



T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

ALERJİK RİNİTLİ HASTALARDA OMALİZUMAB
TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Semra Ağırbaş
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF.DR.A. FARUK KIROĞLU

VAN -2020



T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

ALERJİK RİNİTLİ HASTALARDA OMALİZUMAB
TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Semra Ağırbaş
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF.DR.A. FARUK KIROĞLU

VAN -2020

ÖNSÖZ

Tez konumun seçiminde, değerlendirilmesinde destek ve yardımlarını esirgemeyen ayrıca uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgi ve tecrübesiyle mesleki, akademik tecrübelerini devamlı paylaşan, eğitimimde emeği geçen danışmanım Prof. Dr. A. Faruk Kıroğlu 'na, birlikte çalışmaktan zevk ve onur duyduğum kliniğimizin öğretim üyeleri Doç. Dr. Nazım Bozan' a, Doç. Dr. Mahfuz Turan' a, Dr. Öğr. Üyesi. Ufuk Düzenli' ye, Dr. Öğr. Üyesi. Y. Said Çetin' e teşekkürü borç bilirim.

Asistanlığım boyunca birlikte zevkle çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin değerli hemşire, sekreter, odyometrist ve personellerine; mesai saatlerini paylaştığım ve birlikte çalışmaktan zevk aldığım ameliyathane hemşire ve personellerine müteşekkir olduğumu belirtmek isterim.

Dermatoloji kliniğinde çalışan, tez çalışmam süresince yardımlarını esirgemeyen kıymetli arkadaşlarım Dr. Hülya SAVAŞ' a ve Dr. Rojda Aktar' a teşekkürlerimi sunarım.

Beni her konuda destekleyip, maddi ve manevi her zaman yanımda olan, bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan aileme sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Semra AĞIRBAŞ

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar LİSTESİ	iii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	iv
GRAFİKLER LİSTESİ.....	v
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 BURUN EMBRİYOLOJİSİ.....	3
2.2.BURUN ANATOMİSİ.....	3
2.3.BURUN HİSTOLOJİSİ.....	8
2.4.BURUN FİZYOLOJİSİ.....	8
2.5.RİNİT TANIMLAMASI.....	12
2.6.RİNİT SINIFLANDIRMASI.....	12
2.7.ALERJİK RİNİT FİZYOPATOLOJİSİ.....	15
2.8.ALERJİK RİNİT TANISI.....	24
2.9.ALERJİK RİNİTTE TEDAVİ.....	25
3.MATERYAL VE METOD.....	31
4.BULGULAR.....	34
5.TARTIŞMA.....	40
6.SONUÇ.....	47
7.ÖZET.....	48
8.ABSTRACT.....	49
9.KISALTMALAR.....	50
10.KAYNAKÇA.....	51
11.EKLER.....	56

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Kronik rinitin sınıflandırılması (27)	12
Tablo 2: Alerjik rinit semptomlarının sürekliliği ve şiddetine göre sınıflandırılması (2)	17
Tablo 3: AR' de hikâye ve tanısal testlerin değerlendirilmesi (59)	24
Tablo 4: Demografik veriler	34
Tablo 5: zolair grubunda tedavi öncesi ve sonrası semptom skorlarının istatistiksel analizi	34
Tablo 6: AH+AL grubunda tedavi öncesi ve sonrası semptom skorlarının istatistiksel analizi	35
Tablo 7: zolair ve AH+AL grupları arasında VAS değerleri ve Ig E düzeyleri	36

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Eksternal nazal piramit (13)	4
Şekil 2. Septumun anatomisi	5
Şekil 3. Nazal kavitenin kanlanması	7
Şekil 4. Mast hücrelerinin aktivasyon yolağı (41)	16
Şekil 5. Prick test	21
Şekil 6. Alerjik rinitte tedavi basamakları (64)	26
Şekil 7. INKS kullanım pozisyonları (73)	27
Şekil 8. Vizüel analog skala	32



GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1.Burun tıkanıklığı skorlarının gruplar arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişimi	37
Grafik 2. Burun akıntısı skorlarının gruplar arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişimi	37
Grafik 3. Hapşırma skorlarının gruplar arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişimi	38
Grafik 4. Gözde yaşarma- kaşıntı skorlarının gruplar arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişimi	38
Grafik 5.Hayat kalitesi skorlarının gruplar arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişimi	39
Grafik 6.Total Ig E düzeylerinin gruplar arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası düzeylerindeki değişim	39

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Alerjik rinit (AR); bir ya da daha fazla alerjene maruziyet sonrasında gelişen Ig E aracılı tip 1 hipersensitivite reaksiyonunun neden olduğu nazal mukozanın inflamatuvar hastalığıdır. AR prevalansı coğrafik bölgelere göre değişmekle beraber %9-40 arasındadır [1]. Belli başlı semptomları; burun tıkanıklığı, hapşırma, burunda kaşıntı ve seröz burun akıntısıdır. Bazen göz ve damakta kaşıntı eşlik edebilir. AR, kronik yorgunluk, huzursuzluk, öğrenme güçlüğü, konsantrasyon problemleri ve dikkat eksikliği gibi hayat kalitesini bozan durumlara yol açabilmektedir. AR' i olanlarda sık karşılaşılan diğer majör komorbid hastalıklar; astım, rinosinüzit, nazal polip, efüzyonlu otitis media ve uyku bozukluklarıdır. Atopik hastalarda alerjenle karşılaşınca spesifik Ig E üretimi ile sonuçlanan bir alerjik reaksiyon başlar. Tekrarlayan karşılaşmada alerjen, nazal mukozadaki mast hücrelerinin yüzeyinde yer alan spesifik Ig E' ye bağlanarak mast hücrelerinde degranülasyona neden olur. Böylelikle histamin, lökotrien, sitokin, prostoglandin ve trombosit aktive edici faktör salınımı ile sonuçlanan 10-15 dakika süren erken faz (humoral reaksiyon) gerçekleşir. Üretilen histamine bağlı olarak hapşırma, burun akıntısı, kaşıntı, vasküler permeabilite artışı, salgı bezlerinde hipersekresyon, vazodilatasyon meydana gelir. Salınan sitokin ve lökotrienlerin etkisiyle bölgeye eozinofil göçü olur. Bu aşama geç faz (hücrel reaksiyon) olarak adlandırılır.

Alerjik rinitin güncel medikal tedavisinde oral ve topikal antihistaminikler, oral ve intranazal steroidler, lökotrien antagonistleri, oral ve intranazal dekonjestanlar, mast hücre stabilizatörleri, intranazal antikolinergikler yer alır [2]. Ancak bu tedavilerin sonucunda alerjik rinit tamamen ortadan kalkmayıp, semptomlarda azalma görülmektedir. Bu yüzden alerjik rinitte güncel tedaviye alternatif ve kalıcı çözümler aranmaktadır. Sitokin inhibisyonu, histamin H3 ve H4 reseptör antagonistleri, fosfodiesteraz 4 inhibitörleri, mast hücre aktivite inhibitörleri, omalizumab ve toll like reseptör hedefli tedaviler üzerinde çalışılmaktadır.

Omalizumab, şiddetli alerjik astım, alerjik rinit ve nazal polipozisin eşlik ettiği kronik rinosinüzit gibi hastalıklarda etkili bir adjuvan tedavi olduğu kanıtlanmış insan kaynaklı monoklonal anti-Ig E antikordur [3, 4]. Mast hücresi ve bazofillerin aktivasyonu için gerekli olan serbest Ig E' yi ve bu hücrelerin yüzeyindeki Ig E' ye yüksek afinite gösteren FcεRI reseptör miktarını azaltır [5]. Böylelikle mast hücre degranülasyonu

engellenerek, tip 1 Ig E aracılı alerjik reaksiyona neden olan inflamatuvar mediyatörlerin salınımı, eozinofil düzeyinin azalması sağlanmaktadır [5, 6].

Bu bilgilere dayanarak çalışmamızda kliniğimizde alerjik rinit nedeniyle güncel medikal tedavi başlanan 25 hasta ile dermatoloji kliniğinde kronik ürtiker nedeniyle omalizumab başlanan ve aynı zamanda alerjik riniti olan 25 hastanın tedaviye yanıtını ve total Ig E düzeylerini karşılaştırdık. Omalizumabın alerjik rinitte kullanılabilirliğini, etkinliğini, alerjik rinit tedavisinde alternatif olabilirliğini değerlendirmeyi amaçladık.



2.GENEL BİLGİLER

2.1.BURUN EMBRİYOLOJİSİ

Dört haftalık bir embriyonun yüzünde ektodermden gelişen iki adet lateral nazal çıkıntı ile orta hatta mezodermden gelişen bir adet frontonazal çıkıntı bulunur. Nazal çıkıntılardan nazal kavite ve nazal mukoza oluşurken, frontonazal çıkıntıdan da nazal septum gelişir. Gelişim devam ettikçe nazal çıkıntılardan invajinasyonla nazal girintiler meydana gelir. Bukkonazal membran nazal girintileri oral kavite ve nazofarinksten ayırır. Bukkonazal membranın posteriorundan zamanla koanalar oluşur[7].

Maksiller çıkıntılar, lateral ve medial nazal çıkıntılarla birleşerek nostrilleri meydana getirir. 7. haftadan itibaren maksilloturbinal, etmoturbinaller, nazoturbinalden lateral nazal duvar ve sinüsler oluşur [8].Nazal kısımların kondrifikasyon ve ossifikasyonları ise 9-10.haftadan itibaren başlar[9].

2.2.BURUN ANATOMİSİ

Burun iskeleti genel olarak üç kısımda incelenir; nazal kemiğin oluşturduğu burun üst üçte biri, üst lateral kıkırdaklar (ULC) tarafından tanımlanan orta kısım ve alt lateral kıkırdaklar (LLC) tarafından tanımlanan alt üçte biri içerir (Şek. 1).

Osseöz kısım kraniyal kısımda kalın, dar kaudal kısımda ise ince ve geniş piramidal bir yapı şeklindedir. Nazal kemik superiorda frontal kemiğin nazal kısmı ile lateralde maksillanın frontal çıkıntısı ile birleşir.

Burun iskeletinin üst noktasını nasion, alt noktasını rhinion oluşturur. En üst kısmına da radiks denir[10].

Nazal kemiğin kaudal veya serbest kenarı piriform açıklığın üst kısmını oluşturur. Daha da önemlisi, septum ile eklem yaptığı yer burnun temel destek noktalarından biri olan key stone area yı oluşturur.

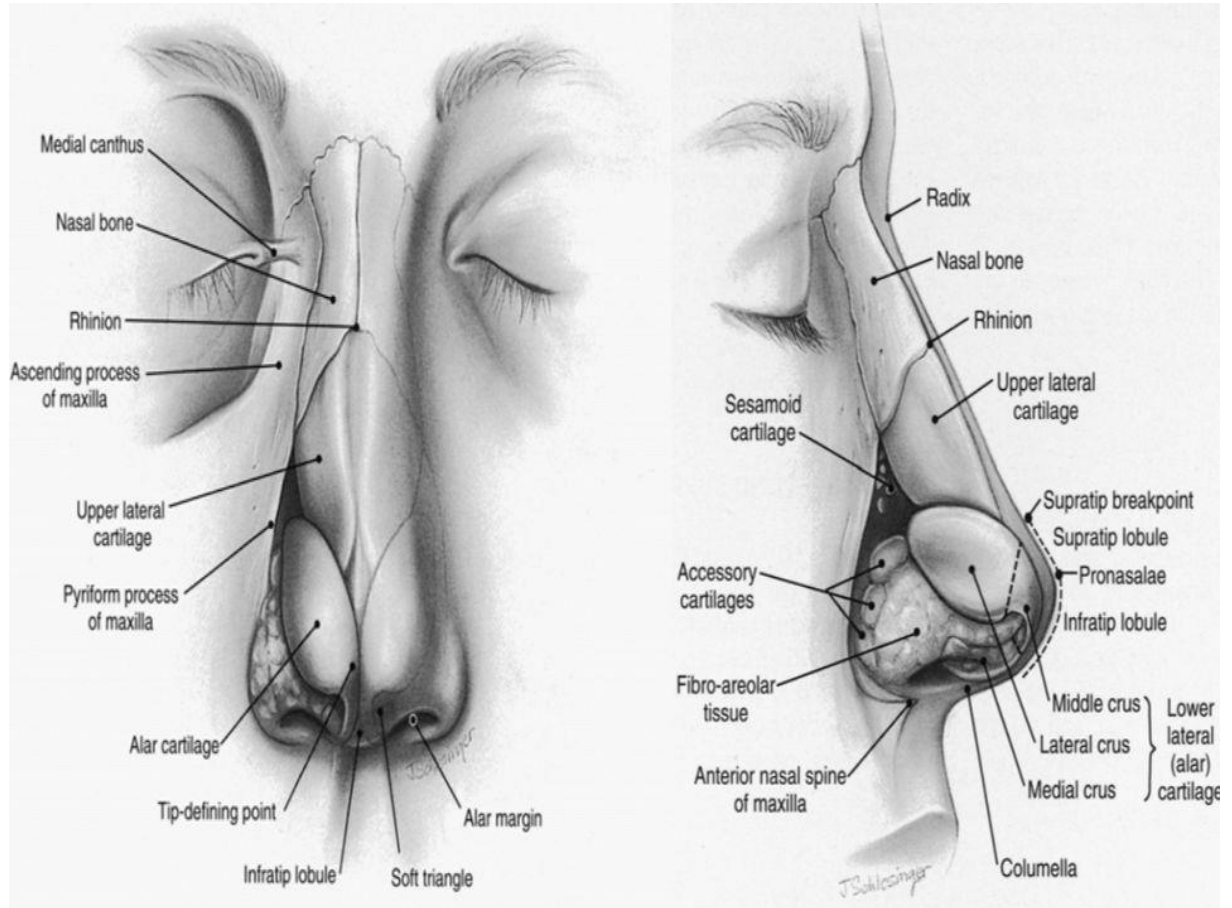
Nazal piramidin kıkırdak kısmını üst lateral kıkırdak, alt lateral kıkırdak ve sesamoid kıkırdaklar oluşturur. Üst lateral kartilajlar trianguler ya da kalkan şeklindedir. Orta hatta kıkırdak septumla birleşir lateralde ise piriform açıklığa yaklaşarak fibröz doku ile birleşir. Kaudal kenarları ise alt lateral kartilaj ile birleşerek 'scroll' olarak adlandırılan bölgeyi oluşturur. Üst lateral kartilajın kaudal kenarı, septum ve alt konka ile birlikte internal nazal

valvi oluşturur[11]. Nazal septum ile üst lateral kartilaj arasındaki açı normalde 10° ile 15° arasındadır[11]. İnternal nazal valv , nareslerden alveollere kadar olan hava yolunun hava akımına karşı toplam direncinin yaklaşık % 50'sini oluşturur[12].

Burunun alt üçte biri veya alt kıkırdak kısmı, alt lateral kartilajlardan oluşur. Bu kıkırdakların şekli ve konfigürasyonu burun ucu ve burun tabanını belirler. Alt lateral kartilajlar medial krus, lateral krus ve dom bölgesinden oluşur[11].

Alt lateral kartilajlar nazal septum ile birlikte nazal tip desteğini sağlarlar. Dom bölgesi medial ve lateral kısımlar arasındadır. İki domu birbirine interdomal ligaman bağlar[10].

Sesamoid kıkırdaklar lateral krus ile üst lateral kartilajlar arasında bulunur.



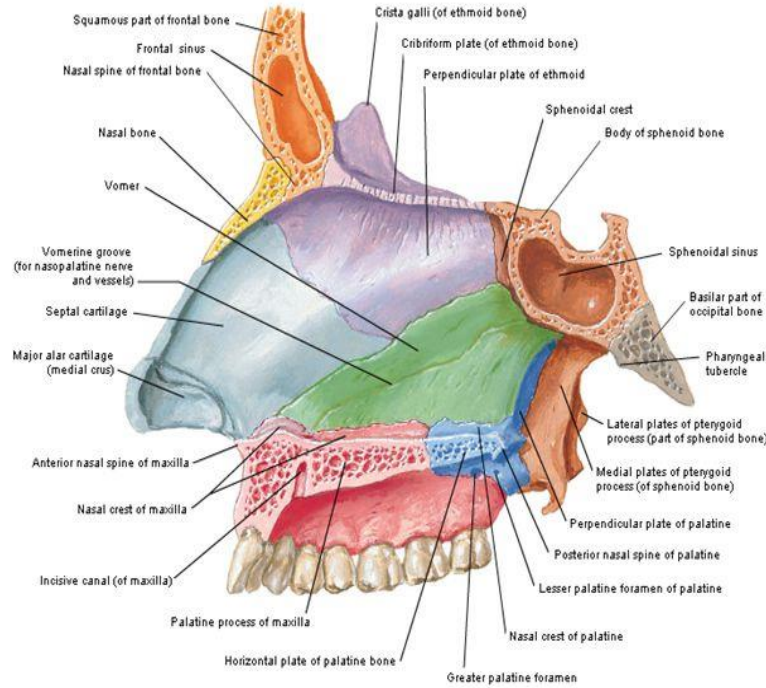
Şekil 1.eksternal nazal piramit [13]

NAZAL SEPTUM

Septum nazal kaviteyi sağ ve sol olmak üzere iki boşluğa ayırır. Nazal septum önden arkaya doğru membranöz, kıkırdak ve kemik kısımdan oluşur. Membranöz komponent fibroz dokudan oluşur. Kolumella ve kuadrangüler kıkırdak arasına yerleşmiştir. Kıkırdak kısmı kuadrangüler kıkırdak tarafından oluşturulur. Kuadrangüler kıkırdak anterior ve santralde ince ,superior ve

inferiorda kalındır[14]. Kuadrangüler kırıkta kaudalde vomerin ön kenarına tutunur. Posterior nazal septum vomer, maksiller kemik ve palatin kemiğin nazal çıkıntısı ve etmoid kemiğin lamina perpendikularisi tarafından oluşturulur[11].

Septal kartilaj



Şekil 2. Septal kartilaj

NAZAL KAVİTE

Nazal kavite anteriorda nostrilden başlayın posteriorda koanaya kadar uzanır. Septumla sağ ve sol olmak üzere iki boşluğa ayrılmıştır.

Nazal vestibül nazal kavitenin anteriorunda yer alan ciltle kaplı kısımdır. Üst lateral kartilajın alt sınırına kadar uzanır.

Burun boşluğu mukozası respiratuar ve olfaktör bölgelerden oluşur. Olfaktör bölge üst konka ve karşısındaki mukozayı respiratuar bölge de geri kalan mukozayı kapsar.

Nazal kavitenin tabanının ön $\frac{3}{4}$ kısmını maksillanın palatin çıkıntısı arka $\frac{1}{4}$ kısmını palatin kemiğin horizontal çıkıntısı yapar. Lateral duvarını ise maksilla, sfenoid kemiğin pterygoid

çıkıntısı, palatin kemiğin perpendikuler laminası, lakrimal kemiğin iç yüzü ve konkalar meydana getirir.

Nazal kavite lateral duvarında yer alan alt, orta ve üst konkalarla meatuslara ayrılmıştır. Konkaların meydana getirdiği yarıklı şeklindeki yapı solunan havanın nemlendirilmesini ve termoregülasyonunu kolaylaştırır[12]. Alt meatus en geniş olanıdır ve buraya nazolakrimal kanal açılır[15]. Paranasal sinüslerin drene olduğu orta meatus, sinüs hastalıklarının patofizyolojisinde önemli bir anatomik alandır [12].

Konkaların kemik yapıları lamellar, spongiotik ya da büllöz olabilir. Alt konkada lamellar tip daha sık görülür. Büllöz tip orta konkada yaklaşık %25 oranında bulunur[16].

BURUN KANLANMASI

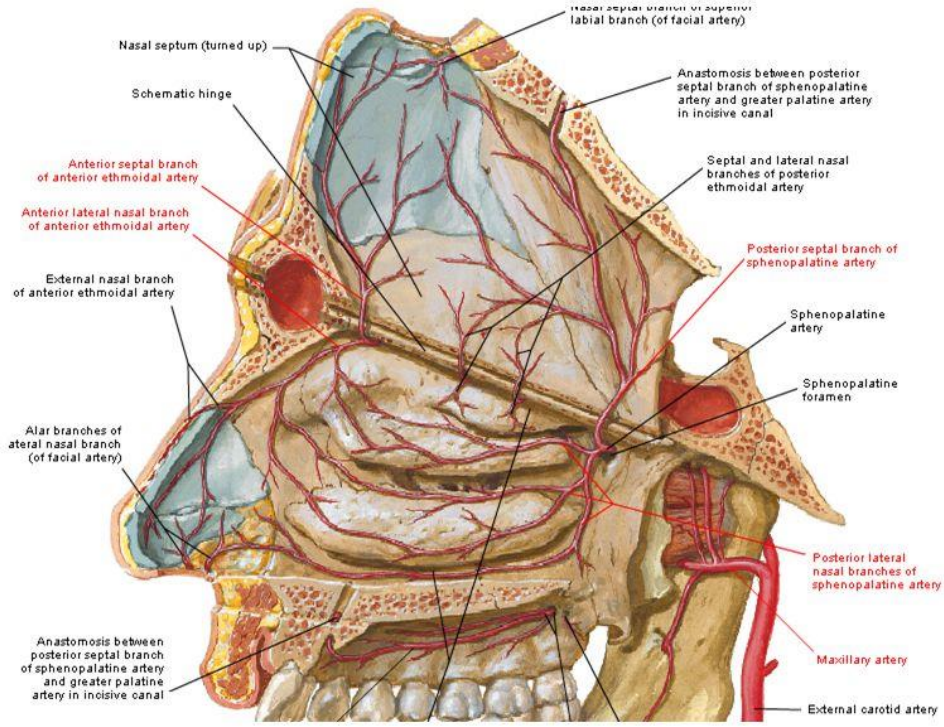
Burun dış kısmı fasiyal arter ve oftalmik arterden beslenir. Fasiyal arter ağız köşesinde süperior labial arter ve anguler arter dallarını verir. Anguler arter özellikle dorsumun kanlanmasını sağlayan çok sayıda dal verir.

Septumun anterosüperioru oftalmik arterin dalı olan anterior etmoidal arter, posterosüperioru oftalmik arterin posterior etmoidal arter dalı, anteroinferior kesimi süperior labial arter, posteroinferioru maksiller arterin dalı olan sfenopalatin arter tarafından beslenir. Burnun lateral duvarının kanlanması yine aynı arterlerce sağlanır.

