T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Deneysel Alerjik Rinit Modelinde Siklosporin ve Siklofosfamid'in Topikal İntranazal Kullanılmasının Etkileri

ÖMER AKKUŞ

KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Hasan YASAN

Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından 1470 TU-07 proje numarası ile desteklenmiştir.

2007-ISPARTA

KABUL ve ONAY

Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Başkanlığı çerçevesinde yürütülmüş bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir / edilmemiştir.

Uzmanlık Tez Savunma Tarihi: / / 2002

Tez Danışmanı

Üye

:……

(Unvanı, Adı Soyadı) (Üniversite)

Üye

:……

(Unvanı, Adı Soyadı) (Üniversite)

Üye

:……

(Unvanı, Adı Soyadı) (Üniversite)

Üye

:……

(Unvanı, Adı Soyadı) (Üniversite)

ONAY: Bu uzmanlık tezi, Fakülte Yönetim Kurulu'nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

Prof. Dr…….

DEKAN

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca ilgi ve bilgilerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Harun DOĞRU, Prof. Dr. Mustafa TÜZ, Prof. Dr. Fehmi DÖNER, Doç. Dr. Murat YARIKTAŞ, Doç. Dr. Hasan YASAN'a;

Beraber çalıştığımız ve desteklerini esirgemeyen bütün asistan arkadaşlarım ve diğer sağlık personeline teşekkür ederim.

Dr.Ömer AKKUŞ
ISPARTA-2007

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY ..... **i**
ÖNSÖZ ..... **ii**
İÇİNDEKİLER ..... **iii**
1. GİRİŞ ve AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **2**
2.1. Burun Embriyolojisi 2
2.2. Burun Anatomisi 2
2.2.1. Eksternal Burun Anatomisi 3
2.2.2. İnternal Burun Anatomisi 3
2.2.3. Burun ve Paranazal Sinüslerin Kanlanması 5
2.2.4. Burun İnervasyonu 6
2.3. Burun Histolojisi 7
2.3.1. Nazal Vestibül 7
2.3.2. Respiratuar Mukoza 7
2.3.3. Olfaktör Mukoza 10
2.4. Burun Fizyolojisi 11
2.4.1. Burnun Fizyolojik Fonksiyonları 11
2.5. Alerjik Rinit 17
2.5.1. Tanım ve İnsidans 17
2.5.2. Etyoloji 18
2.5.3. Alerji Etyolojisinde Rol Oynayan Ajanlar 19
2.5.3.1. Ev Tozu ve Akarları 20
2.5.3.2. Polenler 20
2.5.3.3. Mantarlar 21
2.5.3.5. Hayvansal Alerjenler 22
2.5.3.6. Bakteriler 23
2.5.3.7. Besin ve Besin Katkı Maddeleri 23
2.5.3.8. Hava Kirliliği 24
2.5.4. Patoloji ve Patofizyoloji 24
2.5.5. Alerjik Rinit'in Klinik Tipleri 28
2.5.5.1. Mevsimsel Alerjik Rinit 28

2.5.5.2. Perennial Alerjik Rinit 28
2.5.5.3. Mikst Tip Alerjik Rinit 28
2.5.6. Tanı Yöntemleri 29
2.5.6.1. Anamnez 29
2.5.6.2. Fizik Muayene 29
2.5.6.3. Laboratuar 30
2.5.7. Alerjik Rinitte Ayırıcı Tanı 33
2.5.8. Tedavi Prensipleri ve Tedavi Yöntemleri 34
2.5.8.1. Alerjenden Kaçınma ve Korunma 34
2.5.8.2. İlaç Tedavisi 35
2.5.8.3. İmmünoterapi 38
2.6. İmmünosüpresif İlaçlar 40
2.6.1. Azotlu Hardallar (Biskloretilamimler) 40
2.6.2. Kalsinörin İnhibitörleri 41
3. MATERYAL ve METOD 43
4. BULGULAR 45
5. TARTIŞMA VE SONUÇ 52
6. ÖZET 56
7. SUMMARY 58
KAYNAKLAR 60

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Alerjik rinit prevalansı en yüksek olan kronik hastalıklardan biridir. Alerjik rinitin medikal tedavisinde kullanılan ilaçlar topikal ve oral antihistaminikler, topikal ve oral kortikosteroidler, topikal ve oral dekonjestanlar, mast hücre stabilizatörleri, antikolinerjik ajanlar ve tuzlu su spreyleri şeklinde sıralanabilir (1). Steroide dirençli, şiddetli alerjik hava yolu hastalığında immünsüpresif ajanlar kullanılabilir (2). Bu ajanların sistemik kullanımında ciddi yan etkileri olmaktadır. Metotreksatın topikal nazal kullanımıyla ilgili literatürde bir yayın vardır, ancak bu yayın alerjik rinit modelinde değil sadece ajanın nazal mukoza üzerine olası etkilerini araştırmak için yapılmştır (3). İmmünsüpresif ajanların alerjik rinitte topikal kullanımıyla ilgili henüz çalışma yoktur. Bu çalışmada immünsüpresif ajanların alerjik rinitte topikal uygulanmasının lokal ve sistemik etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Alerjik rinitte immünsüpresif ajanların topikal uygulanmasının etkinliği ve uygulanan dozda sistemik etki ve yan etkilerinin olup olmadığı araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Burun Embriyolojisi

Ektodermden gelişen iki lateral nazal çıkıntı ve mezodermden gelişen ve orta hatta yer alan bir frontonazal çıkıntı dört haftalık bir embriyonun yüzünde görülebilir. Nazal çıkıntılardan nazal kavite ve nazal mukoza, frontonazal çıkıntıdan da nazal septum gelişir. Gelişimin ilerlemesi ile, nazal çıkıntılardan invajinasyonla nazal girintiler oluşur. Nazal girintiler oral kavite ve nazofarinksten bukkonazal membranla ayrılır. Bukkonazal membranın posterior kısmı zamanla kaybolarak koanaları oluşturur(4).

Maksiller çıkıntılar, lateral ve medial nazal çıkıntılarla birleşerek nostrilleri oluştururlar. Yedinci haftadan itibaren maksilloturbinal, etmoturbinaller ve nazoturbinalden lateral nazal duvar ve sinüsler oluşur. Nazal oluşumların kıkırdaklaşma ve kemikleşmeleri ise 9-10'uncu haftadan başlayarak gelişir (4).

Gestasyonun 12. ve 14. haftaları arasında goblet hücreleri ve glandüler asinüsler ortaya çıkar. Nazal septumun epitelyal gelişmesi, nazal duvarların gelişmesinin hemen öncesinde gerçekleşir. Nazal mukozanın epitelyal tabakası üç tip hücreden oluşmaktadır. Bunlar; silyalı kolumnar hücreler, goblet hücreleri ve silyasız kolumnar hücreler. Nazal mukozanın lamina propriasında gestasyonun 9. haftasından itibaren vaskülarizasyon artmaktadır. Silyalı hücreler, etmoid ve maksiller sinüslerde 14-16. haftalarda görülür. Bu progresif farklılaşma süreci yaklaşık 24. haftada tamamlanır (5).

2.2. Burun Anatomisi

Burun üst solunum yolunun başlangıç noktasıdır. Fizyolojik fonksiyonunun yanında yüzün ortasında yer alması nedeniyle yüzde en çok dikkat çeken oluşumlardan biridir. Burnun hem eksternal hem internal anatomisi ırktan ırka ve insanda insana birçok farklılık gösterir. Önde nostriller (anterior nares) aracılığı ile yüze, arkada choanae narium (posterior nares) aracılığı ile nasofarenkse açılır. Burun anatomisi eksternal burun ve internal burun olmak üzere iki kısımda incelenir (4).

2.2.1. Eksternal Burun Anatomisi

Burnun dışını oluşturan piramidin desteğini, kemik ve kıkırdak çatı oluşturur. Piramidin tepesine apeks (tip) denir. Apeksten arka üste gidildikçe nazal dorsum ortaya çıkar. Nazal kemikler ve frontonazal sütür arasındaki bileşim yerine radiks veya nasion denir. Nazal kemiklerin altta üst lateral kıkırdaklarla eklem yaptığı yere rhinion denir. Piramidin aşağıya bakan yüzünde, ortada septum nazi adı verilen bir bölme ile birbirinden ayrılmış iki adet burun deliği (nares) bulunur (6).

Kemik çatıyı (Burnun 1/3 üst kısmı), nazal kemikler, maksillanın frontal proçesi, frontal kemiğin nazal çıkıntısı, maksiller kemikler oluşturur. Kıkırdak çatıyı (Burnun 2/3 alt kısmı), üst lateral kıkırdaklar, alt lateral kıkırdaklar, kuadranguler kıkırdak, sesamoid kıkırdaklar ve fibroareolar doku oluşturur. Kuadranguler (septal) kıkırdak dörtgen şeklinde olup, arka kenarı vomer ile etmoid kemiğin lamina perpendikülarisi arasına girerek burun septumunun oluşmasına yardım eder. Üst kısmı burun sırtının oluşmasına yardım edip, nazal tipin de temel desteğini oluşturur. Üst lateral kıkırdaklar, bir çifttir ve nazal kemiklerin alt yüzlerine tutunurlar. Alt lateral kıkırdaklar, bir çifttir ve üst lateral kıkırdakların üstüne binerler. Alt lateral kıkırdaklar "C" şeklinde olup krus laterale ve krus mediale adı verilen uzantıları vardır. Krus laterale, burun kanatlarının (ala nazi) iskeletini oluşturur ve anterior naresin lateral kısmını yapar. Krus mediale ise orta hatta diğeriyle beraber kolumellayı oluşturur. Üst lateral kıkırdak ile kuadrilateral kıkırdağın birleştiği kısıma nazal valv denir (6).

Kafatasındaki armut şeklinde nazal açıklıklara apertura piriformis denir. Alt bölümünü maksillanın alveolar proçesi, üst ve yan kenarlarını nazal kemikler ve maksillanın frontal proçesleri yapar. Orta hattaki kemik çıkıntıya anterior nazal spin denir (7).

Burun kasları; M.procerus, M.levator labii superior alaeque nazi, M.nazalis, M.dilator naris, M.depresör septidir ve N.Fasialis tarafından innerve edilir (7).

2.2.2. İnternal Burun Anatomisi

Burun içi, orta hatta yerleşen nazal septum tarafından iki bölüme ayrılır.

Nazal septum üstte etmoid kemiğin perpendiküler tabakası, önde septal (kuadrianguler) kartilaj ve membranöz kolumella, altta vomer, maksilla ve palatin

kemikler, arkada sfenoid kresti ile sınırlıdır. Nazal septum kranial 1/3'de üst lateral kartilajlar ile devamlıdır.

Nazal kavite tavanı önde nazal kemikler, frontal kemiğin nazal çıkıntısı ve frontal sinüs tabanı tarafından oluşturulur. Daha horizontal olan orta kısımda etmoid kemiğin kribriform tabakası yer alır. Bu tabaka nazal kaviteyi kraniyal kaviteden ayırır. Arkaya doğru sfenoid kemiğin korpus ve ön duvarı boyunca tavan giderek alçalır ve koana oluşumuna katılır. Kribriform tabaka çok ince yapıda olup meninksle sarılı olfaktor lifler tarafından delinir (6).

Lateral duvar, nazal kavitenin yapı bakımından en karmaşık duvarıdır. Lateral duvar maksillanın, lakrimal kemiklerin, üst, orta ve alt konkalar ve medial pterigoid platelerin iç yüzeylerinden oluşur.

İnce, çukurlu konkalar nazal fossaları meatuslara böler ve nazal mukozal yüzeyi 100-200 cm^2 kadar artırır. Alt konka ve taban arasındaki alana alt meatus, alt ve orta konka arasındaki alana orta meatus, üst konkanın altındaki alana üst meatus denir. Üst konkanın arka ve üstündeki alana sfenoetmoidal recess denir. Sfenoetmoidal recesse sfenoid sinüs, üst meatusa arka grup etmoid hücreler, orta meatusa frontal sinüs, maksiler sinüs ve ön grup etmoid hücreler, alt meatusa da duktus nazolakrimalis açılır. Nadiren en üst konka da (suprem konka) bulunabilir. Orta ve üst konkalar etmoid kemiğin uzantılarıdır, alt konka ise lateral nazal duvara üst sınırı ile bağlı olan ayrı bir kemiktir.

Orta konka, kribriform plate ile fovea etmoidalis arasında yerleşir. Orta konkanın en ön üst kısmı maksillanın krista etmoidalisine yapışarak endoskopide agger nasi olarak tanımladığımız kabarıklığı oluşturur. Arka ucu ise palatin kemiğin lamina perpendikularisindeki krista etmoidalise yapışmaktadır. Orta konkanın üst yapışma yeri, arkaya doğru ilerlerken laterale kıvrılır ve lamina papireseaya yapışır. Orta konkanın arkadaki yapışma yeri bazal lamella adını alır. Bazal lamella ön ve arka etmoid hücreleri birbirinden ayırır. Lateral duvarda orta konka rezeke edildiğinde göze çarpan yapılardan biri unsinat proçes diğeri etmoid bulladır. Etmoid bulla ön etmoid hücrelerin hemen daima bulunan en büyük hücresidir. Etmoid bullaya eşlik eden 4 ila 8 kadar ön etmoid hücre bulunabilir. Unsinat proçes önden arkaya yukarıdan aşağıya doğru sagital planda uzanan ince kemik yapıdır. Etmoid bulla ile unsinat proçes arasında yarım ay şeklinde,

açıklığı arkaya ve hafif yukarıya bakan bir yarık görülür ki buna hiatus semilunaris denir. Unsinat kaldırıldığında üç boyutlu cep şeklinde etmoid infundibulum ile karşılaşılır. Maksiller sinüs ostiumu, genellikle etmoid infundibulum tabanının arka 1/3'üne açılır. Frontal sinüs, maksiller sinüs ve ön-orta etmoid hücrelerin ostiumları ile orta konka, unsinat proçes, bulla etmoidalisin birlikte oluşturdukları anatomik yapıya ostiomeatal kompleks denir (8).

2.2.3. Burun ve Paranazal Sinüslerin Kanlanması

Arteryel kanlanma

Burnun arteryel kanlanması, A.karotis eksterna ve A.karotis internanın dallarından sağlanır.

A.karotis internanın dalı olan a.oftalmika, fissura orbitalis süperiordan orbita içine girer. Orbita içinde verdiği dallardan a.ethmoidalis posterior foramen ethmoidalis posteriordan geçerek ön kraniyal fossaya gelir, daha sonra cribriform plateden geçerek burun içine girer. Üst konka ve septumun arka üst kısmını besler.

A.oftalmikanın diğer dalı a.ethmoidalis anterior cribriform plateden geçerek burun içinde lateral duvar ve septumun ön-üst bölümünü besler.

A.supraorbitalis ve supratroklearis frontal sinüsleri kanlandırır.

A.karotis eksternanın fasyal dalı, a.labialis süperior dalını verir. Bu dalın nazal septumun ön-alt bölümünü besleyen septal dalı vardır.

A.karotis eksternanın uç dalı a.sfenopalatina foramen sfenopalatinadan geçerek burun boşluğu, septum ve sinüslerin majör kanlanmasını sağlar. A.palatina descendes burun boşluğunun arka alt kısmını kanlandırır ve şu dalları verir: a.infraorbitalis, a.alveolaris posterosuperior, a. alveolaris anterosuperior (7).

A.faringea burun çatısının arka kısmını kanlandırır.

Septumda anterior naresin yaklaşık 1cm uzağında a.ethmoidalis anterior, a.labialis süperior, a.palatina majus ve a.sfenopalatinanın dalları anastomoz yapar. Buraya Kisselbach ya da Little bölgesi denir. Burun kanamaları genellikle buradan olur(7).

Venöz Drenaj

Nazal venler sıklıkla yüz ve damak venleri ile anastomoz yaparlar. Nazal venöz sistemi valvsizdir ve kavernöz sinüse infeksiyonun retrograd yayılımı olabilir. Nazal kavitenin üst kısmının venleri ethmoidal venler ve oftalmik ven aracılığı ile kavernöz sinüse, arka kısmının venleri sfenopalatin ven aracılığı ile pterigoid venöz pleksusa, ön kısmıda anterior fasial ven aracılığı ile eksternal ve internal juguler venlere dökülür (6).

Lenfatikler

Burnun dış yapılarının ve nazal kavitenin ön kısmının lenfatik drenajı submandibuler lenf nodlarına, nazal kavitenin geri kalan kısımları ise retrofaringeal nodlar aracılığı ile üst derin servikal nodlara drene olurlar (9,10).

2.2.4. Burun İnervasyonu

Burun Eksternal Kısmının Sensöriel İnervasyonu

N.trigeminusun oftalmik ve maksiller dalları ile sağlanır. Oftalmik sinirin supratroklear ve infratroklear dalı üst kısmı inerve eder. N.maksillarisin infraorbital dalı alt kısmın inervasyonunu sağlar.

Nazal Kavitenin ve Paranazal Sinüslerin Sensöriel İnervasyonu

Dış kısmın inervasyonu gibi n.trigeminusun oftalmik ve maksiller dalları ile olur. Oftalmik sinirin n.ethmoidalis anterior ve posterior dalları septum, lateral duvarın ön-üst kısımları, frontal sinüs ve ethmoid hücrelere dağılan lifler vermektedir. N.maksillarisin dalları olan n.sfenopalatinus, n.palatinus majus ve n.infraorbitalis nazal kavitenin sensöriel inervasyonunu sağlar.

Otonomik İnervasyon

Nazal kavitenin gland ve damarlarının inervasyonu otonom sinir sistemi tarafından sağlanır.

Sempatik lifler, süperior servikal gangliondan kalkan, internal karotid arter etrafında pleksus oluşturan postganglionik liflerdir. İnternal karotid pleksustan ayrılan n. petrosus profundus, pterygoid kanalda n.petrosus süperfisialis majörle birleşerek Vidian siniri oluşturur. Vidian sinir, pterygopalatin fossadaki sfenopalatin gangliona gelir, ancak sinaps yapmaz. Bu postganglionik liflerin dağılımı kesin olarak

bilinmemektedir, fakat muhtemelen çoğu maksiller sinirin dalları yolu ile nazal ve oral mukozanın kan damarlarına vazomotor lifler olarak dağılırlar. Bu liflerin fonksiyonu vazokonstriksiyondur.

Parasempatik lifler, süperior salivatuar nükleustan n.intermedius ile kalkan preganglionik liflerdir. Bu lifler n.petrosus süperfisialis majör ve vidian sinir yoluyla sfenopalatin gangliona gelirler. Burada sinaps yapan postganglionik lifler maksiller sinirin sfenopalatin dallarını izleyerek mukozaya dağılırlar. Bu sistem vazodilatör ve sekretuar fonksiyona sahiptir (9).

Sempatik ve parasempatik sinir sistemlerinin etkileri genellikle antagonistiktir. Bununla beraber bazı alanlarda her iki sistem, farklı özellikteki aynı genel etkilere sebep olurlar. Örneğin, parasempatik stimülasyon burunda bol sulu tükrük benzeri salgıya neden olurken, sempatik stimülasyon müsinöz bir enzimatik salgıya neden olur. Servikal sempatik bloktan sonra (parasempatik hiperaktivasyon ile) nazal hipersekresyon, hiperemi, ödem ve obstrüksiyon görülür. Gardner ve arkadaşlarına göre, n,petrosus majörün kesilmesinden sonra nazal mukoza, adrenerjik aktivitenin tek başına etkisi ile soluk, kuru ve büzüşmüş olur (11).

2.3. Burun Histolojisi

Histolojik olarak nazal kavite; vestibül, respiratuar bölge ve olfaktör bölge olmak üzere üç kısımda incelenir.

2.3.1. Nazal Vestibül

Nazal vestibülde keratinize olmuş çok katlı yassı epitel vardır. Vestibül, nazal kavitenin en ön ve geniş bölümüdür. Burun yüzeyinin derisi, burun deliklerinden içeriye doğru dönerek vestibülü döşer. Burada çok sayıda yağ ve ter bezleri ile solunan havadaki iri partikülleri tutan ve vibrissae denilen kalın kısa kıllar vardır. Vestibülün derin bölümünde bu döşeyici epitel, keratin yapısını kaybederek nonkeratinize çok katlı yassı epitele dönüşür (12).

2.3.2. Respiratuar Mukoza

Nazal kavitenin vestibülden sonraki kısmı respiratuar mukoza ile örtülüdür. Goblet hücrelerinden zengin yalancı çok katlı silyalı kolumnar epitel ile örtülüdür. Bu

epitel, bazal lamina üzerine oturarak seröz ve müköz bezlerin bulunduğu bir bağ dokusu ile desteklenir. Goblet hücre ve bu bezlerin salgıladığı sıvı epitelin nemliliğini sağlar(12-13).

Elektron mikroskobu ile yapılan incelemelere göre, solunum epiteli 5 tip hücreden oluşur. Bunlar silyalı hücre, mikrovilluslu hücre, goblet hücreleri, bazal hücreler ve küçük granüllü hücrelerdir (14).

Silyalı hücre, respiratuar müköz membranın en bol bulunan hücre türüdür. Hücrelerin hareketi için adenozin trifosfat (ATP) gereklidir. Silya yaklaşık 6 mikrometre uzunluğunda, 0.3 mikrometre genişliğindedir. Her hücre apikal yüzünde yaklaşık 300 silya (titrek tüy) bulunur. Silyalar, hücre yüzeyinin hemen altında yerleşmiş bulunan bazal cisimlere tutunurlar ve saniyede 14 vuruş yaparlar. Silyaların bu hareketi ile ufak partikülleri tutan ve suda çözünen gazları (SO_2, ozon vb.) absorbe eden yüzeyel mukus, nazofarenkse doğru itilir.

