

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**MEVSİMSEL ALLERJİK RİNİTLİ VE ASTIMLI
HASTALARDA, DOĞAL POLEN MARUZİYETİNİN
LENFOSİT APOPTOZU VE İNFLAMATUAR HÜCRELER
ÜZERİNE ETKİSİ VE BUNLARIN BRONŞ
AŞIRI DUYARLILIĞI İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Gülsüm DUÇ EROL

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2006

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**MEVSİMSEL ALLERJİK RİNİTLİ VE ASTIMLI
HASTALARDA, DOĞAL POLEN MARUZİYETİNİN
LENFOSİT APOPTOZU VE İNFLAMATUAR HÜCRELER
ÜZERİNE ETKİSİ VE BUNLARIN BRONŞ
AŞIRI DUYARLILIĞI İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Gülsüm DUÇ EROL

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
DoÇ. Dr. Emel KURT

ESKİŞEHİR
2006

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yetişmemde büyük emekleri olan Prof. Dr. Muzaffer Metintaş, Prof. Dr. Sinan Erginel, Doç. Dr. Emel Kurt, Doç. Dr. Füsün Alataş, Doç. Dr. İrfan Uçgun, Yrd. Doç. Dr. Hüseyin Yıldırım hocalarıma, tezimin hazırlanmasında görüş ve önerileriyle destek olan Doç. Dr. Emel Kurt hocama, birlikte çalışmaktan gurur duyduğum asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma, her zaman yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen eşim Özgür Erol ve aileme teşekkür eder, saygılar sunarım.

ÖZET

Duç Erol, G. Mevsimsel allerjik rinitli ve astımlı hastalarda, doğal polen maruziyetinin lenfosit apoptozu ve inflamatuvar hücreler üzerine etkisi ve bunların bronş aşırı duyarlılığı ile ilişkisi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2006. Çalışmaya 42 mevsimsel allerjik rinitli (MAR) ve 11 nonallerjik rinitli (NAR) hasta alındı. MAR'lı hastalarda sadece polen duyarlılığı mevcuttu. MAR'lı hastalarda, Eskişehir'de, polen mevsiminde (Mayıs-Ağustos) ve polen mevsimi sonunda (Kasım-Şubat) IgE, eozinofil sayısı ve lenfosit apoptozisi için kan örnekleri alındı. Ayrıca MAR'lı hastalarda her iki dönemde bronş provakasyon testi ile metakoline karşı bronş aşırı duyarlılığı (BAD) değerlendirildi. Bronş provakasyon testi, IgE, eozinofil sayısı ve lenfosit apoptozisi ölçümü kontrol grubunda (NAR'lı hastalar) bir kez yapıldı. Burun akıntısı, burun tıkanıklığı ve hapşırık gibi nazal semptomlar, hastalar tarafından 4 haftalık periyodun üzerinde kaydedildi. MAR'lı hastalarda polen mevsimi sırasında semptom skorları kaydedildi. Polen mevsimi ve polen mevsimi sonunda sadece total IgE düzeyi, NAR'lı hastalarla karşılaştırıldığında MAR'lı hastalarda daha yüksekti. Polen mevsiminde MAR'lı hastalarda BAD olanlarda, BAD olmayanlara göre eozinofil sayısı daha yüksekti ve eozinofil sayısı BAD ile korele idi. Lenfosit sayısı ve apoptozis oranı MAR'lı hastalarda elde edilen parametrelerin hiç biri ile ilişkili değildi. Polen mevsimi sırasında MAR'lı grupta 7 hastada astım da mevcuttu. Astmatik ve nonastmatik MAR'lı hastalar arasında IgE, eozinofil sayısı ve lenfosit apoptozisinde farklılık saptanmadı. Lenfositlerin allerjik inflamasyonda önemli rolü olmasına rağmen, periferal kandaki sayıları ve apoptozis oranları ile polen mevsimi sırasında doğal polen maruziyeti ile ortaya çıkan BAD arasında ilişki olmadığı gözlemlendi. Bununla birlikte periferal kanda eozinofil sayısı ile BAD arasındaki sıkı ilişki, eozinofil apoptozisi ile doğal polen maruziyeti sırasındaki BAD'ın ilişkisini öne sürmektedir.

Anahtar kelimeler: allerjik astım, allerjik rinit, apoptozis, bronş aşırı duyarlılığı

ABSTRACT

Duğ Erol G. The effect of natural pollen exposure on inflammatory cells and lymphocyte apoptosis and its relationship with bronchial hyperresponsiveness in patients with seasonal allergic asthma and rhinitis. Eskişehir Osmangazi University Pulmonary Diseases Department, Speciality Thesis, Eskişehir, 2006. 42 seasonal allergic rhinitis (SAR) and 11 nonallergic rhinitis (NAR) patients were recruited to study. SAR patients had allergic sensitization to grass pollens only. Blood samples for Immunoglobulin E (IgE), eosinophil count and lymphocyte apoptosis were taken from SAR patients during pollen season in Eskişehir (May-August) and out of pollen season (November-February). Nonspecific bronchial provocation (NSBP) test to determine bronchial hyperresponsiveness (BHR) to metacholine was also done in both season in SAR patients. NSBP test, IgE, eosinophil counts and lymphocyte apoptosis were determined once for control group (NAR patients). Nasal symptoms, rhinorrhea, nasal blockage and sneezing, all were recorded by the patients over a period of 4 weeks. SAR patients recorded symptom scores during pollen season. Only total IgE levels were higher in SAR patients when compared with NAR patients in both season. Eosinophils were higher in SAR patients with BHR in pollen season when compared with those without BHR and number of eosinophils were correlated with BHR. Lymphocytes and their apoptosis were not related with any parameters obtained in SAR patients. 8 patients had also asthma in SAR group during pollen season. IgE level, eosinophil numbers and lymphocyte apoptosis were not different between asthmatic and nonasthmatic SAR patients. Although lymphocytes play a role in allergic inflammation, their numbers and apoptosis in peripheral blood are not related with BHR occurring with natural exposure during pollen season. However eosinophils in peripheral blood are closely related with BHR suggesting that eosinophil apoptosis could related with BHR during natural pollen exposure.

Key Words: allergic asthma, allergic rhinitis, apoptosis, bronchial hyperresponsiveness

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1.Rinit	4
2.2.Allerjik rinit	4
2.3.Nonallerjik rinit	11
2.4.Astım	12
2.5.Astım rinit birlikteliği	16
2.6.Lenfositler	19
2.7.Apoptozis	19
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	24
3.1.Hasta seçimi	24
3.2.Allerji deri testleri	25
3.3.Solunum fonksiyon testleri ve bronş provakasyon testi	25
3.4.Hastaların takibi	26
3.5.Lenfosit apoptozis tayini	27
3.6.İstatiksel işlemler	27
4. BULGULAR	28
5.TARTIŞMA	37
6.SONUÇ	50
KAYNAKLAR	52

SİMGELER VE KISALTMALAR

APAF	Apoptosis activation factor
BAD	Bronş aşırı duyarlılığı
BCL2	B cell leukemia/lymphoma 2
ECP	Eozinofilik katyonik protein
ELISA	Enzim linked immümosorbent assay
Fc Epsilon RI	Yüksek afiniteli IgE reseptörü
Fc Epsilon RII	Düşük afiniteli IgE reseptörü
FEV ₁	1. saniyedeki zorlu ekspiryum volümü
GM-CSF	Granülosit makrofaj koloni stimüle eden faktör
ICAM	İntersellüler adezyon molekülü
IFN- γ	İnterferon gama
IgE	İmmünglobulin E
IL-	İnterlökin-
LT-	Lökotrien-
MAR	Mevsimsel allerjik rinit
MBP	Major basic protein
NAR	Nonallerjik rinit
NO	Nitrik oksit
PAF	Platelet aktive edici faktör
PG-	Prostoglandin
RAST	Radyoallergosorbent test
Th ₂	T helper 2
TNF- α	Tümör nekroz faktör-alfa
VCAM	Vasküler hücre adezyon molekülü

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1: Rinit sınıflaması	4
2.2: Allerjik rinitte patofizyoloji	6
2.3: Direkt ve indirekt etkili uyaranların neden olduğu bronş obstrüksiyonunun mekanizması	13
2.4: Apoptozis regülasyonu	21

TABLolar

	Sayfa
2.1: Apoptozis ve nekrozla hücre ölümünün özellikleri	22
4.1: Polen mevsiminde MAR'lı ve NAR'lı hastaların demografik verileri ve inflamatuvar hücre özellikleri	29
4.2: Polen mevsimi dışında MAR'lı ve NAR'lı hastaların demografik verileri ve inflamatuvar hücre özellikleri	30
4.3: MAR ve NAR'lı hastaların meslek dağılımı	31
4.4: MAR ve NAR'lı hastalarda ek hastalıklar	31
4.5: MAR'lı hastalarda allerjen duyarlılığı dağılımı	32
4.6: MAR ve NAR'lı hastalarda ailede allerji, astım öyküsü	32
4.7: Polen mevsiminde BAD olan ve olmayan MAR'lı hastaların özellikleri	33
4.8: Polen mevsiminde BAD olan ve olmayan hastalarda prick testi allerjen sayısı ve ödem çapı	34
4.9: Polen mevsimi dışında BAD olan ve olmayan MAR'lı hastaların özellikleri	35
4.10: MAR'lı hastalarda astımı olan ve olmayanların özellikleri	36

1. GİRİŞ

Allerjik rinit yaygın kronik hastalıklardandır. Tüm populasyonun %10-40'ını etkilemektedir. Epidemiyolojik veriler bu hastalığın prevalansının artış gösterdiğini öne sürmektedir (1,2). Genelde çok ağır seyreden bir hastalık olmamakla birlikte yaşam kalitesini bozmakta ve önemli oranda maliyete neden olmaktadır.

Allerjik inflamasyonda eozinofillerin yanında lenfositler de havayollarında oluşan patogeneze sorumlu başlıca hücrelerdendir. Allerjik inflamasyonda, havayollarında duyarlılık oluşmasında eozinofillere gerekli uyarının gitmesi için öncelikle lenfositlerin ortamda toplanması ve aktive olması gerekmektedir. T hücre aracılı cevabın aşırı reaktivitesinde kontrol mekanizmalarından birisi de apoptozisdir. Apoptozis (programlı hücre ölümü), bir çok fizyolojik ve patolojik durumda oluşan ve hücrelerin yaşamını sona erdiren bir olay olarak tanımlanmaktadır. Apoptozisin azalması, inflamasyonun kronikleşmesine ve hastalığın ciddiyetinin artmasına neden olmaktadır. Havayolunun allerjik inflamasyonunun, apoptozisin azalması nedeniyle çeşitli inflamatuvar hücre tiplerinin yaşam sürelerinin artışı ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (3). Bazı çalışmalarda T lenfositlerin (özellikle CD4+ hücrelerin) defektif apoptozisinin, allerjik astımlı hastalarda aktive T hücrelerinin yaşam süresinin uzamasını açıklayabileceği ileri sürülmüştür (4). Apoptotik hücrenin membranı sağlam kaldığı için inflamatuvar mediatörlerin salınımı önlenmekte ve böylece inflamasyon sınırlı kalmaktadır. Bu özellik allerjik inflamasyonda özellikle eozinofiller için önemlidir (5). Allerjik rinitli ve astımlı hastalarda eozinofil apoptozisi ile havayolu inflamasyonu arasındaki ilişki birçok çalışmada yer almıştır. Astımlılarda hastalık ciddiyeti ile lenfosit apoptozisi arasında ilişki olduğu ortaya konmuştur (3). Lenfosit apoptozisi ile mevsimsel allerjik rinitli hastalardaki bronş aşırı duyarlılığının ilişkisini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Astımın temel özelliği olan bronş aşırı duyarlılığı (BAD) aynı zamanda allerjik rinitli hastalarda da görülmektedir. Astımlı hastalarda BAD'ın

mekanizmasının iyi anlaşılması olmasına rağmen mevsimsel allerjik rinitte BAD mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Mevsimsel allerjik rinitli (MAR) hastalarda doğal polen maruziyeti ile hava yollarında eozinofil sayısının arttığı ve bunun BAD ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (6,7). Ayrıca allerjik rinitin tek başına astım için risk faktörü olduğu belirtilmektedir (8). Allerjik rinitli hastaların %19-38'inde astım olabilir. Bu oran genel popülasyonda %3-5'lik astım prevalansından daha yüksektir (9). Kurt ve ark'nın (10) çalışmasında MAR'lı hastalarda polen mevsimi ve mevsim sonunda havayolu inflamasyonu, eozinofil apoptozisi ve bunların BAD ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Bu çalışmada MAR'lı hastaların havayollarında polen döneminde eozinofillerin belirgin arttığı ve bu artışın periferik kan eozinofil artışı ile birlikte olduğu, indükte balgam ve periferik kanda polen mevsiminde görülen bu artışların mevsim sonunda düşüşe geçerek nonallerjik rinitli (NAR) hastalara benzer özellik gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca polen mevsiminde NAR'lı hastalardan farksız olan eozinofil apoptozisi ve apoptotik oranının mevsim sonunda anlamlı artış gösterdiği belirtilmiştir. Polen mevsiminde eozinofil sayısında, mevsim sonunda da eozinofil apoptozisindeki artışın MAR'lı hastalarda mevsimde artan, mevsim sonunda azalan BAD ile ilgili olabileceği vurgulanmıştır.

Özet olarak MAR'lı hastalarda görülen ve mevsimsel değişiklik gösteren BAD ve bunun altında yatan mekanizmalar hakkında elimizde yeterince veri yoktur. Bu noktadan hareketle MAR'lı hastalarda allerjik inflamasyonda önemli yeri bulunan lenfositlerin apoptozisini esas alarak, polen mevsimi ve mevsim dışında oluşacak inflamatuvar değişiklikleri ve bunların BAD ile ilişkisini değerlendirmeyi planladık. Bu amaçla;

- 1) Polen mevsiminde allerjik rinitli hastalarda periferik kan örneklerinde inflamatuvar hücrelerin dağılımı ve lenfositlerin apoptozis oranları,
- 2) Polen mevsimi dışında aynı yöntemlerle elde edilen inflamatuvar hücre özellikleri, lenfosit apoptozis oranları ve bu sonuçların polen mevsimi içindeki bulgularla karşılaştırılmasını,
- 3) Periferik kan örnekleri ile elde edilen verilerin bronş aşırı duyarlılığı ve semptom skorları ile ilişkisini,

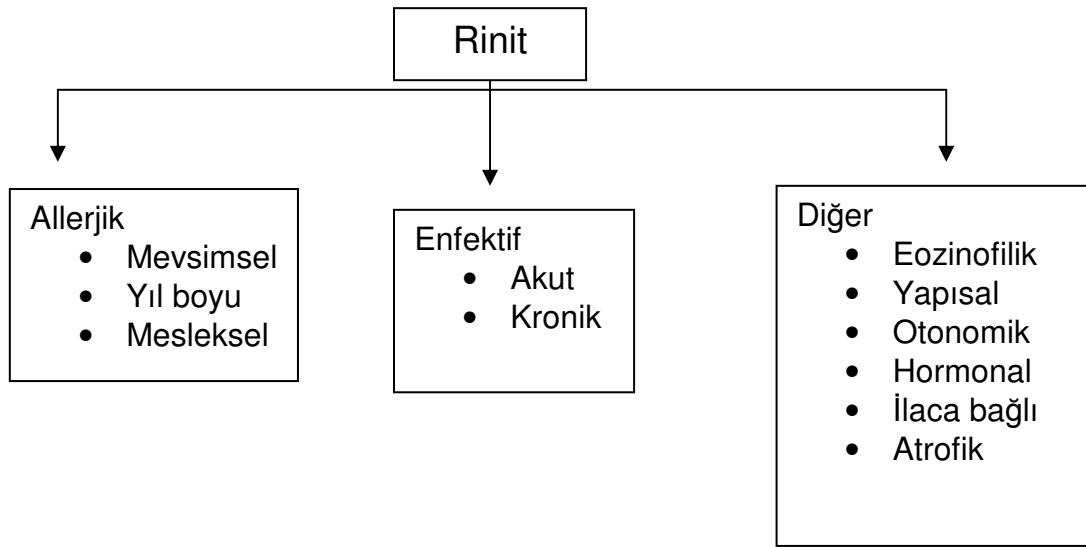
- 4) Polen mevsimi ve polen mevsimi dışında BAD olan ve olmayan hastaların klinik, inflamatuvar hücre özelliklerini,
- 5) Allerjik rinitli hastaların bulgularının allerjik astımlı hastalarda elde edilen verilerle karşılaştırılmasını hedefledik.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.RİNİT

Rinit günde bir saatten uzun süren burun akıntısı, hapşırık, konjesyon periyotları ile karakterize nazal mukoza inflamasyonudur (11). Rinitin çok farklı nedenleri vardır. Hastaların yaklaşık %50'inde allerji nedenlidir (12). Rinit tanısı için üst solunum yolu enfeksiyonu, diğer hastalıklar ya da yapısal anormallikler olmamalıdır. Sıklıkla 15-25 yaşlarda, nadiren 45 yaş üzerinde görülür (13).

Hastalığın sınıflandırmasında etyolojik faktörler göz önüne alınmaktadır. Allerjik, enfektif ve diğer rinit türleri olmak üzere üç gruba ayrılır (Şekil 2.1).



Şekil 2.1: Rinit sınıflaması

Scadding ve diğ.(13)'den alınmıştır.

2.2.ALLERJİK RİNİT

Allerjik rinit, burun akıntısı, nazal konjesyon ve konjonktivit ile karakterize allerjene karşı nazal mukozanın IgE aracılı spesifik allerjik reaksiyonudur (11). En sık kronik hastalıklardan biridir. Genelde çok ağır

seyreden bir hastalık olmamakla birlikte yaşam kalitesini bozmakta ve önemli oranda maliyete neden olmaktadır.