Septumun ön kısmında epistaksislerin en sık görüldüğü alan olan Kiesselbach pleksusu veya Little bölgesi yer alır[17]. Bu pleksusu a. etmoidalis anterior, a. etmoidalis posterior, a. palatina descendens, a. labialis süperior oluşturmaktadır.

Burunun venöz drenajı fasiyal, oftalmik ve sfenopalatin venlerle sağlanır. Nazal kavitenin anteriorunun lenfatik drenajı submandibuler lenf nodlarına arka kısmı ise retrofarengeal ve derin boyun lenf nodlarına olur.

Nazal kavitenin kanlanması



Şekil 3.nazal kavitenin kanlanması

BURUN İNNERVASYONU

Burun dış kısmının duyuşal innervasyonu trigeminal sinirin oftalmik ve maksiller dalları ile septumun duyuşal innervasyonu maksiller sinir ile sağlanır.

- Supraorbital sinir burun kökünün
- Supratrochlear ve infratrochlear sinir kemik ve kıkırdak dorsumun
- İnfraorbital sinir ise kıkırdak dorsumun lateral kısmına ve lobülün duyuşunu alır.
- Oftalmik sinirden çıkan nazosilier dal septum ve burun dış duvarının anterior kısmının duyuşunu alır.

Burun boşluğunun duyuşal innervasyonunu anterior etmoid sinir, posterior etmoid sinir, anterior alveolar sinir, nazopalatin sinir, greater palatin sinir yapar.

Nazal kavitenin sempatik innervasyonu medulla spinalisin torakal bölgesinden çıkıp üst servikal gangliyonda sinaps yapan liflerle sağlanır. Bu lifler aynı zamanda derin petrozal siniri oluşturur. Derin petrozal sinir greater petrozal sinir ile birleşerek Vidian siniri oluşturur. Sempatik lifler sfenopalatin gangliyonda sinaps yapmadan nazal kaviteye gelirler.

Parasempatik innervasyon ponstaki süperior salivator nükleustan kaynaklanır. N. intermedius ile fasiyal sinire ulaşır. Fasiyal sinirden greater petrozal sinir içerisinde ayrılarak pterygopalatin fossadaki sfenopalatin gangliyonuna gelir. Burada sinaps yapıp duyuşal liflerle beraber nazal mukozaya yayılır.

2.3. BURUN HİSTOLOJİSİ

Vestibül ter bezleri, sebace bezler, kıl köklerini içeren deri ile kaplıdır. Respiratuar mukozayla kaplı nazal kavite yalancı çok katlı silyalı epitelle örtülüdür. Silyalı hücrelerden farklı olarak salgı bezleri ve goblet hücreleri de bulunur. Goblet hücreleri mukusun glikoprotein kısmını mukozal salgı bezleri ise seröz kısmını salgılar. Respiratuar mukoza sırasıyla epitel, lamina propria, submukozal tabaka, periosteal tabakadan oluşur.

Submukoz tabakada mukozaya ait nöral ve vasküler yapılar bulunur. Submukoz tabaka farklı kalınlıktadır. En kalın olduğu yer venöz sinüsoidleri içeren alt konkadır. Nazal kavitenin olfaktör segmenti ise koku duyuşu için özelleşmiş olfaktör epitelle kaplıdır.

2.4. BURUN FİZYOLOJİSİ

Burun fonksiyonları arasında solunum, solunan havanın filtrasyonu, ısıtılması, nemlendirilmesi, koku almak, estetik sayılabilir. Bunların dışında fonasyonda ve immün savunma mekanizmalarında da rol alır.

SOLUNUM

Erişkinlerin dinlenme halinde solunum frekansı dakikada 16 dır. Oksijen ihtiyacının arttığı durumlarda artar uykuda ise azalır. Bir nefeste alınan hava miktarı yaklaşık 500 ml dir. Nazal mukoza solunan havayı ısıtarak nemlendirmektedir. Burun anatomik yapısı sayesinde hava akımının hızını, yönünü, türbülans özelliklerini belirler.

NAZAL DİRENÇ

Solunum sisteminin toplam direncinin %50-60 ' ını burun özellikle valf alanı ve konkalar oluşturur. Bu direnç nazal mukozadaki arterioller ve özellikle alt konkada fazlaca bulunan venöz sinüzoidler (kapasitans damarlar) yardımıyla kontrol edilir. Bu yapılar otonom sinir sistemi tarafından kontrol edilir. Sempatik sinir sistemi nazal dekonjesyona, parasempatik sistemin aktivasyonu ise nazal konjesyona neden olur. Bu iki sistem senkronize çalışarak nazal kan akımını ve direnci kontrol ederler.

Çevresel ve intrinsik faktörler nazal direnci etkiler. Örneğin egzersiz, sempatomimetikler, takipne, atrofik rinit nazal direnci azaltır. Egzersiz sırasında hem sempatik vazokonstruksiyonla hem de nareslerin dilatasyonuna bağlı nazal pasaj kapasitesi artar [18]. Enfeksiyöz rinitler, alerjik rinit, vazomotor rinit, hiperventilasyon, supin postür, alkol , soğuk hava nazal direnci artırır [19].

NAZAL SİKLUS

Nazal rezistans tek taraflı spontan olarak değişiklikler göstermektedir. Bu değişiklikler periyodik ve karşılıklı olduğunda nazal siklusa bahsedilir (Eccles 1997). Nazal siklus, burun mukozasındaki vasküler direncin, özellikle alt konkadakinin 3-5 saatte bir ritmik olarak genişlemesi ve daralmasıyla olur[16]. Sağ taraf konjesyon safhasında iken sol taraf dekonjesyon fazındadır. Bundan dolayı nazal rezistans ve hava akımı değişmeden kalır.

Eccles, nazal siklusun erişkin popülasyonun ancak %20-40'ında oluştuğunu göstermiştir[20]. Nazal siklus başın ve vücudun her pozisyonunda oluşmaktadır. Silier hareket üzerine belirgin etkisi yoktur ancak mukosilier transport etkileyebilir. Nazal siklusun homolateral pulmoner fonksiyon ile ilişkisi her zaman ileri sürülmüş ancak hiç ispatlanamamıştır. Eccles ve ark. nazal siklusun defans fonksiyonunu vurgulamıştır[21]. Konjesyon fazında venöz sinüzoidlerin etrafındaki kasların kasılarak eksüdanın dışarı atıldığını ileri sürmektedirler. Böylelikle burun temizlenir, immunoglobulin ve medyatör salgısı artarak defans sağlanır.

Burun fonksiyonları normal olan insanlar siklusu fark etmezler. Patolojik durumlarda (septal deviasyon, enfeksiyöz rinitler) nazal siklus semptomları şiddetlendirebilir.

NAZAL KAS FONKSİYONLARI

Elektromiyografik çalışmalar inspiyum sırasında tüm nazal kasların aktif olduğunu göstermiştir. Bu kasların kasılması valvüler kollaps riskini engeller. Kas liflerinden bazıları lateral burun duvarındaki kıkırdak yapılarına tutunurken diğerleri cilt altı dokuda biter. Lateral burun duvarında sonlanan kaslar 'açıcı' özelliğindedir.

Nazal cerrahilerde kasları mümkün olduğunca korumak gerekir. Dorsal cilt elevasyonu perikondriyumun ve periosteumun hemen üzerinden yapılmalıdır. Lobül cerrahisinde kıkırdağa bağlanan kas lifleri korunmalıdır [22].

HAVANIN HAZIRLANMASI (KLİMATİZASYON)

Dış ortamın ısısından bağımsız olarak burun solunan havayı 31-37 ° C ye getirebilir. Bu işlem ısının konkalardan solunan havaya iletilmesiyle sağlanır. Nazal konkaların kanlanması arkadan öne doğrudur. Solunan hava ise önden arkaya doğru hareket eder. Kan akımıyla hava akımın ters yönlerdeki bu hareketi ısı transferinin daha etkin yapılabilmesini sağlar. Burun aynı zamanda termoregülatuar sistemin de bir parçasıdır. Vücut sıcaklığı arttığında burundaki hava akımının da artması bu fikri destekler niteliktedir [23].

Solunan hava ısıtılırken aynı zamanda seröz bezlerin ürettiği sekresyon, ekspiryum havasında bulunan su buharı, nazolakrimal kanaldan buruna drene olan sekresyon yardımıyla nemlendirilir. Solunan havadaki nem miktarı nazofarinkste %100' ü bulmaktadır.

HAVANIN SÜZÜLMESİ VE TEMİZLENMESİ

Solunan havanın zararlı partiküllerden arındırılması burunda başlar. Vestibüldeki kıllar büyük boyutlu partiküllerin girişte tutulmasını sağlar. Küçük boyutlu partiküller yer çekimi, solunan havanın türbülansı, nazal kavite içerisindeki çarpma noktaları sayesinde etkili bir şekilde süzülür. Süzülen partiküller mukosilier tansport ile farinkse doğru ilerletilerek solunum sisteminden uzaklaştırılır. Nazal filtrasyon mekanizmaları ile 6 mikrometreden daha büyük çaplı partiküller akciğerlere ulaşamaz.

Nazal mukusu iki ayrı tabaka meydana getirir. Daha visköz ve kalın olan dış tabaka jel tabakası olarak adlandırılır. İnce ve daha seröz yapıda olan alt tabaka ise sol tabakası olarak adlandırılır. Silyalar sol tabakasında yer alır, uçları jel tabaka ile temas eder. Silya hareketleriyle jel tabakada tutulan partiküller nazofarinkse doğru iletilirler. Buna mukosilier klirens denir.

Mukosilier klirens sakkarin testiyle ölçülür. Burun anterior kısmına sakkarin damlatılarak hastanın sakkarin tadını aldığı süre kaydedilir. Normal kişilerde bu süre 11-12 dakika civarındadır [24]. Nazal mukosilier klirens radyoizotop tekniğiyle de ölçülebilir [25].

Alerjik rinit ve rinosinüzit gibi nazal mukozanın etkilendiği hastalıklarda mukosilier klirens süresinin uzadığı bildirilmiştir [25].

SAVUNMA

Burun hava yolunu mekanik, humoral, hücresel savunma mekanizmalarıyla korur.

Mekanik savunma; ilk basamağı nostril ve vestibüldeki kıllarla sağlanır. İkinci basamakta ise küçük partiküllerin yakalanıp silia hareketleri ile nazofarinkse taşınmasını sağlayan mukus tabakası yer alır.

Humoral savunmada ise mukozadan salgılanan immunglobulinler (Ig A ve Ig G) ve çeşitli enzimler yer alır.

Hücresel savunmada antijen sunucu hücreler, B ve T lenfositler yer alır. Bakteri, virüs, mantar ve alerjenlere karşı savunma sağlar.

KOKU ALMA

Koku, birçok amaca hizmet eder. Yiyecek ve içeceklerin yerini ve karşı cinsten olan partnerin bulunmasına yardım eder. Anne-çocuk ilişkisi için önemlidir. Zehirli, bozulmuş gıdalara, yaklaşan tehlikelere, düşmanlara karşı uyarıcıdır.

Koku organı, burun çatısında orta konka seviyesinin üzerinde 2-4 cm² ' lik bir alana yerleşmiştir. Yaklaşık 20 milyon reseptör hücre içerir. Bu hücreler ön kafa kaidesinde yer alan etmoid kemik lamina cribrosasındaki delikler boyunca iletilen myelinsiz liflere bağlanır. Ayrıca, olfaktör alanda tübüler seröz bezler (Bowman bezleri) vardır.

Kokunun algılanabilmesi için yağda veya suda çözünebilmesi gereklidir. İnsan ırkı diğer memelilere göre daha az koku alır. İnsanların ayırt edebildiği değişik kokuların sayısı birkaç milyon kadardır.

İlaç kullanımı, viral enfeksiyonlar, ön kafa tabanı kırıkları gibi bazı nedenlerle olfaktör organ, sinir lifleri hasara uğradığında perseptif anosmi ya da hiposmi gelişir. İlaçlara kemoterapotikler, antineoplastik ajanlar, kokain, formaldehit, tirotirisin, sülfürik asit, nazal topikal kimyasallar örnek verilebilir.

Havanın koku organına ulaşamaması kondüktif anosmi ya da hiposmiye neden olur. Travma, tümörler, nazal polipler, vazomotor rinit, alerjik inflamasyonlar, ileri derecede septal deviasyonlar kondüktif anosmiye neden olabilir.

KONUŞMA VE SES ÜRETİMİ

Velofarengeal yetmezlik hipernazal konuşmaya, nazal obstrüksiyonlar hiponazal konuşmaya neden olur.

2.5.RİNİT TANIMI

Rinit, etiolojisinden bağımsız olarak burun tıkanıklığı, burun akıntısı, hapşırık ve burunda kaşıntı semptomlarının 1 ya da daha fazlasıyla karakterize burun mukozasının inflamasyonu olarak tanımlanır[26]. Uluslararası Rinit Çalışma Grubu, rinitleri şu şekilde sınıflandırmıştır;

Rinit Tipleri	Nedenler
Alerjik rinitler -mevsimsel -perennial	Atopik alerjik reaksiyon /primer olarak polenler Atopik alerjik reaksiyon /akar, hayvan tüyü, hamam böceği, mantarlar
Enfeksiyöz rinitler -Viral -Bakteriyel -Fungal	Çeşitli viral ajanlar En sık patojenler: Streptococcus pnomoni, Haemophilus influenza En sık patojen: Aspergillus
Vazomotor (idiopatik)	Nonspesifik etkenler: soğuk hava, egzersiz, ısı, nem, hava basıncı değişiklikleri, stres, hava kirliliği, iritanlar
NARES	
Nazal polipler	Alerjik rinit, astım, kistik fibrozis, aspirin intoleransı, alerjik vaskülit ve alerjik fungal sinüzitler
Rinitis medikamentoza	Kokain ve topikal nazal steroidlerin uzun süreli kullanımı
Mesleksel	
Hormonal	Gebelik, tedavisiz hipotiroidi
Diğer rinit tipleri -granülamatöz hastalıklar -primer atrofik -gustatuvar -yapısal problemler	Wegener, rinoskleroma, sarkoidoz, tüberküloz Bakteriyel enfeksiyona bağlı Sıcak, acı yiyecekler, alkol Septal deviasyon, tümörler, polipler, adenoid hipertrofi

Tablo 1: Kronik rinit sınıflandırması [27].

Bütün rinit tipleri arasında alerjik rinit en sık görülen ve üzerinde en çok çalışılan rinit formu olsa da rinitli hastaların %20-50 `sinde semptomlar non alerjik rinitler nedeniyle ortaya çıkar. Ayrıca hastaların yaklaşık %34'ünde alerjik ve non alerjik rinit birlikte bulunduğu "mixt rinit" mevcuttur [26].

2.5.1. NONALERJİK RİNİTLER

Nonalerjik rinitlerin etiyolojisi alerjiden bağımsızdır. Bu nedenle tanısı alerjik rinit dışlanarak konur.

2.5.1.1.Enfeksiyöz Rinitler

Akut enfeksiyöz rinitler nonalerjik rinitlerin en yaygın sebebidir. Sigara dumanı, tozlu ortam, kuru hava solunması, kreş, okul benzeri sosyal ortamlar akut rinit oluşumunu kolaylaştırır. En sık etken viral ajanlardır. Viral ajanlardan sıklıkla görülenler rinovirüs, respiratuvar sinsityal virüs, parainfluenza, influenza, enterovirüs ve adenovirüstür[28]. En sık karşılaşılan bakteriyel etkenler ise haemophilus influenza, moraxella catarrhalis, streptococcus pneumonia, staphylococcus aureusdur [28, 29].

2.5.1.2.Mesleksel Rinitler

Rinit semptomlarının çalışılan ortamdaki alerjen ve iritanlara bağlı olarak ortaya çıkmasıdır. Mesleksel rinitin varlığı mesleksel astım için önemli bir belirteç olarak kabul edilmektedir [30]. Sağlık çalışanlarında en sık görülen mesleksel rinit nedeni lateks kullanımıdır [31].

2.5.1.3.İlaçlara Bağlı Rinit

İlaç kullanımıyla birlikte başlayıp ilaç bırakıldığında düzelen rinitlerdir. Antihipertansifler (beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri vb.), non steroid antiinflamatuvar ilaçlar, fosfodiesteraz 5 inhibitörleri (sildenafil, vardenafil vb.), santral etkili parasempatolitikler (klonidin, rezepin, metildopa vb.), psikotrop ilaçlar, nazal dekonjestanlar, oral kontraseptifler, antitiroid ilaçlar rinit yapan ilaçlar arasında sayılabilir [32]. Nazal dekonjestanların uzun süreli kullanımına bağlı ortaya çıkan rinite rinitis medikamentoza denir.

2.5.1.4.Hormonal Rinitler

Menstruasyon, hipotiroidi, akromegali, gebelik, puberte rinit semptomlarına neden olabilir. Hipotiroidiye bağlı rinit nonalerjik rinitlerin %2' sini oluşturur [33].

2.5.1.5.Besinlere Bağlı Rinitler

Yiyeceklerdeki bazı katkı maddeleri, alkol ve kırmızı biber rinit semptomlarına yol açabilir.

2.5.1.6.Eozinofilik Nonalerjik Rinit (NARES)

Rinit semptomlarının varlığında nazal sürüntüde eozinofil hakimiyetiyle beraber deri testleri ve serum Ig E düzeyleri normal olması tanı koydurucudur. Hapşırık, burun akıntısı, burun kaşınması, anosmi ile karakterize bu rinit tipi perennialdir. Anosmi ayırt ediciliği en yüksek olan semptomdur.

2.5.1.7.Vazomotor Rinit

Diğer non alerjik rinit sebeplerinin ekarte edilmesiyle tanı konur. Patofizyolojisinde en çok kabul gören teori; nörojenik mekanizmalardaki dengesizlik sonucunda göreceli olarak parasempatik tonusun artmasıdır. Bu durum nazal konjesyona, goblet hücreleriyle müköz bezleri stimüle ederek seröz burun akıntısına neden olur [34]. Hastalar daha çok burun akıntısı ve burun tıkanıklığından şikayet ederler. Genellikle hapşırma ve burun kaşınması olmaz. Şikâyetler yılın her döneminde herhangi bir tetikleyici faktörle ortaya çıkabilir. Genellikle kısa sürer. Soğuk ve kuru hava, yüksek nem, keskin kokular, sigara dumanı semptomları tetikleyebilir. Tedavisi semptomatiktir. Medikal tedaviden fayda görmeyen hastalarda vidian nörektomi yapılabilir. Vidian nörektomi transantral, transnazal, transpalatal ya da endoskopik yapılabilir [34]. Vidian nörektomi sonrası en sık rastlanan komplikasyon %35 sıklıkla karşılaşılan göz kuruluğudur [34].

2.5.1.8.Atrofik Rinit

Burunda kötü koku, kabuklanma, nazal mukoza ve konkaların atrofisiyle karakterize bir hastalıktır. Primer veya sekonder olabilir. Primer atrofik rinite sıklıkla klebsiella ozenae neden olur [35]. Sekonder atrofik rinit ise konkaların alındığı nazal pasajın aşırı genişlemesiyle sonuçlanan cerrahilerden sonra görülmektedir. Medikal tedavide nazal irrigasyon, tetrasiklinler, florokinolonlar, nemlendirmek için gliserin kullanılabilir. Medikal tedaviye yanıt alınamayan hastalarda nostril cerrahi olarak kapatılabilir (Young operasyonu).

2.6.ALERJİK RİNİT

Tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonu sonucunda ortaya çıkan, sık hapşırma, bol ve sulu burun akıntısı, burun tıkanıklığı, burun, göz ve damakta kaşıntı ile karakterize Ig E aracılı inflamatuvar nazal mukoza hastalığıdır. Alerjik rinit, hayatı tehdit eden bir hastalık olmamasına rağmen, hastaların yaşam kalitesini azaltan, sosyal ve fiziksel fonksiyonları kısıtlayan, astım, sinüzit ve otitis media gelişimine zemin hazırlayan bir hastalıktır.

2.6.1.Alerjik Rinit Epidemiyolojisi

Alerjik rinit tüm dünya nüfusunun %10 ile % 40 ' ını etkilemektedir [36]. Alerjik rinit prevalansı ülkemizde genç erişkinlerde yaklaşık %15 civarındadır ve prospektif çalışmalarda sıklığının giderek arttığı görülmektedir [37]. Prevalansdaki bu artış diğer ülkelerde de gözlenmektedir ve alerjen yükündeki artışa bağlanmaktadır [36]. Kentlerde yaşayanlarda kırsal alanlarda yaşayanlara göre atopi ve alerjik rinit prevalansı daha yüksek bulunmuştur [36]. Alerjik rinit; tanı ve tedavi masrafları, iş gücü kaybı, komorbiditelerine bağlı maliyeti nedeniyle ciddi bir ekonomik yük getirmektedir.

2.6.2.Risk Faktörleri

Ailede atopi ya da alerjik rinit öyküsü ,erken yaşlarda egzema varlığı risk faktörüdür [38]. Genç anne yaşı, düşük doğum ağırlığı, gelişim geriliğinin de alerjik rinit gelişimini tetiklediği ileri sürülmüştür [2]. Yaşamın ilk yıllarında sigaraya maruz kalmak, süt çocukluğu döneminde sıkça parasetamol ve antibiyotik kullanımı, yüksek sosyoekonomik düzey, altı yaşından önce serum Ig E düzeyinin 100 IU/ml den fazla olması, pozitif alerji testi varlığı da risk faktörü olarak gösterilmektedir [39].