Mikrovilluslu hücreler silyalardan daha küçüktür. Mikrofilament yığınları içeren bu hücreler, hareketli uzantılara sahiptir. Bu hücreler, bazal yüzlerinde afferent sinir stromaları içerirler ve bunlar duyu reseptörü olarak kabul edilirler.

Goblet hücrelerinin yüzeyinde hücrenin salgı yapıp yapmamasına göre mikrovilluslar bulunur. İstirahat halinde iken goblet hücresinin yüzeyi mikrovilluslar ile kaplıdır. Mukus granülleri bir araya gelip toplandıkça ve yavaş yavaş hücre yüzeyine yaklaştıkça mikrovilluslar kaybolur, mukus kitlesi hücre yüzeyinde kabarıklık yapar, hücre yüzeyi açılır, mukus granülü dışarıya atılır, hücre yüzeyi tekrar çökerek eski haline gelir ve yeni bir evre tekrar başlar. Goblet hücreleri daha çok burun boşluğunda yerleşmiştir. Posterior etmoid hücrelerde hemen hiç goblet hücresi yoktur. Sinüsler içinde en yoğun olarak anterior etmoidlerde bulunur. Bununla beraber ön etmoidlerdeki goblet hücresi yoğunluğu, burundakinden tam 15 kez daha azdır. Bazal membran altında submukozada serömüsinöz yapıda müköz bezler yer alır. Bu bezler en çok septum ve konkalar üzerinde ve özellikle koana yakınında mevcutturlar. Sinüslerin içinde bu bezler yok denecek kadar azdır. Sadece sinüs ostiumu çevresinde bulunurlar. Bu bezler tüp şeklinde veya birkaç dallı olabilir. Goblet hücrelerinin de yer aldığı kısa bir boşalma kanalıyla yüzeye açılırlar. Sinüs mukozası burun boşluğu ile kıyaslandığında daha incedir. Epitel daha kısa boyludur. Bazal membran oldukça

incedir, lamina propria yok denecek kadar azdır ve alttaki periosta sıkıca yapışıktır(12,13).

Goblet hücre sayısı konakçının enfeksiyona cevabı olarak sinüzitlerde artmaktadır. Artmış mukus üretimi mukozayı fiziksel olarak kaplayıp bakterilere ve inflamatuar mediatörlere karşı korur (15).

Bazal hücreler, bazal lamina üzerinde yerleşen, epitelin lümene bakan yüzüne kadar uzanamayan kısa ve yuvarlak hücrelerdir. Bunların, mitozla çoğalıp diğer hücre tiplerine dönüşebilme yeteneği olan, üretken ana hücreler olduğuna inanılır.

Küçük granüllü hücreler, bazal hücrelere benzerler. Ancak bu hücreler, santral kısımdaki granülleriyle karakterizedir. Histokimyasal çalışmalar, bu hücrelerin diffüz nöroendokrin sistemin elemanları olduklarını gösterir. Bu endokrin benzeri granüllü hücreler, müköz ve seröz salgılanma sürecinin tamamlanmasında etkin rol oynar (14).

Respiratuar epitelin bütün hücreleri bazal membranla ilişkilidir. Epitelin lamina propriası küçük lenfatik doku toplulukları içerir ve arterio-venöz anastomozların yaygın olduğu vasküler pleksustan zengindir. Fakat konkalar üzerinde ince duvarlı, yaygın, geniş ve yüzeyel bir venöz pleksus bulunmakta olup, kavernöz veya erektil doku olarak tanımlanmaktadır. Bu doku penisteki gerçek erektil dokuya benzemekle birlikte kavernöz boşluklar arasındaki septalarda kas bulunmamaktadır. Paranazal sinüsleri döşeyen epitel, nazal kavite ile devamlılık gösteren yalancı çok katlı silialı kolumnar epitel olmakla birlikte; daha az sayıda goblet hücresine sahip, daha ince bir lamina propriaya sahiptir. Erektil dokusu yoktur. Lamina propria gevşek bağ dokusundan yapılmıştır ve bu doku histiosit ve lenfositten çok zengindir. Nazal kavite mukozasında muskuler tabaka bulunmadığı için lamina propria, tela submukozadan kesin bir sınırla ayrılmaz. Tela submukozada fazla gelişmiş venöz bir pleksus olması kesitlerde bu bölgeye kavernöz bir görünüm verdiği için bu bölgeye Corpora pseudocavernosum da denmektedir (14).

Olfaktör mukozaya canlı insanda anatomik olarak ulaşabilmek hemen hemen imkansızdır. Bir ucu dış dünya ile diğer ucunda beyin ile bağlantısı olan çıplak sinir uçları bulunmaktadır. Bu bölgeye ulaşabilmek için 1 mmlik bir aletle gitmek gereklidir. En küçük teleskop olan 1.5 mmlik aletle dahi bu bölgeyi görüntülemek mümkün değildir. Çünkü nazal septum ve üst konka arasındaki bu açıklık 1 mm'dir (16).

2.3.3. Olfaktör Mukoza

Olfaktör alan olarak bilinen bu anatomik bölge, yalancı çok katlı kolumnar epitel ile örtülüdür. Bu bölge üst konkanın üzerinde, sarımsı kahverenginde özel koku epiteline sahiptir. Olfaktor epitel üç tip hücre içerir. Bunlar olfaktör hücre, destek hücresi, bazal hücredir.

1) Olfaktör hücre: Koku reseptörleri olan bipolar hücrelerdir. Aksonları lamina propria altına, dentritleri ise yüzeye doğru uzanır. Apikalde hücre daralır ve yüzeye yaklaştığı bir yerde tekrar genişleyerek olfaktör vezikülü oluşturur. Hücrenin yüzeyinde sayıları 10-30 olan ve 50-200 mikrometre uzunluğunda silyalar vardır. Veziküllerin yüzeyinde mikrovilluslar bulunur ki bunların görevinin kokuya maruz kalan alanı artırdıkları düşünülmektedir. Silyalar koku için gerçek alıcı elemanlardır.

2) Destek hücreler: Uzun silindirik hücrelerdir. Yüzeyinde çok sayıdaki mikrovililer, olfaktör silya ve bitişikteki hücrelerin mikrovillusları ile birlikte ağ örtüsü şeklinde uzanırlar. Stoplazmasında mukozaya rengini veren pigment granüller içerirler. Stoplazmaları içinde çok sayıda düz endoplazmik retikulum, mitokondri, lizozom ve lipofüksin granülleri ile az miktarda tonofilaman içerirler. Yüzeyinde bulunan mikrovilluslar yüzeyi artırırlar. Stimülasyondan sonra mukustan koku hücrelerinin uzaklaştırılmasında fagositik bir rol üstlenirler.

3) Bazal hücre: Bazal hücreler küçük, yuvarlak veya poligonal şekilli komşu olfaktör hücre ile temas halindedir. Bu ilişki sayesinde intersellüler veya metabolik transfer kolaylaşır. İnjuriden sonra veya normal fonksiyon sırasında kaybolan destek hücrelerin ve reseptör nöronların kaynağı olan kök hücreler olduğu düşünülür(17, 18).

Bazal membran altında, lamina propria içinde saf seröz veya seromüsinöz Bowman bezleri bulunur. Bu bezler koku maddelerine solvent görevi gören sulu salgı üretirler. Serömüsinöz salgılar burun içinde battaniye gibi bir örtü oluşturup zararlı mikroorganizmalara ve toksik gazlara karşı ilk savunma hattını oluşturur. Lenfositler salgısal immünglobulinleri oluşturmak üzere kümeler oluştururlar. Bu immünglobulinler de epitelden taşınıp bakteri ve virüsleri öldürürken diğer immünolojik reaksiyonlara da katılırlar (16).

2.4. Burun Fizyolojisi

2.4.1. Burnun Fizyolojik Fonksiyonları

Burun, koku alma ve ventilasyon fonksiyonu olan bir organdır. Burun ayrıca fiziksel ve immünolojik koruma mekanizmaları ile solunum havasını filtre ederek ve temizleyerek koruma fonksiyonuna da sahiptir. Burun, ayrıca konuşma seslerinin oluşmasında rol oynar; özellikle sessiz harfler (örneğin: m, n, g) için nazal kavite açık olmalıdır (19).

A) Solunum Fonksiyonu

Burnun solunum ile ilgili fonksiyonları şunlardır:

1- Hava yolu olarak görev yapar

2- Solunan havanın nemlendirilmesi

3- Solunan havanın ısısının regülasyonu

4- Toz ve mikroorganizmaların filtrasyonu

5- Nazal direnç

6- Solunan hava için düzenleyici bir mekanizma olup vücut ısısının kısmi kontrolünün sağlanması

7- Nazal sekresyon ve silier fonksiyon

8- Alveolar ventilasyon için gerekli havanın sağlanması için mekanik negatif feedback kontrol sağlar (19).

Burun asıl olarak hava yollarıyla ilgili bir organdır. Solunum havasının akciğerlere yeterli basınç, ısı, nem ve temizlikte ulaşmasını sağlar. İnsanda doğal solunum burun yoluyla olur; ağız yoluyla solunum fizyolojik değildir ve nazal solunumun yetersiz kaldığı durumlarda devreye girer. Burun yolu ile fizyolojik olarak dakikada 6 litre civarında hava alışverişi yapılır; burun ventilasyonu maksimum 50-70 litre/dakika seviyelerine kadar arttırılabilir, daha yüksek seviyelerde ağız solunumu devreye girer. İnspirasyonda buruna yönelen hava akımı internal nazal valvi geçerken laminar akımdır ve yüksek hızlıdır. Nazal kaviteye girdiğinde konka yüzeylerine çarpan hava akımının hızı azalır ve türbülansı artar; böylece yavaş ve türbülan hareket eden

hava sütunu ile nazal mukoza arasında ısı ve metabolik değişiklikler kolaylıkla gerçekleşir. Burunda laminar akım ile türbülan akımın birbirine oranı hem havanın nemlendirilmesi, ısınması ve temizlenmesi için önemlidir, hem de nazal mukozanın yaşaması için gerekli fiziksel şartların oluşmasında önem taşır. Burnun oluşturduğu sert hava yolu, derin inspirasyonda duvarların kollabe olmasına engel olur. Rahat bir solunum için gerekli olan total hava yolu direncinin yaklaşık % 50'si burun tarafından sağlanır. Nazal hava yolu direncini burnun üç farklı bölgesi oluşturur. a.nazal vestibül, b.nazal valv, c.nazal kavite. Nazal vestibülün direncini oluşturan en önemli yapı alar kartilajlardır. İnspirasyon sırasında nazal vestibül lümeninde relatif bir negatif basınç vardır ve rijid desteği bulunmayıp elastik yapıda olan burun kanadının kollapsı, fasial sinir ile innerve olan ve inspirasyonun başlangıcında kasılan dilatatör nares kasları ile engellenir. Nazal valv hava yolu direncine en fazla katkıda bulunan bölgedir (20). Hava akımı vestibül ve ostium internumdan geçtikten sonra alt konka başına çarparak, büyük bir kısmı yukarı doğru orta konka başına kadar yükselir. Buradan itibaren açıklığı aşağıya bakan bir eğri çizer. Orta meatustan geçerek arkaya doğru koanalara yönlenir. Soluk vermede, hava akımı daha geniş olan nazofarenksten koanalar yoluyla burun boşluğuna girer. Alt konka kuyruğuna çarparak yukarı doğru yükselir ve orta konka kuyruğu ile ikiye bölünür. Bir kısmı orta meadan, diğer kısmı da üst ve orta konkalarla septum arasından geçerek ostium internuma kadar gelir. Buraya kadar gelen hava akımının bir kısmı direk olarak dışarıya çıkar, bir kısmı da daha dar olan ostium internuma çarparak geri döner. Geri dönen hava akımı orta konkanın altından girdap yaparak dönüş hareketi yapar. Normal solunumda hava en çok orta konka hizasından geçer. Ancak kuvvetli inspirasyonda daha üst kısımlarda yoğunlaşır (11).

Burun içinden geçen havanın basıncı 10-15 mm su basıncında, akım hızı da 0-140 ml/dk civarındadır. İnspirasyon sırasında, burun içi basıncı düştüğü için paranazal sinüsler içindeki hava buruna doğru yönlenir, ekspirasyonda ise bunun tersi olur.

Nazal mukozanın spontan konjesyon ve dekonjesyonu siklik bir patern içinde 30 dakika ile 3 saatte bir gerçekleşir. Erişkinlerin yaklaşık % 80'inde nazal siklusun varlığı gösterilmiştir. Çocuklarda siklusu ortaya koymak daha zordur. Bu normal fizyolojik durum, konkaların büyümesi ve küçülmesi sonucudur. Bu siklus periferal refleks ve mekanizmalardan çok santral sinir sistemi tarafından kontrol edilir. Alerji,

egzersiz, enfeksiyon, gebelik, hormonlar, korku, seksüel aktivite birçok faktör nazal siklusu değiştirebilir.

Yerçekimi venöz dolgunluğu artırır ve kişi yatar pozisyonda iken nazal direnç normal değerin %15 daha fazlası olur. Unilateral burun tıkanıklığı olan hastalar genellikle açık olan diğer tarafın üzerine yatmazlar. Sempatik cevap mukozada büzülme ve vazokonstrüksiyon, parasempatik cevap vazodilatasyon ve nazal sekresyonun hacminin artmasına sebep olur (21).

Havanın Uygun Nem ve Isıya Getirilmesi

Bulunulan yere göre dış ortamın ısısı -50 ile 50 derece arasında olabilir. Burun solunum sırasında bu havayı 31-37 dereceye getirebilir. Bu ısıtma, ısının konveksiyon yoluyla nazal konkalardan solunan havaya iletilmesiyle olur. Nazal konkaların kanlanması sfenopalatin arterle olduğundan, nazal konkalardaki kanlanma arkadan öne doğru olmaktadır. Solunan havanın önden arkaya doğru hareket etmesi ve kan akımıyla hava akımının ters yönlerde olması, ısı transferinin daha etkin bir şekilde olmasını sağlar. Solunum sırasında burundaki havanın sıcaklığının anteriordan posteriora doğru logaritmik bir şekilde arttığı gösterilmiştir (22). Burun aynı zamanda vücut sıcaklığı arttığında termoregülatör sistemin bir parçası olarak çalışır. Vücut sıcaklığı arttığında burun hava akımının artması bu görüşü destekler (23).

Havanın su buharı ile yeterli saturasyonu, pulmoner surfaktanın korunması için gereklidir. Bu nemlendirmenin temini, nazal müköz membranda, transüdasyon ve daha az olarak da goblet hücrelerinin salgıları ile başarılır. Solunan hava burundan geçerken %75'den %95 saturasyona ulaşır. Total pulmoner ventilasyonu sature etmek için gerekli suyun hacmi, çevre havasının ısı ve relatif nemliliğine bağlıdır. Bu, normal şartlar altında günde 700-1000 ml. su olarak değişir (20).

Solunan Havanın Filtre Edilmesi ve Alt Solunum Yollarının Korunması

Nazal kavitenin mukosilier fonksiyonu, solunum sisteminin korunmasında önemli rol oynar. İlk aşamada havadaki büyük partiküller, nazal vestibüldeki kıllar ve nazal valv tarafından tutularak burun içine girmeleri engellenir. İkinci aşamada ise daha küçük partiküller burundaki mukus tabakasına yapışarak burunda kalırlar. Bu aşamada hava akımının türbülan olması havayla temas eden mukoza yüzeyini artırır ve partiküllerin mukusa yapışma ihtimali de artmış olur. Çapı 3 mikrometreden büyük olan

partiküller burun ön kısmında, 0.5-3 mikrometre arasındakiler nazal mukus tarafından tutulurlar. 0.5'den küçük olanlar alt solunum yollarına geçebilirler (24).

Nazal mukus iki tabakadan oluşur. Dış tabaka daha visköz ve kalındır ve jel tabakası olarak adlandırılır. Sol tabakası ise daha ince ve jel tabakasına göre daha serözdür. Nazal mukozadaki silyalar sol tabakası içindedir (13).

Mukus %96 oranında su ve %3-4 oranında glikoproteinlerden oluşur. Her gün yaklaşık olarak 600-1800 cm^3 mukus salgılanır. Mukus içinde mast hücreleri, parçalı hücreler, eozinofiller yanında esas olarak goblet hücreleri tarafından salgılanan immünolojik olarak aktif maddeler de bulunur.

Normal burun mukus pH'ı 7.5-7.6 civarındadır. Mukus yapısının belli bir denge içinde olması normal fizyoloji için çok önemlidir. Sekresyon azalırsa veya ortam kuru olursa ve bu kuruluk serömüköz bezler ve goblet hücreleri tarafından kompanse edilemediği taktirde mukus daha kıvamlı olur ve sol tabakası incelir ve kalınlaşmış jel tabakası silya hareketlerini engeller.

Silyalı epiteldeki her hücre, yaklaşık 50-100 adet silya içerir. Silyalar saniyede 8-20 vuruş yapar. Silyalar üzerindeki mukus örtüsü ise dakikada 3-35 mm hızında ilerler. Hücre yüzeyinin ne kadarının silyumlar ile kaplı olduğu hücrenin bulunduğu yere bağlıdır. Burnun ön kısmında bu oran %10, arka kısımlarında ise %100 civarındadır. Silyum hareketi için enerji, silyum tabanında yerleşen mitokondrilerdeki adenozin trifosfatlardan sağlanır.

Üç tip mukosiliyer hareket vardır:

1) Düzenli mukosiliyer hareket

2) Düzensiz mukosiliyer hareket

3) Mukostatik mukosiliyer hareket

Siliyer hareket aktif, senkronize ve metakronize bir harekettir. Senkronizedir, çünkü aynı düzlemdeki tüm siliyer aktivite aynı anda oluşur. Metakronizedir, çünkü ostiuma doğru siliyer hareketler birbirini takip eder, yani ardışıktır. Bu şekilde mukusun siliyer hareketin bütünlüğü içinde doğal ostiuma doğru taşınması sağlanır. Siliyer hareketin aktif olması mukusun genellikle yukarıda yerleşmiş ostiuma doğru hareketini mümkün kılar. Siliyer aktivite için optimum ısı 18-37 derece arasıdır (13).

Nazo-respiratuar Refleks

Ostium internum açıklığı, burun kanatları kaslarının refleks hareketleri ile organizma ihtiyacına göre düzenlenir. Bu reflekslere, nazo-respiratuar refleksler denir. Organizma ihtiyacına göre, nazal rezistans çoğaltılıp azaltılarak akciğerlere giden havanın miktarı azaltılır veya artırılır. Bu durum nazal valv vasıtasıyla düzenlenir (11).

Nazal İnnervasyon

Burundaki kan damarlarının tonusu sempatik sistemin kontrolu altındadır. Servikal sempatik sinirin kesilmesi vazodilatasyona, uyarılması da vazokonstriksiyona neden olur. Nazal kavitenin temel sempatik nörotransmitteri norepinefrin, pankreatik polipeptid ve nöropeptid-Y_2'dir. Burnun parasempatik innervasyonunun temel rolü sekresyon mekanizması üzerinde olmakla birlikte, vazodilatasyon yaparak kan akımı üzerinde de etkilidirler. Burundaki parasempatik mediatörler asetilkolin, vazoaktif intestinal poipeptid (VIP) ve peptid histamin izolösin'dir. Hem santral, hem de periferik sinir sisteminde bulunan "Substance P" vazodilatasyona ve nazal sekresyonların stimülasyonuna neden olur. H_1 ve H_2 histamin reseptör agonistleri ve lökotrien-D_4 de vazodilatasyona neden olur (20).

Koku Alma Fonksiyonu

Burun koku duyusu ile özdeşleşmiş bir organ olmakla birlikte koku bölgesi burnun çok az bir kısmını işgal eder. Olfaktör nöroepitel burun çatısında üst konkanın üstünde 2-4 cm² lik alana yerleşmiş sarımtrak renkte bir alandır. Bununla birlikte orta konkanın ön yapışma bölgesinin üst ve altında da olfaktör reseptör nöronlar bulunur (25). Sarımtrak renk destek hücreleri ve Bowman bezlerinde bulunan lipofuksin içeren granüllere bağlıdır. Olfaktör nöroepitel bölgesinde 4 tip hücre vardır:

1) Olfaktör nöronlar
2) Mikrovillar hücreler
3) Destek hücreleri
4) Bazal hücreler

Olfaktör nöronlar bipolar hücrelerdir ve dendritler periferal uçlarında 10-23 adet silya ile sonlanır.

Mikrovillar hücreler duyusal reseptör hücreleri olarak adlandırılır ve epitelyal yüzeyin yanında yer alır. Mikrovillar hücrelerin taban kısmından çıkan aksona benzer ince lifler lamina propriaya doğru uzanır.

Destek hücreleri olfaktör nöronlar ile mikrovillar hücrelerin arasına yerleşmiştir. Koku iletiminde rolleri yoktur. Kokuların deaktivasyonunda, olfaktör nöronların yabancı maddelere karşı korunmasında ve mukus üretiminin düzenlenmesinde görev aldıkları düşünülmektedir (20).

