

T. C.

EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Prof. Dr. FEHMİ AKÇİÇEK

141647

ALERJİK RİNİTLİ VE ASTIMLI HASTALARDA
ZEYTİN ALERJİSİNİN ÖNEMİ

Dr. Ali KOKULUDAĞ

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
BİLİMİN VE TEKNOLOJİNİN BÜYÜKLERİNE

(ALERJİ UZMANLIK TEZİ)

2002 - İzmir

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ	3
GENEL BİLGİLER	
ALERJİK YANIT	4
ALERJEN OLARAK POLENLER	7
ZEYTİN AĞACI VE POLENİ	9
ZEYTİN POLENİNİN ALERJENLERİ	11
MATERYAL VE METOD	14
SONUÇLAR	16
TARTIŞMA	22
ÖZET	27
KAYNAKLAR	28

GİRİŞ

Alerjik hastalıklar giderek daha çok önem kazanmaktadır. Bu hastalıklara yol açan alerjenler daha iyi bilinmekte, tanı ve tedavi yöntemleri de gelişmektedir. Alerjik hastalıkların epidemiyoloji ile bilgilerimiz de artmaktadır.

Alerjik hastalıklara yol açan alerjenlerin klinik önemi, bölgesel farklılıklar göstermektedir. Bir bölgedeki sorumlu alerjenlerin bilinmesi, deri testleri sonuçlarının daha iyi değerlendirilmesini sağlayarak, hastanın semptomlarının oluşmasından sorumlu alerjenlerin saptanarak alerjen immünoterapisinde doğru alerjen seçimini, dolayısı ile tedavinin başarısını belirlemektedir. Bu nedenle alerjenler ve bunların hastalıkların gelişimindeki rollerinin iyi bilinmesi alerjistler için çok önemlidir.

Ülkemizde iklim ve bitki özelliklerinden dolayı, alerjenlerin çeşitliliği ve yoğunluğu fazladır. Zeytin ağacının Ege Bölgesinde yaygın olarak yetiştirilmesi ve polenin alerjik olması nedeniyle mevsimsel solunum yolu alerjik hastalıklarının gelişimindeki rolü fazladır. Bu çalışmada, daha önce incelenmemiş olan, zeytin duyarlılığının mevsimsel solunum yolunun alerjik hastalıklarındaki sıklığının araştırılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Alerjik Yanıt, alerjik yanıtı oluşturan alerjenler ve zeytin poleni ve alerjenleri konusunda kısa bilgi verilecektir.

ALERJİK YANIT

Alerjik yanıt, çevremizde bulunan ve çoğu insanın bir yanıt oluşturmadığı alerjenlere karşı oluşan bir immün yanıt tipidir. Bu yanıt sonucu ortaya çıkan mediatörlerin yol açtığı klinik bulgular, alerjenle karşılaşmadan sonra dakikalar içinde hızla oluştuğundan Tip I aşırı duyarlılık reaksiyonu olarak da isimlendirilir.

Bir immün yanıtın oluşmasında birçok hücre ve solubl mediatör rol oynar. Alerjik Yanıt ise, hücresel elemanlar olarak mast hücrelerini, bazofilleri, eosinofilleri, lenfositleri ve antijen sunan hücreleri; solubl elemanlar olarak da IgE ve sitokinleri içerir.

Alerjik yanıtın en önemli özelliklerinden biri alerjene karşı spesifik IgE antikorlarının oluşmasıdır. Alerjik reaksiyonun ilk aşamasında vucuda giren alerjen antijen sunan hücreler tarafından alınır, işlenir ve Th (T helper:yardımcı) lenfositlere sunulur. Aktif hale gelen Th lenfositlerden açığa çıkan sitokinler immün yanıtın bundan sonraki kısımlarının oluşmasını sağlar. Th lenfositler aktif hale geldikten sonra salgıladıkları sitokin paternlerine göre Th1 (IL-2, IFN-gamma), Th2 (IL-4, IL-5, IL-13) hücrelerine polarize olurlar. Alerjik reaksiyonlar Th2 hücrelerince kontrol edilir. Özellikle IL-4'ün etkisi ile B lenfositlerden gelişen antikor yapan hücrelerce IgE

antikorlarının yapılması sağlanır. Bu antikorların mast hücrelerinin ve bazofillerin yüzeyindeki yüksek affiniteli IgE reseptörlerine bağlanması ile kişi duyarlı hale gelir.

Sık olarak kullandığımız kişinin duyarlılığı ile kast ettiğimiz, kişinin alerjen spesifik IgE antikorlarını sentez etme kabiliyetidir. Bir kişi IgE antikorlarını ne kadar hızlı olarak sentez ederse, o kadar hızlı olarak mast hücrelerinin yüzeyine bağlı IgE antikorlarının sayısı çoğalacak ve o kadar hızlı ve kolay olarak mast hücreleri degranüle olarak semptomlar oluşacaktır.

Duyarlı kişi alerjenle tekrar karşılaşır ise veya karşılaşmaya devam ederse, vucuda giren alerjenlerin mast hücrelerinin yüzeyindeki reseptörlere bağlı olan IgE antikorlarını köprüleştirmesi ile mast hücreleri uyarılır ve degranüle olurlar. Başta histamin olmak üzere açığa çıkan mediatörler alerjik semptomların oluşmasına neden olur (Tablo-1). Bu 30-60 dakika içinde oluşan belirtiler alerjik reaksiyonun erken fazını oluşturur. Bu nedenle tip I erken aşırı duyarlılık reaksiyonu olarak da isimlendirilir. Bunun dışında alerjik reaksiyonun 4-6 saat sonra başlayıp, 8-10 saatte zirve yapan ve başta eosinofiller olmak üzere inflamatuvar hücre birikimi karakterli geç fazı vardır. Bu geç faz alerjik reaksiyon, doku harabiyeti ile sonuçlanan eosinofilik inflamasyon ile karakterlidir. Bu nedenle geç inflamatuvar yanıtın önemli olduğu başta astım olmak üzere alerjik hastalıkların tedavisinde anti-inflamatuvar ilaçlar, tedavinin esasını oluşturur.

Tablo – 1: Alerjik yanıtta yer alan mediatörler ve biyolojik Etkileri

I- Sekretuar Granüllerde Depo Edilen Mediatörler

Histamin	Bronkospazm, vazodilatasyon, vasküler permeabilite ve mukus sekresyonunda artış, kaşıntı
Triptaz	? Düz kas reaktivitesini arttırır.
Heparin (mast hücreleri)	Histamin ve triptaza bağlanırlar.
Kondroidin sulfat (bazofil)	Histamin ve triptaza bağlanırlar.
Eosinofil kemotaktik faktör	Eosinofil kemotaksisi
Nötrofil kemotaktik faktör	Nötrofil kemotaksisi

II- Aktif Mast Hücrelerinde Sentez Edilen Ve Salgılanan Mediatörler

Sisteinil lökotrienler	Bronkospazm, permeabilitede ve mukus sekresyonunda artış
Prostaglandin D2	Bronkospazm, vazodilatasyon, permeabilite artışı
PAF	Bronkospazm, permeabilite artışı, trombosit aktivasyonu

ALERJEN OLARAK POLENLER

IgE antikorlarını oluşturma yeteneğindeki yabancı antijenler alerjenler olarak bilinmektedir. Alerjenler vucuda ağız, inhalasyon, deri, parenteral yol ile girebilir. En önemli yol inhalasyon yoludur. Bu nedenle burun, gözler ve akciğer alerjik reaksiyonların meydana geldiği en önemli yerlerdir. İnhalasyon yolu ile alınan başlıca alerjenler polenler, ev tozu akarları, mantar sporlarıdır.