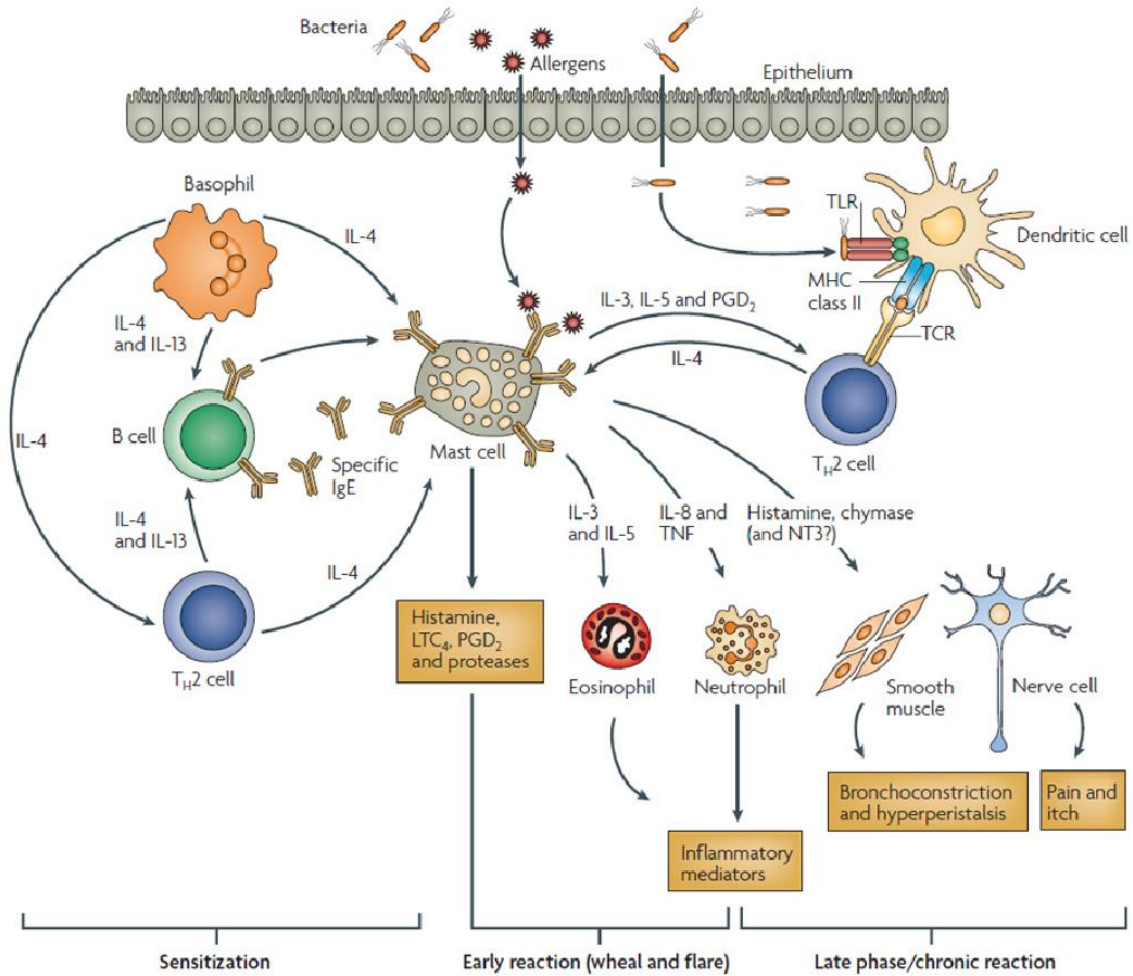
Aşırı hijyenik hayat tarzının alerjik hastalık riskini arttırdığı öne sürülmüştür [39].

2.6.3.Alerjik Rinit Patofizyolojisi

Alerjik rinit semptomları, spesifik bir alerjene karşı oluşan Ig E aracılı immün yanıt tarafından tetiklenen inflamasyonun bir sonucu olarak ortaya çıkar. Alerjik inflamasyonun ilk basamağı alerjene karşı duyarlanmadır. Bu durum alerjenle ilk temasta gerçekleşir. Mukozayla temas eden alerjen mukozada yerleşmiş antijen sunucu hücreler tarafından hücre içine alınır. Parçalanarak MHC Class II molekülleeri ile hücre yüzeyinde eksprese edilir. Ardından naif CD4+(Th 2) hücreye sunulur. Naif Th 2 hücresi hem kendi klonundaki Th 2 hücrelerin bu alerjene spesifik olarak çoğalmasını sağlar hem de IL-4 ve IL-5 sekrete ederek B hücrelerinin plazma hücrelerine dönüşümünü indükler. Plazma hücreleri sensitize oldukları alerjene spesifik Ig E üretirler. Üretilen Ig E'ler kan dolaşımına geçtiğinde dolaşımdaki bazofillerin ve dokulardaki mast hücrelerinin Ig E reseptörlerine bağlanırlar. Böylelikle spesifik alerjene karşı duyarlanma tamamlanır. Duyarlanmış bireyin spesifik alerjene maruziyeti alerjik rinit belirtileri ile sonuçlanır [40]. Bu sürecin ilk basamağı erken alerjik yanıt olarak adlandırılır. Alerjene maruz kalınan ilk birkaç dakikayı kapsar. İkinci basamak ise alerjen maruziyetinden sonraki 4-8 saati içeren geç alerjik yanıt evresidir [40].

Alerjenle sonraki karşılaşmada, alerjen nazal mukozada bulunan mast hücrelerinin üzerindeki Ig E' lere bağlanarak, mast hücrelerinde sentezlenip depolanan mediyatörlerin salınmasına neden olur. Mast hücrelerinden salınan mediyatörlerin en önemlisi histamindir. Histamin dışında TNF, triptaz, kimaz, kininogenaz, heparin salgılanır. Bu mediyatörler vazodilatasyon, müköz bezlerin sekresyonunda artış, duyuşal sinir stimulasyonuna yol açar. Bunların sonucunda erken faz belirtileri olan hapşırık, seröz burun akıntısı, kaşıntı, burun tıkanıklığı ortaya çıkar [40].

Alerjenle karşılaştıktan 2-4 saat sonra "geç alerjik yanıt" oluşur. Mast hücrelerinden salınan prostoglandin D2, lökotrien C4, D4, E4, PAF ve bradikinin, Th2 hücrelerinden salınan IL-4, IL-5, IL-13 gibi kemoatraktanlar nazal mukozanın eozinofil, nötrofil, bazofil, T lenfositler ve makrofajlarla infiltre edilmesine neden olurlar. Geç fazın başlıca semptomu burun tıkanıklığı, esas hücresi de eozinofillerdir [40].



Şekil 4. Mast hücrelerinin aktivasyon yolağı [41].

2.6.4. ALERJENLER

Alerjenler Ig E ' ye bağlanabilen antijenlerdir. Genellikle protein veya proteoglikan yapıdadır. Alerjenler, hava yoluyla alınan alerjenler, oral yoldan alınan alerjenleri ,deriden temas yoluyla alınan alerjenler ve parenteral alınan alerjenler olarak sınıflandırılabilirler [42]. AR genellikle hava yolu ile alınan antijenlerle oluşur [42]. Bu antijenler iç ortam antijenleri ve dış ortam antijenleri olarak ikiye ayrılır. İç ortam alerjenleri akarlar, böceklerin ve evcil hayvanların dışkı, epitel döküntüleri ve salgıları, mantar hifleri gibi alerjenlerdir. Dış ortam alerjenlerine ise polenler ve mantar sporları örnek verilebilir.

2.6.5.SINIFLANDIRMA

Alerjenle karşılaşılın döneme göre alerjik rinit mevsimsel, perennial olarak sınıflandırılabilir. Mevsimsel alerjik rinit yılın belli bir döneminde karşılaşılın sıklıkla dış ortam alerjenlerine bağlı olarak gelişir. Perennial rinit ise iç ortam alerjenlerine maruziyet sonrası ortaya çıkan ve semptomları yıl boyunca devam eden rinit şeklidir. Epizodik alerjik rinit aeroalerjenlere sporadik maruziyet sonrasında alerjik rinit semptomlarının ortaya çıkmasıdır [39]. Epizodik rinite kedi alerjisi olan hastanın kedi bulunan eve ziyarette bulunması örnek verilebilir. Ev tozu akarlarının yaz mevsiminde azalması, tropikal bölgelerdeki bazı polenlerin yıl boyu görülebilmesi gibi nedenler bu sınıflamanın yetersiz kalmasına neden olmuştur. Bununla beraber yıl boyu semptomları olan bir hasta polenle karşılaştığı dönemde semptomları artabilir ya da aynı anda birçok alerjene duyarlı olabilir. Tüm bunları dikkate alarak ARIA grubu (Alergic Rhinitis and its Impact on Asthma) daha kapsamlı bir sınıflandırma önermiştir [2]. Bu sınıflandırmaya göre alerjik rinit önce “aralıklı (intermittan)” ve “sürekli (persistan)” olarak iki gruba ayrılır. Daha sonra bu iki sınıf semptomların şiddeti ve günlük yaşama etkilerine göre “hafif” ve “orta -ağır” olmak üzere alt gruplara ayrılır. Bu sınıflandırmanın yararı hastalığın ve tedavinin standardizasyonunu mümkün kılmasıdır.

Aralıklı (İntermitent) Bulgular	Sürekli (Persistant) Bulgular
<p>Haftada 4 günden az veya 4 haftadan az</p> <p>Hafif Bulgular</p> <p>Normal uyku düzeni Günlük aktiviteler normal seyirde Okul veya iş hayatı uyumlu</p>	<p>Haftada 4 günden fazla veya 4 haftada fazla</p> <p>Orta - Ağır Bulgular</p> <p>Düzensiz uyku Günlük aktivitelerde aksaklık Okul veya işte verimsizlik</p>

Tablo 2.ARIA sınıflaması [2]

2.6.6. HİKAYE

Rinit semptomlarına neden olan çok fazla hastalık olduğundan iyi bir anamnez doğru tanıya yaklaştıracaktır. AR de ön tanı ayrıntılı bir anamnez, muayene ile kesin tanı bunlara in vivo veya in vitro testlerin eklenmesiyle konur.

Semptomlar ve esas semptom: Ardarda hapşırma, seröz burun akıntısı, burun tıkanıklığı, burun, göz ve damakta kaşıntı, postnazal akıntı alerjik rinitin en sık görülen semptomlarıdır. Bu semptomların varlığı ve lateralizasyonu her biri için ayrı ayrı tek tek sorgulanmalıdır. Tek taraflı burun tıkanıklığı, burun akıntısı alerjik rinitten ziyade bos rinoresi ya da tümör varlığını düşündürmelidir. Tedaviyi düzenlerken belirleyici olacağından hastayı en çok rahatsız eden şikâyeti öğrenilmelidir.

Hastanın şikayetlerini tetikleyen olaylar sorgulanmalıdır. Polen alerjisi olan hastalar genellikle bahar aylarında açık havada şikayetlerinin arttığını söylerler. Hayvana bağlı alerjik rinit söz konusuysa semptomlar evcil hayvan edindikten sonra ortaya çıkar. Sıcak veya soğuk ortamlar, keskin kokular, sigara dumanı vazomotor riniti tetikleyebilir.

Semptomların süresi de ayırıcı tanıda önemlidir. Alerjik rinite bağlı semptomlar günlerce sürebilirken, vazomotor rinitte semptomlar 15-20 dakika kadar sürer. Alerjik rinitli hastalarda nazal mukozada hiperreaktivite oluşabilir. Hastalar duyarlı oldukları alerjenler dışında keskin

kokulu parfüm, deterjan, çeşitli kimyasallar, sigara dumanı, hava kirliliği ve soğuk hava gibi uyaranlarla karşılaştığında şikayetleri artabilir [43].

Şikayetlerin başlama yaşı: Alerjik rinit semptomları hastaların %80 ' inde 20 yaşından önce başlar [44]. Semptomlar otuz yaşından sonra başladıysa hasta nonalerjik rinitler açısından değerlendirilmelidir.

Semptomların yılın hangi dönemlerinde başladığı sorgulanmalıdır. İlkbaharda ortaya çıkan semptomlar mevsimsel alerjik riniti düşündürürken, yıl boyu süren, tekrarlayıcı, şiddeti değişken semptomların varlığında perennial alerjik rinit veya non alerjik rinitler düşünülmelidir.

Daha önce doktora başvuru, kullanılan ilaçlar ve cevap: AR' li hastalar sıklıkla daha önce başka merkezlere başvurmuş ve tedavi almışlardır. Kullanılan ilaçlar ve tedaviye cevap muhakkak sorgulanmalıdır. Antihistaminik veya nazal steroid kullandığı dönemde semptomları azalan hastada AR düşünülebilir. Yetersiz veya yanlış kullanım ile tedaviye cevapsızlığı birbirinden ayırt etmek gerekir. Bu nedenle nazal steroid kullanan hastalarda ilacın buruna nasıl sıkıldığı, günde kaç kez ve ne kadar süreyle kullanıldığı öğrenilmelidir.

Daha önce yapılan tanısal testler: Hastaya daha önce yapılan prick test, spesifik Ig E, paranazal sinüs tomografisi gibi tetkiklerin incelenmesi ayırıcı tanıyı kolaylaştırır, gereksiz zaman ve para kaybını önler.

Hastadaki diğer hastalıklar: Hipotiroidi, astım, depresyon, ürtiker, diyabet gibi kronik hastalıkların varlığı sorgulanmalıdır. Hipotiroidi nonalerjik rinit nedenidir. Depresyon tedavisi alan hastalarda prick testi yanlış negatif sonuç verebilir. Ürtiker, astım gibi hastalıkların varlığında tanısal testlerde tercihimiz in vitro testlerden yana olmalıdır.

Sürekli kullanılan ilaçlar: Hastaya sürekli kullandığı bir ilaç olup olmadığı, rinite neden olabilecek antihipertansif, antidepresan, topikal dekonjestan gibi ilaçlar kullanıp kullanmadığı sorulmalıdır. İlaçlara başlama zamanı ile semptomların ortaya çıkışı arasındaki ilişki sorgulanmalıdır.

Geçirilen nazal cerrahiler: Alt konkalara yönelik cerrahi işlemler atrofik rinite yol açabilir. Hasta daha önce septum cerrahisi geçirdiyse septum perforasyonu şikayetlerin artmasına neden olabilir.

Aile hikayesi: Ebeveynlerden birinde alerji varsa çocukta olma olasılığı % 20-30 iken, her ikisinde birden alerji varsa bu ihtimal yaklaşık % 50' dir [45].

2.6.7.MUAYENE

Anterior rinoskopi ile nazal mukozanın rengi (hiperemik, soluk), sekresyon olup olmadığı, varsa niteliği (seröz, pürülan), konkaların durumu (ödemli, hipertrofik, normal) değerlendirilir. Alerjik rinitli hastalarda genellikle hipertrofik, soluk ya da morumtrak konkalar ve konka ile septum arasında seröz mukus britler izlenebilir. Yapılan bir çalışmada, hikaye, prick test ya da in vitro testlerle alerjik rinit tanısı alan hastaların % 68.5' inin normal görünümde olduğu, hastaların % 66.8' inde burunda sekresyon görülmediği saptanmıştır [46]. Alerjik riniti olan hastalarda klasik görünüm olduğu vurgulanan soluk, ödemli mukozanın ise hastaların % 6.4' ünde görüldüğü bildirilmiştir [46].

Anterior rinoskopi ile septum deviasyonu gibi yapısal bozukluklar da saptanabilir. Nazal endoskopi ile orta mea ve nazofarinks değerlendirilebilir. Nazal polip, tümör gibi yer kaplayan lezyonlar dışlanabilir.

Çocuklar burun kaşıntısını azaltmak için ellerinin sırtı ya da avuç içleriyle burunlarının ucunu yukarı yönde hareket ettirirler. Alerjik selam denen bu hareket çocuklarda rastlanan bir alerjik rinit belirtisidir. Nazal tipin yukarı aşağı hareketine bağlı olarak uzun yıllar sonra supratip bölgesinde 'supranasal crease' denen horizontal çizgilenmeler oluşur [47]. Alt göz kapağı cildinin renginin koyulaşmasına alerjik parıltı (alerjik shinner) denir. Kronik venöz staza bağlı olarak hemosiderin pigmentinin kapiller sızıntı sonucunda cilt altına geçmesiyle oluşur. Göz kapağı altında müller kasının spazmına bağlı yarım ay şeklinde çizgilenmeler oluşur. Bu görüntüye Dennie Morgan çizgileri denir.

Orofarinks muayenesinde postnazal akıntı izlenebilir. Postnazal akıntının kronik irritasyonuna bağlı farinks arka duvarındaki lenfoid dokular hipertofiyeye uğrar. Bu durum “kaldırım taşı” görüntüsüne neden olur [48] .

2.6.8.TANISAL TESTLER

Hikâye ve fizik muayene sonrasında alerjik rinit düşünülen hastada tanıyı kesinleştirmek, uygun çevre düzenlemesi yapabilmek, immunoterapi uygulanacaksa uygun alerjeni bulmak için testlerden yararlanılır. Bu testler deri testleri ve in vitro testler olarak 2 gruba ayrılmaktadır [2].

2.6.8.1. İn vivo testler

Hastanın duyarlı olduğu alerjenin buruna ya da deriye verildikten sonra oluşan alerjik cevabın değerlendirildiği testlerdir. Alerjen deriye verilirse deri testi, buruna verilirse provakasyon testi

olarak adlandırılır. Test sırasında ortaya çıkabilecek istenmeyen alerjik reaksiyonların tedavisi için gerekli olan ilaç ve ekipmanlar testin yapıldığı ortamda hazır bulundurulmalıdır [2, 49].

a. DERİ TESTLERİ

Cilt testleri, aeroalerjenlere, gıdalara, böcek zehirlerine ve bazı ilaçlara karşı Ig E aracılı duyarlılığı belirlemek veya dışlamak için, anamnez ve fizik muayeneye ek olarak kullanılır [50]. Deri testi, test edilen alerjene karşı oluşmuş, mast hücrelerine bağlı alerjen spesifik Ig E olması durumunda mast hücre degranülasyonuna neden olmaktadır [51]. Alerjik hastalıkların tanısında kullanılan 3 tane deri testi vardır [49].

i) Strach test; deri üzerine çizik atılarak üzerine alerjen ekstraktı dökülür. Tekrarlanabilme özelliğinin zayıf olması ve muhtemel sistemik reaksiyonlar nedeniyle artık kullanımı önerilmemektedir [2].

ii) Prick test; Ig E aracılı respiratuar alerjilerin tanısında kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Derinin üzerine bir damla alerjen konur ve lanset yardımıyla deri kaldırılır. Derideki mast hücreleri üzerinde bulunan Ig E'nin alerjenle teması sonucunda histamin salınır. Deride oluşan endurasyon ölçülür. Her test panelinde muhakkak bir pozitif bir de negatif kontrol grubu olmalıdır. Pozitif kontrol ile derinin histamine, negatif kontrol ile alerjen ekstraktlarında kullanılan koruyucu maddeye cevabı ölçülür. Negatif kontrol ile oluşan endurasyondan en az 3 mm fazla olan endurasyon pozitif kabul edilir [52]. Pozitif ve negatif kontrol grubu ile kıyaslama her bir alerjen için 20 dakika sonra yapılır [52].

Prick test hızlı, basit, güvenli, nispeten ucuz, öğrenilmesi ve uygulanması kolay olduğundan kullanışlıdır. Spesifitesi ve sensitivitesi diğer cilt testlerine yakın belki de daha iyidir [53].

Prick testinin dezavantajları; tekniğe bağlı sonuç farklılıkları, yanlış negatiflik oranının fazla olması, yorumlanmasında standart olmaması, nadir görülse de anafilaksi riskinin olmasıdır. Antihistaminik ve topikal steroid kullanımı testin güvenilirliğini azaltmaktadır.



Şekil 5. Prick test

iii) İntradermal test; değişik konsantrasyonlarda dilüe edilen antijenin intradermal uygulanmasını içerir. Reaksiyon oluşturabilen en düşük ve immunoterapiye başlanırken verilebilecek en güvenli konsantrasyonu saptamada faydalıdır. 0.01 cc veya 0.02 cc antijen intradermal verilir ve oluşan kabarıklık 10-20 dakika sonra ölçülür [52]. Yedi mm ve üzerindeki kabartı pozitif kabul edilir. Ayrıca 7 mm' lik kabartıyı oluşturan konsantrasyon immunoterapiye başlarken verilebilecek en güvenli konsantrasyondur [49].

İntradermal test prick testinden daha duyarlı ancak yanlış pozitifliği daha fazla olan bir testtir. Antihistaminik, trisiklik antidepresan ve sistemik beta antagonist kullanımı deri cevabını azaltır. Pediatrik ve geriatric popülasyonda cilt yanıtı azalabilir. Dermografizm, egzema ve ürtiker gibi dermatolojik problemler ve beta blokerler deri cevabını artırır. Birbirine 2 cm'den daha yakın konan alerjenlerden birine olan güçlü tepki aksonal refleks aracılığı ile komşu antijende de yalancı reaksiyona neden olabilir. Bu faktörlerin testten önce elimine edilmesi veya elimine edilemiyorsa test sonucunun bu faktörler göz önüne alınarak yorumlanması gerekir [52]. Pozitif veya negatif kontrollerde patolojik durum oluştuysa test ertelenmeli veya dikkatli yorumlanmalıdır. Bu durumlarda in vitro test kullanımı gerekebilir [52].

Deri testinin doğruluğunu etkileyen faktörler [2]:

1. Her zaman standart alerjenler kullanılmalı ve son kullanma tarihi kontrol edilmelidir.
2. Üç yaşından küçük ve 50 yaşından büyük hastalarda deri cevabının azalabileceği unutulmamalıdır.
3. Test sonuçları mevsimsel değişkenlik gösterebilir.
4. Antihistaminiklerin 3-10 gün, imipraminlerin ise 10 gün, uzun etkili antihistaminik olarak bilinen astemizolun 6 hafta öncesinde kesilmesi gerekmektedir. Antilökotrien, kısa süreli kortikosteroid kullanımının test sonucunu etkilemediği kabul edilmektedir.
5. Hastada dermografizm varlığı veya dermatit öyküsü deri testi için engeldir.

b. NAZAL PROVAKASYON TESTLERİ

Buruna alerjen verilerek alerjik semptomların ortaya çıkarılmasını ve böylelikle tanı konulmasını amaçlayan bir testtir. Alerjen sprey formunda veya kâğıt diske emdirilerek uygulanabilir. Sonuçlar semptomlar skorlanarak veya nazal hava yolu direnci ölçülerek

değerlendirilebilir. Nazal hava yolu direncini değerlendirmek için sıklıkla pasif anterior rinomanometri tercih edilmektedir.

Uluslararası Rinoloji Derneği 'nin, nazal provakasyon testi endikasyonları şunlardır [54] :

- 1.Hastanın anamnezi ve alerji testleri arasında uyumsuzluk varsa,
- 2.Mevsimsel alerjik rinit tanısında,
- 3.Perennial alerjik rinit vakalarında immunoterapiye başlanmadan önce tanının doğrulanması için,
- 4.Bilimsel araştırmalar.