Herhangi bir maddenin kokusunun alınmasında pek çok faktör sorumludur:

1) Maddenin solunan havadaki konsantrasyonu

2) Olfaktör mukozaya ulaşan koku hacmi

3) Olfaktör mukozanın durumu

4) Maddenin su veya yağ çözünürlüğü

5) Olfaktör iletim mekanizmasının ve santral olfaktör merkezlerin sağlam olması

Koku ile ilgili pek çok teori ortaya atılmıştır. Bunlar içinde enzim aktivasyonu, infrared radyasyon, reseptör proteinleri, penetrasyon ve delinme teorisi, stereokimyasal teori vardır. Buruna ulaşan koku molekülleri absorbsiyonları, çözünürlükleri ve kimyasal reaksiyonlarına göre Bowman bezleri tarafından salgılanan mukus tarafından işleme tutulur. Çözünen koku molekülleri olfaktör mukus içinde bulunan ‘Koku Bağlayan Protein’ (KBP) olarak adlandırılan maddeler tarafından bağlanırlar. KBP’ler cAMP (Siklik Adenozin Monofosfat) artmasına neden olur, böylece hücre içinde sodyum, potasyum, kalsiyum gibi katyonlara spesifik kanalların açılmasına neden olur. Bu olayların sonucunda olfaktör reseptör hücrelerinde aksiyon potansiyel başlar. Periferik olfaktör reseptör hücreleri depolarize olduklarında bu elektriki uyarımı olfaktör bulbusa doğru gönderirler. KBP’ler iletimde görev almaları yanında reseptör koruyucu olarak da görev yaparlar ve aşırı miktardaki kokunun reseptörlere ulaşmasını engellerler. Olfaktör bulbusdan uyaranlar daha üst merkezlere gönderilmeden önce bu bölgenin diğer beyin bölgelerinden aldığı sentrifugal uyaranlar yoluyla nöronal aktivite modifiye olur ve koku hafıza, fizyolojik ve psikolojik durum ile iletişime geçme şansı bulur.

Koku ile ilgili bilinen ve en çok sözü edilen olfaktör sinir yanında (1.kafa çifti) başka nöral sistemler de vardır:

1) Nervus terminalis veya terminal sinir sistemi (0.kafa çifti)

2) Vomeronazal organ (Jacobson organı)

3) Trigeminal somatosensörial sistem

4) Anterior ventral septumda yerleşen olfaktör reseptör benzeri epitel olan Masera'nın septal organı (26).

İnsanda vomeronazal organ ve Masera'nın septal organı rudimenter ve fonksiyonsuzdur. Sıfırıncı kafa çifti dalları tüm burun mukozasına dağılır ve kribriform tabakadan geçer. Yüksek oranda gonadotropin serbestleştirici hormon içerir. Trigeminal sinir dalları da tüm burun mukozasına dağılır ve yanma, irritasyon gibi uyarılara refleks olarak cevap verir.

Konuşmada Rezonans Görevi

Nazal kavite, konuşma fonksiyonunda rezonatör rol oynar. Bu görevin bozulduğu hallerde, hipo ya da hipernazal konuşma çıkabilir. Hipernazal konuşma, velofarengeal yetmezlikte çok fazla havanın rezonans için nazal kaviteye girmesi sonucu oluşur. Hiponazal konuşmada ise, havanın rezonans için nazal kaviteye gitmesini engelleyen adenoid hipertrofi, septum deviasyonu, üst solunum yolu enfeksiyonu gibi bir patoloji söz konusudur (26).

2.5. Alerjik Rinit

2.5.1. Tanım ve İnsidans

Alerjik rinit, nazal mukozadaki inflamasyonla ortaya çıkan nazal konjesyon, rinore, kaşıntı, hapşırık ve postnazal akıntı ile karakterize kronik bir üst solunum yolu hastalığıdır (27, 28). Oluşması için iki şey gereklidir; herhangi bir alerjene maruz kalma ve bu alerjene karşı immünolojik duyarlılık.

Alerjik rinit, atopik hastalıkların en sık görülen şeklidir. Nazal mukozada IgE aracılığı ile meydana gelen inflamatuar bir bozukluktur (29).

Alerjik rinit tüm dünyada oldukça yaygın bir hastalıktır, toplumun %10 ile %25'ini etkilediği bildirilmektedir. Ancak bu rakamın gerçeği yansıtmadığı, semptomlarını hekime başvuracak kadar ciddiye almayan hastaların varlığı da göz önüne alınırsa alerjik rinitin daha yaygın bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Yaygınlığı yanı sıra alerjik rinitin sıklığı yıllar içinde giderek artmaktadır. Alerjik rinit tipik olarak 40 yaşından önce başlar ve ortalama başlangıç yaşı 12-15 arasındadır. Çalışmalar çocukların %10'unun, adelösan çağındakilerin ise %20-30'unun alerjik rinitli olduklarını göstermiştir. Aile öyküsü verenlerde insidans %30-48 arasındadır(30,31).

2.5.2. Etyoloji

Alerjik rinitte çok çeşitli etyolojik ajanlar bildirilmiştir. Atopik alerjenlerden 5μ'dan küçük olanları distal uç bronşiollere kadar ulaşabilir. Atmosferik inhalan alerjenlerin etki gösterebilmesi için iki özelliğe sahip olması gereklidir. Birincisi spesifik antijen taşımalı, ikincisi mukozayı geçebilmelidir (32).

Alerjenler spesifik IgE antikoru oluşumunu uyaran ve bu antikor ile reaksiyona giren antijenlerdir. Alerjenler genelde protein veya glikoprotein yapıdadır. Bir alerjen ekstraktının içinde çok sayıda antijen bulunmaktadır. Bu antijenlerin tümü duyarlılığa neden olmazlar, az sayıda hastada duyarlanmaya yol açanlar minör alerjenler olarak isimlendirilirler. Hastaların yarısından fazlasında duyarlanmaya neden olan alerjenler ise majör alerjenler adlandırılırlar ve ekstraktın toplam ağırlığının %1'ini oluşturur(33,34).

Alerjenin immün duyarlanmaya neden olan, özel bir aminoasit dizilimi gösteren bölgesi 'epitop' veya antijenik determinant olarak adlandırılır. Duyarlı kişilerde aynı alerjen molekülünün farklı epitoplarına yanıt oluşabilmektedir. Bu durum genetik olarak MHC-Class II genlerinin kontrolü altındadır (33, 34).

Alerjenler solunum yolu, oral yol ya da parenteral yolla vücuda alınabilirler. Hayvanlar, arılar, bitkiler, mantarlar ya da küçük molekül ağırlıklı kimyasal ajanlar gibi pek çok kaynağı bulunmaktadır. Tablo 1'de bu alerjenler, kaynakları ve semptomlara neden olduğu mevsimler gösterilmiştir (35).

Tablo.1. Kaynaklarına ve görüldükleri mevsimlere göre sık rastlanan alerjenler

Grup	Alerjen kaynakları	İklim
İnhalan		
Polenler		
Çimen		İlkbahar/yaz
Otlar		Yaz/s.bahar
Ağaçlar	Kızılağaç, huş ağacı, fındık, kayınağacı, meşe, zeytin	Kış/ilkbahar
Mantar	Aspergillus, Cladosporium, Alternaria, Basiidospores, Ascomycetes	Yılboyu
Hububat unları	Buğday, çavdar, yulaf	Yılboyu
Bitki ürünleri	Latex, papain, bromelain	Yılboyu
Hayvan tüyü ve dışkısı	Kedi, köpek, at, tavşan, domuz, fare, inek	Yılboyu
Kuş tüyü	Papağan, güvercin, ördek, tavuk	Yılboyu
Ev tozu akarları	Dermatophagoides pteronyssinus, D.Farinae, Euroglphus maynei	Yılboyu
Böcekler	Hamam böceği, sinek, çekirge, tatarcık	Mevsimsel
Oral		
Besinler	Deniz ürünleri, yer fıstığı, fındık, soya, hububatlar, süt ürünleri,	İklimle ilgili değil
İlaçlar	Penisilin, sulfonamidler ve diğer antibyotikler, karbamazepin,	İklimle ilgili değil
Parenteral		
Böcek	Bal ve eşek arısı, karınca ve sivrisinek	Yaz
İlaçlar	Kan ürünleri, serum, aşılar, kontrast maddeler, ilaçlar, antibiyotikler	İklimle ilgili değil

2.5.3. Alerji Etyolojisinde Rol Oynayan Ajanlar

a- Ev tozu ve akarları

b- Polenler

c- Mantarlar

d- Hayvansal alerjenler

e- Bakteriler

f- Besinler ve besin katkı maddeleri

g- Hava kirliliği

2.5.3.1. Ev Tozu ve Akarları

Alerjik rinit ve bronşial astmanın en önemli alerjenlerinden biri ev tozu akarlarıdır. Ev tozu bir karışım olup içinde polen, mantar sporları, gıda artıkları, bilhassa tüy ve deri döküntüleri ve akar dışkıları mevcuttur. Akarlar içinde en önemlileri Dermatophagoides farinea ve Dermatophagoides pyteronysinus'dur. Ev tozu akarı, 0.2-0.3 mm boyutunda saydam, kancalı bir artropottur. Başlıca beslenme kaynağı insan deri döküntüsüdür. Dermatophagoides adı da buradan gelmektedir. 'Derma' deri anlamında iken 'phago' beslenen 'oides' ise öyle görünen anlamında olup kelimenin genel anlamı deri ile beslenen şey anlamındadır. %55'in üzerindeki nem, karanlık ortam ve 25°C sıcaklık yaşamaları için çok uygun koşullardır. Ev tozu akarı miktarı, kuru iklimde ve yüksek rakımda daha düşük oranda iken deniz kenarı ve yüksek nemlilik içeren bölgelerde daha yüksektir (36).

İç ortamda başlıca akar kaynakları, nevresim, çarşaf, yastık kılıfları, battaniye ve halı gibi yünlü ürünler, tüylü oyuncaklar, kumaş kaplı mobilyaların girintili bölgeleri ve perdelerdir. Akarların en fazla görüldükleri zaman yaz sonu ve sonbahar aylarıdır. Ancak esas alerjen dışkıları olduğu için oluşturdukları alerji yıl boyu sürer. Akar alerjenleri havada asılı olmayıp sıklıkla yerdeki toza çökmüş durumda beklerler. Sadece tozda tahribat yapıldığında partiküller havaya karışır. Bu nedenle, kişinin maruz kaldığı inhalan akar miktarını hava örneklerinde ölçmeye yönelik girişimlerde sonuçlar güvenilir ve tekrarlanabilir değildir. Yerleşik tozdaki gram toz başına veya birim alan başına düşen alerjen miktarının tanımlanması maruziyeti daha doğru yansıtmaktadır(37).

2.5.3.2. Polenler

Solunum yolu alerjenleri arasında polenler önemli bir yer tutarlar. Polenler ilk ayırt edilen alerjenlerdir. Çimen (grass), ağaç ve yabani ot (weed) polenleri başlıca sorumlu alerjenlerdir. Polen, tohumlu bitkinin erkek üreme organının bir parçasıdır. Boyutları bitkiye göre değişmekle birlikte 2µ ile 250µ arasındadır. Taşınma şekillerine göre amnemophilous ve entomophilous polenler olarak ayrılır. Amnemophilous polenler rüzgarla taşınırlar. Entomophilous polenler renkli ve çiçekli bitkilerin polenleri olup böcekler ile taşınırlar (38).

Bitkiler polenlerini mevsimlere bağlı olarak havaya salarlar. Polen mevsimleri denen bu durum bölgeden bölgeye büyük farklılıklar gösterir. ABD'de farklı bölgelerin, polen mevsimlerinin genel bir taslağı çıkarılmıştır. Buna göre, ABD'de ağaç polenleri ilkbaharda ortaya çıkar ve bu mevsimde en yoğundur. Çimen polenleri ilkbahar sonunda başlar ve yaz boyunca devam eder. Ot polenleri sonbaharda en yoğundur. Polen artışı ile acile başvuran astım krizleri arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur (39).

Atmosferdeki polen sayısı, hava durumu ve günün saatine göre değişim gösterir. Nemli ve yağmurlu havalarda polenler zemine çökeceğinden atmosferdeki polen miktarı azalır. Kuru ve güneşli havalarda ise polen düzeyi artar. Gün içinde sabah 10 ile öğleden sonra 16 arası polen sayısı yine artış gösterir (38).

2.5.3.3. Mantarlar

Klorofil içermeyen ancak atmosfere çok sayıda alerjenik spor yayan canlılardır. Havada çok fazla miktarda bulunur. Gelişimleri çok düşük ısıda ve karda engellendiği için bu bölgeler dışında hemen her yerde ve her ısıda bulunabilirler. Üremeleri için yüksek oranda neme gereksinim duyarlar (38, 40). Mantar sporları 3-10µm gibi çok küçük olduğu için alt solunum yollarına kadar ilerleyerek rinit ve astımı provoke edebilir (41).

Mantarların orijinlerine göre ayırt edilebilen üç tipi Cladosporium, Alternaria ve Stemphylium'dur. Alternaria, solunum sistemi alerjenlerinin en önemlisidir. Dış ortamdaki mantar sporları yıl boyu atmosferde bulunmakla birlikte, aynen polenler gibi bazı dönemlerde miktar olarak artış gösterirler. Bu artışlar bölgeler arasında farklılık gösterir. Klimaların kanalları içinde ve su borularında da üreyebilirler. Özellikle mutfak ve banyolarda yoğun olarak yerleşirler. Sık sulanan bitkiler, hayvan ya da bitki atıkları, mobilyalar, duvar kağıtları, yataklar ve yumuşak oyuncaklar üzerinde de gelişirler (38).

Mantar alerjisi olan hastaların semptomları ilkbahardan sonbahar sonuna kadar sürebilir. Temmuz-Ağustos aylarında pik yapar (39).

Sadece inhalan alerjenler olarak değil besin alerjenleri olarak da karşımıza çıkarlar. Besin alerjilerinden Penicillium, Aspergillus ve Fusarium, daha az sıklıkta da Mucor sorumludur. Ayrıca bazı yiyeceklerin üretiminde kullanılan mantarlar ve mayalar alerjenik etki yapabilirler (38).

Candida albicans, Saccaromyces cerevisia ve minor ve Pityrosorum en alerjenik mantarlardır. Mantarlara karşı IgE aracılı duyarlılık olduğu gösterilmiştir. Birçok mantarda çapraz reaksiyon veren antijenler bulunmaktadır. Mantarlar atmosferde bulunabilir, bunlardan Sporobolomyces roseum Akdeniz ve Büyük Britanya'da astım ve rinite neden olabilmektedir. Basidiomyces ve Ascomyces sporları atmosferde çok fazla miktarda bulunurlar ve astım ve rinitli hastalarda alerjeniktirler (38).

Ülkemizde Uygur ve ark.(42) yaptığı çalışmada alerjik rinit ön tanısı alan 312 hastanın % 1.4'ünde mantar karışımına karşı duyarlılık saptanmıştır. Aynı klinikte Yasan ve ark.(43) yaptığı çalışmada en sık alerjenler sırası ile çimen karışımı (%70.5), ot karışımı (%45.9), ev tozu akarları (%35.6 - %34.9), ağaç karışımı (%25.2) şeklinde bulunmuştur. En sık tespit edilen alerjen bölgelere göre farklılıklar göstermektedir. Bursa gibi nem oranı yüksek illerde ev tozu akarları en sık tespit edilen alerjen olarak görülmekte iken, Erzurum gibi rakımı yüksek illerde çimen polenleri en sık alerjen olarak görülmektedir.

2.5.3.5. Hayvansal Alerjenler

Birçok hayvanın sekresyonu ve tüyü ciddi hipersensitiviteye neden olacak kadar fazla alerjen içermektedir. Kedinin majör alerjeni olan Fel d 1 kedinin başlıca derisindeki sebase bezlerde, az oranda da idrarında ve tükrüğünde bulunur. Deri testinde görülen aktivitenin önemli bir kısmından Fel d 1 sorumludur. Kedi duyarlılığı olan kişilerde minör bir alerjen ise kedi albüminidir. Kedi alerjenlerinin boyutu 1µ ile 20µm arasında değişir (41).

Köpek alerjenleri ise başlıca köpeğin tüyünde ve tükrüğünde bulunur. Majör alerjeni Can f 1'dir. Köpek duyarlılığı olan olguların %90'ından fazlası deri testinde bu antijene karşı reaksiyon gösterirler. Bir diğer alerjen olan Can f 2'ye karşı ise köpek duyarlılığı olan olguların %25'i reaksiyon gösterir. Can f 1 ve 2 lipokalin proteinleridir. Köpek albümini minör ancak önemli bir alerjendir (41).

Hayvan çıkartılarına karşı gelişen alerji, en az iki yıllık bir geçmişi gerektirir. Hayvanın uzaklaştırılmasından sonra da en az altı ay sürer (39).

Kedi ve/veya köpek duyarlılığı, evcil hayvan besleyenlerde beslemeyenlere göre daha yüksek oranda bulunmuştur. Ancak evcil hayvan duyarlılığı olan olguların %

23.8'inin hiçbir zaman evinde kedi beslememiş olması duyarlılığın gelişmesinin sadece evde kedi bulunması ile ilişkilendirilmemesini vurgulamaktadır (41).

2.5.3.6. Bakteriler

Bakteriyel alerji; bakterilerin kendisine, nükleoproteinlerine, polisakkaritlerine ve bakteri ürünlerine karşı antibakteriyel ve antitoksik antikor ile meydana gelmektedir. Bunlar vücuttaki herhangi kronik seyirli bir enfeksiyon odağından kan dolaşımına salınırlar (31).

2.5.3.7. Besin ve Besin Katkı Maddeleri

İmmünolojik bir cevap yolu ile besinlere karşı oluşan reaksiyonlara "besin-aşırı duyarlık reaksiyonu" veya "besin alerjisi" denmektedir. İlaçların istenmeyen etkileri besin alerjisi değildir. "Besin intoleransı" ise, besin maddesinin farmakolojik, toksik veya metabolik etkilerinden kaynaklanan nonimmünolojik reaksiyonlara verilen isimdir. Bebeklerde besin alerjisine neden olan besin süttür ve yaygın olarak tüketildiği ülkelerde süte ek olarak soyadır. Erişkinlerde genel besin alerjisinin en sık nedenleri yer fıstığı, fındık, kabuklu deniz ürünleri, balık ve yumurtadır. Besin alerjenleri genelde proteinler veya glikoproteinlerdir. Besinlerle oluşan erken alerjik reaksiyon, besin maddesine spesifik olarak geliştirilen IgE'nin, doku mast hücreleri ve bazofillerinin yüzeyinde yer alan yüksek affiniteli IgE reseptörlerine bağlanması ile ortaya çıkar (44).

Tanı yöntemleri: Alerjik hastalığa neden olan besin maddesi hasta hikayesinden açıkça anlaşılamıyorsa, in vivo ve in vitro testlerle tanı konabilir. İn vivo test, suda eriyebilen alerjen ekstraktlarının dermise uygulanması ile yapılır. Bu, besin alerjenine karşı gelişmiş spesifik IgE'nin gösterilmesindeki en duyarlı testtir. İn vitro testler suda eriyen ekstratlara karşı gelişmiş spesifik IgE antikorlarının serumda tespit edilmesi esasına dayanır. Bu amaçla kullanılan başlıca testler RAST ve ELISA testleridir. Bu testler deri testi ile karşılaştırıldığında daha az duyarlıdır (44).

Korunma ve tedavi: Besin alerjisine karşı koruyucu önlem yoktur. Ancak bir kişinin besin maddesine karşı duyarlı olabilmesi için besin ile karşılaşması gerekir. Bu nedenle yeni doğanda aşırı duyarlık reaksiyonları anne sütü verilmesi ile önlenebilir. Alerjiye sebep olan besinin diyetten çıkarılması en kesin tedavi yöntemidir. Daha ileri yaştaki çocuklar ve hatta erişkinlerde semptomlar, alerjenin saptanarak diyetten

tamamen çıkarılması ile kaybolabilir. Profilaktik ilaçlar, enjeksiyon immünoterapisi, oral desensitizasyon veya subkutan provakasyon veya nötralizasyon çalışmaları alerjik reaksiyonları önlemede çoğu kez pek etkili olmamaktadır. Hastanın sorumlu besinleri yanlışlıkla alması sonucunda gelişebilecek laringeal veya pulmoner semptomlar epinefrin veya bronkodilatör tedavi veya ikisi birden kullanılarak tedavi edilir (44).

Kliniğimizde yapılan bir çalışmada, nazal polip olan hastalar ile nazal polip olmayan sağlıklı gönüllüler besin alerjisi yönünden değerlendirilmiştir. Nazal polipli 34 kişinin 25'inde, sağlıklı 20 kişinin 6'sında besin alerjisi testi pozitif bulunmuştur. Üzüm, soğan, erik, elma en sık reaksiyon görülen besinler olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada, nazal polip ile asemptomatik IgE aracılı besin alerjisi arasında güçlü ilişki tespit edilmiştir (45).

Daha çok çocukluk çağında alerjik problemlerin ortaya çıkmasına neden olan besinler çikolata, kakao, boyalı yiyecek ve içecekler, yağlı çerezler, baharatlı gıdalar, mayalı yiyeceklerdir (46).

2.5.3.8. Hava Kirliliği

Alerjik duyarlılaşmada hava kirliliğinin herhangi bir rolü olup olmadığı sıklıkla ileri sürülüyor olsa da kuşkuludur. Bununla birlikte, ılıman bölgelerde enerji tasarrufu amacıyla yeterince havalandırılmayan ve nem oranı yüksek olan evlerin yapılması, tropik iklimlerden gelen kişilerin battaniye kullanarak uyku alışkanlıklarını değiştirmeleri ile ev tozu akarlarına daha çok maruz kalmaları alerjik rinite neden olabilir (47).

