla yapıldı.

Gereç ve Yöntem: 8 adet dişi rat 4'erli 2 gruba ayrıldı. Her iki gruba da ovalbumin ile sensitizasyon yapılarak alerjik rinit modeli oluşturuldu. Deney grubuna sensitizasyon işleminden 1 hafta öncesinden başlamak üzere, günlük 1*10 CFU Bacillus clausii sporu içeren solüsyon hayvanların içme suyuna eklendi. Kontrol grubuna ise normal içme suyu verildi. Hayvanların 1, 14, 21 ve 22. günlerde hapşırma, burun kaşıma hareketi ve burun akıntısı miktarı değerlendirilerek iki grup arasındaki farklar kaydedildi. Daha sonra 2 erkek rat deney ve kontrol grubuna eklendi ve 21 gün sonra 28 adet yavru elde edildi. Elde edilen yavrular 2. ay sonunda 7'şerli 4 gruba ayrıldı ve ovalbumin kullanılarak alerjik rinit modeli oluşturuldu. Bu 4 gruptan 2'sinin içme suyuna probiyotik eklendi, 2'sinin içme suyuna eklenmedi. Bu 4 gruptaki ratlarda 1, 14, 21 ve 22. gündeki alerjik rinit semptomları kaydedildi.

Bulgular: Çalışmamızda probiyotik alan gruplarda hapşırma ve burun kaşıma hareketi sayısının probiyotik almayan gruplara göre anlamlı şekilde daha az olduğu görüldü ($p<0,003$).

Yavru ratlarda annenin probiyotik kullanıp kullanmamasının anlamlı farklılık oluşturmadiğı görüldü. ($p>0,05$). Yavru ratlarda da probiyotik alan grupta, almayan gruba göre alerjik rinit semptomlarının daha az olduğı görüldü ($p<0,003$).

Sonuç: Çalışmamız ratlarda oluşturulan alerjik rinit deney modelinde probiyotik kullanımının alerjik rinit semptomlarını azalttığını gösterdi. Fakat gebelik öncesinde ve gebelik sırasında probiyotik verilen ve verilmeyen anne ratların yavrularında, alerjik rinit semptomlarında anlamlı fark olmadığı görüldü.

Anahtar kelimeler: Alerjik rinit, ovalbumin, probiyotik, rat

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF PROBIOTIC USE ON OVALBUMIN-INDUCED ALLERGIC RHINITIS IN MOTHER AND RATTLINGS

Objective: This study was conducted to examine both the direct effect of probiotic use on allergic rhinitis symptoms and the effect of probiotic use during pregnancy on allergic rhinitis symptoms that may occur in offspring.

Materials and Methods: 8 female rats were divided into 2 groups of 4. both groups were sensitized with ovalbumin to create an allergic rhinitis model. Starting 1 week before sensitization, a solution containing 1×10^8 CFU of *Bacillus clausii* spores was added to the drinking water of the experimental group daily. The control group was given normal drinking water. The differences between the two groups were recorded by evaluating the animals' amount of sneezing, nose scratching and nasal discharge on the 1st, 14th, 21st and 22nd days. Then, 2 male rats were added to the experimental and control groups and 28 rattlings were obtained after 21 days. The rattlings obtained were divided into 4 groups of 7 at the end of the 2nd month and an allergic rhinitis model was created using ovalbumin. Probiotics were added to the drinking water of 2 of these 4 groups, but not added to the drinking water of the other 2 of them. Allergic rhinitis symptoms were recorded on the 1st, 14th, 21st and 22nd days of the rats in these 4 groups.

Findings: In our study, it was observed that the number of sneezing and nose-scratching movements was significantly lower in the groups that took probiotics than in the groups that did not take probiotics ($p < 0.003$). It was seen that there was no significant difference for rattlings whether the mother used probiotics or not. ($p > 0.05$). Allergic rhinitis

symptoms were found to be less in rattlings in the group that received probiotics compared to the group that did not take probiotics ($p<0.003$).

Result: Our study showed that the use of probiotics in the experimental model of allergic rhinitis in rats reduced the symptoms of allergic rhinitis. However, it was seen that giving probiotics to the mother rats before and during pregnancy did not make a significant difference in the allergic rhinitis symptoms of the offspring.

Keywords: Allergic rhinitis, ovalbumin, probiotic, rat



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Allerjik rinit çevresel etkenlere karşı spesifik IgE yanıtı ile oluşan immunolojik bir hastalıktır. Bireyin, nazal mukozada immünoglobulin E (IgE) aracılı inflamatuvar yanıtları uyaran bir alerjene maruz kalması durumunda hastalık süreci başlar. Bu durum rinore, kaşıntı, hapşıрма, burun tıkanıklığı şeklinde ortaya çıkan alerjen duyarlılığına yol açar(1). Bu belirtiler yaşam kalitesinin azalmasına yol açar(2). Majör kronik respiratuvar bir hastalık olan allerjik rinit ile ilgili populasyon çalışmalarına bakıldığında allerjik rinit görülme sıklığının %25-35 oranında olduğu belirtilmektedir(3). İnsidansı özellikle gelişmekte olan ülkelerde giderek artmaktadır. Bu artış hijyen hipotezi ile açıklanmakla birlikte allerjik rinit etyopatogenezi henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır(4).

Alerjik rinit immunoglobulin-E (IgE) aracılı nazal mukozanın inflamatuvar bir hastalığıdır. Spesifik antijenle karşı karşıya gelme sonrası pereniyal veya mevsimsel formda ortaya çıkar. Ayrıca aşırı eozinofil hücre göçü ile karakterizedir(3). Alerjik rinitin tipik klinik bulgularının yanında fizyolojik burun temizleme mekanizması olan mukosilyer klirens aktivitesine de olumsuz etkisi vardır(4,5). Tüm bu olumsuz durum nazal mukozayı infiltre eden hücrelerden salınan mediyatörler aracılığıyla olmaktadır(4,5).

Allerjik rinit tedavisinde günümüzde antihistaminik, steroid, anti-IgE antikor tedavileri uygulanmaktadır. Ancak bu ilaçların da ciddi yan etkileri olabilmektedir(6). Allerjik rinit hastalığının hem patofizyolojisinin açıklanması hem de tedavisinde kullanılabilecek alternatif etken maddelerin bulunabilmesi amacıyla çeşitli hayvanlar üzerinde allerjik rinit modelleri geliştirilmiştir(7).

Yüzyılı aşkın zamandır bilinen ve daha çok ishal tedavisinde kullanılan probiyotiklerin, son yirmi yıldır klinikte insanlar ve deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarla allerjik

hastalıkların önlenmesinde kullanılabilecekleri gösterilmiştir(11). Probiyotiklerin rolü atopik dermatit (AD)'li hastalar ve AD-benzeri cilt lezyonları oluşturulmuş deney hayvanlarında probiyotiklerin denenmesi ile ortaya çıkmıştır(12). Daha sonra klinikte insanlar ve deney hayvanlarında alerjik rinit (AR) gibi diğer alerjik hastalıklar üzerine yapılan çalışmalar öne çıkmaya başlamıştır. Ouwahend ve ark. 2009 yılında alerjik rinit tanısı alan 47 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada probiyotiklerin alerjik rinit semptomlarının anlamlı derecede azalttığını saptamışlardır(13). Yine 2014 yılında Perrin ve ark. yaptığı çalışmada probiyotiklerin nazal konjesyona etki etmediği ancak nazal kaşıntı ve nazal sıvı örneğindeki lökositleri anlamlı derecede azalttığı saptanmıştır(14). Probiyotiklerin alerjik hastalıkların önlenmesi ve tedavisindeki rolünün barsak mukozasında ve emildikten sonra birtakım immünolojik değişiklikler ile olduğu düşünülmektedir(14).

Probiyotikler patojen mikroorganizmaları birçok mekanizma ile ortadan kaldırırlar. Laktik asit üretilip lümen pH'sını düşürmek, antibakteriyel, hidrojen peroksit, mikrosin ve serbest radikal üretmek, sekretuar IgA yapımını uyarmak, mucus üretimini artırmak, ortamda üreme açısından rekabet oluşturmak bu mekanizmalardan birkaçıdır(8). Probiyotikler T1 ve Treg hücre sayısını artırıp T2 hücre yanıtını azaltarak alerjik hastalıkları önlemede rol oynarlar. Bir probiyotik olan laktobasiller yarı olgun dendritik hücreler üreterek ve CD40 ekspresyonunu artırarak Treg hücrelerini besler; transforming büyüme faktörü (TGF- β) ve IL-10 gibi spesifik düzenleyici sitokinleri indüklerken Interleukin IL-4 ve IL-5'i inhibe edebilmektedirler (9). Probiyotikler ayrıca mukozal savunmaları doğrudan etkileyen lokal IgA üretimini de geliştirebilir ve IL-17 üretimini uyararak adaptif T hücre bağışıklığının olgunlaşmasında rol oynarlar(10).

Gebelik sırasında probiyotik içeren süt ürünlerinin alımı, çocuklarda azalmış atopik hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Gebelik sırasında probiyotik alımı annenin vajinal bakteri kolonizasyonunu modüle eder ve vajinal doğum sırasında bebeklerin bağırsak kolonizasyonunu

etkiler (15). Anne sütü, hem canlı bakterileri hem de bazıları bağırsak kaynaklı olan çok çeşitli bakteriyel ürünleri içerir. Probiyotikler anne sütünde bulunan bakteri ve bakteriyel ürünleri etkileyebilir(11). Probiyotiklerin alerjik rinit üzerine etkilerini araıtıran birçok çalışma mevcuttur. Ancak gebelikte probiyotik kullanımının yavrularda alerjik rinit üzerine etkileri henüz net değildir.

Bu alışma probiyotik kullanımının hem alerjik rinit semptomları üzerindeki etkisini, hem de gebelikte probiyotik kullanımının yavrularda oluşabilecek alerjik rinit semptomları üzerindeki etkisini incelemek amacıyla yapıldı.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Rinitler

Rinit, burun mukozasının inflamasyonudur. Rinit semptomları:

- Burun akıntısı
- Geniz akıntısı
- Hapşıırma
- Burun tıkanıklığı
- Burunda kaşıntı hissi

Rinitler etyolojisine göre farklı şekilde sınıflandırılabilir. Alerjik (IgE aracılı), otonomik, enfeksiyöz ve idiopatik bunların başlıcalarıdır. Bu çalışmanın odak noktası Alerjik Rinit olmasına rağmen, diğer rinit formlarının kısa bir açıklaması Tablo-1’de verilmiştir.

Tablo 1-Rinitler (1)

	Tanımlama
Alerjik (IgE ilişkili)	• Nazal mukozada eozinofilik ve Th2 hücre infiltrasyonu ile sonuçlanan, IgE aracılı nazal mukoza enflamasyonu • Hastalığın süresine göre ‘‘aralıklı’’ ve sürekli, şiddetine göre ‘‘hafif’’ ve ‘‘ orta şiddetli olarak sınıflandırılır.
Non-alerjik (Otonomik)	• Vazomotor • İlaç ilişkili (rhinitis medicamentosa) • Hipotiroidizm • Hormonal • Non-allergic rhinitis with eosinophilia syndrome (NARES)

	Tanımlama
Enfeksiyöz	• Viral (en yaygın), bakteriyel veya fungal ajanlar tarafından meydana gelir.
İdyopatik	• Etyoloji tespit edilememiştir.

2.2. Alerjik Rinit

Alerjik rinit klinik olarak nazal mukozanın alerjenle karşılaşmasından sonra ortaya çıkan, IgE'ye bağlı enflamasyonun neden olduğu burnun septomatik bir hastalığı olarak tanımlanabilir(2).

Alerjik rinit semptomları burunda kaşıntı, hapşırık, sulu burun akıntısı ve burun tıkanıklığı gibi spontan ya da tedaviyle düzelebilen semptomlardır. Bunlara baş ağrısı, koku alma bozukluğu ve birlikte görülebilen diğer hastalıkların (astım...) şikayetleri de eşlik edebilir. (16) tüm dünya nüfusunun yaklaşık %20 -40'ını etkilediği tahmin edilmektedir (1).

Alerjik rinit daha önce alerjene maruz kalınan perioda göre mevsimsel, perennial (yıl boyu süren) ve mesleki alerjik rinit olarak sınıflandırılmıştır(15). Perennial alerjik rinit genellikle ev tozu akarları, mantarlar, böcekler ve hayvan türleri nedeniyle gelişir. Mevsimsel alerjik rinit ise polenler ve mantarlar gibi çeşitli ev dışı alerjenler nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Ancak bu ikisi arasındaki ayrım her zaman kesin olarak mümkün olmayabilir. Örneğin mevsimsel alerjik rinitli bir hastanın yılın farklı zamanlarında oluşan çeşitli polenlere karşı alerjisi olabilir ve bu durumda semptomları perennial bir rinit izlenimi verebilir. Diğer taraftan perennial alerjik rinit semptomları yıl boyu aynı şiddette devam etmeyebilir. (16).

Yukarıda belirtilen nedenlerden dolayı ‘‘Alerjik Rinit ve Astım üzerindeki etkileri-ARIA’’ çalışma grubu tarafından yeni bir alerjik rinit sınıflaması önerilmiştir. Yeni alerjik rinit sınıflandırılmasında semptom ve hayat kalitesi parametreleri kullanılmıştır.

- Hastalığın süresine göre ‘‘aralıklı’’ ve ‘‘ sürekli’’
- Hastalığın şiddetine göre ‘‘hafif’’ ve ‘‘orta-şiddetli’’

Tablo 2-Alerjik Rinit Sınıflaması (1)

	Tanımlama
‘‘Aralıklı’’ Alerjik Rinit	• Haftada 4 günden az • Veya 4 haftadan az
‘‘Sürekli’’ alerjik rinit	• Haftada 4 günden fazla • Veya 4 haftadan fazla
‘‘Hafif’’ Alerjik Rinit (Hiçbir semptomun olmaması lazım)	• Uyku düzensizliği • Günlük aktivitelerin kısıtlanması • İş ya da okulun aksaması • Rahatsız edici semptomların olması
‘‘Orta-Şiddetli’’ Alerjik Rinit (Semptomlardan 1 ya da daha fazlasının olması gerekir)	• Uyku düzensizliği • Günlük aktivitelerin kısıtlanması • İş ya da okulun aksaması • Rahatsız edici semptomların olması

2.2.1 Alerjik Rinit Epidemiyoloji

Alerjik Rinit, atopik hastalıkların en sık rastlanılanı olup, pek çok gelişmiş ülkede nüfusun yaklaşık %10-20'sinde görülmektedir(1,2). Yapılan çalışmalar son 10 yılda hastalığın sıklığının arttığını göstermektedir. ABD'de kronik hastalıklar sıralamasında 6. sırada yer almaktadır.(17) Ülkemizde rinit ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar çok ayrıntılı değildir. Yapılan çalışmalarda alerjik rinit prevalansı %9 ile %20 arasında değişmektedir. Bu farklılığın nedenleri olarak bölgesel farklılıklar ve kullanılan yöntemler (anket formu, alerji testi, doktor tarafından sorgulanma) sayılabilir(18).

Alerjik rinit hayatı tehdit eden bir hastalık olmaması ve tavsiye üzerine alınan ilaçlar doktora gitmeden geçici yarar sağlanması nedeniyle nadiren ciddi bir problem olarak değerlendirilmektedir. Buna rağmen alerjik rinitin önemli oranda sosyal, klinik ve ekonomik zararları söz konusudur. Sıklıkla hastaların yarısında yılda 4 aydan fazla alerjik rinit semptomları vardır ve bu da hayat kalitesini bozmaktadır(19). Örneğin; ABD'de yılda primer olarak alerjik rinit için harcanan para 2 milyar dolar, yol açtığı diğer hastalıklar için ise 4 milyar dolardır(20) Alerjik rinit aynı zamanda erişkinlerde iş gücü kaybı, çocuklarda okul devamsızlığı gibi etkileri sebebiyle ekonomik problemler oluşturmaktadır. Dolayısıyla alerjik rinitte tanı ve tedavi yaklaşımı önem kazanmaktadır. Etkin tedavi aynı zamanda astım, sinüzit, konjuktivit, ortodontik problemler, uyku bozuklukları, otitis media gibi birlikte görülebilecek diğer hastalıkların tedavisinde yardımcı olacaktır(21).

2.2.2 Alerjik Rinit Risk Faktörleri

Allerjik rinit için risk genlerinin tanımlanması, hastalığın patofizyolojisi konusundaki bilgilerimizi arttıracak ve hastalığın objektif fenotiplendirilmesini sağlayarak kişisel tedavi planlarının yapılmasına olanak tanıyacaktır. Allerjik hastalıklar, birçok genin ve çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkar(22).

Genetik ve aile hikayesi

Diğer alerjik hastalıklarda olduğu gibi alerjik rinitte de genetik faktörlerin varlığı saptanmıştır(22). En belirgin risk faktörü de ailede alerji hikayesi özellikle de alerjik rinit olmasıdır. Ailede ebeveynlerin ikisinde de alerjik rinit olması bir ebeveyne göre çocukta alerjik rinit gelişme ihtimalini daha fazla artırır(22). Bilateral aile hikayesi olan çocuklarda semptomlar genellikle puberteden önce ortaya çıkar. Buna ek olarak alerjik rinitin ilk çocuklarda daha sık olduğu belirlenmiştir(23).

Erken dönem risk faktörleri

Pek çok çalışmada alerjenlere karşı duyarlılık gelişiminin hayatın erken dönemlerinde ortaya çıktığı gösterilmiştir. Yapılan bir prospektif çalışmada katı gırlara erken başlanması, hayatın ilk yılında annenin fazla sigara içmesi (günde en az 20 sigara) ve yüksek IgE seviyelerinin erken yaşta alerjik rinit görülme riskini artırdığı belirlenmiştir(21).