Nazal provakasyon testi için kontrendikasyonlar şunlardır [55]:

1. Akut bakteriyel ya da viral rinosinüzit varlığı
2. Alerjinin akut alevlenmeleri
3. Herhangi bir alerjene karşı ortaya çıkan anafilaktik reaksiyon öyküsü
4. Ciddi sistemik hastalık: şiddetli astım, obstrüktif akciğer hastalığı, azalmış akciğer kapasitesi ile birlikte giden kardiyopulmoner hastalıklar
- 5.Gebelik.

2.6.8.2.İN VİTRO TESTLER

Hasta kanından laboratuvar ortamında çalışılır. Vücut dışında yapıldığı için istenmeyen sistemik reaksiyon oluşturmamaları en önemli avantajlarıdır [56]. Spesifik ve nonspesifik testler olarak ikiye ayrılırlar:

a. Spesifik testler

i. Serumda alerjen spesifik Ig E tayini

Serumda bulunan spesifik Ig E' lerin işaretlenmiş anti Ig E ile bağlanması ve ölçülmesi esasına dayanır. Anti-Ig E radyoaktif madde ile işaretlenirse teknik RAST (Radio Allergo Sorbent Test), enzimle işaretlenmişse ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay), floresan madde ile işaretlendiyse kemiluminesans olarak adlandırılır. Dezavantajları; pahalı olması, özel cihaz, ekipman gerektirmesi, hemen sonuç alınamaması, sensitivitesinin deri testlerinden düşük olması ve kullanılan tekniğe göre değişkenlik göstermesidir (% 50-90 olması) [57].

b. Non-spesifik testler:

i. Nazal sitoloji:

Nazal sekresyonlarda eozinofil oranı %20' den fazla ise pozitif kabul edilir. Birçok farklı faktör nazal eozinofili yapabildiğinden, alerjik rinit için spesifik değildir. Pozitif deri testiyle beraber alerjik rinit tanısını kuvvetlendirir ancak negatif olması tanıyı dışlamaz [58]. Alerjik rinit tanısından ziyade nonalerjik rinitin ayırıcı tanısında kullanılmaktadır.

ii. Serum Total Ig E

Alerjik rinit dışındaki alerjik hastalıklarda ve parazitozlarda artar. Non-spesifiktir. Alerjik rinit tanısında kullanılmaz.

iii. kanda eozinofili

Birçok farklı faktöre bağlı olarak artabilir. Alerjik rinit tanısında kullanılmaz.

ALERJİK RİNİTLİ HASTADA TANISAL TEST SEÇİMİ

Kullanılacak teste hastanın hikayesinden yola çıkılarak karar verilir. Daha önceden ciddi alerjik reaksiyon geçirmiş, kronik ürtikeri, astımı olan, antidepresan, kortikosteroid, beta blokör, ACE inhibitörü kullanan hastalarda in vitro testlerin seçilmesi daha uygun olacaktır. Bunların dışında kalan hastalarda prick test tercih edilmelidir.

2.6.9. TANI

Alerjik rinit (AR) tanısı konulurken hikâye esas alınır. Tanısal testlerin sorgulanan semptomları desteklemesi beklenir. Hikâyesi AR düşündüren ancak tanısal testlerin negatif olduğu hastalarda ilaç kullanımı sorgulanmalıdır. İlaç kullanımı yoksa test materyalinin bozulmuş olabileceği, test tekniğinde hata olabileceği düşünülmelidir. Bu durumlarda uygun şartlar sağlandığında test tekrarlanmalıdır. AR tedavisi düzenlenerek fayda gören hastalarda tedaviden tanıya gidilebilir [2, 27, 56].

HİKAYE	PRİCK TEST	SONUÇ
Alerjiyle uyumlu	Pozitif (hikâye ile uyumlu)	Alerjik rinit
Alerjiyle uyumlu	Pozitif (hikâye ile uyumsuz)	Pozitif çıkan alerjene yönelik değil, semptomlara yönelik tedavi
Alerjiyle uyumlu	Negatif	1. Gözden kaçan ilaç kullanımı 2. Yanlış negatif sonuç: Test materyali bozuk, test tekniği yanlış, panelde olmayan bir alerjene duyarlı (testi tekrarla, yine intradermal test ya da provokasyon testi yap veya tedaviden tanıya git)
Alerjiyle uyumlu değil	Pozitif	Takip (hastada alerjik şikayetler ortaya çıkarsa yeniden değerlendir)

Tablo 3. Hikaye ve tanısal testlerin birlikte değerlendirilmesi [59]

2.6.10. ALERJİK RİNİTTE TEDAVİ

Alerjik rinit (AR) tedavisi alerjiden korunma, medikal tedavi, immunoterapi olarak 3 grupta incelenebilir. Tedavinin ilk basamağı olan hastanın bilgilendirilmesi ve alerjiden korunması çoğunlukla tam anlamıyla mümkün olmadığından yeterli bir tedavi sağlayamamaktadır. Bir sonraki aşamada semptomların kontrolüne yönelik tedavi mi ya da hastalığın seyrine etkili tedavi mi seçilmesi gerektiğine karar verilmelidir. Çocuk hastalarda henüz duyarlı olmadığı alerjenlere karşı duyarlılık gelişme ihtimali ve astım gibi diğer alerjik hastalıkların oluşma ihtimaline karşı, semptomlar ilaçlarla kontrol edilemediğinde, yan etkilerinden dolayı ilaçlar kullanılmadığında hastalığın seyrine etkili tedavi seçenekleri düşünülmelidir [60, 61].

a. ALERJENDEN KORUNMA

Hasta bilgilendirildikten sonraki ilk aşama semptomlara neden olan alerjenin tespit edilerek hastanın bu alerjiden korunmasıdır.

Ev tozu akarlarından korunma için evde düzenli temizlik yapılması, yatak ve çarşafın haftada bir yüksek ısı ile yıkanıp, kurutulması, hepa filtre kullanımı, nem oranının %50 'nin altında tutulması, tüylü oyuncakların tercih edilmemesi önerilebilir [62].

Hayvan tüyüne alerjisi olan hastalar için en etkili yöntem hayvanın evden uzaklaştırılmasıdır. Eğer bu yapılamıyorsa hayvanın yatak odasına girmesinin engellenmesi, döşeme ve halıların temizliği, hayvanın haftada iki kez yıkanması, hepa filtre kullanımı önerilebilir [62].

Küf mantarı alerjisi olan hastalara evdeki nem oranının %50 'nin altına düşürülmesi, küflü alanların tadilatı, temizlenmesi önerilebilir [62] .

Polen alerjisi olan hastaların semptomları sıcak, kuru, rüzgârlı havalarda ve gündüz saatlerinde artabilir. Bu nedenle maruziyetin fazla olacağı dönemlerde pencerelerin kapatılması, mümkünse dışarı çıkılmaması veya akşam saatlerinin tercih edilmesi, mümkün değilse maske takılması, daha sonra maruz kalan giysilerin değiştirilmesi, duş alınması önerilebilir [63].

b. MEDİKAL TEDAVİ

Medikal tedavi düzenlenirken öncelikle hastanın yaşam kalitesini en çok etkileyen semptom belirlenmeli, semptomların sadece burunla sınırlı olup olmadığı dikkate alınmalıdır. Tedavide istenilen etkiyi elde etmek ve sürdürmek için kullanılacak ilaç seçenekleri ve kombinasyonları etki güçlerine göre sıralanarak “basamak tedavisi” oluşturulmuştur. Hastanın semptomlarında düzelme elde edilinceye kadar tedavide bir üst basamağa çıkılmakta, istenilen etkinlik elde edildiğinde bir alttaki basamak denenerek semptomları kontrol altında tutabilecek en alt basamakta tedavi sürdürülmektedir [2, 60].

TEDAVİYE BAŞLAMA BASAMAĞI

Tedavinin birinci basamağında intra nazal ya da oral antihistaminikler kullanılmaktadır. İkinci basamakta intranazal antihistaminikler, oral antihistaminikler, intranazal steroidlerden biri bulunmaktadır. Üçüncü basamakta burun içi steroidlerle beraber intra nazal ya da oral antihistaminik başlanması önerilmektedir [2].



Şekil 6. Alerjik rinitte tedavi basamakları [64].

Medikal tedavi düzenlenirken hastanın eşlik eden hastalıkları, sürekli kullandığı diğer ilaçlarla etkileşim, ilaç çakışmalarında alınan toplam doz, ilaç kullanımını kısıtlayan özel durumları (gebelik, hastanın sporcu olması, sedatif etki istenmemesi vb.) göz önüne alınmalıdır. Medikal tedavide kullanılan ilaçlar; oral ve topikal antihistaminikler, oral ve intranazal steroidler, lökotrien antagonistleri, oral ve intranazal dekonjestanlar, kromolinler, intranazal antikolinergiklerdir.

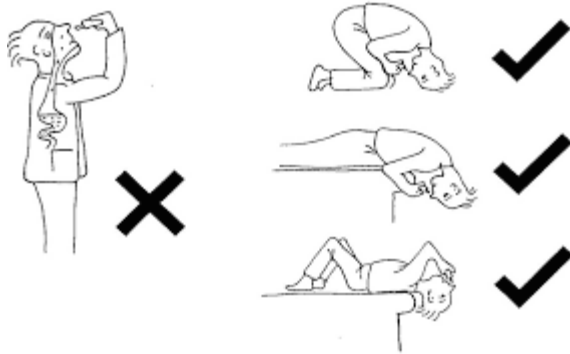
ANTİHİSTAMİNİKLER; histamine bağlı vazodilatasyon ve ödemi nöron, vasküler düz kas, endotel ve mast hücrelerinde bulunan histamin-1 reseptörlerini bloke ederek engellerler. Alerjik rinit tedavisinde ARIA kılavuzu 2. Kuşak antihistaminikleri önermektedir [2]. Etkileri oral alımdan 1-2 saat sonra başlayarak 24 saat boyunca devam eder. Sürekli kullanılmaları durumunda etkinlikleri artar. Alerjik rinitin burunda akıntı, kaşıntı, hapşırma, gözle alakalı semptomları üzerinde etkin bir kontrol sağlarlar. Burun tıkanıklığı üzerine etkileri azdır [65]. Burun tıkanıklığı ön planda olan hastalarda tek başına kullanılmaları önerilmez. Topikal nazal antihistaminiklerin göz semptomları üzerinde etkileri yoktur [66].

İkinci kuşak antihistaminiklerin antikolinergik yan etkileri bulunmamaktadır. Kardiyak etkileri minimaldir. Sedasyon etkileri %1' den daha azdır [67]. Antifungaller ve makrolid grubu antibiyotiklerle birlikte alınmaları karaciğerde metabolizmalarını azaltabilmektedir. Alkol ve diğer sedatif ilaçlarla etkileşimleri çok azdır. Prick testi planlanıyorsa 10 gün öncesinden ilaç kesilmelidir. Ebastin, astemizol, rupatadine, levosetrazine, desloratadine, feksofenadine ve azelastinin gebelik kategorisi B dir.

Lökotrien reseptör antagonistleri ile beraber kullanıldıklarında etkinlik topikal steroidlere yaklaşımaktadır [68].

KORTİKOSTEROİDLER; İntranasal kortikosteroidler (INKS) alerjik ve nonalerjik rinitin tedavisinde en etkin ilaçlardır [66]. İntranasal kullanımı hedef organda yüksek konsantrasyon sağlarken, sistemik yan etki riskini de en aza indirir. Etkisi 2-8 saat sonra başlar ancak maksimum klinik etkiye ulaşılması 2 haftayı bulmaktadır.

İntranasal kortikosteroidler mukozada atrofiye neden olmazlar, astım semptomlarına da etkilidirler [69]. Topikal kullanımı sırasında prick testi yapılabilir. Uygulanan ilacın çok az bir kısmı orta meaya ulaşabilir, çoğunluğu septum ve alt konkanın ön tarafında kalmaktadır [70]. İlacın özel pozisyonlarda uygulanması etkinliği artıracaktır [71]. INKS ve diğer ilaç kombinasyonlarına cevap alınamayan orta- şiddetli persistan alerjik rinitte kısa dönemli oral prednisolone (20-40 mg/gün) tercih edilebilir. İntramusküler depo formların kullanımı tavsiye edilmez [1, 72].



Şekil 7. INKS kullanım pozisyonları [73].

Nazal steroidler genellikle spreyn yanlış kullanımına bağlı lokal yan etkilere neden olurlar. En sık görülen lokal yan etkiler ise burunda kuruluk, yanma, kanlı burun akıntısı, burun kanaması ve kabuklanmadır.

ANTİLÖKOTRIENLER; lökotrienler alerjik yanıtın geç fazında eozinofil ve mast hücrelerinden salınarak dokuda ve dolaşımda düzeyleri artan mediyatörlerdir. Mukozada konjesyonun artmasına neden olurlar. Burun akıntısı, hapşırma ve kaşıntı üzerine etkilidirler.

Alerjik rinitte üzerinde en çok çalışılan lökotrien reseptör antagonisti montelukasttır. Yapılan bir çalışmada montelukast ve loratadin kombinasyonu, her bir ajanın ayrı ayrı kullanımından daha etkili bulunmuştur [74]. Başka bir çalışmada intranasal flutikazon

propionat nazal sprey kullanan grupta semptom skorları ve nazal konjesyon skorlarının, setirizinle beraber montelukast kullanan gruptan belirgin derecede düşük bulunmuştur [75].

KROMONLAR; etkinlikleri zayıftır ancak gebe ve çocuklarda kullanımları güvenlidir. DEKONJESTANLAR; semptomimetikler etkinlik göstererek nazal vazokonstriksiyona yol açarlar. Bu sayede burun tıkanıklığını giderirler. Oral dekonjestanların tedavi edici etkileri az, sistemik yan etkileri daha fazladır. Yan etkileri arasında hipertansiyon, aritmi, ajitasyon, uykusuzluk, idrar retansiyonu, tirotoksikoz yer almaktadır. Topikal dekonjestanların etkinliği oral formlara göre daha fazladır ancak taşiflaksi, rinitis medikamentozaya neden olabilecekleri için kısa süreli kullanılmaları önerilmektedir [76] .

ANTİKOLİNERJİK İLAÇLAR; ipratropium bromide sulu burun akıntısına etkilidir ancak ülkemizde preparatı bulunmamaktadır. Yüksek dozlarda kullanıldığında sistemik antikolinergik yan etkilere neden olmaktadır.

NAZAL İRRİGASYON; izotonik sıvıların alerjik riniti olan hastalarda kullanılan ilaçlarda azalma, mukosilyer temizlemede ve yaşam kalitesinde düzelme sağladığı saptanmıştır.

İMMUNOTERAPİ

Alerjik hastalıkların seyrini etkileyebilen tek yöntemdir [77]. Hastada semptom oluşturan alerjenin giderek artan dozlarda verilerek hastanın duyarsızlaştırılmasıdır. İmmunoterapi antiinflamatuvar etkilidir [78]. İmmunoterapi Ig G 4 düzeyini artırır. Artan Ig G 4, komplemanı aktive etmez, inflamatuvar etkisi yoktur, Ig E ile alerjen için yarışır, bazofillerden histamin salınımını bloke eder. Eozinofillerin nazal mukozada birikimini azaltır [79]. Alerjik immün yanıtta Th 2 hücreler sorumludur. Antijen sunan hücrelerin uyardığı T hücreler Th2 lenfositlere dönüşerek IL 4, IL 5, IL 13 üretirler. Bu sitokinler eozinofil oluşumunu ve B lenfositlerden Ig E sentezlenmesini sağlar. İmmunoterapi IL -10 düzeylerini artırır [80]. IL-10 Th 1 ve Th 2 hücre proliferasyonunu, total ve alerjen spesifik Ig E düzeylerini baskılar, Ig G 4 sekresyonunu artırır [81].

İMMUNOTERAPİ ENDİKASYONLARI

1. Hastanın alerji ile uyumlu anamnezi olması ve mutlaka alerjen duyarlılığının deri testleri ve/veya serum spesifik Ig E pozitifliğinin gösteren test ile ortaya konmalıdır.
2. İlaç tedavisi ve koruyucu önlemlerle semptomların kontrol edilememesi,
3. Semptomların şiddetinin hastanın hayat kalitesini etkilemesi,

4. Hafif ve orta derecede astım ya da astımın eşlik ettiği alerjik rinitte,
5. Bir ya da iki alerjen duyarlılığı olan hastalarda,
6. Hasta daha fazla ilaç tedavisine devam etmek istemiyorsa,
7. İlaç kullanımına bağlı hastada yan etkiler geliyorsa immunoterapi yapılabilir.

İMMUNOTERAPİ KONTRENDİKASYONLARI

1. İmmün yetmezlik ve ciddi immünopatolojik durumlar,
2. Otoimmün hastalık varlığı,
3. Şiddetli, kontrol edilmeyen astım,
4. Hasta 5 yaşından küçük, 60 yaşından büyükse,
5. Hastanın malign hastalığı varsa,
6. Ciddi psikolojik rahatsızlığı varsa,
7. Hasta beta bloker kullanıyorsa,
8. Adrenalin kullanımının kontrendike olduğu durumlarda (kardiyovasküler hastalık),
9. İki yıl geçmesine karşın bir faydası olmuyorsa,
10. Hamile bir hastaya immünoterapi başlanmamalıdır.

İmmünoterapinin başlangıç fazı, giderek artan dozlarla alerjen enjeksiyonlarını içerir. Bu fazda hasta haftada bir çağrılarak enjeksiyon yapılır. Bu faz klasik subkütan immunoterapide yaklaşık 3 ay sürer. Klasik olanın dışında hızlı immünize olması gereken hastalar ve uzaktan gelen hastalar için ve arı için yapılan bazı aşılmalarda hızlı protokoller uygulanabilir. Ancak hızlandırılmış protokollerde yan etki görülme riski daha da artar. İdame fazı ise etkin tedavi dozuna ulaşıldığında hasta ayda bir çağrılarak yapılır.

İmmünoterapinin komplikasyonları lokal ve sistemik olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Enjeksiyondan sonra lokal irritasyon, enjeksiyon yerinde eritem, kaşıntı ve şişlik görülebilir. Şişliğin çapı başlangıçta 5 cm, idamede ise 8 cm ve üzeri ise dozda geriye gitme yapılabilir. Alüminyumlu depo ekstreler kullanıldığında enjeksiyon yerinde subkütan nodüller gelişebilir.

Sistemik reaksiyonların %90'ı ilk yarım saat içinde görülmektedir. Enjeksiyonu takiben 30 dakika içinde görülen reaksiyonlara erken, daha sonra çıkan reaksiyonlara geç reaksiyonlar denilmektedir. Sistemik yan etkiler hafif, orta, ağır, anafilaktik şok olarak ayrılmaktadır. Sistemik reaksiyon gelişme riski her enjeksiyon için %0,05-3,2 oranındadır [82]. Ciddi reaksiyon riski klasik immunoterapide %1 iken hızlandırılmış protokollerde bu oran %36'ya çıkmaktadır [83]. Sistemik anafilaktik reaksiyon riski

alternatif uygulama yolları arayışını doğurmuştur. Bu nedenle sublingual ve oral yol gibi immünoterapinin mukozal yollardan uygulanması düşünülmüştür. Polen ve ev tozu akarına duyarlı alerjik rinit ve astım hastalarında yapılan çalışmalarda sublingual immünoterapinin etkin ve emniyetli olduğu gösterilmiştir [84].

OMALİZUMAB

Omalizumab, şiddetli atopik astım, alerjik rinit, nazal polipozisli kronik rinosinüzit, alerjik bronkopulmoner aspergilloz, anafilaksi, keratokonjonktivit, gıda alerjisi, ilaç alerjisi, ürtiker, anjiyoödem, non-atopik astım, atopik dermatit, Churg-Strauss sendromu, eozinofilik otitis media, büllöz pemfigoid, kontakt dermatit gibi durumlarda etkili bir adjuvan tedavi olduğu gösterilen insan kaynaklı bir monoklonal anti-Ig E antikordur [4]. Fab kısmı, Ig E'nin Fc fragmanının 3. parçasına etki ederek, sadece serbest Ig E'ye bağlanan yarışmalı inhibitör görevi görür. Ig E'ye bağlandıktan sonra, biyolojik olarak etkisiz bir molekül oluşturur [85]. Omalizumabın serbest Ig E seviyelerini hızla sıfıra yakın değerlere kadar düşürdüğü ve bu supresyonun en az 4 ay sürdürüldüğü gösterilmiştir [86]. Omalizumabın, serbest Ig E'deki azalmaya ek olarak, efektör hücreler üzerinde FcεRI 'nin down regülasyonuna yol açtığı, böylece Ig E üzerindeki nötrleştirici etkisinin arttığı gösterilmiştir [87]. Rutin tedavilerle semptomları kontrol altına alınamayan AR' de, omalizumab, semptomları iyileştirebilen, kurtarma ilaçlarının kullanımını azaltabilen ve yaşam kalitesini artırabilen bir tedavi seçeneğidir [88]. Ayrıca, mevsimsel alerjik rinitte immünoterapi ile birlikte kullanımında omalizumab, immünoterapi etkinliğini arttırmakta ve görülebilen yan etkileri azaltmaktadır [89].

Omalizumab total Ig E düzeylerini arttırırken, serbest Ig E düzeylerini %95'ten fazla azaltır [90]. Total Ig E seviyelerindeki artış, 2-3 günlük yarılanma ömrü olan Ig E'nin Ig G 1 yapısındaki omalizumaba bağlanmasıyla yarı ömrünün 26 güne kadar uzamasıyla açıklanabilir [91, 92]. Toplam Ig E düzeylerindeki artışın, tedavi sonlandırılmasına rağmen bir yıldan fazla sürdüğü bilinmektedir.

3.MATERYAL VE METOD

3.1.ÇALIŞMA GRUPLARI:

Bu çalışmaya Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı polikliniğinde Şubat 2019- Kasım 2019 tarihleri arasında alerjik rinit tanısı konulan 25 hasta ile Dermatoloji Anabilim Dalı polikliniğinde aynı tarihlerde kronik ürtiker nedeniyle omalizumab tedavisi başlanan aynı zamanda alerjik riniti de olan 25 hasta dahil edilmiştir.