2.5.4. Patoloji ve Patofizyoloji

Alerjik rinit, endüstrileşmiş toplumların yaklaşık %20'sini etkilemektedir ve hayat kalitesinde azalmaya sebep olmaktadır. Alerjik rinitli hastalarda artmış akut sinüzit ve otitis media insidansı vardır. Alerjik rinit astım gelişimi için de majör bir risk faktörüdür (48).

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

Bu olayların oluşmasındaki basamaklar şunlardır:

1. Antijen sunumu

2. T hücre farklılaşması

3. Ig E sentezi

4. Mast hücre degradasyonu (49).

Antijen Sunumu ve Sensitizasyon

Alerjik rinitin başlangıcında vücudun alerjene karşı oluşturduğu sensitizasyon vardır. Solunum mukozası, pikogramdan nanogram boyutuna kadar polen, ev akarlarının dışkısı, hayvan epitel artığı ve birçok alerjene maruz kalmaktadır. Mukozada depo edilen antijenler burada bulunan Langerhans hücreleri ve antijen sunan hücreler (ASH) tarafından alınarak proteolitik olarak 7-14 amino asitlik peptitlere bölünürler ve MHC (Majör Histocompatibility Complex) Class II denen moleküllerin antijen tanıma bölgelerine bağlanırlar. Bu ASH'ler T lenfositleri için dendritik hücreler, mononükleer fagositler, B lenfositler ve vasküler endotel hücreleridir (1).

ASH içinde endositoz olduktan sonra peptitler MHCII moleküllerine bağlanarak hücre yüzeyine taşınırlar. ASH'lerde daha sonra tonsiller dokuya ve lokal lenf nodlarına taşınırlar. Tam olarak bilinmeyen bir noktada ASH tarafından farklılaşmamış T hücrelerine (ThO) antijen sunumu gerçekleşir.

Atopik diyatezi olan kişilerde ThO hücresinin reseptörleri ASH üzerindeki MHCII tarafından sunulan antijenik peptiti tanıyarak Th2 hücresine dönüşümü gerçekleşir. Bu dönüşüm sırasında birçok mediatör ve hücre görev yapmaktadır (49).

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

1. Atopi için uygun ortamın sağlanması

2. Diğer immün yanıtların süpresyonu

3. B hücrelerinden Ig E sentezinin stimülasyonudur (49).

Ig E Sentezi

T hücre yüzeyindeki CD3 ve T hücre reseptöründen oluşan kompleksin MHC II ile bağlanmasından sonra T hücre yüzeyinde süratle CD 40 ligandı ortaya çıkar. Bu ligand, B hücre yüzeyinde daha önceden mevcut bulunan CD 40 ile birleşir. Bu birleşme CD 28 (T hücre) ve B 7 (B hücre) arasındaki bağlantı ile daha güçlü bir hale gelir. CD 28 ile B 7 arasındaki bu bağlantı Th2 hücresinden IL4 salınımını da artırır(49).

B hücresinden Ig E salınımının başlaması için iki uyarı gereklidir. Bunlar IL4 ve CD 40- CD 40 ligandının oluşumudur. Bu uyarılardan sonra B hücresinde epsilon ağır zincir sentezi başlar. Alerjenle yapılan provokasyondan sonra erken ve geç faz reaksiyonu görülür (49).

Erken Faz Yanıtı

Erken faz reaksiyonu, alerjene maruziyetten sonra dakikalar içinde başlar. Erken faz reaksiyonunda başrolü mast hücresi oynar. Mast hücrelerinin degranülasyonu, histamin, lökotrienler (cysteinil LT, LT C4, LT D4, LT E4), protoglandinler (PGD2, PGI2, PGE2, PGF2α), kininler ve sitokinlerin salınımı ile ortaya çıkar. Bu fazın en belirgin semptomları, burun tıkanıklığı, rinore, hapşırma ve burun kaşıntısıdır (48).

İki çeşit mast hücresi vardır. Birincisi bağ dokusu mast hücresi ve bu hücre kimaz ve triptaz varlığı ile belirlidir, nazal lamina propriada bulunan ve IL 4 içeren mast hücrelerinin % 85'ini oluşturur. İkincisi ise epitelyal veya mukozal mast hücresi, kimaz içermez, sadece triptaz üretir ve mukozada IL 4 pozitif olan mast hücrelerinin %15'ini oluşturur (1).

Bu yanıtta rol alan ve mast hücrelerinden salgılanan mediatörler tabloda görülmektedir.

Tablo. 2. Mast hücresinden salgılanan mediatörler

Bronkokonstriksiyon, Mukus sekresyonu, Ödem, Vazodilatasyon, Sinir stimülasyonu	Lökosit aktivasyonu	Lökosit migrasyonu	Lökosit adezyonu	Ig E sentezi
Histamin	IL 5	IL 5	IL 4	IL 4
PGD 2	IL6	IL6	IL 5	IL 13
LTC 4	TNF α	TNF α	LTC 4	
KİNİNLER	TRİPTAZ	TRİPTAZ	TNF α	
KİMAZ	PAF	LTC 4 PAF		

Yücel T. Alerjik rinit fizyopatolojisi In: Önerci M. Alerjik rinosinüzitler. Ankara 116-122;2002'den alınmıştır.

Geç Faz Yanıtı

Geç faz reaksiyonu, erken faz reaksiyonundan 4-8 saat sonra başlar. Bu fazda klinik olarak nazal mukoza kalınlığının ve hava akımı rezistansının arttığı ve diğer nazal bulgularda minimal değişiklik görülür (28). Geç fazda eozinofiller, bazofiller, nötrofiller ve mononükleer hücreler sorumludur. İnterlökin, lökotrien ve PAF (platelet aktive edici faktör) gibi mediatörler, inflamatuar hücrelerin damar içinden interstisiyel alana çıkışını indükler. Mukus hipersekresyonu, ödem, nazal konjesyon ve hava yolu hiperaktivitesi gibi inflamatuar reaksiyonlar ortaya çıkar. Geç fazda başrolü eozinofiller oynar. Eozinofiller, sitokinlerin ve mediatörlerin yanında majör bazik protein (MBP) ve eozinofil katyonik protein (ECP), eozinofil peroksidaz (EPO), eozinofil kökenli nörotoksin gibi polipeptitleri de açığa çıkarırlar. Bu polipeptitler epitelyal hasara ve hücre ölümüne neden olurlar (1).

Geç faz reaksiyonunda artış gösteren bir diğer hücre ise lenfositlerdir. CD4 T yardımcı hücrelerinde, CD4 CD45 T memory hücrelerinde, hatta CD8 T sitotoksik hücrelerinde artış vardır (1).

Alerjik rinitte submukozal salgı yapılarında da artış vardır. Normal kişilerde, glandüler yapı lamina proprianın % 15 iken, alerjik riniti olan kişilerde bu oran % 25'e yükselmektedir. Bu da alerjide hava yolu hipersekresyonunun varlığını teyit etmektedir. Alerjik rinitli kişilerde nazal nitrik oksit (NO) seviyesi artmaktadır. NO vazodilatasyon, glandüler hipersekresyon artışına neden olur (1).

2.5.5. Alerjik Rinit'in Klinik Tipleri

2.5.5.1. Mevsimsel Alerjik Rinit

Mevsimsel alerjik rinitten sorumlu etkenlerin başında polenler gelir. En önemli üç polen kaynağı ağaçlar, çimenler ve otlardır. Polen, tohumlu bitkinin erkek üreme organının bir parçasıdır. Boyutları bitkiye göre değişmekle birlikte 2µ ile 250µ arasındadır. Taşınma şekillerine göre amnemophilous ve entomophilous polenler olarak ayrılır. Amnemophilous polenler rüzgarla taşınırlar. Çiçeksiz yeşil bitkilerin polenleri rüzgarla taşınır. Entomophilous polenler renkli ve çiçekli bitkilerin polenleri olup böcekler ile taşınırlar (38).

Mevsimsel alerjik rinit daha çok burun kaşıntısı ve ardarda gelen hapşırıklara neden olur. Hapşırma mevsimsel alerjik rinitte en rahatsız edici şikayeti olurken, yılboyu rinitte daha az görülmektedir. Burun tıkanıklığı mevsimsel alerjik rinitte akut olarak geliştiğinde daha fazla şikayete neden olur. Yıl boyu süren alerjik rinitte, sürekli, daha az değişkenlik gösteren bir burun tıkanıklığı görülmektedir. Burunda, gözde, damak ve nazofarenkste kaşıntı hissi rahatsız edici semptomlar arasındadır (50).

2.5.5.2. Perennial Alerjik Rinit

Alerjik rinitlerin yıl boyu süren, belli bir mevsime bağlı olmayan formudur. Yetişkinlerde inhalan alerjenler, çocuklarda ise besin alerjileri ön plandadır (50).

İnhalan alerjenlerin en önemlileri ev tozu akarları olup bunlar içinde de en etkinleri D.pyteonysinus ve D.farinea'dır (36). Ayrıca polenler, mantar sporları, hayvan tüy ve epitel artıkları da etkili alerjenlerdir. Yiyeceklerden etkili alerjen olanlar süt, yumurta, çikolata, balık, hububatlar ve turunçgillerdir (39).

Semptomlar mevsimsel formla benzerlik göstermekle birlikte burun tıkanıklığı daha belirgindir (28).

2.5.5.3. Mikst Tip Alerjik Rinit

Alerjik rinit geleneksel olarak mevsimsel ve perennial olarak sınıflandırılmaktadır. Sensitizasyona göre mevsimsel, perennial ve mikst olarak sınıflandırılmıştır. Yapılan bir çalışmada popülasyonda %72'si mikst, %17'si mevsimsel ve %11'i perennial alerjik rinit olarak değerlendirilmiştir (51).

2.5.6. Tanı Yöntemleri

2.5.6.1. Anamnez

Alerjik rinit tanısında anamnez hala önemini koruyan yöntemdir. Ataklar halinde gelen sabah hapşırmaları ile beraber olan burun tıkanıklığı, burun akıntısı, gözlerde sulanma, kaşıntı ve kızarıklık, genizde ve damakta kaşıntı hissi alerjik rinitte belli başlı majör semptomlardır (27,28). Anamnez alırken şu prensiplere dikkat etmelidir: Semptomların zamanla ilişkisi (belli bir mevsimde ya da yıl boyu), semptomların evde ya da dışarıda mı ortaya çıktığı, ev tozları, hayvanlarla temas, fiziksel değişiklikler (soğuk, sıcak, nem, hava kirliliği), sigara, egzersiz, yiyeceklerle olan ilişkisi sorgulanmalıdır. Ailede atopi öyküsü sorgulanır ve alerjik hastalığa benzer semptomlar verebilen gebelik, hipertiroidizm, adenoid hipertrofi, sinüzit gibi durumlar ayırt edilir (52).

2.5.6.2. Fizik Muayene

Genel alerji sorgulamasının yanında, ailede alerji yakınması, sık sinüzit atağı, sık otitis media atağı, geçirilmiş anaflaktik reaksiyon sorgulanmalı ve muayene için yeterli süre ayrılmalıdır (53).

Göz belirti ve Bulguları

1- Uzun, ipek gibi kirpikler

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

3- Konjonktivit, gözlerde yanma, kaşınma, sulanma

4- Alerjik shiner: Alt göz kapağının altındaki derinin renginin koyulaşmasıdır. Alt göz kapağında görülen bu koyulaşmanın nedeni kronik venöz staza sekonder epidermiste hemosiderin toplanmasıdır (53).

Burun Belirti ve Bulguları

1- Kaşıntı

2- Alerjik selam: Alerji hastası, el ayası ile burun ucunu yukarı kaldırarak, hem burun kaşıntısını gidermeye çalışır, hem de bu hareket sayesinde nazal valv açısını

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

3- Burun solunumunda güçlük

4- Burun ucunda maserasyon, nazal kavitede seröz sekresyon

5- Refleks olarak, yüz ve burun buruşturmak (53).

Ağız Belirti ve Bulguları

1- Damak ve genizde kaşıntı

2- Dental ark ve damakta gelişim hataları

3- Ağız solunumu ve ağız açıklığı (Adenoid yüz)

4- Ağız açıklığına bağlı olarak tükrük asiditesinin artmasına bağlı diş çürümeleri (53).

2.5.6.3. Laboratuar

2.5.6.3.1. İnvitro Testler

Nazal Smear

Nazal yayma, alerjik ve nonalerjik rinitlerin ayırıcı tanısında önerilen bir tanı yöntemidir. Burun akıntısı bir lam üzerine yayılarak giemza boyası ile boyanır ve ışık mikroskopu ile incelenir. Eozinofil sayısı sayılan hücrelerin %15'inden fazla ise nazal eozinofiliden bahsedilir. Sensitivitesi düşük fakat spesifitesi yüksek bir testtir. Eozinofili görülmemesi alerjik riniti ekarte ettirmez. Klinik olarak alerjik rinit tanısı konulan hastaların hepsinde nazal yayma yapmaya gerek yoktur (54).

Total Ig E Ölçülmesi

Ishikaza ve ark. Tarafından 1967'de keşfedilen IgE, iki ağır ve iki hafif zincirden oluşmuştur (55). IgE alerjik hastaların, yaklaşık %50'sinde normal bulunabilir. Dolayısıyla bu testin tanısal değeri sınırlıdır. Total Ig E yüksekliği birçok durumda ortaya çıkabilir (viral enfeksiyonlar, Parazitoz vs.) (55). Fakat total Ig E değeri yüksek bulunan hastaların, ileri tetkikler ile IgE duyarlılıklarının araştırılması gerekli olacaktır (53).

Alerjen Spesifik Ig E

Serum içindeki alerjen spesifik Ig E'nin tespitinde immünoradiometrik metodlar (RAST, F/N mRAST, ELISA, Chemiluminometrik analiz vb.) kullanılır. Wide ve arkadaşları tarafından tarif edilen RAST (Radio Allergo Sorbent Test) bu metodlar içinde en iyi bilinenidir. Testte kullanılan alerjen ekstreleri bir protein antijeni karışımıdırlar. Bu karışımlar içinde 20 ile 50 arasında antijen bulunur. Antijen spesifik IgE'nin tespitinde kullanılan metodların duyarlılığı, kullanılan ekstrelere bağlı olarak değişkendir. İnhalan alerjiler için RAST sisteminin duyarlılığı %60-80 ve spesivitesi % 90'dan fazladır. RAST testi pozitif ise, hastaların büyük bir çoğunluğu Ig E sensitiftir(53).

Cilt testi yerine primer alerji testi olarak RAST yapılması gereken durumlar: bebekler ve küçük çocuklar, Prick testinin yapılmasının mümkün olmadığı cilt değişiklikleri bulunan hastalar (nörodermatitis, eritrodermi, ürtiker, dermatografizm) ve azalmış cilt reaktivitesi olan hastalardır (yüksek dozda kortikosteroid, antihistaminik, immünosüpresif ilaç alanlar). (56).

2.5.6.3.2. İnvivo Testler

Bu testlerin temel esası, derideki hassaslaşmış mast hücrelerinin lokal bir alerjik cevabı başlatmak için spesifik bir alerjen ile indüklenmesidir. Alerjeni cildin hemen altına yerleştirerek oluşacak kabarıklık ve eritem reaksiyonunu gözlemeye dayanır. Bu teknik spesifik antijene karşı IgE antikor varlığında etkilidir (57).

Cilt Testleri

Alerji pratiğinde ilk akla gelen testlerdir. Alerjik bir kişinin cildinde var olan alerjen spesifik IgE, değişik test yöntemleri kullanarak, kişinin alerjik olduğu alerjenle temasa getirildiğinde, derideki temas noktasında, ortada bir kabarıklık ve çevresinde bir kızarıklık oluşur. Oluşan bu reaksiyonun spesifikliği ve duyarlılığı uygulanan alerjenin konsantrasyonuna ve kullanılan cilt testi metoduna bağlıdır (53).

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

yüzeyel tabakası çizilir ve daha sonra bu çizik üzerine antijen solüsyonu damlatılır. Derideki reaksiyon, 0 dan 4 e kadar olan bir skala ile değerlendirilir (53, 58).

b. Prick test: Test uygulanmasında, derinin üst tabakası, ucu sivri ve keskin olan bir alet, sık olarak bir iğne ile, bir noktasından kaldırılır. Burada amaç cildi delip geçmek değil, cildin yüzeyel tabakasında bir çizik oluşturmaktır. Cildin çizilen bu noktası üzerine antijen solüsyonu damlatılır ve sonuçlar 15-20 dakika beklendikten sonra okunur. Cilt üzerinde oluşan kabarıklık ve kızarıklığın boyutları ölçülür ve kaydedilir. Sonuçlar pozitif (histamin) ve negatif (sulandırıcı ya da gliserin) kontrollerle karşılaştırılarak 0 dan 4+ e kadar değerlendirilir (53, 58).

Scratch ve Prick Testlerin Avantajları:

- Duyarlılıkları yüksektir
- Hızlı sonuç alınır
- Ucuzdurlar
- Teknikleri kolaydır
- Çok çeşit alerjenle çalışılabilir

Scratch ve Prick Testlerin Dezavantajları:

- Rahatsız edici
- Cildin durumuna bağlıdırlar (dermatografizm)
- Bazı ilaçların kullanımından etkilenirler
- Sistemik reaksiyon riski taşırlar (53).

Cilt testi yapılmadan önce kullanılan bazı ilaçlar test sonuçlarını olumsuz etkileyebilir. Cilt testlerini olumsuz etkileyen ilaçlar ve son kullanıldığı zaman ile cilt testi arasında olması gereken en az süreler verilmiştir:

*H1 antihistaminikler	1 hafta
*H2 antihistaminikler	24 saat
*Astemizole	6-8 hafta
*Ketotifen	48 saat

*Test bölgesindeki topik steroid	Testi etkilemez
*Disodyumkromoglikat	12-24 saat
*Beta-2-adrenostimülanlar	12-18 saat
*Theophylin	24 saat (oral), 48 saat (depo)
*Alfa-agonistler	24 saat
*Antikolinerjikler	24 saat (59).

c. İntradermal testler: Antijen ekstreleri küçük miktarlarda deri içine enjekte edilir. İntradermal test, spesifik alerjik duyarlılığın tespitinde, scratch ve prick testlere oranla daha kesin sonuçlar verir. (53). Test sonuçları 15-20 dakika içinde, endürasyonun çapına göre değerlendirilir. Sensitivitesi daha yüksektir, fakat daha fazla zaman alır, ağrı verir, yalancı pozitif reaksiyon riski ve anaflaksi riski fazladır. Bronş hiperreaktivitesi olan hastalarda, çok düşük dozlar bile astım atağını başlatabilir. Arteriol ve venüllere girme riski unutulmamalıdır (56).

2.5.7. Alerjik Rinitte Ayırıcı Tanı

a. Polipler

b. Mekanik faktörler

1. Septum deviasyonu
2. Konka hipertrofileri
3. Adenoid hipertrofisi
4. Ostiomeatal kompleks anatomik bozuklukları
5. Yabancı cisimler
6. Koanal atrezi

c. Tümörler

d. Granülomlar

1. Wegener granülomatozu
2. Sarkoidoz

3. Tüberküloz

4. Lepra

e. BOS kaçağı (60).

Alerjik Olmayan Rinitler

1. Enfeksiyöz: Viral, bakteriyel, mantar
2. İlaç ile ilgili: Aspirin ve diğer ilaçlar
3. Mesleki (alerjik veya kimyasal olabilir)
4. Hormonal: Puberte, hamilelik, menstruasyon, endokrin bozukluklar
5. Diğer nedenler: Yiyecekler, irritanlar, emosyonel nedenler, gastroözefagial reflü, NARES(Non-Alerjik Rhinitis with Eosinophilia Syndrome).
6. İdiopatik: Nedeni bilinmeyen (60).

2.5.8. Tedavi Prensipleri ve Tedavi Yöntemleri

Alerjik rinitte tedavi planlanırken her hasta ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Hastanın tedaviye olan uyumu, tedavinin maliyeti, hastanın genel sağlık durumu tedavi öncesi değerlendirilmelidir. Alerjik rinit tedavisinde, sorumlu alerjenden korunma ilk ve en önemli adımdır. Korunma mümkün değilse veya yetersiz ise ilaç tedavisine geçilir. Aşılar tedavinin en son aşamasında, uygun ilaç ve çevre kontrolünün yetersiz kaldığı durumlarda kullanılır (61).

Alerjik rinit tedavisinde uygulanan yöntemler şunlardır:

2.5.8.1. Alerjenden Kaçınma ve Korunma

Çevredeki alerjen konsantrasyonu ile hastalığın şiddeti arasında bir ilişki vardır. Alerjenden korunmada amaç alerjenle burun mukozasının temasının engellenmesine dayanır (61).

Polenlerden korunmada, polen mevsiminde ev dışı aktiviteler kısıtlanmalıdır. Polen yoğunluğu, günler arasında ve gün içinde de değişiklik gösterebilir. Özellikle sıcak, kuru, rüzgarlı havalarda ve sabah erken saatlerde en yüksek seviyeye ulaşırken, soğuk ve nemli havalarda en düşük seviyeye iner (61).