Tüm popülasyonun %10-40'ını etkilemektedir. Yapılan çalışmalarda mevsimsel allerjik rinitin genel popülasyonun %10'unu, yıl boyu allerjik rinitin ise %10-20'sini etkilediği belirtilmektedir (14). Allerjik rinitli hastalar içinde ise mevsimsel allerjik rinitin %20, yıl boyu rinitin %40, mikst tipin ise %40 oranında görüldüğü belirtilmektedir (12). 10-30 yaşları arasında prevalansı pik yapar. Yaşlılıkla görülme sıklığı azalır (15,16). Hastaların yaklaşık %80'inde 20 yaştan önce allerjik rinit semptomları ortaya çıkar. Ülkemizde tüm yaş grupları için allerjik rinit prevalansı %10-15 civarındadır. Epidemiyolojik veriler bu hastalığın prevalansının artış gösterdiğini öne sürmektedir (1,2). Allerjik rinitte artan prevalansın nedeni bilinmemektedir. Bununla birlikte ilişkili faktörler, hava kirliliğinde artış, ev tozu akar popülasyonunda artış, diyet, evlerde havalandırma yetersizliği, sedanter yaşam tarzı olabilir (11).

Semptomların zaman içinde seyri allerjik rinite neden olan allerjenleri saptamada önemlidir. Örneğin polenler mevsimsel allerjik rinitin en önemli nedenidir.

Risk faktörleri

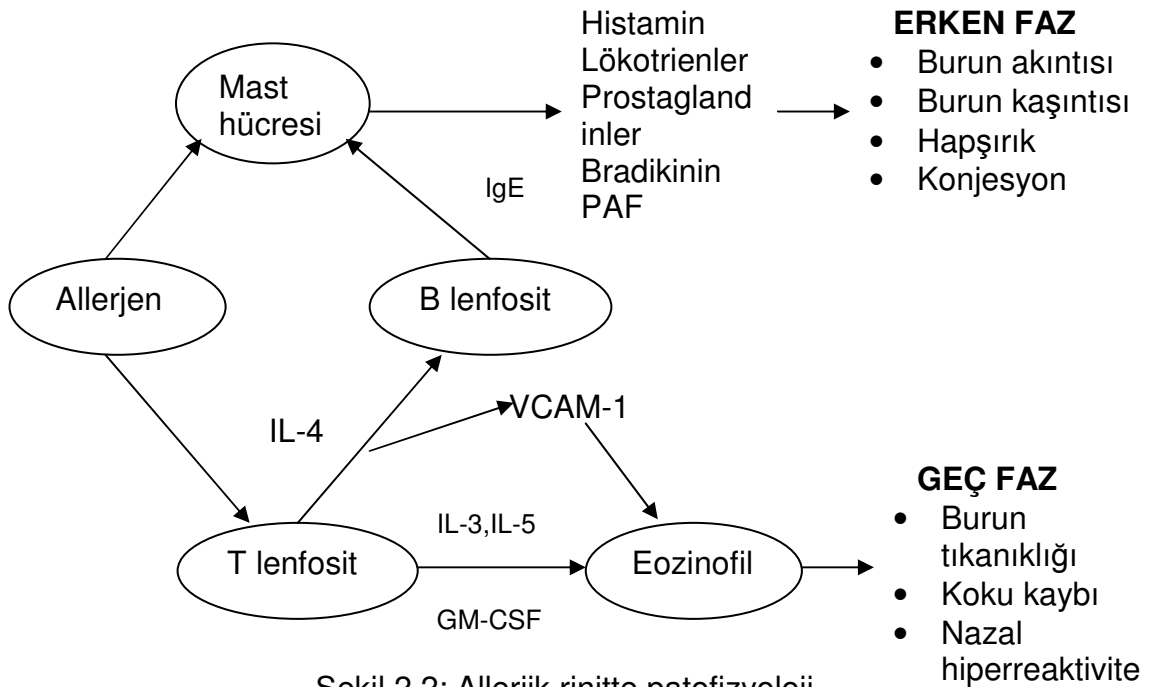
Allerjik rinit için risk faktörleri çok yaygındır. Ailesel atopi öyküsü, yüksek serum IgE düzeyi, 6 yaş öncesi, primer veya sekonder ağır sigara maruziyeti, iç ortam allerjenlerine maruziyet, pozitif deri prick testi, ailesel allerjik hastalık öyküsü, yüksek sosyoekonomik durum, sigara içimi, uzamış polen mevsimi başlıca risk faktörleridir (12,15).

Patofizyoloji

Allerjik rinitte burun mukozasında inflamasyona götüren olaylar zinciri oldukça komplikedir ve duyarlanmış bireyin allerjenle karşılaşması ile başlar. Allerjik rinitte allerjik sensitizasyon güçlü genetik komponente sahiptir. IgE/mast hücresi/Th₂ lenfosit immün cevap gelişimindeki eğilim atopik ailelerde kalıtsaldır (12). Allerjik rinitte allerjik inflamasyonun karakteristik

özelliği, CD4+ T lenfosit, eozinofil, bazofil ve nötrofilleri içeren inflamatuvar hücrelerin lokal birikimidir (17). Eozinofil ve T lenfosit gibi inflamatuvar hücrelerin mukozaya göçünde, sitokinler, kemokinler ve bunların endotel üzerinde adezyon moleküllerinin ortaya çıkışındaki etkilerinin önemli rolü vardır.

IgE allerjik inflamasyonda kritik rol oynar. Antijen sunan hücrelerin allerjen yüklü IgE ile aktive olması sonucu T hücre cevabı düzenlenir (18). Allerjenin allerjen sunan hücreler tarafından CD4+ T hücrelere sunulması ile inflamatuvar hücreler tarafından mukozanın infiltrasyonu ve IgE üretimine yol açan IL-3, IL-4, IL-5 ve diğer Th₂ sitokinleri salınır (12,19). Allerjik rinitte allerjik cevap erken ve geç faz olarak ikiye ayrılır. (Şekil 2.2)



Şekil 2.2: Allerjik rinitte patofizyoloji
(17 no'lu kaynaktan alınmıştır.)

a) Erken faz

Allerjik rinitli hastalarda, mast hücreleri, bazofiller üzerindeki yüksek afiniteli reseptörlere (Fc epsilonRI) ve monosit, eozinofil, trombosit gibi hücrelerdeki düşük afiniteli reseptörlere (Fc epsilonRII) bağlı IgE'ler bulunur (11). Sürekli allerjen maruziyeti sonucu artan IgE bağlı mast hücreleri epitele geçer, mukozal allerjenleri tanıyarak degranüle olurlar (20). Bu

degranülasyonun ürünleri histamin, triptaz, kimaz, kininogenaz, heparin ve diğer enzimler gibi hazır mediatörlerdir. Ayrıca mast hücreleri PGD₂, TNF- α , sülfidopeptidil lökotrienler LTC₄, LTD₄, LTE₄ gibi yeni inflamatuvar mediatörler sekrete ederler. Bu mediatörler permeabilite artışı ve mukozal ödeme yol açar. Dilate kan damarları ve glandların sekrete ettiği mukoglikokonjugatlar konjesyona neden olur. Ayrıca hapşırık ve kaşıntı gibi duylara neden olan duyusal sinirleri de stimüle ederler. Bu olaylar allerjen maruziyeti ile dakikalar içinde ortaya çıkar ve erken faz allerjik cevap olarak isimlendirilir (12). Değişik derecelerde nazal konjesyon olabilmesine rağmen, hapşırık, kaşıntı ve bol seröz burun akıntısı erken fazın karakteristik semptomlarıdır (12).

b)Geç faz

Geç faz cevabı, nazal kavitenin bazofil, lenfosit, eozinofil ve nötrofillerle infiltrasyonu ile karakterizedir (11). Erken faz sırasında mast hücresi kaynaklı mediatörler, vasküler hücre adezyon molekülleri ve E selektin ekspresyonuna yol açarak allerjik rinitin karakteristik hücrel infiltrasyonunu oluşturan sirkülasyondaki lökositlerin adezyonunu kolaylaştırır (12,21). Allerjen maruziyetinden sonra 4-8 saatlik periyotta bu hücreler aktive olarak inflamatuvar mediatörler salgırlarlar.

T lenfositler allerjene karşı kronik inflamatuvar cevapta düzenleyici rol oynar. Th₂ lenfositler, IgE üretimi, eozinofil kemotaksisi ve surveyini etkileyen, mast hücre birikimine yol açan IL-3, IL-4, IL-5, GM-CSF ve diğer sitokinleri salgılayarak allerjik cevabı devam ettirir (11,12). Mukozaya göç eden eozinofiller ECP, MBP ve diğer inflamatuvar maddeleri salarak inflamasyona katılır.

Sınıflama

Allerjik rinit mevsimsel, yılboyu ve mesleksel olarak üç gruba ayrılır.

Polenler mevsimsel allerjik rinite en sık neden olan allerjenlerdir. Ağaç polenleri Şubat ayında başlayıp Nisan ayına kadar, çayır polenleri Mayıs-Temmuz arasında, yabancı ot polenleri ise Ağustos sonu ve sonbaharda

havada daha yüksek oranda görülmektedir (11,22). Isı değişikliği, yağmur gibi hava durumları polen miktarını etkileyebilir. Havadaki polen miktarı semptomların yoğunluğu ile koreledir (23).

Ev tozu akarı, hayvan kökenli allerjenler ve mantar sporları ise yılboyu süren rinite neden olmaktadır.

Meslek ortamında IgE aracılı duyarlılık oluşturan birçok allerjenle temas sonucu da rinit ortaya çıkabilmektedir (24).

Allerjik rinitin yeni sınıflaması, semptom süresi ve sıklığının ölçümünü içerir (1). Buna göre mevsimsel allerjik rinit, ardışık 4 hafta ya da 4 gün/haftadan daha kısa süreli semptomların varlığında tanımlanır. Yılboyu allerjik rinit ise ardışık 4 hafta ya da 4 gün/haftadan daha uzun süreli semptom varlığı ile karakterizedir.

Mevsimsel Allerjik Rinit

Allerjenlere karşı nazal mukozanın spesifik allerjik reaksiyonudur. Semptomlar periyodiktir, polen mevsimi ortaya çıkar (1,11,22). Mevsimsel allerjik rinite neden olan allerjenler ağaç, çayır, yabancı ot polenleri ve küf mantarlarıdır.

Genetik eğilimi olan kişiler yeterli miktardaki polen maruziyeti ile duyarlı hale gelir. Polenlerin mevsimsel dağılım göstermesi bu duyarlılığı gösteren hastalarda mevsimsel yakınmalara neden olur. Atmosferdeki polen sayısı 25-50 partikül/m² olduğunda duyarlı kişilerde semptomlar ortaya çıkar (25). Hastaların %25'i çayır ve yabancı ot poleni, %5'i ise ağaç poleni allerjisine sahiptir (11). Ülkemizde ağaç polenleri 1-1.5 ay, çimen ise 3 ay süreyle duyarlı kişileri etkiler. Yapılan çalışmalarda Türkiye'de mevsimsel rinitin esas nedeninin ot polen duyarlılığı olduğu gösterilmiştir (2,26). Duyarlı kişiler maruziyet ile semptom arasındaki ilişkiyi çok net olarak tanımlayabilmektedir. Polen mevsiminin sona ermesi ile birlikte bu hastaların yakınmaları da kaybolur.

Klinik Bulgular

Mevsimsel allerjik rinitte, semptomlar genellikle yıllarca devam eden polen mevsimi süresiyle ilişkili olarak her yıl tekrarlayıcı özelliktedir. Duyarlı hastaların çoğunda havada polenler görünür görünmez mevsimin erken döneminde semptomlar ortaya çıkar. Bazı hastalarda polen mevsimi bittiğinde semptomlar aniden ortadan kalkarken, diğerlerinde ise polen mevsimi tamamlandıktan sonra 2-3 haftalık periyotta semptomlar kaybolabilir (11).

Hastalar genellikle hapşırık, burun tıkanıklığı, burun akıntısı, burunda ya da gözlerde kaşıntı, gözlerde sulanma ve kızarıklıktan yakınırırlar (12). Hapşırık en karakteristik semptomdur, ardı ardına 10-20 kez tekrarlayabilir. Hapşırık atakları nazal lakrimal refleks aktivasyonu ile gözlerde sulanmaya neden olur. Burun akıntısı açık renkli, sulu ve bol miktardadır (11). Eşlik eden diğer semptomlar olarak boğaz ya da kulaklarda kaşıntı, postnazal akıntı ve kuru öksürük olabilir (21).

Nazal konjesyon ağız solunumu nedeniyle sıklıkla geceleri daha fazladır. Nazal konjesyon nazofaringeal hava akımı obstrüksiyonuna yol açarak bazı hastalarda tat ve koku kaybına neden olabilir. Bazen hafif baş-boğaz ağrısı, kulaklarda tıkanma gibi nonspesifik semptomlar da bulunabilir. Egemen olan semptom hastadan hastaya farklılık gösterebilir. Bazı hastalarda mevsimsel allerjik rinitin kırgınlık, halsizlik, iritabilite, anoreksi gibi sistemik semptomları bulunabilir.

Genel olarak mevsimsel allerjik rinitli hastaların %50'sinde hastalığın 10-15 yıllık seyirinden sonra remisyon ve düzelme olabileceği belirtilmektedir (2).

Fizik Muayene

Fizik muayenede üst solunum yolu yanı sıra gözler, kulaklar, ağız, toraks ve deri gibi ektranazal bölgelerin de incelenmesi önemlidir. Allerjik rinitte tipik olarak soluk, ödemli ve inflame nazal mukoza, konkalarda şiş görünüm, açık renkli burun akıntısı konjonktival eritem, lakrimasyon ve bazen de göz kapaklarında ödem mevcuttur (11). Bazı hastalarda nazal polip

saptanabilir. Nadiren orta kulakta sıvı varlığı nedeniyle duymada azalma olabilir.

Tanıya yardımcı olabilecek tipik yüz bulguları vardır. Allerjik selam, allerjik hat, allerjik (adenoid) yüz, allerjik göz altı halkaları, dental maloklüzyon saptanabilir. Rinoskop ile muayenede yapısal deformiteler, nazal sekresyonlar, müköz membranların durumu değerlendirilebilir.

Tanı

Üst solunum yolu semptomlarını içeren rinitin tanısı detaylı anamnez ve fizik incelemeden ibarettir. Semptomların ciddiyeti ve sıklığı, ortaya çıkış paterni ile ekzesarbasyonda mevsimsel ya da çevresel paterni değerlendirmeye olanak sağlar. Ailede allerjik hastalık öyküsü olan genç erişkinde daha çok allerjik rinit beklenirken, nonallerjik rinitte aile öyküsü olmaz ve her yaşta görülebilir. Mevsimsel allerjik rinit, semptomların başlangıç ve bitişinin polen maruziyeti ile ilişkisi nedeniyle kolayca tanınabilir (12). Ayrıca mevsimsel allerjik rinit, anamnez özellikleri yanı sıra nedensel aeroallerjenlerin deri allerji testi pozitifliği ile yıl boyu rinitten ayrılabilir (16).

Fizik muayene bulguları tanıda yol gösterici olabilir. Ayrıca allerjik duyarlılığın belirlenmesi için deri allerji testleri veya spesifik IgE ölçümleri yapılabilir.

Laboratuvar bulguları

Periferel kan eozinofilisi %4-12 oranında saptanabilir. Fakat eozinofili varlığı ya da yokluğu tanıda yardımcı değildir. Bazı çalışmalarda ise periferel eozinofili ve bazofilinin semptomların ciddiyeti ile korele olduğu belirtilmiştir (27).

Serum IgE düzeyi yüksekliği saptanabilir, ancak tanıda gerekli değildir (11). Mevsimsel allerjik rinitli hastaların %50'sinde total IgE düzeyleri normal sınırlardadır (28).

Deri allerji testi

Deri allerji testi ile allerjen spesifik IgE saptanması allerjik rinit tanısında yardımcı olabilir. (29). Klinik olarak anlamlı olabilecek sık karşılaşılan allerjenlerle uygulanmalıdır. Kullanılan ekstrenin kalitesi, yaş, ilaçlar, polen allerji sensitivitesinin mevsimsel varyasyonu gibi birçok faktörden etkilenebilir (21,28). Deri allerji testleri iki şekilde uygulanır:

1) Prick (delme) testi

2) İntradermal deri testi

Prick testi öncelikle tercih edilir, negatif ya da kuşkulu olduğu durumlarda intradermal test uygulanır. Test paneli pozitif ve negatif kontrol ile ana grup inhalan allerjenleri içermelidir. Eğer birey duyarlanmış yani uygulanan allerjene IgE yapmışsa, mast hücre degranülasyonu ve bunun sonucu olarak ödem ve eritem ortaya çıkar. Ödem çapı ölçülerek test yorumlanır. Mevsimsel allerjik rinitli hastaların %18'inde, yıl boyu rinitli hastaların %50'sinde deri testlerinin negatif olduğu gösterilmiştir.

Spesifik IgE saptamaya yönelik RAST, ELISA gibi invitro testler uygulanabilir. Ancak deri testlerine göre %20 daha az duyarlıdır ve pahalı testlerdir.

2.3.NONALLERJİK RİNİT

Nonallerjik rinit allerji deri testleri ya da RAST negatifliğinde tanımlanır (13). Genel popülasyonda %5-10 oranında bulunmaktadır. Çevresel kirlenmeler ve mesleki ajanlarla bağlantısı tam olarak ortaya konulamamıştır. Tanımlanamayan bazı ajanların rinit gelişimine katkısı olabileceği üzerinde durulmuştur. Bazı otörlerin nonallerjik riniti, vazomotor rinit terimi altında değerlendirmeleriyle birlikte nonallerjik rinit eozinofilik ve vazomotor subgruplarına ayrılabilir. Vazomotor rinitte hastalıkta vasküler komponent dominanttır, inflamatuvar prosesin özelliklerini göstermeyebilir. Eozinofilik subgrup ise tanımlanabilmiş allerjen yokluğu haricinde allerjik rinite çok benzer (13).

Gün içinde çevresel ani değişikliklerle semptomların ortaya çıkması en belirgin özelliğdir. Bu değişiklikler genellikle kimyasal iritan, sigara, parfüm,

soğuk hava gibi nonspesifik uyaranlarla olur. Bu hastalarda nazal kortikosteroidlerin daha az etkili olduğu gösterilmiştir .

2.4.ASTIM

Astım en sık rastlanan kronik hastalıklardan biridir. Hastalığın dünya üzerindeki dağılımı, ülkeden ülkeye ve bazen bir ülke içinde bölgeden bölgeye değişim göstermektedir. Avrupa ülkelerindeki prevalansı %5-10 arasında değişmektedir. Ülkemizde saptanan prevalans rakamları daha düşük düzeydedir. Çocuklarda %5-10, erişkinde %2-5 oranında görülmektedir (30).