Polenler inhalasyon yolu ile vucuda giren en önemli alerjen gruplarından birisidir. Yaygın olarak bulunmaları, polenlerden korunma olanaklarının kısıtlı olması onların alerjik solunum yolu hastalıklarının oluşumunda önemlerinin başlıca sebepleridir.

Polenler, bitkilerin erkek gametleridir. Polenlerin yapısının proteinden zengin olmasından dolayı antijenik özellikleri bir hayli fazladır. Alerjik hastalıkların oluşmasında önemli olan alerjenik polenlerin antijenik olmaları yanında doğada yaygın olarak bulunan bitkilerce bol miktarda üretilmeleri ve rüzgar ile dağılımları (anemophilous) diğer önemli özellikleridir. Başlıca alerjenik polenler ağaç, çayır ve ot polenleridir.

Parlak çiçekleri olan çoğu bitki büyük ve yapışkan polen üretir. Bu ağır polenler böcekler aracılığı ile yayılır (entomophilous). Bunlar havada yaygın olmadığından nadiren klinik öneme sahiptirler. Yakın temas olmadıktan sonra klinik belirti oluşurmazlar.

Polenlerin büyüklükleri 5-200 µm arasında değişmektedir. Büyük polenlerin alt solunum yollarına kadar ulaşabilmesi için parçalanması gerekmektedir. Bu nedenle rinit için daha büyük öneme sahiptirler.

Polenlerin mevsimsel olarak atmosferde bulunmalarını coğrafik ve iklim özellikleri belirler. Bu nedenle değişik ülkelerde, bir ülkenin değişik bölgelerinde polenlerin farklı klinik önemleri vardır. Belli bir bölgede ise polinizasyon sezonu yıldan yıla çok az değişir. Ancak atmosferdeki miktarları yıldan yıla farklılık gösterebilir. Atmosferdeki polen miktarı, kuru ve sıcak günlerde fazla iken, yağmurlu havalarda ise azdır. Bu nedenle polen yayılımı ilkbaharın sonunda ve yaz boyunca en yüksek seviyeye ulaşır. Duyarlı kişilerde belirtilerin ortaya çıkması için gerekli polen tanesi sayısı tam olarak bilinmemekle birlikte, m³'de 10 – 50 polen tanesi eşik değer olarak kabul edilmektedir.

ZEYTİN AĞACI VE POLENİ

Zeytin Ağacı (*Olea europaea*) Oleaceae ailesinin en alerjenik polenlerini yapan üyesidir (1). Bu ailenin yaklaşık 400 yüz üyesi vardır. Uzun ömürlü bir ağaç olan zeytin ağacı, meyvası, yağı ve odunu için yaklaşık 5 000 yıldır insanlar tarafından yetiştirilmektedir. İlk kaynağının Anadolu olduğu, daha sonra tüm Akdeniz Bölgesine yayıldığı düşünülmektedir. Daha Bakır Çağı'nda Akdeniz çevresinde yaşayan çiftçilerin zeytini işleyerek hoş tadlı, cilde iyi gelen ve yanması kolay bir yağ elde ettikleri bilinmektedir.

Kuru yaz ayları, hafif geçen kış ayları ile karakterli Akdeniz ikliminin hüküm sürdüğü Ege Bölgesi, Avrupa Ülkelerinden oldukça farklı bitki örtüsü ve polen dağılımına sahiptir. Türkiye'de, tipik bir Akdeniz bitkisi olan zeytin ağacından yaklaşık 9,000,000 adet bulunmaktadır ve bu ağaçların önemli bir bölümü de Batı Anadolu'da yetiştirilmektedir.

Oleaceae ailesinin en alerjenik polenini üreten *O. europaea*'nın polinizasyon sezonu, Akdeniz bölgesinde Mayıs ayından Haziranın sonuna kadar devam eder. Zeytin ağacının bulunmadığı Orta ve Kuzey Avrupa'da Oleaceae ailesinden *Fraxinus* ve *Ligustrum* yaygındır. Ancak bunların alerjenitesi azdır (2).

O. europaea poleni küçük (ortalama çapı 17-21 μm) sferoidal yapıdadır. Polinizasyon mevsimi kısa olup Mayıs ve Haziran aylarını kapsar. Polen üretimini

birçok çevresel faktör etkiler. Bunlar arasında ışık, ısı, atmosferik basınç, rüzgarın yönü ve şiddetidir. Sabahın erken saatlerinden öğleden sonraya kadar polen yayılımı devam eder. Polenizasyondan önceki Şubat ve Mart aylarındaki ortalama hava sıcaklığı ve yağmur miktarı polenizasyonu etkiler (1). Hava sıcaklığının mevsim ortalamalarından düşük olması polenizasyonu geçiktirirken, yüksek seyretmesi polinizasyon mevsimini öne çeker. Polinizasyon mevsiminin erken başlaması polen üretimin fazla olması ile paralellik gösterir. Atmosferde polen konsantrasyonu genellikle m^3 'de 100 – 200 arasındadır.

Zeytin poleni, Akdeniz bölgesinde solunum yolu alerjilerine yol açan en önemli nedenlerden birisidir. Ot polenlerine alerjik olanlarda semptomların ortaya çıkması için atmosferdeki kritik polen konsantrasyonu m^3 'de 50 tanedir. Zeytin alerjisinde havadaki polen konsantrasyonu ile semptomların oluşumu arasında korelasyon vardır. Sadece zeytine duyarlı olanlarda semptomların oluşumu için atmosferde daha yüksek polen konsantrasyonuna gereksinim vardır. Havadaki zeytin poleni konsantrasyonu m^3 'de 400'nin üzerine çıktığında rinit ve/veya astıma neden olur (3) .

ZEYTİN POLENİNİN ALERJENLERİ

Alerjenik polenlerin çoğu moleküler ağırlığı genellikle 50 kDa'nın altında olan ve duyarlı hastaların serumlarında bulunan IgE antikorlarına bağlanma kapasitesine sahip olan çok sayıda protein içerir. Zeytin poleni şimdiye kadar bilinen en karışık alerjenik paternlerden birine sahiptir. Zeytin poleni ekstratlarında yirmiden fazla alerjenik bant elde edilmiştir (4). Bunlardan şimdiye kadar 9 adeti izole edilmiş ve karakterize edilmiştir (5-12).