Ev içi alerjenlerden korunmada; zamanın önemli kısmı ev içinde geçtiğinden asıl kontrolün ev içi alerjenleri olan ev tozu, mantar, hayvan ve hamam böceği atıklarını kapsaması gereklidir. Akarlar için çevre kontrolü yatak takımları, kumaş kaplı mobilya, halı ve içi doldurulmuş oyuncaklar üzerine yoğunlaştırılmalıdır. Odalar sık sık havalandırılmalıdır. Kuş tüyü yastıklardan ve yünlü battaniyelerden kaçınılmalıdır. Yatak takımları için ev tozu akarları gelişimine izin vermeyecek özel sentetik kumaşlar kullanılabilir. Bunlar haftada bir 60 santigrad derece ısıda yıkanmalıdır. Akarisidler ev tozu akarları miktarını azaltabilir (62). Ev içinde mantar kaynağı olabilecek nemli ve ıslak alanlar kontrol edilmelidir. Ev içi hayvanlar uzaklaştırılmalıdır (63).

Bu tedbirlerin yanında gerek ev içi gerekse ev dışı hava kirliliğinin alerjik semptomları ve hasta rahatsızlığını artıracağı unutulmamalıdır. Bunun için aktif veya pasif sigara içiçiliği önlenmeli, şehrin hava kirliliği olmayan bölgesinde oturulmalıdır (61).

2.5.8.2. İlaç Tedavisi

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

1. Hastanın yaşı, gebelik durumu, mesleği, birlikte bulunan hastalıklar sorgulanmalıdır
2. Hastanın başlıca şikayeti ortaya konmalı ve tedavi buna göre yönlendirilmelidir, gerekirse ilaç kombinasyonuna gidilebilir.
3. Hastanın sosyo-ekonomik ve kültürel durumu göz önüne alınmalıdır (61).

Antihistaminikler

Etki mekanizmaları, histaminle kompetetif inhibisyona girip onun etkisini hızla inhibe ederler. Bu inhibisyon sonucu alerjik rinit semptomları olan hapşırma, burun akıntısı, burun kaşıntısı hafifler (64).

Antihistaminikler, sedasyon yapıcı etkileri esas alınarak sedasyon yapan ve yapmayan olmak üzere iki gruba ayrılır. Bu etki, ilacın kan-beyin bariyerini geçiş hızına bağlıdır. Lipofilik olanlar bu bariyeri hızlı geçerler ve sedasyon yaparlar. Sedatif

antihistaminikler santral sinir sistemindeki H1 reseptörlerine ilaveten muskarinik, kolinerjik, alfa adrenerjik reseptörlere de etki ederler ki bu etkiler antihistaminiklere ait diğer yan etkilerin sebebidir (65). Sedasyon yapmayanların ise lipofilik özellikleri azalmıştır ve kan-beyin bariyerini yavaş geçerler (66). Birinci kuşak adı verilen klasik antihistaminiklerin (klorfeniramin, difenhidramin, klemastin vb.) sedatif ve antikolinerjik yan etkilere karşı ikinci kuşak antihistaminiklerde (terfenadin, astemizol, loratadin, setirizin vb.) bu etkiler yok denecek kadar azdır. Levosetirizin ve feksofenadin daha az sedatif etkiye sahiptir. (67, 68).

Terfenadin ve astemizolün aşırı dozda kullanıldığında ventriküler aritmi yaptığı görülmüştür. Bu EKG'de QT uzaması, ST çökmesi olarak görülür. Makrolid ve antifungal ilaç kullananlarda, terfenadin ve astemizol metabolizması kompetetif inhibisyona girerek bu antihistaminiklerin plazmada toksik seviyeye çıkmalarına sebep olur (61).

Setirizin ve feksofenadin karaciğerde metabolize olmadan idrarla atılırlar (65).

Diğer yan etkiler; gastrointestinal sisteme ait iştah kaybı, bulantı, kusma, kabızlık, daire, karın ağrısıdır. Özellikle sedatif olan grupta önemli antikolinerjik ve antimuskarinik etkiler görülebilir. Bu etkilerin sonucu ağız kuruluğu, idrar retansiyonu ve sık idrara çıkma, çarpıntı, görmede bulanıklık, hipotansiyon, baş ağrısı, ellerde güçsüzlük, karıncalanma ortaya çıkabilir (61).

Yapılan çalışmalarda topikal antihistaminikler hapşırma, burun akıntısı gibi alerjik semptomları önleyebilir. Azelastin ve levokabastin topikal amaçla kullanılabilen antihistaminiklerdir (61).

Lökotrien İnhibitörleri

Lökotrienler araşidonik asit metabolitidir ve birçok alerjik semptomu indükler. Hipersekresyon, eozinofili yapar. Bu etkileri ortadan kaldırmak için lökotrien sentez inhibitörü (zileuton) ve reseptör blokerleri (zafirlukast, montelukast, pranlukast) üretilmiştir. Astım tedavisi için üretilmiş ve alerjik rinit tedavisinde çalışmalar devam etmektedir (69).

Dekonjestanlar

Kullanılan dekonjestanlar alfa agonistler (fenilefrin, oksimetazolin, ksilometazolin, nafazolin) ve noradrenalin salgılatanlar (efedrin, psödoefedrin, fenilpropanolamin) olarak sıralanabilir. Nazal mukozayı besleyen kan damarlarında kostrüksiyona yol açarlar ve konjesyonu azaltırlar. Bu etkinin kaşınma, hapşırma ve burun akıntısı üzerine etkisi yoktur (70).

Kromolin Sodyum

Alerjik reaksiyonun erken ve geç fazının her ikisini de kontrol altına aldığı için burun kaşıntısı, hapşırık ve akıntının yanı sıra burun tıkanıklığına iyi gelmektedir. Etki süresi kısa olduğundan sık kullanım gerekliliği hasta uyumunu zorlaştırır. Yaşlı, çocuk ve hamilelerde güvenle kullanılabilir ancak intranazal steroidler kadar etkili değildir(71).

Kortikosteroidler

Geç faz reaksiyonları üzerine etkilidirler. Alerjik rinitin tüm semptomlarına özellikle de burun tıkanıklığı üzerine etkilidirler (61).

Sistemik kullanımda yan etkileri bakımından yüksek risk taşırlar. Bu yüzden çok ileri derecede burun tıkanıklığı olan hastalarda topikal tedaviye zemin hazırlamak için kullanılabilir. Çocuk ve hamilelerde kullanılmamalıdır. Hastanın bilinen bir kontrendikasyonu yoksa metilprednizolon 40-80 mg veya tek doz depo steroid kullanılabilir. Depo steroid intramuskuler uygulanır ve hasta uyumu sorunu olmaz. Enjeksiyon yerinde doku atrofisine bağlı çökme görülebilir (72).

İntranazal steroidler, hem mevsimsel hem pereniyal alerjik rinit semptomlarının çoğunu kontrol altına alırlar (73). Flunisolid, flutikazon propiyonat, budesonid, triamsinolon asetonid ve beklamethazon topikal kullanılan preparatlardır(61).

Etki mekanizmaları; alerjenlere karşı oluşan erken ve geç cevabı inhibe ederler, nazal mukozadaki eozinofil sayısını düşürürler, burun mukozasındaki mast ve T hücrelerini azaltır, inflamatuar mediatör salınımını azaltırlar (74).

İntranazal kortikosteroid tedavisinin başarılı olması hastanınilacı doğru ve düzenli kullanması ile mümkündür. Özellikle spreyin kullanım şeklinde septuma doğru

değil de sagital planda uygulanması hastaya öğretilmelidir. Nazal hava yolunun mümkün olduğu kadar temiz olması gereklidir (61).

Topikal steroid kullanımının yan etkileri arasında irritasyon, yanma, reaktif hapşırık gibi şikayetler birkaç gün içinde kaybolurlar. Burunda kuruma ile birlikte kanlı kabuklanma görülebilir. Nadiren septal perforasyon vakaları da bildirilmiştir. Etkinin ortaya çıkması antihistaminiklere ve dekonjestanlara göre zaman alır. Mevsimsel alerjik rinitte bu birkaç gün, pereniyal alerjik rinitte bir hafta gerekebilir. Bu durumu hastaya izah etmekte fayda vardır (75).

2.5.8.3. İmmünoterapi

İmmünoterapi alerjik hastada temas edildiğinde semptomlara yol açan alerjen aşılarının giderek artan dozlarda uygulanmasıdır. Bu tedavi yönteminin amacı, hastaların hassasiyetlerini azaltmak ve dolayısıyla semptomlara engel olmaktır (76).

İmmünoterapi başlangıcında alerjen spesifik IgE ve IgG seviyeleri yükselir. Daha sonra IgE seviyesi düşer ve IgG seviyesi artmaya devam eder. IgG antikorları alerjen bloke edici antikorlar olarak hareket ederler ve IgG, IgE'nin alerjen bağlama yeri ile yarışarak IgE'ye bağlı mast hücre aktivasyonunu engellerler. İmmünoterapinin spesifik IgG'de, özellikle IgG1 ve IgG4 alt sınıflarında artışa neden olduğu gösterilmiştir (77).

İmmünoterapi Endikasyonları

1. IgE bağımlı alerjiye bağlı hastalığın olması (Alerjik rinit, alerjik astım, hymenoptera venom alerjisi))

2. Deri testleri ile alerjen(ler)in veya serum spesifik IgE'nin saptanması

3. Alerjik semptomların alerjenler tarafından ortaya çıkarılmasının tarif edilmesi

4. Medikal tedavi ile semptomların yeterince kontrol altına alınamadığı hastalar

5. Medikal tedavide kalmak istemeyenler

6. Medikal tedavinin yan etkilerinin ortaya çıktığı hastalar

7. Uzun süre medikal tedavi almak istemeyen hastalar (77).

İmmünoterapi Uygulama Yolları

1. Parenteral yol: Sık sık enjeksiyon için gelip gitme, enjeksiyonların verdiği rahatsızlık, yan etki olasılığı değişik yolların aranmasına sebep olmuştur.

2. Oral yol: Hemen yutulabilen, damla, tablet veya kapsül şeklinde aşı preperatları kullanılmaktadır.

3. Sublingual-yutma: Aşı dil altında 1-2 dakika kadar tutulur ve sonra yutulur.

4. Sublingual-tükürme: Aşı dil altında 1-2 dakika kadar tutulur ve sonra tükürülür.

5. Nazal yol: Aşı buruna sıvı veya toz halinde uygun cihazlarla verilir.

6. Bronşial yol: Sıvı veya toz halindeki aşı uygun cihazlarla bronşlara gönderilir (77).

İmmünoterapinin Etki Mekanizması

Son yıllarda yapılan çalışmalar immünoterapinin T hücrelerinin alerjene yanıtı üzerinde etkili olduğunu öne sürmektedir. Etki mekanizmaları çeşitli olup, alerjene, alerjik hastalığın hedef organına, immünoterapinin dozu, verilme yolu ve süresine, kullanılan farklı adjuvanlara ve en önemlisi olarak da hastanın genetik durumuna bağlıdır (76).

Serum Spesifik Ig G

İmmünoterapi ile artan Ig G antikorları alerjen bloke edici antikor gibi davranabilirler. Bu görüşe göre, Ig G alerjene bağlanmak için Ig E ile yarışa girerek mast hücrelerinin Ig E'ye bağlı aktivasyonunu engellerler. Ancak bazı çalışmalarda Ig G antikor seviyelerindeki artış ile klinik etkinlik arasında korelasyon saptanamamıştır. Dolayısıyla da antikor seviyeleri immünoterapinin başarısını değerlendirmede yetersizdir. Bazı çalışmalarda da, Ig G alt gruplarının farklı etkileri olduğu bildirilmiş ve immünoterapinin alerjen spesifik Ig G'nin özellikle Ig G1 ve Ig G4 alt gruplarında belirgin artışa yol açtığı gösterilmiştir (77).

İmmünoterapi etkisini, inflamatuar hücre göçünü, aktivasyonunu veya mediatör salınımını azaltarak gösterebilir. Alerjik rinitli hastalarda immünoterapi nazal mukozadaki mast hücre sayısını ve bu hücrelerden mediatör salınımını azaltmaktadır.

İmmünoterapi Th-2 cevabını azaltarak ya da Th-1 cevabını artırarak IL-4/IFN-gamma oranını Th-1 lehine değiştirmektedir (78).

İmmünoterapinin başarısını etkileyen faktörlerden bir tanesi de duyarlılık gözlenen polen sayısı ve çeşididir. İmmünoterapi tek bir alerjene alerjisi olan hastalarda, polisensitize hastalara göre daha etkili olmaktadır. İmmünoterapinin uygulama süresi tartışmalı olmasına rağmen en az üç yıl süre ile uygulanmalıdır. Pek çok klinisyen, tedaviye yanıt veren hastalarda 3-5 yıl süre ile immünoterapiye devam edilmesini tavsiye etmektedir (78).

2.6. İmmünosüpresif İlaçlar

2.6.1. Azotlu Hardallar (Biskloretilamimler)

Bunlar siklofosfamid, ifosfamid, mekloretamin, melfalan ve klorambusildir(79).

Siklofosfamid

Alkilleyici tipte bir antineoplastik ilaçtır. Sitotoksik immünosüpresif ilaçların en güçlüsü olduğu kabul edilir; ancak toksisitesinin fazlalığı nedeniyle immünosüpresif ilaç olarak kısıtlı sayıdaki endikasyonlarda kullanılır. Bazen süpresör T lenfositleri baskılamak suretiyle paradoksik olarak immünostimülasyon yapar. B lenfositler üzerinde, T'lerde olduğundan daha etkilidir. İntravenöz ve oral yolla uygulanabilir. Karaciğerde aktif metaboliti olan fosforamid hardalına dönüşür (79).

Hem hematolojik ve hem de solid tümörlerin tedavisinde başarılı bulunmuştur. Siklofosfamid güçlü immünosüpresif etkinlik gösterir, bu özelliği nedeniyle romatoid artrit, Behçet hastalığı, nefrotik sendrom ve diğer bazı otoimmün hastalıkların tedavisinde de kullanılır (79).

En sık görülen yan etkileri bulantı, kusma, diğer gastrointestinal bozukluklar ve kemik iliği baskılanmasıdır. Bazı hastalarda alopesi görülür. Kendine özgü bir yan etki de üroteliyal toksisite ve steril hemorajik sistit'tir. Bu durum, idrar yolu ile atılan bir metabolit olan akroleine bağlıdır. Sistit zamanla fibrozise dönüşebilir ve mesane kanseri gelişebilir. Bu yan etki intravenöz mesna (2-merkapto-etan sulfonat) uygulanarak önlenebilir. Mesnanın dozu, siklofosfamid dozuna göre saptanır. Değişmeksizin

böbrekten atılan bu bileşik mesanede idrar içindeki akrolein ile kompleks yaparak onu inaktive eder (79).

2.6.2. Kalsinörin İnhibitörleri

Siklosporin

Tolypocladium inflatum Gams. Adlı fungustan elde edilen 11 aminoasitlik bir polipeptid (undekapeptid)'dir. Halen kullanılan immünosüpresif ilaçların etkinliği en yüksek olandır. Antijenin tanınmasını izleyen otoimmün yanıtın erken basamaklarını önleyerek immünosüpresyon yapar (79).

CD4 tipi T lenfositlerde, T lenfosit reseptörünün antijenle uyarılması ile başlatılan sinyalleme kaskadı basamaklarından birini oluşturan ve kalsiyuma bağımlı bir enzim olan kalsinörin'i selektif bir şekilde inhibe eder. Böylece IL-2 (interlökin-2) üretimi engellenerek antijenik uyarının IL-2 aracılığı ile T lenfositlerde etkinlik artması ve proliferasyon yapmasını önler. Siklosporin, CD4 tipi T hücrelerinin hücre siklusunun istirahat döneminde kalmasına neden olur. İmmünosüpresif etkisinin üç önemli özelliği vardır: 1) Süpresör T lenfositlerin fonksiyonunu bozmaz; CD4 tipi (indükleyici/yardım edici) T lenfositler tarafından yapılan ve süpresör hücreleri indükleyen lenfokinlerin yapımına dokunmaz 2) Benzeri diğer ilaçların aksine myelosüpresyon (kemik iliği baskılanması) yapmaz 3) Doğal öldürücü lenfositleri inhibe etmez.

Makrofajlar üzerindeki inhibitör etkinliği yetersiz derecede olduğundan, bu hücreleri baskılamak için prednizon ile birlikte kullanılır. T hücresine bağlı antijenlerin yaptığı mitojenik etkinliği ve interlökin-2 (IL-2), IL-2 reseptörü, IL-3, IL-4, TNF-α ve interferon-gama gibi immün sistemin önemli birçok düzenleyici proteininin yapımını azaltır; geç oluşan duyarlık reaksiyonlarını güçlü bir şekilde inhibe eder. B lenfositlerin antikor üretimini ve kemik iliğinde granülosit-koloni stimüle edici faktör üretimini azaltır. Siklosporin ayrıca, interlökin-1, makrofaj aktive edici faktör, makrofaj prokoagülan aktivite, migrasyon inhibe edici faktör, interlökin-3, gama interferon gibi diğer immünolojik aktif monokinlerin salınımını inhibe eder (80).

Karaciğerde P450 sitokrom oksidazlar (özellikle CYP3A4) tarafından metabolize edilerek elimine edilir ve metabolitleri safra ile itrah edilir.

Siklosporin klinikte başlıca üç endikasyon grubunda kullanılır: 1) Böbrek, karaciğer, kalp, kemik iliği ile yapılan allojeneik transplantların (allogreftlerin) red reaksiyonunun önlenmesi 2) Kemik iliği transplantasyonundan sonra ortaya çıkan graft-versus-host reaksiyonunun önlenmesi tedavisi 3) Otoimmün hastalıkların tedavisi: Ağır aktif romatoid artrit, diffüz toksik guatr (Graves hastalığı), buna bağlı oftalmopati, üveit, biliyer siroz, ağır psöriazis, sistemik lupus eritematozus, Behçet hastalığı, tip I diabet, myastenia gravis, multipl skleroz, otoimmün tipteki aplastik anemi, dermatomyozit, polimyozit, Crohn hastalığı, ülseratif kolit ve pemfigus tedavisinde kullanılabilir (79).

Yan Etkileri

. Nefrotoksisite

. Nörotoksisite

. Hepatotoksisite

. Hipertansiyon

. Psikiatrik bozukluklar

. Jinekomasti (Prolaktin salgısını artırdığı için)

. Gingiva hiperplazisi ve hipertrikozis (79).

3. MATERYAL ve METOD

Bu çalışma, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvan Laboratuarında yapılmıştır. Ağırlıkları 1500-2500 gr arasında değişen 40 adet beyaz Yeni Zelanda yetişkin erkek tavşanı çalışmaya dahil edildi. Hayvanlar her grupta 10 tavşan olmak üzere 4 gruba ayrıldı. 1. gruba 7 gün süreyle intranazal serum fizyolojik (Kontrol grubu) verildi. İkinci grup chicken serum albumin (OVA, grade III) (Sigma-Aldrich Chemical CO. St. Louis, MO) ile sensitize edildi ve başka ilaç verilmedi. 3. grup Ovalbumin ile sensitize edilerek Siklosporin (Sandimmun® Novartis) topikal intranazal yedi gün süreyle verildi. 4.grup Ovalbumin ile sensitize edildi ve Siklofosfamid (Endoxan® Baxter Oncology GmbH) topikal intranazal yedi gün süreyle verildi. Ovalbumin (OVA) ile sensitizasyon şu şekilde yapıldı: İlk uygulamada ve ilk uygulamadan yedi gün sonra, %0.9 serum fizyolojik içinde OVA (25µgr/ml) ve alüminyum hidroksit (5mg/ml) olacak şekilde 200 ml'lik hazırlanan solüsyondan 3ml intraperitoneal olarak verildi. Yedinci günden itibaren %1'lik fosfat tamponu içinde hazırlanan ovalbumin solüsyonundan günde iki kez her iki buruna her dozda 0.1 ml olacak şekilde ikişer puff yedi gün süreyle uygulandı. Topikal uygulanan ilaçların hazırlanışı ve dozu şu şekildeydi: Siklosporin 1 ampulde 50mg/ml'den 10 ampul 30 ml distile su ile hazırlandı. Böylece 1 ml'lik solüsyonda 12.5 mg Siklosporin her puffta 0.1 ml yani 1.25 mg dozda günde iki kez ikişer puff toplam günlük doz 4x1.25=5mg olarak uygulandı. Siklofosfamid 500mg'lık flakon 20 ml distile su ile hazırlandı. Böylece 1 ml'lik solüsyonda 25 mg Siklofosfamid her pufta 0.1 ml yani 2.5 mg dozda günde ikişer puff toplam günlük doz 4x2.5=10 mg olarak uygulandı.

Deney başlangıcında retroaurikuler venden alınan venöz kanda hemogram, biyokimyasal parametreler (AST, ALT, BUN, Kreatinin, Total Bilirubin) ve OVA spesifik IgE düzeyleri bakıldı. Hayvanlar sakrifiye edilmeden yarım saat önce yine retroaurikuler venden alınan venöz kanda hemogram, biyokimyasal parametreler (AST, ALT, BUN, Kreatinin, Total Bilirubin) ve OVA spesifik IgE düzeyleri bakıldı.

Serum fizyolojik uygulanan birinci grup hayvanlar onbeşinci günde, OVA ile sensitize edilip topikal ilaç uygulanmayan ikinci grup hayvanlar sensitizasyona başladıktan sonraki onbeşinci günde, topikal ilaç uygulanan üçüncü (Siklosporin) ve dördüncü (Siklofosfamid) grup topikal ilaç uygulaması bitiminden yirmidört saat sonra

otuz beş mg/kg ketamin hidroklorür (ketamin® flakon, Parke-Davis) intramuskuler verilerek anestezi sağlandıktan sonra sakrifiye edildi.