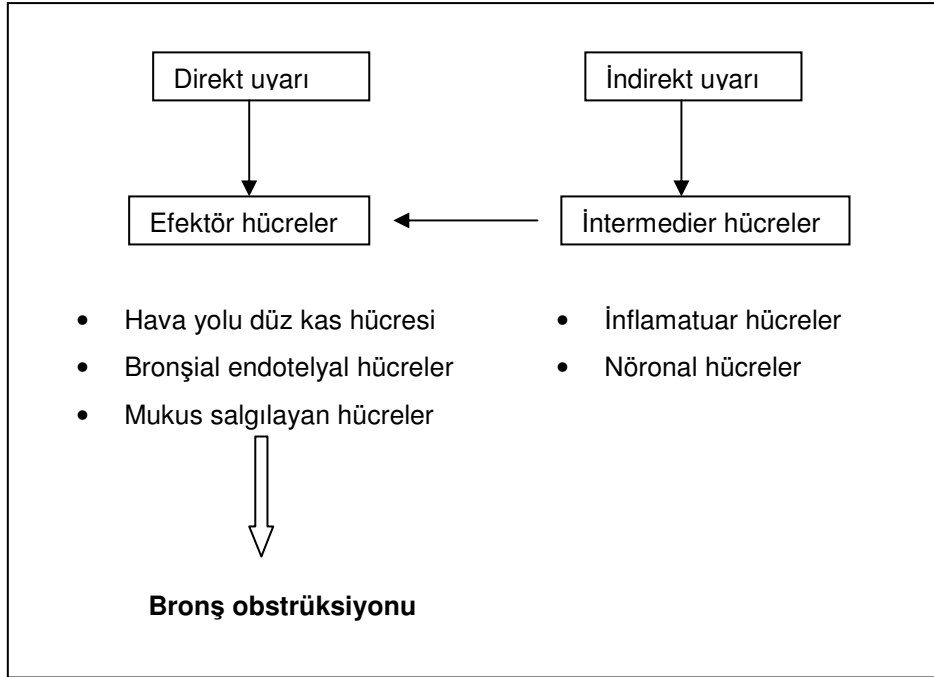
Astımda genetik ve çevresel risk faktörlerinin kontrolünde hava yollarında lenfositler, makrofajlar, mast hücreleri ve eozinofillerin rol oynadığı kronik inflamasyon mevcuttur. Bu inflamasyon hava yollarının değişik uyarılarına karşı duyarlılığının artmasına da neden olmaktadır. Astımda hava yolu obstrüksiyonu ise değişik derecelerde olup, genellikle reversibldir ve spontan ya da tedavi ile düzelebilir. Hava yolu obstrüksiyonuna paralel olarak hastalarda özellikle sabaha karşı öksürük, nefes darlığı, hışıltılı solunum ve göğüste sıkışma hissi gibi semptomlar ortaya çıkar. Sonuç olarak, kronik hava yolu inflamasyonu, bronşial hiperreaktivite ve diffüz reversibl hava yolu obstrüksiyonu astımın üç önemli özelliğidir (31).

Astım, bir allerjene duyarlılık ile birlikte allerjik kökenli olarak ortaya çıkabileceği gibi etyolojisinde herhangi bir spesifik allerjenin bulunmadığı durumlar da söz konusu olabilmektedir. Klinik olarak allerjik (ekstresek), allerjik olmayan (intrensek) ve mesleksel astım olarak üç gruba ayrılır.

Bronş Aşırı Duyarlılığı

BAD, çeşitli uyarıların bronkokonstrüktör etkilerine karşı havayollarındaki duyarlılığın anormal artışıdır. Astımın en önemli patofizyolojik karakteristik özelliğidir (32). Histamin, metakolin, serotonin, LTD4, PGF2 α , PGD2 gibi direkt uyarılar ve egzersiz, soğuk hava, izokapnik hiperventilasyon, adenozin, takikinin, bradikinin gibi indirekt uyarıların bronkokonstriktör etkisine karşı solunum yollarının aşırı duyarlılığı olarak da

tanımlanabilir. Direkt uyarılar havayolu düz kas hücresi, endotel hücresi gibi efektör hücreleri direkt etkileyerek havayolunda daralmaya yol açar. İndirekt uyarılar ise mast hücresi gibi inflamatuvar hücreler ve nöronal hücreler üzerinden etki gösterir (Şekil 2.3) (32,33).



Şekil 2.3: Direkt ve indirekt etkili uyarıların neden olduğu bronş obstrüksiyonunun mekanizması. O'Byrne ve diğ. (33)'den alınmıştır.

Genel populasyonda BAD prevalansı %4-35'dir (34). BAD astımın karakteristik özelliği olmakla birlikte toplumda astım olmaksızın BAD olan olgularda bulunmaktadır. Ancak asemptomatik BAD olan bireyler ileride astım gelişimi için artmış riske sahiptir (34). Semptomatik astımı olan hemen her hastada BAD saptanır.

Bronş aşırı duyarlılığı pek çok faktörün rol oynadığı kompleks bir mekanizmadır. Astmadaki bronş aşırı duyarlılığının nedeni ise bronşlardaki kronik inflamasyondur. Ayrıca hava yollarında yapısal değişikliklere neden olan remodelling de BAD'a katkıda bulunabilir (35). Yapılan çalışmalar bronşlardaki enflamasyonun, bronkoalveoler lavajdaki eozinofil, nötrofil, lenfosit, mast hücre sayısındaki artışın ve subepitelyal kollajen ya da proteoglikanların artışı gibi yapısal komponentlerdeki değişikliğin BAD ile

korele olduğunu göstermektedir (34,36). BAD gelişiminde kısa dönemde havayollarında inflamatuvar hücre birikimi ve mediatör salınımı rol oynarken, uzun dönemde altta yatan yapısal değişikliklerin neden olduğu belirtilmektedir (33). Ayrıca BAD'ın atopi ile yakın ilişkisi yanı sıra atopiden ayrı olarak genetik komponentinin bulunduğu öne sürülmektedir. Aile paterninin değerlendirildiği çalışmalarda astımlı hastalarda astımlı olmayanlarla kıyaslandığında, BAD'ın yüksek prevalansı gösterilmiştir (34).

BAD bronş provokasyon testi ile değerlendirilebilir. Bu test ile BAD, metakolin gibi ajanlarla FEV₁ değerinde %20'den fazla düşmeye neden olan provakatif doz (PC₂₀) ile ölçülebilir (34). Astımlı hastalarda bu değer 8 mg/ml'nin altındadır.

Astım Ve Allerji

Astım uygun bir genetik zeminde belirli çevresel faktörlerin etkisi ile ortaya çıkan kronik hava yolu inflamasyonu ve buna bağlı olarak reversibl obstrüksiyonla seyreden bir hastalıktır. Allerjik astımlı kişilerde duyarlı olduğu allerjen(ler) ile maruziyeti takiben astım semptomları ortaya çıkmaktadır. Ancak astımın (allerjik nedenli de olsa) çok faktörlü bir hastalık olduğu unutulmamalıdır. Genetik olarak yatkın bir bireyde allerjen maruziyeti ile birlikte bazı çevresel faktörler varlığında hastalık ortaya çıkmaktadır. Astım ve atopi birlikte olabildiği gibi birbirinden ayrı olarak da bulunabilir (37). Astımlı hastalarda atopi oranının sağlıklı toplum oranına göre yaklaşık iki kat yüksek olduğu saptanmıştır. Ülkemizde çeşitli bölgelerde erişkin astımlı olguların %42-54 oranında atopik olduğu ve bu oranın da sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğu görülmüştür.

Allerjik astım gelişiminde iki aşama vardır.

1) Duyarlanma dönemi

Genetik olarak yatkın kişilerde allerjenle maruziyet sonrasında ilk olarak duyarlanma meydana gelir. Allerjen solunum yollarına ulaştıktan sonra allerjen sunan hücreler tarafından peptidlere ayrılır. Bazı kostimulan moleküllerin (B7.1, B7.2, CD40) yardımıyla T lenfositlere sunulur ve allerjen spesifik T lenfositlerin oluşumu gerçekleştirilir. Ortamdaki IL-4 miktarı, kişinin

genetik yapısı, allerjen miktarı ve diğer bazı faktörlere bağlı olarak T lenfositler Th₂ tipine dönüşerek bu hücreye uygun sitokin profili sergilerler. Th₂ hücrelerden salınan IL-4 ve IL-13 B hücrelerin plazma hücrelerine dönüşümünü sağlayıp, tanımlanan allerjene karşı IgE salınımına yol açar. Bu spesifik IgE molekülleri solunum yollarında mast hücresi, dolaşımında ise bazofillerde kendisi için yüksek afinite gösteren Fc epsilonR1 reseptörüne bağlanır. Bu dönem duyarlanma olarak tanımlanır, henüz klinik bulgular ortaya çıkmamıştır.

2)Semptomatik dönem

Kişi daha sonra tekrarlayan şekilde yüksek dozda duyarlandığı allerjenle karşılaşmaya devam ederse, allerjenin solunum yollarına girmesini takiben kendisi için spesifik IgE molekülüne bağlanması sonucu mast hücreleri aktive olur. Mast hücre aktivasyonu sonucu başlıca histamin olmak üzere bazı mediatörler salınır. Bu mediatörler tip 1 reaksiyonunun erken fazından sorumludur. Ayrıca mast hücrelerinden geç faz reaksiyonda rol alan, yeni sentezlenen LT, PG, PAF, bradikinin, TNF- α ve bazı diğer sitokinler salınır. Th₂ hücrelerden salınan IL-3, IL-5 ve GM-CSF gibi sitokinler eozinofillerin ortama göçü, farklılaşması ve matürasyonuna yol açar. Artık bu döneme gelen hastada allerjen maruziyeti sonrasında astım semptomları ortaya çıkar.

Polen Duyarlılığının Astım İle İlişkisi

Polenler dış ortamda astımı tetikleyen başlıca etkenlerdir. Çayır, ağaç ve yabancı ot polenleri başlıca sorumlu allerjenlerdir. Polen tohumlu bitkinin erkek üreme organının bir parçasıdır. Atmosferdeki polen sayısı hava durumu ve günün saatine göre değişim gösterir. Nemli ve yağmurlu havalarda polenler zemine çökeceğinden atmosferdeki miktarı azalır. Kuru ve güneşli havalarda ise polen düzeyi artar. Gün içinde sabah 10 ile öğleden sonra 16 arası polen sayısı artış gösterir.

Astımlı olgularda %25-62.5 oranında polen duyarlılığı saptanmıştır. Polenlerin mevsimsel dağılım göstermesi, bu duyarlılığı gösteren olgularda mevsimsel yakınmaların oluşmasına neden olur. Duyarlı olgular maruziyet ile

semptom arasındaki ilişkiyi çok net olarak tanımlayabilirler. Polen mevsiminin sona ermesi ile bu olguların yakınmaları da kaybolur (37).

Olguların bir kısmında asemptomatik BAD olmakla birlikte azımsanmayacak oranda olguda astmatik yakınmalar gözlenmektedir. Beş mikrondan büyük olduğu için alt solunum yollarına ulaşması beklenmeyen polenlerin nasıl olup da astım semptomu oluşturduğu açık değildir. Bununla ilgili bazı teoriler öne sürülmüştür. Polen taneleri yağmurda ozmotik etki ile rüptüre olarak her bir tane çevreye yaklaşık 700 nişasta granülü salar. Bu granüller hava yollarına giriş için yeteri kadar küçüktür. Granüller polen mevsiminde atmosferde mevcuttur ve yağmur sonrası günlerde konsantrasyonu 50 kat artış gösterir. Bu granüller astımlı hastalarda IgE aracılı cevaba neden olur. Bu özellikleri ile ot polenlerinden salınan nişasta granüllerinin astıma neden olabileceği görüşü mevcuttur (25). Bir diğer teori ise polen allerjenlerini taşıyan başka proteinlerin olmasıdır. Diğer bir görüşe göre ise bitkinin polen olmayan kısımlarının spesifik polen allerjenini taşıyor olmasıdır.

Polen duyarlı olguların değerlendirilmesinde belirli bölgelerde mevcut olan polen türlerinin bilinmesi ve anamnezi uyumlu olgularda mutlaka bu polenlerin değerlendirilmesi gerekmektedir. Bölgesel farklılıklar ve polen haritasının bilinmemesi yanlış tanı ve yönlendirmelere açık olabilecektir. Özellikle allerjik astımlı olgular açısından duyarlı olunan allerjenin özelliklerinin ve kaynaklarının bilinmesi, bu bilgilerin hastaya aktarılması ve bu allerjenlere karşı koruyucu tedbirlerin alınması allerjik kökenli bir hastalığın tedavisinde ana basamağı oluşturmaktadır. Allerjenlere karşı korunma hastalığın medikal tedavi maliyetini azaltmakla kalmayıp aynı zamanda astım ataklarının azalması gibi sekonder kazançlar da sağlayacaktır.

2.5.ASTIM RİNİT BİRLİKTELİĞİ

Astım ile rinit arasındaki ilişki yıllardır araştırılan önemli bir konudur. Epidemiyolojik ve patofizyolojik çalışmalar bu iki hastalık arasında yakın ilişki bulunduğunu göstermektedir (2,38). Burun ve bronş mukozasının benzerlik

göstermesi, astımlı hastaların çoğunda rinitin de olması tek hava yolu tek hastalık fikrini işaret etmektedir (23,39). Rinit allerjik astımlıların %65'inden, allerjik olmayan astımlıların %80'inden fazlasında görülebilmektedir. Astımlı hastalarda nazal semptom oranı %28-78 arasındadır. Benzer şekilde allerjik rinitli hastaların %19-38'inde astım olabilir. Bu oran genel populasyonda %3-5'lik astım prevalansından daha yüksektir (9). Rinitin tek başına astım için risk faktörü olduğu saptanmıştır (8). Mevsimsel veya yıl boyu süren allerjik riniti olan olguların riniti olmayan olgulara göre astım gelişimi için üç kat daha fazla risk taşıdıkları gösterilmiştir. Ayrıca mevsimsel rinitli hastalarda ailesel atopi ve solunumsal semptom varlığının astım gelişimi için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (2). Mevsimsel allerjik rinitin tedavisi ile astım semptomlarında da azalma görüldüğü belirtilmektedir (27).

Astım ve rinite neden olan allerjenlerin hem burnu hem de bronşları etkilediği bilinmekle birlikte epidemiyolojik verilerde bazı farklılıklar vardır. Ev tozu akarı ve hayvan allerjisi astım sıklığı ve ciddiyeti ile korelasyon gösterirken, polen allerjisinin hemen daima rinit ile birlikte olduğu görülmüştür. 10-100mm aerodinamik çaplı polenlerin normalde çok az bir kısmı bronşlarda biriktiğinden hastalarda astımdan ziyade rinit görülmektedir. Buna rağmen su ile karşılaştıklarında polenler submikronik parçalarına ayrılmakta ortaya çıkan nişasta granülleri hava yollarına ulaşip astımı başlatabilmektedir (25).

Allerjik rinitli nonastmatik hastalarda doğal polen maruziyeti ve nazal veya endobronşial allerjen provakasyon testi, bronşial eozinofilik inflamasyona yol açan inflamatuvar hücre toplanmasını ve IL-5 ekspresyonunu indükler (38,40). Özellikle mevsimsel allerjik rinitli hastalarda mevsimsel bronkokonstrüksiyon geliştiği görülmektedir.

Bronşiyal eozinofilik inflamasyon ve bronş aşırı duyarlılığının astımın esas özellikleri olmakla birlikte allerjik rinitte de görüldüğü belirtilmektedir. Mevsimsel allerjik rinitli hastalarda polen mevsimi süresince ve hemen sonrasında kadar devam eden bronş aşırı duyarlılığı gözlenir (9). Bronş aşırı duyarlılığı histamin, metakolin, serotonin, LTD4 gibi farmakolojik; egzersiz, soğuk hava ve izokapnik hiperventilasyon gibi fizik uyarıların

bronkokonstrüktör etkilerine karşı solunum yollarının aşırı duyarlılığını tanımlanmakta kullanılır. Bronş aşırı duyarlılığı pek çok faktörün rol oynadığı kompleks bir mekanizmadır. Hava yollarına ait inflamasyonda ve allerjik hastalıklarda hücrelerden salınan sitokinler inflamasyonun devamı ve buna bağlı hastalık gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Rinitli hastalarda bronş aşırı duyarlılığının mekanizması açıklanamamıştır. Burundaki inflamasyon alanından salınan mediatörlerin postnazal akması ve bronş düz kaslarında kasılmaya yol açması yanı sıra bronşlarda gerçek hücresel inflamasyona bağlı bronş aşırı duyarlılığı geliştiği görüşü de kabul edilmektedir (41). Ayrıca nonastmatik allerjik rinitli hastalarda alt hava yollarında subklinik inflamatuvar değişiklikler olduğu ve bunun sonucunda respiratuvar epitelde hasar ve artmış hava yolu permeabilitesi nedeniyle bronkokonstriktör cevabın artabileceği belirtilmektedir (7,42). Bir başka mekanizma da inflamatuvar hücrelerle bronşial mukozanın infiltrasyonunun, bronşial kas kontraksiyonu gibi hava yolu lümeninde daralmaya yol açabileceğidir (7). Endobronşial allerjen provokasyonunun sadece bronşial mukozada değil, kanda ve nazal mukozada da eozinofil artışına neden olduğu bulunmuştur. Benzer şekilde nazal provokasyon da bronşial mukozada eozinofil artışına neden olmaktadır. Ayrıca nazal provokasyonun alt havayollarında hava akımında bozulmaya yol açtığı gösterilmiştir (27).

Yapılan çalışmalarda rinitli hastalarda metakoline BAD görülme oranının kullanılan yöntem ve testin yapıldığı döneme bağlı olarak %39-70 arasında değiştiğini göstermiştir (7). Polosa ve ark.'ları (43) rinitli hastalarda metakolin ve adenzin monofosfat için PC₂₀ değerini astmatik oran ile yakın bulmuştur. Yıl boyu allerjik rinitli hastalarda bronş duyarlılığı mevsimsel allerjik rinitlilere göre sık ve daha ciddi olmaktadır. Uzun süreli takiplerde allerjik rinitli hastaların %20'sinde astım geliştiği, astımlı hastaların ise %90'ından fazlasında rinit saptandığı belirtilmektedir. Ayrıca allerjik rinit ve bronş aşırı duyarlılığı olan ancak astım kliniği olmayan hastalarda küçük hava yolunu değerlendiren solunum fonksiyon testi parametrelerinde azalma ve hava yolu direncinde artış olduğu ve bu bulguların asemptomatik astımlılara benzerlik gösterdiği dikkati çekmiştir.