Ayrıca enfeksiyonların sık rastlandığı kalabalık ailelerde yetişen çocuklarda alerjik rinit daha az görülmektedir. Bu çocuklarda bakteri ve virüsler gibi eksternal ajanlara karşı Th1 hücre tipi immun yanıt oluşturmaktadır. Diğer taraftan enfeksiyonların az rastlandığı, küçük ailelerde ise Th1 hücreleri yerine, IgE'ye bağlı alerjik reaksiyondan sorumlu Th2 hücreleri gelişecektir. Böylece IgE üretimi artacaktır(24).

Alerjenle Temas

Alerjenler alerjik rinit gelişmesinde ve tetiklenmesinde rol oynadığı bilinen risk faktörleridir. Örneğin ev dışı alerjenler ev içi alerjenlere göre mevsimsel alerjik rinit için daha büyük risk faktörleridir(22).

Sosyoekonomik Faktörler

Yapılan çeşitli çalışmalarda atopi (sık rastlanılan alerjenlere karşı pozitif cilt testi) ve alerjik rinit prevalansının kentsel alanlarda kırsal alanlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Gözlenen bu farklılık hava kirliliği, sosyoekonomik farklılıklar ve hayat tarzının yanı sıra hastalığın tanı ve tedavisindeki değişiklikler ile ilgili olabilir(24).

1998 yılında von-Muties ve ark. Tarafından yapılan bir çalışmada Doğu Alman çocuklarda atopi ve mevsimsel alerjik rinit prevalansının Batı Alman çocuklara göre daha düşük olduğu saptanmıştır(25).

Hava Kirliliği

Hava kirliliğinin rinit üzerindeki etkilerini araştıran çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Tayland’da yapılan bir araştırmada yoğun trafiğin bulunduğu bölgede çalışan trafik polislerinde öksürük ve rinit semptomlarının normal nüfusa göre fazla olduğu gösterilmiştir. (26).

Sigara, mesleki ortamlardaki haptenlere karşı alerjik duyarlılığı arttırabilir. Ayrıca pre-natal ve erken post-natal sigara içimine maruz kalmanında çocuklarda alerjik duyarlılığı artırdığı gösterilmiştir. Sonuç olarak son 40 yılda alerjik rinit prevalansının artışının nedenleri olarak değişen hayat tarzı, alerjenle karşılaşmada artış, hava kirliliği, diyet değişikliği, enfeksiyonların azalması, stres v.e sigara dumanına maruziyet gibi faktörler sayılabilir(26).

2.2.3 Alerjenler ve Tetikleyici Faktörler

Alerjenler spesifik IgE antikorları oluşturan ve bunlar ile reaksiyona giren antijenlerdir. Alerjenler çeşitli hayvan, böcek, bitki ve mantar protein ve glikoproteinlerinden oluşurlar(1).

İnhalan Alerjenler

Aeroalerjenler sıklıkla alerjik rinite neden olurlar. Domestik (ev içi) alerjenlerdeki artış alerjik solunum yolu hastalılarındaki artıştan kısmen sorumludurlar. Evde bulunan alerjenler başlıca ev tozu akarları, evcil hayvanlar ve böcekler olarak sayılabilir(26).

Ev tozu akarları

Ev tozu akarları alerjik rinit ve astıma en sık neden olan alerjenlerdir. Astmatiklerin ve “sürekli” alerjik rinitli hastaların çoğu ev tozu akarlarına duyarlıdır. En sık rastlanılan akarlar *Dermatophagoides pteronyssinus* ve *D. Farinea*, *Dermatophagoides microceras*, *Euroglyphus maynei*’dir. Akarlar yastık, yatak, yorgan, halı ve döşemeliklerde bol miktarda bulunan insan deri döküntüleri ile beslenirler(27).

Büyüme ve gelişmeleri sıcak (25-30°C) ve nemli ortamlarda (nispi nem %70-90) en yüksek derecede olur. Ortamdaki nem miktarı %50’nin altına indiği takdirde uzun süre yaşayamazlar. Bu nedenle 1800 metreden yüksek bölgelerde havanın kuru olması nedeniyle akar bulunmamaktadır. Avrupa iklim kuşağında evlerde yılın her döneminde akar bulunabilmektedir. Yine de en sık görüldüğü iki dönem eylül-ekim ve nisan-mayıs aylarıdır. Akarlara allerjisi bulunan hastalar yılın her döneminde semptomatik olabilirler, ancak bu iki dönemde sıklıkla yakınmaları bulunur. Ayrıca nemin arttığı dönemlerde akarlara allerjisi olan hastaların semptomları artmaktadır. Ev tozu akarlarının vücut yapıları ve dışkıları (10-20 µ büyüklüğünde) alerjik özellik gösterir. Ev içinde iç ortam havasına belirtilen yüzeylerden yayılan allerjenik partiküller atopik kişilerin solunum yoluna ulaştıklarında duyarlılaşmaya neden olmaktadır(28).

1 gram ev tozunda 100 akar bulunması (veya 1 gram ev tozunda 2 µg allerjen bulunması) durumunun bebeğin duyarlılaşması için yeterli olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, 1 gram ev tozunda 500 akar veya 10 µg Der p 1 (*D. pteronyssinus* majör allerjeni) bulunması durumunun, akar duyarlılığı bulunan astımlı olgularda akut atak riskini beş kat arttırdığı gösterilmiştir. Yüksek miktarda akarla karşılaşma durumu erken dönemde ilk vizing atağını başlatabilir. Genel olarak ev tozu akarlarına duyarlılık gelişme sıklığı nemli bölgelerde (%20-35) kuru bölgelere (%15) göre daha yüksektir. Alerjik çocukların akar allerjenlerine maruziyeti önlendiğinde, *D. pteronyssinus*’a karşı spesifik IgE ve serum total IgE düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir(29).

Polenler

Polenler bitkilerin erkek hücrelerini dışı çiçeğe taşıyan yapılarıdır. Taşınma şekline göre anemofil (rüzgarla taşınan) ve entemofil (böceklerle taşınan) olarak iki grupta incelenir. En önemli allerjik polenler rüzgarla taşınan polenlerdir. Polenler rüzgarın etkisiyle çok uzak mesafelere (200 km gibi) taşınabilir ve polen kaynağından çok uzakta bile olsalar duyarlı kişileri etkileyebilirler. Ancak yine de allerjik polene sahip bitkilerin bulunduğu bölgelerin yakınında polen yoğunluğunun daha yüksek olması nedeniyle allerjik duyarlılığı olan kişilerde daha ağır semptomların görülmesi kaçınılmazdır(30).

Polenlerin duyarlılaşma kapasitesi genel olarak türlere göre benzerdir. Ancak yine de farklı coğrafya, ısı ve iklim koşullarında polen sayıları ve özellikleri değişebilmektedir(31). Atmosferdeki polen konsantrasyonu, bulunulan coğrafi bölgedeki iklim ve bitki örtüsüne bağlıdır. Bu nedenle bölgeler arasında farklılıklar bulunur(32). Polenlerin atmosferde bulunma süresi ve yoğunluğu iklim koşullarına göre yıldan yıla bazı değişimler gösterebilir. Polenler dış ortam havasında genel olarak bulundukları mevsime göre ağaç polenleri, çayır polenleri ve yabani ot polenleri olarak üç grupta incelenir. Ağaçlar genellikle kış sonunda ve ilkbahar başında polen üretir. Çayır bitkilerine ait (Grass) polenler ilkbahar sonu ve yaz başında atmosferde görülmeye başlarken, yabani otlara ait polenler yaz sonu ve sonbahar başında atmosferde yoğunluk gösterir. Yabani ot türlerinden Parietaria uzun bir polinizasyon dönemi göstermekte olup mart-kasım ayları arasında polenleri atmosferde bulunmaktadır ve perennial polen olarak ifade edilmektedir(33).

En sık atopiye neden olan polenler; çim, yabani ot ve ağaç polenleri olarak sayılabilir. Polenler arasında çapraz reaksiyonlar görülebilmektedir. Polenlerin büyüklüğü 10-100 μ arasında değişmektedir. Polenlerin burun ve gözlere temas etmesi sonrasında polenlere allerji geliştiren hastaların çoğunda allerjik rinit ve konjunktivit bulguları başlamaktadır(34,35)

Özellikle alt solunum yollarına ulaşabilecek küçük polenler astımı tetikleyebilmektedir. Polenlerin havada parçalanmaları onların yapılarında bulunan allerjik polen proteinlerinin atmosfere dağılmalarına neden olabilmekte ve bu nedenle atmosferde polen bulunmadığı dönemlerde allerjik polen proteinleri bulunabilmekte ve duyarlı hastaları etkileyebilmektedir. (36)

Mantarlar

Mantarlar klorofil üretmeyen ancak atmosfere yüksek oranda alerjenik sporlar saçan bitkilerdir. Küf sporları havada en fazla bulunan partiküllerdir. Alerjenik küf mantarı sporları ev içi ve ev dışı ortam havasında bulunmaktadır. Sıcak ve nemli bölgelerde üreme imkanı bularak çoğalırlar ancak, soğuk ve kuru bölgelerde üreyemezler. Küf sporları 3-10 µ kadar olan büyüklükleriyle solunum sisteminde etkili olabilir ve duyarlı kişilerde allerjik rinit ve astımı tetikleyerek yıl boyu ya da mevsimsel bulgulara neden olabilir(32).

Ev içinde *Penicillium* ve *Aspergillus*, ev dışında ise *Alternaria* ve *Cladosporium* türleri alerjen olarak rol oynarlar.

Hayvan Tüyleri

Son yıllarda evcil hayvanların sayısında ve çeşitliliğindeki artış bu alerjenler ile daha fazla temas edilmesine neden olmuştur. Birçok hayvanın deri döküntüleri ve çeşitli sekresyonları çok güçlü alerjenik yapı gösterebilmektedir. Kediler ve köpekler ev içinde en sık bulundurulanan hayvanlar olup, vücut yapılarıyla ilgili alerjenleri duyarlı kişilerde allerjik hastalıkların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Majör kedi alerjeni (Fel d 1) bir glikoprotein olup, 2.5 µ'dan küçük partikülleri havada uzun süre bulunabilir. Ayrıca, elbiselerin üzerine yapışarak okul, iş ortamı gibi kedilerin bulunmadığı ortamlarda da kişileri etkilemeye devam edebilir. Ana alerjen kaynağı sebace glandlar, tükürük ve perianal glandlardır. Kedi, salyasında bulunan alerjeni, temizlenmek amacıyla yaladığında tüylerine bulaştırır. Sonuç olarak kedi tüyleri rezervuar olarak işlev görür. Parçalananan ve dağılan tüylere yapışan kedi alerjenleri iç

ortam havasında bulunur ve duyarlı kişileri etkiler. Kedi allerjeni (Fel d 1) ayrıca kedilerin yaşadığı evlerde halı, kilim ve mobilyalarda, ayrıca ev tozlarında bulunmaktadır. Genel olarak kedilere allerji %2-30 arasında görülmektedir. Allerjik rinit ya da astımlı olguların ise %15-50 kadarında kedi allerjisi tespit edilmektedir(32-36)

Majör köpek allerjenleri (Can f 1, Can f 2) esas olarak köpek tüyünde bulunur. Ayrıca tükürük, deri ve idrarında da bulunmaktadır. Bu allerjen de havada bulunmaktadır. Kedi ve köpek allerjisi bulunan bireylerde başka hayvanlara da allerji gelişebilmektedir. Son 20 yılda at allerjisi gelişme sıklığında artış olduğu bildirilmektedir. Ata allerjik hastalarda daha çok nazal ve oküler allerjik bulguların görüldüğü, astım bulgularının sık olmadığı bildirilmektedir. At deri döküntüsünde bulunan majör allerjen Equ c 1'dir. Ayrıca, fare, hamster, inek, tavşan, kaz tüyü gibi hayvan allerjenlerine de allerji görülebildiği bildirilmiştir(37-38).

Böcekler

Özellikle sosyoekonomik düzeyi düşük olan topluluklarda önemli bir ev içi alerjendir. Böcek artıkları IgE yanıtı oluşturarak solunum alerjisine neden olurlar. Burada alerjik olan böceğin protein kısmıdır ve duyarlılık gelişmesi için havada çok miktarda alerjen konsantrasyonu olması gerekir. Özellikle sıcak ve nemli ortamlarda hamam böceği alerjisine sık rastlanır(39).

Gıda alerjenleri

Allerjik rinitli olgularda besin allerjenleri etkili olabilmektedir. Bebeklerde en sık görülen besin allerjisi inek sütüdür ve inek sütü allerjisi olan bebeklerin bir kısmında allerjik rinit bulguları görülebilmektedir. Ayrıca, polen allerjisi bulunan bazı olgularda polenlerle ilgili benzer allerjenleri bulunduğu düşünülen besinlerin yenmesiyle allerjik bulgular ortaya çıkabilmektedir (polen besin sendromu). Bu bulgular oral allerji sendromu, allerjik rinit, astım

ve anafilaksi şeklinde olabilir. Örneğin; huş ağacı polenine allerjik bulunan kişilerde elma, kabuklu yemişler ve çeşitli sebzeler gibi besinlerle allerjik bulgular ortaya çıkabilmektedir. Benzer şekilde lateks ile muz, kestane ve kivi arasında çapraz reaksiyon görülmektedir(41).

Mesleki Alerjenler

Mesleki rinit, mesleki astımdan daha az tanımlanmıştır. Ancak mesleki astımı olanlarda sıklıkla rinokonjunktivit semptomları da görülmektedir. Latex alerjisi özellikle latex eldiven, kateter gibi materyallerin sık kullanımı nedeniyle sağlık personellerinde görülmektedir. Ayrıca izosiyanat, aldehit, ilaç bileşimleri ve petrokimyasal ürünler gibi düşük molekül ağırlıklı bileşimler de burun mukozasına irritasyon yaparak rinite yol açabilirler. Bu mekanizma non-immunolojik şekilde gerçekleşir. Odun talaşı da rinit ve astıma neden olmakla birlikte, mekanizması bilinmemektedir(40)

Hava Kirliliği

Epidemiyolojik çalışmalar hava kirliliğinin rinit semptomlarını arttırdığını göstermektedir. Bu maddelerin hangi mekanizmalarla rinite neden olduğpu ve semptomları artırdığı günümüzde daha iyi anlaşılmaktadır. Özellikle endüstriyel ülkelerde insanlar zamanlarının %80'ini iç mekanlarda geçirdiklerinden ev içi hava kirliliği daha önemlidir. Ev içi hava kirliliğine yol açan nedenler; ev içi alerjenler, odun sobalarından yayılan karbon oksit, nitrik oksit gibi maddeler ve en önemlisi sigara dumanıdır. Pek çok ülkede, özellikle kentlerde atmosfer kirliliğine en çok neden olan maddeler egsoz dumanı, sülfür dioksit, ozon, uçucu organik bileşimler, formaldehit ve nitrojen oksitleridir. Bu maddeler hem allerjik hem de non-allerjik rinitli kişilerin semptomlarını artırır(42).

İlaçlar

Aspirin ve diğer non-steroid antienflamatuarlar sıklıkla rinit ve astıma neden olurlar. Yapılan bir çalışmada aspirin intoleransı alerjik rinitli hastalarda olmayanlara göre daha fazla oranda saptanmıştır(43).

2.2.4 Alerjik Rinitte Patofizyoloji

Alerjik rinit IgE'ye bağlı ortaya çıkan ve nazal mukozada çeşitli yoğunluktaki hücrel enflamasyonun eşlik ettiği alerjik bir hastalıktır. Son 15 yılda gerek doğal hastalık seyri sırasında ve gerek ise hücrel aktivasyon ve infiltrasyonun değerlendirildiği nazal provakasyon modelleri ile yapılan çalışmalarda alerjik rinitin mekanizması önemli ölçüde açıklığa kavuşmuştur(44).

Atopik kişilerde genetik olarak IgE-mast hücresi-TH2 lenfosit bağışıklık yanıtı eğilimi vardır. Düşük dozda ev tozu akarı, polen, hayvan tüyü gibi alerjenler uzun süre temas edildiğinde antijen sunan hücreler (APC/ASH), alerjeni IL3, IL4, IL5, GM-CSF(granülosit-makrofaj-klonlayan-stimule eden faktör) gibi sitokinler salgılayan CD4+ lenfositlere tanıtırlar. Böylece bu alerjenlere karşı plazma hücreleri tarafından IgE üretilir. Ayrıca mast hücre proliferasyonu, eozinofili ve hava yolu mukozasında hücre infiltrasyonu gelişir(45).