3.1.1.Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

KBB polikliniğinde muayene edilerek orta-ağır alerjik rinit tanısı konan 18 yaş ve üzeri sistemik hastalığı ve bundan dolayı ilaç kullanım öyküsü olmayan, gönüllü hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

3.1.2.Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:

1. 18-65 yaş aralığının dışında olma
2. Komorbid ek hastalığın bulunması (DM, HT, KBY, vb.)
3. KBB muayenesi ve endoskopik nazal muayenede ek patoloji (rinosinüzit, nazal polip, nazal septal deviasyon, tümör) bulunması
4. Sigara kullanım öyküsünün olması
5. Daha önce geçirilmiş nazal cerrahi öyküsü olması
6. Ek ilaçlar kullanması

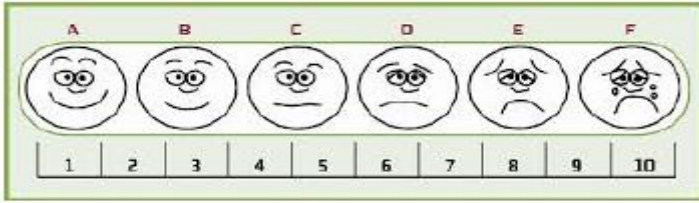
3.2.VERİLERİN TOPLANMASI:

Aydınlatılmış hasta onam formunu onaylayarak araştırmaya dahil olan hastaların öncelikli olarak hasta kayıt sisteminden yaş, cinsiyet gibi demografik verileri kaydedildi. Ardından hastalara poliklinikte tedaviye başlanmadan önce ve tedavi sonrasında Vizüel Analog Skala

(VAS) uygulandı. Eş zamanlı olarak tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında serum total Ig E sonuçlarına bakılarak hasta bilgi formuna kaydedildi.

Vizüel Analog Skala:

Öznel rahatsızlıkları veya semptomları derecelendirmek için kullanılan psikometrik bir skaladır. Literatürde alerjik rinitin burun tıkanıklığı, hapşırma, kaşıntı, burun akıntısı semptomları için vizüel analog skala önerilmiştir [93-95]. Hastalardan burun tıkanıklığı, hayat kalitesi, burun kaşıntısı, hapşırma, göz kaşıntısı-yaşarması şikayetlerini aşağıdaki skala üzerinde 0-hiç olmaması ile 10-en dayanılmaz arasında puanlaması istendi.



Şekil 8.Vizüel Analog Skala

3.3.TEDAVİ PROTOKOLÜ:

Çalışma grubundaki hastalara omalizumab (XOLAİR®, Novartis, Basel, İsviçre) ve intranazal flutikazon propionat (DALMAN AQ, Drogan, Ankara, Türkiye) başlandı. Bu hastalara omalizumab ayda bir 300 mg olacak şekilde subkütan olarak uygulandı. Elli mikrogram flutikazon propionata eşdeğer 100 mg süspansiyonun günde bir defa her iki burun deliğine ikişer püskürtme olarak kullanılması istendi. Kontrol grubundaki 25 hastaya çalışma grubundaki hastalarla aynı dozda ve şekilde intranazal flutikazon propionat sprey ve 5 mg desloratadin+10 mg montelukast sodyum içeren tablet (DESMONT, Vitalis, Ankara, Türkiye) başlandı. Hastalardan 50 mikrogram flutikazon propionata eşdeğer 100 mg süspansiyonun günde bir defa her iki burun deliğine ikişer püskürtme, tabletin ise günde 1 kere kullanılması istendi. Her iki gruptaki hastaların vizüel analog skala doldurması istendi ve total Ig E düzeylerine bakıldı. Sekiz ile on hafta sonra kontrole çağırılan hastalar yeniden vizüel analog skalayla değerlendirildi. Hastaların total Ig E düzeylerine kontrolde de bakıldı. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası VAS ve total Ig E değerleri karşılaştırıldı. Tedavi süresinde ve tedavi sonrası kontrol muayenelerinde hastalarda herhangi bir yan etki gözlemlenmedi.

3.4. VERİLERİN ANALİZİ:

Olguların tedavi öncesi ve tedavi sonrası skorları SPSS versiyon 20.00 istatistik paket program ile analiz edildi. Araştırma verilerinin normal dağılımı göz önünde bulundurularak parametrik testler ile işlem sağlandı. Bu kapsamda yaş ve cinsiyete ilişkin tanımlayıcı istatistikler (sayı, yüzde dağılımı, ortalama, standart sapma) sunulurken, kontrol ve çalışma grupları arasında cinsiyetler açısından farklılığı ortaya koyabilmek için ki-kare testi kullanıldı. Yaş, VAS ve total Ig E açısından gruplar arasındaki farklılığı belirleyebilmek için Mann Whitney U testi kullanılırken gruplar içerisinde VAS ve total Ig E' ye ilişkin tedavi öncesi/tedavi sonrası değerlerinin karşılaştırılmasında Wilcoxon testi yapıldı. Bulgular %95 güven aralığında ve %5 anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.



4.BULGULAR

Tablo 4: Demografik veriler

	Omalizumab +INKS	AH+AL+INKS	P
Yaş (yıl)	34.71±9.83	30.56±9.31	0.136
Cinsiyet (E/K)	11/14	10/15	

INKS: intranasal kortikosteroid, AH: antihistaminik, AL: antilökotrien reseptör antagonisti, p: anlamlılık katsayısı

Çalışma grubundaki (omalizumab+ INKS) olguların %56'sı kadın ve %44' ü erkek, kontrol grubundaki (AH+AL + INKS) olguların %60'ı kadın ve %40'ı erkeklerden oluşmaktaydı. Yaş açısından yapılan değerlendirmede çalışma grubunun (omalizumab +INKS) ortalaması 34.71±9.83 ve kontrol grubunun (AH+AL+INKS) ortalaması 30.56±9.31 olarak hesaplandı. Cinsiyet ve yaş açısından çalışma ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p>0,05$) (Tablo 4).

Tablo 5. Çalışma (Omalizumab +INKS) grubunda tedavi öncesi ve sonrası semptom skorlarının istatistiksel analizi

INKS+OMALİZUMAB GRUBUNUN TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI DEĞERLERİNİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ						
SEMPTOMLAR		N	MEDİAN (MİN-MAX)	\bar{X} +SD	p	DEĞİŞİM
BURUN TIKANIKLIĞI	TÖ	25	7 (3-10)	6.76 ±1.98	0.000	%60.9↓
	TS	25	2 (1-6)	2.64 ±1.25		
BURUN AKINTISI	TÖ	25	7 (3-10)	6.56 ±2.10	0.000	%61.5↓
	TS	25	2 (1-7)	2.52 ±1.29		

HAPŞIRMA	TÖ	25	7 (4-10)	6.48 ±1.50	0.000	%54.9↓
	TS	25	3 (1-7)	2.92 ±1.52		
GÖZDE YAŞARMA-KAŞINTI	TÖ	25	7 (1-10)	6.60 ±1.75	0.000	%71.5↓
	TS	25	2 (1-4)	1.88 ±0.72		
HAYAT KALİTESİ	TÖ	25	7 (5-10)	7.00 ±1.35	0.000	%61.14↓
	TS	25	3 (1-5)	2.72 ±0.93		
TOTAL Ig E	TÖ	25		296.087±301.011	0.000	%119.54↑
	TS	25		650.173±552.624		

N: Olgu sayısı, \bar{X} : Ortalama, SD: Standart sapma, p: Anlamlılık katsayısı, min: minimum değer max: maksimum değer, INKS: intranazal kortikosteroid, TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası

Çalışma grubunda (omalizumab +INKS) burun tıkanıklığı, burun akıntısı, hapşırma, gözde yaşarma, kaşıntı, hayat kalitesi parametrelerinde TÖ ve TS skorlarda anlamlı farklılıklar görüldü ($p<0,05$). Total Ig E düzeyinde TS'daki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Total Ig E düzeyi dışındaki tüm parametrelerde tedavi sonrası ortalamalar, tedavi öncesinden anlamlı bir şekilde daha düşüktü. Bu parametrelerdeki azalma oranları % 54.9 ile % 71.5 arasında değişmekteydi. Total Ig E düzeyindeki artış % 119.54 bulundu.

Tablo 6. Kontrol (AH+AL+INKS) grubunda tedavi öncesi ve sonrası semptom skorlarının istatistiksel analizi

INKS+AH+AL GRUBUNUN TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI DEĞERLERİNİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ						
SEMPTOMLAR		N	MEDİAN (MİN - MAX)	\bar{X} +SD	p	DEĞİŞİM
BURUN TIKANIKLIĞI	TÖ	25	8 (5-10)	8.16±1.72	0.000	%52.9 ↓
	TS	25	4 (1-8)	3.84±1.97		
BURUN AKINTISI	TÖ	25	8 (4-10)	7.64±2.07	0.000	%62.8 ↓
	TS	25	2 (1-8)	2.84±2.21		
HAPŞIRMA	TÖ	25	9 (3-10)	7.80±2.36	0.000	%59.4 ↓
	TS	25	3 (1-8)	3.16±1.46		
	TÖ	25	7 (3-10)	7.20±2.21	0.000	%55.0 ↓

GÖZDE YAŞARMA-KAŞINTI	TS	25	3 (1-8)	3.24±1.94		
HAYAT KALİTESİ	TÖ	25	9 (5-10)	8.60±1.65	0.000	%56.7 ↓
	TS	25	3 (1-7)	3.72±1.42		
TOTAL Ig E	TÖ	25		307.24±349.98	0.205	%33.2 ↓
	TS	25		205.28±186.18		

N: Olgu sayısı, \bar{X} : Ortalama, ss: Standart sapma, p: Anlamlılık katsayısı TÖ: Tedavi öncesi TS: Tedavi sonrası, INKS: intranazal kortikosteroid, AH+AL: Antihistaminik + Antilökotrien antagonisti kombinasyonu

Kontrol grubunda (AH+AL+INKS) burun tıkanıklığı, burun akıntısı, hapşırma, gözde yaşarma, kaşıntı, hayat kalitesi parametrelerinde TÖ ve TS skorlarda anlamlı farklılıklar görüldü ($p<0,05$). Total Ig E düzeyinde TS'daki azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi. Total Ig E düzeyi dışındaki tüm parametrelerde tedavi sonrası ortalamalar, tedavi öncesine göre anlamlı bir şekilde düşük bulundu. Araştırılan parametrelerdeki azalma oranları % 33.2 ile % 62.8 arasında değişmekteydi.

Tablo 7. Çalışma (Omalizumab +INKS) ve kontrol (AH+AL+INKS) grupları arasında vizüel analog skala değerleri ve Total Ig E düzeylerinin karşılaştırılması

SEMPTOMLAR		OMALİZUMAB+INKS		AH+AL+INKS		p
		MEDİAN	\bar{X} +SD	MEDİAN	\bar{X} +SD	
BURUN TIKANIKLIĞI	TÖ	7 (3-10)	6.76 ±1.98	8 (5-10)	8.16 ±1.72	0.018
	TS	2 (1-6)	2.64 ±1.25	4 (1-8)	3.84 ±1.97	0.029
BURUN AKINTISI	TÖ	7 (3-10)	6.56 ±2.10	8 (4-10)	7.64 ±2.07	0.095
	TS	2 (1-7)	2.52 ±1.29	2 (1-8)	2.84 ±2.21	0.639
HAPŞIRMA	TÖ	7 (4-10)	6.48 ±1.50	9 (3-10)	7.80 ±2.36	0.12
	TS	3 (1-7)	2.92 ±1.52	3 (1-8)	3.16 ±1.46	0.463
GÖZDE YAŞARMA - KAŞINTI	TÖ	7 (1-10)	6.60 ±1.75	7(3-10)	7.20 ±2.21	0.360
	TS	2 (1-4)	1.88 ±0.72	3 (1-8)	3.24 ±1.94	0.007
HAYAT KALİTESİ	TÖ	7 (5-10)	7.00 ±1.35	9 (5-10)	8.60 ±1.65	0.001
	TS	3 (1-5)	2.72 ±0.93	3 (1-7)	3.72 ±1.42	0.008
TOTAL Ig E	TÖ		296.08±349.01		307.24±349.98	0.907
	TS		650.17±552.62		205.28±186.184	0.001

N: Olgu sayısı, \bar{X} : Ortalama, ss: Standart sapma, p: Anlamlılık katsayısı TÖ: Tedavi öncesi TS: Tedavi sonrası, INKS: intranazal kortikosteroid, AH+AL: Antihistaminik + Antilökotrien antagonisti kombinasyonu

Gruplar arası vizüel analog skala değerleri incelendiğinde çalışma (omalizumab +INKS) grubunda burun tıkanıklığı hem TÖ hem de TS da kontrol (AH +AL+INKS) grubundan anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

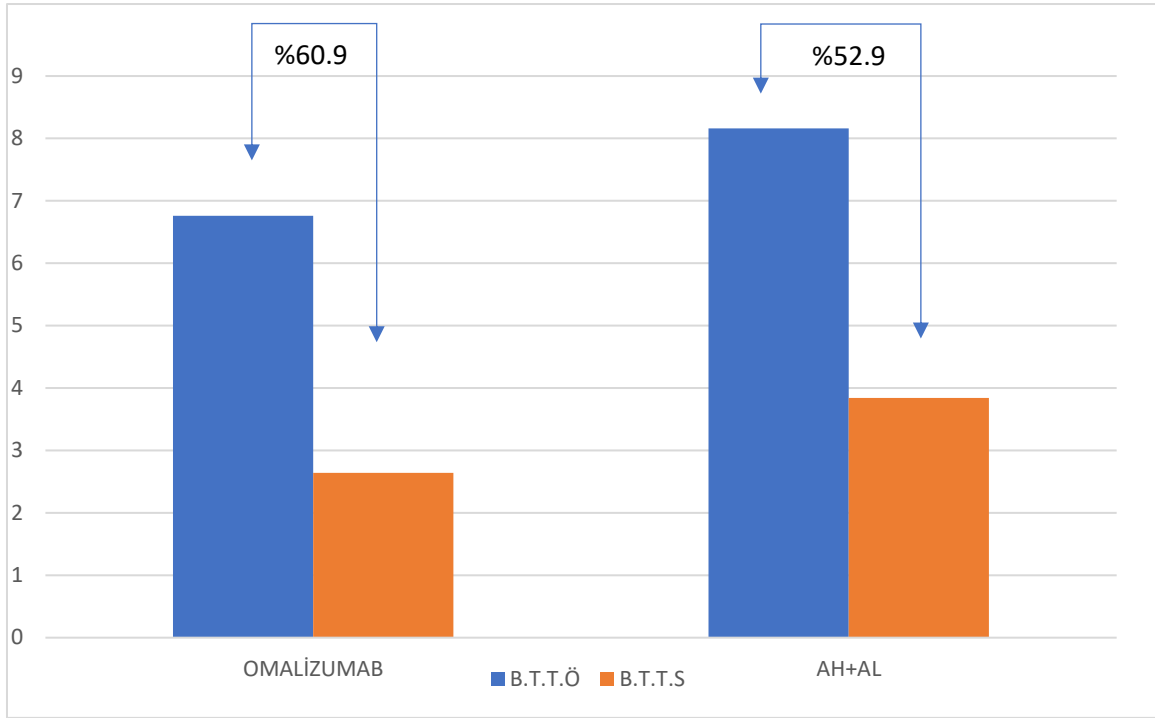
Burun akıntısı skorlarında hem TÖ hem de TS çalışma (omalizumab +INKS) ve kontrol (AH+AL+INKS) grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Çalışma (omalizumab+ INKS) ve kontrol (AH+AL+INKS) grupları arasında hapşırma skorlarında TÖ ve TS `da anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Gözde yaşarma, kaşıntı skorlarında TÖ gruplar arası anlamlı bir fark bulunmazken, TS çalışma (omalizumab +INKS) grubunda kontrol (AH+AL+ INKS) grubundan anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

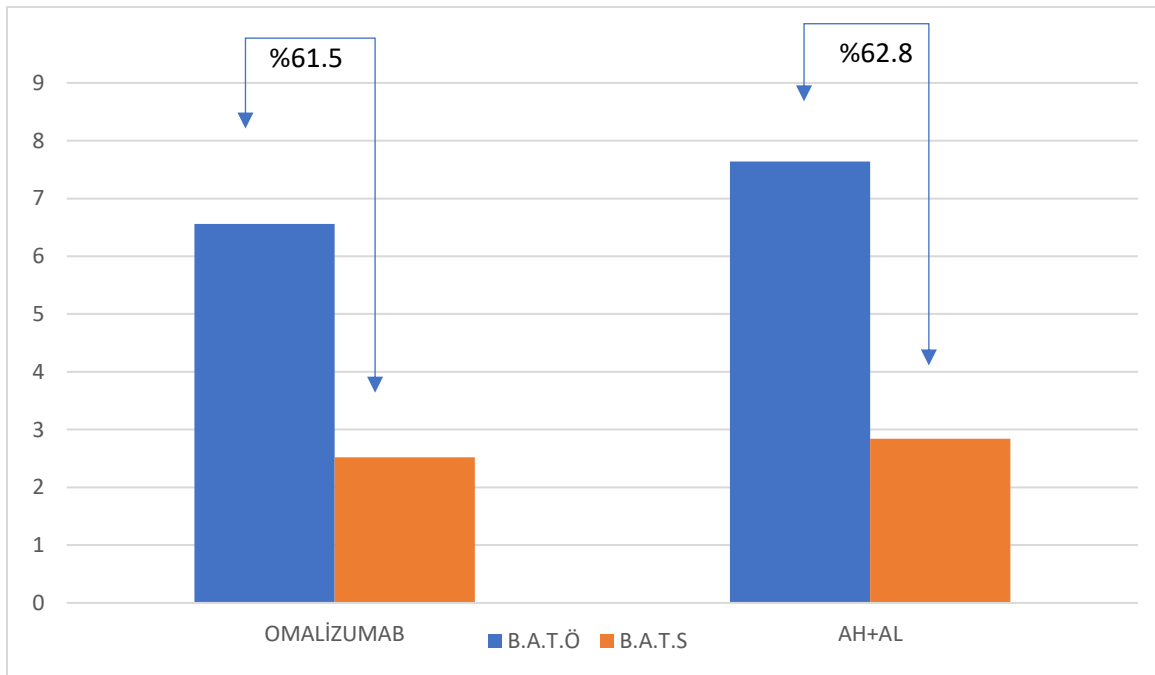
Çalışma grubunda hayat kalitesi skorları hem TÖ hem de TS kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Tedavi öncesi Total Ig E düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmazken, TS çalışma grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.



B.T.T.S: Burun tıkanıklığı skor ortalaması tedavi sonrası B.T.T.Ö: Burun tıkanıklığı skor ortalaması tedavi öncesi

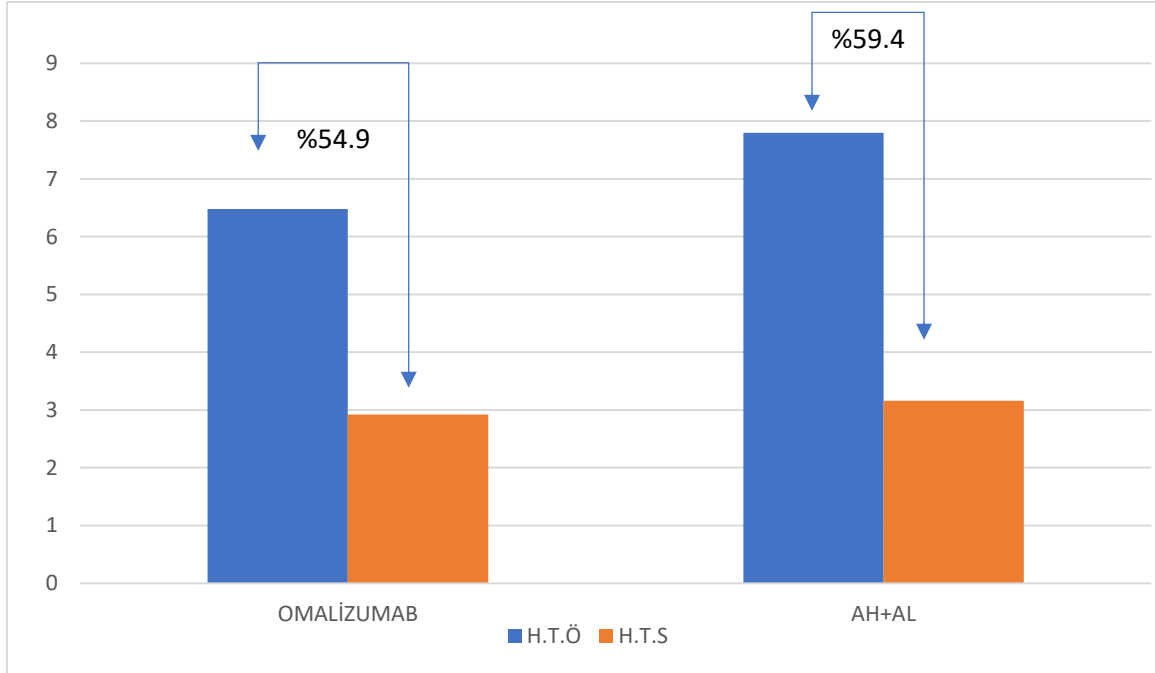
Grafik 1: Burun tıkanıklığının gruplar arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası % değişimleri
Çalışma grubunda tedavi sonrası burun tıkanıklığı %60.90 azalırken, kontrol grubunda % 52.94 azalmıştır.