2.6.LENFOSİTLER

Lenfositler allerjik inflamasyonda rol alan temel hücrelerdendir. Allerjik inflamasyonda hava yollarında duyarlılık oluşmasında eozinofillere gerekli uyarıların gitmesi için öncelikle lenfositlerin ortamda toplanması ve aktive olması gerekmektedir. Allerjik rinitli hastalarda nazal mukozadaki inflamasyonda CD4+ T hücreleri, CD24+ T hücreleri ve B hücrelerde artışın olduğu gösterilmiştir. Nazal biopsi değerlendirmelerinde de geç faz allerjik cevabın T lenfosit aktivasyonu, Th₂ tipi sitokin üretimi ve doku eozinofilisini içerdiği gösterilmiştir (44). Allerjen reaktif tip 2 T hücreleri (Th₂) allerjik inflamatuvar kaskadın indüksiyonunda önemli rol oynamaktadır. Allerjik rinit tedavisinde kullanılan topikal kortikosteroidlerin Th₂ tip sitokin ekspresyonunu azaltarak geç faz reaksiyonları bloke ettiği gösterilmiştir (45). Th₂ hücreleri tarafından salınan sitokinler (GM-CSF, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13) ve bunlara cevap olarak diğer hücreler tarafından üretilenler ya da Th₂ ilişkili doku hasarı allerjik hastalıkların çoğu patofizyolojik olaylarında önemlidir (29).

Th₂ sitokinleri ile eozinofil infiltrasyonu arasında sıkı bağlantı vardır (46). Geç fazdaki CD4+ T hücre (Th₂) sayısında artışla mukozayı infiltre eden eozinofil sayısındaki artışın korele olduğu gösterilmiştir. Th₂ kaynaklı IL-3, IL-5 ve GM-CSF eozinofil yaşam süresini uzatır. Allerjik rinitli hastaların burun epitel ve submukozasında eozinofil sayısı artış gösterir. Aseptomatik dönemde dahi nazal mukozada degranüle eozinofiller allerjik rinitin özelliğidir (47). Eozinofiller aktive olduktan sonra damar geçirgenliği ve mukus sekresyonunu arttıran aminler salgılar.

2.7.APOPTOZİS

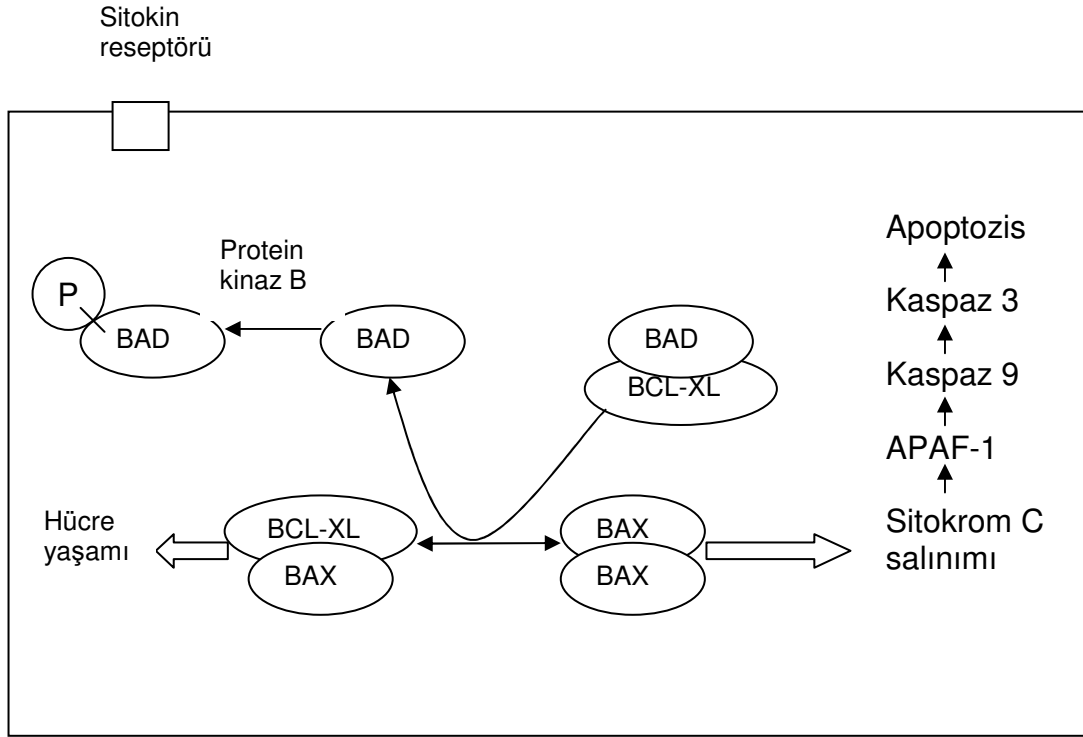
Apoptozis istenmeyen hücrelerin eliminasyon mekanizması olarak hücrelerin genetik materyallerinde şifrelenmiş kendi kendine ölüm programıdır (48,49). Proteazların aktivasyonu ile yönetilen enzimatik basamakları içerir. Mitokondrial değişimler, kaspaz aktivasyonu, kromatin fragmentasyonu apoptozisi karakterize eden olaylardır (48).

Fas(APO-1,CD95), TNF reseptör-1, IL1 β konverting enzim reseptörleri (sinyal ölüm reseptörleri) çeşitli dokularda apoptozisin indüklenmesinde önemlidir (50,51). TNF reseptör-1 ve Fas, TNFR süper ailesinin üyeleridir ve TNF ve Fas ligand ile aktive olurlar (52). Apoptozis birçok irritasyon (ısı, radyasyon, toksik ajan,) tarafından çeşitli hücrelerde indüklenir. Hücre stimülasyonundan sonra sinyal, kaspaz aktivasyonu ile oluşur ve arttırılır. Kaspaz olarak isimlendirilen sistein proteaz aktivasyonu apoptozis yönetiminde majör rol oynar (53). Bu aktive kaspazlar, hücre proteinlere selektif olarak bağlanırlar ki, bu da apoptotik morfoloji ve hücre ölümü ile sonuçlanır. Kaspaz aktivasyonunda iki patvay tanımlanmıştır. Birincisi hücre ölüm reseptör ailesini hedefler. İkincisi ise hücrede pro ve antiapoptotik gen ekspresyonundaki değişikliklerle indüklenen mitokondrial patvaydır. Bu da mitokondriden apoptoz indükleyen faktör ve sitokrom-c salınımına yol açar (53).

Bazı kaspazlar ailenin diğer üyelerini aktive edebilir ve böylelikle kaspaz aktivasyon basamaklarının kaskadı ile sonuçlanır (54). BCL-2, kaspaz aktivasyonuna kısmen aracılık eden mitokondrial dış zarına bağlı protein ailesidir. BCL-2 ailesi apoptozisi regüle eder (49,54). BCL-XL ve BCL-2 antiapoptotik proteinlerle, BAX, BCL-X5 ve BAD proapoptotik proteinler regülasyonda rol oynar (49). Bunların hücredeki oranını tümör supresör genler belirler. BCL-2 mitokondriden sitokrom c salınımını önler. Proapoptotik BAX ise sitokrom c salınımını indükler (48,49,54). Böylelikle mitokondri dış zarının geçirgenliğinde artış ve kaspaz kaskadını başlatarak organel işlev bozukluğuna katkıda bulunur (49). Sitozol içinde sitokrom c APAF-1 proteinine bağlanarak kaspaz-9 aktivasyonuna yol açar. Ardından kaspaz-3 aktivasyonu ile apoptozis başlatılır (54).

Hücre yüzey reseptörlerine sitokinlerin bağlanması apoptozisi bloke ederek hücre yaşamının sürdürülmesinde önemli rol oynar. BCL-2 aile üyesi BAD, BCL-2 ve BCL-XL'e bağlanır. Böylelikle proapoptotik BAX proteinlerinin serbest konsantrasyonu artar. Bazı sitokinlerce protein kinaz aktivasyonu, BAD fosforilasyonu ile sonuçlanır. Fosforile BAD, BCL-2 ya da BCL-XL'e bağlanamaz. Bu yüzden antiapoptotik protein konsantrasyonu artışı BAX

serbest konsantrasyonunda azalma yoluyla hücre yaşam süresini artırır (54) (Şekil 2.4).



Şekil 2.4: Apoptozis regülasyonu
Hoffbrand ve diğ.(54)'den alınmıştır.

Apoptoz çevresel sinyallere karşı fizyolojik bir cevap olup, hem fizyolojik hem de patolojik durumlarda ortaya çıkmaktadır. Apoptotik hücreler hızlı bir şekilde fagosite edilir. Bu fagositoz, ölü hücreden immünojenik ya da toksik intraselüler materyalin salınımını önler (55,56,57). Apoptozisin azaldığı durumlarda hücreler nekrozla ölümü seçerek içindeki mediatör ve proteinleri ortama salmakta ve inflamasyon cevabını attırmaktadır (52). Apoptozis ve nekrozla hücre ölümün özellikleri Tablo 2.1'de görülmektedir.

Tablo 2.1: Apoptozis ve nekrozla hücre ölümünün özellikleri

Özellik	Apoptoz	Nekroz
Ölüm türü	Organize	İstenmeyen
Düzenlenme	Genetik	Metabolik
Hücre	Küçülür	Su alarak şişer
Hücre membranı	Bleb oluşur	Patlar
Enzim aktivasyonu	Kaspaz aktivasyonu	Lizozomal enzimler
Ortama salınan	Apoptotik cisimler	Lizozomal enzimler
Çekirdekteki değişiklik	İnternükleozomal DNA fragmentasyonu, kromatin yoğunlaşması	Rastgele DNA kırılmaları
Sonuç	Fagositlerce yok edilme	İnflamatuvar hücrelerin toplanması

Apoptozis, inflamatuvar hücrelerin yönetimi ve klirensinde kritik rol oynamakta, yaşam sürelerini düzenlemektedir (5). Allerjik durumlarda gelişmesini tamamlamış eozinofillerin apoptozla ortadan kaldırılması ortama toksik granüllerin salınmasını önlemekte böylece inflamasyon sınırlanmaktadır. Apoptozisin azalması inflamasyonun kronikleşmesine ve hastalığın ciddiyetinin artmasına neden olmaktadır. Astımlılarda normal kişilerle kıyaslandığında eozinofillerin apoptozisinde azalma olduğu bilinmektedir. Hava yollarında eozinofillerin sayısı apoptozisi sağlayan ve önleyen mekanizmalar arasındaki denge ile sağlanmaktadır. Denge hangi yöne doğru gelişirse inflamasyonun derecesi de değişmektedir. IL-3, IL-5, GM-CSF gibi sitokinler apoptozisi inhibe ederek eozinofillerin yaşam süresini uzatır (57,58,59). Allerjik inflamasyonda eozinofillerin yanı sıra T hücrelerinin de yaşam süresi uzamaktadır. IL-2, IL-4, IL-15, aktive ve Fas sensitif T hücrelerinde bile apoptozisin önlenmesinde önemli sitokinlerdir (60). Aktive T hücrelerden salınan sitokinler ile sadece eozinofillerin ömrü uzamaz, ayrıca lipid mediatörler, ECP, oksijen radikalleri de salınır. Bu yüzden eozinofil ve T lenfositlerin ya da her ikisinin apoptozisinin indüklenmesi allerjik

inflamasyonun kontrolünü sağlar, tamir mekanizmaları düzenlenir (52). Allerjik hastalıklar ve astım tedavisinde kullanılan kortikosteroid, teofilin, fosfodiesteraz IV inhibitörleri gibi ilaçlar eozinofil ve T lenfositlerde apoptozise yol açmaktadır (5,52,).

Allerjik rinitte inflamatuvar hücrelerin apoptozisi ile ilgili çok az çalışma vardır. Mevsimsel allerjik rinitte apoptozis ile BAD'ı araştıran tek bir çalışmada eozinofil apoptozisinin polen mevsiminde azaldığı ve BAD'ın bununla ilgisi olabileceği belirtilmiştir (56). Lenfosit apoptozisi ile mevsimsel allerjik hastalıklarda BAD'ın ilişkisini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır.

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1.Hasta Seçimi

Çalışmaya Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD, Allerji BD polikliniğinde izlenen, yaşları 18 ile 54 arasında değişen mevsimsel allerjik rinitli 42 hasta ile nonallerjik rinitli 11 hasta dahil edildi. Nonallerjik rinitli hastalar kontrol grubu olarak değerlendirildi.

Mevsimsel allerjik rinitli hastaların en az 2 yıl önce tanı almış veya mevsimsel allerjik rinit ile uyumlu şikayeti olanları çalışmaya alındı. Nonallerjik rinitli hastalarda da 2 yıldır semptom tarifleyen ya da tanısı olanlar alındı.

Mevsimsel allerjik rinitli hastaların sadece polen duyarlılığı olanlar çalışmaya dahil edildi. Semptomlarının da tamamen mevsimsel olması göz önünde bulunduruldu. Rinit tanısında, burun kaşınması, hapşırık, burun akıntısı ve burun tıkanıklığı şikayetlerinin günler boyunca, 1 saatten uzun sürmesi kriterleri dikkate alındı (61). Hastalarda astım tanısına son uzlaş raporlarından faydalanılarak ulaşıldı (62).

Mevsimsel allerjik rinitli ve nonallerjik rinitli hastaların demografik verileri; yaş, cinsiyet, meslek, semptomlar, semptom süreleri, sigara öyküsü, astım öyküsü, ailesel özellikler, ek hastalıkları, allerjen duyarlılıkları kaydedildi. Nazal semptom skor değerlendirmeleri, polen mevsimi içinde ve sonundaki spirometrik değerlendirmeleri, bronş provokasyon testleri, kan parametreleri ve periferal kanda lenfosit apoptozis oranları elde edildi.

Hasta ve kontrol grubundaki hastalar en az 1 aydır nazal steroid ya da diğer antiinflamatuvar ilaçları kullanmıyordu. Hastaların çalışma anında ve 1 ay öncesi zamanda enfeksiyon geçirmemiş olması dikkate alındı. Hastaların hiçbirisinde başka nedenli ilaç kullanım ve sistemik başka bir hastalık öyküsü yoktu. Hastalara polen mevsimi dışında ve polen mevsimi içinde anamnez, fizik muayene, rutin laboratuvar tetkikleri (tam kan sayımı, IgE, akciğer grafisi) yapıldı. Şu kriterlere sahip hastalar çalışmaya dahil edilmedi:

- a) Gebe hastalar
- b) Herhangi sistemik hastalık ve ilaç kullanımı

- c) Son 4 hafta içinde atak geçirme veya steroid kullanımı
- d) Psikiyatrik hastalık
- e) Hastanın istekli olmaması
- f) Astımlılarda FEV₁ değerinin beklenenin %70'inin altında olması.

Çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığından Etik Kurul onayı alındı (2000-02-28 sayılı karar).

3.2.Allerji Deri Testleri

Standart allerjenler (Allergopharma, İsveç) kullanılarak ön kol iç yüzüne genel aeroallerjen içeren test paneli ile yapıldı.

Hastaların test öncesi en az bir hafta içinde deri testi cevabını etkileyebilecek antihistaminik veya benzeri ilaçlar almamalarına dikkat edildi. Epidermis ince bir lancet yardımı ile delinerek, allerjen ekstraları damlatıldı. Negatif kontrol olarak salin, pozitif kontrol olarak histamin kullanıldı. Deri cevabı 20 dakika sonra ödem reaksiyonunun çapı ölçülerek değerlendirildi. Negatif kontrol cevabından 3 mm ve daha fazla olan ödem pozitif allerjik duyarlılık olarak kabul edildi (28). Allerjenlere duyarlılık 26 allerjen kullanılarak belirlendi. Allerjen grupları içinde bölgemiz coğrafyası göz önünde bulundurularak, ev tozu akarları (Der p, Der f), küf mantarları (Cladosporium, Alternaria, Aspergillus, Penicillium), çimen polenleri, yabancı ot polenleri, ağaç polenleri ve hayvan tüyü-epiteli (kedi, köpek, kümes hayvanı, koyun) karışımları kullanıldı.

Nonallerjik rinitli hastalarda epidermal ve intradermal testlerden sonra atopik duyarlılık dışlandı.

Mevsimsel allerjik rinitli hastaların pozitif polen duyarlılığı tespit edilen test sayısı ve bu testlerin ödem reaksiyonu çaplarının toplamı hesaplandı. Bu işlemde allerjene verilen cevabın en geniş ödem çapı ile ona dik olan çap toplandı.

3.3.Solunum Fonksiyon Testleri Ve Bronş Provokasyon Testi

Solunum fonksiyon testi ölçümleri spirometre cihazı (Vitalograph, Model S, İngiltere) ile yapıldı. Test sonunda hastaların bazal FEV₁ değerleri

elde edildi. Nonspesifik bronş aşırı duyarlılığı ölçümünde metakolin kullanılarak provokasyon yapıldı. Bronş provokasyon testi başlangıç FEV₁ değerleri beklenen FEV₁'e göre %70 ve üstünde olan hastalara uygulandı. İki kat artan dozlarda metakolin solüsyonları (0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 8.0) aynı süre ve aynı cihazla uygulanarak teste devam edildi. Her dozdan sonra FEV₁ değerleri ölçüldü. FEV₁'e göre %20 düşüş oluncaya kadar teste devam edildi. Başlangıç FEV₁ değerine göre %20 ve daha fazla düşüş sağlayan doz provakatif konsantrasyon (PC₂₀) değeri olarak belirlendi. PC₂₀'nin 8 mg/ml ve altındaki metakolin dozları bronş aşırı duyarlılığı açısından pozitif olarak kabul edildi. Test sırasında FEV₁ değerinde %20 ve daha fazla düşüş gösteren hastalara 200 µg inhale salbutamol verilerek semptomları giderildi.

Bronş provokasyon testi mevsimsel allerjik rinitli hastalara polen mevsimi ve polen mevsimi sonunda uygulandı. Nonallerjik rinitli hastalara ise bir kez uygulandı. Polen mevsimi içi ve sonunda PC₂₀ konsantrasyonları kaydedildi.