Erken Dönem Reaksiyonu

Alerjenle sürekli karşı karşıya kalındığında IgE bağlı mast hücreleri epitele doğru hareketlenir, mukozadaki alerjeni tanır ve degranüle olurlar. Mast hücrelerinde daha önce yapılmış olan başta histamin olmak üzere, triptaz (mast hücrelerine spesifiktir), kimaz(sadece bağ dokusu mast hücresinde bulunur) kininojenaz, heparin gibi maddeler salgıyanır. Prostaglandin D2, LTC4, LTD4, LTE4 gibi sistenil-lökotrienler ise yeni yapılan mediatörlerdir. Bu mediatörler damarları uyararak ödem ve sulu burun akıntısı oluşumuna, glandları uyararak mukoglikokonjugat ve antimikrobiyal madde salınımına ve arteriol-venül anastomozlarını

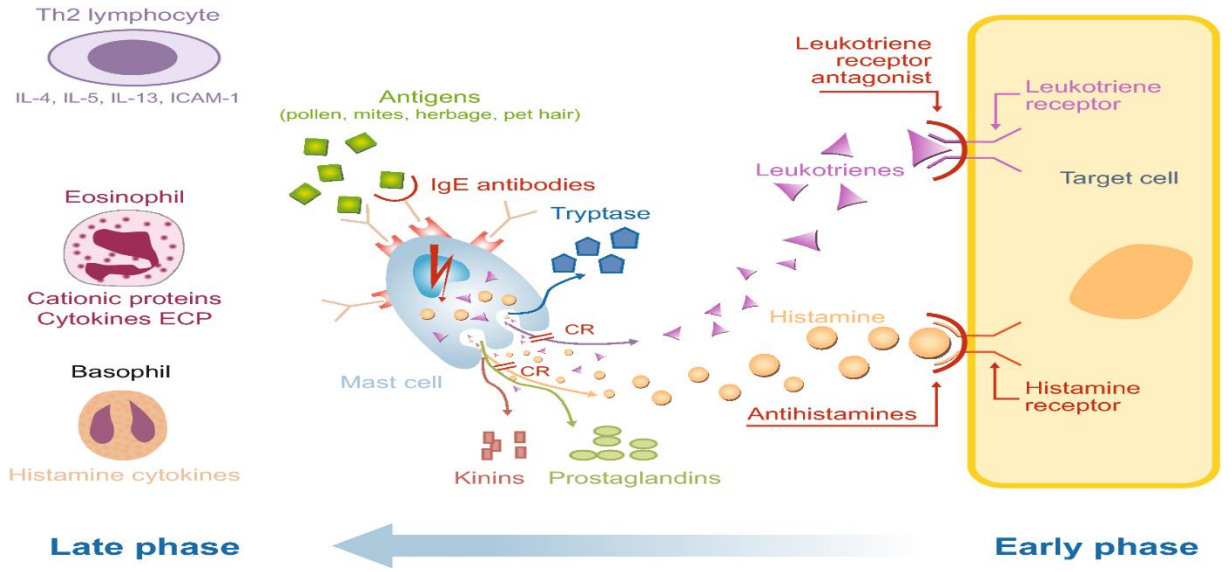
dilate edereknazal hava yolu blokajına neden olurlar. Duyu sinirlerinin uyarılmasıyla burun kaşıntısı, konjesyon, hapşırık semptomları ortaya çıkar. Mast hücre mediatörlerinin salınımı ve bu reaksiyonların oluşması alerjenle karşılaşıldıktan sonra dakiklar içinde başlar ve erken dönem reaksiyonu olarak tanımlanır. Hastaların çoğunda hapşırık ve sulu burun akıntısı semptomları ön plandayken, bazılarında ise burun tıkanıklığı görülür(44-46).

Geç Dönem Reaksiyonu

Sitokinlerin de aralarında bulunduğu mast hücre mediatörleri post-kapiller endotel hücrelerinden dolaşımdaki lökositlerin endotel hücrelerine yapışmasını sağlayan VCAM(vasküler hücre adezyon molekülü), ICAM(intrasellüler adezyon molekülü) ve E-selektin gibi adezyon moleküllerinin salınımına yol açarlar. IL5 gibi çeşitli kemoatraksiyon sağlayan sitokinler mukozanın lamina propria tabakasının nötrofil, bazofil, eozinofil ve daha sonra T-lenfosit ve makrofajlarla infiltrasyonuna neden olurlar. 4-8 saat içinde bu hücreler aktive olur, kendi mediatörlerini salgılayarak erken dönem proenflamatuar reaksiyonları aktive ederler. Bu reaksiyona geç dönem reaksiyonu adı verilir(47). Her ne kadar bu reaksiyon klinik olarak erken dönem reaksiyonuna benzese de burun tıkanıklığı ön plandadır. Major basic protein, eozinofilik katyonik protein, ve lökotrienler gibi eozinofillerden salınan mediatörlerin epitel hasarına ve enflamatuar reaksiyona yol açarak doku hasarına neden olduğu düşünülmektedir(44-47).

TH2 lenfositleri, IgE üretimini artıran, mast hücrelerinin dokulara göçünü ve eozinofillerin masturasyonunu, aktivasyonunu ve dokularda uzun süre kalmasını sağlayan IL3, IL4, IL5 gibi sitokinler salgılayarak alerjik reaksiyon oluşumunda kritik bir rol oynamaktadır. TH2 lenfositleri, eozinofiller ve mast hücrelerinden salgılanan sitokinlerin dolaşıma karışarak hipotalamusa ulaşp alerjik hastalarda yorgunluk, irritabilite gibi belirtilere neden olabilirler(48).

Şekil: 1-Alerjik Rinit Patofizyolojisi (48)



Priming Fenomeni

Nazal provokasyon sırasında alerjen ardarda uygulandığında, alerjik reaksiyon oluşması için gerekli alerjen miktarı her seferinde daha da azalır. Nazal mukozanın alerjenle arka arkaya uyarılması nazal mukozanın uyarılma eşiğini düşürmektedir ve bu etki priming fenomeni olarak adlandırılmaktadır. Bu ‘priming’ fenomeninin tekrarlayan alerjen teması sebebiyle oluşan enflamatuvar hücre infiltrasyonu ve tekrar eden geç dönem reaksiyonları sebebiyle olduğu tahmin edilmektedir. Bu fenomen klinik açıdan da önem arz eder(49).

2.2.5. Tanı

Alerjik rinit genellikle birinci basamakta fark edilmeyen sıklıkla uzun süredir devam eden bir durumdur. Alerjik rinitten muzdarip hastalar genellikle hastalığın yaşam kalitesi ve işlevsellik üzerindeki etkisini fark edemezler ve bu nedenle sıklıkla tıbbi yardım aramazlar. Bu nedenle, çalışmalar astımlı hastaların %95'inde alerjik rinit olduğunu gösterdiğinden, özellikle astımlı hastalarda rinit taraması yapılması önerilir(15-18). Ayrıntılı bir öykü ve fizik muayene, alerjik rinit tanısını koymanın temel taşlarıdır. Alerji testi, altta yatan alerjilerin rinite neden olduğunu doğrulamak için de önemlidir.

2.2.6. Hikaye

Tarih boyunca hastalar sıklıkla bu klasik alerjik rinit semptomlarını tarif etmişlerdir: burun tıkanıklığı, burun kaşıntısı, burun akıntısı ve hapşıırma. Alerjik konjonktivit de sıklıkla alerjik rinit ile ilişkilidir ve semptomlar genellikle gözlerde kızarıklık, yaşarma ve kaşıınmayı içerir(1). Çevre öyküsü, polenler, kürklü hayvanlar, tekstil döşeme/döşeme, tütün dumanı, evdeki nem seviyeleri ve ayrıca hastanın işte veya evde maruz kalabileceğı diğeri potansiyel zararlı maddeler dahil olmak üzere yaygın ve potansiyel olarak ilgili alerjenlere odaklanmalıdır. Bazı ilaçların (örneğin, betablokerler, asetilsalisilik asit [ASA], nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar [NSAID'ler], anjiyotensin dönüştürücü enzim [ACE] inhibitörleri ve hormon tedavisi) kullanımı ve ayrıca kokain kullanımı semptomlara yol açabilir(50). Bu nedenle hastalara mevcut ve yeni ilaç kullanımı hakkında sorular sorulmalıdır(51).

Öykü ayrıca hastanın ailede atopik hastalık öyküsü olup olmadığını, semptomların yaşam kalitesi üzerindeki etkisini ve astım, burun tıkanıklığı gibi komorbiditelerin varlığını sorgulamayı da içermelidir(52). Horlama, uyku apnesi, sinüs tutulumu, orta kulak iltihabı veya nazal polipler şüphelenilmesi gereken durumlar olabilir. Hastalar kalıcı nazal semptomları “sürekli soğuk algınlığına” bağlayabilir ve bu nedenle “soğuk algınlığının” sıklığını ve süresini belgelemek de önemlidir. Tıbbi yardım aramadan önce, hastalar semptomlarını yönetmek için genellikle reçetesiz veya diğeri ilaçları kullanmaya çalışırlar(53).

Hastanın bu tür tedavilere verdiği yanıtın değerlendirilmesi, alerjik rinitin teşhisine ve sonraki yönetimine yardımcı olabilecek bilgiler sağlayabilir. Örneğin, daha yeni, ikinci kuşak antihistaminikler ile semptom iyileşmesi, alerjik bir etiyolojiyi kuvvetle düşündürür. Bununla birlikte, ilk nesil antihistaminiklere yanıtın, bu ilaçların antikolinerjik ve yatıştırıcı özellikleri nedeniyle alerjik bir etiyolojiye işaret etmediğini belirtmek önemlidir. Birinci kuşak antihistaminikler rinoreyi azaltır ve iltihaplanmanın alerjik olup olmadığına bakılmaksızın uyku kalitesini iyileştirebilir(54). İntranazal kortikosteroidlere daha önce verilen yanıt alerjik bir etiyolojiyi düşündürebilir ve muhtemelen böyle bir tedavinin gelecekte faydalı olmaya devam edeceğini gösterir(55).

2.2.6.1. Fizik Muayene

Alerjik rinit şüphesi olan hastaların fizik muayenesi, burun, kulaklar, sinüsler, posterior orofarenks, göğüs ve cilt değerlendirmesini içermelidir. Alerjik riniti düşündürebilecek fizik muayene bulguları şunlardır: sürekli ağız solunumu, burunda sürtünme veya belirgin bir enine burun kırışıklığı, sık burun çekme veya boğaz temizleme ve alerjik parlamalar (burun tıkanıklığına bağlı gözlerin altında koyu halkalar). Burun muayenesinde tipik olarak burun mukozasının şiş ve soluk, bununla birlikte seröz akıntı olduğu görülür. Burnun endoskopik muayenesi yapılmalıdır. Septal deviasyon, nazal ülserasyonlar ve nazal polipler gibi yapısal anormallikleri değerlendirmek için endoskopi önem taşımaktadır. Alerjik rinitli hastalarda kulaklar genellikle normal görünür; ancak östaki borusu disfonksiyonunun pnömatik otoskop kullanılarak değerlendirilmesi düşünülmelidir. Posterior orofarenks postnazal akıntı belirtileri açısından incelenmeli ve göğüs ve cilt, eşzamanlı astım (örneğin, hırıltılı solunum) veya dermatit belirtileri açısından dikkatle incelenmelidir(51-55).

2.2.6.2. Tanısal Testler

Alerjik rinitin tanı ve ayırıcı tanısında invivo ve invitro testler kullanılabilir(56).

İnvivo Testler

Alerjen vücuda verilerek uygulanan testlerdir. Alerjen buruna ya da deriye verilerek oluşturduğu reaksiyonlar değerlendirilebilir. Alerjen buruna verilerek oluşan reaksiyonların değerlendirilmesine provakasyon testi, deriye verilerek oluşan reaksiyonların değerlendirilmesine ise deri testi denir. Bu testler uygulanırken oluşabilecek istenmeyen sistemik reaksiyonların (anafilaksi) tedavisi için gereken ilaç ve ekipmanlar test ortamında hazır bulundurulmalıdır(56).

Deri Testleri

Epikütan, intradermal ve transdermal olarak üçe ayrılır. Deri testi sonucunu etkileyebileceği için alerji tedavisinde kullanılan ilaçlar, bazı antihipertansifler ve antidepresanlar testten belirli bir süre önce kesilmelidir. Örneğin 1. Kuşak antihistaminikler 2-3 gün önce 2. Kuşak antihistaminikler 7-10 gün önce kesilmelidir(57).

Prick (delme) Testi

Kolay uygulanabilmesi ve düşük maliyet nedeniyle en sık uygulanan tanısal testtir. Deri üzerine aralıklarla alerjen damlatılması ve epidermin 1 mm uçlu bir lanset ile damlanın üzerinden delinmesi ile yapılır. Genellikle ön kola uygulanır. Histamin pozitif kontrol olarak kullanılırken, içinde alerjen içermeyen solüsyon ise negatif kontrol olarak kullanılır. Duyarlı bireylerde işlemten 30 dakika kadafır sonra endurasyon ve eritem meydana gelir. Testin sonucu bu erken yanıt ölçülerek değerlendirilir. Test sonucu değerlendirilirken pozitif kontrolün en az 3 mm'lik bir endurasyon oluşturması ve negatif kontrolün hiç veya pozitif kontrolden daha küçük endurasyon oluşturması gerekir(58).

Prick testi kolay uygulanan ucuz bir testtir(59). Hızlı sonuç alınır, intradermal testlere göre daha ağrısızdır. Bununla birlikte spesifikliğı yüksek ve tarafma testi olarak kullanılabilmesi de diğer avantajlarıdır. Tekniğı bağılı sonuç farklılıkları, yanlış negaitf oranının fazla olması sonuçların yorumlanmasında standart olmaması ve çok az da olsa anafilaksi riski olması ise devantajları olarak sayılabilir(60).

Şekil 2- Prick testi



İntradermal Test

Prick testinden daha duyarlı ancak yanlış pozitifliği daha yüksek olan bir testtir(58).

Yama Testi

Alerjik Rinit tanısında kullanımı yaygın değildir. Genellikle atopik ve kontakt dermatit yapan ajanlar için kullanılır(59).

Nazal Provokasyon Testi

Buruna alerjen uygulanarak alerjik semptomların ortaya çıkması ve bu şekilde tanı konulmasını amaçlayan bir testtir. Hastanın hikayesi ve alerji testleri arasında uyumsuzluk varsa veya mesleki alerjik rinit tanısında kullanılabilir. Alerjen sprey formunda veya kağıt diske emdirilmiş solüsyon şeklinde uygulanabilir. Sonuçlar semptomlar skorlanarak veya nazal hava yolu direnci ölçülerek (rinomanometri, akustik rinometri veya nazal peak flowmetre) değerlendirilebilir(55-61).

İnvitro Testler

Kan ve vücut sıvıları kullanılarak labaratuvar ortamında yapılan testlerdir. Vücut dışında yapılan testler istenmeyen sistemik reaksiyon oluşturmamaları nedeniyle avantajlıdır(55-61).

Serumda alerjen spesifik IgE

Serumda spesifik IgE'lerin işaretlenmiş anti-IgE ile bağlanması ve sonra işaretli anti-IgE'lerin ölçümü prensibine dayanır. Sensitivitenin kullanılan teknik ve materyale bağlı olarak değişkenlik göstermesi, pahalı olması ve yüksek total IgE'si olan hastalarda yanlış sonuç vermesi bu testin dezavantajlarıdır(61).

Serum Total IgE

Genellikle astımda artan Total IgE alerjik rinitte düşük de olabilir. AR tanısında rutin olarak kullanılmaz(55-61).

Kanda eozinofili

Birçok farklı nedenle artıp azalabileceği için AR tanısında kullanılmaz(55-61).

Nazal Sitoloji

Nazal sekresyonda eozinofil aranır ve görülen hücrelerin %20'sinden fazlası eozinofil ise pozitif olarak kabul edilir. AR için spesifik değildir(58).

Sonuç olarak hastalığın tanısını koymada esas olan hikayedir ve tanısal testlerin hikayede tespit edilen bulguları desteklemesi beklenir. Hikayede AR düşünülüyorsa tek başına testlerin pozitif olması anlamlı değildir. Alerjik rinit düşünülen hastada testin negatif gelmesi durumunda tanısal test sonuçlarını etkileyecek durumlar gözden geçirilmelidir. Bu durumda öncelikle test tekrar edilir. Ancak tekrar negatif sonuçlanırsa şüphe edilen antijen ile intradermal test veya nazal provokasyon testi yapılabilir. Ya da AR tedavisi düzenlenerek eğer hasta yanıt alırsa tedaviden tanıya giderek AR tanısı konulabilir(55-61).

2.2.7. Tedavi

Tedavide ilk aşama hastanın bilgilendirilmesi ve alerjenden korunmasını sağlamakla başlar(63). Spesifik olarak tanımlanmış alerjen varlığında alerjenden korunma tedavinin ilk basamağını oluşturur. Ancak spesifik olarak tanımlanmış bir alerjen yoksa ya da birden fazla alerjen tespit edilmişse diğer tedavi yöntemlerini uygulamak uygun olacaktır(64). Tedavide;

1-Çevre kontrolü ve alerjenden kaçınma

2-Medikal tedavi

3-İmmunoterapi

4-Cerrahi tedavi

2.2.7.1. Çevre kontrolü ve alerjenden kaçınma

Alerjik rinitin semptomlarının kontrol edilmesinde çevre kontrolü ve alerjenden kaçınma çok önemlidir. Alerjenlere duyarlı hale gelmiş bir çocukta çevre kontrolü yöntemi ile semptomların ortaya çıkması geciktirilebilir ancak bu çocuklarda ilerleyen yıllarda semptomların ortaya çıktığına dair çalışmalar mevcuttur. Çevre kontrolü yöntemi ve medikal tedavi birlikte uygulandığında tedavi başarısı artar(64).

2.2.7.2. Medikal Tedavi

Alerjik semptomları kontrol altına almada birinci seçenek medikal tedavi olarak kabul edilmektedir. Bu amaçla tedavide; sistemik/oral ya da topikal/intranazal kullanımı olan birçok farklı ilaç düşünülebilir(65).

İster hastalar tarafından seçilsin, ister doktorlar tarafından reçete edilsin, ilaçlar alerjik semptomların kontrolünde birincil seçenektir. Oral veya sistemik kullanım, topikal intranazal uygulama ve değerlendirilebilecek alternatif tedaviler için sayısız seçenek vardır. Bu nedenle, bu farmakoterapi seçeneklerinin etkinliğini ve uygun kullanımını destekleyen verileri anlamak zorunludur(66).

Antihistaminler

Oral Antihistaminler

Histamin AR semptomlarına yol açan majör mediatördür(1). Oral H1 antihistaminler ,histamin H1 reseptörlerine bağlanarak histaminin hücre içine alınması ve böylelikle proinflamatuvar etkilerinin oluşmasını engellerler(67). Antihistaminler birinci ve ikinci kuşak ajanlar olarak sınıflandırılabilir. Birinci kuşak ilaçlar (Difenhidramin, Klorfeniramin, Bromfeniramin gibi) lipofilik özelliklerinden dolayı kan-beyin bariyerini geçerek; sedasyon, uyuşukluk hissi, yorgunluk, dikkat eksikliği ve antimuskarinik etki gibi istenmeyen yan etkilere yol açmaktadır. Daha önceki kılavuzlarda bildirilen bu önemli yan etkileri sebebiyle birinci kuşak oral antihistaminlerin AR’de kullanımı önerilmemektedir.(67-71) Yeni kuşak ilaçlar (Loratadin, Desloratadin, Feksofenadin, Setirizin, Levosetirizin) yüksek oranda H1 reseptör spesifik bağlanma ve lipofobik özellikleri ile kan-beyin bariyerini daha az geçerek birinci kuşakların sebep olduğu yan etkilere yol açmamaktadır. İkinci kuşak antihistaminler (Feksofenadin, Setirizin, Levosetirizin, Bilastin hariç) karaciğer sitokrom P450 CYP3A4 sistemi üzerinden metabolize edilirler. Bu nedenle makrolidler, antifungaller ya da kalsiyum kanal blokörü gibi ilaçlarla birlikte kullanımı yan etki ve toksisite riskini artırabilir. Sonuç olarak oral antihistaminler başlanırken hasta çoklu ilaç kullanımı açısından sorgulanmalıdır(68).

Yeni kuşak antihistaminler AR ile ilgili yayınlanan kılavuzlarda (AAO-HNS, ARIA, ICAR-AR) AR tedavisinde güçlü öneri olarak bildirilmektedir(67-71) Aynı şekilde kılavuzlarda oral H 2 antihistaminler AR tedavisinde kullanımı tavsiye edilmemektedir(67).

İntranazal Antihistaminler

İntranazal ilaç kullanımı ile; hedef organda yüksek konsantrasyonlara ulaşılması, ilaç etkinliğinin artması ve olası sistemik yan etkilerden kaçınma hedeflenmektedir. Ancak ko-morbid hastalara etkisiz olması, intranazal ilaç dağılımının ölçülememesi, lokal yan etkileri ve hasta uyumunun zorluğu topikal ilaç kullanımının dezavantajlarıdır. Topikal olarak Azelastin hidroklorid ve olapatın hidroklorid kullanılır(66).

Hızlı etki başlangıcının yanı sıra yapılan çalışmalarda nazal konjesyonu azaltmada oral antihistaminlerden, oküler semptomları azaltmada ise intranazal kortikosteroidlerden daha etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca yan etkileri minör ve nadir olarak raporlanmıştır(67).

Ancak hasta toleransının düşük olması (ağızda acı tada yol açması), konjesyonda intranazal kortikosteroidlerden daha az etkili olması dezavantajlarındandır.

Kılavuzlarda etkili ve güvenli olarak bildirilen intranazal antihistaminler, AR tedavisinde öneri olarak bildirilmektedir. (67-71)

Kortikosteroidler

İntranazal Kortikosteroidler

Kortikosteroidlerin oral, intramusküler ya da konka içine enjeksiyon şeklinde kullanımının AR semptomlarını azalttığı gösterilmiş olsa da sistemik yan etkilerinin fazla olması sebebiyle AR tedavisinde kullanılması önerilmemektedir.(66,67) İntranazal kortikosteroidler ise AR tedavisinde oldukça etkilidirler(65-71). Anti-inflamatuar etki potansiyelleri sayesinde AR'deki nazal inflamasyonun patofizyolojik mekanizmasına direkt etki ederler. Yapılan birçok çalışmada intranazal KS'lerin hem intermittant hem de persistan

AR’de burun tıkanıklığı, burun akıntısı, kaşıntı ve hapşıırma dahil tüm nazal semptomlara etkili olduğu; yaşam ve uyku kalitesinde belirgin düzelme sağladığı gösterilmiştir(66).

Burun kanaması, burunda yanma ve kuruma, kabuklanma ve batma hissi gibi istenmeyen lokal yan etkileri olabilir. Ancak sistemik kullanımda olduğu gibi hipotalamo-hipofizer aks üzerinde belirgin bir negatif etkisi saptanmamıştır(65). Çocuklarda kısa dönemde gelişmede bazı olumsuz yan etkileri gözlenmiş olsa da bu olumsuz etkinin uzun dönem gelişimi baskılayıp baskılamadığı hakkında net bir veri bulunmamaktadır(65).

Ülkemizde bulunan intranazal KS’lerden beklametazon içerenlerde kullanım sınırı 6 yaş iken diğer preperatlarda iki yaş sınırı bulunmaktadır(71).

Intranazal KS’lerin AR tedavisindeki etkinliği ve diğer gruplara üstünlüğü birçok çalışmada gösterilmiş ve kılavuzlarda güçlü tavsiye olarak bildirilmiştir(67-71).

Dekonjestanlar

Oral dekonjestanlar

Psödoefedrin gibi oral dekonjestanlar, adrenerjik reseptörler üzerinde etki eder ve AR hastalarında burun tıkanıklığını giderebilen vazokonstriksiyona yol açar. Uzatılmış salımlı oral dekonjestanlarla burun tıkanıklığı 24 saate kadar sürebilir. Oral dekonjestanlar tek başına veya oral antihistaminiklerle kombinasyon halinde kullanılabilir(69).

Amerika Birleşik Devletleri'nde psödoefedrinin mevcudiyeti, metamfetamin üretmek için kullanılabilecek maddelerin dağıtımı ve satışı üzerindeki dikkat nedeniyle 2006’dan beri eczanelerde satışı daha sıkı kontrol altındadır(69). Fenilefrin, burun tıkanıklığı için psödoefedrin yerine reçetesiz satılan bir ilaç olarak pazarlanmıştır. Bununla birlikte, Horak ve ark.1322 tarafından yapılan bir randomize kontrollü çalışmada, psödoefedrin, burun tıkanıklığını azaltmada hem plasebo hem de fenilefrinden önemli ölçüde daha etkiliyken, fenilefrin ve plasebo arasında anlamlı bir fark olmadığını bulmuştur(73).

Bu grup ilaçların uykusuzluk, iştah kaybı, dikkat eksikliği gibi yan etkileri mevcuttur. Ayrıca hipertansiyon hastalarında kullanımı sınırlıdır(74). Psödoefedrin gibi oral dekonjestanlar nazal konjesyonu azaltarak kısa vadede semptomları giderip tedavide kullanılabilir. Ancak hastanın yaşı ve komorbiditelerine dikkat edilmelidir(75). Kılavuzlarda AR’de sistemik dekonjestanlar Psödoefedrin tavsiye, Fenilefrin ise karşı tavsiye olarak bildirilmektedir.(69-71)

İntranazal dekonjestanlar

Ksilometazolin ve Oksimetazolin gibi alfa-adrenerjik stimülasyon yapan topikal dekonjestanlar nazal mukozaya direkt uygulandığında vazokonstriksiyon ve mukozal kalınlıkta azalmaya yol açarlar(75). AR’de nazal konjesyonda azalma sağlamakla birlikte diğer semptomlar üzerinde herhangi bir etkisi olmamaktadır(76). Burunda yanma, kuruluk ve mukozal ülserasyon gibi lokal yan etkilerinin yanı sıra uzun süreli kullanımlarda (3 günden fazla) potansiyel rebound konjesyona (rinitis medikamentosa) yol açmaktadır(77).

Kılavuzlarda AR’de intranazal dekonjestanların kullanımı opsiyonel/tercihen olarak bildirilmektedir(69-71).

Lökotrien Reseptör Antagonistleri (LTRA)

Montelukast, intermittant ve persistan AR’de onaylanmış bir LTRA’dır. (intermittant AR’de 2 yaş, persistan AR’de 6 ay sınırı vardır.)(71) Birinci basamak tedavide kullanılan diğer ilaçlara göre etkinliğinin daha düşük olması sebebiyle LTRA’lerin 1. Basamak tedavisinde kullanılması karşı tavsiye olarak bildirilmiştir.(69-71) Diğer tedavilerin kullanımının kontrendike olduğu durumlarda ikinci basamak tedavide kullanılabilir(77,78).

Kromolin

Mast hücrelerinden histamin salınımını engelleyen disodyum kromoglikat bir mast hücre stabilizatörüdür. İntranazal ve oral olarak kullanılabilir. Alerjenle karşılaşmadan önce

alındığında semptomların ortaya çıkmasını engellediği bildirilmiştir. Zayıf klinik etkinlik ve etki süresinin uzun olmaması tedavide kullanımını kısıtlamaktadır. Kılavuzlarda AR’de kullanımı opsiyonel/tercihen olarak bildirilmektedir(69-71).

Intranazal Antikolinerjikler

Ipratropium bromid topikal olarak kullanılabilen bir antimuskariniktir. Sadece rinore semptomunun giderilmesinde etkisi vardır. Doz aşımında sistemik antikolinerjik yan etkileri mevcuttur. Kılavuzlarda AR’de kullanımı opsiyonel/tercihen olarak bildirilmektedir(66-75).

Nazal Salin

Nazal salin uygulaması AR’li hastalarda semptom skorlarını azaltır. Bununla birlikte yaşam kalitesini yükselttiği , mukosiliyer klirensi iyileştirdiği yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir. Çalışmalarda özellikle izotonik solüsyonlar yetişkilerde, hipertonic solüsyonlar ise çocuklarda daha etkili bulunmuştur. Kullanımı güvenlidir ve iyi tolere edilir. Intranazal irritasyon, baş ağrısı, kulak ağrısı gibi lokal yan etkileri olabilir. Diğer tedavilere adjuvan olarak kullanılması kılavuzlarda güçlü tavsiye olarak bildirilmektedir(66-75).

Diğer medikal tedaviler

Biyolojik ajanlar(özellikle omalizumab) probiyotikler, intranazal CO2, intranazal botulinum toksini gibi farklı tedavi yöntemleri denenmektedir. Ancak henüz bu tedavi yöntemlerinden hiçbiri AR tedavi kılavuzlarına girmemiştir(79-81).

2.2.7.3. İmmunoterapi

Alerjiden kaçınma ve çok sayıda farmakoterapi seçeneğine ek olarak, AR tedavisinde alerjen immünoterapi seçeneği de sıklıkla düşünülür(82). AIT, sürekli bir immünolojik değişiklik oluşturmak amacıyla alerjen ekstraktlarının etkili dozlarda programlı olarak verilmesini içerir(83). Böylece tedavi uygulanan hastada alerjen spesifik IgE düzeyi azalırken IgG düzeyleri artacaktır. AIT etkinliği genellikle alerji semptomlarının kontrolü ve alerji ilacı kullanımındaki azalma ile ölçülür(84). İmmunoterapi endikasyonları ‘aşağıdaki şekilde belirtilmiştir(87).

- AR semptomları ile birlikte testlerle kanıtlanmış IgE aracılı hastalık varlığında
- İlaç tedavisi ile kontrol altına alınamayan semptomların ya da tolere edilemeyen yan etkilerin varlığında
- Çevre kontrolü ve alerjen eliminasyonuna rağmen semptomlar kontrol altına alınamadığında
- En az altı ay veya iki mevsim devam eden AR semptomları varlığında
- Hastanın AIT’ye uyum sağlayabileceği düşünülüyorsa

İmmünoterapinin en önemli komplikasyonu anafilaktik şoktur. Bu nedenle bu konuda tecrübeli ellerde ve gerektiğinde anafilaktik şok müdahalesinin yapılabilceği bir ortamda uygulanması gereklidir(85-86). Sublingual immünoterapi de AR’de etkili ve güvenilir bir yöntem olarak kabul edilmektedir(67).

2.2.7.4. Cerrahi Tedavi

AR’de cerrahi tedavi seçeneği sınırlıdır. AR eşlik eden septum deviasyonlarında, nazal polipozis veya medikal tedaviye yanıtız kronik rinosinüzit varlığında yardımcı tedavi olarak düşünülebilir. Cerrahi öncesi hasta bilgilendirilmesi daha dikkatli şekilde yapılmalı ve AR aktif dönemde iken cerrahiden kaçınılması gerekmektedir(87).

2.3. Probiyotikler

Probiyotikler “pro” ve “biota” olarak iki kısımdan oluşan “for life” anlamını taşıyan canlı mikroorganizmalardır. Prebiyotikler ise kolon bakterilerinin sayısını, aktivitesini ve probiyotiklerin etkisini artıran, sindirilemeyen karbonhidratlardır. Probiyotik özellik taşıyan mikroorganizmaların insan sağlığı üzerindeki olumlu etkileri ilk defa 1908 yılında, Nobel ödüllü Rus araştırmacı Elie Metchnikoff tarafından ortaya atılmıştır. Günümüzde en yaygın olarak kullanılan probiyotikler Laktobasillerdir(8).

İnsan vücudunun yaklaşık 300 m²'si mukozal yüzey ile kaplıdır. Gastrointestinal sistem mukoza yüzeyi bunun büyük bir kısmını kapsar. Gastrointestinal sistem normal florası doğumda sterilken, yenidoğan bölümünde kazanılmaktadır(9). Floranın kaynağı normal doğum esnasında yutulan maternal vajinal ve fekal floradır. Gastrointestinal kanal dış dünyadan yiyecek içeceklerle gelen zararlı ajanlara (patojen mikroorganizma, kimyasal ajanlar), besin maddelerinden oluşan antijenlere ve normal gastrointestinal flora orijinli antijenlere karşı devamlı savaşım halindedir(10). Probiyotik tedavisinin barsak savunma bariyerini mikrobiyal ekolojiyle teşvik ettiği düşünülmektedir. Bağırsak florası ve atopi arasındaki bağlantı göz önüne alındığında, mikrobiyomun probiyotik uygulama yoluyla manipülasyonu teorik olarak alerjik hastalığın klinik iyileşmesine yol açabilir(11).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, probiyotiklerin, AR yönetiminde, hastanın yaşam kalitesini iyileştirme ve ilaç kullanımını azaltma potansiyeli açısından önemli faydalı etkileri olabileceğini düşündürmektedir. Ek randomize kontrollü çalışmalar o zamandan beri uygulanmıştır; Ancak, kullanılan çalışma parametrelerindeki ve bireysel probiyotiklerdeki farklılıklar bu verilerin sentezini çok zorlaştırmıştır(90).

Yüzyılı aşkın zamandır bilinen ve daha çok ishal tedavisinde kullanılan probiyotiklerin, son yirmi yıldır alerjik (atopik) hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde

kullanılabilecekleri gösterilmiştir(91). Son yıllarda insanlar ve deney hayvanlarında alerjik rinit (AR) gibi diğer alerjik hastalıklarla ilgili yapılan çalışmalar öne çıkmaya başlamıştır(92). Probiyotiklerin alerjik hastalıkların önlenmesi ve tedavisindeki rolünün barsak mukozasında ve emildikten sonra birtakım immünolojik değişiklikler ile olduğu düşünülmektedir(89-95). Probiyotikler patojen mikroorganizmaları birçok mekanizma ile ortadan kaldırırlar. Laktik asit üretilen lümen pH'sını düşürmek, antibakteriyel, hidrojen peroksit, mikrosin ve serbest radikal üretmek, sekretuar IgA yapımını uyarmak, mün üretimini artırmak, ortamda üreme açısından rekabet oluşturmak bu mekanizmalardan birkaçıdır. Probiyotikler T1 ve Treg hücre sayısını artırıp T2 hücre yanıtını azaltarak alerjik hastalıkları önlemede rol oynarlar(88). Bir probiyotik olan laktobasiller yarı olgun dendritik hücreler üreterek ve CD40 ekspresyonunu artırarak Treg hücrelerini besler; transgenik büyüme faktörü (TGF- β) ve IL-10 gibi spesifik düzenleyici sitokinleri indüklerken Interleukin (IL) -4 ve IL-5'i inhibe edebilmektedirler. Probiyotikler ayrıca mukozal savunmaları doğrudan etkileyen lokal IgA üretimini de geliştirebilir ve IL-17 üretimini uyatarak adaptif T hücre bağışıklığının olgunlaşmasında rol oynarlar(89). Bununla birlikte probiyotik kullanımının vajinal florayı modüle ettiğine, anti-inflamatuar sitokinler IL-4 ve IL-10'u artırdığına dair kanıtlar mevcuttur. (115-116) Böylece probiyotik kullanımının alerjik hastalıklar üzerinde terapötik ve/veya önleyici etkileri olabileceği öne sürülmüş ve probiyotiklerin alerjik rinit üzerine etkilerini inceleyen birçok çalışma yapılmıştır.

Çalışmamız probiyotik kullanımının hem alerjik rinit semptomları üzerindeki direkt etkisini, hem de gebelikte probiyotik kullanımının yavrularda oluşabilecek alerjik rinit semptomları üzerindeki etkisini incelemek amacıyla yapıldı.

3. Gereç ve Yöntem

3.1 Deney Hayvanları

Çalışmamız Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Araştırmaları Etik Kurulundan onay alındıktan sonra Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde yapıldı. Çalışmada Albino Wistar ratlar kullanıldı. İlk aşamada 250-300 gram ağırlığında 2-4 aylık 8 adet dişi Wistar ırkı rat rastgele 4'lü 2 gruba ayrıldı. Her iki gruptaki dişi ratlar da ovalbumin ile sensitize edilerek alerjik rinit modeli oluşturuldu. Deney grubundaki ratların içme sularına sensitizasyon işleminden 1 hafta önce başlamak üzere her gün probiyotik ilave edildi.

Ratlar 12 saat gece, 12 saat gündüz döngüsünde, 25±3 °C'lik ortamda bulundurulmuştur. Standart rat yemi ve suyla ad libitum besleme yapıldı. Ratlar iki grup halinde plastik tabanlı tel kafeslerde muhafaza edildi.