B.A.T.S: Burun akıntısı skor ortalamaları tedavi sonrası B.A.T.Ö: Burun akıntısı semptom skorları tedavi öncesi

Grafik 2: Gruplar arası burun akıntısının tedavi öncesi ve sonrası değişimi

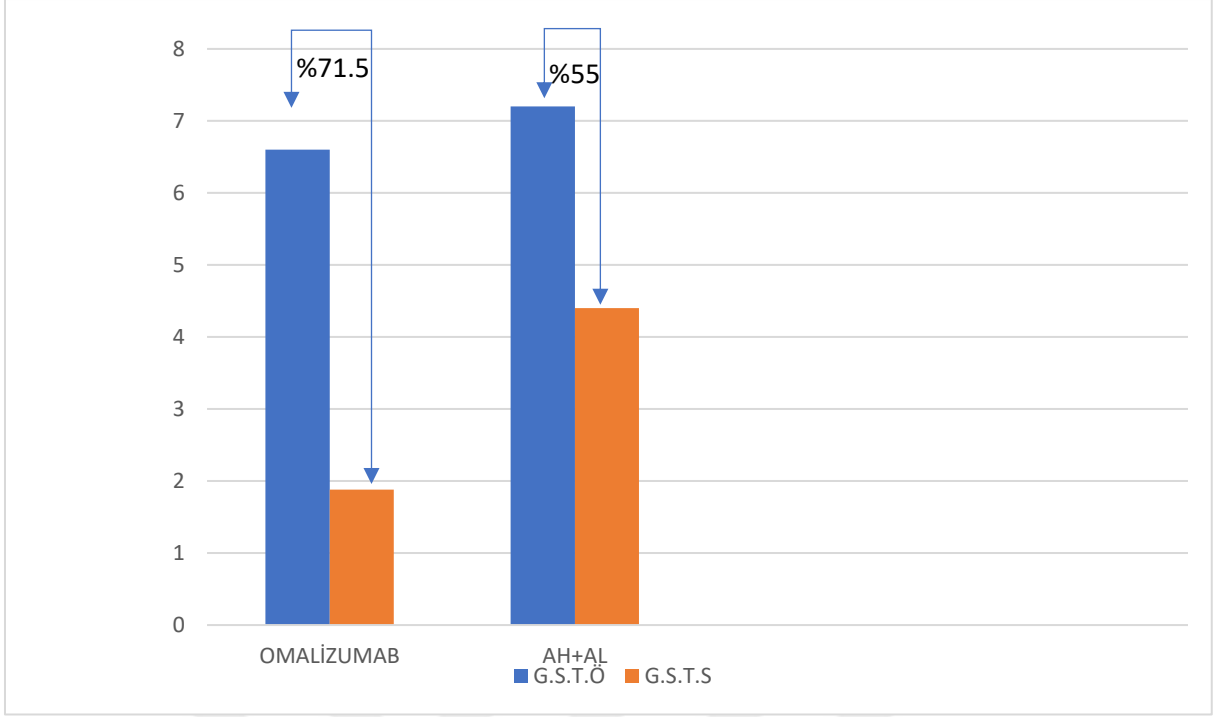
Çalışma grubunda tedavi sonrası burun akıntısı %61.5 azalırken, kontrol grubunda %62.8 azalmıştır.



H.T.Ö: Hapşırma skor ortalaması tedavi öncesi H.T.S: Hapşırma skor ortalamaları tedavi sonrası

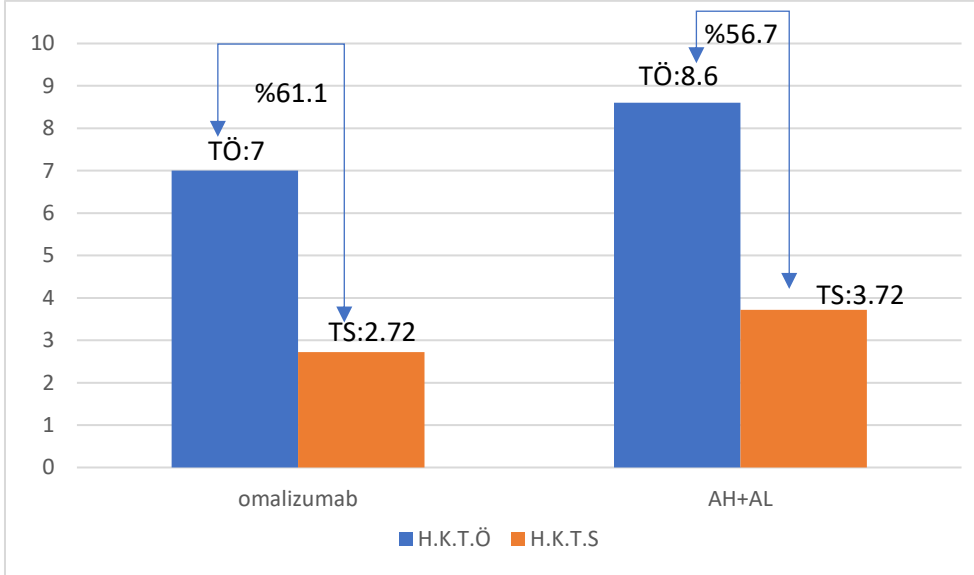
GRAFİK 3: Gruplar arası hapşırma skorlarının tedavi öncesi ve sonrası değişimi

Çalışma grubunda tedavi sonrasında hapşırma skorları % 54.9 azalırken, kontrol grubunda %59.4 azalmıştır.



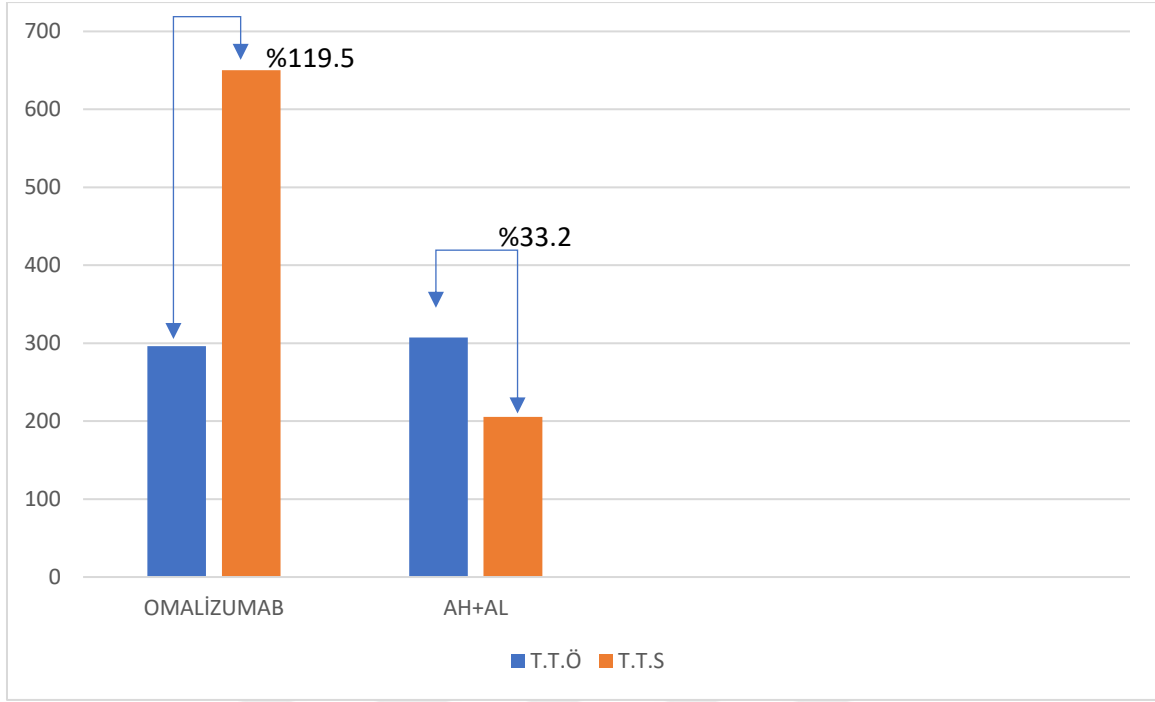
G.S.T.S: Göz semptom skor ortalaması tedavi sonrası G.S.T.Ö: Göz semptom skor ortalaması tedavi öncesi

GRAFİK 4: Gruplar arası gözde yaşarma, kaşıntı skorlarının tedavi öncesi ve sonrası değişimi
Çalışma grubunda gözde yaşarma, kaşıntı skorları tedavi sonrasında tedavi öncesine göre %71.5 azalırken, kontrol grubunda %55 azalmıştır.



H.K.T.S: Hayat kalitesi skor ortalamaları tedavi sonrası H.K.T.Ö: Hayat kalitesi skor ortalaması tedavi öncesi

GRAFİK 5: Gruplar arası hayat kalitesi skorlarının tedavi öncesi ve sonrası değişimi
Çalışma grubunda tedavi sonrası hayat kalitesi skorlarında %61.1, kontrol grubunda ise %56.7 düzelme gözlenmiştir.



T.T.S: Total Ig E tedavi sonrası T.T.S: Total Ig E tedavi öncesi

Grafik 6: Gruplar arası total Ig E değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası değişimi

Çalışma grubunda tedavi sonrası total Ig E düzeylerinin % 119.5 arttığı, kontrol grubunda ise % 33.2 azaldığı görülmüştür.

5.TARTIŞMA

Alerjik rinit Ig E aracılı nazal havayolunun alerjik inflamasyonu olup hapşırık, gözde kaşıntı-sulanma, burun mukozasının ödem ve inflamasyonu ile kendini gösterir. Çocukluktan erişkinliğe kadar tüm yaş gruplarını etkileyen ağır bir hastalıktır. Dünya nüfusunun %20-40'ını etkilerken, ülkemizde erişkinlerde %1,6-27,5, çocuklarda %2,9-39,9 sıklığında görüldüğü bildirilmektedir [96]. Alerjen inhalasyon yolu ile alındıktan sonra nazal mukozada depolanıp buradaki antijen sunan hücrelerce işlenerek MHC-II eksprese eden hücreler tarafından rejyonel lenf nodlarında bulunan CD4+T hücrelerin reseptörlerine sunulurlar. Alerjenle uyarılmış T-hücreler T helper 2 (Th2) hücrelere dönüşerek IL-3, IL-4, IL-5, IL-13 gibi sitokinleri salgırlar. Bu sitokinler ise lokal ve sistemik olarak alerjene spesifik Ig E oluşumuna, nazal mukozaya eozinofilik infiltrasyona, mast hücre proliferasyonu ve hava yollarının inflamasyonuna neden olurlar [97]. AR tedavisi alerjenden korunma, hasta eğitimi, farmakolojik tedavi ve alerjene yönelik immunoterapiden oluşur. Alerjik rinit tedavisinde; oral ve topikal antihistaminikler, oral ve intranazal steroidler, oral ve intranazal dekonjestanlar, kromolinler, intranazal antikolinergikler ve lökotrien antagonistleri kullanılabilir. Ancak tedavi süreci tamamlandıktan sonra semptomlarda sürekli bir rahatlama sağlamazlar. Tedavide oral veya topikal antihistaminikler ve topikal kortikosteroidler en sık kullanılan ilaçlardır.

Antihistaminikler AR tedavisinde topikal veya oral yolla kullanılabilir. 2008 ARIA kılavuzunda AR tedavisinde 2. kuşak antihistaminikler önerilmektedir [2].

Lukat ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada desloratadin ve rupatadinin mevsimsel alerjik rinit semptomlarına etkisini karşılaştırmışlardır. Mevsimsel AR'i olan 356 hastanın 117'sine desloratadin, 117' sine rupatadin, 122' sine plasebo verilmiştir. Çalışma 4 hafta sürmüştür. Tedavi bitiminde toplam semptom skorlarında rupatadin ile % 46.1 ve desloratadin ile % 48.9 oranında azalma sağlandığı görülmüştür [98].

Bousquet ve arkadaşları, orta ila şiddetli persistan alerjik riniti olan 360 hastayla yaptıkları çalışmada, desloratadinin semptomlara etkisini Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ) ile değerlendirmiştir. Hastalara günde bir kez 5 mg desloratadin 12 hafta

boyunca verilmiştir. Desloratadin alan hastalarda tedavi sonrasında burun tıkanıklığı semptom skorlarında % 47.4, total nazal semptom skorlarında % 53.8, uyku problemlerinde % 41.3 azalma, günlük aktivitelerde % 47.6, RQLQ skor ortalamalarında 3.30' dan 1.62'ye kadar düzelme saptanmıştır. Çalışmanın sonucunda desloratadinin AR 'in hayat kalitesi ile orta derecede ilişkili olan semptomlarını anlamlı şekilde iyileştirdiği görülmüştür [99].

Erdoğan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada tek başına desloratadin (5 mg) ve desloratadin (5 mg) + montelukast sodyum (10 mg) kombinasyonunun AR semptomlarına etkisi araştırılmıştır. Bu amaçla AR tanısı ile takip edilen 40 hasta (28 kadın, 12 erkek, yaş ortalaması 29.8) 2 gruba ayrılmıştır. Grup 1'deki 20 hastaya sadece 5 mg desloratadine, 2. gruptaki 20 hastaya 5 mg desloratadin + 10 mg montelukast sodyum kombinasyonu tedavisi uygulanmıştır. Tedavinin etkinliği tedavi öncesinde ve bitiminde Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire ve Nighttime Symptom Scores kullanılarak değerlendirilmiştir. Grup 1'de, tedavi öncesi ve sonrası ortalama hayat kalitesi skorları sırasıyla 3.17 ve 2.43, grup 2'de, tedavi öncesi ve sonrası ortalama hayat kalitesi skorları sırasıyla 2.94 ve 1.73 bulunmuştur. Desloratadine montelukast kombinasyon tedavisinin yaşam kalitesi ve özellikle uyku semptomları üzerine daha olumlu bir etkiye sahip olabileceği ileri sürülmüştür [100].

Cingi ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada desloratadin montelukast kombinasyonunun, persistan alerjik rinit hastalarının burun tıkanıklığı ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi üzerindeki etkinliği araştırılmıştır. Çalışmaya dahil edilen 40 hasta tedavi öncesinde ve sonrasında akustik rinomanometri ve Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ) ile değerlendirilmiştir. Her hastaya günde bir kez desloratadine + montelukast kombinasyonu sabit dozda verilmiştir. Akustik rinomanometri ve RQLQ skorları tedavi öncesinde ve tedavi bitiminde tekrar değerlendirilerek istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Tedavi sonrasında nazal semptomlar azalmış, akustik rinomanometri ile minimum kesit alanı ölçümlerinin ve hacimlerinin arttığı görülmüştür. Tedavinin sonrasında RQLQ skorunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edilmiştir ($p < 0.001$). Üç aylık tedavi sonucunda göz semptom skoru ortalamasının 3.68 ± 0.68 'den 3.25 ± 0.51 'e, nazal semptom skorlarının 3.21 ± 0.5 'den 2.78 ± 0.43 'e, uyku bozukluğu skorlarının 3.34 ± 0.52 'den 2.45 ± 0.38 'e, günlük aktivitelerde kısıtlanmanın 4.12 ± 0.65 'den 3.87 ± 0.61 'e gerilediği görülmüştür. Desloratadin + montelukast kombinasyon tedavisinin, burun tıkanıklığında sübjektif ve objektif azalma sağladığı, diğer semptomları azalttığı ve yaşam kalitesini iyileştirdiği görülmüştür [101].

İntranazal kortikosteroidler (INKS) alerjik ve nonalerjik rinitin tedavisinde en etkin ilaçlardır [66]. Antiinflamatuvar özellikleri, nazal inflamasyonun patofizyolojik

mekanizmalarını doğrudan etkiler [1]. INKS' in hem mevsimsel hem de perennial alerjik rinitte burun akıntısı, burun tıkanıklığı, burun kaşınması, hapşırma gibi nazal semptomlar ve alerjik göz semptomlarını azaltarak yaşam kalitesinde düzelmeye sağladığı gösterilmiştir [102].

Orgel ve arkadaşları, AR tanısı alan 44 hastada 2 haftalık bir tedavi ile INKS' in etkinliğini semptom skorları, rinomanometrik ölçümler, nazal sitolojik inceleme ile araştırmışlardır. Bu çalışmanın sonucunda nazal steroid kullanımının AR semptomlarını baskılamada oldukça etkin olduğu gösterilmiştir [103].

Meltzer ve arkadaşları, orta-şiddetli AR tanısı alan 423 hastada flutikazon propiyonat ve plasebonun etkinliğini VAS, akustik rinomanometri ile araştırmıştır. Hastalar 2 gruba ayrılarak 2 hafta boyunca 1.gruba plasebo,2. gruba farklı dozlarda (25,100,400 mikrogram) günde iki defa flutikazon propiyonat nazal sprey uygulanmıştır. Çalışmanın sonucunda flutikazon propiyonat ile tedavi edilen grupların semptom skorlarında, plasebo ile tedavi edilen grubun semptom skorlarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma kaydedilmiştir. Flutikazon propiyonatin farklı dozlarda verildiği gruplarda semptom skorlarında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Etkinlik değerlendirmeleri, flutikazon propiyonat nazal spreyin mevsimsel alerjik rinit semptomlarının giderilmesinde oldukça etkili olduğunu ortaya koymuştur [104].

Di lorenzo ve arkadaşları, yaptıkları bir çalışmada flutikazon propiyonatin (200 µg/gün) AR tedavisinde etkinliğini tek başına ve H1 reseptör antagonisti olan setirizin (10 mg/gün), lökotrien reseptör antagonisti olan montelukast (10 mg/ gün) ile beraber vererek değerlendirmişlerdir. Bu tedavi gruplarının AR semptomlarına etkisi birbirleri ve plasebo ile kıyaslamışlardır. Çalışmanın sonucunda flutikazon propiyonatin burun semptom skorlarında sağladığı düzelmeye açısından setirizin + montelukast kombinasyonundan üstün olduğu; flutikazon propiyonat +setirizin veya flutikazon propiyonat +montelukast tedavilerinde flutikazon propiyonat ile kombine edilen ajanların flutikazon propiyonat tedavisinin etkinliğine ek bir katkı sağlamadığı bildirilmiştir [105].

Goh ve arkadaşları, orta- şiddetli alerjik rinit tedavisinde 8 haftalık montelukast sodyum ve intranasal steroid tedavisinin yaşam kalitesi üzerine etkisini araştırmıştır. Yüz yirmi sekiz hasta 2 gruba ayrılarak bir gruba montelukast sodyum ve flutikazon propionat diğer gruba flutikazon propionat ve plasebo uygulanmıştır. Hastalar tedavi öncesinde ve sonrasında Rinokonjunktivit Yaşam Kalitesi Anketi (RQLQ) ile değerlendirilmiştir. Sonuçlar, bazal değerlerle karşılaştırıldığında, bir ay ve iki ay tedaviden sonra her iki grup için semptom ve

yaşam kalitesi skorlarında önemli iyileşmeler gözlenmiştir. Semptom ve hayat kalitesi skorlarındaki düzelmelerin montelukast grubu için, plasebo grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür [106].

Chen ve arkadaşları, yaptıkları bir çalışmada intranazal budesonid, oral montelukast ve bunların kombinasyonlarının etkinliğini karşılaştırmıştır. İntranazal budesonid alan 33 hasta, oral montelukast tedavisi alan 34 hasta, intranazal budesonid ve oral montelukast kombinasyonu alan 34 hasta 2 hafta takip edilmiştir. Semptom skorlarının şiddeti, nazal kavite hacmi, fraksiyonel ekshale nitrik oksit değerleri (FeNO), histamin ve sisteinil lökotrien düzeyleri tedavi öncesi ve sonrasında karşılaştırılmıştır. Tüm tedaviler başlangıçtaki semptomları belirgin şekilde iyileştirdiği ancak burun tıkanıklığı skorlarındaki iyileşmenin kombinasyon tedavisi alan grupta daha fazla olduğu saptanmıştır. FeNO, histamin ve sisteinil lökotrien değerlerinin kombinasyon tedavisi verilen hastalarda mono terapi alanlara göre daha fazla azaldığı görülmüştür. Budesonidin hapşırma, burun tıkanıklığı, burun kaşıntısı ve toplam semptom skorlarında montelukasttan daha fazla iyileşme sağladığı ancak göz semptomlarında ve burun akıntısı skorlarında aralarında farklılık olmadığı görülmüştür. Kombinasyon tedavisi, AR semptomlarını iyileştirmede, mono terapiden daha etkili olmasına rağmen burun tıkanıklığı dışındaki semptom skorlarındaki iyileşme istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır [107].

AR tedavisinde oral antihistaminikler ve topikal steroidlerle güzel sonuçlar alınmasına rağmen semptomlar tamamen gerilememektedir. Bu ilaçların kontrendike olduğu durumlar (gebelik, laktasyon vb.), tedavi sürecinde düzenli kullanımı fazlaca hasta uyumu gerektirmesi, semptomları tamamen düzeltmemesi gibi nedenler yeni tedavi seçeneği arayışlarını doğurmuştur [108]. Bu bağlamda intranazal kortikosteroid + intranazal 2.jenerasyon antihistaminler, omalizumab, antisitokinler, H3-H4 reseptör antagonistleri, fosfodiesteraz 4 enzim inhibitörleri, toll like reseptör hedefli tedavilerin AR tedavisinde kullanımı araştırılmaktadır [64].

Omalizumab spesifik olarak Ig E_{Cε3} bölgesine bağlanan rekombinant insan kaynaklı monoklonal antikordur. Omalizumab, serbest Ig E seviyelerini düşürür ve alerjik hastalıklar üzerinde benzersiz etkileri olan Ig E'nin neden olduğu biyolojik reaksiyonları azaltır [109]. Omalizumab, sadece Ig E antikorlarını nötralize etmez aynı zamanda Ig E'nin FcεRI' ye bağlanmasını bloke eder, bazofiller ve mast hücreleri üzerindeki FcεRI ekspresyonunu azaltır. Bu faktörlerin her ikisi de mast hücrelerinin ve bazofillerin aktivitesinin azalmasına neden olur; bu da alerjenlere maruz kaldıktan sonra inflamatuvar faktörlerin salınımını azaltır [110].