3.4.Hastaların Takibi

Hastalara bir ay süreyle doldurmak üzere nazal semptom skor çizelgesi verildi. Bu yöntemle rinitin şiddeti belirlenmeye çalışıldı. Hastalar her gün 24 saatlik rinit semptomlarını takip ettiler. Bu çizelgede skorlama Bousquet ve ark.'nın (63) geliştirdiği skorlama yöntemi modifiye edilerek belirlendi. Rinit skorlaması aşağıdaki gibi yapıldı.

0: Yakınma yok

1: Hafif burun tıkanıklığı, akıntı, günde 10'dan az hapşırma

2: Orta derecede burun tıkanıklığı tüm gün sürmeyen, ancak üç saatten fazla devam eden burun akıntısı, 10-20 hapşırma

3:Günün büyük bölümünde tam burun tıkanıklığı, burun akıntısı, günde 20'den fazla hapşırma

Hastalara semptomatik dönemde nazal şikayetleri için gereğinde kullanmak üzere nazal antihistaminik verildi. Mevsimsel allerjik rinitli hastalara anamnez, fizik muayene, rutin laboratuvar tetkikleri (tam kan sayımı, IgE, akciğer grafisi), SFT, BPT, periferal kan örnekleme, nazal

semptom skor takibi (Mayıs-Ağustos) yapıldı. Aynı hasta grubunda testler polen mevsimi sonunda (Kasım-Şubat) tekrarlandı. Nonallerjik rinitli hastalarda bu işlemler bir kez uygulandı.

3.5.Lenfosit Apoptoz Tayini

Hastalardan heparinli enjektöre 2cc kan örneği alındı. Bu örneklerde, hematoloji laboratuvarında Sigma-Aldrich 1077 dansiteli Histopaque ile lenfositler izole edildi. Becton Dickinson FACS Calibur flowcytometre cihazında cell quest programında Southern Biotechnology Associates, Inc. ApoScreem™ Annexin Propidium Iodide ile nekrotik hücreler boyanarak tespit edildi.

3.6.İstatiksel İşlemler

Olgu verilerinin kaydı için standart formlar oluşturuldu, veriler bilgisayara kaydedildi. İstatiksel işlemler SPSS-win 11.0 programı kullanılarak yapıldı. Değerler ortalama±standart sapma olarak verildi.

Değerlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney-U, unpaired-student t-testi ve ki-kare testleri kullanıldı. Polen dönemi ve sonrası değerlerin karşılaştırılmasında Wilcoxon t-testi kullanıldı. Korelasyon analizinde Spearman korelasyon testi uygulandı. P'nin ≤ 0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya alınan 42 MAR'lı hastanın 25'inde polen mevsiminde ve mevsim sonunda değerleri elde edilebildi. Kontrol grubu olarak alınan 11 NAR'lı hasta ile sonuçlar karşılaştırıldı.

4.1.Polen mevsimi içinde MAR ve NAR'lı hastaların özellikleri

Polen mevsimi içinde 32 (17 kadın, 15 erkek) MAR'lı, 11 (8 kadın, 3 erkek) NAR'lı hasta değerlendirildi. Bu hastaların demografik ve inflamatuvar hücre özellikleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir. MAR ve NAR'lı hastaların yaşları (31.21 ± 9.13 'e karşılık 39.1 ± 13.6 yıl $p > 0.05$), hastalık süresi (5.1 ± 3.3 'e karşılık 5.3 ± 3.0 yıl $p > 0.05$), FEV₁ değerleri (90.3 ± 13.7 'ye karşılık 90.7 ± 5.4 $p > 0.05$), semptom skorları (1.38 ± 0.5 'e karşılık 1.13 ± 0.3 $p > 0.05$) arasında farklılık saptanmadı. Ancak polen mevsimi dışında değerlendirmeye alınan hastalar göz önüne alındığında NAR grubundaki hastaların yaşı MAR'lı hastalardan daha yüksekti (39.1 ± 13.6 'ya karşılık 30.5 ± 10.1 yıl $p = 0.05$). MAR hasta grubunda serum total IgE düzeyi anlamlı derecede daha yüksek (228 ± 306 'ya karşılık 109 ± 165 IU/ml $p = 0.02$) bulundu.

MAR grubundaki 32 hastanın 16'sında, NAR grubunda ise 11 hastanın 3'ünde metakolin provokasyonu ile BAD tespit edildi. Özellikle BAD tespit edilen MAR'lı hastalarda periferik kan eozinofil sayısı daha yüksekti ($350 \pm 196 / \text{mm}^3$ 'e karşılık $256 \pm 154 / \text{mm}^3$ $p = 0.05$).

MAR grubundaki hastaların 7'sinde sigara, 7'sinde astım bronşiale öyküsü varken, NAR grubundaki hastaların 5'inde sigara, 2'sinde astım bronşiale öyküsü mevcuttu.

Polen mevsiminde iki grup arasında lenfosit apoptoz oranları değerlendirildiğinde ise anlamlı farklılık saptanmadı (29.7 ± 14.7 'ye karşılık 34.0 ± 15.5 $p > 0.05$)

Tablo 4.1: Polen mevsiminde MAR'lı ve NAR'lı hastaların demografik verileri inflamatuvar hücre özellikleri

	MAR (n=32)	NAR (n=11)	P
Yaş	31.2±9.1	39.2±13.6	>0.05
Hastalık süresi (yıl)	5.1±3.3	5.3± 3.0	>0.05
Sigara (var/yok)	7/25	5/6	>0.05
Astım (var/yok)	7/25	2/9	>0.05
FEV ₁ (%)	90.3±13.7	90.7±5.4	>0.05
BAD (var/yok)	16/16	3/8	>0.05
PC ₂₀	4.8±3.7	5.9±3.5	>0.05
Semptom skoru	1.38±0.5	1.13±0.3	>0.05
Kanda eozinofil (mm ³)	303±180	310±292	>0.05
Kanda lenfosit (mm ³)	2143± 429	2280±748	>0.05
Total IgE (IU/ml)	228 ±306	109±165	= 0.02
Kan apoptotik lenfosit oranı (%)	29.7±14.7	34.0±15.5	>0.05
Kan nekrotik lenfosit oranı (%)	1.35±1.0	2.02±1.58	>0.05

4.2.Polen mevsimi dışında MAR ve NAR'lı hastaların özellikleri

Polen mevsimi dışında değerlendirilen MAR'lı hastalarla NAR grubu karşılaştırıldığında ise yaş ve serum total IgE düzeylerinde anlamlı farklılık saptandı. MAR'lı hastalarda serum total IgE düzeyi daha yüksekti (264±304'e karşılık 109±65 IU/ml, p=0.009). NAR grubunda yaş ortalaması MAR

grubuna göre daha yüksekti (39.2 ± 13.6 'ya karşılık 30.5 ± 10.1 yıl, $p=0.05$) (Tablo 4.2) .

Tablo 4.2: Polen mevsimi dışında MAR'lı ve NAR'lı hastaların demografik verileri ve inflamatuvar hücre özellikleri

	MAR (n=35)	NAR (n=11)	P
Yaş	30.5±10.1	39.2±13.6	0.05
Hastalık süresi (yıl)	4.7±3.2	5.3± 3.0	>0.05
Sigara (var/yok)	10/25	5/6	>0.05
Astım (var/yok)	7/28	2/9	>0.05
FEV ₁ (%)	92.6±11.9	90.7±5.4	>0.05
BAD (var/yok)	13/22	3/8	>0.05
PC ₂₀	5.2±3.7	5.9±3.5	>0.05
Semptom skoru	1.40± 0.6	1.13± 0.3	>0.05
Kanda eozinofil (mm ³)	241±186	310±292	>0.05
Kanda lenfosit (mm ³)	2147± 475	2280±748	>0.05
Total IgE (IU/ml)	264± 304	109±165	0.009
Kan apoptotik lenfosit oranı (%)	31.1±12.9	34.0±15.5	>0.05
Kan nekrotik lenfosit oranı (%)	1.28±0.9	2.02±1.58	>0.05

Hasta gruplarında meslek özellikleri değerlendirildiğinde MAR ve NAR'lı hastalarda benzer şekilde en sık saptanan meslek grubu öğrenciydi. MAR'lı hasta grubunda ev hanımlığı da yüksek oranda saptandı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: MAR ve NAR'lı hastaların meslek dağılımı

Meslek	MAR		NAR	
	n	%	n	%
Öğrenci	15	35.7	3	27.3
Ev hanımı	10	23.8	1	9.1
Memur	9	21.4	2	18.2
Öğretmen	4	9.5	1	9.1
Polis	3	7.1	1	9.1
İşçi	1	2.4	0	0
Aşçı	0	0	1	9.1

MAR'lı hasta grubunda en sık ek hastalık sinüzit idi. Bu grupta saptanan diğer hastalıklar arasında allerjik deri hastalığı, polikistik over hastalığı, depresyon, kalp hastalığı ve osteoporoz yer alıyordu. NAR grubunda ise 3 hastada ek hastalık tespit edildi. Bunlar sinüzit, depresyon ve nazal polip idi (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: MAR ve NAR'lı hastalarda ek hastalıklar

Ek hastalık	MAR		NAR	
	n	%	n	%
Sinüzit	5	11.9	1	9.1
Deri hastalığı	2	4.8	0	0
PCO	2	4.8	0	0
Depresyon	1	2.4	1	9.1
Kalp hastalığı	1	2.4	0	0
Osteoporoz	1	2.4	0	0
Nazal polip	0	0	1	9.1

MAR'lı hastalarda deri allerji testi ile saptanan allerjen duyarlılığının dağılımı incelendiğinde en sık çayır ve yabancı ot poleni duyarlılığı mevcuttu. Ayrıca sadece çayır poleni ile çayır, yabancı ot, ağaç poleni birlikteliğine karşı allerjen duyarlılığı da sık görülen bir bulgu idi (Tablo 4.5).

Hasta gruplarında ailesel özellikler değerlendirildiğinde her iki grupta da ailede astım öyküsünün en sık bulgu olduğu gözlemlendi. Ayrıca MAR grubunda 2 hastada allerjik rinit, 1 hastada astım ve allerjik rinit birlikteliği, 1 hastada da aspirin duyarlılığı mevcuttu (Tablo 4.6).

Tablo 4.5: MAR'lı hastalarda allerjen duyarlılığı dağılımı

Allerjen	n	%
Çayır + yabancı ot poleni	15	35.7
Çayır poleni	13	31.0
Çayır + ağaç + yabancı ot poleni	10	23.8
Çayır + ağaç poleni	2	4.8
Ağaç + yabancı ot poleni	1	2.4
Yabancı ot poleni	1	2.4

Tablo 4.6: MAR ve NAR'lı hastalarda ailede allerji, astım öyküsü

	MAR		NAR	
	n	%	n	%
Astım	13	31	2	18.2
Allerjik rinit	2	4.8	0	0
Astım+allerjik rinit	1	2.4	0	0
Aspirin duyarlılığı	1	2.4	0	0

4.3.Polen mevsimi içinde MAR'lı hastalarda BAD olan ve olmayanların özellikleri

Polen mevsiminde değerlendirilen 32 hastanın BAD olan ve olmayan gruplarındaki temel özellikler ve inflamatuvar hücre özellikleri Tablo 4.7'de gösterilmiştir. Bu hastalarda BAD olanlarda hastalık süresi daha kısa bulunmuştur ($3,8 \pm 2,5$ 'e karşılık $6,5 \pm 3,6$ yıl, $p=0.04$). BAD olanlarda periferik kan eozinofil düzeyi, BAD olmayanlara göre daha yüksekti ($350 \pm 196/\text{mm}^3$ 'e karşılık $256 \pm 154/\text{mm}^3$, $p=0.05$). FEV₁ düzeyleri ise BAD olmayan grupta daha yüksekti ($\%96 \pm 13$ 'e karşılık $\%84 \pm 12$ $p=0.04$). Hastalık süresi ile PC₂₀ değeri pozitif korele idi ($r=0.58$, $p=0.002$). Kan eozinofilisi ($r=-0.40$, $p=0.05$) ve eozinofili yüzdesi ($r=-0.42$, $p=0.04$) ile PC₂₀ değeri arasında ise negatif korelasyon tespit edildi. Polen mevsiminde BAD olan hastalarda hastalık süresi daha kısa, kan eozinofil düzeyi daha fazla ve FEV₁ değeri daha düşüktü.

Tablo 4.7: Polen mevsiminde BAD olan ve olmayan MAR'lı hastaların özellikleri

	BAD olan (n=16)	BAD olmayan (n=16)	P
Yaş	31.0 ± 9.1	31.4 ± 9.3	>0.05
Hastalık süresi	3.8 ± 2.5	6.5 ± 3.6	0.04
Semptom skoru	1.5 ± 0.5	1.2 ± 0.6	>0.05
Kanda eozinofil (mm ³)	350 ± 196	256 ± 154	=0.05
Kan eozinofil oranı (%)	4.5 ± 2.2	3.5 ± 1.8	0.04
Kanda lenfosit (mm ³)	2256 ± 332	2031 ± 493	>0.05
Kan lenfosit oranı (%)	29.5 ± 5.0	29.1 ± 6.0	>0.05
Total IgE (IU/ml)	228 ± 253	228 ± 361	>0.05
FEV ₁ (%)	84 ± 12	96 ± 13	0.04
Kan apoptotik lenfosit oranı (%)	30 ± 14	29 ± 15	>0.05
Kan nekrotik lenfosit oranı (%)	1.2 ± 1.0	1.4 ± 1.0	>0.05

MAR'lı hastalarda BAD olan ve olmayanlarda deri prick testi ile saptanan allerjen sayısı ve toplam ödem reaksiyonu arasında farklılık saptanmadı (Tablo 4.8).

Tablo 4.8: Polen mevsiminde BAD olan ve olmayan hastalarda prick testi allerjen sayısı ve ödem çapı

	BAD olan (n=16)	BAD olmayan (n=16)	P
Allerjen sayısı	2.62± 0.88	2.18± 0.75	0.21
Ödem çapı	19.80± 7.18	16.31± 6.25	0.21

4.5.Polen mevsimi dışında MAR'lı hastaların BAD olan ve olmayanların özellikleri

Polen mevsimi dışında değerlendirilen 35 MAR'lı hastanın BAD olan ve olmayan gruplarındaki temel özellikler ve inflamatuvar hücre özellikleri Tablo 4.9'de gösterilmiştir. Bu hastalarda FEV₁ ile PC₂₀ değerleri arasında korelasyon olduğu saptandı (r=0.55, p=0,02).

Tablo 4.9: Polen mevsimi dışında BAD olan ve olmayan MAR'lı hastaların özellikleri

	BAD olan (n=13)	BAD olmayan (n=22)	P
Yaş	30.1±11.5	30.7±9.6	>0.05
Hastalık süresi (yıl)	3.9±1.8	5.1±3.7	>0.05
Semptom skoru	1.5± 0.5	1.2± 0.6	>0.05
Kanda eozinofil (mm ³)	266± 234	227±157	>0.05
Kan eozinofil oranı (%)	2.7±1.7	3.1±2.3	>0.05
Kanda lenfosit (mm ³)	2200±573	2118±424	>0.05
Kan lenfosit oranı (%)	32.3±7.1	29.5±8.0	>0.05
Total IgE (IU/ml)	223±184	286±355	>0.05
FEV ₁ (beklenenin %'si)	86.5±9.7	95.9±11.9	0.02
Kan apoptotik lenfosit oranı (%)	32.4± 9.3	30.4±14.6	>0.05
Kan nekrotik lenfosit oranı (%)	1.1±0.5	1.3±1.1	>0.05

4.6.Astımlı hastaların bulguları

MAR'lı hastalar arasında astımlı olanlarla olmayanların bulgularında farklılık saptanmadı (Tablo 4.10)

Tablo 4.10: MAR'lı hastalarda astımı olan ve olmayanların özellikleri

	Astım olan (n=7)	Astım olmayan (n=18)	P
Yaş	34.4±10.0	31.7± 9.7	>0.05
Hastalık süresi	6.4± 2.6	4.9± 3.7	>0.05
Semptom skoru	1.4± 0.5	1.3± 0.6	>0.05
Kanda eozinofil (mm ³)	271.4± 188.9	333.3± 202.9	>0.05
Kan eozinofil oranı (%)	3.3± 2.1	4.3± 2.1	>0.05
Kanda lenfosit (mm ³)	2328±363	2016±394	>0.05
Kan lenfosit oranı (%)	28.7± 3.8	28.0 ±6.0	>0.05
Total IgE (IU/ml)	185.1±208.5	258.3±361.9	>0.05
FEV ₁ (%)	83.1±16.6	90.6± 12.6	>0.05
Kan apoptotik lenfosit oranı (%)	29.4±12.5	27.6± 14.9	>0.05
Kan nekrotik lenfosit oranı(%)	1.2± 0.9	1.28 ±1.05	>0.05

5.TARTIŞMA

Mevsimsel allerjik rinitli (MAR) ve mevsimsel alerjik astımlı hastalarda polen mevsiminde ve mevsim sonunda ortaya çıkan inflamatuvar değişikliklerle ilişkili olarak lenfosit apoptozisi ve bronş aşırı duyarlılığının değerlendirildiği çalışmamızda;

MAR'lı hastalarda polen mevsiminde periferel kan eozinofil sayısında NAR'lı hastalara göre farklılık saptanmamış, BAD olan MAR'lı hastalarda olmayanlara göre periferel kan eozinofil düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca allerjik inflamasyonda önemli rolü bulunan lenfositlerin apoptozis oranları değerlendirilmiş, polen mevsimi ve mevsim sonunda apoptotik lenfosit oranlarında farklılık tespit edilmemiştir. Daha önceki çalışmalarda mevsimsel allerjik rinitli hastalarda polen döneminde periferel kan eozinofil sayısında artış olduğu gösterilmiştir. Linden ve ark.'ları (64), 12 MAR'lı hasta ile yaptıkları çalışmalarında nazal mukozal ve sirkülasyondaki eozinofil sayısında polen mevsiminde artış olduğunu ve bu dönemde hastalarda ciddi semptomlar geliştiğini göstermişlerdir. Ayrıca lokal hava yolu ve sirkülasyondaki eozinofil sayısındaki artışa paralel olarak sirkülatuar progenitörlerin de artış gösterdiğini tespit etmişlerdir. Polen mevsiminde hava yollarındaki inflamasyonu değerlendirmeye yönelik indükte balgamın kullanıldığı çalışmalarda da eozinofil sayısında artış saptanmıştır. Kurt ve ark.'nın (10) çalışmasında MAR'lı hastaların polen mevsiminde periferel kan ve indükte balgamlarında, mevsim sonunda ve NAR'lı hastalarla karşılaştırıldığında eozinofil sayısında anlamlı artış olduğunu, bu artışın mevsim sonunda düşüşe geçtiğini ve NAR'lı hastalara benzer özellik gösterdiğini saptamışlardır. Çalışmamızda balgam değerlendirilmesi yapılmamış, ancak periferel kanda eozinofillerin polen döneminde artış gösterdiği belirlenmiş ve doğal polen maruziyetinin eozinofiller aracılığıyla BAD varlığına aracılık edebileceği sonucuna varılmıştır.