Zeytin polenindeki en önemli alerjenik protein 20 kDa ağırlığındaki Ole e 1'dir. Zeytine karşı alerjik olan hastaların %70'sinden fazlası bu determinanta karşı duyarlıdır (13). Diğer alerjenik proteinler Ole e 3, Ole e 4, Ole e 5, Ole e 6, Ole e 7, Ole e 8, ole e 9 ve zeytin profilin (Ole e 2) olarak belirlenmiştir. Ole e 2'de major alerjen olarak belirlenmiştir. Bunların prevalansı, %5'den (Ole e 8) %70 (ole e1) kadar değişmektedir (12, 14).

Quiralte ve ark.larının çalışmasında hastaların % 90.7'si Ole e 1'e karşı, % 74.6'sı Ole e 2'e karşı, % 47.9'u hem Ole e 6 hem de Ole e 7'e karşı, % 37.8'zi Ole e 3'e karşı deri testi pozitifliği gösterdi (15). Genetik ve çevresel faktörler kişilerin spesifik bir alerjene karşı farklı duyarlılıkların oluşmasında rol oynayabilir

Zeytin poleni çapraz reaksiyon gösteren polenler grubuna dahildir. Zeytin poleni proteinleri ile diğer Oleaceae ailesinin üyeleri ve Gramineae türleri arasında

Çapraz reaktivite vrdır. Zeytin polenindeki alerjenik proteinlerden profilin (Ole e 2) ve polcalcin (Ole e3) diğer türlerin polenlerinde bulunan proteinlerle amino asid benzerliklerine sahiptir. Bu alerjenler taksonomik olarak ilgili olmayan polenler arasındaki çapraz reaksiyonlara neden olur. Zeytin polenine alerjik kişiler betula ağacı, pelin otu, am gibi polen kaynaklarına maruz kaldığında çapraz reaksiyon nedeniyle semptomlar oluştururlar (16). Bu apraz reaktivite tanıda problemlere yol açabilir.

Profilinler yaygın olarak bulunan bir protein ailesidir. Bu nedenle panalerjenler olarak kabul edilirler(17). Muhtemelen, zeytin profilinine duyarlı olan hastaların çoğu, diğer polenlere karşı da duyarlı olabilir. Yaygın bulunmaları ve farklı polen profilinleri arasında yüksek orandaki çapraz reaktivite nedeniyle sadece zeytine duyarlı hasta oranı %10 gibi azdır (18).

O. europaea ile Ligustrum ve Fraxinus arasında çapraz reaksiyon vardır (19). Atmosferde Ligustrum polen konsantrasyonu genellikle m³'de 50'nin altındadır. Yakın temas sonucu alerjik rinit semptomlarına neden olabilir. Fraxinus polen konsantrasyonu ise m³'de 10 – 20 gibi az sayıdadır. Mart ayının son yarısında veya Nisan ayının ilk yarısında polenlerini ortama salar.

Alerjik hastalıkların gelişimde hem genetik hem de çevresel faktörlerin rolü vardır. Zeytin polenine karşı olan duyarlılık ile antijen sunan moleküller olarak önemli rol oynayan class II MHC molekülleri arasındaki ilişki de incelenmiştir. Ole e 1 ve Ole e 3 ' e yönelik spesifik IgE yapımı ile DQB1*0201 arasında bir birliktelik vardır (20). HLA-DQ2 ile anti-Ole e 1 IgE antikor yanıtı arasındaki kuvvetli ilişki, 9.73 gibi yüksek

bir rölatif riske neden olmaktadır. Aksine HLA-DR4 ise koruyucu bir özelliğe sahiptir. DQB1*0201 dışında Ole e1'e spesifik IgE antikor yanıtı ile DRB1*0701/2 arasında da pozitif korelasyon vardır (21).

Zeytin ağacı poleni, Akdeniz lkelerinde yetiştirilme durumuna göre değişen sıklıkta mevsimsel rinite, konjonktivite ve astıma neden olmaktadır. Ege Bölgesi de yukarıda bahsedildiği gibi zeytinin yetiştirildiği önemli bir bölgedir. Ancak zeytin duyarlılığının solunum yolunun alerjik hastalıklarındaki sıklığı ve rolü hakkında Ege Bölgesinde yapılmış bir çalışma yoktur. Diğer taraftan zeytinin yaygın olarak yetiştirilmesi nedeniyle zeytin poleninin yaygın bulunması, zeytin duyarlılığının önemini arttırmaktadır. Bu alışmada Ege Bölgesi'nde mevsimsel solunum yolu alerjik yakınmaları olan hastalarda zeytin alerjisinin önemi araştırılmıştır.

MATERYAL ve METOD

Hastalar

Çalışmaya alınan olgular Ege Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji-Alerji Polikliniğine solunum yolu alerjisi yakınmaları ile başvuran hastalar arasından seçildi. Sorgulama formları ile mevsimsel alerjik rinit ve/veya astım olduğu düşünülen bu hastalara standart prik solüsyonu kullanılarak (Stallergenes, Fransa) ot, yabani ot, hububat, ağaç ve zeytin polenleri ile cilt testleri uygulandı. Tekrarlayan öksürük, hırıltılı solunum, nefes darlığı, göğüste sıkışma yakınmalarından en az ikisinin varlığı bulunan olgularda astım düşünüldü. Solunum fonksiyon testleri ve tepe akım hızı değişkenliği araştırılarak astım tanısı doğrulandı. 27 hastadan kan alınarak UNICAP sistemi ile zeytine spesifik Ig E varlığı araştırıldı ve bunun cilt testleri ile uyumluluğu incelendi.

Olguların seçilmesi

Olgular aşağıda sıralanan kriterlere uymaları durumunda çalışmaya dahil edildiler:

- * Ondört yaşından büyük erkek ya da hamile olmayan kadın hasta
- * Son bir yıl içinde alerjik rinit ve/veya astım yakınmasının olması
- * Klinik bulguların aeroalerjenlerle temasta ortaya çıkması
- * Son 2 yıldır İzmir'de yaşıyor olması
- * Testlerden en az 5 gün önce antihistaminik ilaçları kesebiliyor olmak
- * Alerjik rinit ve/veya astımla ilişkili fizik muayene bulgularının bulunması.

Kullandıkları antihistaminikleri hastalıkları dolayısıyla bırakamayan hastalar ile beta-bloker, trisiklik antidepresan veya kronik yüksek doz kortikosteroid alan hastalar (en az 2 hafta boyunca 30 mg/gün prednisone veya eşdeğeri) çalışma kapsamına alınmadı.

Cilt testleri

Cilt testleri Avrupa kriterlerine uygun olarak iki hemşire tarafından uygulandı. Ticari olarak satılan zeytin (*Olea europea*), ot karışımı, yabancı otlar, hububat ve ağaç polenleri ile cilt testleri uygulandı (Stallergenes, Fransa). Histamin fosfat (10 mg/ml) ve gliserinli salin sırasıyla pozitif ve negatif kontrol olarak kullanıldı. Test sonuçları 15 dakikada değerlendirildi. Histaminin neden olduğu endurasyonun en az yarısı kadar endürasyon veren alerjenler ile test pozitif kabul edildi.