Hayvanların nazal kavite, nazal septum, paranazal sinüs ve konkaları blok olarak çıkarıldı. Kesitler önde kesici dişler seviyesinin hemen arkasından başlayarak, arkada sert damak bitimine kadar yapıldı. Dokular %10'luk nötral formaldehit ile fikse edildikten sonra %10'luk nitrik asit ile dekalsifiye edildi ve rutin histolojik doku takibi uygulanarak parafin bloklar hazırlandı. Hazırlanan parafin bloklardan Leice tipi kızaklı mikrotom ile sistematik rastgele yöntemi kullanılarak elimizde 15-16 preparat kalacak şekilde 3-5 mikrometre kalınlığında kesitler alındı ve Hematoksilen- Eozin ile boyandı. Boyanan örnekler Olympus BX50 tipi binokuler mikroskopta incelendi ve kesitlerden mikrofotoğraflar alınarak değerlendirildi. Işık mikroskobu altında her bir hayvana ait kesitler ayrı ayrı, silyum kaybı, yassı hücreli metaplazi, goblet hücre artışı, bağ dokusu artışı, vasküler konjesyon, vasküler proliferasyon, inflamatuar hücre infiltrasyonu, eozinofil infiltrasyonu kondrositlerde hipertrofi, mukozal bezlerde dejenerasyon derecesi (Resim 1-8) değerlendirilerek skorlandı. Skorlama, Ercan ve ark.(3) tarafından yapılan çalışmada olduğu gibi semikantitatif olarak, her parametre için eğer herhangi bir değişiklik yoksa "0", hafif derecede değişiklik varsa "1", belirgin derecede değişiklik varsa "2", ileri derecede değişiklik varsa "3" puan üzerinden yapıldı. Sonuçlar istatiksel olarak Mann-Whitney U testi, korelasyonlar parametrik t-test ile değerlendirildi p değeri 0.05'ten küçük olanlar anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Nazal kavite, septum ve lateral duvarlarının semikantitatif histopatolojik değerlendirme sonuçları tabloda verilmiştir.

Gruplar arasında ve deney başlangıç ve sonu arasında grup içi ALT, AST, BUN, Kreatinin, Bilirubin ve Hemoglobin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Serum fizyolojik verilen kontrol grubunun hiçbirinde histopatolojik parametrelerde değişiklik olmadı.

Siklosporin verilen gruptaki hiçbir hayvanda kondrositlerde hipertrofi ve mukozal bezlerde dejenerasyon görülmedi. Siklosporin grubunda inflamatuar hücre infiltrasyonu, vasküler konjesyon, vasküler proliferasyon, silyum kaybı, yassı hücreli metaplazi Ovalbumin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük tespit edildi ($p=0.023$, $p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.007$, $p=0.002$). Eozinofil infiltrasyonunda ve Goblet hücre sayısında ise düşüklük tespit edildi fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.052$, $p=0.529$).

Ovalbumin grubunda, kontrol grubuna göre yassı hücreli metaplazi ($p=1.0$) dışında tüm histopatolojik parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Ovalbumin verilen gruptaki tavşanların nazal mukoza ve kıkırdak dokusu incelendiğinde kontrol grubuna göre kıyasla anlamlı değişiklikler izlendi. Epitel hücresinde silyum kaybı, goblet hücresinde artış, lamina propriada bağ dokusu artışı, inflamatuar hücre infiltrasyonu, belirgin vasküler konjesyon ve vasküler proliferasyon, eozinofil infiltrasyonu, mukozal bezlerde dejenerasyon, kıkırdak dokusunda önemli ölçüde kondrositlerde hipertrofi izlendi.

İnflamatuar hücre infiltrasyonu, ovalbumin verilen gruptan biri hariç ve siklofosfamid verilen gruptan biri hariç hepsinde görüldü.

Siklofosfamid grubunda inflamatuar hücre infiltrasyonu, vasküler konjesyon ve vasküler proliferasyon Ovalbumin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük tespit edildi ($p=0.019$, $p=0.000$, $p=0.000$). Eozinofil infiltrasyonunda ve Goblet hücre sayısında ise düşüklük tespit edildi fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.123$, $p=0.190$).

Kondrositlerde hipertrofi, ovalbumin grubu hariç hiçbirinde görülmedi, kıkırdak dokusu normal görünümdeydi.

Silyum kaybı, kontrol grubu ve siklofosfamid grubundaki hiçbir hayvanda görülmedi.

Goblet hücre hiperplazisi kontrol grubu hariç tüm gruplarda görüldü. Gruplar birbiri ile kıyaslandığında (Ovalbumin-siklosporin, ovalbumin-siklofosfamid, siklosporin-siklofosfamid) istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0.529$, $p=0.190$, $p=0.481$).

Deney başlangıcında elde edilen ilk IgE değeri ortalaması: 1.858±0.34 idi.

Ovalbumin ile sensitizasyon sonrası elde edilen IgE değeri ortalaması: 3.355±0.31 idi.

Serum fizyolojik uygulaması sonrası elde edilen IgE değeri ortalaması: 1.858±0.34 idi.

Siklosporin uygulaması sonrası elde edilen IgE değeri ortalaması: 1.136±0.32

Siklofosfamid uygulaması sonrası elde edilen IgE değeri ortalaması: 1.590±0.285.

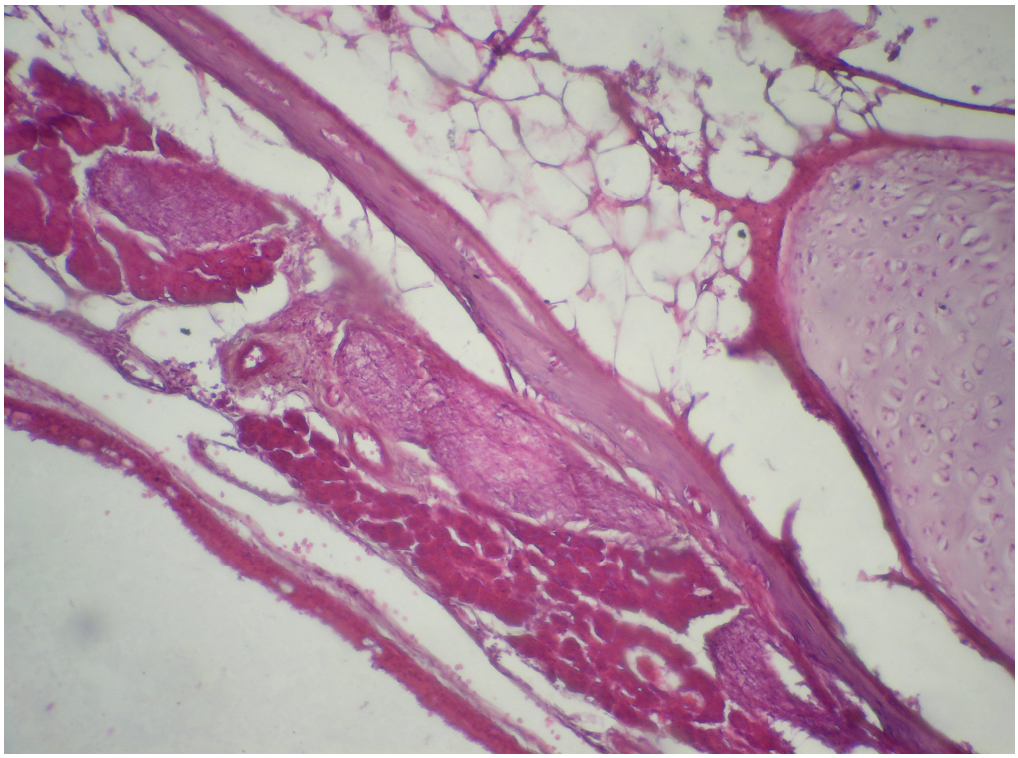
Ovalbumin ile sensitizasyon sonrası (siklosporin uygulama öncesi) elde edilen IgE değeri ile Siklosporin uygulaması sonrası elde edilen IgE değeri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.000$).

Ovalbumin ile sensitizasyon sonrası (siklofosfamid uygulama öncesi) elde edilen IgE değeri ile Siklofosfamid uygulaması sonrası elde edilen IgE değeri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.000$).

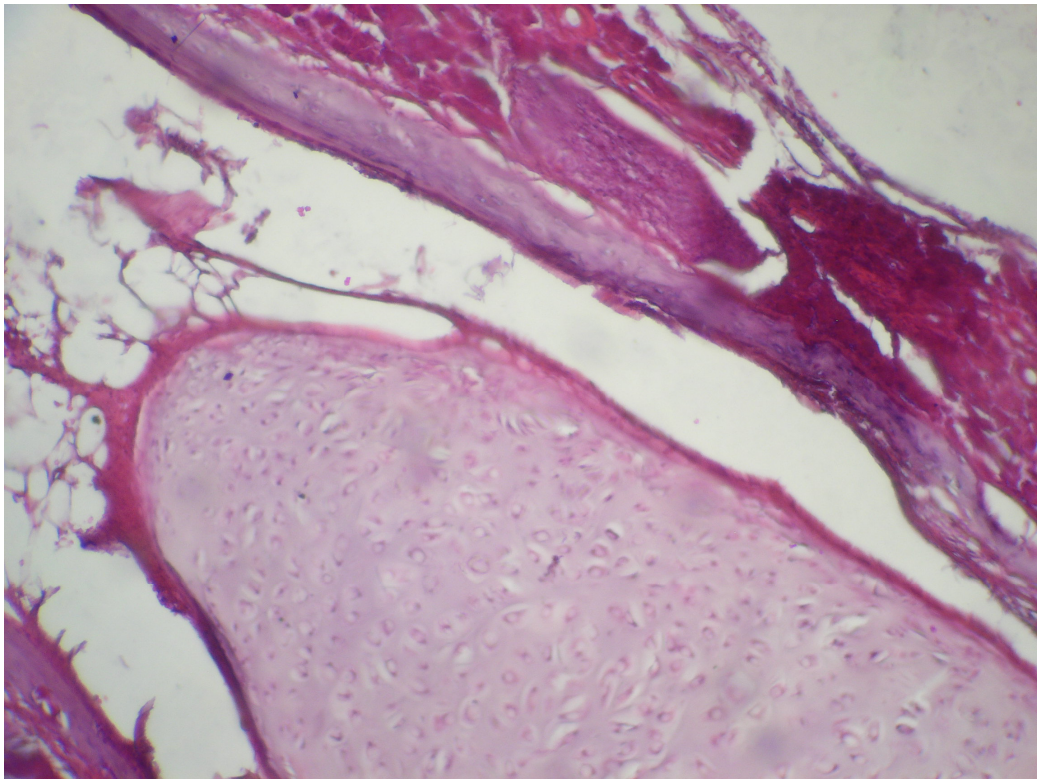
Tablo 3. Nazal kavite septum ve lateral duvarlarının semikantitatif histopatolojik değerlendirme sonuçları.

Uygulanan ajan	Sk	Yhm	Gha	Bda	Vask	Vasp	İhi	Kh	Mbd	Eozinf
Kontrol-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Kontrol-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Kontrol-3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Kontrol-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Kontrol-5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Kontrol-6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Kontrol-7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Kontrol-8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Kontrol-9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Kontrol-10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
OVA-1	2	0	2	2	3	3	2	3	3	2
OVA-2	2	0	2	2	3	3	3	3	3	1
OVA-3	2	0	2	2	3	3	2	3	3	2
OVA-4	2	0	2	2	3	3	3	3	3	0
OVA-5	2	0	2	2	3	3	0	3	3	3
OVA-6	2	0	2	0	3	3	1	3	3	2
OVA-7	2	0	1	2	3	3	3	3	3	1
OVA-8	2	0	2	2	3	3	2	3	3	2
OVA-9	2	0	3	2	3	3	3	3	3	3
OVA-10	2	0	2	2	3	3	2	3	3	3
Siklosporin-1	1	1	2	2	2	0	1	0	0	1
Siklosporin-2	2	1	2	2	2	0	2	0	0	1
Siklosporin-3	1	1	1	2	2	2	1	0	0	1
Siklosporin-4	1	2	1	2	2	2	1	0	0	0
Siklosporin-5	2	1	2	2	2	1	1	0	0	2
Siklosporin-6	1	0	2	2	2	2	1	0	0	1
Siklosporin-7	1	1	2	2	2	1	2	0	0	1
Siklosporin-8	2	1	2	2	1	2	1	0	0	1
Siklosporin-9	1	0	2	2	0	2	1	0	0	2
Siklosporin-10	1	1	2	2	0	2	1	0	0	1
Siklofosfamid-1	0	0	2	1	1	2	1	0	0	0
Siklofosfamid-2	0	0	2	0	1	2	1	0	1	1
Siklofosfamid-3	0	1	1	0	2	1	2	0	0	2
Siklofosfamid-4	0	1	1	1	2	1	1	0	1	1
Siklofosfamid-5	0	0	2	1	1	2	2	0	1	0
Siklofosfamid-6	0	0	2	1	1	1	1	0	0	1
Siklofosfamid-7	0	0	1	1	2	2	1	0	0	2
Siklofosfamid-8	0	0	1	1	2	1	0	0	0	2
Siklofosfamid-9	0	0	2	1	2	2	1	0	1	1
Siklofosfamid-10	0	1	2	1	2	2	1	0	1	2

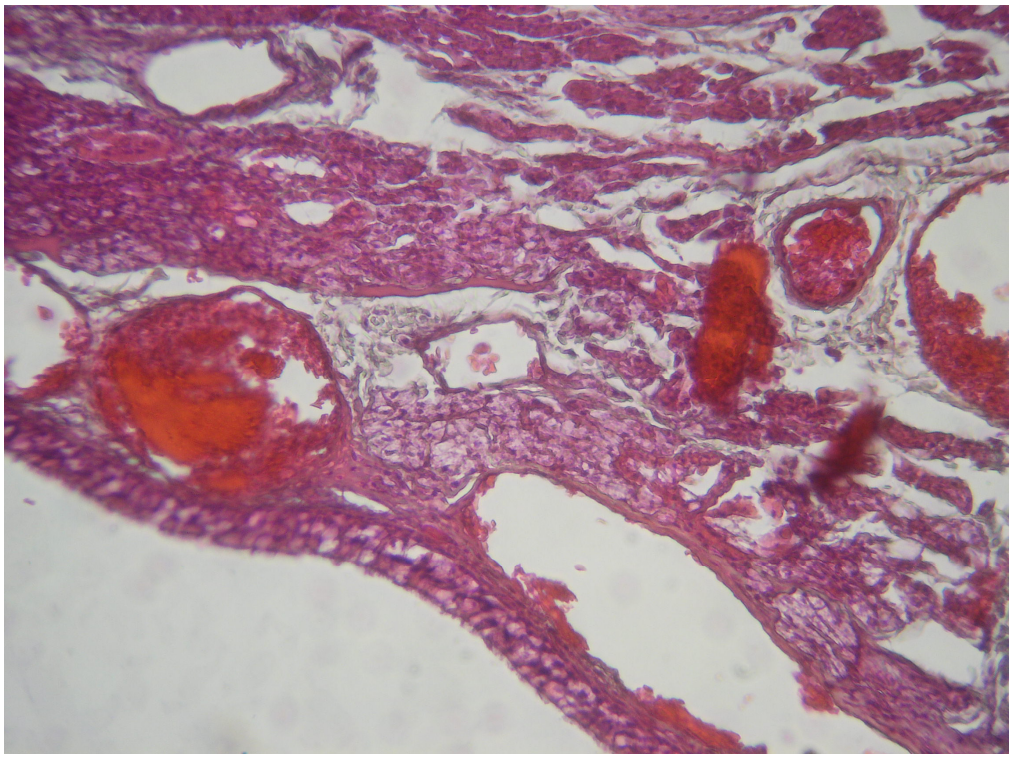
Sk: Silyum kaybı **Yhm:** Yassı hücreli metaplazi **Gha:** Goblet hücre artışı **Bda:** Bağ dokusu artışı **Vask:** Vasküler konjesyon **Vasp:** Vasküler proliferasyon **İhi:** İnflamatuar hücre infiltrasyonu **Kh:** Kondrositlerde hipertrofi **Mbd:** Mukozal bezlerde dejenerasyon **Eozinf:** Eozinofil infiltrasyonu.



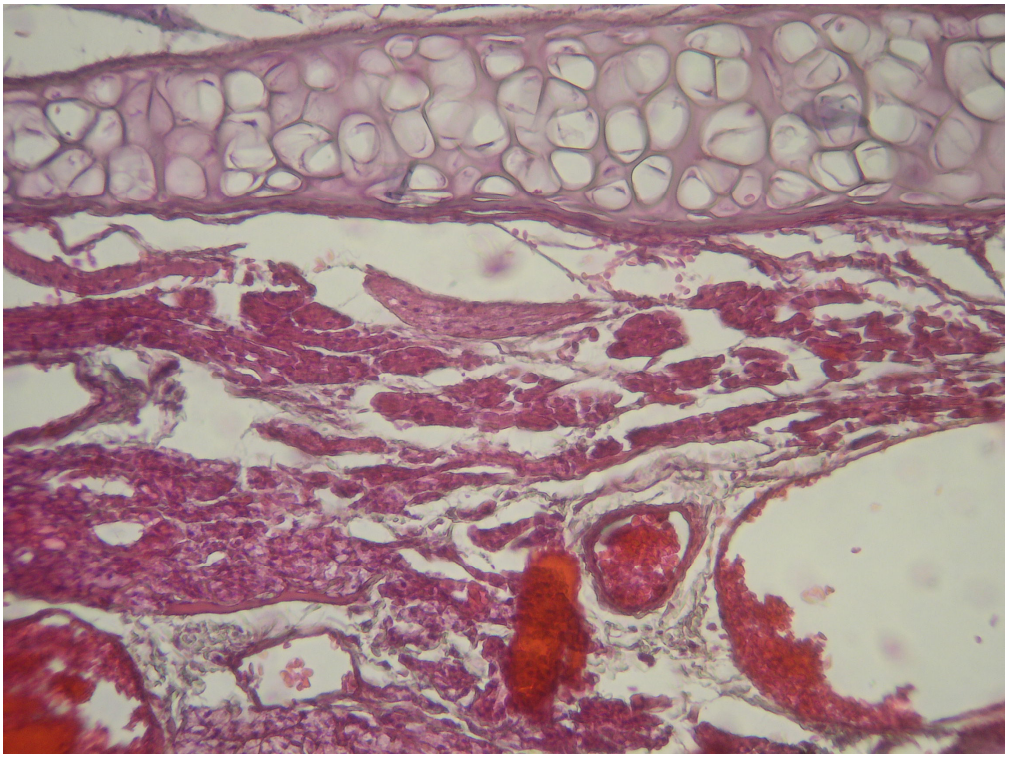
Resim 1: Kontrol grubu. Nazal mukoza ve kıkırdak yapısı normal histolojik görünümde izlenmekte (HE X 120).



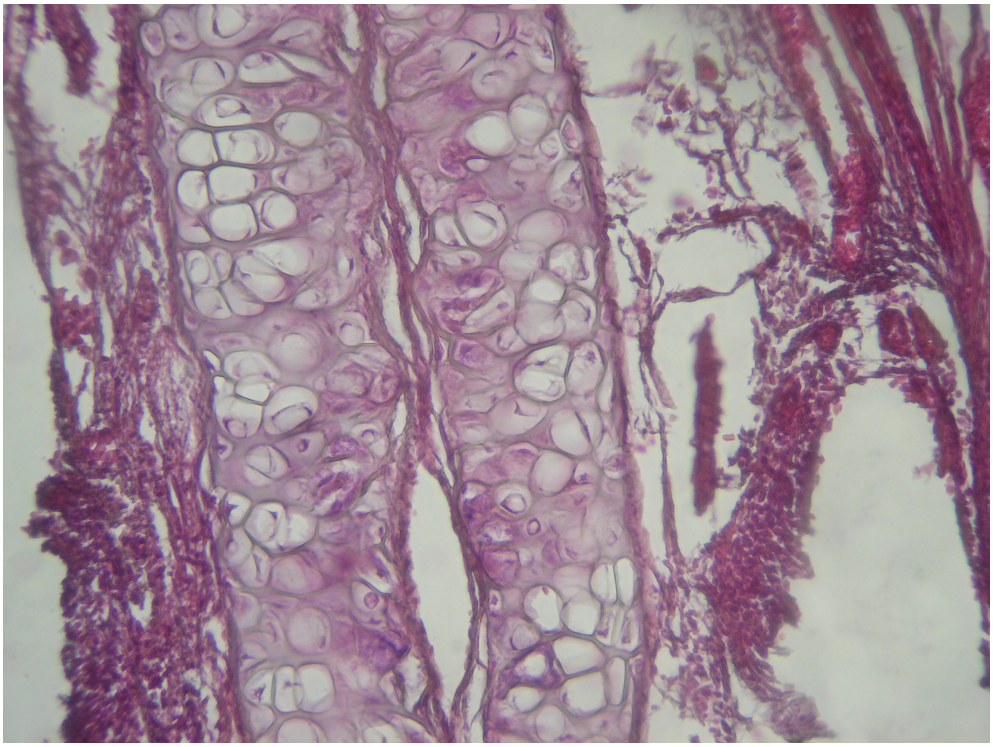
Resim 2: Kontrol grubu. Nazal mukoza ve kıkırdak yapısı normal histolojik görünümde izlenmekte (HE X 120).