MAR'lı hastalarda polen mevsimi sırasında spirometrik değerlendirmede, solunum fonksiyonlarında bozulma olduğu ve bu bozulmanın saptandığı hastalarda BAD oranının daha yüksek olduğu

belirlenmektedir. Bu bulgu üst ve alt hava yolu ilişkisini desteklemektedir. Bu nedenle de sadece MAR tanısı olan hastaların, alt hava yollarındaki mevsimsel değişiklikler açısından dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi önerilmektedir (65). Düşük FEV₁ ve atopi varlığının BAD riskinde artış ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (66). Bizim çalışmamızda polen mevsiminde MAR'lı hastalarda BAD olanlarda spirometrik değerlendirmede FEV₁ değerleri daha düşüktü. Ayrıca polen mevsiminde BAD oranında artış ile periferik kan eozinofil sayısının korelasyon gösterdiği saptandı.

Mevsimsel allerjik rinitte BAD olduğu ve rinit semptomlarının polen mevsiminde artış gösterdiği bilinmektedir. Çalışmamızda polen mevsiminde BAD tespit edilen hasta sayısı mevsim sonuna göre daha fazlaydı. Astımlı hastalarda BAD'ın mekanizmasının iyi anlaşılmış olmasına rağmen mevsimsel allerjik rinitte BAD mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bu konu ile ilgili bazı hipotezler öne sürülmüştür. Burundaki inflamasyon alanından salınan mediatörlerin postnazal akması ve bronş düz kaslarında kasılmaya yol açması (67) yanı sıra bronşlarda gerçek hücrel inflamasyona bağlı bronş aşırı duyarlılığı geliştiği görüşü de kabul edilmektedir (41). Ayrıca nonastmatik allerjik rinitli hastalarda alt hava yollarında sublinik inflamatuvar değişiklikler olduğu ve bunun sonucunda respiratuvar epitelde hasar ve artmış hava yolu permeabilitesi nedeniyle bronkokonstriktör cevabın artabileceği belirtilmektedir (7,51). Bir başka mekanizma da inflamatuvar hücrelerle bronşial mukozanın infiltrasyonunun, bronşial kas kontraksiyonu gibi hava yolu lümeninde daralmaya yol açabileceğidir (7). Laboratuvar ortamında yapılan bir çalışmada nazal allerjen provokasyonu ile adezyon moleküllerinin upregülasyonu ile hava yolu inflamasyonu geliştiği gösterilmiştir (40). Semptomatik ve asemptomatik hastalarda BAD'ın değerlendirildiği bir çalışmada asemptomatik hastalarda BAD mekanizmasının açık olmamakla birlikte astım gelişimi için risk faktörü olduğu belirtilmiştir (68). Atopik hastalarda bronşial duvardaki mast hücreleri IgE ile aktive olarak mediatör salınımına yol açmakta, bu da direkt (histamin, prostaglandin, lökotrien) veya indirekt (IL-4, TNF- α) yollarla BAD'a neden olmaktadır. IL-4 ve TNF- α vasküler adezyon moleküllerinin upregülasyonu ile hava yollarında

eozinofillerin migrasyonuna yol açmaktadır. Aynı çalışmada periferal kan eozinofilisinin semptomatik olduğu kadar asemptomatik hastalarda da BAD ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Periferal kan eozinofilisinin BAD'lı hastalarda hava yolu duvarında eozinofillerin toplanması ve aktivasyonunu kolaylaştırabileceği ve yeterli uyarılarla aralıklı solunumsal semptomlara neden olabilecek inflamatuvar değişikliklere yol açabileceği yorumu yapılmaktadır. Ayrıca allerjik rinitli hastalarda periferal eozinofili ve bazofilinin semptomların ciddiyeti ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (27). Semptom ciddiyetinin BAD'ı etkileyebileceği belirtilmekle birlikte bizim çalışmamızda BAD ile nazal semptom skorları arasında böyle bir ilişki gösterilememiştir. Bununla beraber çalışmamız BAD ile eozinofil ilişkisini, astım semptomları göstermeyen allerjik rinitlilerde literatüre benzer biçimde göstermiştir.

Çalışmalarda astımlı hastalarda bronşial biopsi ve indükte balgamda eozinofilik aktivasyon gösterilmiş (3,69) ve BAD ile hava yollarındaki eozinofiller arasında korelasyon olduğu belirtilmiştir (69). Mevsimsel allerjik rinitli hastalarda da doğal polen maruziyeti ile hava yollarında eozinofil sayısının arttığı ve bunun BAD ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (6,7). Ayrıca doğal polen maruziyetinin lenfosit sayısı ve IL-5 düzeyinde artışla ilişkili olduğu belirtilmektedir (6). Allerjik rinitli hastalarda havayollarındaki inflamasyonunun değerlendirilmesinde bronş biopsisi (70), bronkoalveoler lavaj (71) ve indükte balgam (7,41,10) örnekleri kullanılmış ve eozinofilik inflamasyon gösterilmiştir. Roquet ve ark 'nın (72) çalışmasında BAD gelişiminin erken evresini yansıtabileceğinden periferal kan eozinofil oranı ve eozinofil aktivitesini gösteren markerların (ECP gibi) BAD değerlendirmesinde klinik öneminin olduğu vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda da literatür verileri ile uyumlu olarak polen mevsiminde BAD oranında artış ile periferal kan eozinofil sayısının korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Foresi ve ark'ları (41) çalışmalarında MAR'lı hastalarda indükte balgamda eozinofil sayısı ile BAD arasında korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Laboratuvar ortamında polen mevsimi dışında allerjen provokasyonu ile yapılan başka bir çalışmada da benzer şekilde indükte balgamda eozinofil ve eozinofil kaynaklı ECP artışının olduğu ve bu

değişikliklerin BAD ile korele olduğu saptanmıştır (38). Polosa ve ark'ları (43) ise allerjik rinitli hastalarda hava yolu eozinofilisi ile metakolin duyarlılığı arasında anlamlı ilişki gösterememişler ve bronşial eozinofilinin astmatik semptomların ortaya çıkışında tek başına yeterli olmadığı görüşünü ileri sürmüşlerdir. Benzer şekilde Alvarez ve ark'ları (42) yılboyu allerjik rinitli hastalarla yaptıkları çalışmalarında balgam inflamasyon bulguları ile BAD arasında korelasyon saptamamışlar ve bu nedenle de BAD'ın multifaktöryel orjinli olabileceğini ileri sürmüşlerdir. İndükte balgamın intrapulmoner epitelyal yüzey sıvısının inflamatuvar değişikliklerini yansıttığını ancak remodellinge ait kronik değişiklikler hakkında bilgi vermediğini belirtmişlerdir.

Çalışmamızın diğer bir sonucu da BAD olan ve olmayan hastalarda allerji deri testinde saptanan allerjen duyarlılığı sayısı ve reaksiyonunda farklılık saptanmamasıdır. Bowton ve ark.'larının (73) çalışmasında da BAD'ın deri testi ile korelasyon gösterdiği ancak bu ilişkinin değişken olabileceği öne sürülmüştür. Daha önce yapılan başka çalışmalarda ise deri prick testi pozitifliği ile BAD arasında ilişki olduğu belirtilmiştir (68,74,75). BAD, direkt ve indirekt etkili ajanlar kullanılarak bronş provokasyon testi ile değerlendirilmektedir. Bu amaçla sık kullanılan ajanlardan metakolin, bronş düz kasındaki kolinerjik reseptörlerin aktivasyonu ile direkt etkilidir. Adenozin monofosfat ise mast hücre degranülasyonu ile indirekt etki gösterir. Atopi varlığında direkt etkili ajanlara karşı BAD'ın daha sık olduğu belirtilmektedir. Fowler ve ark.'larının (74) çalışmasında aeroallerjenlerle deri prick test pozitifliği ile metakoline karşı BAD'ı ilişkili bulunmuştur. Deri prick testinde dörtten fazla pozitif cevapda metakolin PC₂₀ değerini daha düşük saptamışlardır. Aynı çalışmada deri prick testi pozitifliği ile spirometrik değerlendirmede ilişki saptanmamış ve BAD'ın havayolu geometrisindeki basit değişiklikten ziyade altta yatan striktürel ve/veya IgE aracılı allerjenin derecesine bağlı inflamatuvar varyasyonlara bağlı olduğu yorumu yapılmıştır. Atopik ve nonatopik astımlı hastaların karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada bronşial biopside inflamasyon ve striktürel değişiklikler değerlendirilmiş ve atopik hastalarda epitelyal hasar kadar inflamatuvar hücre çeşitliliğinin de daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu bulgunun IgE aracılı allerjik inflamasyon

ile BAD arasındaki bağlantıyı desteklediğini belirtmişlerdir (76). Bazı çalışmalarda ise BAD ile atopi ve adenozin monofosfat arasında ilişki bulunmuştur (77).

Semptomatik ve asemptomatik hastalarda BAD'ın değerlendirildiği bir çalışmada deri prick testi pozitifliği sadece semptomatik hastalarda BAD ile ilişkili bulunmuştur. Semptomatik olup deri prick testi pozitif olanlarda, semptomatik olup testin negatif olduğu hastalara göre BAD riskinin altı kat daha yüksek olduğu bulunmuştur (68). Astımlı hastalarla yapılan çalışmalarda da allerjen maruziyetinin atopik astımlı hastalarda solunumsal semptomlara yol açtığı ve BAD ile sonuçlandığı gösterilmiştir (68). Blaher ve ark'nın (78) ot polen allerjenine karşı T hücre proliferasyonunun değerlendirildiği çalışmalarında atopik hastalarda deri testi ile T hücre reaksiyonunun derecesi arasında güçlü korelasyon olduğu belirtilmiştir. Astım ciddiyeti ile pozitif deri testi sayısı arasındaki lineer ilişki yüksek IgE düzeylerine sahip ciddi astımlı çocuklarda saptanmıştır. Graif ve ark'nın (79) çalışmasında deri prick testi ile BAD korelasyonu üzerinde durulmuş, genç erişkin astımlı hastalarda negatif test sonucunun, BAD'ın olmaması ile yüksek korelasyon gösterdiğini saptamışlardır. Bu sonuca dayanarak deri prick testinin basit, hızlı, kullanışlı bir metod olarak astım tanısından uzaklaşılmasında kullanılabileceğini, testin pozitifliği durumunda ise ileri araştırma gerektiğini öne sürmüşlerdir. Çalışmamızda allerjik duyarlılık ile BAD arasında ilişki bulunmayışının bir nedeninin, sadece polen duyarlılığı olan hastaların çalışmaya alınması, yılboyu allerjen duyarlılığının bu muhtemel etkisinin dışlanması olabileceği kanaatindeyiz.

Çalışmamızda BAD olan hastalarda rinit hastalık süresi daha kısa bulunmuştur. Nefes darlığı, öksürük gibi BAD ile ilişkili ve hastaları rinit semptomları ile kıyaslandığında daha çok rahatsız eden semptomların varlığında hastaların sağlık merkezine başvurusunun daha erken olması kabul edilebilir bir sonuç olarak görünmektedir. Bozkurt ve ark'ları (2) çalışmalarında mevsimsel allerjik rinitli hastaların allerji kliniklerine refere edilmelerinin geciktiğini, semptomların başlangıcından sonra yaklaşık olarak 6.7 yıl sonra başvurduklarını saptamışlar ve bu durumu mevsimsel allerjik

rinitin ciddi bir hastalık olarak görülmemesinden kaynaklanabileceğini vurgulamışlardır. Bu hasta popülasyonun yeterince tedavi almadığını bu noktada gerek halk eğitimi gerekse hekimlerin eğitimine ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızın sonucu da bunu destekler yöndedir. Çünkü BAD semptomları olan hastalar, rinit semptomları olanlara kıyasla daha önce bir allerji kliniğine başvurma eğilimindedirler.

IgE allerjik inflamasyonda santral rol oynamaktadır. IgE ile mast hücresi ve bazofil arasındaki etkileşim, IgE'nin bu hücrelerdeki yüksek afiniteli reseptör (Fc epsilonRI) ekspresyonunu arttırması ile sağlanır. Yüksek serum IgE konsantrasyonunda Fc epsilonRI ekspresyonu artışı nedeniyle düşük konsantrasyonda allerjen maruziyetiyle bile mast hücre stimülasyonu ve mediatör salınımı gerçekleşebilir (80,81). Bu etkileşimler sonucunda erken faz inflamatuvar reaksiyon ortaya çıkmaktadır. Mast hücrelerinde TNF- α , IL-4, IL-5, IL-6, IL-13 saptanması ve IgE bağlanması ile bunların salınımı geç faz inflamatuvar reaksiyon ve bundan sonraki persistan allerjik inflamasyondaki mast hücresi ve IgE'nin rolünü destekleyen bir bulgudur (81). Ayrıca IgE mast hücrelerinin yaşam süresinde de etkili olmaktadır. Monomerik IgE'nin mast hücrelerinde apoptozise rezistans oluşturduğu belirtilmektedir (80). Daha önce yapılan çalışmalarda allerjik rinitte IgE düzeylerinde artış saptanmış, nazal doku eozinofilisinin serum IgE ile korele olduğu gösterilmiştir (82,83). Bizim çalışmamızda MAR'lı hastalarda polen mevsimi ve polen mevsimi dışında NAR'lı hastalarla kıyaslandığında serum total IgE düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde Pınar ve ark'nın (82) çalışmasında da serum total IgE yanı sıra ECP, nazal eozinofili düzeylerinde de artış saptanmıştır. Çalışmamızın bir diğer sonucu ise serum total IgE düzeylerinde BAD olan ve olmayan MAR'lı hastalarda farklılık saptanmamasıdır. Jansen ve ark'nın (68) çalışmasında da yüksek serum total IgE ile BAD arasında ilişki gösterilememiştir. Allerjik inflamasyonda önemli yeri bulunan IgE ile BAD arasında ilişki gösterilememesi serum IgE düzeylerini etkileyen faktörler nedeniyle olabilir. Serum IgE'yi etkileyen faktörlerin değerlendirildiği çalışmalarda yaş, cinsiyet, sigara alışkanlığı, atopi durumunun etkili olduğu saptanmıştır. Ayrıca sigara içimi hem serum total IgE düzeyi hem de BAD

artışına yol açabilir (68,84). Astım ve rinitli hastalarda hava yolu inflamasyonunu gösteren eNO, IgE ve allerjik sensitizasyonun karşılaştırıldığı bir başka çalışmada ise eNO düzeyinin IgE ile pozitif deri testine göre daha iyi korelasyon gösterdiği saptanmıştır. eNO'nun spesifik ve prediktif markerı olan IgE'nin allerjik astım ve rinitte havayolu inflamasyon markerı olabileceği hipotezinin desteklendiği belirtilmiştir (85).

Allerjik inflamasyonda IgE'nin rolü, son yıllarda yeni tedavi modalitelerinin gelişmesinde etkili olmuştur. Monoklonal anti-IgE antikorunun (omalizumab) kullanımı ile ilgili çalışmalarda astım, allerjik rinit, rinitle konkomitan astımda etkinliği ve güvenilirliği gösterilmiştir (80,81, 86, 87, 88). Anti IgE tedavisi ile allerjik rinitli hastalarda semptom skorunda anlamlı azalma, yaşam kalitesinde düzelme gösterilen çalışmalar mevcuttur (18,86,87,88). Anti-IgE tedavisi ile serbest IgE düzeyinde azalma, erken ve geç faz reaksiyonlarda supresyon, Fc epsilonRI downregülasyonu, semptomlarda düzelme ve diğer medikasyonlara olan ihtiyacın azalması sağlanabilmektedir (81,86,87). Ayrıca MAR'lı hastalarda doku eozinofilisi ve sirkülasyondaki eozinofillere de etkilidir. Eozinofiller üzerine etkisi kısmen allerjen-IgE-mast hücresi cevabının inhibisyonu ile açıklanmaktadır. Mast hücre aktivasyonu, sitokin salınımı ve bunu izleyen eozinofil kemotaksisi önlenmektedir. Bu nedenle sadece akut allerjik reaksiyonu değil, aynı zamanda inflamatuvar hücre infiltrasyonu, doku remodellingi ve hava yollarında fonksiyonel değişiklikler gibi allerjen maruziyetinin uzun dönem sonuçları da önlenmiş olur. Ayrıca antijen sunan dendritik hücrelerdeki Fc epsilonRI ekspresyonunda azalma ile antijen sunumunda da değişikliğe yol açabileceği belirtilmiştir (80).

Apoptozis (programlı hücre ölümü), bir çok fizyolojik ve patolojik durumda oluşan ve hücrelerin yaşamını sona erdiren bir olay olarak tanımlanmaktadır. Apoptozisin azalması inflamasyonun kronikleşmesine ve hastalığın ciddiyetinin artmasına neden olmaktadır. Havayolunun allerjik inflamasyonunun, apoptozisin azalması nedeniyle çeşitli inflamatuvar hücre tiplerinin yaşam sürelerinin artışı ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (3). Bronşial mikro çevreden salınan proinflamatuvar sitokinler apoptozisi bloke ederek

eozinofil gibi inflamatuvar hücrelerin yaşam süresini regüle etmektedir (3). Apoptotik hücrenin membranı sağlam kaldığı için inflamatuvar mediatörlerin salınımı önlenmekte ve böylece inflamasyon sınırlı kalmaktadır. Bu özellik allerjik inflamasyonda özellikle eozinofiller için önemlidir (5). Astımlı hastalarda eozinofil apoptozisi ile havayolu inflamasyonu arasındaki ilişki birçok çalışmada yer almıştır.