İstatistiksel değerlendirme

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS programı yardımıyla yapıldı. Bilgiler ortalama ve standart deviasyon olarak verildi. Zeytin ve astım arası ilişki Pearson Chi-square testi ile araştırıldı. P değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Çalışmaya polikliniğimize mevsimsel alerji yakınmaları ile başvuran 269'u kadın (% 70.2), 114'ü erkek (% 29.8) toplam 383 hasta alındı. Hastaların yaşları 15-63 arasında idi (ortalama 33.97). Sorgulama formu, fizik muayene, deri testleri, solunum fonksiyon testleri sonucuna göre 262 hastaya (% 68.4) mevsimsel rinit, 121 hastaya da (% 31.6) mevsimsel rinit+astım teşhisi kondu. Hastaların hiçbirinde tek başına astım yoktu. Hastaların tanı ve cinsiyetlerine göre dağılımı tablo-1'de verilmiştir.

Tablo-1. Tanı ve cinsiyete göre hastaların dağılımı

Tanı	Kadın	Erkek	Toplam
Mevsimsel rinit	180 (% 68.7)	82 (% 31.3)	262
Mevsimsel rinit+astım	89 (% 73.6)	32 (% 26.4)	121
Toplam	269	114	383

Tüm hastalarda solunum yolu ile ilişkili alerjik yakınmalar ortalama 8.7 yıldır vardı ve rinitli hastalarda semptomların başlama yaşı ortalama 24.8 yıl (aralık 3-63) ve astımlı hastalarda 25.8 yıl (aralık 3-45) idi ($p>0.05$).

Hastaların 310'sinde (% 80.9) ot polenlerine, 322'inde (% 84.2) ağaç polenlerine, 289'unda (% 75.4) hububat polenlerine, 287'sinde (% 74.9) yabancı ot

polenlerine karşı duyarlılık saptandı. 260 hastada (% 67.8) zeytin poleni alerjisi bulundu (Grafik-1).

Tüm polen gruplarına alerjisi bulunan toplam 154 hasta mevcuttu (% 40.2). Bunların 109'u (% 70.8) alerjik rinitli, 45'i de alerjik rinit ve astımlıydı (% 29.2). Sadece ağaç polenlerine alerjisi bulunan 19'u (% 55.9) rinitli ve 15'i (% 44.1) rinit ve astımlı olmak üzere toplam 34 hasta mevcuttu (% 8.8). Bu hastaların tümünde zeytin poleni alerjisi olduğu görüldü. Sadece ağaç poleni alerjisi olan kişilerdeki polenlerin dağılımı grafik-2'de verilmiştir.

Zeytine alerjisi olan 260 hastanın sadece üçünde (% 1.1) zeytin poleni ile monosensitizasyon vardı. Bu hastaların üçü de kadındı ve yaşları 30-38 arasında değişiyordu (ortalama 34.6). Her 3 hastada da rinit yanında astım da mevcuttu. Bu hastalarda rinit yakınmaları ile astım gelişimi arasında geçen süre 4.6 yıl idi.

Zeytin alerjisi olan ve olmayan hastalarda astım sıklığına bakılmıştır (Tablo-2). Zeytin alerjisi olan 260 hastanın 96'sında (% 36.9) astım mevcut iken zeytin alerjisi olmayan 123 hastanın 25'de (% 20.3) astım vardı. Diğer bir ifade ile rinitli 262 hastanın 164'de (% 62.6), astımlı 121 hastanın 96'sında (% 79.3) zeytin duyarlılığı vardır. Sadece zeytin alerjisi bulunan 3 hastanın tümünde astım vardı. Her ne kadar zeytin duyarlılığı astıma bir eğilim yaratıyormuş gibi gözükse de Ki-kare testi ile fark anlamlı değildi ($p>0.05$). Zeytin alerjisi olanlarda rinit ve astım ilişkisi grafik-3'te verilmiştir.

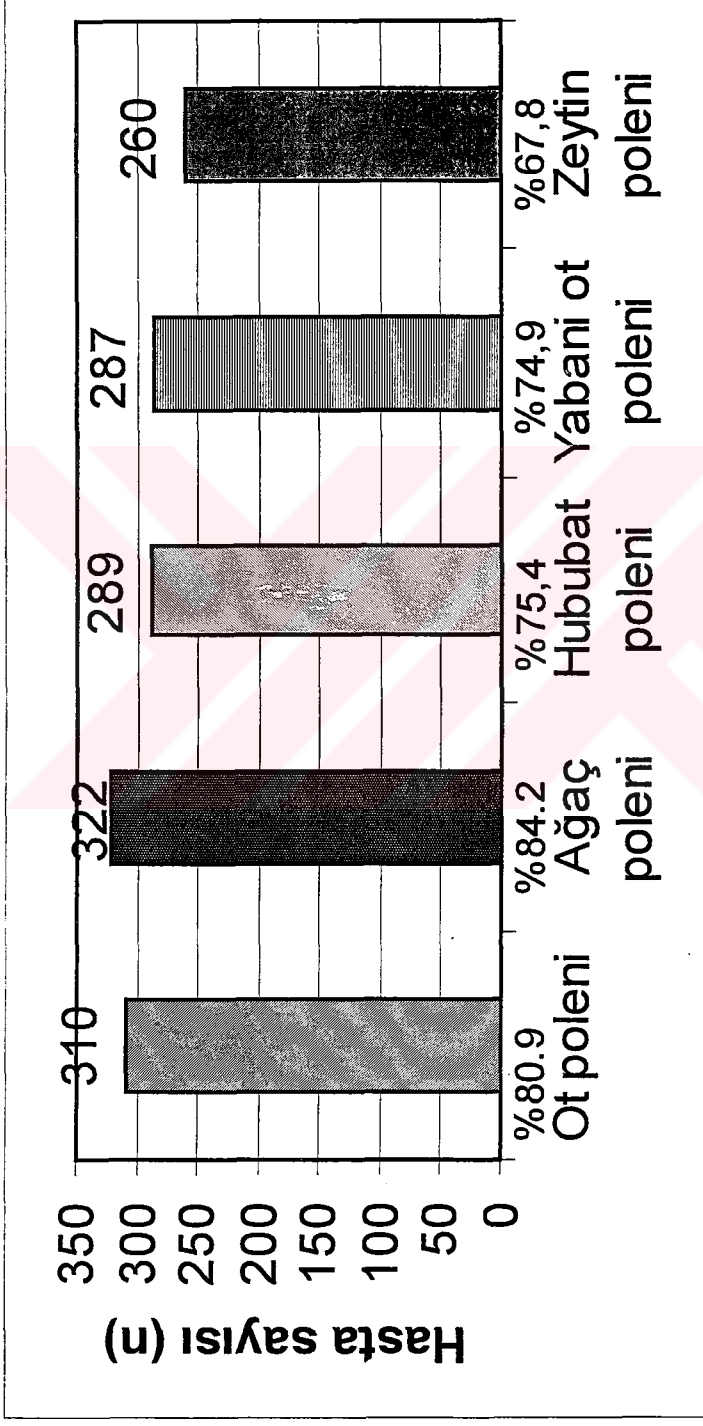
Tablo-2: Zeytin alerjisi ve astım ilişkisi.