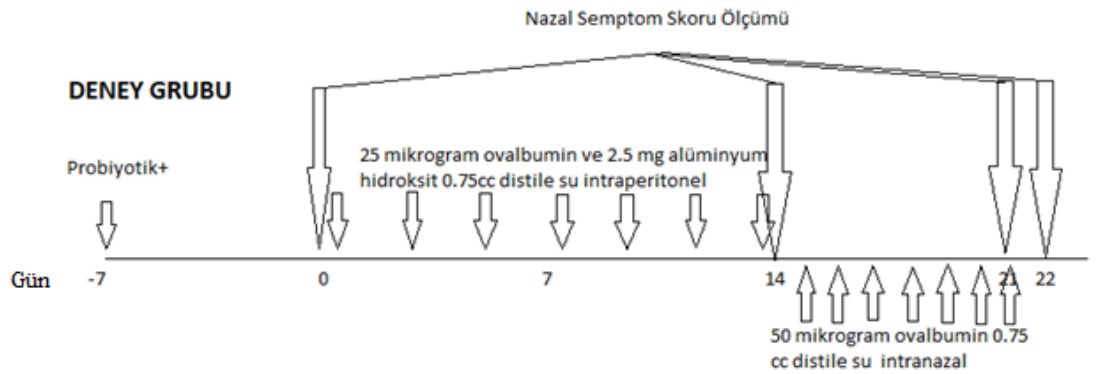
3.2 Yöntem

Çalışmada kullanılan ilaçlar Sartorius marka hassas terazide (GD603-0CE Karat Terazisi, Sartorius Mechatronics, Goettingen, Almanya) tartılarak hazırlandı. Deney grubundaki ratlar probiyotik almaya başladıktan 7 gün sonra her iki gruba da sensitizasyon işlemi başladı. Probiyotik olarak Bacillus clausii sporları içeren 1 ml(günlük su tüketimi ortalama 30-50 ml) solüsyon ratların günlük sularına eklendi. (1 ml probiyotik solüsyonu 1*10⁸ CFU Bacillus clausii sporu içermektedir.) Kontrol grubuna ise standart rat yemi ve su dışında başka bir madde verilmedi.

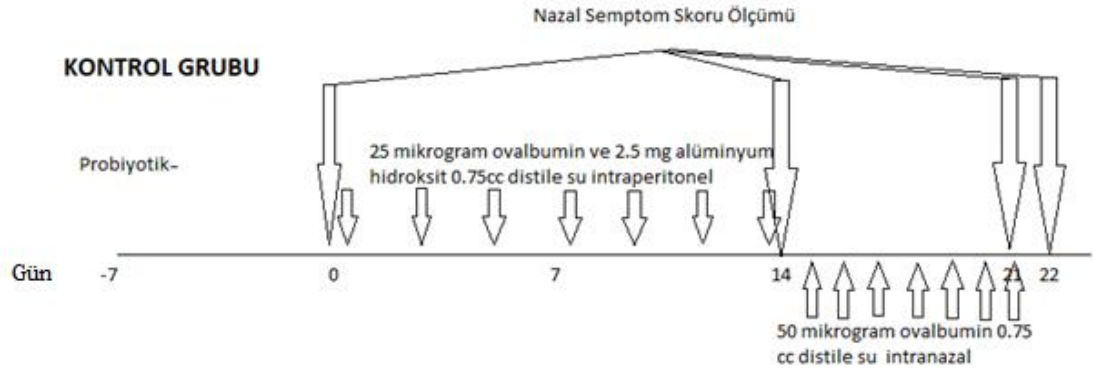
Sensitizasyon amacıyla 14 gün boyunca gün aşırı olacak şekilde (toplamda 7 kez) 25 mikrogram ovalbumin ve 2.5 mg alüminyum hidroksit 0.75cc distile su ile çözüldükten sonra intraperitoneal olarak her iki gruba da verildi. Sensitizasyon işleminden sonra 50 mikrogram ovalbumin 0.75 cc distile su içinde çözülerek 1 hafta boyunca her gün intranazal yoldan mikropipet yardımıyla 30 µl verildi.

Alerjik rinit semptomlarının subjektif değerlendirilmesi 1, 14, 21 ve sensitizasyon işlemi bittikten 24 saat sonra yani 22. günde yapıldı. 1, 14 ve 21. gündeki değerlendirme ovalbumin uygulanmasından hemen sonra 22. Gündeki değerlendirme de tam 24 saat sonra yapıldı. Bu amaçla ratlar bireysel kafeslerine yerleştirildi ve 10 dakika boyunca yeni ortamlarına adapte olmalarına izin verildi. Daha sonra hapşırma, burun kaşıma ve burun akıntısı açısından 10 dakika daha izlendi. Her bir rat için bu subjektif değerlendirmeler kullanılarak bir nazal semptom skoru oluşturuldu. Lokal sensitizasyonun başlangıcı olan 14. Günde hayvanların burun kaşıma hareketi, hapşırma sayısı ve burun akıntısı miktarı değerlendirildi. Toplam nazal semptom skorunun >5 olması durumunda başarılı bir alerjik rinit modeli olduğu kabul edildi.

Şekil 3: Deney grubu OVA ile sensitizasyon yöntemi



Şekil 4: Kontrol Grubu OVA ile sensitizasyon yöntemi



Tablo 3: Nazal semptom skoru hesaplanması

	0 Puan	1 Puan	2 Puan	3 Puan
Burun kaşıma hareketi	Yok	1-3/dk	4-6/dk	>6 /dk
Hapşıрма	Yok	1-3/dk	4-6/dk	>6 /dk
Burun akıntısı miktarı	Yok	Bir burun deliğinde	Her iki burun deliğinde	Burun deliğinden dışarı doğru taşan

Ardından gruba dışardan eklenen 2 adet erkek sıçan ile kontrol ve deney grubundan yavrular elde edildi. Deney ve kontrol grubundan 14'er adet yavru elde edildi. Yavru ratlar doğumdan sonra 2 hafta daha anne ratların yanında kaldıktan sonra 7şerli 4 grup halinde

ayrıldılar. (Tablo 5) Deney grubundaki ratlar gebelikleri boyunca da probiyotik almaya devam ettiler.

Tablo 4: Anne ratların gruplandırılması

Probiyotik	Rat Sayısı	
Probiyotik alan	4	Grup 1
Probiyotik almayan	4	Grup 2

Tablo 5: Yavru ratların gruplandırılması

Anne Rat Probiyotik	Kendisi Probiyotik	Rat sayısı	
Annesi probiyotik alan	Kendisi probiyotik alan	7	Grup 3
Annesi probiyotik alan	Kendisi probiyotik almayan	7	Grup 4
Annesi probiyotik alan	Kendisi probiyotik alan	7	Grup 5
Annesi probiyotik alan	Kendisi probiyotik almayan	7	Grup 6

Probiyotik alacak 2 gruptaki 14 rat (Grup 3 ve Grup 5) ayrı kafeslere yerleştirildikten sonra(2. Haftadan itibaren) probiyotik verildi. 2 aylık olduklarında yine tüm ratlara 14 gün boyunca gün aşırı olacak şekilde (toplamda 7 kez) 25 mikrogram ovalbumin ve 2.5 mg alüminyum hidroksit 0.75cc distile su ile çözüldükten sonra intraperitonel olarak verildi. Sensitizasyon işleminden sonra 50 mikrogram ovalbumin 0.75 cc distile su içinde çözülerek 1 hafta boyunca her gün intranasal yoldan mikropipet yardımıyla 30 µl verildi ve yine 1.14.21. ve 22. günlerde burun kaşıma hareketi, hapşırma sayısı ve burun akıntısı miktarı kaydedildi.

Hapşırma ve burun kaşıma için 10 dakika boyunca gözlenen hareket sayısı kaydedilirken, burun akıntısı değerlendirilmesinde Tablo-3'teki değerler kullanıldı.

3.3 İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, ortanca değerleri kullanıldı. Hapşırma ve burun kaşıma sayısı ölçüm değerleri Kruskal Wallis H testi ile yapıldı. Fark bulunması durumunda farklılığın hangi iki gruptan kaynaklandığını bulmak için ikili gruplar arasında Mann Whitney U testi yapıldı ve Bonferroni düzeltmesi yapılarak $p<0.003$ anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Alerjik rinit modeli oluşturulan tüm gruplardaki hayvanlarda ilk topikal intranazal ovalbumin uygulamasını takiben hapşırma, burun kaşıma hareketi ve burun akıntısı gibi tipik alerjik rinit semptomlarının ortaya çıktığı görüldü ve bu semptomlarının ortalama 1 saat boyunca sürdüğü gözlemlendi. Alerjik rinit nazal semptom skorlamasında tüm hayvanların 14. günde toplam skorun > 5 olduğu gözlemlendi ve başarılı bir alerjik rinit modeli oluşturulduğu kabul edildi. Böylelikle gruplardaki tüm hayvanlar çalışmaya dahil edildi.

Probiyotik kullanan gruplarda, kullanmayanlara göre burun kaşıma hareketi, hapşırma ve burun akıntısı miktarının anlamlı derecede daha az olduğu saptandı. ($p < 0.003$) Probiyotik alan anne ratlarda (1. Grup) 14, 21 ve 22. gündeki hapşırma ve burun kaşıma hareketi sayısı ortalaması ve burun akıntısı miktarı probiyotik almayan gruba göre daha azdı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p > 0.003$)

Tablo 6: Anne ratların hapşırma sayıları ortalamaları ve standart sapma değerleri

	1. Gün	14. Gün	21. Gün	22. Gün
1. Grup	$0,5 \pm 0,57$	$4,25 \pm 1,89$	$7 \pm 1,82$	$4,5 \pm 1,91$
2. Grup	$0,75 \pm 0,5$	$8,75 \pm 2,21$	$19,75 \pm 5,56$	$18 \pm 6,53$

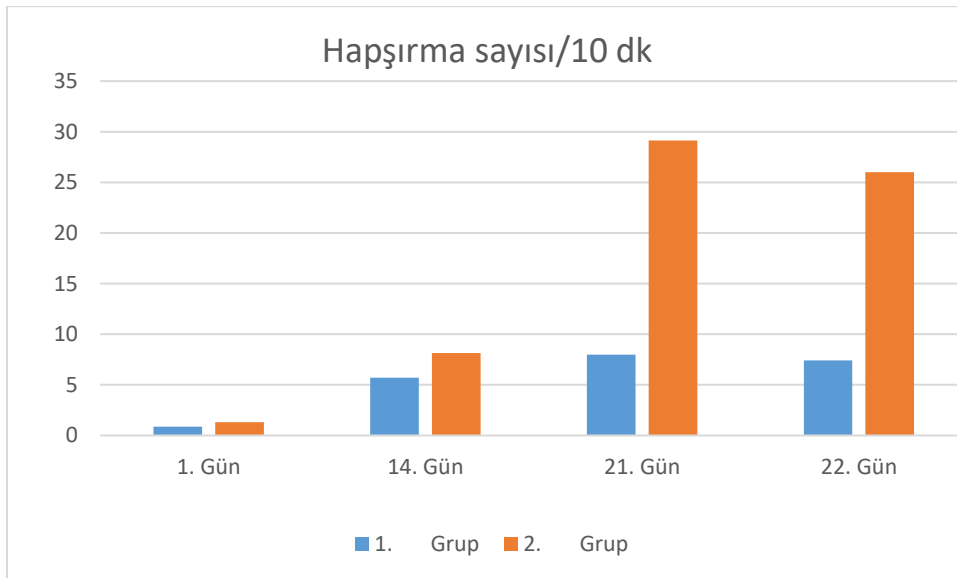
Tablo 7: Anne ratların burun kaşıma hareketi sayıları ortalamaları ve standart sapması

	1. Gün	14. Gün	21. Gün	22. Gün
1. Grup	$0,5 \pm 0,57$	$4,25 \pm 1,89$	$8,25 \pm 0,95$	$7,25 \pm 1,89$
2. Grup	$0,75 \pm 0,5$	$7,5 \pm 2,08$	$23,25 \pm 8,47$	$18,75 \pm 6,84$

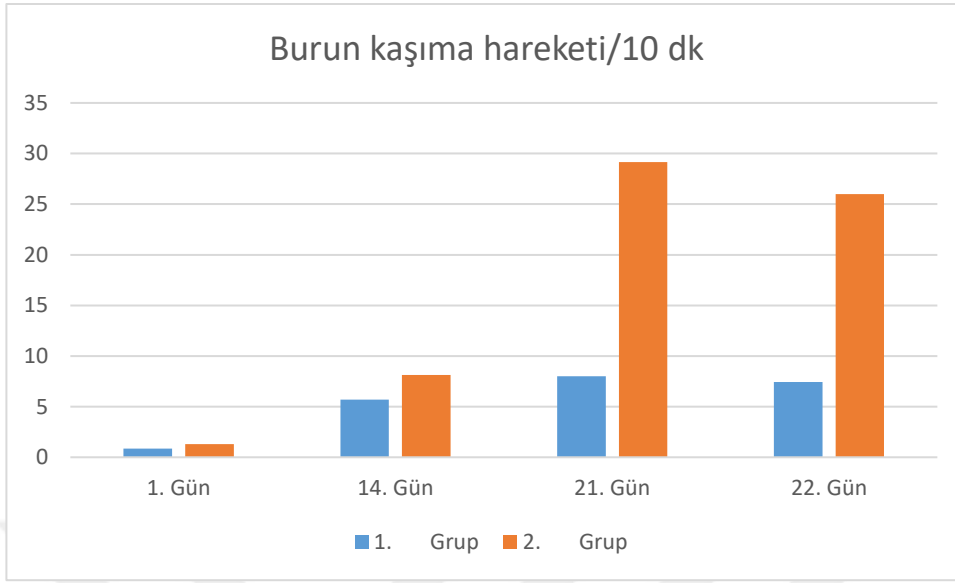
Tablo 8: Anne ratların burun akıntısı ortalaması ve standart sapması

	1. Gün	14. Gün	21. Gün	22. Gün
1. Grup	0 ± 0	$1 \pm 0,81$	$1,25 \pm 0,5$	$0,75 \pm 0,95$
2. Grup	0 ± 0	3 ± 0	3 ± 0	3 ± 0

Şekil 5: Anne ratlarda gruplara göre hapşırma sayılarının karşılaştırılması



Şekil 6: Anne ratlarda gruplara göre burun kaşıma hareketi sayısı karşılaştırılması



Yavru ratlarda probiyotik alan gruplardaki hayvanların (3. Grup ve 5. Grup) 21 ve 22. günlerdeki hapşırma ve burun kaşıma hareketi sayıları ortalaması ile 14, 21 ve 22. günlerdeki burun akıntısı miktarı probiyotik almayan gruplara göre (4. Grup ve 6. Grup) anlamlı şekilde daha azdı. ($p < 0.003$) 14. gündeki hapşırma ve burun kaşıma hareketi sayısı ortalamaları arasında anlamlı fark yoktu. ($p > 0,003$)

4. grup ve 6. gruptaki hayvanların 14, 21 ve 22. günlerdeki hapşırma ve burun kaşıma hareketi sayıları ortalaması ile burun akıntısı miktarı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. ($p > 0,003$)

3. grup ve 5. gruptaki hayvanların 14, 21 ve 22. günlerdeki hapşırma ve burun kaşıma hareketi sayıları ortalaması ile burun akıntısı miktarı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. ($p > 0,003$)

Anne ratların 14, 21 ve 22. günlerdeki hapşırma, burun kaşıma hareketi sayıları ortalaması ve burun akıntısı miktarında yavru ratlarla arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. ($p>0,003$)

Tüm grupların 1. gün hapşırma, burun kaşıma hareketi ve burun akıntısı miktarı arasında anlamlı fark bulunmadı. ($p>0,003$)

Tablo 9:Yavru Ratların Hapşırma Sayıları Ortalaması ve Standart Sapması

	1. Gün	14. Gün	21. Gün	22. Gün
3. Grup	$1 \pm 0,57$	$4,71 \pm 1,6$	$7,71 \pm 2,92$	$7 \pm 2,08$
4. Grup	$0,86 \pm 0,89$	$8,29 \pm 3,14$	$22,7 \pm 6,7$	$21 \pm 6,92$
5. Grup	$1 \pm 0,81$	$4,86 \pm 1,57$	$7,57 \pm 2,76$	$7,14 \pm 2,34$
6. Grup	$0,58 \pm 0,78$	$8,43 \pm 3,2$	$24,86 \pm 6,28$	$25,57 \pm 5,63$