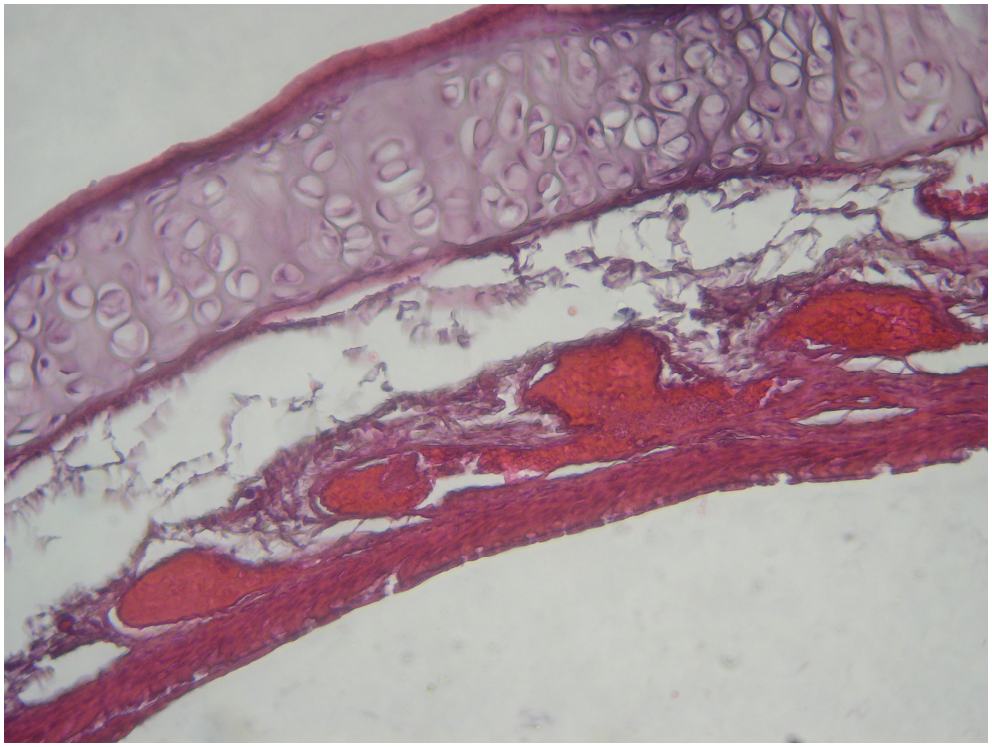
Resim 3: Ovalbumin grubu. Nazal epitel hücrelerinde silyum kaybı, goblet hücrelerinde artış, vasküler konjesyon, vasküler proliferasyon ve mukozal bezlerde dejenerasyon gözlenmekte (HE X 240).



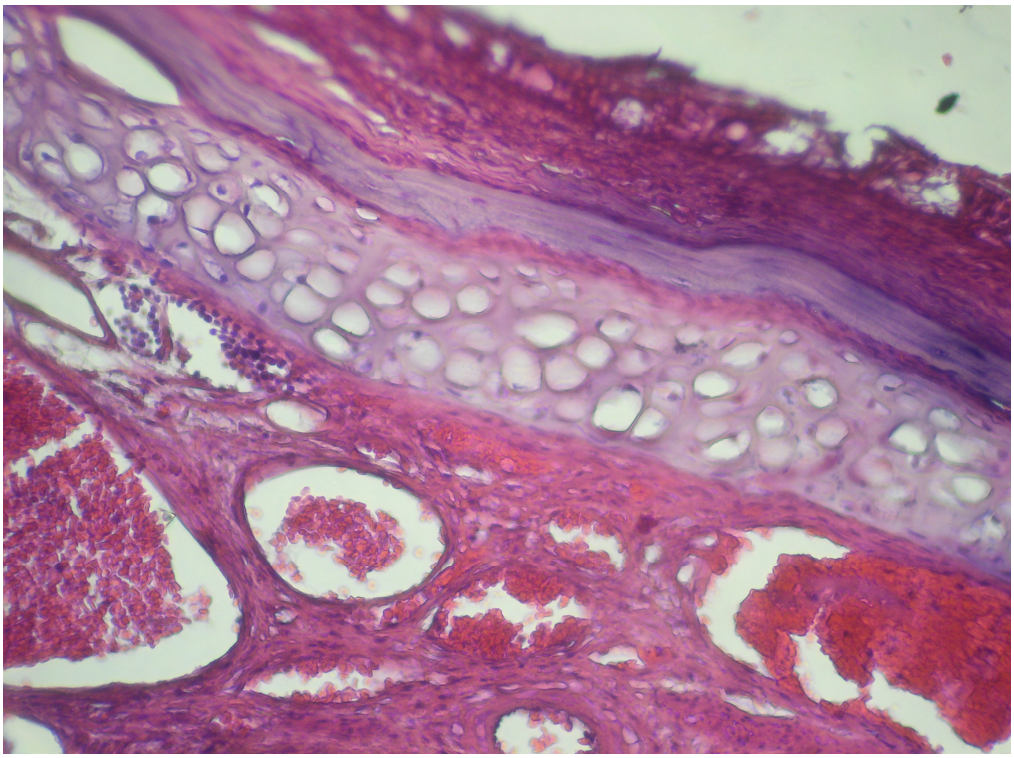
Resim 4: Ovalbumin grubu. Vasküler konjesyon, vasküler proliferasyon, mukozal bezlerde dejenerasyon ve kıkırdak dokusunda kondrositlerde hipertrofi gözlenmekte (HE X 240).



Resim 5: Ovalbumin grubu. İnflamatuar hücre infiltrasyonları ve kondrositlerde hipertrofi gözlenmekte (HE X 240).



Resim 6: Siklosporin grubu. Nazal epitel hücrelerinde silyum kaybı, nazal epitelde yassı hücreli metaplazi, goblet hücre sayısında artış, vasküler konjesyon ve vasküler proliferasyon gözlenmekte (HE X 240).



Resim 7: Siklofosfamid grubu. Goblet hücre sayısında artış, vasküler konjesyon, vasküler proliferasyon, inflamatuar hücre infiltrasyonları gözlenmekte (HE X 240).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Alerjik rinit, dünyadaki teknolojik gelişmeye paralel olarak insidansı giderek artan atopik hastalıklar arasında en sık görülenidir. Genel popülasyonun %10-30'unu etkilemektedirPediatrik yaş grubunun %35'ini etkilemektedir (81, 64).

Geçen yüzyıldan fazla zamanda yapılan araştırmalar alerjik rinit gibi alerjik hastalıkların oluşumu ve tedavisi hakkında bilgi sahibi olmamızı sağlamıştır. Alerjik rinit tedavisinde, sorumlu spesifik alerjenden korunma ilk ve en önemli adımdır. Eğer korunma mümkün değilse veya yetersiz kalıyorsa, ilaç tedavisine geçilir. İlaç tedavisinde antihistaminikler, lökotrien inhibitörleri, sistemik ve topikal steroidler, kromolin sodyum, dekonjestanlar kullanılır (69). Uygun ilaç ve çevre kontrolünün yetersiz kaldığı durumlarda immünoterapi kullanılır.

Tedavi arayışları sırasında, alerjik rinit modeli oluşturmak ve bazı ilaçların etkilerini araştırmak için çok sayıda hayvan deneyleri yapılmıştır. Hayvan deneylerinde alerjik rinit oluşturmak için çeşitli alerji yapıcı maddeler kullanılmıştır. Bu maddeler, chicken egg albumin (yumurta beyazı albumini) denilen ovalbumin ve diğeri Japon sedir ağacı polenidir. Kayasuga ve ark.(82) fareler üzerinde yaptığı çalışmada immünizasyon için ovalbumin kullanmışlar ve septumun her iki tarafını infiltre eden eozinofilleri mikroskopta değerlendirmişler. Nazal spesmenler fiske edilmiş, dekalsifiye edilmiş, hematoksilen-eozin ile boyanmış. Ovalbumin verilen grupta nazal mukozada eozinofil artışı görülmüş. Bizde ovalbumin ile sensitize ettiğimiz tavşanlarda nazal mukozada inflamatuar hücre, özellikle eozinofil infiltrasyonunu tespit ettik. İmmünizasyon için ovalbumini önce intraperitoneal 100 μg dozda 1mg aluminyum hidrosit jel ve pertussis toksin ile birlikte verilmiş. Beş gün sonra 50 μg ovalbumin injekte edilmiş, ilk immünizasyondan 18 gün sonra bir hafta süreyle 50 μg ovalbumin intranazal olarak uygulanmış, aynı hayvanlara H1 reseptör antagonistleri cetirizine ve epinastine 10mg/kg dozunda verilmiş, nazal eozinofiliyi önemli ölçüde azalttığı görülmüştür. Tromboksan A_2 reseptör antagonisti ramatroban, sisteinil lökotrien 1 reseptör antagonisti zafirlukast 100mg/kg dozunda verilmiş, yine bunların da nazal eozinofiliyi azalttığı görülmüştür. Terada ve ark.(83) guinea piglerde yaptığı çalışmada deneysel alerjik rinit oluşturmak için aluminyum hidrositte adsorbe edilen sedir ağacı poleni ekstresini intranazal olarak günde iki kez bir hafta süreyle vermişlerdir.

Yasui ve ark.(27) guinea piglerde ovalbumin ile sensitizasyon yapmışlar, bunun için ovalbumini bir hafta ara ile iki kez aerosolize olarak uygulamışlar. TxA_2 ($TromboxaneA_2$)'nin guinea piglerde antijenin indüklediği nazal plazma eksudasyonunda histamin kadar etkili olduğu ve TX A_2 inhibitörü olan S-1452'nin alerjik tedavisinde yararlı olabileceğini göstermişlerdir.

Makino ve ark.(84) yaptığı çalışmada sedir ağacı poleni ile guinea piglerde sensitizasyon yapmışlardır. Gyokuheifu-san (GHS) adlı maddenin alerjik rinitte koruyucu ve tedavi edici etkileri değerlendirilmiştir. Polen inhalasyonundan sonra hayvanlarda hapşırık, burunda kaşıntı ve gözde yaşarma gibi alerjik rinit semptomları ortaya çıkmış fakat GHS ile tedavi edilen grupta daha az hapşırık görülmüştür.

Solunum yollarının alerjik hastalıklarında mukozalardaki eozinofil artışı sitotoksik granüllerin ortama salınmasıyla doku hasarı ve semptomların oluşmasında önemli rol oynamaktadır. Astım ve alerjik rinit modellerinde degranülasyonun iki şekli vardır: 1) Piecemeal degranülasyon 2) Eozinofil sitolizi. Eozinofilden zengin bölgelerde ekstraselüler eozinofil peroksidaz aktivitesinin varlığı eozinofil degranülasyonu için bir kriter olarak kullanılmaktadır. İnvitro çalışmalarda insan eozinofillerinde degranülasyon olurken fare eozinofillerinde olmamaktadır (85).

Sato ve ark.(86) farelerde yaptıkları çalışmada alerji oluşturmak için ovalbumini önce intraperitoneal olarak sonra intranazal olarak yedi gün boyunca vermişlerdir.

Alerjik rinitli hastalarda karakteristik semptomlar; aksırık (mast hücrelerinden salınan histamin ile oluşur), burun akıntısı, burun tıkanıklığı (sisteinil lökotrienler ve $tromboksanA_2$ alerjenler tarafından oluşan burun tıkanıklığının geç fazında etkilidirler). Alerjene maruziyetten iki gün sonra verilen antihistaminikler burun tıkanıklığı üzerine etkisiz kalırken, kortikosteroidler etkilidir. Alerjik rinitte polene maruz kalmakla oluşan burun tıkanıklığının nedenleri: 1) nazal mukozada bol miktarda bulunan postkapiller venüller ve kavernöz sinüzoidlerin dilatasyonu, 2) postkapiller venüllerden plazma sızması. Bradikinin β1 reseptör antagonisti (des-Arg bradikinin) alerjik rinitte bir uyarıya bağlı gelişen hipersensitiviteyi azaltmaktadır (87).

Okano ve ark.(88) BALB/c, CBA/J, C57BL/6 tipi farelerde intranazal Schistosoma mansoni yumurta antijeni (SEA) ile sensitizasyon yapmışlar. BALB/c fare

SEA spesifik IgE üretmişlerdir. İntranazal sensitize olan hayvanda nazal lenfositler önemli ölçüde IL-5 üretmişler.

Alerjik rinit, atopik dermatit, bronşial astma gibi atopik hastalıklarda, ortak çevresel antijenlere karşı cevap olarak Ig E üretimi artmıştır. Eozinofil akümülasyonu için gerekli olan interlökin 4 (IL-4) ve interlökin 5 (IL-5)'in önemi çeşitli hayvan modellerinde gösterilmiştir. Bronşial astımlı hastaların serumunda ya da bronkoalveolar sıvısında hastalığın sıklığı ya da şiddeti ile orantılı olarak Ig E seviyeleri artmıştır (89). Biz de OVA spesifik IgE'ye ELISA yöntemiyle baktık. Ovalbumin ile sensitizasyon sonrası OVA spesifik IgE değerlerinin yükseldiğini tespit ettik. Siklosporin ve Siklofosfamid uygulaması sonrası değerlerin düştüğünü gördük ve bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı idi.

Narita ve ark.(2) ovalbumin ile sensitize ettikleri Dunkin-Hartley guinea piglerde siklosporin ve glukokortikoidlerin alerjik rinitte süpresif etkilerini araştırmışlar. Siklosporini 50mg/kg dozunda peroral, glukokortikoidleri (beklometazon propionat 1mg/kg dozunda, flutikazon propionat 0.5mg/kg dozunda) intraperitoneal olarak vermişler. Nazal antijen uygulaması ile artan histamin hipersensitivitesi siklosporin ve glukokortikoidlerle azaldığını tespit etmişlerdir. Biz çalışmamızda, Siklosporinin hemogram ve karaciğer fonksiyon testleri üzerine yan etkisini tespit etmedik. Siklosporin, alerjik rinit tedavisinde kullanılabilir ve yan etkisi yoktur.

Biz siklosporini topikal intranazal 5mg/gün dozunda sprey olarak uyguladık. Siklosporin A, T hücre antijen reseptöründen sitokin genine olan transkripsiyon sinyallerini inhibe etmektedir, organ transplant reddini önlemede kullanılmakla birlikte kronik şiddetli astım tedavisinde de etkilidir. Siklosporin A, guinea piglerde nazal mukozadaki eozinofil akümülasyonunu inhibe etmektedir (2).

146 pemfiguslu hasta üzerinde yapılan başka bir araştırmada, hastalara deksametazon ve siklofosfamid verilmiş ve yan etkilerine bakılmış. Siklofosfamid 500 mg dozda seruma ilave edilmiş devam eden periyotta 50 mg oral olarak verilmiş. En sık görülen yan etki flushing diğerleri ise; palpitasyon, poliüri, güçsüzlük, tat almada değişiklik, diffüz saç kaybı olarak tespit edilmiştir (90). Çalışmamızda siklofosfamid topikal ve çok düşük dozda kullanılmış olup hemogram ve karaciğer fonksiyon testleri üzerine yan etki tespit edilmemiştir.

İdiopatik kronik ürtikerli 20 hasta üzerinde yapılan çalışmada, antihistaminik tedaviye cevap vermeyen hastalarda siklosporin tedavisinin etkinliği ve toleransı değerlendirilmiştir. Birinci grup siklosporin ile, ikinci grup prednizon ile 8 hafta boyunca tedavi edilmiş, birkaç gün sonra tüm hastaların semptomları kaybolmuştur. Tedavi öncesi tüm hastalarda aktive B hücresi (CD19+CD23+ hücreleri) mevcut ve CD19 hücrelerine göre %20'si CD5+ hücresine sahip ki bu CD5+ hücresi doğal otoantikor sentezler. Prednizon tedavisi sonrası CD4+ lenfositlerde azalma görülmüştür (p=0.01). Antihistaminiklere cevapsız ürtikerde siklosporin ile tedavi sonrası remisyon görülmüştür (91). Biz de çalışmamızda alerjik rinit ve nazal polipli olguların tedavisine kortikosteroide alternatif bir tedavi olması için topikal siklosporin kullandık.

Coren ve ark.(92) yaptığı çalışmada, 5 adet pediatrik astımlı çocuk hastayı 18 ay boyunca siklosporin ile tedavi etmişler. Bu hastalar steroide dirençli şiddetli astım hastaları idi. Siklosporin dozu 5mg/kg/gün dozunda verilmiş. Üç hasta tedaviden fayda görmüşler. Yetişkin astımlı hastalarda siklosporin kullanımının yan etkileri minör ve tolere edilebilir bulunmuştur. Bu yan etkiler; hirsutism, parestezi, tremor, başağrısı, hipertansiyon olup, en önemlisi nefrotoksisitedir. Uzun süreli tedavide düşük doz ya da inhale form kullanılma gerekliliği belirtilmiştir.

Havayolu hiperrektivitesi ve kronik mukozal inflamasyon, CD4+ TH^2 hücrelerinin mediatör olduğu hastalıktır. İnflamatuar hücreler arasındaki kompleks ilişkiler IL-4 ve IL-5 gibi Th2 sitokinlerin üretimine neden olur. Rinit modellerinde IgE ve Th2 sitokin üretimi için IL-4 gereklidir. Siklofosfamid, sitotoksik alkile edici ajandır ve neoplastik ve şiddetli otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Siklofosfamid tedavisinden sonra süpresör ya da regülatör T hücrelerinin sayısı azalır(93).

Alexander ve ark.(94) steroide rezistan 33 astımlı hastada yaptıkları çalışmada, düşük doz siklosporini 12 hafta boyunca kullanmışlar ve semptomlarda etkili olduğunu bulmuşlardır.

Sonuç olarak, Siklosporin ve Siklofosfamid alerjik rinitte alternatif tedavi olarak kullanılabilir, bunun için kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. ÖZET

Bu çalışmada, ağırlıkları 1500-2500 gr arasında değişen 40 adet beyaz Yeni Zelanda yetişkin erkek tavşanı çalışmaya dahil edildi. Hayvanlar her grupta 10 tavşan olmak üzere 4 gruba ayrıldı. 1. gruba 7 gün süreyle intranazal serum fizyolojik (Kontrol grubu) verildi. 2. grup chicken serum albumin (OVA, grade III) (Sigma-Aldrich Chemical CO. St. Louis, MO) ile sensitize edildi ve başka ilaç verilmedi. 3. grup Ovalbumin ile sensitize edildi Siklosporin (Sandimmun® Novartis) topikal intranazal yedi gün süreyle verildi. 4.grup Ovalbumin ile sensitize edildi ve Siklofosfamid (Endoxan® Baxter Oncology GmbH) topikal intranazal yedi gün süreyle verildi.

Birinci grup hayvanlar 15. günde, ikinci grup hayvanlar sensitizasyona başladıktan sonraki 15. günde, topikal ilaç uygulanan üçüncü ve dördüncü grup topikal ilaç uygulaması bitiminden yirmidört saat sonra anestezi sağlandıktan sonra sakrifiye edildi.

Hayvanların nazal kavite, nazal septum, paranazal sinüs ve konkaları blok olarak çıkarılarak %10'luk nötral formaldehit ile fikse edildikten sonra %10'luk nitrik asit ile dekalsifiye edildi ve 3-5 mikrometre kalınlığında kesitler alındı ve Hematoksilen- Eozin ile boyandı. Işık mikroskobu altında her bir hayvana ait kesitler ayrı ayrı, silyum kaybı, yassı hücreli metaplazi, goblet hücre artışı, bağ dokusu artışı, vasküler konjesyon, vasküler proliferasyon, inflamatuar hücre infiltrasyonu, eozinofil infiltrasyonu, kondrositlerde hipertrofi, mukozal bezlerde dejenerasyon derecesi değerlendirilerek skorlandı.

Siklosporin grubunda inflamatuar hücre infiltrasyonu, vasküler konjesyon, vasküler proliferasyon, silyum kaybı, yassı hücreli metaplazi Ovalbumin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük tespit edildi (p=0.023, p=0.000, p=0.000, p=0.007, p=0.002). Eozinofil infiltrasyonunda ve Goblet hücre sayısında ise düşüklük tespit edildi fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.052, p=0.529).

Siklofosfamid grubunda inflamatuar hücre infiltrasyonu, vasküler konjesyon ve vasküler proliferasyon Ovalbumin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük tespit edildi (p=0.019, p=0.000, p=0.000). Eozinofil infiltrasyonunda ve Goblet hücre sayısında ise düşüklük tespit edildi fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.123, p=0.190).

Goblet hücre hiperplazisi kontrol grubu hariç tüm gruplarda görüldü. Gruplar birbiri ile kıyaslandığında (Ovalbumin-siklosporin, ovalbumin-siklofosfamid, siklosporin-siklofosfamid) istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p=0.529, p=0.190, p=0.481).

Ovalbumin ile sensitizasyon sonrası OVA spesifik IgE değerlerinin yükseldiği tespit edildi. Siklosporin ve Siklofosfamid uygulaması sonrası değerlerin düştüğünü görüldü ve bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.000, p=0.000).

Sonuç olarak, Siklosporin ve Siklofosfamid alerjik rinitte alternatif tedavi olarak kullanılabilir. Bunun için kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Siklosporin, siklofosfamid, ovalbumin, alerjik rinit

7. SUMMARY

In this study, 40 white New Zeland adult male rabbits which the weights ranging 1500-2500 gram were used. Animals divided into 4 groups that each group contains 10 animals.