	Zeytin alerjisi olanlar	Zeytin alerjisi olmayanlar	Toplam
Rinit	164	98	262
Astım	96	25	121
Toplam	260	123	383

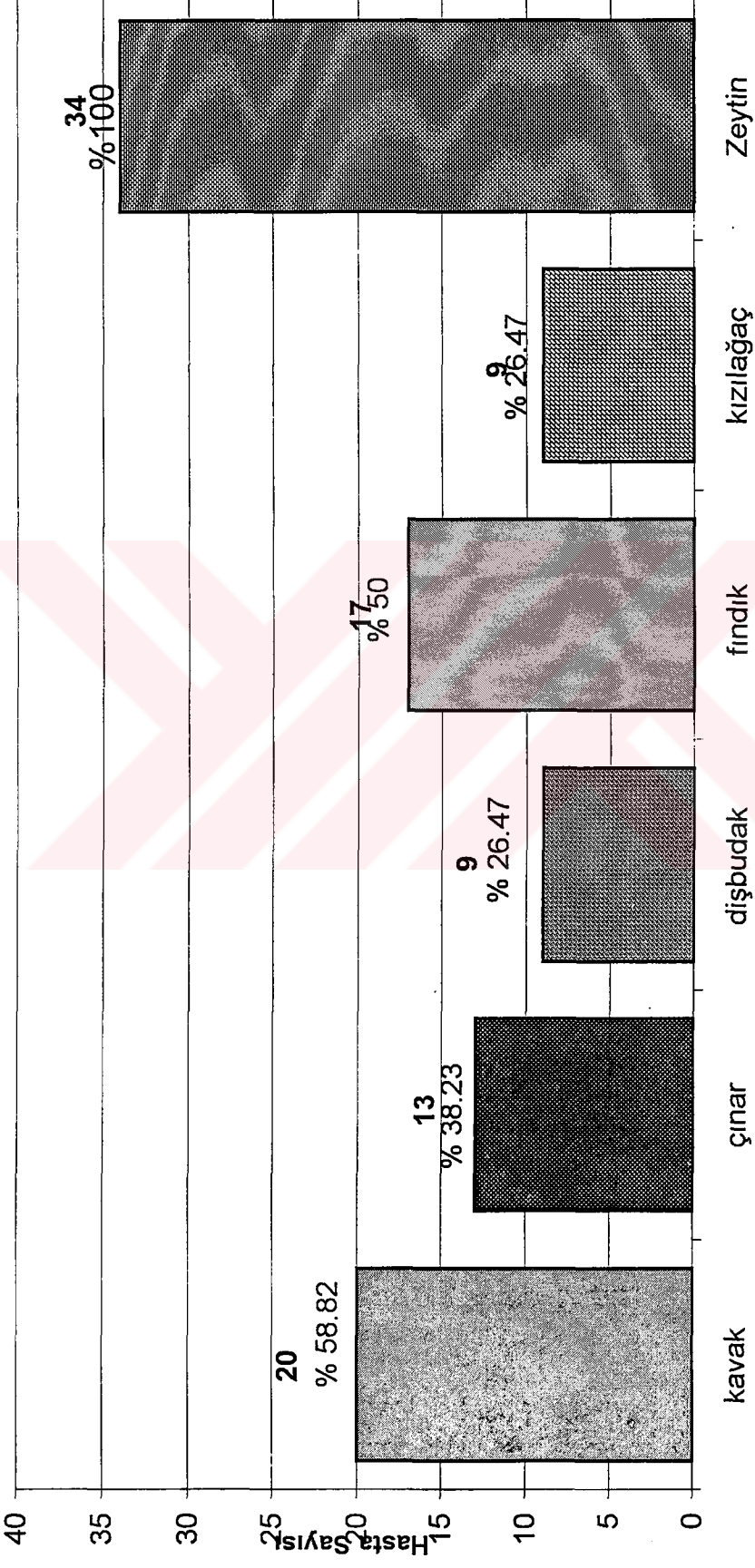
Zeytin poleni alerjisi olan hastaların semptomlarının bu ağacın polenizasyon dönemi ile uyumlu olarak nisan-mayıs-haziran aylarında yoğunlaştığı görüldü. Sadece ağaç poleni alerjisi olan 11 hastanın yakınmaları ise yıl boyu oluyordu. Bu hastaların sadece 2'sinde yıl boyu yakınmaları açıklayacak şekilde ev tozu akarı duyarlılığı mevcuttu. Diğer 9 hastada ise bunu açıklayabilecek bir sebep yoktu. Bu 11 hastanın tümünde zeytin poleni alerjisi vardı. Sadece zeytin alerjisi bulunan 3 hastanın birinde de yakınmalar yıl boyu sürüyordu.

Rastgele seçilen 27 hastadan kan alınarak invitro olarak Unicap sistemi ile zeytine spesifik IgE varlığı araştırıldı. Cilt testleri ile RAST sonuçları arasında %85 oranında uyumluluk olduğu saptandı. RAST yöntemi ile zeytin alerjisi saptanan olguların % 66.7'sinde Ligustrum vulgare'ye (Kurt bağırı) karşı da spesifik IgE olduğu görüldü.

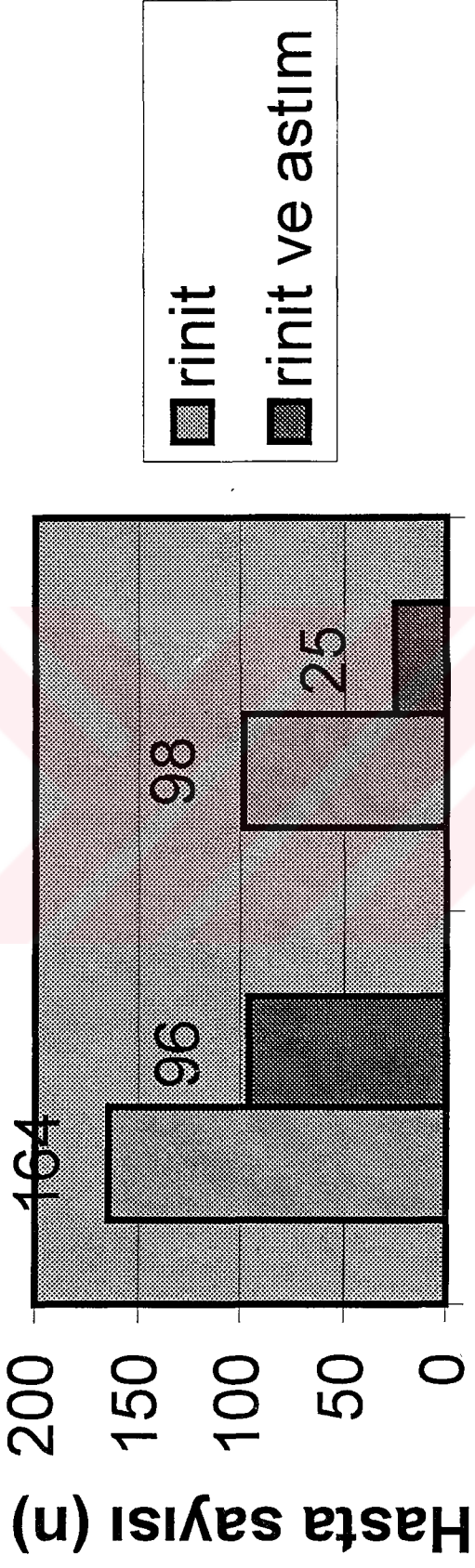
Grafik 1. Hastaların polen alerjilerine göre dağılımı



Grafik-2. Sadece Ağaç Polenine Alerjisi Olanlarda Hastaların Ağaç Polenlerine Göre Dağılımı



Grafik 3. Zeytin alerjisi ve asım ilişkisi.