Tablo 10: Yavru Ratların Burun Kaşıma Hareketi Sayıları Ortalaması ve Standart

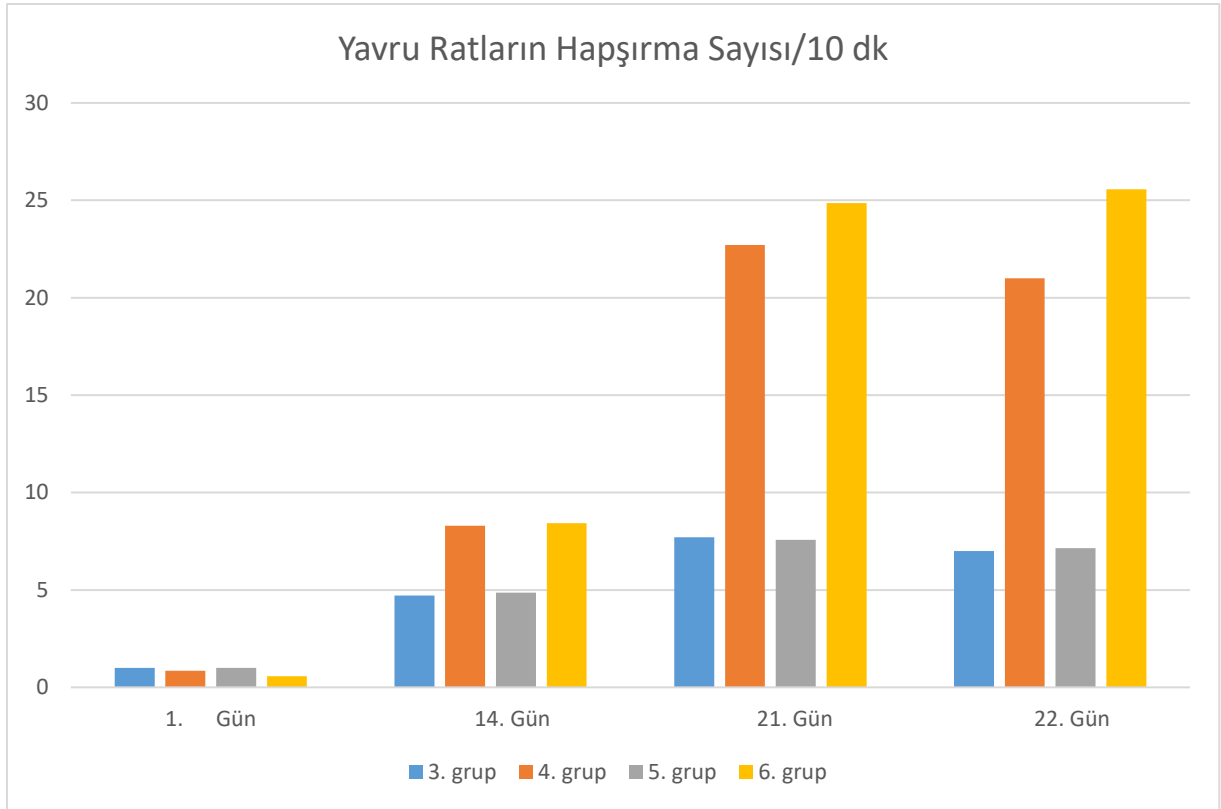
Sapması

	1. Gün	14. Gün	21. Gün	22. Gün
3. Grup	$0,86 \pm 0,89$	$5,71 \pm 1,8$	$8 \pm 2,08$	$7,43 \pm 1,71$
4. Grup	$1,3 \pm 0,76$	$8,14 \pm 2,41$	$29,14 \pm 6,54$	$26 \pm 4,43$
5. Grup	$1,3 \pm 0,76$	$5,42 \pm 1,9$	$9 \pm 3,53$	$8 \pm 2,38$
6. Grup	$0,4 \pm 0,79$	$9,86 \pm 4,22$	$24,29 \pm 4,89$	$21,29 \pm 5,02$

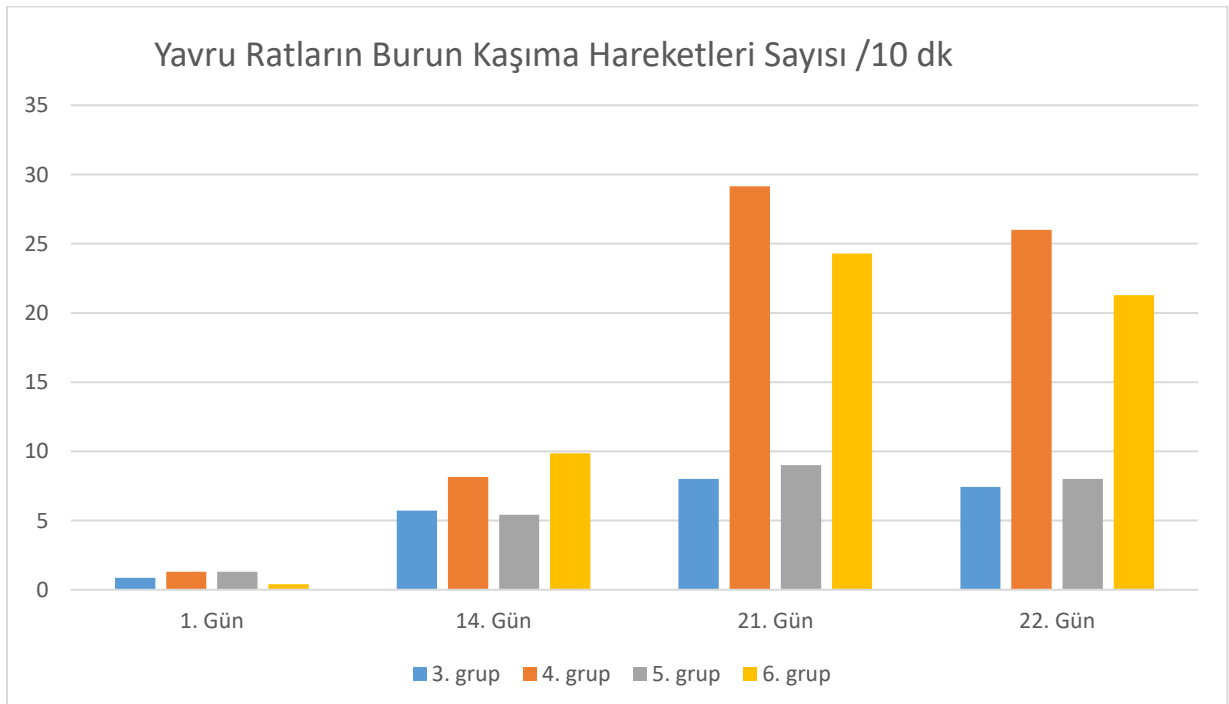
Tablo 11: Yavru Ratların Burun Akıntısı Miktarı Ortalaması ve Standart Sapması

	1. Gün	14. Gün	21. Gün	22. Gün
3. Grup	0 ± 0	$1,28 \pm 0,49$	$1,57 \pm 0,53$	$1,14 \pm 0,9$
4. Grup	0 ± 0	3 ± 0	3 ± 0	3 ± 0
5. Grup	0 ± 0	$1,42 \pm 0,79$	$2,71 \pm 0,48$	$2,71 \pm 0,53$
6. Grup	0 ± 0	3 ± 0	3 ± 0	3 ± 0

Şekil 7:Yavru ratlarda gruplara göre hapşırma sayılarının karşılaştırılması



Şekil 8: Yavru ratlarda gruplara göre burun kaşıma hareketi sayılarının karşılaştırılması



5. TARTIŞMA

Çalışmamızda AR modeli oluşturulması öncesinde probiyotik alan gruplarda hapşırma ve burun kaşıma hareketi sayısı ile burun akıntısı miktarının probiyotik almayan gruplara göre anlamlı şekilde daha az olduğu saptandı. Ancak gebelik öncesi ve sırasında probiyotik alan gruptan elde edilen yavrularla probiyotik almayan gruptan elde edilen yavrular arasında alerjik rinit semptomları açısından anlamlı fark saptanmadı.

AR patofizyolojisinde öncelikle antijen sunan hücreler antijeni işler. Bu MHC sınıf II molekülü ve antijen kompleksi Naif CD4+ T hücrelerinin Th2 hücrelerine farklılaşmasıyla sonuçlanır. Aktive edilmiş Th2 hücreleri hem spesifik IgE; hem de eozinofiller, mast hücreleri ve nötrofillerin proliferasyonu için B hücrelerinin izotip değişimini indükleyen birkaç sitokin salgılar. (Şekil 1) Üretilen antijene spesifik IgE, mast hücreleri veya bazofiller üzerindeki yüksek afiniteli IgE reseptörlerine bağlanır. Bu olaylar zinciri Tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonu olarak bilinir. (97) Diğer taraftan atopi, bir kişinin taşıdığı genetik özellikler nedeniyle alerji gelişimine eğilimli olması halidir. Atopik kişiler, IgE sınıfı antikorları sentezlemeye yani alerjik olmaya genetik olarak yatkındırlar. Atopik kişilerde, yüksek afiniteli IgE reseptörünün beta zincirini kodlayan gendeki polimorfizmle ilişkili olan 11q13 kromozomu ve spesifik IgE sentezi ile eozinofiliden sorumlu olan IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, GM-CSF sitokin kümesini kodlayan 5q31 kromozomu arasında anlamlı bağlantı olduğu bulunmuştur. (98) AR'ın optimal yönetimi, hasta eğitimi, çevresel kontrol ve alerjiden kaçınma, farmakoterapi ve uygun şekilde seçilmiş hastalarda subkutan immünoterapiyi (SIT) içeren çok yönlü bir yaklaşımı içerir. Bu tedavilerin işe yaramadığı durumlar ya da yan etkileri sebebiyle kullanılamadığı durumlar da oldukça fazladır. Bu yüzden birçok yeni ajan AR ve diğer alerjik hastalıklar için tedavide kullanılmakta veya denenmektedir. Akapunktur, bal, bitkisel terapiler ve probiyotikler gibi alternatif terapilerin faydaları tartışmalı olup ICAR:AR 2018 raporunda çalışmaların yetersizliği nedeniyle AR'de kullanımı ile ilgili öneri bulunmamaktadır. (99)

Zajac ve ark.(100) probiyotiklerin alerjik rinit üzerindeki etkinliğini değerlendiren mevcut randomize çalışmaların sonuçlarını birleştiren sistematik derlemede, 17 çalışmanın plaseboya kıyasla en az 1 sonuç ölçüsünde probiyotik kullanımından önemli bir klinik fayda gösterdiğini, 6 çalışmanın hiçbir fayda göstermediğini tespit etmişler. Probiyotiklerin alerjik rinitli hastalarda semptomların ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesinde faydalı olduğu; bununla birlikte, çalışma heterojenliği ve değişken sonuç ölçütleri nedeniyle mevcut kanıtların sınırlı kaldığı, uygun öneriler oluşturmak için ek yüksek kaliteli çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varmışlardır. Yine Yang ve ark. (101) yaptıkları sistematik derlemede probiyotiklerin, alerjik rinit tedavisinde yararlı bir terapötik ilaç olduğu, ancak altta yatan mekanizmaların daha fazla araştırılması gerektiği sonucuna ulaşmışlardır.

Kim ve ark.(102) probiyotiklerin, alerjik rinit (AR) ve bağırsak mikrobiyota rahatsızlığını hafifletip hafifletmediğini incelemeyi amaçladığı çalışmada *Bifidobacterium longum* IM55 ve *Lactobacillus plantarum* IM76'yı insan fekal mikrobiyotasından izole etmişler ve farelerde ovalbümin (OVA) kaynaklı AR ve bağırsak mikrobiyota bozukluğu üzerindeki etkilerini incelemişler. IM55, IM76 veya bunların probiyotik karışımı ile tedavinin, farelerde OVA'nın neden olduğu alerjik nazal semptomları ve kan immünoglobulin E (IgE) seviyelerini önemli ölçüde azalttığı gözlenmiştir. Bunlar ayrıca nazal dokularda ve bronkoalveolar lavaj sıvısında (BALF) OVA ile indüklenen interlökin IL-4 ve IL-5 seviyelerini azaltmış, ancak OVA baskılı IL-10 seviyelerini artırmış. IM55, IM76 veya bunların karışımı ile tedavi, mast hücreleri, eozinofiller ve Th2 hücrelerinin popülasyonlarında OVA'nın neden olduğu artışı azaltmış ve BALF'de OVA baskılanmış düzenleyici T hücrelerinin popülasyonunu artırmış. IM55, IM76 veya bunların karışımı ile tedavi ayrıca akciğer ve kolon dokularında OVA ile indüklenen IL-5 ekspresyonunu inhibe etmiş. IM55 ve IM67'nin Th2/Treg dengesizliğini ve bağırsak mikrobiyota bozukluğunu azaltarak AR'yi hafifletebileceği sonucuna ulaşılmış.

Ouwahend ve ark. (13) 2009 yılında alerjik rinit tanısı alan 47 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada probiyotiklerin alerjik rinit semptomlarının anlamlı derecede azalttığını saptamışlar. Yine 2014 yılında Perrin ve ark. (14) yaptığı çalışmada probiyotiklerin nazal konjesyona etki etmediği ancak nazal kaşıntı ve nazal sıvı örneğindeki lökositleri anlamlı derecede azalttığı saptamıştır. Probiyotiklerin alerjik rinit semptomları üzerine etkilerini inceleyen tüm bu çalışmaların sonuçları, çalışmamızda elde ettiğimiz verilerin literatür ile benzer olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda gebelikte probiyotik kullanımının yavrularda alerjik rinit üzerine etkisini incelemek için hem probiyotik alan hem de probiyotik almayan ratlardan yavrular elde ettik. Gebelik öncesi ve sırasında probiyotik alan gruptan elde edilen yavrularla probiyotik almayan gruptan elde edilen yavrular arasında alerjik rinit semptomları açısından anlamlı fark yoktu. Vitali ve ark. (15) gebelik sırasında probiyotik alımının vajinal mikrobiota üzerine etkisini incelemek için yaptıkları çalışmada; Bifidobacterium azalması ve Atopobium artışına karşı koymada probiyotik ürünün potansiyel bir rolü olduğunu ortaya koymuşlardır. Yine probiyotik kullanımı vajinal mikrobiyotanın modülasyonu ve bazı vajinal sitokinlerdeki önemli değişikliklerle ilişkilendirilmiş. Özellikle, anti-inflamatuar sitokinler IL-4 ve IL-10'un artması sadece probiyotik alan kadınlarda gözlenmiştir. Ek olarak, probiyotik tüketimi, proinflamatuar kemokin Eotaksin'in azalmasına neden olmuş ve bu da vajinal bağışıklık üzerinde potansiyel bir anti-inflamatuar etki olduğunu düşündürmüştür. Bu durum bebeklerin bağırsak florasını etkileyebilir. Bununla birlikte, hamilelikte probiyotik takviyesinin bebeklerin bağırsak florasının dengesini iyileştirdiğine dair kanıtlar yetersiz kalmıştır.(115-116) Ratlarda, bakteriyel bileşenlerin bağırsaktan meme bezine translokasyonu emzirme sırasında artmıştır. (117) Kuttinen ve ark. (118) probiyotik alımının anne sütü antikoru, TGF- β 2 ve IL-10 üzerindeki etkisini ve çocuklarda alerji gelişimine etkisini değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışmada; araştırma deneklerinin tükettiği Biola sütünde bulunan L

rhamnosus suşu başta olmak üzere gebelikte probiyotik takviyesinin anne sütündeki IL-10 düzeylerini arttırdığı tespit edilmiş. Probiyotik takviyesi, olgun anne sütünde artmış IL-10 ve azalmış kazein IgA antikoru ile de ilişkilendirilmiş. IL-10 anti-inflamatuar etkilere sahiptir ve IgE sentezinin down regülasyon yollarında yer alır.(96) Bakteriyel bileşenlerin veya sitokinlerin anneden bebeğe emzirme yoluyla geçmesi, barsak florasını etkileyerek alerjik hastalıklar üzerindeki etkisini açıklayabilir. Buna karşın Ismail ve ark (116) anneleri doğum öncesi probiyotik alan, alerjik hastalık riski yüksek 98 bebekten 7. gün dışkı örnekleri toplamışlar. Gebeliğin son döneminde annelere probiyotik uygulanması, plaseboya kıyasla 1 haftalık bebeklerden alınan fekal numunelerdeki ortalama bakteri çeşitliliği üzerinde hiçbir etki göstermediği görülmüştür. Ratlarda probiyotik kullanımının vajinal flora ve anne sütü içeriği değişimini inceleyen yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bununla birlikte doğum eylemi insanlarda ratlardan daha uzun sürmektedir ve rat yavruları normal doğum eylemi sırasında vajinal flora ile daha az temas etmektedir. Bu durum ratların barsak florası gelişiminin, maternal vajinal floradan daha az etkilenmesini açıklayabilir. Tüm bu farklı sonuçlar, çalışmamızın ana fikrini oluşturan gebelikte probiyotik kullanımının yavrulardaki alerjik rinit üzerine etkilerinin araştırılması için daha ileri çalışmalar gerektiğini göstermektedir.

Yang ve ark (101) alerjik rinit tedavisinde kullanılan probiyotik türleri, uygulama yaklaşımları, güvenliği, etki mekanizmaları ve tedavi sonuçlarını incelemek için yaptıkları çalışmada probiyotiklerin alerjik rinit tedavisinde olumlu etkisinin olduğunu göstermişlerdir. Literatürlerin gözden geçirilmesi, araştırmacılar tarafından incelenen en popüler probiyotiklerin *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* olduğunu ortaya koymuştur. Ancak *Bacillus clausii* ve *Escherichia coli* Nissle (EcN) kullanılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edildiği görülmüştür. (119-120) Park ve ark. (121) *Bacillus clausii*'nin (BC) anti-alerjik etkileri olup olmadığını araştırmak ve sonuçları *Lactobacillus paracasei* (LP) ile karşılaştırmak amacıyla yaptıkları çalışmada; BC'nin HIF-1 α sinyalini düzenleyerek alerjik astımı hafiflettiğini ve

sonuçların LP ile benzer olduğunu tespit etmişlerdir. Bu amaçla 1*10 CFU *Bacillus clausii* sporu içeren solüsyonu sensitizasyon işleminden 1 hafta önceden ratlara vermeye başlamışlar. Çalışmamızda probiyotik olarak *Bacillus clausii* kullandık. Anne ratlarda, sensitizasyon işleminden 1 hafta önceden ratların içme sularına probiyotik ilave ettik. Yavru ratlara ise annelerinden ayrıldıkları 2. haftadan itibaren probiyotik vermeye başladık. Çalışmamızda probiyotik alan ve almayan anne ratlardaki alerjik rinit semptomları arasında, yavru ratların aksine, anlamlı şekilde fark yoktu. Bu durumun öncelikle yavru rat gruplarının daha fazla hayvandan oluşması sebebiyle olduğunu düşündük. Ancak yavru ratların daha uzun süre probiyotik alması da bu duruma katkı sağlamış olabilir. Probiyotiklerin alerjik hastalıklar üzerine etki mekanizması araştıran çalışmalardaki heterojenite, probiyotiklerin dozu ve kullanım süresi üzerine daha detaylı çalışmalar gerektiğini düşündürmektedir.