In the first group, intranasal saline was administered for 7 days. In the second group, sensitization was completed by chicken serum albumin (OVA, grade III) (Sigma-Aldrich Chemical CO. St. Louis, MO) and no other drug was administered. In the third group, sensitization was completed by OVA and Cyclosporine (Sandimmun® Novartis) was administered topical intranasal for 7 days. In the fourth group, sensitization was completed by OVA and Cyclophosphamide (Endoxan® Baxter Oncology GmbH) was administered for 7 days.

In the first group, animals were sacrificed at the end of the second week, in the second group animals were sacrificed at the 15.day after beginning sensitisation; the third and fourth group were sacrificed after 24 hours stopping of topical drug administration.

Nasal cavity, nasal septum, paranasal sinuses and turbinates of animals were dissected without disintegrating and put in 10 % neutral buffered formalin, then decalcified with 10 % nitric acid and 3-5 micrometer sections were taken and stained with Hematoxylen-Eosine.

All the sections were examined and scored with respect to ciliary loss of epithelial cells, squamous cell metaplasia, quantity of goblet cells, thickness of connective tissue, vascular congestion, vascular proliferation, severity of inflammatory cell infiltration, eosinophile infiltration, hypertrophy of chondrocyte and degeneration of mucosal glands.

Cyclosporine statistically significantly gave rise to lesser inflammatory cells accumulation, vascular congestion, vascular proliferation, ciliary loss of epithelial cells, squamous cell metaplasia compared to ovalbumin group ($p=0.023$, $p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.007$, $p=0.002$). Cyclosporine caused to lesser eosinophile infiltration and quantity of goblet cells compared to ovalbumin, but this was statistically insignificant ($p=0.052$, $p=0.529$).

Cyclophosphamide statistically significantly gave rise to lesser inflammatory cells accumulation, vascular congestion, vascular proliferation compared to ovalbumin group (p=0.019, p=0.000, p=0.000). Cyclophosphamide caused to lesser eosinophile infiltration and quantity of goblet cells compared to ovalbumin, but this was statistically insignificant (p=0.123, p=0.190).

Goblet cell hyperplasia was seen in all groups except in (saline) control group. According to Goblet cell hyperplasia when the groups compared to each other (Ovalbumin - Cyclosporine, ovalbumin - Cyclophosphamide, Cyclosporine-Cyclophosphamide) the difference was statistically insignificant (p=0.000, p=0.000).

After sensitisation with Ovalbumine, OVA spesific IgE was increased. After administration of Cyclosporine and Cyclophosphamide OVA specific IgE was decreased, this was statistically significant (p=0.000, p=0.000).

In conclusion; Cyclosporine and Cyclophosphamide are preferable agents in allergic rhinitis, in which further clinical trials are needed.

Key words: Cyclosporine, Cyclophosphamide, ovalbumin, allergic rhinitis.

KAYNAKLAR

1. KARAŞEN M. Alerjik rinit fizyopatolojisi In: Doğru H, Topuz B. Kulak Burun Boğazda Alerjik Hastalıklar. Birinci baskı, İstanbul 3-8;2001.
2. NARİTA S, ASAKURA K, SHIRASKI H, ISOBE M, OGASAWARA H, SAITO H, KATURA A. Effects of cyclosporin A and glucocorticosteroids on antigen-induced hypersensitivity to histamine in a guinea pig model of allergic rhinitis. Inflamm. res.1998;47:62-66.
3. ERCAN İ, CAKIR B, BAŞAK T, ÖZBAL E, ŞAHİN A, BALCI G, TURGUT S: Effects of topical application of methotrexate on nasal mucosa in rats: A preclinical assessment study. Otolaryngol-Head and Neck Surgery, 2006: 134; 751-755
4. ÖZCAN M. Burun anatomisi ve fizyolojisi In: Koç C. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi. Ankara, Güneş Kitapevi, 455-461; 2004.
5. HELFFERICH F, VIRAGH S. Histological investigation of the nasal mucosa in human fetuses. Ped Ear Nose Throat Dis 254(1)39-42:1997.
6. İNALLI S. Burun ve paranazal sinüslerin klinik anatomi ve fizyolojisi In: Ballenger J, Snow J. Otorinolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi. Nobel Tıp Kitabevleri, 3-18; 2000.
7. GRANEY D, BAKER S. Nose Anatomy In: Cummings C. Otolaryngology Head and Neck Surgery, Vol:2, St.Louis, Mosby, 757-769; 1998.
8. ŞERBETÇİ E. Endoskopik sinüs cerrahisi İstanbul, Ulusal Tıp Kitabevi S:4-18; 1999.
9. GRAY RF, HAWTHHORN M: The Nose and Paranasal Sinuses. In Synopsis of Otolaryngology. Fifth Edition, 1991:8-184
10. ÖMÜR M, DADAŞ B. Burun Anatomisi. Klinik Baş Boyun Anatomisi. Ulusal Tıp Kitabevi, 1996;1:42
11. MEYERHOFF WL, SCHAEFER SD: Physiology of the Nose and Paranasal Sinuses. In Paperella MM, SHUMRICK DA, GLUCKMAN JL, MEYERHOFF WL. Otolaryngology. Philadelphia, WB Saunders Company, 1991;3:1873-1887
12. FAWCETT DW: Respiratory System. A Textbook of Histology. Eleventh edition, WB Saunders Company, Philadelphia, 1986:731-734
13. ÖNERCİ M. Endoskopik Sinüs Cerrahisi. İkinci baskı, Ankara, Kutsan ofset, 1-24;1999
14. KAYALI H. Özel Histoloji. İkinci baskı, İstanbul, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları 151-155;1989.
15. BOLGER WE, LEONARD D, DICK EJ, STIEMA P. Gram negative sinusitis: A bacteriologic and histologic study in rabbits. Am J Rhinol. 11:15-25;1997.
16. JAFEK BW. Ultrastructure of human nasal mucosa. Laryngoscope 93:1576-1599;1983.
17. JUNGUEIRA LC, CARNEIRO J, KELLEY RO: Basic Histology. Seventh edition, 1992:397-405
18. LEESON TS, POPOIS AA: Histology of the Organ Systems. Text Atlas of Histology. WB Sounders Company, 1988:504-508.

19. LEE AD. The physiology of the nose and paranasal sinuses In: Kerr AG, Hibbert J. Scott-Brown's Otolaryngology, Vol:1; Laryngology and Head and Neck Surgery. Sixth Edition, Butterworth-Heinemann 6:1-21;1997.

20. YORULMAZ İ. Burun ve Paranazal Sinüsler: Temel Anatomi ve Fizyoloji. Türkiye Klinikleri 4(1): 6-13; 2002.

21. ARIKAN O. Paranazal sinüslerin anatomisi ve fizyolojisi In: Koç C. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi. Ankara, Güneş Kitapevi, 427-439; 2004.

22. KECK T, LEIACKER R, KUHNEMANN S, RETTİNGER G. Heating of air in the nasal airways in patients with chronic sinus disease before and after sinus surgery. Clin Otolaryngol 2001; 26(1): 53-8.

23. SUN SS, HSIEH JF, TSAI SC, HO Yj, KAO CH. Evaluation of nasal mucociliary clearance function in allergic rhinitis patients with technetium 99m-labeled macroaggregated albumin rhinoscintigraphy. Ann Otol Rhinol Laryngol 2002;111(1):77-9.

24. SCHWAB JA, ZENKEL M. Filtration of particulates in the human nose. Laryngoscope 1998; 108(1 Pt 1): 120-4.

25. LEOPOLD DA, HUMMEL T, SCHWOB JE, HONG SC, KNECHT M, KOBAL G. Anterior distribution of human olfactory epithelium. Laryngoscope 2000;110: 417-21.

26. DOTY RL, DEEMS DA. Olfactory function and dysfunction. Head&Neck Surgery-Otolaryngology, Bailey BJ, Calhoun KH, Healy GB, Pillsburry III HC, Johnson JT, Jackler RK, Tardy EM Eds. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2001; sayfa 247-260.

27. YASUI K, ASANUMA F, ARIMURA A. Inhibitory effect of a TP-receptor antagonist, S-1452, on antigen-induced nasal plasma exudation in guinea pig model for allergic rhinitis. Pharmacology 2001; 63: 65-70.

28. GELARDI M, MASELLI DEL GUIDICE A, CANDREVA T. Nasal resistance and allergic inflammation depend on allergen type. Int Arch Allergy Immunol 2006; 141: 384-389.

29. HOLGATE S.T, DJUKANOVIC R, CASALE T, BOUSQUET J. Anti-immunoglobulin E treatment with omalizumab in allergic diseases: an update on anti-inflammatory activity and clinical efficacy. Clin Exp Allergy 2005; 35: 408-416.

30. ÇANAKÇIOĞLU S, TAHAMİ RV: Alerjik rinit. Medikal Dergi 1994:100: 36-40.

31. KEPEKÇİ AH: Kulak burun boğaz ve alerji. KBB Postası 1993: 2: 15-20.

32. AUSDENMOOR RW: Aeroallergens and enviromental factors. Lawlor GJ, Fischer TJ: In manual of allergy and Immunology. Second edition. Little Brown and Company. Boston/Toronto 1988: 36-46

33. SOLOMON WR, PLATTS-MILLS TAE. Aerobiology and inhalant allergens. In Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Buse WW eds. Allergy, Volume II. 5th edition. St Louis, Missouri: Mosby-Year Book Inc, 1998; 367-403.

34. MYGIND N, DAHL R, PEDERSON S, PEDERSEN KT. Allergens: Characteristics and determination. Second edition Blackwell Science limited in Essential Allergy. 1996; 81-99.

35. THOMPSON PJ, STEWART GA, SAMET JM. Allergens and pollutans. Holgate ST, Church MK, Lichtenstein LW Allergy, Second edition. London, Edinburg, New york, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto; Mosby International Ltd. 2001; 213-42.

36. LUCZYNSKA CM. Idetification and quantification of mite allergens. Allergy 1998;53 (Supp 48): 54-7.

37. COLLOFF MJ. Distribution and abundance of dust mites within homes. Allergy 1998 (Supp 48): 24-7.

38. BOUSQUET and the ARIA Workshop Group. Allergens and trigger factors. J Allergy Clin Immunol 2001;108:162-70.

39. TOPUZ B. Alerjenler In: Doğru H, Topuz B. Kulak Burun Boğazda Alerjik Hastalıklar. Birinci baskı, İstanbul 20-24;2001.

40. PLATTS-MILLS TAE. The role of allergens in allergic airway disease. J Allergy Clin Immunol 1998;101: 364-6.

41. PAŞAOĞLU G, ÇELİK G. Alerjenler. Türkiye Klinikleri 4(1): 24-35; 2002.

42. UYGUR K, TÜZ M, DOĞRU H. Isparta yöresinde alerjik rinitli hastalarda alerjen dağılımı. Kulak Burun Boğaz Klinikleri 2000; Cilt2, Sayı3: 139-42.

43. YASAN H, AYNALİ G, AKKUŞ Ö, DOĞRU H, ÖZKAN M, ŞAHİN M. Alerjik rinitten sorumlu alerjen profilinin değişimi ve semptomlarla korelasyonu. KBB-Forum 2006;5(4): 158-160.

44. İŞLER M, TERZİOĞLU E Kulak Burun Boğaz Hastalıklarında Besin Alerjisi In: Doğru H, Topuz B. Kulak Burun Boğazda Alerjik Hastalıklar. Birinci baskı, İstanbul 116-126; 2001.

45. DOĞRU H, TÜZ M, UYGUR K, AKKAYA A, YASAN H. Asymptomatic IgE mediated food hypersensitivity in patients with nasal polyps. Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology 2003;21: 79-82.

46. KARAMAN Ö, ÜNAL N, KARAMAN M: Anaflaktik tip hipersensitivite reaksiyonu Medikal Dergi 1994: 100: 16-7.

47. MYGIND N, DAHL R, PEDERSEN S, THESTRUHP-PEDERSEN K: Alerji El Kitabı. Çev: Şirin Artan, Turgut Yayıncılık 1. Baskı 1988, s:36-59.

48. PETERS-GOLDEN M, GLEASON M.M, TOGIAS A. Cysteinyl leukotrienes: multi-functional mediators in allergic rhinitis. Clin and Exp Allergy 2006; 36: 689-703.

49. YÜCEL T. Alerjik rinit fizyopatolojisi In: Önerci M. Alerjik rinosinüzitler. Ankara 116-122;2002.

50. CİNGİ C. Mevsimsel ve yıl boyu süren alerjik rinit In: Önerci M. Alerjik rinosinüzitler. Ankara 131-142;2002.

51. CIPRANDI G, CIRILLO I, VIZZACCARO A. Seasonal and perennial allergic rhinitis: is this classification adherent to real life? Allergy 2005; 60: 882-887.

52. KALYONCU AF Alerjik rinitte tanı ve tedavi KBB Bülteni 1994: 3:87-91.

53. ŞAHİN F, ŞAHİN A. Alerjik rinitte tanı In: Önerci M. Alerjik rinosinüzitler. Ankara 62-107;2002.

54. CROBACH M, HERMANS J, KAPTEIN A, RIDDERIKHOFF J, MULDER J. Nasal smear eosinophilia fort the diagnosis of allergic rhinitis and eosinophilic non-allergic rhinitis. Scand J Prim Health Care 1996;14(2):116-21.

55. NOVAK N, BIEBER T. Allergic and nonallergic forms of atopic diseases. J Allergy Clin Immunol 2003; 112(2): 252-262.

56. TOPUZ B. Alerjik rinit tanısında kullanılan testler In: Doğru H, Topuz B. Kulak Burun Boğazda Alerjik Hastalıklar. Birinci baskı, İstanbul 25-40;2001.

57. BRONKY EA, DOCKHOM RJ, MELTZER EO, et al: Fluticasone propionate aqueuos nasal spray compared with terfenadine tablets in the treatment of seasonal allergic rhinitis. J.Allergy Clin Immunol 1996 Apr:97:915-21.

58. YAŞAR H, SARIKAHYA İ. Alerjik rinitli hastalarda Prick test ile Multi-Test cilt testinin karşılaştırılması. Türk Otolarengoloji Arşivi 2000; 38(2): 87-90.

59. PIPKORN U. Pharmacological influence of antiallergic medication in vivo allergen testing. Allergy 1988; 43: 81-86.

60. ÖNERCİ M. Rinitlerin tanımı ve sınıflandırılması In: Önerci M. Alerjik rinosinüzitler. Ankara 13-18;2002.

61. TOPUZ B, KARA C. Alerjik rinitte tedavi In: Doğru H, Topuz B. Kulak Burun Boğazda Alerjik Hastalıklar. Birinci baskı, İstanbul 155-182;2001.

62. WOODFOLK JA, HAYDEN ML, MILLER JD, MILLER A. Chemical treatment of carpets to reduce allergens. A detailed study of tannic acid on indoor allergens. J Allergy Clin Immunol 1994;94:19-23.

63. DICKERSON PJK, LI J. Effects of damp and mould in the home on respiratory health: a review of the literature. Allergy 1998; 53: 120-8.

64. CANONICA G.W, TARANTINI F, COMPALATI E, PENAGOS M. Efficacy of desloratadine in the treatment of allergic rhinitis: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. Allergy 2007; 62: 359-366.

65. PASSALACQUA G, BOUSQUET J, BACHERT C, et al. Position paper. The clinical safety of H1-receptor antagonists. An EAACI position paper. Allergy 1996; 51: 666-75.

66. SIMONS FER, SIMON KJ. Second generations H1-receptor antagonists. Ann Allergy 1991; 66: 5-19.

67. BEMSTEIN DI, SCHOENWETTER WF, NATHAN RA, et al. Efficacy and safety of fexofenadine hydrochloride for treatment of seasonal allergic rhinitis. Ann Allergy 1997;79:443-8.

68. DAY JH, BRISCOE M, WIDLITZ MD. Cetirizine, loratadine or placebo in subjects with seasonal allergic rhinitis: effects after controlled ragweed pollen challenge in an environmental exposure unit. J Allergy Clin Immunol 1998;101:639-45.

69. NAGAI H, TEREMACHI H, TUCHIYA T. Recent advances in the development of anti-allergic drugs. Allergology International 2006; 55:35-42.

70. HAMELS K, CLEMENT PAR. Decongestant capacity of two frequently used topical nasal decongestants in healty persons.Acta Otolaryngol Belg 1994; 48: 265-9.

71. SCHWARTZ HJ. The effect of cromolyn on nasal disease. Ear Nose Throat J 1986; 65: 449-56.

72. BORUM P, GRONBORG H, MYGIND N. Seasonal allergic rhinitis and depot injection of corticosteroid. Evaluation of the efficasy and medication early and late in the season based on detailed symptom recording. Allergy 1987; 42: 168-72.

73. KOEPKE JW, BEAUCHER WN, KOBAYASHI RH, et al. Long term safety and efficacy triamcinolone acetonide aqueous nasal spray fort he treatment of perennial allergic rhinitis. Allergy Asthma Proc 1997;18:33-7.

74. JULIOSSON S, HOLMBERG K, KARLSON G, ENERBACK L, PIPKORN U. Mast cell and mediators in the nasal mucosa after allergen challenge. Effects of four weeks' treatment with topical glucocorticoids. Clin Exp Allergy 1993;23:591-9.

75. MYGIND N. Glucocorticosteroids and rhinitis. Allergy 1993;48:476-90.

76. BOUSQUET J, LOCKEY RF, MALLING H-J. WHO Position paper. Allergen Immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. Allergy 1998; 53 Suppl 44: 1-42.

77. DOĞRU H. Alerjik rinitte immünoterapi In: Doğru H, Topuz B. Kulak Burun Boğazda Alerjik Hastalıklar. Birinci baskı, İstanbul 183-196;2001.

78. KELEŞ N. Alerjik rinit tedavisinde immünoterapi In: Önerci M. Alerjik rinosinüzitler. Ankara 232-244;2002.

79. KAYAALP O. İmmün sistem bozuklukları ve immünomodülatör ilaçlar. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji 11.Baskı Sayfa:344-353 Ankara 2005.

80. BRAIDA M, KNOP J. Effect of cyclosporin A on the T-effector and T-suppressor cell response in contact sensitivity. Immunology 1986;59:503-507.

81. DOĞRU H, TOPUZ B. Kulak Burun Boğazda Alerjik Hastalıklar. Birinci baskı, İstanbul 1-2;2001.

82. KAYASUGA R, IBA Y, HOSSEN M, WATANABE T, KAMEI C. The role of chemical mediators in eosinophil infiltration in allergic rhinitis in mice. International Immunopharmacology 2003; 3:469-473.

83. TERADA T, NABE T, MIZUTANI N, TAKENAKA H, KOHNO S. Effect of oral antigen administration on nasal blockage in experimental allergic rhinitis in guinea pigs. Inflammation research 2002; 51:206-212.

84. MAKINO T, ITO Y, SASAKI S, FUJIMURA Y, KANO Y. Preventive and curative effects of Gyokuheifu-san, a Formula of traditional Chinese medicine, on allergic rhinitis induced with Japanese cedar pollens in guinea pig. Biol. Pharm. Bull. 2004; 27(4): 554-558.

85. ERJEFALT M, PERSSON C, ERJEFALT J. Degranulation status of airway tissue eosinophils in Mouse models of allergic airway inflammation. Am.J.Respir.Cell Mol.Biol. 2001;24:352-359.

86. SATO J, ASAKURA K, MURAKAMI M, UEDE T, KATAURA A. Suppressive effects of CTLA4-Ig on nasal allergic reactions in presensitized murine model. Life Sciences 1999;64:785-795.

87. SUGAHARA S, NABE T, MIZUTANI N, TAKENAKA H, KOHNO S. Kinins are involved in the development of allergic nasal hyperresponsiveness in guinea pigs. European Journal of Pharmacology 2003;476:229-237.

88. OKANO M, NISHIZAKI K, ABE M, WANG M, YOSHINO T, SATOSKAR A.R., MASUDA Y, HARN D.A. Strain-dependent induction of allergic rhinitis without adjuvant in mice. Allergy 1999;54:593-601.

89. HAMELMANN E, TADEDA K, OSHIBA A, GELFAND E.W. Role of Ig E in the development of allergic airway inflammation and airway hyperresponsiveness- a murine model. Allergy 1999;54:297-305.

90. JAIN R, KUMAR B. Immediate and delayed complications of dexamethasone cyclophophamide pulse (DCP) therapy. J Dermatol. 2003; 30(10):713-8.

91. LORIA MP, DAMBRA PP, D'ORONZIO L, NETTIS E, PANNOFINO A, CAVALLO E, FERRANNINI A, TURSI A. Cyclosporin A in patients affected by chronic idiopathic urticaria: a therapeutic alternative. Immunopharmacol Immunotoxicol 2001;23(2):205-13.

92. COREN M, ROSENTHAL M, BUSH A. The use of cyclosporin in corticosteroid dependent asthma. Archieves of Disease in Childhood 1997;77:522-523.

93. SU Y, ROLPH M, COOLEY M, SEWELL W. Cyclophosphamide augments inflammation by reducing immünosuppression in a mouse model of allergic airway disease. J Allergy Clin Immunol 2006;117:635-41.

94. ALEXANDER AG, BAMES NC, KAY AB. Trial of cyclosporin in corticosteroid-dependent chronic severe asthma. Lancet.1992;339:324-328.