TARTIŞMA

Polenler, alerjik rinit, alerjik astım gibi solunum yolunun alerjik hastalıklarına neden olan inhalan alerjenlerin önemli bir grubunu oluşturur. Semptomlar, bu polenlerin havada bulunduğu dönemlerde ortaya çıkar. Diğer taraftan alerjik hastalığı olan bir hastanın semptomlarından sorumlu alerjenleri doğru olarak saptamak alerjen immünoterapisi açısından çok önemlidir. Dünyanın farklı coğrafik bölgelerinde, başta iklimsel faktörler olmak üzere birçok faktörün etkisi ile, farklı bitki örtüsü ve bu bitkilerin farklı polinizasyon dönemleri vardır. Bu nedenle, belli bölgelerdeki polenlerin çeşitlerinin ve havada bulunma zamanlarının bilinmesi tanı ve tedavide önemlidir.

Akdeniz Bölgesi'nin kendine özgü iklim koşulları, Avrupa'nın diğer yerlerinden oldukça farklı bitki örtüsüne ve dolayısı ile farklı polenizasyon örneklerine neden olmaktadır. Zeytin ağacının Akdeniz Bölgesi'nde yaygın olarak yetiştirilen bir ağaç olduğu ve polenlerinin Mayıs-Haziran aylarında havada bulunduğu bilinmektedir. Bu nedenle, bu çalışmada mevsimsel solunum yolu alerjisi olan hastalarda zeytine karşı duyarlılığın önemi araştırılmıştır.

Bu çalışmada zeytine karşı duyarlılık oranı % 67.8 bulunmuştur. Akdeniz'e komşu diğer birçok ülkede zeytine karşı duyarlılık araştırılmıştır. İklim şartlarına ve zeytin ağacının yetiştirilme oranına bağlı olarak farklı sonuçlar elde edilmiştir. Yunanistan'da zeytine karşı duyarlılık oranı % 37.2 olarak bulunmuştur (22). Başka bir çalışmada ise zeytinin *Dactylis glomerata* (Domuz ayrığı) ve *parietaria*'dan sonra Yunanistan'da en sık rastlanan inhalan alerjen olduğu belirtilmiştir(23). İsrail'de zeytin

duyarlılığı ağaçların yoğun olduğu bölgelerde % 66 oranında görülmektedir. Yine İsrail'de zeytin yetiştiriciliğinin daha seyrek yapıldığı alanlarda ise zeytin duyarlılığı % 29 olarak saptanmıştır (24). Güney İsviçre'de Akdeniz florasına sahip bir kantonda zeytin duyarlılığı % 54 oranında saptanmıştır (25) . İtalya'nın Bari kentinde zeytin alerjisi sıklığı % 30-60 oranında değişmektedir (26). Zeytin ağacının yaygın olarak yetiştirildiği bu bölgede atmosferdeki zeytin poleni sayısı ortalama olarak m³'de 136 ile 909 adet arasında değişmekte olup, 4001 gibi yüksek sayılar da saptanmıştır. Bu bölgede zeytine karşı duyarlılık 1982 senesinde % 27 iken, 1991 senesinde % 61.5'e çıkmıştır. İtalya'nın diğer bölgelerinde ise zeytin duyarlılığı %12.2 ile % 30.0 oranlarında değişmektedir (1). Güney Fransa'da, Bousquet ve ark.ları atopik hastalarda zeytine karşı duyarlılığı % 15 bulmuşlardır (27). Diğer bir Akdeniz ülkesi olan İspanya'da zeytin duyarlılığı % 36.3 olarak bulunmuştur (28). Akdeniz bölgesinde O. Europaea duyarlılığı, Parietaria ve Gramineae'lardan sonra üçüncü en önemli polen duyarlılığı olarak kabul edilmektedir (29).

Bu sonuçlardan görüldüğü gibi, bizim saptadığımız oran birçok diğer Akdeniz ülkesine göre yüksek olup, zeytinin yoğun olarak yetiştirildiği İsrail ve İtalya'nın Bari şehrinde saptanan oranlara benzerdir. Ege Bölgesinde zeytinin yaygın olarak yetiştirilmesi ile paralellik göstermektedir. Benzer sonuç Adana bölgesinde de elde edilmiştir (30).

Çalışmamızdan çıkan önemli bir diğer sonuç zeytin alerjisi bulunanlarda astım sıklığının daha yüksek oluşudur. European Community Respiratory Health Survey'de solunum fonksiyon testleri, cilt testleri ve/veya sık rastlanan aeroalerjenlere karşı spesifik IgE araştırıldığı 1472 hastada metakolin ile bronş uyarı testi yapıldığında

erkek hastalarda FEV1'deki düşme en belirgin ölçüde zeytin alerjisi olanlarda görülmüştür. Astım yakınmaları olanlar çalışmadan çıkarıldığında benzer sonuçların elde edildiği görülmüştür (31). İspanya'da yapılan bir diğer çalışmada ise alternaria, betula, kedi, Cladosporium, D. pteronyssinus, parietaria, çayır kelp kuyruğu gibi zeytin duyarlılığının bulunmasının astım riskini 2 kat arttırdığı bildirilmiştir (32). 65 yaş üzerinde astımlılarda alerji sıklığını araştıran bir çalışmada bu yaş grubunda alerji insidansı %72 oranında bulunmuş ve bu hastalarda akar ve parieteriadan sonra en sık zeytin duyarlılığı bulunduğu gösterilmiştir (33).

Zeytine karşı monosensitizasyon oldukça seyrek. Zeytine duyarlı hastalarımızın sadece % 1.1 'inde monosensitizasyon saptanmıştır. Macchia ve arklarının çalışmasında hastaların % 80 – 90 polisensitizedir (26). Liccardi ve ark.ları ise monosensitizasyon oranını çocuklarda % 1.33, erişkinlerde ise % 2.28 olarak vermektedir (34). Bu hastaların bir kısmında semptomlar mevsimsel bir artış göstermeden yıl boyu olabilmektedir. Bunun nedeni tam olarak bilinmemektedir (35).