Eozinofillerin yanında lenfositler de havayollarında oluşan patogeneze sorumlu başlıca hücrelerdendir. Allerjik inflamasyonda, havayollarında duyarlılık oluşmasında eozinofillere gerekli uyarının gitmesi için öncelikle lenfositlerin ortamda toplanması ve aktive olması gerekmektedir. Aktive T lenfositler IL-3, IL-5 ve GM-CSF gibi sitokinler yoluyla eozinofillerin ömrünü uzatmaktadır. Ayrıca T lenfositler (Th_2) sitokinleri aracılığıyla nötrofil, mast hücresi gibi diğer inflamatuvar hücreleri de etkileyerek, bu hücrelerin lokal infiltrasyonları yoluyla allerjik inflamasyonda orkestra şefi rolünü üstlenirler (89). T hücre aracılı cevabın aşırı reaktivitesinde kontrol mekanizmalarından birisi de apoptozisdir. Bazı çalışmalarda T lenfositlerin (özellikle CD4+ hücrelerin) defektif apoptozisinin, allerjik astımlı hastalarda aktive T hücrelerinin yaşam süresinin uzamasını açıklayabileceği ileri sürülmüştür (4,89). Bu noktadan hareketle çalışmamızda MAR'lı hastalarda periferik kan örneklerinde lenfosit apoptozis oranlarını değerlendirdik. MAR'lı hastalarla NAR'lı hastalar ve polen mevsimi ile polen mevsimi sonu apoptotik lenfosit oranları kıyaslandığında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Lenfosit apoptozisinin doğal polen maruziyeti ile ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışma henüz yayınlanmamıştır. Çalışmamız allerjik rinitte lenfosit apoptozisinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Daha önce allerjik rinitli hastalarda eozinofil apoptozisinin değerlendirildiği çalışmalar mevcuttur. Foresi ve ark'nın (41) allerjik rinitlilerin hava yollarında eozinofil apoptozisini inceleyen çalışmalarında astımlı hastalarla karşılaştırılma yapılmış ve allerjik rinitlilerde eozinofil apoptozisi astımlılardan fazla bulunmuştur. Burada MAR'lı hastaların polen döneminde, yılboyu allerjen duyarlılığı olan astımlı hastaların polen mevsimi dışındaki eozinofil apoptozisi karşılaştırılmıştır. MAR'lı hastalarda eozinofil apoptozisindeki bu artışın

inflamasyonun sınırlanmasına yönelik olabileceği yorumu yapılmıştır. Kurt ve ark'nın (10) çalışmasında ise MAR'lı hastalarda polen mevsimi sonunda polen mevsimi ile kıyaslandığında eozinofil apoptozisinde belirgin artış saptanmıştır. Bu artış, polen mevsiminde yoğun allerjen maruziyeti ile eozinofil apoptozisinin bazı sitokinler (IL-3,IL-5,GM-CSF) aracılığıyla inhibe edildiği ve polen mevsimi sonunda polen dönemi süresince artan inflamasyonu sınırlamak üzere apoptozisi indükleyen mekanizmaların ortaya çıkması ile ilişkilendirilmiştir.

Fas (APO1, CD95), aktive T lenfositlerde eksprese edilen, apoptozis indüksiyonu için hücreye sinyal veren yüzey glikoproteinidir. Oluşan sinyaller kaspaz aktivasyonu ile arttırılarak apoptozis olayı başlatılmaktadır. Fas antijeni, ligandı ile bağlanma yoluyla lenfositlerin apoptozisinden sorumludur (89,90). Kato ve ark'ları (91) allerjik rinitli hastalarda sFas seviyesinin azaldığını, astım atağındaki hastalarda ise sFas seviyesinin yükseldiğini saptamışlardır. Bu sonuca dayanarak allerjik rinit ve astımda patogeneizde apoptozis bağımlı basamaklarda farklılık olabileceği yorumunu yapmışlardır.

Apoptozisde BCL-XL ve BCL-2 antiapoptotik proteinlerle, BAX, BCL-X5 ve BAD proapoptotik proteinler rol oynar (49). Bu proteinler arasındaki denge aracılığıyla BCL-2 gen ailesi apoptozisi regüle eder (90). Çeşitli sitokinler apoptozisi etkileyebilir. T lenfosit kaynaklı IL-5, allerjik inflamasyon patogenezinde önemli rolü olan bir sitokindir. BCL-2 ekspresyonunun regülasyonu yoluyla eozinofil apoptozisini inhibe ettiği gösterilmiştir (92). BCL-2 antioksidan mekanizmaların aktivasyonu ya da hücre siklus hızında değişiklik yaparak apoptozisten koruyucu özelliğe sahiptir (3,92). Apoptotik eozinofillerin inflamasyon derecesi ile ilişkisi daha çok astımlı hastalarda çalışılmıştır. Astımlı hastalarda yapılan çalışmalarda hastalık ciddiyeti ile ilişkili olarak BCL-2 proteininde artış olduğu ve balgamda BCL-2 ekspresyonunun değerlendirilmesinin hava yolu inflamasyonunun monitörizasyonunda yararlı olabileceği belirtilmektedir (3,92). Ayrıca astımlı hastalarda aktive lenfositlerin apoptozisinde azalmanın inflamasyonun sürmesindeki önemi üzerinde durulmaktadır. Astımlılarda yapılan çalışmalarda, havayollarında ve periferik kanda lenfositlerin aktivasyonunda

artış olduğu ve bu aktivasyonun hastalığın ciddiyeti ile ilişkisi olduğu belirtilmektedir. Yine astımlılarda indüklenmiş balgamla yapılan çalışmalarda, sağlıklı kontrol grubu veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı grubuna göre balgamda hücre sayısı, nötrofil yüzdesi ve eozinofil yüzdesine ek olarak lenfosit yüzdesinin arttığı ve mononükleer hücre apoptozunda azalma olduğu gösterilmiştir. Bunun astmalılarda aktive eozinofillerin bronşlara göçü ve uzamış yaşam sürelerine bağlı olarak enflamasyonun devamlılığı ile ilgili olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada astımlı hastalarda BCL-2 ekspresyonunda da artış olduğu belirtilmiştir (93). Vignola ve ark'nın (3) çalışmasında astımlı hastaların bronş biopsi örneklerinde, kronik bronşit ve sağlıklı kontrol grubuna göre nonapoptotik eozinofil ve makrofaj sayısının daha fazla olduğu ve bunun hastalık ciddiyeti ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca astım ve kronik bronşitli hastalarda apoptotik lenfosit sayısının çok düşük olduğunu bulmuşlar ve bunu da eozinofil ve makrofajlara göre lenfositlerin apoptozisden daha az etkilendiğini gösteren bir bulgu olarak yorumlamışlardır. Hipersensitivite pnömonisi olan hastalarda lenfosit apoptozisinin değerlendirildiği başka bir çalışmada ise lenfosit apoptozisinin sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu ve bunun da sFas ve antiapoptotik gen olan BCL-XL artışı ile açıklanabileceği belirtilmiştir (90).

Bizim çalışmamızda periferal kanda lenfosit apoptozunun değerlendirilmesinde, MAR'lı hastalarla NAR'lı hastalar arasında ve polen mevsimi ile polen mevsimi sonunda apoptotik lenfosit oranları kıyaslandığında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Yapılan çalışmaların bulguları da göz önüne alındığında lenfositlerden ziyade, özellikle eozinofillerin apoptozisinin allerjik inflamasyonda, inflamasyonu sınırlamak üzere artış gösterdiği sonucuna ulaşılabilir. Bunun tersi düşünülürse inflamatuvar hücrelerin apoptozisinde azalmayla da inflamasyonun arttığı söylenebilir.

Allerjik astımlı kişilerde duyarlı olduğu allerjen(ler) ile maruziyeti takiben astım semptomları ortaya çıkmaktadır. Astımlı olgularda %25-62.5 oranında polen duyarlılığı saptanmıştır. Polen sayısı ile astım morbiditesinin ilişkili olduğu belirtilmektedir. Polen tanelerinin hava yollarına penetrasyon

için çok büyük olmalarına rağmen astım insidensi ile polenler arasında bağlantı olduğu bilinmektedir. Özellikle nemli havalarda ot poleni ile astmatik cevap ilişkili bulunmuştur (94). Polen taneleri yağmurda ozmotik etki ile rüptüre olarak her bir tane çevreye yaklaşık 700 nişasta granülü salar. Bu granüller hava yollarına giriş için yeteri kadar küçüktür. Granüller polen mevsiminde atmosferde mevcuttur ve yağmur sonrası günlerde konsantrasyonu 50 kat artış gösterir. Bu granüller astımlı hastalarda IgE aracılı cevaba neden olur. Bu özellikleri ile ot polenlerinden salınan nişasta granüllerinin astıma neden olabileceği ileri sürülmektedir (25). Polen ile astım arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda astım epidemisinin yüksek polen sayısının (>50 tane/m³/gün) olduğu günlerde, polen sayısının düşük olduğu ya da hiç olmadığı günlere kıyasla daha fazla olduğu saptanmıştır (95). Tobias ve ark'nın (96) belirttiğine göre Anderson ve ark'ları ile Delfino ve ark'ları çalışmalarında havadaki polenlerin günlük değişkenliği ile astmatik cevap arasında ilişki gösterememişlerdir. Bu farklı sonuçların birçok nedeni olabilir. Allerjen düzeyi ve coğrafik farklılıklar, atopi ve BAD prevalansı, astımın klinik ve patolojik doğası gibi faktörler çalışmalardaki farklı sonuçlara yol açabilir (96). Bazı çalışmalarda da ot polenlerinin önemli olduğu astım ataklarında yağışlı havanın etkisi rapor edilmiştir (96). Staikuniene ve ark'ları (97) çalışmalarında mevsimsel allerjik astım oranını %23.8 olarak saptamışlardır. Allerjik rinitli ve astımlı hastalarda polen mevsimi ve mevsim sonunda serum IgE düzeylerini yüksek bulmuşlardır. Uzamış polen mevsimi, sigara kullanımı ve yüksek IgE düzeylerinin polen duyarlılığı olan rinitlilerde mevsimsel astım riskini arttıracakını öne sürmüşlerdir (97).

BAD astım gelişimi ve progresyonu için bir risk faktörüdür (66). BAD için en önemli risk faktörleri atopi ve akciğer fonksiyonudur. BAD ile atopi arasındaki ilişki kompleksdir. Astımı olmayan allerjik rinitli hastalarda BAD'ın sık görülmesi BAD ile atopi arasındaki ilişkiyi destekleyen bir bulgudur (66). Allerjen duyarlılığı olan astımlı hastalarda mevsimsel allerjen maruziyeti nonspesifik BAD'ı artırır (66,98,99). Allerjen maruziyetinin astımlı hastalardaki etkilerini değerlendiren deneysel çalışmalarda allerjik astımlı hastalarda düşük doz allerjenle bronş provokasyonu sonucu hava yollarında

karakteristik eozinofilik inflamasyonun olduğu ve proinflamatuvar sitokinlerin üretiminde artış olduğu gösterilmiştir (100). Doğal allerjen maruziyetinin, mast hücreleri, T lenfosit ve eozinofilleri içeren inflamatuvar yanıtı neden olarak astım atağına yol açabileceği belirtilmektedir (100,101). BAD hava yolu inflamasyonu ile bağlantılıdır. Asemptomatik olgular da bile bu ilişkinin varlığı öne sürülmüştür (102). Duyarlı kişilerde allerjen maruziyeti ile FEV₁ değerlerinde düşme, BAD'da artış görülür (99). Simpson ve ark'nın (103) çalışmasında duyarlı astımlı hastalarda ilgili allerjenle maruziyeti olanlarda, duyarlı ancak maruziyeti bulunmayanlara göre daha yüksek ekshalasyon düzeyleri saptanmıştır. Boulet ve ark'nın (104) çalışmasında da polen nedenli allerjik astımlı hastalarda mevsimsel allerjen maruziyeti ile bronşial biopside nötrofil sayısı ve epitelyal hasarda artış saptamışlar ve bazal hava yolu inflamasyonunda hafif artış olduğunu öne sürmüşlerdir. Bununla birlikte biopsi örneklerinde saptanan bu değişikliklerin BAD artışı ile korele olmadığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda MAR'lı hastalar arasında semptomatik olarak astımı bulunan ve bu nedenle daha önce tedavi almış olan yedi hasta (7/25) mevcuttu. Astımı olan ve olmayanlar değerlendirildiğinde iki grup arasında mevsimsel allerjen maruziyeti ile inflamatuvar hücre özellikleri, BAD ve diğer parametrelerde anlamlı farklılık olmadığı saptandı. Ancak bu bulgulara bu gruptaki hasta sayısının azlığı katkıda bulunabilir. Ayrıca çalışmamızdaki bulgular göz önüne alındığında atopi varlığının bir risk faktörü olmasına rağmen, mevsimsel maruziyetin astım gelişen hastalarda tek başına etken olamayacağını söyleyebiliriz. Allerjen maruziyeti ile hücreyel infiltrasyon ve aktivasyonunun klinik semptomlarla ilişkisi kompleks bir olaydır. Astım gelişiminde genetik yatkınlık temelinde hava kirliliği, sigara, mesleki maruziyet, viral solunum yolu enfeksiyonları gibi çeşitli çevresel faktörlerin rol oynadığı bilinmektedir. Duyarlanmış kişilerde yüksek allerjen maruziyeti ile viral enfeksiyon birlikteliğinin astım atağı gelişiminde güçlü etki gösterdiğini belirten çalışmalar mevcuttur (100). Murray ve ark'nın (105) çalışmasında da doğal allerjen maruziyeti ve viral enfeksiyonun allerjik astımlı hastalarda hospitalizasyon riskini attırdığı öne sürülmüştür. Astımlı hastalarda çeşitli hava kirlleticilerinin

immün sistem gibi defans mekanizmalarını etkileyerek morbiditeyi arttırdığı belirtilmektedir (106). Buna benzer şekilde astım gelişiminde sadece allerjen maruziyeti dışında bir çok etmenin varlığı inkar edilemez. Sayısı az olmakla beraber bizim astımlı hastalarımızda da inflamatuvar hücreler ve lenfosit apoptozisi sadece BAD olan olgulardan farklı değildi. Sonuçta allerjik rinitli hastaların, astımlı olanları ile olmayanları polen maruziyeti ile inflamatuvar hücreleri aynı oranda değişiklik göstermektedir. Bu durumda literatürde de belirtildiği gibi astımlılarda BAD gelişiminde sadece allerjik duyarlılığın değil başka bir çok etmenin rolü var gibi görünmektedir.

Sonuç olarak; allerjik rinitli hastalarda doğal polen maruziyetinin eozinofiller aracılığıyla BAD varlığına aracılık edebileceği, inflamatuvar sürecin seyirinin belirlenmesinde lenfosit apoptozisinden ziyade eozinofil apoptozisinin esas rolü üstlenebileceği sonucuna varılmıştır. MAR'lı hastalarda astımı olan ve olmayanlar arasında incelenen parametreler açısından farklılık saptanmamıştır. Bununla birlikte asemptomatik BAD'ın ileride astım gelişimi için bir etken olup olamayacağını belirlemek için uzun süreli takip yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

6.SONUÇLAR

Allerjik inflamasyonda eozinofillerin yanında lenfositler de havayollarında oluşan patogeneze sorumlu başlıca hücrelerdendir. Apoptozis (programlı hücre ölümü), bir çok fizyolojik ve patolojik durumda oluşan ve hücrelerin yaşamını sona erdiren bir olay olarak tanımlanmaktadır. Apoptozis inflamatuvar hücrelerin yaşam sürelerini düzenler. Bu nedenle apoptozisin arttığı ve azaldığı durumlar inflamatuvar sürecin gidişini de belirlemektedir. Apoptozisin azalması inflamasyonun kronikleşmesine ve hastalığın ciddiyetinin artmasına neden olmaktadır. Eozinofil apoptozisi temelinde allerjik rinitli ve astımlı hastalarda bu bilgileri ortaya koyan çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda allerjik rinitli ve astımlı hastalarda eozinofil apoptozisinin azaldığı tespit edilmiştir. Lenfosit apoptozisinin değerlendirildiği astımlı hastalarda hastalık ciddiyeti ile lenfosit apoptozisi arasında ilişki olduğu ortaya konmuştur.

Havayollarında eozinofilik inflamasyon ve BAD sadece astımlılara özgü olmayıp astımı olmayan allerjik rinitlilerde de görülebilmektedir. Allerjik rinitin astım gelişimi için bir risk faktörü olduğu belirtilmektedir. Ancak allerjik rinitte BAD'ın patogenezi tam olarak anlaşılammıştır. Allerjik rinitli hastalarda yapılan bazı çalışmalarda eozinofil apoptozisinde azalma ile BAD arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Lenfosit apoptozisi ile mevsimsel allerjik hastalardaki bronş aşırı duyarlılığının ilişkisini araştıran bir çalışmaya ise rastlanmamıştır.

Bu çalışmanın amacı;

- 1) Mevsimsel allerjik rinitli hastalarda polen mevsimindeki doğal maruziyetin inflamatuvar hücrelere etkisini,
- 2) Lenfosit apoptozisine etkisini,
- 3) Bu değişikliklerin polen mevsiminde ve polen mevsimi dışındaki bronş aşırı duyarlılığı ile ilişkisini değerlendirmek ve,
- 4) Allerjik rinitli hastaların bulgularının allerjik astımlı hastalardan elde edilen verilerle karşılaştırılmasıdır.

Bu amaçla, polen mevsiminde ve polen mevsimi sonunda MAR'lı hastaların periferik kan örnekleri elde edilerek, inflamatuvar hücreler ve apoptotik lenfositler karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak; MAR'lı hastalarda BAD olanlarda polen mevsiminde eozinofil sayısında artış olduğu görülmüştür. Kan eozinofil sayısı ve oranının BAD ile korele olduğu saptanmıştır. MAR'lı hastalarda polen mevsimi ve polen mevsimi dışındaki lenfosit sayısı ve lenfosit apoptozis oranlarında farklılık saptanmamıştır. BAD olan ve olmayan hastalar arasında da lenfosit apoptozis oranlarında farklılık görülmemiştir. Total IgE düzeyleri polen mevsiminde ve polen mevsimi dışında MAR'lı hastalarda NAR'lı hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. Astımı olan ve olmayan hastalar arasında inflamatuvar hücre özellikleri, BAD ve diğer parametrelerde farklılık gözlenmemiştir. Sonuç olarak; allerjik rinitli hastalarda doğal polen maruziyetinin eozinofiller aracılığıyla BAD varlığına aracılık edebileceği, inflamatuvar sürecin seyrinin belirlenmesinde lenfosit apoptozisinden ziyade eozinofil apoptozisinin esas rolü üstlenebileceği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Bauchau V, Durham SR. Epidemiological characterization of the intermittent and persistent types of allergic rhinitis. *Allergy*. 2005;60:350.
2. Bozkurt B, Karakaya G, Kalyoncu AF. Seasonal rhinitis, clinical characteristics and risk factors for asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2005;138:73-79.
3. Vignola AM, Chanaz P, Chiappara G, et al. Evaluation of apoptosis of eosinophils, macrophages and T lymphocytes in mucosal biopsy specimens of patients with asthma and chronic bronchitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103:563-73.
4. Jayaraman S, Castro M, O'Sullivan M, et al. Resistance to Fas-mediated T cell apoptosis in asthma. *The Journal of Immunology*. 1999; 162:1717-1722.
5. Woolley KL, Gibson PG, Carty K, et al. Eosinophils apoptosis and the resolution of airway inflammation in asthma. *Am J Crit Care Med*. 1996;154:237-43.
6. Chakir J, Laviolette M, Turcotte H, et al. Cytokine expression in the lower airway of nonasthmatic subject with allergic rhinitis: influence of natural allergen exposure. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106: 904-10.
7. Tatar M, Petriskova J, Zucha J, et al. Induced sputum eosinophils, bronchial reactivity and cough sensitivity in subject with allergic rhinitis. *J Physiol Pharmacol*. 2005; 56(suppl4):227-36.
8. Leynaert B, Neukirch C, Demoly P, et al. Epidemiologic evidence for asthma and rhinitis comorbidity. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106:201-5.
9. Corren J. Allergic rhinitis and asthma: How important is the link. *J Allergy Clin Immunol*. 1997; 99: S781-6.
10. Kurt E, Bavbek S, Aksu Ö, et al. The effect of natural pollen exposure on eosinophil apoptosis and its relationship to bronchial hyperresponsiveness in

patients with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;95:72-8.

11. Grammer LC, Greenberger PA. Allergic rhinitis, "Patterson's Allergic Disease"(Grammer LC)'den. 6 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. s. 159-182.

12. Skoner DP. Allergic rhinitis: Definition, epidemiology, pathophysiology, detection and diagnosis. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108:S2-8.

13. Scadding GK, Church MK. Rhinitis, "Allergy" (Holgate S, Church MK, Lichtenstein LM)'den, 2 th ed. London: Mosby International Ltd; 2001.s.55-75.

14. Meltzer EO. The prevalence and medical and economic impact of allergic rhinitis in the US. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;99:5805-28.

15. Passali D, Lauriello M, Mezzedimi C, et al. Natural history of allergic rhinitis: A review. *Clinical and Applied Immunology Reviews.* 2001;1(3-4):207-16.

16. Bellanti JA, Wallerstedt DB. Allergic rhinitis update: Epidemiology and natural history. *Allergy Asthma Proc.* 2000;21(16):367-70.

17. International rhinitis management working grup. International Consensus Report on the Diagnosis and Management of Rhinitis. *Allergy.* 1994;49(suppl19):7-9.

18. Poole JA, Rosenwasser LJ. The role of IgE and immune inflammation: implication in allergic rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2005;5(3):252-8.

19. Terada N, Hamano N, Hohki G, et al. The potential role of IL-13 in eosinophilic inflammation in nasal mucosa. *Allergy.* 1998;53:690-7.

20. Naclerio RM. Allergic rhinitis. *N Engl J Med.* 1991;325:860-9.

21. Rosenwasser LJ. Treatment of allergic rhinitis. *Am J Med.* 2002;113(9A):17S-24S.

22. International rhinitis management working grup. International Consensus Report on the Diagnosis and Management of Rhinitis. *Allergy*. 1994;49(suppl19):10-12
23. Platts-Mills TAE. The role of allergens in allergic airway disease. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101:281-90.
24. Slavin R. Occupational rhinitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 1992;12:769-77.
25. Suphioğlu C, Taylor P, Singh M, et al. Mechanism of grass pollen induced asthma. *Lancet*. 1992;339:569-72.
26. Kalyoncu AF. Perennial and seasonal rhinitis in Ankara, Turkey. *Allergy*. 1997;52:1040-41.
27. Togias AG. Sistemik, immunologic and inflammatory aspects of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106(suppl5):S247-50.
28. International rhinitis management working grup. International Consensus Report on the Diagnosis and Management of Rhinitis. *Allergy*. 1994;49(suppl19):13-18.
29. Dykewicz MS, Fineman S, Skoner DP, et al. Diagnosis and management of rhinitis: complete guidelines of the Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1998;81(P72):478-518.
30. Bayındır Ü, Erkan F, Kalyoncu F, Mısırlıgil Z, Türkteş H. Ulusal tanı ve tedavi rehberi. *Toraks Dergisi*, 2000.
31. Weiss ST. Asthma: Epidemiology, "Fishman's Pulmonary Disease and Disorders", Vol One, 3 th ed. New York: McGraw-Hill. 1998.s.735-43.
32. Schoor JV, Joos GF, Pauwels RA. Indirect bronchial hyperresponsiveness in asthma: mechanisms, pharmacology and implications for clinical research. *Eur Respir J*. 2000;16:514-33.
33. O'Byrne PM, Inman MD. Airway hyperresponsiveness. *Chest*. 2003;123:411S-416S.

34. Boulet LP. Asymptomatic airway hyperresponsiveness. *Am J Crit Care Med.* 2003;167:371-78.
35. Crimi E, Spanevello A, Neri M, et al. Dissociation between airway inflammation and airway hyperresponsiveness in allergic asthma. *Am J Crit Care Med.* 1998;157:4-9.
36. Huang J, Olivenstein R, Taha R, Hamid Q, Ludwig M. Enhanced proteoglycan deposition in the airway wall of atopic asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:725–729
37. Çelik G. Astma ve Allerji. “Bronş astması 2001” (Ed.AF.Kalyoncu)’den, 1. baskı. Ankara: Atlas Kitapçılık ; 2001.s.21-49.
38. Bonay M, Neukirch C, Grandsaigne M, et al. Changes in airway inflammation following nasal allergic challenge in patients with seasonal rhinitis. *Allergy.* 2006;61:111.
39. Passalac G, Guerra L, Licenziato M, et al. Asthma-rhinitis comorbidity. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;15:105-9.
40. Braunstahl GJ, Overbeek SE, KleinJan A, et al. Nasal allergen provocation induces adhesion molecule expression and tissue eosinophilia upper and lower airways. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107:469-76.
41. Foresi A, Leone C, Pellucchi A, et al. Eosinophils, mast cells and basophils in induced sputum from patient with seasonal allergic rhinitis and perennial asthma: Relationship to methacoline responsiveness. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;100:58-64.
42. Alvarez MJ, Olaguibel JM, Garcia BE, et al. Airway inflammation in asthma and perennial allergic rhinitis: Relationship with nonspecific bronchial responsiveness and maximal airway narrowing. *Allergy.* 2000 ;55:355-62.
43. Polosa R, Ciamarra I, Mangaro G, et al. Bronchial hyperresponsiveness and airway inflammation markers in nonasthmatics with allergic rhinitis. *Eur Respir J.* 2000;15:30-5.

44. Durham SR. The inflammatory nature of allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 1998;28(suppl6):20-4.
45. Nelson HS. Mechanism of intranasal steroids in the management of upper respiratory allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(4pt1):138-43.
46. Ciprandi G, Cirillo I, Vizzaccaro A, et al. Airway function and nasal inflammation in seasonal allergic rhinitis and asthma. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:891-6.
47. Ahlstrom CA, Creiff L, Anderson M, et al. Eosinophils degranulation status in allergic rhinitis: observations before and during seasonal allergen exposure. *Eur Respir J*. 2004;24(5):750-7.
48. Gottlieb Ra. Apoptosis, "Williams Haematology" (Beutler E)'den, 6 th ed. US: McGraw-Hill Co.;2001.s.125-129.
49. Hockenbery DM, Korsmeyer SJ. Cell death, "Heamatology-Basic Principles and Practise" (R. Hoffman)'den, 4 th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone;2005.s.83-91.
50. Rojas RF, Martinez Jimenez NF, Martinez Aguiler NE, et al. Apoptosis in allergic disease. *Rev Alerg Mex*. 2000;47(4):134-37.
51. Kataoka S, Tsuruo T. Physicion Education: Apoptosis. *Oncologist* 1996;1(6):399-401.
52. Ohta K, Yamashita N. Apoptosis of eosinophils and lymphocytes in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104:14-21.
53. Lesauskaite V, Ivanoviene L. Programmed cell death: molecular mechanism and detection. *Medicina (Kaunas)*. 2002;38(9):869-75.
54. Hoffbrand AV. Molecular basis of leukaemia and lymphoma. 'Molecular haematology', (D. Provan, J Gribben)'de, 1 th ed. Oxford: Blackwell science ltd; 2000.s.
55. Tanaka M. Apoptotic cell clearance by phagocytes. *International Congress Series*. 2005;1285:55-9.

56. Foresi A, Teodora C, Leone C, et al. Eosinophils apoptosis in induced sputum from patients with seasonal allergic rhinitis and with asymptomatic and symptomatic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000;84:411-16.
57. Kankaanranta H, Lindsay Mark A, Giembycz Mark A, et al. Delayed eosinophils apoptosis in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106:77-83.
58. Simon HU, Yousefi S, Schranz C, et al. Direct demonstration of delayed eosinophil apoptosis as a mechanism causing tissue eosinophilia. *T Journal Immunology.* 1997;158:3902-908.
59. Wedi B, Roap U, Lewrick H, et al. Delayed eosinophil programmed cell death in vitro: A common feature of inhalant allergy and extrinsic and intrinsic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;100:536-43.
60. Simon HU. Targeting apoptosis in the control of inflammation. *Eur Respir J.* 2003;22(suppl44):20S-21S.
61. Andersson M, Greiff L, Svensson C. Allergic and nonallergic rhinitis. "Asthma and rhinitis" (WW Busse, ST Holgate)'den. Boston: Blackwell Scientific Publication, 1995.s.145-146.
62. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Revised (2002). NHLBI/WHO workshop report. Bethesda, MD; National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute; 2002. NIH publication No:02-3659.
63. Bousquet J, Bullinger M, Fayol C, et al. Assessment of quality of life in patients with perennial allergic rhinitis with the French version of the SF-36 Health Status Questionnaire. *J Allergy Clin Immunol.* 1994;94:182-88.
64. Linden M, Svensson C, Andersson M, et al. Circulating eosinophil / basophil progenitors and nasal mucosal cytokines in seasonal allergic rhinitis. *Allergy.* 1999;54:212-19.
65. Ciprandi G, Cirillo I, Tosca MA, et al. Bronchial hyperreactivity and spirometric impairment in patients with seasonal allergic rhinitis. *Respir Med.* 2004;98(9):826-31.

66. Diana C, Grootendorst and Klaus F Rabe. Mechanism of bronchial hyperreactivity in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *The Proceedings of the American Thoracic Society*. 2004;1:77-87.
67. Boulet L, Turcotte H, Lompron N, et al. Influence of natural antigenic exposure in BAL in subject with pollen induced rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1990;86:19-25.
68. Jansen DF, Rijcken B, Schouten JP, et al. The relationship of skin test positivity, high serum total IgE levels and peripheral blood eosinophilia to symptomatic and asymptomatic airway hyperresponsiveness. *Am J Crit Care Med*. 1999;159(3):924-31.
69. Bousquet J, Chanaz P, Lacaste SY, et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Eng Med*. 1990;323:1033-39.
70. Bradley BL, Azzawi M, Jacobsan M, et al. Eosinophils, T lymphocytes, mast cells, neutrophils and macrophages in bronchial specimens from atopic subject without asthma and normal control subject and relationship with bronchial hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol*. 1991;88:661-74.
71. Lam S, Ai-majed S, Chan H, et al. Differences in mediator release between allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1991;87:842-49.
72. Roquet A, Hallden G, Ihre E, et al. Eosinophil activity markers in peripheral blood have high predictive value for bronchial hyperreactivity in patients with suspected mild asthma. *Allergy*. 1996;51:482-88.
73. Bowton DL, Fasano MB, Bass DA. Skin sensitivity to allergen does not accurately predict airway response to allergen. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1998;80(2):207-11.
74. Fowler SJ, Lipworth BJ. Relationship of skin-prick reactivity to aeroallergens and hyperresponsiveness to challenges with methacoline and adenosine monophosphate. *Allergy*. 2003;58:46-52.
75. Agarwal A, Rishi JP, Hussian SA, Bhandari VM. Prediction of airway responsiveness to allergen from skin sensitivity to allergen, airway responsiveness to histamine and serum IgE levels. *J Assoc Physicians India*.

1991;39(3):246-8.

76. Amin K, Ludviksdottir D, Janson C, et al. Inflammation and structural changes in the airways of patients with atopic and nonatopic asthma. BHR Group. *Am J Crit Care Med.* 2000;162:2295-2301.

77. De Meer G, Heederik D, Postma DS. Bronchial responsiveness to adenosine 5-monophosphate (AMP) and methacoline differ in their relationship with airway allergy and baseline FEV1. *Am J Crit Care Med.* 2002;165:327-31.

78. Blaher B, McCluskey J, Puy R, et al. T cell response to grass pollen allergens: correlation with skin test reactivity and serum IgE levels. *Immunol Cell Biol.* 1995;73(1):17-22.

79. Graif Y, Yigla M, Tov N, et al. Value of a negative aeroallergen skin-prick test result in the diagnosis of asthma in young adults. *Chest.* 2002;122:821-25.

80. Holgate S, Casale T, Wenzel S, et al. The anti-inflammatory effects of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:459-65.

81. Milgrom H. Anti-IgE therapy in allergic disease. *Curr Opin Pediatr.* 2004;16(6):642-47.

82. Pinar E, Bolat F, Oncel S, et al. The relationship between skin test results and serum eosinophilic cationic protein, nasal eosinophilia and total IgE values in patients with allergic rhinitis. *Kulak Burun Boğaz İhtis Derg.* 2005;14(5-6):101-105.

83. Plewako H, Arvidsson M, Petruson K, et al. The effect of omalizumab on nasal allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110:68-71.

84. Barbee RA, Halonen M, Kaltenborn W, et al. A longitudinal study of serum IgE in community cohort: Correlation with age, sex, smoking and atopic status. *J Allergy Clin Immunol.* 1987;79:919-27.

85. Cardinale F, de Benedictis FM, Muggeo V, et al. Exhaled nitric oxide, total serum IgE and allergic sensitization in childhood asthma and allergic rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005;16(3):236-42.
86. Casale TB. Anti-Immunoglobulin E (Omalizumab) therapy in seasonal allergic rhinitis. *Am J Crit Care Med.* 2001;164(8):S18-S21.
87. Holgate ST, Djukanovic R, Casale TB, 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(4):408-16.
88. Kaliner MA. Omalizumab and the treatment of allergic rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2004;4(3):237-44.
89. Ho C, Wong C, Wai-San Ko F, et al. Apoptosis and B cell lymphoma-2 of peripheral blood T lymphocytes and soluble Fas in patients with allergic asthma. *Chest.* 2002;122:1751-58.
90. Laflamme C, Israel-Assayag E, Cormier Y. Apoptosis of bronchoalveolar lavage lymphocytes in hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J.* 2003;21(2):225-31.
91. Kato M, Nozaki Y, Yosimoto T, et al. Different serum-soluble Fas levels in patients with allergic rhinitis and bronchial asthma. *Allergy.* 1999;54:1299-1302.
92. Jang A, Choi I, Lee S, et al. Bcl-2 expression in sputum eosinophils in patients with acute asthma. *Thorax* 2000;55:370-74.
93. Hamzaoui A, Hamzaoui K, Salah H, Chabbou A. Lymphocytes apoptosis in patients with acute exacerbation of asthma. *Mediators Inflamm.* 1999;8(4-5):237-43.
94. Taylor PE, Flagan RC, Valenta R, et al. Release of allergens as respirable aerosols: A link between grass pollen and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(1):51-6.

95. Atkinson RW, Strachan DP. Role of outdoor aeroallergens in asthma exacerbations: epidemiological evidence. *Thorax*. 2004;59:277-78
96. Tobias A, Galan I, Banegas JR, Aranguiz E. Short term effects of airborne pollen concentration on asthma epidemic. *Thorax*. 2003;58:708-10.
97. Staikuiene J, Sakalauskas R. The immunological parameters and risk factors for pollen induced allergic rhinitis and asthma. *Medicina(Kaunas)*. 2003;39(3):244-253.
98. Dente FL, Bacci E, DiFranco A, et al. Natural exposure to pollen reduces the threshold but dose not change the pattern of response to the allergen in allergic subjects. *Respir Med*. 2000;94(11):1073-8.
99. Langlely SJ, Goldthorpe S, Craven M, et al. Exposure and sensitization to indoor allergens association with lung function, bronchial hyperreactivity and exhaled NO measures in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112:362-68.
100. Murray C, Simpson A, Custovic A. Allergens, viruses and asthma exacerbations. *The Proceedings of the American Thoracic Society*. 2004;1:99-104.
101. Djukanovic R, Feather I, Gratzion C, et al. Effect of natural allergen exposure during the grass pollen season on airway inflammatory cells and asthma symptoms. *Thorax*. 1996;51(6):575-8
102. Laprise C, Laviolette M, Boutet M, et al. Asymptomatik airway hyperresponsiveness relationship with airway inflammation and remodeling. *Eur Respir J*. 1999;14:63-73.
103. Simpson A, Custovic A, Pipis S, et al. Exhaled NO sensitization and exposure to allergens in patients with asthma who are not taking inhaled steroids. *Am J Crit Care Med*. 1999;160:45-9.
104. Boulet LP, Turcotte , Boutet M, et al. Influence of natural antigenic exposure on expiratory flows metacholine responsiveness and airway inflammation in mild allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1993;91(4):883-93.

105. Murray CS, Poletti G, Kebabze T, et al. A study of modifiable risk factors for asthma exacerbations: virus infection and allergen exposure increase the risk of asthma hospitalization in children. *Thorax*. 2005;29:(e-pub ahead of print).
106. Wong GW, Lai CK. Outdoor air pollution and asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2004;10(1):62-6.