Ig E'nin bu reaksiyonlarda oynadığı merkezi rol ve omalizumabın anti-Ig E mekanizması nedeniyle, AR tedavisinde yararlı olabileceği düşünülmüştür. Bazı çalışmalarda, omalizumab ile tedavi edilen alerjik astımlı hastalar, astım semptomlarında ve sağlıklı ilişkili yaşam kalitesinde belirgin bir iyileşme göstermiştir. Bu tedaviyi almakta olan alerjik rinit hastalarının yakınmalarında belirgin azalma gözlenmiştir. Yapılan çalışmalarda omalizumabın, perennial AR [111, 112] ve mevsimsel AR [113-116] hastalarında sağlığa bağlı yaşam kalitesini ve nazal semptomları önemli ölçüde iyileştirdiği gösterilmiştir. Omalizumabın klinik denemelerinde, advers olaylar nadir görülmüştür ve plasebo grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Vignola ve arkadaşları orta şiddetli astımı ve eşlik eden perennial AR'i olan hastalarla yaptıkları bir çalışmada omalizumabın etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmişlerdir. Yaşları 12-74 aralığındaki 405 hastaya 28 hafta boyunca omalizumab veya plasebo uygulanmıştır. Astım alevlenmelerinin omalizumab alan hastalarda (%20.6), plasebo alan gruba (%30.1) göre daha az olduğu görülmüştür. Hem Astım Yaşam Kalitesi Anketi hem de Rinit Yaşam Kalitesi Anketinde klinik olarak anlamlı iyileşme, omalizumab hastalarının %57.7'sinde, plasebo hastalarının %40,6'sında meydana gelmiştir. Omalizumab, plasebo ile karşılaştırıldığında Wasserfallen semptom skorlarını astım, rinit ve kompozit astım / rinit skorları için azaltmıştır. Omalizumab ile tedavi edilen hastaların %1,4'ünde ve plasebo ile tedavi edilen hastaların %1,5'inde ciddi advers olaylar gözlenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda omalizumabın astım alevlenmelerinin önlenmesinde ve astıma eşlik eden perennial alerjik rinitli hastalarda yaşam kalitesini arttırmada etkili olduğu ve iyi tolere edildiği gösterilmiştir [112].

Casale ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada omalizumabın farmakokinetik özelliklerini ve etkinliğini belirlemek için mevsimsel alerjik riniti olan hastalarla yapılan birkaç geniş ölçekli çift kör plasebo kontrollü çalışma incelenmiştir. Mevsimsel alerjik rinit tedavisi için 3 veya 4 haftada bir verilen 300 mg omalizumabın serbest Ig E düzeylerini düşürdüğü ve bu düşüşün semptomlardaki gerilemeyle korele olduğu bulunmuştur. Bu tedavinin nazal ve oküler semptomları önemli ölçüde azalttığı ve yaşam kalitesini anlamlı olarak düzelttiği gösterilmiştir [117].

Masieri ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada astım ve beraberinde alerjik riniti olan hastalarda omalizumab tedavisinin, alerjik rinite bağlı semptomları da etkileyip etkilemediğini değerlendirmişlerdir. Şiddetli astıma eşlik eden alerjik riniti olan 11 hastaya 24 hafta boyunca aylık subkütan omalizumab uygulanmıştır. Rinit semptomları vizüel analog skala, nazal mukoza fiberoptik endoskopi, solunum yolu inflamasyonu fraksiyonel ekshale nitrik oksit (Fe

NO) ölçülerek, astım semptomları Astım Kontrol Testi ile değerlendirilmiştir. Ayrıca total Ig E düzeyleri ve semptomatik tedaviye duyulan ihtiyaç takip edilmiştir. Tedavinin sonucunda burun tıkanıklığı, burun akıntısı, kaşıntı ve hapşırma gibi semptomları ölçen VAS skorları anlamlı derecede azaldığı bulunmuştur. Dokuz hastanın altısında konka hipertrofisinin düzeldiği görülmüştür. Ayrıca, sekiz hastanın (%73) semptomatik ilaç kullanımını azalttığı veya hiç gerek duymadığı görülmüştür. Bu çalışmayla alerjik rinit tedavisinde omalizumabın etkinliğini doğrulanmıştır. Çok etkili fakat oldukça pahalı bir tedavi seçeneği olan omalizumab için endikasyonları belirleyecek daha fazla kontrollü çalışmalar yapılması gerektiği vurgulanmıştır [118].

Mostafa ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, omalizumabın alerjik fungal rinosinüzit nedeniyle ameliyat edilen hastaların klinik seyri üzerindeki etkisini değerlendirmişlerdir. Opere edilen 10 hastaya postoperatif 2. haftada tek doz subkutan omalizumab, 10 hastaya da 6 ay boyunca günde 2 defa 100 µg topikal steroid uygulanmıştır. Her iki grupta da ameliyat öncesi / sonrası SNOT-20 skorları, total nazal semptom skorları, total Ig E düzeyi ve Philpott-Javer evreleme skorları arasında anlamlı fark saptanmıştır. İki çalışma grubu arasındaki ameliyat sonrası SNOT-20, total nazal semptom skorları, Philpott-Javer puanları arasında omalizumab grubu lehine oldukça anlamlı bir fark gösterilmiştir. Total nazal semptom skorunda omalizumab alan grupta %62.58, topikal steroid alan grupta %24.65, SNOT-20 skorunda omalizumab alan grupta %65.68, topikal steroid alan grupta %51.03 azalma gözlenmiştir. Her iki grupta da nüks saptanmıştır. Tek seferlik düşük doz omalizumab enjeksiyonunun, hastaların tedavi sürecine uyumunu arttırdığı saptanmıştır. Omalizumabın lokal steroidlere kıyasla daha yüksek maliyetli olmasının dezavantaj olduğu belirtilmiştir [119].

Bizim araştırmamızda da kontrol grubu olarak seçtiğimiz antihistaminik + antilökotrien reseptör antagonisti ile beraber INKS kullanılan 25 kişilik hasta grubunda, tedavi öncesi ve sonrası AR hastalığı semptomları, hayat kalitesi skorlarında anlamlı farklılıklar görüldü ($p < 0,05$). Buna göre hastaların burun tıkanıklığı, burun kaşıntısı, hapşırma, göz kaşıntısı-yaşarma şikayetleri tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmıştır. AR semptomlarındaki azalmalar ve yaşam kalitesindeki düzelmeler %52.9 ile % 62.8 arasında değişmekteydi. Bu tedavisi sonrasında hastalarımızın VAS skorlarında en büyük düşüş %62.8 ile burun akıntısı skorlarında görülmüştü. Bu değeri %59.4 ile hapşırma, %56.4 ile hayat kalitesindeki düzelmeler, %55 ile göz kaşıntısı-yaşarma, %52.9 ile burun tıkanıklığı izlenmekteydi. En az iyileşmenin görüldüğü semptom % 52.9 ile burun tıkanıklığıydı. Tedavi ile total Ig E düzeyinde tedavi öncesine göre % 33 gerileme gözlemlendi. “Ancak bu gerileme istatistiksel olarak

anlamli değildi ($p=0.205$). Araştırma bulgularımız literatürdeki diğer AR tedavisinde antihistaminik, antilökotrien reseptör antagonisti, INKS kullanımının nazal semptomları azalttığını, yaşam kalitesini yükselttiğini gösteren diğer çalışmalar ile örtüşmektedir.

Omalizumab + INKS başladığımız çalışma grubunda literatürdeki araştırmalara paralel olarak nazal semptomların istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı görülmüştür ($p<0,05$). Burun tıkanıklığı şikayetinde %60.9, burun akıntısı şikayetinde % 61.5, hapşırma şikayetinde %54.9, göz kaşıntısı-yaşarma şikayetinde % 71.5 oranında azalma, yaşam kalitesi skorlarında %61.1 düzelme olduğu görülmüştür. Bu grupta total Ig E düzeyi % 119.5 artmış, bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p=0.00$).

Tedavi sonrası burun tıkanıklığı, gözde kaşıntı, yaşarma skorları çalışma (omalizumab + INKS) grubunda kontrol (antihistaminik + antilökotrien reseptör antagonisti + INKS) grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde düşük izlendi. Tedavi sonrası hayat kalitesi skorlarındaki düzelme çalışma grubunda diğer gruba göre anlamlı olarak daha fazlaydı.

ildağ ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada omalizumabın immunoglobulin düzeylerine etkisi ve bunun tedaviye yanıtla ilişkisi incelenmiştir. Kronik spontan ürtiker tanısı alan 41 hastaya 12 hafta omalizumab tedavisi uygulanmıştır. Tedavi öncesinde ve sonrasında Ig E, Ig A, Ig M ve Ig G düzeyleri ve kan eozinofil, nötrofil, lenfosit ve trombosit seviyeleri karşılaştırılmıştır. Bazal ve 12 haftalık tedavi sonrası total Ig E seviyelerinde anlamlı bir artış görülürken, diğer immunoglobulin seviyelerinde anlamlı bir fark izlenmemiştir. Tedavi sonrası nötrofil sayısında anlamlı bir azalma saptanırken eozinofil, lenfosit ve trombosit düzeylerinde anlamlı bir fark bulunamamıştır [120]. Bizim alışmamızda da omalizumab grubundaki tedavi sonrası değerler tedavi öncesine göre anlamlı olarak yüksek izlenmiştir ($p<0.05$). Literatürle uyumlu olarak tedavi öncesi total Ig E düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmazken, tedavi sonrası omalizumab grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

6.SONUÇ

Literatürdeki bazı çalışmalar alerjik rinit tedavisinde INKS ile kombine edilen ilaçların INKS' in etkinliğini değiştirmediğini ileri sürerken, bazı çalışmalarda kombinasyon tedavilerinin semptom skorlarını daha fazla azalttığını savunmaktadır. Klinik tecrübelerimizle kombinasyon tedavilerinin semptomları azaltmada daha etkili olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda kontrol grubu için AR'in tüm semptomlarını kontrol edebilecek güçlü bir kombinasyon tedavisi tercih ettik. Araştırmamızda literatürle uyumlu olarak INKS+AH+AL kullanan ve INKS + Omalizumab kullanan grupların her ikisinde de AR semptomlarında iyileşmeler, yaşam kalitesinde artış görüldü. Burun tıkanıklığı ve göz semptom skorlarındaki azalma ve hayat kalitesinde düzelme oranları omalizumab alanlarda diğer gruptan anlamlı olarak daha fazlaydı.

Omalizumab, ülkemizle beraber birçok ülkede AR tedavisinde henüz kullanım ruhsatı alamadığından AR' te mono terapi olarak doğrudan başlamak mümkün değildir. Bu nedenle çalışmamıza, araştırmayı yaptığımız merkezde sadece kronik ürtiker endikasyonu ile başlanabilen bu ilacı kullanan 25 AR'li hastayı dahil ettik. Yine etik nedenlerden dolayı omalizumab alan hastalara eş zamanlı INKS başladık.

Alerjik rinit ve astım fizyopatolojisi oldukça benzerdir. ARIA 2008 kılavuzuna göre astımı olan genç hastaların %80'inde rinit semptomları da mevcuttur. Omalizumabın kullanım ruhsatı olan bir başka endikasyonu da alerjik astımdır. Alerjik rinit ve astım birlikteliği sık karşılaşılan bir durum olduğundan omalizumabın etkinliğini değerlendirmek için daha geniş hasta popülasyonlarına ulaşılabilir.

Çalışmamızda literatürdeki araştırmaların sonuçlarıyla benzer olarak omalizumabın alerjik rinit tedavisinde etkili ve güvenli olduğunu gördük. Ancak güncel kılavuzlarda önerilen AR tedavileri, omalizumaba göre maliyet açısından daha uygundur. Omalizumab, AR semptomlarında kalıcı bir rahatlama sağlamadığından maliyetteki bu artış daha da önemli hale gelmektedir. Daha geniş hasta gruplarıyla yapılabilecek daha ileri çalışmalarla seçili hastalarda omalizumab kullanımını aydınlatılabilir.

ÖZET

ALERJİK RİNİTLİ HASTALARDA OMALİZUMABIN SEMPTOMLAR ÜZERİNE ETKİNLİĞİ

Amaç: Araştırma alerjik rinit tanısı almış hastalarda omalizumabın semptomlar üzerine etkinliğini saptamak, güncel medikal tedavi seçenekleriyle karşılaştırmak amacıyla yapıldı.

Materyal ve metod: Araştırma Şubat 2019 –Kasım 2019 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi KBB polikliniğine başvurmuş, AR tanısı almış, aynı tarihlerde Dermatoloji polikliniğinde kronik ürtiker nedeniyle omalizumab başlanması kararlaştırılan eş zamanlı AR tanısı almış, 18- 65 yaş aralığındaki hastalar ile yapıldı. Çalışma ve kontrol grubunda 25'er olmak üzere toplam 50 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. KBB polikliniğinde görülen 25 hastaya intranazal kortikosteroid, oral antihistaminik +antilökotrien reseptör antagonisti kombinasyonu tedavisi başlanmıştır. Omalizumab tedavisi başlanacak AR tanılı hastalara intranazal kortikosteroid başlanmıştır. Hastalar 8-10 hafta takip edilmiştir. Tedavi öncesi ve sonrası semptom skorları vizüel analog skala ile değerlendirilmiş, total Ig E değerlerine bakılmıştır. Kontrol grubu ve çalışma grubu karşılaştırıldığında, her iki grupta da semptomlarda gerileme olduğu görülmüştür. Burun tıkanıklığı, gözde yaşarma- kaşıntı semptom skorları omalizumab grubunda anlamlı olarak daha düşük izlenmiştir. Hayat kalitesindeki artışın omalizumab grubunda anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır. Tedavi sonrası total Ig E değerlerinin omalizumab grubunda diğer gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Elde edilen bulgular istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Araştırmamızda hem kontrol grubunda hem de çalışma grubunda tedavi sonrasında AR semptom skorlarında anlamlı iyileşmeler görüldü ($p<0.05$). Burun tıkanıklığı, gözde yaşarma -kaşıntı semptom skorlarındaki azalma ve hayat kalitesindeki düzelmelerin omalizumab grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla olduğu görülmüştür ($p<0.05$).

Sonuç: Araştırmamız omalizumabın alerjik rinitte semptomları azalttığı, hayat kalitesini arttırdığını göstermiştir. Tedavinin maliyeti de düşünüldüğünde sadece seçili hastalarda yeni bir tedavi seçeneği olabileceğini düşündürmüştür.

Anahtar kelimeler: Alerjik Rinit, intranazal kortikosteroid, omalizumab.

ABSTRACT

THE EFFECT OF OMALIZUMAB ON SYMPTOMS IN PATIENTS WITH ALLERGIC RHINITIS

Objective: The aim of this study was to determine the effectiveness of omalizumab on symptoms in patients with allergic rhinitis and to compare with current medical treatment options.

Material and Methods: 25 patients between the ages of 18-65 who were diagnosed as allergic rhinitis in the Yüzüncü Yıl University of Dursun Odabaşı Medical Center Otolaryngology Department were informed about the study and their consent was taken and the control group was formed. 25 patients between the ages of 18-65 who were planned to start omalizumab due to chronic urticaria and also allergic rhinitis in the Yüzüncü Yıl University of Dursun Odabaşı Medical Center Dermatology Department were informed about the study and their consent was taken and the study group was formed. A total of 50 patients, 25 of whom were in the study and control groups, were included in the study. Twenty-five patients in the control group received intranasal corticosteroid, oral antihistamine + antileukotriene receptor antagonist combination therapy. Intranasal corticosteroids were initiated in patients with AR who would be treated with omalizumab. Patients were followed for 8-10 weeks. Before and after treatment symptom scores were evaluated by visual analog scale and total Ig E values were measured. The findings were compared statistically.

Results: In our study, significant improvements in AR symptom scores were observed in both control and study groups after treatment ($p < 0.05$). The results showed that omalizumab had a significant efficacy in reducing the nasal obstruction, eye symptom scores and improving the quality of life compared with the control group ($p < 0.05$).

Conclusion: Our study showed that omalizumab reduces symptoms and increases quality of life in allergic rhinitis. Considering the cost of treatment, it suggested that only selected patients may have a new treatment option.

Key words: allergic rhinitis, intranasal corticosteroid, omalizumab.

KISALTMALAR

APC	: Antigen-Presenting Cell
AH	: Antihistaminik
AL	: Antilökotrien Reseptör Antagonisti
AR	: Alerjik Rinit
ARIA	: Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma
FENO	: Fractional Exhaled Nitrik Oksit
FEV1	: Forced Expiratory Volume
VAS	: Vizüel Analog Skala
GM-CSF	: The Human Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor
Ig E	: İmmunoglobulin E
IL	: İnterlökin
INKS	: İntranazal kortikosteroid
KBB	: Kulak Burun Boğaz
MKA	: Mukosiliyer Klirens Aktivitesi
NARES	: Non-Allergic Eosinophilic Rhinitis
NO2	: Nitrojen Dioksit
RQLQ	: Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire
TNSS	: Total Nasal Symptom Score
T reg	: T Regulator
TCR	: T Cell Receptor
TH	: T helper

KAYNAKLAR

1. Wise, S.K., et al., *International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis*. Int Forum Allergy Rhinol, 2018. **8**(2): p. 108-352.
2. Bousquet, J., et al., *Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008*. Allergy, 2008. **63**: p. 8-160.
3. Penn, R. and S. Mikula, *The role of anti-IgE immunoglobulin therapy in nasal polyposis: a pilot study*. Am J Rhinol, 2007. **21**(4): p. 428-32.
4. El-Qutob, D., *Off-Label Uses of Omalizumab*. Clin Rev Allergy Immunol, 2016. **50**(1): p. 84-96.
5. Maurer, M., et al., *Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria*. N Engl J Med, 2013. **368**(10): p. 924-35.
6. Akdogan, N., et al., *Long-term effects of omalizumab on peripheral blood cells and C-reactive protein levels in patients with chronic spontaneous urticaria*. Dermatol Ther, 2019. **32**(4): p. e12966.
7. Neskey, D., J.A. Eloy, and R.R. Casiano, *Nasal, septal, and turbinate anatomy and embryology*. Otolaryngol Clin North Am, 2009. **42**(2): p. 193-205, vii.
8. de Arreola, G.A., et al., *Morphogenesis of the lateral nasal wall from 6 to 36 weeks*. Otolaryngology–Head and Neck Surgery, 1996. **114**(1): p. 54-60.
9. Koç, C., *Kulak burun boğaz hastalıkları ve baş-boyun cerrahisi*. 2013: Güneş Tıp Kitabevleri.
10. Koç, C., *Temel rinoloji*. 2009: Güneş Tıp Kitabevleri.
11. Hsu, D.W. and J.D. Suh, *Anatomy and Physiology of Nasal Obstruction*. Otolaryngol Clin North Am, 2018. **51**(5): p. 853-865.
12. Mygind, N. and R. Dahl, *Anatomy, physiology and function of the nasal cavities in health and disease*. Advanced drug delivery reviews, 1998. **29**(1-2): p. 3-12.
13. Oneal, R.M., J.R. Beil, and J. Schlesinger, *Surgical anatomy of the nose*. Clinics in plastic surgery, 1996. **23**(2): p. 195-222.
14. Önerci, M. and Ü. ÖF, *Konka hastalıkları ve cerrahisi*. Ankara: Matsa, 2001.
15. Schwab, J.A. and M. Zenkel, *Filtration of particulates in the human nose*. Laryngoscope, 1998. **108**(1 Pt 1): p. 120-4.
16. Huizing, E.H. and J.A. De Groot, *Functional Reconstructive Nasal Surgery, 943 Illustrations & 23 Tables*. 2003: Thieme.
17. Berger, G., et al., *Old and new aspects of middle turbinate histopathology*. Otolaryngol Head Neck Surg, 2009. **140**(1): p. 48-54.
18. Rivron, R. and R. Sanderson, *The voluntary control of nasal airway resistance*. Rhinology, 1991. **29**(3): p. 181-184.
19. Cole, P., R. Forsyth, and J. Haight, *Effects of cold air and exercise on nasal patency*. Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology, 1983. **92**(2): p. 196-198.
20. Eccles, R., *The nasal cycle in respiratory defence*. Acta oto-rhino-laryngologica Belgica, 2000. **54**(3): p. 281-286.
21. Eccles, R., *A role for the nasal cycle in respiratory defence*. Eur Respir J, 1996. **9**(2): p. 371-6.
22. Cole, P., et al., *Dynamic components of nasal resistance*. American Review of Respiratory Disease, 1985. **132**(6): p. 1229-1232.
23. Singh, N., M. Grewal, and J.H. Austin, *Familial anosmia*. Archives of neurology, 1970. **22**(1): p. 40-44.
24. Paul, B., et al., *Effect of bidi smoking on nasal mucociliary clearance: a comparative study*. J Laryngol Otol, 2018. **132**(12): p. 1077-1082.
25. Sun, S.S., et al., *Evaluation of nasal mucociliary clearance function in allergic rhinitis patients with technetium 99m-labeled macroaggregated albumin rhinoscintigraphy*. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2002. **111**(1): p. 77-9.
26. Bernstein, J.A., et al., *Clinical characteristics of chronic rhinitis patients with high vs low irritant trigger burdens*. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, 2012. **109**(3): p. 173-178.

27. Van Cauwenberge, P., et al., *Consensus statement* on the treatment of allergic rhinitis*. Allergy, 2000. **55**(2): p. 116-134.
28. Mäkelä, M.J., et al., *Viruses and bacteria in the etiology of the common cold*. Journal of clinical microbiology, 1998. **36**(2): p. 539-542.
29. Singh, J. and A.C. Arrieta, *Of bugs and drugs. A guide through the labyrinth of antimicrobial therapy for respiratory tract infections*. Postgrad Med, 1999. **106**(6): p. 47-54; quiz 252.
30. Moscato, G. and A. Siracusa, *Rhinitis guidelines and implications for occupational rhinitis*. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2009. **9**(2): p. 110-5.
31. Larese Filon, F. and E. Bagnato, *[Occupational allergy in health personnel]*. Med Lav, 2003. **94**(3): p. 265-70.
32. Varghese, M., M.C. Glaum, and R.F. Lockey, *Drug-induced rhinitis*. Clin Exp Allergy, 2010. **40**(3): p. 381-4.
33. Settipane, G.A. and D.E. Klein, *Non allergic rhinitis: demography of eosinophils in nasal smear, blood total eosinophil counts and IgE levels*. N Engl Reg Allergy Proc, 1985. **6**(4): p. 363-6.
34. Robinson, S.R. and P.J. Wormald, *Endoscopic vidian neurectomy*. Am J Rhinol, 2006. **20**(2): p. 197-202.
35. Botelho-Nevers, E., et al., *Chronic nasal infection caused by Klebsiella rhinoscleromatis or Klebsiella ozaenae: two forgotten infectious diseases*. Int J Infect Dis, 2007. **11**(5): p. 423-9.
36. Brożek, J.L., et al., *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines—2016 revision*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2017. **140**(4): p. 950-958.
37. Kalyoncu, A., et al., *Asthma and allergy in Turkish university students: Two cross-sectional surveys 5 years apart*. Allergologia et immunopathologia, 2001. **29**(6): p. 264-271.
38. Sultész, M., et al., *Prevalence and risk factors for allergic rhinitis in primary schoolchildren in Budapest*. International journal of pediatric otorhinolaryngology, 2010. **74**(5): p. 503-509.
39. Wallace, D.V., et al., *The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter*. Journal of allergy and clinical immunology, 2008. **122**(2): p. S1-S84.
40. Hansen, I., et al., *Mediators of inflammation in the early and the late phase of allergic rhinitis*. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2004. **4**(3): p. 159-63.
41. Nguyen, A.P. and S.S. Teuber, *Mast cell activation disorder masquerading as a nervous breakdown*.
42. Sin, A., et al., *Polen Allerjisi (Türkiye Allerjik Bitkilerine Genel Bir Bakış)*. Ankara: Engin Yayınevi, 2007.
43. Damadoğlu, E., *Allerjik rinitte tanı*. Şekerel BE (editör). Allerjik Rinit. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2010: p. 89-97.
44. Dykewicz, M.S., et al., *Diagnosis and management of rhinitis: complete guidelines of the Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma and Immunology. American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology*. Ann Allergy Asthma Immunol, 1998. **81**(5 Pt 2): p. 478-518.
45. Stammberger, H., *Rhinoscopy: endoscopic diagnosis*. Lung biology in health and disease, 1999. **123**: p. 165-173.
46. Öçalan, F.C.A., et al., *Relationship between symptoms of allergic rhinitis and their severity with specific allergens and duration of allergic rhinitis*. ENT Updates, 2013. **3**(3): p. 116.
47. Scadding, G.K., *Non-allergic rhinitis: diagnosis and management*. Current opinion in allergy and clinical immunology, 2001. **1**(1): p. 15-20.
48. Önerci, M., *Allerjik rinitte muayene bulguları*. Allerjik rinosinüzitler. Rekmay Ltd. Ankara, 2002: p. 13-18.
49. Lim, M.Y. and J.L. Leong, *Allergic rhinitis: evidence-based practice*. Singapore Med J, 2010. **51**(7): p. 542-50.
50. Bernstein, I.L., et al., *Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter*. Ann Allergy Asthma Immunol, 2008. **100**(3 Suppl 3): p. S1-148.
51. Patel, G. and C. Saltoun, *Skin testing in allergy*. Allergy Asthma Proc, 2019. **40**(6): p. 366-368.