Song ve ark. (107) yaptıkları çalışmada *Lactobacillus rhamnosus* tedavisinin alerjik rinit üzerindeki etkilerinin araştırılması için OVA ile indüklenen rat modelini kullanmışlar. Sensitizasyon amacıyla 14 gün boyunca gün aşırı olacak şekilde 25 mikrogram OVA ve 2.5 mg ALOH 0.75cc distile su ile çözüldükten sonra intraperitonel olarak her iki gruba da verilmiş. Sensitizasyon işleminden sonra 50 mikrogram ovalbumin 0.75 cc distile su içinde çözülerek 1 hafta boyunca her gün intranazal yoldan mikropipet yardımıyla 30 µl verilmiş. Sonuçta *Lactobacillus rhamnosus* tedavisinin OVA ile indüklenen AR semptomlarını azaltmak için etkili bir yöntem olduğu sonucuna ulaşılmış. Alerjik rinit tedavisinde birçok yeni ilaç denenmektedir. Bu çalışmalar için hayvanlarda alerjik rinit oluşturulmalıdır. Ovalbümin (OVA) ile indüklenen AR'nin bir rat modelinde incelenmesi en sık kullanılan yöntemlerden biridir. Liu ve ark. (108) *Bifidobacterium infantis* CGMCC313-2'nin oral uygulamasının bir fare modelinde alerjen kaynaklı hava yolu iltihabını ve gıda alerjilerini önleyip önlemediğini belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada 30 mikrogram OVA 3 mg ALOH ile çözülmüş ve 15. günden 21.

güne kadar günde bir kez her bir burun boşluğuna 50 µL OVA solüsyonu ile nazal damlatma yöntemi kullanılmış. Sonuçlar B. infantis CGMCC313-2'nin, alerjen kaynaklı IgE, IL-4 ve IL-13'ün salgılanmasını inhibe ettiğini ve alerjik iltihabı hafiflettiğini göstermiş. Kılıç ve ark.(109) ovalbümin ile indüklenen alerjik rinitli sıçanlarda hesperidin ve timolün etkilerini araştırmışlar. Hesperidin ve timol, antioksidan ve antiinflamatuvar özelliklere sahip biyolojik ajanlardır. Yine alerjik rinit modeli oluşturmak için çalışmamızla benzer yöntemi kullanmışlardır. Çalışmamızda kullandığımız sensitizasyon yöntemi literatür ile paralellik göstermektedir. Çalışmamızda lokal sensitizasyonun 14. gününde hayvanların burun kaşıma hareketi, hapşıрма ve burun akıntısı değerlendirildi. Toplam nazal semptom skorunun tüm hayvanlarda >5 olduğu görüldü, sensitizasyon işlemi başarılı olarak kabul edildi ve tüm hayvanlar çalışmaya dahil edildi. İnsanlarda alerjik rinitin temel semptomları hapşıрма, burun kaşıntısı ve burun akıntısıdır.(110) Bu yüzden anti-alerjik ilaçların etkinliğini değerlendirebilmemiz için benzer alerjik semptomları gösteren hayvan modellerine ihtiyaç duyulmaktadır. OVA ile indüklenen AR'nin bir rat modelinde incelenmesi, AR tedavisinde yeni geliştirilecek ilaçların çalışılması amacıyla uygun bir yöntem olduğu düşünülebilir.

Costa ve ark. (111) probiyotiklerin alerjik rinit üzerine etkinliğini test etmek amacıyla yaptıkları çalışmada, probiyotiklerin alerjik rinit semptomlarını azaltmada ve yaşam kalitesini artırmada desloratadinle birlikte plaseboya göre daha etkili olduğu sonucuna varmışlar. Aynı zamanda *Lactobacillus paracasei* suşlarının, yaşam kalitesini değerlendiren bazı parametrelerde, desloratadinle eşit etkinlikte olduğu görülmüş. Desloratadin gibi antihistaminikler alerjik rinit tedavisinde etkinliği kanıtlanmış ajanlardır. (112) Çalışmamızda etkinliği kanıtlanmış bir ilaç grubu oluşturulamamıştır. Bu kısıtlılığı dikkate alarak bundan sonraki çalışmalarda etkinliği kanıtlanmış bir ilaç grubu oluşturularak, probiyotiklerin etkinliğinin incelenebileceği araştırmalar yürütülebilir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda ratlarda AR modeli oluşturulması öncesinde probiyotik almaya başlayan gruplarda hapşıırma ve burun kaşıma hareketi sayısı ile burun akıntısı miktarının probiyotik almayan gruplara göre anlamlı şekilde daha az olduğu görüldü.

2. Bunun yanında gebelikte probiyotik kullanımının yavru ratlarda alerjik rinit semptomları açısından anlamlı fark tespit edilemedi.

3. Elde ettiğimiz veriler probiyotik kullanımının alerjik rinitin semptomlarını azaltmada etkili olabileceğini göstermektedir.

4. Gebelikte probiyotik kullanımının bir sonraki nesildeki alerji ve semptomlarına etki edip etmeyeceğı konusunda daha çok ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Brożek, Jan L., et al. "Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines—2016 revision." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 140.4 (2017): 950-958.
2. Kaliner MA. Nonallergic rhinopathy (formerly known as vasomotor rhinitis). *Immunol Allergy Clin North Am* 2011;31:441-55.
3. Di Cara, Giuseppe, et al. "Prevalence of allergic rhinitis with lower airways inflammation: A new endotype with high risk of asthma development?." *Journal of Paediatrics and Child Health* (2021).
4. Eifan, Aarif O., and Stephen R. Durham. "Pathogenesis of rhinitis." *Clinical & Experimental Allergy* 46.9 (2016): 1139-1151.
5. Fokkens W, Lund V, Mullol J. EPOS 2007: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 2007;45:97-101.
6. Moscato G, Vandenplas O, Van Wijk RG, et al. EAACI position paper on occupational rhinitis. *Respir Res* 2009;10:16.
7. Ko, Ming-Tse, Shun-Chen Huang, and Hong-Yo Kang. "Establishment and characterization of an experimental mouse model of allergic rhinitis." *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 272.5 (2015): 1149-1155.
8. Singh, Varun Pratap, et al. "Role of probiotics in health and disease: a review." *J Pak Med Assoc* 63.2 (2013): 253-257.

9. Kang, Hye-Ji, and Sin-Hyeog Im. "Probiotics as an immune modulator." *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* 61.Supplement (2015): S103-S105.
10. Shin JH, Kim SW, Park YS. Role of NOD1-mediated signals in a mouse model of allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012 Dec;147(6): 1020-1026 4. Yang C, Rupa P, Kanatani H, Nakamura A, Ibuki M, Mine Y. Therapeutic effects of β 1,
11. . Perez PF, Dore J, Leclerc M, Levenez F, Benyacoub J, Serrant P, et al. Bacterial imprinting of the neonatal immune system: lessons from maternal cells? *Pediatrics* 2007;119:e724-32.
12. Weston, Stephanie, et al. "Effects of probiotics on atopic dermatitis: a randomised controlled trial." *Archives of disease in childhood* 90.9 (2005): 892-897.
13. Ouwehand AC, Nermes M, Collado MC, Rautonen N, Salminen S, Isolauri E. Specific probiotics alleviate allergic rhinitis during the birch pollen season. *World J Gastroenterol.* 2009;15:3261–8.
14. Perrin Y, Nutten S, Audran R, Berger B, Bibiloni R, Wassenberg J, et al. Comparison of two oral probiotic preparations in a randomized crossover trial highlights a potentially beneficial effect of *Lactobacillus paracasei* NCC2461 in patients with allergic rhinitis. *Clin Transl Allergy.* 2014;4:1.
15. Vitali, Beatrice, et al. "Dietary supplementation with probiotics during late pregnancy: outcome on vaginal microbiota and cytokine secretion." *BMC microbiology* 12.1 (2012): 1-14.
16. International Consensus Report on Diagnosis and Management of Rhinitis. International Rhinitis Management Working Group. *Allergy* 1994;49(Suppl 19):S1-S34.
17. Rondon C, Campo P, Zambonino MA, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Melendez L, et al. Follow-up study in local allergic rhinitis shows a consistent entity not evolving to systemic allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(4):1026–31.

- 18.Mandl M, Nolop K, Lutsky BN. Comparison of once daily mometasone furoate (Nasonex) and fluticasone propionate aqueous nasal sprays for the treatment of perennial rhinitis. 194-079 Study Group. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1997;79(4):370–8.
- 19.Min YG. The pathophysiology, diagnosis and treatment of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2010;2(2):65–76.
- 20.Thompson A, Sardana N, Craig TJ. Sleep impairment and daytime sleepiness in patients with allergic rhinitis: the role of congestion and inflammation. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;111(6):446–51.
- 21.Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 1996;9:687-95
- 22.Bellanti JA, Settipane RA. The burden of allergic rhinitis on patients' quality of life. *Allergy Asthma Proc.* 2012;33(Suppl 1):S112.
23. Meltzer EO, Gross GN, Katial R, Storms WW. Allergic rhinitis substantially impacts patient quality of life: findings from the Nasal Allergy Survey Assessing Limitations. *J Fam Pract.* 2012;61(2 Suppl):S5–10.
- 24.Peters-Golden M, Gleason MM, Togias A. Cysteinyl leukotrienes: multi-functional mediators in allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2006;36(6):689–703.
25. Von Mutius E, Weiland SK, Fritzsche C, Duhme H, Keil U. Increasing prevalence of hay fever and atopy among children in Leipzig, East Germany. *Lancet* 1998;351:862-6.
- 26.Teeratakulpisarn J, Wiangnon S, Kosalaraksa P, Heng S. Surveying the prevalence of asthma, allergic rhinitis and eczema in school-children in Khon Kaen, Northeastern Thailand using the ISAAC questionnaire: phase III. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2004;22:175-81.
- 27.Siracusa A, Desrosiers M, Marabini A. Epidemiology of occupational rhinitis: prevalence, aetiology and determinants. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1519-34.

28. Lamb CE, Ratner PH, Johnson CE, Ambegaonkar AJ, Joshi AV, Day D, et al. Economic impact of workplace productivity losses due to allergic rhinitis compared with select medical conditions in the United States from an employer perspective. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(6):1203–10.
29. Platts-Mills TAE. Indoor allergens. In: Adkinson NF Jr, Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, Simons FER (eds). *Middleton's Allergy Principles and Practice*. 7th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2009:539-55.
30. Tischer CG, Hohmann C, Thiering E, et al; ENRIECO consortium. Meta-analysis of mould and dampness exposure on asthma and allergy in eight European birth cohorts: an ENRIECO initiative. *Allergy* 2011;66:1570-9.
31. Keleş N, Ilicali C. The impact of outdoor pollution on upper respiratory diseases. *Rhinology* 1999;36:24-7.
32. Higgins TS, Reh DD. Environmental pollutants and allergic rhinitis. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*. 2012; 20: 209-214
33. Lin SY, Reh DD, Clipp S, Irani L, Navas-Acien A. Allergic rhinitis and secondhand tobacco smoke: a population-based study. *American journal of rhinology & allergy*. 2011; 25: 66-71.
34. Tammemagi CM, Davis RM, Benninger MS, Holm AL, Krajenta R. Secondhand smoke as a potential cause of chronic rhinosinusitis: a case-control study. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*. 2010; 136: 327-34.
35. Hersoug L-G, Husemoen LLN, Thomsen SF, Sigsgaard T, Thuesen BH, Linneberg A. Association of indoor air pollution with rhinitis symptoms, atopy and nitric oxide levels in exhaled air. *International archives of allergy and immunology*. 2010; 153: 403-412.

36. Esch RE, Busch RK. Aerobiology of outdoor allergens. In: Adkinson Jr NF, Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, Simons FER (eds). Middleton's Allergy Principles and Practice. 7th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2009:509-37.
37. Levetin E, Neaville WA, Ausdenmoore R, Bush RK. Aeroallergens and environmental factors. In: Adelman DC, Casale TB, Corren J (eds). Manual of Allergy Immunology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2012:52-66.
38. Platts-Mills TAE. Indoor allergens. In: Adkinson NF Jr, Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, Simons FER (eds). Middleton's Allergy Principles and Practice. 7th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2009:539-55.
39. Chapman MD. Indoor allergens. In: Leung DYM, Sampson HA, Geha R, Szefer SJ (eds). Pediatric Allergy. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2010:266-73.
40. Esch RE, Busch RK. Aerobiology of outdoor allergens. In: Adkinson Jr NF, Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, Simons FER (eds). Middleton's Allergy Principles and Practice. 7th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2009:509-37.
41. Niggemann B. The role of the atopy patch test (APT) in diagnosis of food allergy in infants and children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2001;12(Suppl 14):S37-S40
42. D'amato G. Outdoor air pollution, climate and allergic respiratory diseases: evidence of a link. *Clinical & Experimental Allergy*. 2002; 32: 1391-1393.
43. Varghese M, Glaum M, Lockey R. Drug-induced rhinitis. *Clinical & Experimental Allergy*. 2010; 40: 381-384.
44. Sin B, Togias A. Pathophysiology of allergic and nonallergic rhinitis. *Proc Am Thorac Soc*. 2011;8(1):106–14.
45. Min YG. The pathophysiology, diagnosis and treatment of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2010;2(2):65–76.

46. Plaza MV. GEMA(4.0). Guidelines for asthma management. Arch Bronconeumol. 2015;51(Suppl 1):2–54.
47. Skoner DP. Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2001;108:S2-S8.
48. Leif Bjermer, Marit Westman, Mats Holmström & Magnus C. Wickman Allergy, Asthma & Clinical Immunology The complex pathophysiology of allergic rhinitis: scientific rationale for the development of an alternative treatment option 15, Article number: 24 (2019)
49. Manning SC, Holman M. Further evidence for allergic pathophysiology in allergic fungal sinusitis. Laryngoscope 1998;108:1485-96.
50. Cingi C, Ozdoganoglu T, Songu M. Nasal obstruction as a drug side effect. Ther Adv Respir Dis 2011;5:175- 82.
51. Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. Journal of allergy and clinical immunology. 2008;122:S1-S84.
52. Dykewicz MS, Fineman S, Skoner DP, et al. Diagnosis and management of rhinitis: complete guidelines of the Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma and Immunology. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 1998;81:478-518.
53. Lim M, Leong J. Allergic rhinitis: evidence-based practice. Singapore Med J. 2010;51:542-50.
54. Lund VJ, Aaronson A, Bousquet J, et al. International Consensus Report on the diagnosis and management of rhinitis. Allergy 1994;19:5-34.

55. 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. *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 1995;75:543.

56. Wandalsen GF, Mendes AI, Sole D. Objective improvement in nasal congestion and nasal hyperreactivity with use of nasal steroids in persistent allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2010;24(1):e32–6.

57. Şahiner UM, Civelek E, Yavuz ST, Buyuktiryaki AB, Tuncer A, Şekerel BE. Skin prick testing to aeroallergen extracts: what is the optimal panel in children and adolescents in Turkey? *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;157:391-8.

58. Weder A. Diagnosis and therapy of allergic and extraallergic vasomotor rhinopathy. *Praxis*. 1963 Jan 10;52:40-8. German. PMID: 13999447.

59. Bousquet, J., Heinzerling, L., Bachert, C., Papadopoulos, N. G., Bousquet, P. J., Burney, P. G., and Carlsen, K. C. L. Global Allergy and Asthma European Network; Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy*, 2012;67, 18-24.

60. Dolen W.K, Skin testing techniques. *Immunol, Allergy Clin. North Am*. 2001;21:273–9.

61. Yaşar H Sİ. Alerjik rinitli hastalarda Prick test ile Multi-Test cilt testinin karşılaştırılması. *Türk Otolarengoloji Arşivi*. 2000;38:87-90.

62. Kniker W. Is the choice of allergy skin testing versus in vitro determination of specific IgE no longer a scientific issue? *Annals of allergy*. 1989;62:373-4.

63. Wright LS, Phipatanakul W. Environmental remediation in the treatment of allergy and asthma: latest updates. *Current allergy and asthma reports*. 2014;14:1-10.
64. Yanez A, Rodrigo GJ. Intranasal corticosteroids versus topical H 1 receptor antagonists for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review with metaanalysis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2002;89:479-84
65. Lohia S, Schlosser R, Soler Z. Impact of intranasal corticosteroids on asthma outcomes in allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy*. 2013;68:569-79.
66. Bielory L, Chun Y, Bielory B, Canonica G. Impact of mometasone furoate nasal spray on individual ocular symptoms of allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy*. 2011;66:686-93.
67. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, et al. Clinical Practice Guideline: Allergic Rhinitis. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2015;152(1_suppl):S1-S43.
doi:10.1177/0194599814561600
68. Sarah K.Wise, Sandra Y.Lin, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: allergic rhinitis-executive summary: ICAR:AR Executive Summary
69. Bousquet J, Arnavielhe S, Bedbrook A, et al. MASK 2017: ARIA digitally-enabled, integrated, person-centred care for rhinitis and asthma multimorbidity using real-world-evidence. *Clin Transl Allergy*. 2018;8:45. doi: 10.1186/s13601-018-0227-6.
70. Bousquet J, Schunemann HJ, Togias A, et al. Next-generation ARIA care pathways for rhinitis and asthma: a model for multimorbid chronic diseases. *Clin Transl Allergy*. 2019;9:44. doi: 10.1186/s13601-019-0279-2.
71. Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi. 2016 Güncellemesi. *Turkish Thoracic J*. 2016;17(Suppl):1–74.

72. Yorgancıoğlu A., Gemicioglu B. Cingi C., et al. ARIA 2019, Alerjik Rinite Tedavi Yaklaşımı-Türkiye. *Türk Thorac J.* 2020 Mar; 21(2): 122-133
73. Horak F, Zieglmayer P, Zieglmayer R, et al. A placebo-controlled study of the nasal decongestant effect of phenylephrine and pseudoephedrine in the Vienna Challenge Chamber. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009;102:116–120.)
74. Khattiyawittayakun L, Seresirikachorn K, Chitsuthipakorn W, et al. Effects of decongestant addition to intranasal corticosteroid for chronic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2018 Dec;8(12):1445-1453. doi: 10.1002/alr.22193.
75. Gonzalez-Estrada A, Geraci SA. *Am J Allergy Medications During Pregnancy.* *Med Sci.* 2016 Sep;352(3):326-31. doi: 10.1016/j.amjms.2016.05.030.
76. Johnson DA, Hricik JG. The pharmacology of alpha- adrenergic decongestants. *Pharmacotherapy.* 1993;13:110
77. Lipworth BJ. Leukotriene-receptor antagonists. *Lancet.* 1999 Jan 2;353(9146):57-62. doi: 10.1016/S0140-6736(98)09019-9
78. Tamada T, Ichinose M ; Leukotriene Receptor Antagonists and Antiallergy Drugs. *Handb Exp Pharmacol.* 2017;237:153-169. doi: 10.1007/164_2016_72.
79. Okayama Y, Matsumoto H, Odajima H, et al. Roles of omalizumab in various allergic diseases. *Allergol Int.* 2020 Apr;69(2):167-177. doi: 10.1016/j.alit.2020.01.004.
80. Casale TB, Romero FA, Spierings EL. Intranasal noninhaled carbon dioxide for the symptomatic treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2008 Jan;121(1):105-9. doi: 10.1016/j.jaci.2007.08.056.

81. Ozcan C, Ismi O. Botulinum Toxin for Rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016 Aug;16(8):58. doi: 10.1007/s11882-016-0636-3.
82. Valenta R, Kraft D. From allergen structure to new forms of allergen specific immunotherapy. *Curr Opin Immunol.* 2002;14:718-27.
83. Keles, S. Karakoc-Aydiner, E. Ozen, A. Izgi, A. G. Tevetoglu, A. Akkoc, T. and Barlan, I. A novel approach in allergen-specific immunotherapy: combination of sublingual and subcutaneous routes. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2011;128(4), 808-815.
84. Sahin E, Taş E, Dagtekin Ergur EN, Cuhali BD, Gursel AO. The results of specific immunotherapy for house dust mites in patients with allergic rhinitis. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg.* 2008;18:79-84
85. Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2007;119:780-9.
86. Zuberbier T, Bachert C, Bousquet P, et al. GA2LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *Allergy.* 2010;65:1525-30.
87. International Rhinitis Management Working Group. International Consensus Report on the Diagnosis and Management of Rhinitis. *Allergy* 1994; 49; 1-34
88. Güvenç, I. A., Muluk, N. B et al. Do Probiotics have a role in the Treatment of Allergic Rhinitis? A Comprehensive Systematic Review and Metaanalysis. *American Journal of Rhinology & Allergy*, 30(5), e157–e175. doi:10.2500/ajra.2016.30.4354
89. Arslanoglu S, Moro GE, Schmitt J, Tandoi L, Rizzardi S, Boehm G. (2008) Early dietary intervention with a mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of allergic manifestations and infections during the first two years of life. *J Nutr.* 138(6):1091-1095.

90. Peng, Y., Li, A., Yu, L., & Qin, G. (2015). The Role of Probiotics in Prevention and Treatment for Patients with Allergic Rhinitis: A Systematic Review. *American Journal of Rhinology & Allergy*, 29(4), 292–298. doi:10.2500/ajra.2015.29.4192

91. Tamura M, Shikina T, Morihana T, et al. Effects of probiotics on allergic rhinitis induced by Japanese cedar pollen: randomized doubleblind, placebo-controlled clinical trial. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;143:75- 82

92. Cao X, Zhong P, Li G et al. Application of probiotics in adjuvant treatment of infant allergic rhinitis: A randomized controlled study. *Medicine (Baltimore)*. 2020 May;99(18):e20095. doi: 10.1097/MD.00000000000020095.

93. Nogueira JC, Gonçalves Mda C. Probiotics in allergic rhinitis. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2011 Jan-Feb;77(1):129-34. doi: 10.1590/s1808-86942011000100022.

94. Nagaraju K. Probiotics in allergic rhinitis. *Indian Pediatr*. 2013 Feb;50(2):195-6. doi: 10.1007/s13312-013-0051-y.

95. Plaza-Diaz J, Ruiz-Ojeda FJ, Gil-Campos M et al. Mechanisms of Action of Probiotics. *Adv Nutr*. 2019 Jan 1;10(suppl_1):S49-S66. doi: 10.1093/advances/nmy063.

96. Davila, I., et al. "Genetic aspects of allergic rhinitis." *J Investig Allergol Clin Immunol* 19.Suppl 1 (2009): 25-31

97. Bjermer, Leif, et al. "The complex pathophysiology of allergic rhinitis: scientific rationale for the development of an alternative treatment option." *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 15.1 (2019): 1-15.

98. Scadding, Guy. "Cytokine profiles in allergic rhinitis." *Current allergy and asthma reports* 14.5 (2014): 435.

99. Greiner, A. N., & Meltzer, E. O. (2011). Overview of the treatment of allergic rhinitis and nonallergic rhinopathy. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 8(1), 121-131.
100. Zajac, Alexander E., Austin S. Adams, and Justin H. Turner. "A systematic review and meta-analysis of probiotics for the treatment of allergic rhinitis." *International forum of allergy & rhinology*. Vol. 5. No. 6. 2015
101. Yang, Gui, Zhi-Qiang Liu, and Ping-Chang Yang. "Treatment of allergic rhinitis with probiotics: an alternative approach." *North American journal of medical sciences* 5.8 (2013): 465.
102. Kim, W-G., et al. "Bifidobacterium longum IM55 and Lactobacillus plantarum IM76 alleviate allergic rhinitis in mice by restoring Th2/Treg imbalance and gut microbiota disturbance." *Beneficial microbes* 10.1 (2019): 55-67
103. Broide, David H. "Allergic rhinitis: Pathophysiology." *Allergy & Asthma Proceedings*. Vol. 31. No. 5. 2010.) RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta. Diss. Universitas Gadjah Mada, 2021.) . Quency ve ark. (AW, SHANIA QUENCY. The Association between Family Atopic History and Allergic Comorbidities in Children with Atopic Dermatitis
104. Broide, David H. "Allergic rhinitis: Pathophysiology." *Allergy & Asthma Proceedings*. Vol. 31. No. 5. 2010.) RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta. Diss. Universitas Gadjah Mada, 2021.) . Quency ve ark. (AW, SHANIA QUENCY. The Association between Family Atopic History and Allergic Comorbidities in Children with Atopic Dermatitis
105. Zhang, Luo, et al. "Genetic association study of FOXP3 polymorphisms in allergic rhinitis in a Chinese population." *Human immunology* 70.11 (2009): 930-934.

106. Fodor, Eszter, et al. "The rs3761548 polymorphism of FOXP3 is a protective genetic factor against allergic rhinitis in the Hungarian female population." *Human immunology* 72.10 (2011): 926-929.
107. Song, Jiajia, et al. "Lactobacillus rhamnosus 2016SWU. 05.0601 regulates immune balance in ovalbumin-sensitized mice by modulating expression of the immune-related transcription factors and gut microbiota." *Journal of the Science of Food and Agriculture* 100.13 (2020): 4930-4939.
108. Liu, Meng-Yun, et al. "Protective effect of Bifidobacterium infantis CGMCC313-2 on ovalbumin-induced airway asthma and β -lactoglobulin-induced intestinal food allergy mouse models." *World journal of gastroenterology* 23.12 (2017): 2149.
109. Kilic, Korhan, et al. "The amendatory effect of hesperidin and thymol in allergic rhinitis: An ovalbumin-induced rat model." *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 276.2 (2019): 407-415.
110. Dunstan, Janet A., et al. "Effects of n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in pregnancy on maternal and fetal erythrocyte fatty acid composition." *European Journal of Clinical Nutrition* 58.3 (2004): 429-437.
111. Costa, D. J., et al. "Efficacy and safety of the probiotic Lactobacillus paracasei LP-33 in allergic rhinitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial (GA2LEN Study)." *European journal of clinical nutrition* 68.5 (2014): 602-607.
112. Kakli HA, Riley TD (2016) Allergic rhinitis. *Prim Care* 43:465–475

113. Yuan, Xin, et al. "Effects of desloratadine citrate disodium injection on rat models of ovalbumin-induced allergic rhinitis: involvement of T-cell responses modulation." *International forum of allergy & rhinology*. Vol. 5. No. 12. 2015.
114. Tobita, Keisuke, Hiroyuki Yanaka, and Hajime Otani. "Anti-allergic effects of *Lactobacillus crispatus* KT-11 strain on ovalbumin-sensitized BALB/c mice." *Animal science journal* 81.6 (2010): 699-705.
115. Gueimonde M, Kalliomaki M, Isolauri E, Salminen S. Probiotic intervention in neonates—will permanent colonization ensue? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42: 604-6.
116. Ismail IH, Oppedisano F, Joseph SJ, Boyle RJ, Robins-Browne RM, Tang ML. Prenatal administration of *Lactobacillus rhamnosus* has no effect on the diversity of the early infant gut microbiota. *Pediatr Allergy Immunol* 2012; 23:255-8.
117. Donnet-Hughes A, Perez PF, Dore J, Leclerc M, Levenez F, Benyacoub J, et al. Potential role of the intestinal microbiota of the mother in neonatal immune education. *Proc Nutr Soc* 2010;69:407-15.
118. Kuitunen M, Kukkonen AK, Savilahti E. Impact of maternal allergy and use of probiotics during pregnancy on breast milk cytokines and food antibodies and development of allergy in children until 5 years. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;159: 162-70.
119. Ciprandi G, Vizzaccaro A, Cirillo I, Tosca MA. *Bacillus clausii* effects in children with allergic rhinitis. *Allergy*. 2005;60:702–3.
120. Bickert T, Trujillo-Vargas CM, Duechs M, Wohlleben G, Polte T, Hansen G, et al. Probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 suppresses allergen-induced Th2 responses in the airways. *Int Arch Allergy Immunol*. 2009;149:219–30.

121. Park, Hyelim, et al. "Bacillus clausii, a Foreshore-Derived Probiotic, Attenuates Allergic Airway Inflammation Through Downregulation of Hypoxia Signaling." *Journal of Rhinology* 27.2 (2020): 108-116.



T.C
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Araştırmaları Yerel Etik Kurulu

Sayı : 20
Konu: Kararlar

11.3.2019

BAŞVURU BİLGİLERİ (APPLICATION INFORMATION)	ARAŞTIRMANIN ADI (TITLE OF THE PROJECT)	Probiyotik kullanmanın ovalbüminle oluşturulan alerjik rinit üzerindeki etkilerinin anne ve yavru ratlarda incelenmesi.
	ARAŞTIRMANIN İNGİLİZCE ADI (TITLE OF THE PROJECT)	Investing the effects of probiotics on ovalbumin induced allergic Rhinitis in Mothers and Baby rats.
	SORUMLU ARAŞTIRMACI (PRINCIPAL INVESTIGATER)	Prof. Dr. Serap KÖYBAŞI ŞANAL
	DİĞER ARAŞTIRMACILAR (OTHER INVESTIGATERS)	Dr. Öğr. Üyesi Yusuf Özgür BİÇER, Arş. Gör. Dr. Akif Samet GEÇER
	ARAŞTIRMA MERKEZİ (RESEARCH CENTER)	Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi

KARAR (DECISION)	Karar no (Decision No): 2019/12	Tarih (Date): 05.03.2019
	Prof.Dr.Serap KÖYBAŞI ŞANAL'ın sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma dosyası ve ilgili belgelerin incelenmesi sonucunda araştırmanın 24 adet sıçan ile gerçekleştirilmesinde etik yönden sakınca olmadığına mevcudun oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

Üyeler	Uzmanlık alanı	Kurumu	İmzası
Prof.Dr.Tufan MERT (Başkan)	Biyofizik AD Öğretim Üyesi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Prof. Dr. Hamit COŞKUN (Üye)	Psikoloji Bölümü Öğretim Üyesi	BAİBÜ Fen Edebiyat Fakültesi	
Doç. Dr. Mustafa ŞİT (Üye)	Genel Cerrahi AD Öğretim Üyesi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Yeşim YENER (Üye)	Temel Eğitim Bölümü Öğretim Üyesi	BAİBÜ Eğitim Fakültesi	
Doç.Dr. Uğur ÜYETÜRK (Üye)	Uroloji AD Öğretim Üyesi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç.Dr.Mustafa DİLEK (Üye)	Çocuk Hastalıkları AD Öğretim Üyesi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Dr.Öğr.Üyesi Serdar GÖZÜTOK (Üye)	Yaban Hayatı ve Ekolojisi Bölümü Öğretim Üyesi	BAİBÜ Ziraat ve Doğa Bilimleri Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Hayriye ORALLAR (Üye)	Kanatlı Hayvan Yetiştiriciliği Bölümü	BAİBÜ Ziraat ve Doğa Bilimleri Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Ayhan ÇETİNKAYA (Üye)	Fizyoloji AD Öğretim Üyesi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Dr.Öğr.Üyesi Canan TÜREL (Üye)	Nöroloji AD Öğretim Üyesi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Dr.Öğr.Üyesi ÖZGÜR Mehmet YİS (Üye)	Biyokimya AD Öğretim Üyesi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Dr.Öğr.Üyesi Şevki GÜLER (Üye)	Periodontoloji AD Öğretim Üyesi	BAİBÜ Diş Hekimliği Fakültesi	
Vetr. Hek. Enes EĞİLMEZ (Sorumlu Veteriner Hekim)	Veteriner Hekim	BAİBÜ Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi	
Vet. Hek. Orhan BULUT (TC Üyesi)	Veteriner Hekim	BOLU BEYPİLİÇ AŞ.	
Av.Cihan YAVUZ (TC Üyesi)	Avukat	Aşağı Soku Mah. Şair Şinasi Sok. Ayşe Hanım Apt.24/6 BOLU	



T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Araştırmaları Yerel Etik Kurulu

Sayı : 55
Konu:

15.10.2021

Sayın Prof.Dr.Serap KÖYBAŞI ŞANAL
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi
KBB Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Kurulumuzdan 05.03.2019 tarihinde etik onay alan 2019/12 nolu "Probiyotik Kullanımının Ovalbümünle oluşturulan Alerjik Rinit Üzerindeki Etkilerinin Anne ve Yavru Ratlarda İncelenmesi" Başlıklı tez çalışmasında sorumlu araştırmacı Prof. Dr. Serap KÖYBAŞI ŞANAL'ın kurumdan ayrılması sebebiyle sorumlu araştırmacılığından feragat etmesi ve çalışmaya yardımcı araştırmacı olarak devam etmesi, Prof. Dr. Yusuf Özgür BİÇER 'in Sorumlu Araştırmacı olarak çalışmaya dahil edilmesi, ayrıca Proje tasarım aşamasında 8 adet dişi rattan 16 adet yavru rat elde edileceği öngörülerek 24 adet rat için etik kurul onayı alınmış olup, ancak 8 adet rattan 28 adet yavru rat elde edilmesi nedeniyle grupların 7 şerli hayvandan oluşması istatistiksel olarak daha anlamlı olacağı düşünüldükçe 36 adet sıçan kullanılmasının ve çalışmanın bitiş süresinin 07.12.2021 tarihine kadar uzatılması talebinizin etik olarak uygun olduğuna, mevcudun oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir

Prof. Dr. İdris TÜREL
Hayvan Araştırmaları
Yerel Etik Kurul Başkanı

Üyeler	Uzmanlık Alanı	Kurumu	İmza
Prof.Dr. İdris TÜREL (Başkan)	Farmakoloji AD. Öğretim Üyesi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Prof.Dr. Seyit Ali KAYIŞ (Başkan Yardımcısı)	Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim AD Öğretim Üyesi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Prof. Dr. Hamit COŞKUN (Üye)	Psikoloji Bölümü Öğretim Üyesi	BAİBÜ Fen Edebiyat Fakültesi	
Prof. Dr. Yeşim YENER (Üye)	Temel Eğitim Bölümü Öğretim Üyesi	BAİBÜ Eğitim Fakültesi	
Prof. Dr. Mustafa ŞİT (Üye)	Genel Cerrahi AD. Öğretim Üyesi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Prof. Dr. Uğur ÜYETÜRK (Üye)	Üroloji AD. Öğretim Üyesi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Mustafa DİLEK (Üye)	Çocuk Hastalıkları AD Öğretim Üyesi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Ayhan ÇETİNKAYA (Üye)	Fizyoloji AD. Öğretim Üyesi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. ÖZGÜR Mehmet YİS (Üye)	Biyokimya AD. Öğretim Üyesi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Hayriye SOYTÜRK (Üye)	Kanatlı Hayvan Yetiştiriciliği Bölümü	BAİBÜ Ziraat ve Doğa Bilimleri Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Serdar GÖZÜTOK (Üye)	Yaban Hayatı ve Ekolojisi Bölümü Öğretim Üyesi	BAİBÜ Ziraat ve Doğa Bilimleri Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Canan AKÜNAL TÜREL (Üye)	Nöroloji AD. Öğretim Üyesi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Vetr. Hek. Enes EĞİLMEZ (Sorumlu Veteriner Hekim)	Veteriner Hekim	BAİBÜ Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi	
Vet. Hek. Orhan BULUT (TC Üyesi)	Veteriner Hekim	BOLU BEYPİLİÇ AŞ.	
Av.Cihan YAVUZ (TC Üyesi)	Avukat	Aşağı Soku Mah. Şair Şinasi Sok. Ayşe Hanım Apt. 24/6 BOLU	