Spesifik atopik ve astmatik reaksiyonlara olan genetik eğilim, dikkati HLA veya T hücre reseptör proteinlerine yöneltmiştir. Bu moleküller, antijenin sunulmasında ve tanınmasında rol oynayan temel moleküllerdir. Belirli Class II MHC haplotipleri ile antijen spesifik yanıt arasındaki ilişkiyi gösteren pek çok çalışma vardır. Zeytin polenin majör alerjeni olan Ole e 1'e spesifik yanıt ile DQB1*0201 arasında ve Ole e 3'e IgE yanıtı ile DQB1*0201 arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (36). Bu moleküler özellikler zeytin alerjisi olan hastalarda astıma eğilim yaratıyor olabilir.

Zeytin alerjisi tanısında cilt testlerinin önemi tartışılmazdır. Ancak bu testlerin uygulanmadığı durumlarda spesifik IgE araştırılması da tanıya katkı sağlayabilir. Bizim çalışmamızda UNICAP yöntemi ile zeytine spesifik IgE'nin saptanma oranı ile cilt testleri arasında % 85 oranında uyumluluk olduğu görülmüştür. Cilt testinin yapılmasının çok pratik olmadığı epidemiyolojik çalışmalarda bu yöntem başarı ile uygulanmıştır. Marsilya'da 512 sağlıklı kişide zeytine karşı spesifik IgE araştırılan bir çalışmada zeytin duyarlılığı % 4.4 saptanmıştır (37).

Zeytinin polenizasyon dönemi çeşitli yayınlarda farklılıklar olmakla birlikte en belirgin Nisan, Mayıs ve Haziran aylarında olmaktadır (38, 39). İtalya'dan bir çalışmada sadece zeytin alerjisi olan 7 çocuk hastanın 6'sında yakınmaların yıl boyu sürdüğü gösterilmiştir (40). Ülkemizle benzer iklim özelliklerine sahip İspanya'da Nisan ve Mayısın 1. veya 2. haftasında zeytin poleni yoğunlukları en üst düzeyde bulunmuştur. Bu aylardaki zeytin polen yoğunluğunun en önemli belirleyicileri ise Şubat ve Mart aylarındaki hava sıcaklığıdır. Bu 2 ayda ortalama sıcaklık 14⁰ C'nin altındaysa polenleşme sezonunda gecikme olmaktadır. Ortalama tozlaşma periyodunun uzunluğu bu periyottaki hem sıcaklığa hem de yağışa bağlıdır. 19.5⁰C'den yüksek sıcaklık ve yağışın yokluğu tozlaşma dönemini kısaltmakta; 15-18⁰ C arası sıcaklık ve yağış ise zeytinin tozlaşma süresini uzatmaktadır(39).

Bizim çalışmamızda zeytin alerjisi olan hastaların büyük bölümünde yakınmaların en belirgin olduğu aylar Nisan-Haziran ayları olarak tespit edilmiştir. Ancak sadece ağaç poleni alerjisi olan 11 hasta ile sadece zeytin alerjisi bulunan bir hastada yakınmaların yıl boyu sürüyor olması dikkat çekicidir. Benzer bulgu Licardi ve ark.ları tarafından da rapor edilmiştir. Sadece zeytine karşı duyarlılık saptanan

ve mevsimsel bir artış olmadan yılboyu şikayeti olan 21 rinit ve astımlı hasta bildirilmiştir (35).

Bu çalışmada zeytin duyarlılığı saptanan hastaların % 66.6'sinde *Ligustrum vulgare* pozitifliği saptanmıştır. Bu bitki Kuzey Anadolu'da yayılım gösteren bir çalıdır. Buna karşı saptanan yüksek orandaki duyarlılığın çapraz reaksiyondan kaynaklanma olasılığı bulunmaktadır. Oleaceae ailesinin üyeleri olan zeytin (*Olea europaea*), dişbudak (*Fraxinus excelsior*), leylak ağacı (*Syringa vulgaris*) ve kurtbağırı (*Ligustrum vulgare*) arasında çapraz reaksiyon olduğu bilinmektedir (19, 41). Bu ailede yer alan polenlere alerjisi olanlarda teşhis ve tedavide zeytin poleninden yararlanılması gerektiği bildirilmektedir (41).

ÖZET

Alerjik hastalıkların tanısında ve tedavisinde sorumlu alerjeni doğru olarak tespit etmek çok önemlidir. Allerjenler, bölgeler arasında farklılıklar göstermektedir. Bu nedenle alerjistin bulunduğu bölgede alerjik hastalıkların gelişmesinden sorumlu alerjenleri bilmesi gereklidir.

Zeytin ağacı Akdeniz Bölgesi'nde yaygın olarak yetiştirilen bir ağaç türüdür. Alerjenik polenleri Mayıs-Haziran aylarında havada bulunmaktadır. Akdeniz ülkelerinde mevsimsel alerjik rinit ve alerjik astıma neden olan önemli bir alerjen olarak kabul edilmektedir. Zeytin ağacı Ege bölgesinde de yaygın olarak yetiştirilmektedir. Bu nedenle, bu çalışmada mevsimsel solunum yolu alerjisi olan hastalarda zeytine karşı duyarlılığın önemi araştırılmıştır.

Bu çalışmada; (1) Ege Bölgesi'nde zeytin alerjisinin sık görüldüğü, (2) zeytin alerjisinin mevsimsel astım için ilave bir risk faktörü olabileceği (3) zeytin alerjisi olanlarda yakınmaların yıl boyu sürebileceği ve (4) cilt testi uygulamasının mümkün olmadığı vakalarda Unicap sistemi ile zeytine spesifik IgE araştırılmasının tanı için iyi bir alternatif olabileceği sonuçlarına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Liccardi G, D'Amato M, D'Amato G: Oleaceae pollinosis: a review. *Int Arch Allergy Immunol* 1996, 111(83):210-7.
2. D'Amato G, Mullins J, Nolard N, Spiekma FT, Watcher R: City spore concentrations in the European Economic Community (EEC). VII. Oleaceae (*Fraxinus*, *Ligustrum*, *Olea*). *Clin Allergy* 1988 18(6): 541-7.
3. Florido JF, González P, Sáenz de San Pedro B, et al. High levels of *Olea europaea* pollen and relation with clinical findings. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 57: 133-137.
4. Lauzurica P, Maruri N, Galocha B, et al. Olive (*Olea europaea*) pollen allergens. II. Isolation and characterization of two major antigens. *Mol Immunol* 1988; 57: 337-344.
5. Villalba M, Batanero E, López-Otín C, et al. The amino acid sequence of Ole e 1, the major allergen from olive tree (*Olea europaea*) pollen. *Eur J Biochem* 1993; 57: 863-869.
6. Ledesma A, Rodríguez R, Villalba M. Olive pollen profilin. Molecular and immunologic properties. *Allergy* 1998; 57: 520-526.

7. Batanero E, Villalba M, Ledesma A, Puente XS, Rodríguez R. Ole e 3, an olive-tree allergen, belongs to a widespread family of pollen proteins. *Eur J Biochem* 1996; 57: 772-778.
8. Boluda L, Alonso C, Fernández-Caldas E. purification, characterization, and partial sequencing of two new allergens of *Olea europaea* . *J Allergy Clin Immunol* 1998; 57: 210-216.
9. Batanero E, Ledesma A, Villalba M, Rodríguez R. Purification, amino acid sequence and immunological characterization of Ole e 6, a cysteine-enriched allergen from olive tree pollen. *FEBS Lett* 1997; 57: 293-296.
10. Tejera ML, Villalba M, Batanero E, Rodríguez R. Identification, isolation and characterization of Ole e 7, a new allergen of olive tree pollen. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 57: 797-802.
11. Ledesma A, Villalba M, Rodríguez R. Cloning, expression and characterization of a novel EF-hand Ca^{2+} -binding protein from olive pollen with allergenic activity. *FEBS Lett* 2000; 57: 192- 196.
12. Huecas S, Villalba M, Rodriguez R. Ole e 9, a major olive pollen allergen is a 1,3-beta-glucanase. Isolation, characterization, amino acid sequence, and tissue specificity. *J Biol Chem* 2001 Jul 27;276(30):27959-66

13. Rodriguez R, Villalba M, Monsalve RI, Batanero E. : The spectrum of olive pollen allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 2001 Jul;125(3):185-95
14. Rodríguez R, Villalba M, Batanero E, González EM, Monsalve RI, Huecas S, Tejera ML, Ledesma A: Allergenic diversity of the olive pollen *Allergy* 2002, 57(s71):6
15. Quiralte J, Florido F, Arias de Saavedra JM, Gomez A, Saenz de San Pedro B, Gonzalez E, Rodriguez R. Olive allergen-specific IgE responses in patients with *Olea europaea* pollinosis. *Allergy* 2002;57 Suppl 71:47-52
16. Gonzalez EM, Villalba M, Rodriguez R. Allergenic cross-reactivity of olive pollen. *Allergy* 2000 Jul;55(7):658-63
17. Valenta R, Duchene M, Pettenburger K, et al. Identification of profilin as a novel pollen allergen: IgE autoreactivity in sensitized individuals. *Science* 1991; 57: 557-560.
18. Van Ree R, Voitenko V, van Leeuwen WA, Aalberse RC. Profilin is a cross-reactive allergen in pollen and vegetable foods. *Int Arch Allergy Immunol* 1992; 57: 97-104.
19. Bousquet J, Guerin B, Hewitt B. Allergy in the Mediterranean area III. Cross reactivity among oleacea pollens. *Clin Allergy* 1985 Sep; 15(5):439-48.

20. Cardaba B, Cortegano I, Florido F, Civantos E, del Pozo V, Gallardo S, Rojo M, Palomino P, Lahoz C. Update in the understanding of genetic predisposition to olive pollen sensitization. *Allergy* 2002;57 Suppl 71:41-6
21. Cardaba B, Vilches C, Martin E, de Andres B, del Pozo V, Hernandez D, Gallardo S, Fernandez JC, Villalba M, Rodriguez R, et al. DR7 and DQ2 are positively associated with immunoglobulin-E response to the main antigen of olive pollen (Ole e I) in allergic patients. *Hum Immunol* 1993 Dec;38(4):293-9
- 22.. Gioulekas D, Chatzigeorgiou G, Likogiannis S, Papakosta D, Mpalaforutis C, Spieksma F: *Olea europaea* 3 year pollen record in the area Thessaloniki, Greece and its sensitizing significance. *Aerobiologia* 1991; 7: 57-61.
23. Kontothanasi G, Moschovakis E, Toraras V. Determination of sensitivity of inhalant allergens in patients with allergic rhinitis in West Athens. *Rhinology* 1995 Dec; 33(4):234-5
24. Geller-Bernstein C, Arad G, Keynan N. Hypersensitivity to pollen of *Olea europaea* in Israel. *Allergy* 1996 May; 51(5):356-9
25. Gilardi S, Toricelli R, Peeters AG. Pollinosis in Canton Ticino. A prospective study in Locarno. *Schweiz-Med-Wochenschr.* 1994 Oct 22; 124(42):1841-7
26. Macchia L, Caiaffa F, Tursi A. Olive pollen allergy in Bari, Italy. *Allergy* 1993; 48:551

27. Bousquet J, Cour P, Guerin B, Michel FB. Allergy in the Mediterranean area I. Pollen counts and pollinosis of Montpellier. *Clin Allergy* 1984;14:249-58.
28. Guerra F, Daza JC, Miguel R, Moreno C, Aviles C, Sanchez Guijo P: Evolution of pollinosis in our province: 10 year clinical results. *Allergy* 1992;47(suppl):72.
29. D'Amato G, Dal Bo S, Bonini S. Pollen-related allergy in Italy. *Ann Allergy* 1992 May;68(5):433-7
30. Güneşer S, Atıcı A, Cengizler I, Alparslan N: Inhalant allergens: as a cause of respiratory allergy in east Mediterranean area. *Allergol Immunopathol Madr* 1996 24 (3):116-9.
31. Sunyer J, Soriano J, Anto JM. Sensitization to individual allergens as risk factors for lower FEV1 in young adults. *ECRHS. Int J Epidemiol* 2000 Feb; 29(1): 125-30
32. Soriano JB, Anto JM, Sunyer J. Risk of asthma in the general spanish population attributable to specific immunresponse. *Int J Epidemiol* 1999 Aug; 28(4):728-34
33. Ariano R, Panzani RC, Augeri G. Late onset asthma clinical and immunological data: importance of allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1998 Jan-Feb; 8(1):35-41

34. Liccardi G, Russo M, Saggese M, Lobefalo G, Noschese P, Piccolo A, Visone A, D'Amato M, D'Amato G: Clinical significance of allergic sensitization to *Olea europaea* pollen in Naples area, Italy. *Aerobiologia* 1994;8:34-37.
35. Liccardi G. Why are nasal and bronchial symptoms mostly perennial in patients with monosensitization to *Olea europaea* pollen allergens? *J Investig Allergol Clin Immunol* 1996; 6(6): 371-7.
36. Cardaba B, Cortegano I, Florido F. Genetic restrictions in olive pollen allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2000 Feb;105(2Pt1):292-8
37. Panzani RC, Mercier P, Delord Y. Prevalance of patent and latent atopy among a general normal adult population in the southeast of France by RAST investigation and correlation with circulating total IgE levels. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1993 Nov-Dec; 21(6): 211-9
38. Miyahara S, Nakada M, Nishizaki K. Cross-reactivity to olive pollen and orchard grass pollen in patients with pollinosis. *Acta Med Okayama* 1997 Jun;51(3):167-71
39. Gonzalez Minero FJ. *Olea europaea* airborne pollen in southern Spain. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997 Mar; 78(3): 278-84
40. Licardi G. The perennial pattern of clinical symptoms in children monosensitized to *Olea europaea* pollen allergens in comparison with subjects with parietaria and graminea pollinosis. *Allergy Asthma Proc* 1997 Mar-Apr;18(2): 99-105

41. Pajaron MJ, Vila L, Prieto I. Cross-reactivity of *Olea europaea* with other oleaceae species in allergic rhinitis and bronchial asthma. *Allergy* 1997 Aug;52(8):829-35.