52. Haydon, R.C., *Allergic rhinitis--current approaches to skin and in vitro testing*. Otolaryngol Clin North Am, 2008. **41**(2): p. 331-46, vii.
53. Schwindt, C., P. Hutcheson, and M. Dykewicz. *Positive intradermal tests with corresponding negative percutaneous tests fail to identify clinically relevant respiratory allergy assessed by nasal challenges*. in *JOURNAL OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY*. 1998. MOSBY-YEAR BOOK INC 11830 WESTLINE INDUSTRIAL DR, ST LOUIS, MO 63146-3318 USA.
54. Malm, L., R. Gerth van Wijk, and C. Bachert, *Guidelines for nasal provocations with aspects on nasal patency, airflow, and airflow resistance*. International Committee on Objective Assessment of the Nasal Airways, International Rhinologic Society. Rhinology, 2000. **38**(1): p. 1-6.
55. Wojdas, A., et al., *Nasal provocative test in patients allergic to pollen*. Ann Agric Environ Med, 2005. **12**(2): p. 173-6.
56. Geraldini, M., et al., *Epidemiology of ocular allergy and co-morbidities in adolescents*. J Pediatr (Rio J), 2013. **89**(4): p. 354-60.
57. Chinoy, B., E. Yee, and S.L. Bahna, *Skin testing versus radioallergosorbent testing for indoor allergens*. Clin Mol Allergy, 2005. **3**(1): p. 4.
58. Canakcioglu, S., et al., *Evaluation of nasal cytology in subjects with chronic rhinitis: a 7-year study*. American journal of otolaryngology, 2009. **30**(5): p. 312-317.
59. ÖZCAN, M., *Allerjik Rinitte Klinik Tanı ve Ayırıcı Tanı*. Turkiye Klinikleri Ear Nose and Throat-Special Topics, 2015. **8**(1): p. 18-23.
60. Roberts, G., et al., *Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology*. Allergy, 2013. **68**(9): p. 1102-16.
61. Alvarez-Cuesta, E. and A. Beristain, *Practical management of immunotherapy*. Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique, 2003. **43**(5): p. 301-309.
62. Wright, L.S. and W. Phipatanakul, *Environmental remediation in the treatment of allergy and asthma: latest updates*. Curr Allergy Asthma Rep, 2014. **14**(3): p. 419.
63. Reisacher, W.R., *Allergy treatment: environmental control strategies*. Otolaryngol Clin North Am, 2011. **44**(3): p. 711-25, x.
64. ADALI, M.K., *Allerjik Rinit Tedavisinde Algoritma*. Turkiye Klinikleri Ear Nose and Throat-Special Topics, 2015. **8**(1): p. 32-37.
65. Simons, F.E., *Advances in H1-antihistamines*. N Engl J Med, 2004. **351**(21): p. 2203-17.
66. Yanez, A. and G.J. Rodrigo, *Intranasal corticosteroids versus topical H1 receptor antagonists for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review with meta-analysis*. Ann Allergy Asthma Immunol, 2002. **89**(5): p. 479-84.
67. Bachert, C., et al., *Levocetirizine improves quality of life and reduces costs in long-term management of persistent allergic rhinitis*. J Allergy Clin Immunol, 2004. **114**(4): p. 838-44.
68. Grainger, J. and A. Drake-Lee, *Montelukast in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis*. Clin Otolaryngol, 2006. **31**(5): p. 360-7.
69. Lohia, S., R.J. Schlosser, and Z.M. Soler, *Impact of intranasal corticosteroids on asthma outcomes in allergic rhinitis: a meta-analysis*. Allergy, 2013. **68**(5): p. 569-79.
70. Weber, R., et al., *Videoendoscopic analysis of nasal steroid distribution*. Rhinology, 1999. **37**(2): p. 69-73.
71. Benninger, M.S., et al., *Techniques of intranasal steroid use*. Otolaryngol Head Neck Surg, 2004. **130**(1): p. 5-24.
72. Seidman, M.D., et al., *Clinical practice guideline: allergic rhinitis executive summary*. Otolaryngol Head Neck Surg, 2015. **152**(2): p. 197-206.
73. Scadding, G.K., et al., *BSACI guideline for the diagnosis and management of allergic and non-allergic rhinitis (Revised Edition 2017; 2007)*. Clinical & Experimental Allergy, 2017. **47**(7): p. 856-889.
74. Meltzer, E.O., et al., *Concomitant montelukast and loratadine as treatment for seasonal allergic rhinitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial*. J Allergy Clin Immunol, 2000. **105**(5): p. 917-22.

75. Di Lorenzo, G., et al., *Randomized placebo-controlled trial comparing fluticasone aqueous nasal spray in mono-therapy, fluticasone plus cetirizine, fluticasone plus montelukast and cetirizine plus montelukast for seasonal allergic rhinitis*. *Clinical & Experimental Allergy*, 2004. **34**(2): p. 259-267.
76. Graf, P., *Rhinitis medicamentosa: a review of causes and treatment*. *Treat Respir Med*, 2005. **4**(1): p. 21-9.
77. Bousquet, J., R. Lockey, and H.-J. Malling, *Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases A WHO position paper*. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 1998. **102**(4): p. 558-562.
78. Arvidsson, M., O. Löwhagen, and S. Rak, *Allergen specific immunotherapy attenuates early and late phase reactions in lower airways of birch pollen asthmatic patients: a double blind placebo-controlled study 1*. *Allergy*, 2004. **59**(1): p. 74-80.
79. Furin, M.J., et al., *Immunotherapy decreases antigen-induced eosinophil cell migration into the nasal cavity*. *Journal of allergy and clinical immunology*, 1991. **88**(1): p. 27-32.
80. Bellinghausen, I., et al., *Insect venom immunotherapy induces interleukin-10 production and a Th2-to-Th1 shift, and changes surface marker expression in venom-allergic subjects*. *European journal of immunology*, 1997. **27**(5): p. 1131-1139.
81. Akdis, M. and C.A. Akdis, *Mechanisms of allergen-specific immunotherapy*. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2007. **119**(4): p. 780-789.
82. Stewart, G.E. and R.F. Lockey, *Systemic reactions from allergen immunotherapy*. *Journal of allergy and clinical immunology*, 1992. **90**(4): p. 567-578.
83. Parameters, J.T.F.o.P., *Allergen immunotherapy: a practice parameter*. *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. American College of Allergy, Asthma and Immunology. Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 2003. **90**(1 Suppl 1): p. 1.
84. Wilson, D., M. Torres Lima, and S. Durham, *Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis*. *Allergy*, 2005. **60**(1): p. 4-12.
85. Shields, R.L., et al., *Inhibition of allergic reactions with antibodies to IgE*. *Int Arch Allergy Immunol*, 1995. **107**(1-3): p. 308-12.
86. Casale, T.B., et al., *Use of an anti-IgE humanized monoclonal antibody in ragweed-induced allergic rhinitis*. *J Allergy Clin Immunol*, 1997. **100**(1): p. 110-21.
87. MacGlashan, D.W., et al., *Down-regulation of Fc (epsilon) RI expression on human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody*. *The Journal of Immunology*, 1997. **158**(3): p. 1438-1445.
88. Yu, C., et al., *Clinical Efficacy and Safety of Omalizumab in the Treatment of Allergic Rhinitis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials*. *Am J Rhinol Allergy*, 2019: p. 1945892419884774.
89. Kamin, W., et al., *Safety of anti-IgE treatment with omalizumab in children with seasonal allergic rhinitis undergoing specific immunotherapy simultaneously*. *Pediatr Allergy Immunol*, 2010. **21**(1 Pt 2): p. e160-5.
90. Eckl-Dorna, J., *Omalizumab's Impact on Total and Allergen-Specific IgE Levels: A Polyclonal Story*. *Int Arch Allergy Immunol*, 2016. **169**(2): p. 69-70.
91. Ota, T., et al., *Suppression of IgE B cells and IgE binding to Fc(epsilon)RI by gene therapy with single-chain anti-IgE*. *J Immunol*, 2009. **182**(12): p. 8110-7.
92. Chu, S.Y., et al., *Reduction of total IgE by targeted coengagement of IgE B-cell receptor and Fc gamma RIIb with Fc-engineered antibody*. *J Allergy Clin Immunol*, 2012. **129**(4): p. 1102-15.
93. Bousquet, P.J., et al., *Visual analog scales can assess the severity of rhinitis graded according to ARIA guidelines*. *Allergy*, 2007. **62**(4): p. 367-72.
94. Bousquet, J., et al., *Implementation of guidelines for seasonal allergic rhinitis: a randomized controlled trial*. *Allergy*, 2003. **58**(8): p. 733-41.
95. Spector, S.L., et al., *Symptom severity assessment of allergic rhinitis: part 1*. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2003. **91**(2): p. 105-14.

96. Kuyucu, S., et al., *Epidemiologic characteristics of rhinitis in Turkish children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase 2*. *Pediatric allergy and immunology*, 2006. **17**(4): p. 269-277.
97. Hamilos, D., *Rhinitis and sinusitis*. *J Allergy Clin Immunol*, 2010. **125**: p. 103-111.
98. Lukat, K., et al., *A direct comparison of efficacy between desloratadine and rupatadine in seasonal allergic rhinoconjunctivitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study*. *J Asthma Allergy*, 2013. **6**: p. 31-9.
99. Bousquet, J., et al., *Randomized controlled trial of desloratadine for persistent allergic rhinitis: correlations between symptom improvement and quality of life*. *Allergy Asthma Proc*, 2013. **34**(3): p. 274-82.
100. Erdogan, B.A., et al., *Quality of life in patients with persistent allergic rhinitis treated with desloratadine monotherapy or desloratadine plus montelukast combination*. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg*, 2014. **24**(4): p. 217-24.
101. Cingi, C., et al., *Desloratadine-montelukast combination improves quality of life and decreases nasal obstruction in patients with perennial allergic rhinitis*. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2013. **3**(10): p. 801-6.
102. Rodrigo, G.J. and H. Neffen, *Efficacy of fluticasone furoate nasal spray vs. placebo for the treatment of ocular and nasal symptoms of allergic rhinitis: a systematic review*. *Clin Exp Allergy*, 2011. **41**(2): p. 160-70.
103. Orgel, H.A., et al., *Clinical, rhinomanometric, and cytologic evaluation of seasonal allergic rhinitis treated with beclomethasone dipropionate as aqueous nasal spray or pressurized aerosol*. *J Allergy Clin Immunol*, 1986. **77**(6): p. 858-64.
104. Meltzer, E.O., et al., *A dose-ranging study of fluticasone propionate aqueous nasal spray for seasonal allergic rhinitis assessed by symptoms, rhinomanometry, and nasal cytology*. *J Allergy Clin Immunol*, 1990. **86**(2): p. 221-30.
105. Di Lorenzo, G., et al., *Randomized placebo-controlled trial comparing fluticasone aqueous nasal spray in mono-therapy, fluticasone plus cetirizine, fluticasone plus montelukast and cetirizine plus montelukast for seasonal allergic rhinitis*. *Clin Exp Allergy*, 2004. **34**(2): p. 259-67.
106. Goh, B.S., M.I. Ismail, and S. Husain, *Quality of life assessment in patients with moderate to severe allergic rhinitis treated with montelukast and/or intranasal steroids: a randomised, double-blind, placebo-controlled study*. *J Laryngol Otol*, 2014. **128**(3): p. 242-8.
107. Chen, H., et al., *Comparison of the efficacy and mechanisms of intranasal budesonide, montelukast, and their combination in treatment of patients with seasonal allergic rhinitis*. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2018. **8**(11): p. 1242-1252.
108. Koreck, A.I., et al., *Rhinophototherapy: a new therapeutic tool for the management of allergic rhinitis*. *Journal of allergy and clinical immunology*, 2005. **115**(3): p. 541-547.
109. Nettis, E., et al., *Efficacy of omalizumab treatment with concomitant antihistamines as needed for moderate, refractory chronic spontaneous urticaria*. *Acta dermato-venereologica*, 2018. **98**(3-4): p. 446-448.
110. Yu, H., et al., *More than regulation of skewed Th1/Th2 cytokines in allergic asthma: A case treated with omalizumab*. *Paediatric Respiratory Reviews*, 2010(11): p. S83.
111. Chervinsky, P., et al., *Omalizumab, an anti-IgE antibody, in the treatment of adults and adolescents with perennial allergic rhinitis*. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 2003. **91**(2): p. 160-167.
112. Vignola, A., et al., *Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR*. *Allergy*, 2004. **59**(7): p. 709-717.
113. Ädelroth, E., et al., *Recombinant humanized mAb-E25, an anti-IgE mAb, in birch pollen-induced seasonal allergic rhinitis*. *Journal of allergy and clinical immunology*, 2000. **106**(2): p. 253-259.

114. Nagakura, T., et al., *Omalizumab is more effective than suplatast tosilate in the treatment of Japanese cedar pollen-induced seasonal allergic rhinitis*. *Clinical & Experimental Allergy*, 2008. **38**(2): p. 329-337.
115. Okubo, K., et al., *Omalizumab is effective and safe in the treatment of Japanese cedar pollen-induced seasonal allergic rhinitis*. *Allergology International*, 2006. **55**(4): p. 379-386.
116. Adachi, M., et al., *Real-world safety and efficacy of omalizumab in patients with severe allergic asthma: a long-term post-marketing study in Japan*. *Respiratory medicine*, 2018. **141**: p. 56-63.
117. Casale, T.B., et al., *Effect of omalizumab on symptoms of seasonal allergic rhinitis: a randomized controlled trial*. *Jama*, 2001. **286**(23): p. 2956-67.
118. Masieri, S., et al., *Effects of omalizumab therapy on allergic rhinitis: a pilot study*. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016. **20**(24): p. 5249-5255.
119. Mostafa, B.E., et al., *Omalizumab versus intranasal steroids in the post-operative management of patients with allergic fungal rhinosinusitis*. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2019.
120. Cildag, S. and T. Senturk, *The effect of omalizumab treatment on IgE and other immunoglobulin levels in patients with chronic spontaneous urticaria and its association with treatment response*. *Postepy Dermatol Alergol*, 2018. **35**(5): p. 516-519.

ÖZGEÇMİŞ

A. KİŞİSEL BİLGİLER

Adı soyadı : SEMRA AĞIRBAŞ
Doğum tarihi : 24.08.1989
Yabancı dil bilgisi : İNGİLİZCE
Görev yeri: VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KBB ABD
E-posta adresi : smrgrebs@gmail.com
Telefon : 05438829266

B. EĞİTİM BİLGİLERİ

Mezun olduğu fakülte: YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Mezuniyet tarihi : 2013
Akademik unvan : Araştırma Görevlisi

C. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

Kurum : YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KBB ABD

EKLER

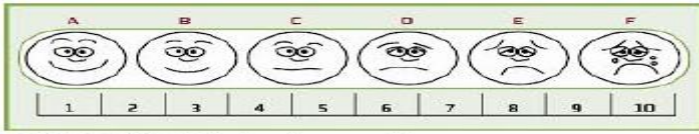
EK 1.VİZÜEL ANALOG SKALA

BURUN TIKANIKLIĞI



Şekil 1. VAS değerlendirme şablonu

BURUN AKINTISI



Şekil 1. VAS değerlendirme şablonu

ARD ARDA HAPŞIRMA



Şekil 1. VAS değerlendirme şablonu

BURUN KAŞINTISI



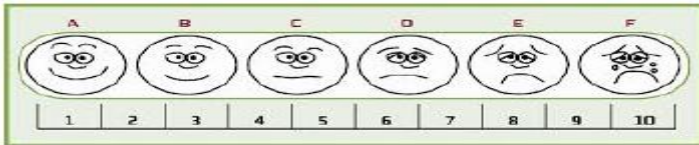
Şekil 1. VAS değerlendirme şablonu

HAYAT KALİTESİ



Şekil 1. VAS değerlendirme şablonu

GÖZ ve DAMAKTA KAŞINTI



Şekil 1. VAS değerlendirme şablonu

EK 2. KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

*KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Alerjik riniti olan hastalarda omalizumab, inhale kortikosteroid ve oral antihistaminik+lökotrien antagonistlerinin semptomlar üzerine olan etkisinin karşılaştırılması	
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	Yok	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:09	Tarih: 19.12.2018
	Prof.Dr.Ahmet Faruk KIROĞLU sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu/oy birliği ile karar verilmiştir.	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr. Oğuz TUNCER

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E	K	E	H	E	H	
Prof.Dr. Oğuz TUNCER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Şükran SEVİMLİ	Tıp Tarihi ve Etik	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Siddik KESKİN	İstatistik Uzmanı	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Hüseyin GÜDÜCÜOĞLU	Tıbbi Mikrobiyoloji	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.A.Faruk KIROĞLU	KBB	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Abbas ARAS	Genel Cerrahi	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Celaleddin SOYALP	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Ramazan ÜSTÜN	Fizyoloji	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Oruc ALLAHVERDİYEV	Tıbbi Farmakoloji	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr.Öğr.Üyesi Cihan AYDOĞAN	Ortodonti	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Lütfü POLAT	Eczacı	Van Polat Eczanesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Nazlı AKTAŞ	Avukat	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hukuk Müşavirliği	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Özge Burak DEĞER	Sağlık Mesleği Mensubu Olmayan Üye	Van Sanayici ve İş Kadınları Derneği	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Adnan SELÇUK	Sağlık Mesleği Mensubu Olmayan Üye	Van İş Geliştirme Merkezi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkan Yardımcısı
Unvanı/Adı/Soyadı:Yrd.Doç.Dr. Şükran SEVİMLİ
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması esastir.

*KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Alerjik rinitli olan hastalarda omalizumab, inhale kortikosteroid ve oral antihistaminik+lokotrien antagonistlerinin semptomlar üzerine olan etkisinin karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		Yok
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:09	Tarih: 19.12.2018
	Prof.Dr.Ahmet Faruk KIROĞLU sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu/oy birliği ile karar verilmiştir.	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr. Oğuz TUNCER

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E	K	E	H	E	H	
Prof.Dr. Oğuz TUNCER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Şükran SEVİMLİ	Tıp Tarihi ve Etik	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Sıddık KESKİN	İstatistik Uzmanı	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Hüseyin GÜDÜCÜOĞLU	Tıbbi Mikrobiyoloji	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. A.Faruk KIROĞLU	KİBİ	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Abbas ARAS	Genel Cerrahi	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Celaleddin SOYALP	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Ramazan ÜSTÜN	Fizyoloji	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Oruc ALLAHVERDİYEV	Tıbbi Farmakoloji	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr.Öğr.Üyesi Cihan AYDOĞAN	Ortodonti	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Lütfü POLAT	Eczacı	Van Polat Eczanesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Nazlı AKTAŞ	Avukat	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hukuk Müşavirliği	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Özge Burak DEĞER	Sağlık Mesleği Mensubu Olmayan Üye	Van Sanayici ve İş Kadınları Derneği	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Adnan SELÇUK	Sağlık Mesleği Mensubu Olmayan Üye	Van İş Geliştirme Merkezi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkan Yardımcısı
Unvanı/Adı/Soyadı: Yrd.Doç.Dr. Şükran SEVİMLİ
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Alerjik riniti olan hastalarda omalizumab, inhale kortikosteroid ve oral antihistaminik+lökotrien antagonistlerinin semptomlar üzerine olan etkisinin karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	Yok

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Kat:4 No:11
	TELEFON	0432 225 04 70
	FAKS	0432 216 83 52
	E-POSTA	etikkurull@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Ahmet Faruk KIROĞLU			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kulak,Burun,Boğaz			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak,Burun,Boğaz Anabilim Dalı			
	DESTEKLEYİCİ	Yok			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 4	<input type="checkbox"/>		
		Gözlemsel ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>		
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>			
DİĞER İSE BELİRTİNİZ					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	26.11.2018	001	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	01.01.2019	001	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>				
	BIYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	ILAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
DİĞER:	<input checked="" type="checkbox"/>	Tüm Araştırmacılara Ait Özgeçmiş, İyi Klinik Uygulamalar 3 Ad. Literatür, Taahhünamesi, Görev Dağılımı ve Yetkilendirme Belgesi				

Etik Kurul Başkan Yardımcısı
Unvanı/Adı/Soyadı: Yrd.Doç.Dr. Şükran SEVİMLİ
İmza: