

**T.C  
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI**

**ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA ALERJİK RİNİT SIKLIĞI**

**FREQUENCY OF ALLERGIC RHİNİTİS İN PATİENTS WITH ANKYLOSİNG  
SPONDYLİTİS**

**Uzmanlık Tezi  
Dr. Arif TURGAN**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Abdülcemal Ümit IŞIK**

**TRABZON – 2013**

## İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	II
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	V
TABLOLAR LİSTESİ .....	VI
RESİMLER LİSTESİ .....	VII
<b>1.GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
<b>2.GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>2</b>
2.1. Alerjik ve Nonalerjik Rinit Tanım.....	2
2.2. Rinit Sınıflandırması.....	2
2.2.1. Enfeksiyöz Rinit: .....	2
2.2.2. Alerjik Rinit:.....	2
2.2.3. Mesleksel Rinit: .....	2
2.2.4. İlaçlara Bağlı Rinit:.....	3
2.2.5. Hormonal Değişiklikler: .....	3
2.2.6. Besinlere Bağlı Rinit: .....	3
2.2.7.Nonalerjik Eozinofilik Rinit (NARES): .....	3
2.2.8. Emosyonel Faktörlerle İlişkili Rinit: .....	4
2.2.9. Atrofik Rinit: .....	4
2.2.10. Gastroözefageal Reflü: .....	4
2.2.11. İdiopatik Rinit ( Vazomotor Rinit ): .....	4
2.2.12. Diğer Nedenler.....	4
2.3. Alerjik Rinit'in Klinik Özellikleri .....	4
2.4. Alerjik Rinit de Epidemiyoloji .....	5
2.5. Alerjik Rinitin Patofizyolojisi.....	6
2.6. Alerjenler ve Tetikleyici Faktörler .....	6

2.6.1. Ev Tozu Akarları .....	7
2.6.2. Polenler .....	7
2.6.3. Mantarlar .....	7
2.6.4. Hayvan Tüyleri .....	7
2.6.5. Böcekler .....	7
2.6.6. Mesleki Alerjenler .....	8
2.6.7. İlaçlar .....	8
2.7. Alerjik Rinitte Tanı .....	8
2.7.1. Muayene .....	8
2.7.2. Alerji Testleri .....	9
2.7.3. Diğer Alerji Testleri .....	11
2.8. Alerjik Rinit Tedavisi .....	12
2.8.1. Alerjenden Korunma .....	12
2.8.2. Medikal Tedavi .....	12
2.8.2.1. Oral Antihistaminikler .....	13
2.8.2.2. Topikal Antihistaminikler .....	13
2.8.2.3. Topikal Steroidler .....	14
2.8.2.4. Sistemik Steroidler .....	14
2.8.2.5. Kromolinler .....	15
2.8.2.6. Dekonjestanlar .....	15
2.8.2.7. Antikolinajikler .....	16
2.8.2.8. Lökotrien Antagonistleri .....	16
2.8.3. İmmünoterapi .....	16
2.9. Ankilozan Spondilit .....	17
2.9.1. Epidemiyoloji .....	17
2.9.2. Etyoloji .....	17
2.9.3. Ankilozan Spondilitte Kullanılan Medikal Tedaviler .....	19

2.9.3.1. Non-Steroidal Anti-İnflamatuvar İlaçlar (NSAİİ'ler).....	19
2.9.3.2. Kortikosteroidler .....	19
2.9.3.3. Geleneksel Hastalık-Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar.....	19
2.9.3.4. Anti-TNF Alfa Biyokimyasal Edici Ajanlar.....	19
<b>3. HASTALAR VE YÖNTEM .....</b>	<b>21</b>
3.1. Hastalar .....	21
3.2. Muayene.....	21
3.3. Tanımlama .....	22
3.4. İstatistiksel Analiz.....	24
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>25</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>28</b>
<b>6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....</b>	<b>37</b>
<b>7. ÖZET .....</b>	<b>38</b>
<b>8. SUMMARY .....</b>	<b>39</b>
<b>9. KAYNAKLAR.....</b>	<b>40</b>

## ŞEKİLLER LİSTESİ

<b>Şekil 1:</b> Alerjik Rinit Semptomlu Hastaların Yaş Dağılımı.....	26
--	----

## TABLÖLAR LİSTESİ

<b>Tablo 1:</b> Deri testi sonuçlarını etkileyen ilaçlar.....	10
<b>Tablo 2:</b> Deri Testi Sonuçlarının Değerlendirilmesi .....	23
<b>Tablo 3:</b> Çalışmada Kullanılan 20 Adet Alerjenler .....	24
<b>Tablo 4:</b> Çalışma Grubunun Demografik ve Klinik Özellikleri .....	26
<b>Tablo 5:</b> Çalışmada Bulunan Olguların Ankilozan Spondilit Tedavisi İçin Kullandığı ....	27

## RESİMLER LİSTESİ

<b>Resim 1</b> : Deri prick test uygulaması .....	11
<b>Resim 2</b> : Alerjik Rinit Semptom Anketi.....	22

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Allerjik rinit, nazal mukozanın inflamasyonu ile karakterize atopik hastalıklar arasında en sık görülen allerjik hastalıklardan biridir. Allerjik rinit ile ilişkili semptomlar ; alerjenin uyarımına bağılı olarak ortaya çıkan IgE bağımlı immün cevabın oluşturduğu inflamasyona bağılıdır. Alerjik rinit gelişimi, alerjen spesifik T helper 1 (Th1) ve T helper 2 (Th2) hücreleri arasındaki dengesizlik sonucu çeşitli inflamatuvar hücreler ve sitokinler arasındaki etkileşimin bozulmasına bağılı olarak ortaya çıkan immun olaylar zinciridir. Alerjenin mast hücreleri/bazofillerle bağlanmış IgE ile temas etmesi ile allerjik inflamasyonun akut (erken) fazı başlatılır . Alerjen spesifik IgE'nin mast hücreleri ve bazofil yüzeylerine çapraz bağlanması ile histamin, lökotrien gibi medyatörlerin salınımı ve Th2 tip 2 sitokinlerin sekresyonları, buna bağılı olarak da Th2 T hücre farklılaşması ve gelişimi gerçekleşir.

Ankilozan spondilit (AS); aksiyel iskeleti, entezisleri ve periferel eklemleri etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Ankilozan spondilitin kesin etyolojisi üzerinde en çok durulan etkenlerin başında genetik yatkınlık ( HLA B27 doku antijeni ) bulunmaktadır. Bu genetik yatkınlığın fizyolojik immün cevabı etkilediğini ve Th1 sitokin cevabının bozulmuş olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Th1 sitokin yetersizliği sonucu Th2 dominant hastalık olduğu düşünülen ankilozan spondilit hastalığında Th2 dominant hastalık olan allerjik rinit prevelansının artmış olabileceği hipotezini değerlendirmek için ankilozan spondilitli hastalarda anket yöntemi kullanarak prevelans çalışması yapılmış ve allerjik rinit prevelansı artmış olarak saptanmış.( 1,2 ) Bu çalışmanın amacı ankilozan spondilitli hastalarda allerjik rinit sıklığını araştırmaktır.



## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Allerjik ve Nonallerjik Rinit Tanım

Rinit burun tıkanıklığı burun akıntısı ve hapşırık gibi yakınmaların birine veya hepsine yol açan , allerjik veya non-allerjik etkenlerle ortaya çıkabilen nazal mukozanın inflamatuvar bir hastalığıdır.

Allerjik rinit, polen, mantar, hayvan epiteli ve atıkları veya ev tozu akarları gibi spesifik bir alerjenin uyarımına bağlı IgE aracılığı ile ortaya çıkan immun cevabın oluşturduğu bir inflamasyonun neden olduğu burunun semptomatik bir hastalığı olarak tanımlanabilir.

### 2.2. Rinit Sınıflandırması

Rinit semptomlarına neden olabilecek birçok durum vardır. Doğru teşhis ve tedavi için bu durumların bilinmesi, ayırıcı tanının doğru yapılması gereklidir.

#### 2.2.1. Enfeksiyöz Rinit:

Akut viral rinosinüzit en sık karşılaşılan rinit nedenidir. Rhinovirus, influenza ve parainfluenza en sık rastlanan viral etkenler, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenza da sık saptanan bakteriyel etkenlerdir. Yine *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* ve anaerobik bakteriler, *Aspergillus*, *Alternaria* gibi mantarlar da akut ve/veya kronik rinite neden olabilirler. ( 3 )

#### 2.2.2. Allerjik Rinit:

Alerjenle karşılaşma sonrası ortaya çıkan, IgE'ye bağlı nazal allerjik reaksiyondur.

#### 2.2.3. Mesleksel Rinit:

İş yeri ortamında semptomların ortaya çıktığı durumlarda akla gelmelidir. İn hale edilen kimyasallar, iritanlar, asid anhidridler, platin tuzları, vernik, tiner gibi kimyasallar nonallerjik rinite neden olurken, hayvansal kaynaklar, bitkisel kaynaklar, lateks, ilaçlar,

besin katkı maddeleri allerjik rinite neden olabilir. ( 4 )

#### **2.2.4. İlaçlara Bağlı Rinit:**

Rinit semptomlarına neden olabilecek çok sayıda ilaç vardır. Özellikle aspirin ve diğer nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar bunların başında gelmektedir. Aspirin duyarlılığı olan hastalarda rinit semptomlarına sıklıkla eozinofili, nazal polipozis, sinüzit ve astım eşlik eder. Rezerpin, guanethidine, phentolamin, metildopa, anjiotensin konverting enzim (ACE) inhibitörleri, beta adrenoreseptör antagonistleri, alfa bloker içeren göz damlaları, chlorpromazine, oral kontraseptifler gibi bazı ilaçlar rinite yol açabilirler. Sürekli nazal vazokonstriktör kullanımına bağlı oluşan rinit, rinitis medikamentoza olarak isimlendirilir. Kokain kullanımı da hapşırma, burun akıntısı ve septum perforasyonuna neden olabilir. (5)

#### **2.2.5. Hormonal Değişiklikler:**

Menstrüel siklus, puberte, gebeliğe bağlı hormonal değişiklikler, hipotiroidizm, akromegali gibi endokrin hastalıklar rinit semptomlarına neden olabilir.( 6 )

#### **2.2.6. Besinlere Bağlı Rinit:**

Bazı besin maddeleri ve alkol rinit semptomlarına neden olabilir. Kırmızı biber içindeki kapsaisine bağlı olarak, bazı besinler içindeki katkı maddeleri ile rinit semptomlarına yol açabilirler.( 5,6 )

#### **2.2.7. Nonalerjik Eozinofilik Rinit (NARES):**

Rinit semptomları ile birlikte nazal sürüntüde belirgin eozinofil hakimiyeti , ancak alerji testi negatifliği ile karakterize olan inflamatuvar bir hastalıktır. Nonalerjik rinitlerin % 15-33 'ünü oluşturmaktadır. NARES tek başına veya nazal polip , IgE'ye bağlı olmayan astım veya aspirin duyarlılığı ile birliktelik gösterir. NARES semptomları vazomotor rinitten veya allerjik rinitten daha şiddetli olma eğilimindedir. Anosmi , tüm rinitler içinde en sık NARES'e eşlik eden yakındır. Nazal topikal steroid tedavisine oldukça iyi yanıt verirler. ( 7 )

### **2.2.8. Emosyonel Faktörlerle İlişkili Rinit:**

Stres ve seksüel uyarılar otonom sinir sistemi uyarısı ile rinit semptomlarına neden olabilir.

### **2.2.9. Atrofik Rinit:**

Primer atrofik rinit nazal mukoza ve kemik yapısında progresif atrofi ile karakterizedir.

Etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte Klebsiella ozaenae sorumlu tutulmaktadır. Burun tıkanıklığı, anosmi ve burunda kötü koku başlıca bulgulardır. ( 4 )

### **2.2.10. Gastroözefageal Reflü:**

Özellikle çocuklarda reflü rinit semptomlarına yol açabilir. ( 3,4 )

### **2.2.11. İdiopatik Rinit ( Vazomotor Rinit ):**

Vazomotor rinit, genelde diğer etyolojik nedenlerin ortaya konulamadığı veya diğer non- allerjik rinit tiplerinin ekarte edildiği durumlarda ulaşılan bir tanıdır. Bu nedenle vazomotor isminin kullanımından çok ‘ nonallerjik, noninfeksiyöz, eozinofilsiz rinit ‘ veya ‘idiyopatik rinit’ ismi daha uygun düşmektedir. Vazomotor rinit tanısı için alerji deri testi negatif olmalı ,serum IgE seviyeleri normal düzeyde saptanmalı ve nazal sitolojide eozinofili olmamalıdır. Orta yaş sonrası görülen rinitlerin çoğunluğunu vazomotor rinitler oluşturmaktadır. ( 7 )

### **2.2.12. Diğer Nedenler**

Fiziksel, kimyasal etkenler ve bazı iritan ajanlar nazal mukozası duyarlı kişilerde rinit semptomlarının oluşmasına yol açabilirler.

## **2.3. Alerjik Rinit’in Klinik Özellikleri**

Allerjik rinitte görülen semptomlar hapşırık, burun tıkanıklığı, sulu ve bol burun akıntısı ,burunda gözde ve damakta kaşıntıdır. Geleneksel olarak alerjik rinit mevsimsel ( semptomların belli dönemlerde olması ) veya pernnial ( semptomların yıl boyu sürmesi ) olarak sınıflandırılır. Bununla birlikte bütün hastalar bu sınıflamaya uygun olmayabilir.

Örneğin; polenler gibi bazı alerjik uyaranlar bazı bölgelerde mevsimsel olabileceği gibi bazı tropikal bölgelerde yıl boyu olabilir ve hastalar yıl boyu alerjik rinit semptomlarına sahip olabilir. Bu yüzden, alerjik rinit semptom süresine göre ( intermitant veya persistan) ve şiddetine göre ( hafif, orta ve ağır ) sınıflandırılırlar. Rinit; eğer total enflamasyon süresi 6 haftadan kısa sürüyorsa intermitan , yıl boyu sürüyorsa persistan olarak adlandırılır. Eğer rinit semptomları hastanın uyku düzenini bozmadıysa ve normal günlük işlerini aksatmıyorsa hafif şiddetli olarak adlandırılır. Hafif şiddetli rinit genellikle intermitan olur. Semptomlar eğer hastanın uyku düzenini belirgin şekilde bozuyorsa ve günlük aktivitesini kısıtlıyorsa orta veya ağır şiddetli olarak adlandırılır. Semptomların şiddetini ve süresini belirlemek hastanın tedavisinde rehber olacağından önemlidir. Burun akıntısı mevsimsel alerjik riniti olanlarda , burun tıkanıklığı perennial alerjik riniti olan hastalarda daha sık görülmektedir. Hapşırık ve burun tıkanıklığı veya rinore alerjik rinitli hastaların %70'nde sabahları daha yoğundur. Hikayede koku alma bozukluğu ,horlama ve uyku bozukluğu, geniz akıntısı, kronik öksürük , konjoktivit, ve astım gibi diğer eşlik eden semptomlar da bulunabilir. Alerjik rinit, sinüzit veya nazal poliposiz ile birlikte olabileceğinden, bunlara ait semptomlar da bulunabilir. ( 8 )

Mevsimsel hastalıkta belirtiler periyodik olup, mevsimsel alerjenlerin varlığı ve kişinin sensitizasyonu ile ilişkilidir. Mevsimsel rinite sebep olan alerjenler genelde aeroallerjenler olup, ağaç, ot, tohum poleni gibi dış ortamlarda bulunur. Polenizasyon döneminde iklime göre farklı ülkelerde farklı alerjenler yaygındır. Perennial hastalıkta ise genelde iç mekanlarda bulunan ev tozu akarları, hamamböceği, kedi, köpek ve bazı iklimlerde mantar gibi aeroallejenlere duyarlılık söz konusudur. Perrenial hastalığı olan kişiler aynı zamanda dış mekan aeroalerjenlerine de duyarlılık gösterebilir ve mevsimsel olarak hastalıklarında kötüleşme görülebilir.

#### **2.4. Alerjik Rinit de Epidemiyoloji**

Alerjik rinit (AR), atopik hastalıkların arasında en sık rastlanılan olup, pek çok gelişmiş ülkede nüfusun yaklaşık %10-20'sinde görülmektedir. Ülkemizde rinit ile ilgili epidemiyolojik veriler çok ayrıntılı değildir. Yapılan çalışmalarda alerjik rinit prevalansı %9 ile % 20 arasında değişmektedir. Bu farklılığın nedenleri olarak bölgesel farklılıklar ve kullanılan yöntemler (anket formu, alerji testi, doktor tarafından sorgulanma) sayılabilir. ( 9,10 )

## 2.5. Alerjik Rinitin Patofizyolojisi

Alerjik rinit IgE'ye bağlı ortaya çıkan nazal mukozada hücresel enflamasyonun eşlik ettiği bir alerjik hastalıktır. Atopik kişilerde genetik olarak IgE-mast hücresi-Th2 lenfosit bağışıklık yanıtı eğilimi vardır. Allerjenle ilk karşılaşmayı takiben, sensitizasyon - hassaslaşma- adı verilen ve özgül IgE moleküllerinin oluşmasıyla sonlanan bir eylem ortaya çıkar.( 19 ) Nazal mukozada biriken antijenler, antijen sunan hücreler (makrofajlar, dendritik hücreler, langerhans hücreleri) tarafından yakalanır ve bunların fagolizozomlarında kısmen parçalanırlar. Antijen kısımları daha sonra antijen sunan hücrelerin yüzeyine çıkarılarak IL3, IL4, IL5,GM-CSF ( granulosit/makrofaj-koloni stimulan faktör ) gibi sitokinler salgılayan yardımcı T hücreleri (Th ) tarafından tanınırlar. Salgılanan sitokin düzeylerine bağlı olarak Th lenfositlerin 2 alt gruba ayrıldığını düşündürmektedir. Th1 hücreler tarafından salgılanan sitokinler gecikmiş bağışıklık cevabı ve sitotoksik T-hücre cevaplarında rol oynarken, Th2 fenotipi hücrelerin etkisi alerjik olaylarda IgE üzerine etkili olan B lenfositlere yöneliktir ve alerjik reaksiyonların önemli düzenleyicileri oldukları düşünülmektedir.( 20 ) Th2 hücreler IL-4 ve IL-5 salgırlar. IL-4, B hücre izotiplerinin, IgE üretimi yapacak şekile dönüşmelerini sağlar. Periferik kandaki mononükleer hücreler tarafından IL-4 salgısındaki artış, yüksek serum IgE düzeyleriyle ilişkili bulunmuştur. Böylece bu allerjenlere karşı plazma hücreleri tarafından IgE üretilir. Ayrıca mast hücre proliferasyonu , eozinofili ve hava yolu mukozasında hücre infiltrasyonu gelişir. Bu yeni oluşan IgE molekülleri , mast hücreleri ve bazofillerdeki yüksek bağlanma yeteneği olan reseptörlere ve eozinofil , trombosit ve monositlerdeki daha az bağlayıcı olan reseptörlere bağlanırlar. Daha sonraki işlenmiş antijenle karşılaşmada, bu hücrelerin yüzeyleri üzerindeki IgE antikorları, antijen molekülleri için reseptörler olarak hizmet ederler.( 21 )

## 2.6. Alerjenler ve Tetikleyici Faktörler

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

### **2.6.1. Ev Tozu Akarları**

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

Ev tozu akarları özellikle sıcak (20° üzeri) ve nemli ortamlarda (%80 nem oranı) çoğalırlar. Nem oranı %50'nin altına düştüğünde akarlar kurur ve ölürler. Her ne kadar evde bütün yıl boyunca bulunsalar da, genellikle 2 pik dönemleri vardır; Eylül/ Ekim ve Nisan/Mayıs, bu nedenle akar alerjisi olan hastalar yıl boyunca semptomatik olsalar da, özellikle bu pik dönemlerinde şikayetleri şiddetlenir. ( 12 )

### **2.6.2. Polenler**

Alerjik semptomların ortaya çıkması için gerekli olan polen miktarı alerjen duyarlılığına ve nazal mukozadaki enflamasyonun yaygınlığına göre değişir.

Polenler sıklıkla burun deliklerinde ve özellikle de gözlerde birikir. Dolayısıyla polenlere alerjik olan hastalarda rinit ve konjunktivit daha fazla görülmektedir.

### **2.6.3. Mantarlar**

Mantarlar ev içinde özellikle sıcak ve nem oranı yüksek yerlerde daha iyi ürerler. *Penicillium* ve *Aspergillus*, ev dışında ise *Altemia* ve *Cladosponum* türleri alerjen olarak rol oynamaktadırlar.

### **2.6.4. Hayvan Tüyleri**

Pek çok hayvanın tüy ve sekresyonları şiddetli alerjik reaksiyonlara yol açabilecek kuvvetli alerjenler taşır ya da içerirler. Kedi ve köpekler en sık alerjiye yol açan hayvanlardır.

### **2.6.5. Böcekler**

Özellikle sosyoekonomik düzeyi düşük olan topluluklarda önemli bir ev içi alerjenidir. Böcek artıkları IgE yanıtı oluşturarak solunum alerjisine neden olurlar.

### **2.6.6. Mesleki Alerjenler**

Lateks alerjisi özellikle lateks eldiven ve kateter gibi materyallerin sık kullanımı nedeniyle sağlık personelinde sık görülmektedir.

Ayrıca izosiyanat, aldehit, ilaç bileşimleri ve petro- kimyasal ürünler gibi düşük molekül ağırlıklı bileşimler de burun mukozasında irritasyon yaparak rinite yol açabilirler. Burada immünolojik olmayan yollarla rinit oluşmaktadır.

### **2.6.7. İlaçlar**

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

## **2.7. Alerjik Rinitte Tanı**

### **2.7.1. Muayene**

Genel kulak burun boğaz muayenesini takiben ayrıntılı nazal muayene yapılmalıdır. Özellikle çocuklarda ‘alerjik selam ‘ olarak bilinen el ayasıyla burnu yukarıya kaldırarak hava yolunu açma ve kaşıntı hissini azaltma amacıyla yapılan hareket sık görülür. Bu hareketin devamlı ve uzun süre tekrarlama burun ucunda “supratip çizgisi” oluşumuna neden olur.

Nazal muayenede ise septum ve konkaların anatomisi, mukozanın rengi ve sekresyonun rengi incelenmelidir. Nazal muayene anterior rinoskopi ve nazal endoskopi ile yapılabilir. Nazal endoskopi rutin spekulum ile muayene esnasında gözden kaçabilecek nazal ve sinüs patolojilerini ortaya koyar. Özellikle nazal kavite orta meatusta ve nazofarenksdeki patolojilere dikkat edilmelidir.

Alerjik rinitli bir hastada muayenede; genellikle bilateral alt konkalarda lokalize mukozal ödem ve sulu sekresyon, orta meada nadir de olsa polip ya da ödem, morumsu ya da soluk renkte mukoza, vaskülarite artışı, burun vestibülünde maserasyon ve kabuklanma görülür. Ancak bazen tamamen normal nazal mukoza ya da enfeksiyon eşlik ediyorsa hiperemik mukoza ve pürülan sekresyon da görülebilir.

Alerjik rinit ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken durumlar; nazal infeksiyonlar, vazomotor rinit, kistik fibrozis, granümatöz hastalıklar, serebrospinal rinore , rinitis medikomentoz, konjenital anomaliler ve tümörlerdir. Alerjik rinit tanısında iyi alınan anamnez, yapılan anterior rinoskopi ve endoskopik muayene ayırıcı tanı için çok önemlidir.

### **2.7.2. Alerji Testleri**

Alerjik rinit tanısı tipik alerjik semptomlar ile tanı testleri arasındaki uyuma bağlıdır. Alerjik rinit ve non-alerjik rinit ayırıcı tanısı örneğin; nazal mukozanın aşırı duyarlılığına bağlı olarak bazı iritanlara (sigara dumanı, toz, parfüm) karşı gelişen IgE'ye bağlı olmayan reaksiyonlarla IgE'ye bağlı alerjilerin ayırt edilmesi için de alerji testleri gereklidir, çünkü her birinin tedavi prensipleri farklıdır. IgE'ye bağlı olmayan reaksiyonlarda semptomatik medikal tedavi yeterliyken, IgE' ye bağlı alerjilerde tedaviye alerjiden korunma prensipleri ve immünoterapi eklenmesi gerekebilmektedir. IgE alerjik hastalıklardaki majör antikor olduğu için, tanıda kullanılan in vivo ve in vitro testler serbest ya da hücreye bağlı IgE tetkikine dayanır.

Deri testleri cildin IgE'ye bağlı reaksiyonunu göstermek için yaygın olarak kullanılan majör bir tanı yöntemidir. Doğru uygulandıkları takdirde, spesifik alerji tanısını teyit etmede yararlıdır. Deri testlerinin uygulanması ve yorumlanmasında bazı zorluklar olduğundan, eğitilmiş kişiler tarafından yapılması önerilmektedir. ( 13 )

Deri testleri tanıda ucuz olması ve hastaların büyük çoğunluğunda güvenilir sonuçlar vermesi nedeniyle günümüzde de en çok kullanılan ve en pratik tanı yöntemidir. Scratch, prick-puncture ve intradermal titrasyon yöntemleri ile yapılabilir. Scratch yönteminin kullanılması, olası sistemik reaksiyon riski nedeniyle artık önerilmemektedir. İntradermal testler ise yüksek yalancı pozitif reaksiyon oranları nedeniyle semptomlarla daha az uyum göstermektedirler. (14 ) Bugün kullanımı en yaygın olan prick-puncture metodudur.

Deri testlerini etkileyen ilaçlar tabloda belirtilmektedir. Bu ilaçların kullanımı sonrası hastalarda testin yanlış negatif sonuç vermesine sebep olabileceğinden deri prick testinin yapılacak olan hastaların kullandığı ilaçların iyi sorgulanması gerekmektedir. Diğer taraftan literatürde lökotrien sentez inhibitörlerinin , sistemik steroidlerin ve H2



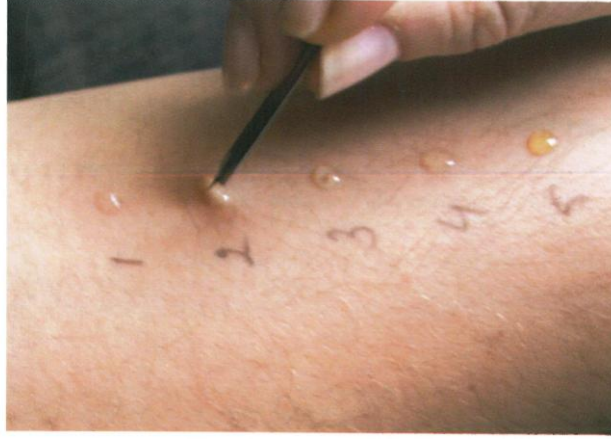
antagonistlerinin deri testlerini anlamlı olarak etkilemediğini gösteren çalışmalar vardır.( 14,15,16 )

**Tablo 1:** Deri testi sonuçlarını etkileyen ilaçlar

Antihistaminikler 3-10 gün
Trisiklik antidepresanlar 2-4 gün
H-2 antagonistleri 24 saat
Topikal steroidler ( uygulama alanı ) 2-3 hafta

Ders testlerinde doğru sonuç elde edebilmek için alerjenler yöresel olarak ve hastanın iç ve dış ortamlarda maruz kaldığı alerjenlere göre seçilmelidir. İlk aşamada bölgesel olarak sık rastlanılan alerjenler seçilmelidir. Alerjenlerin saklanma koşullarına, son kullanım tarihlerine, dilusyonuna, çapraz kontaminasyon ya da bakteriyel kontaminasyona dikkat edilmelidir. Seçilen alerjenlerin yanı sıra cildin eritem-endurasyon yanıtının olup olmadığını görmek için mutlaka pozitif kontrol solüsyonu olarak histamin(1mg/ml) uygulanmalıdır. Ayrıca cildin mast hücre uyarılmasına normal yanıt verip, nonantijenik uyarana yanıt vermediğinin de, saptanması gereklidir. Bu amaçla negatif kontrol solüsyonu olarak diluent uygulanmalıdır. Nonantijenik uyarana en iyi örnek dermatografizm 'dir. Bu durumda in vitro testler yapılması daha doğru olacaktır. ( 14 )

Deri testi uygulamadan önce ön kol iç kısmı alkol ile temizlenir. Kol bölgesi ağrılı olacağından çocuklarda sırt bölgesi de kullanılabilir. Alerji solüsyonları 2 cm aralıklarla uygulanmalıdır. Alerjen damlatıldıktan sonra cildin yüzeysel tabakası lanset ile kaldırılmalı ve kanatmamaya dikkat edilmelidir. Multi-puncture yönteminde ise alerjen ekstreleri içine batırılmış plastik multi test aпараты 90 derece açı ile hastanın cildi üzerine hafifçe bastırılmalıdır. Sonuçlar reaksiyonun üst seviyesinde, uygulamadan 15 dakika sonra kızarıklık ve şişlik çapı ölçülerek değerlendirilebilir.



**Resim 1** : Deri prick test uygulaması

Deri testleri ile atopi teşhis edilebilir ve klinik hikayeyi destekleyici bulgu elde edilebilir. Ancak deri testleri semptomsuz kişilerin % 15-35'inde pozitif olabileceğinden, pozitif sonuç her zaman hastanın semptomlarının IgE'ye bağlı alerji olduğunu göstermez. ( 13 )

Diğer taraftan, hasta alerjik cevabı görebileceğinden, testlerin ayrıca eğitsel değeri de vardır Bu testler özellikle ev tozu akarlarına karşı pahalı ve zaman isteyen korunma yöntemleri uygulanmadan önce mutlaka yapılmalıdır. İmmünoterapi destekleyici deri testi sonuçları olmadan kesinlikle başlanmamalıdır.

### **2.7.3. Diğer Alerji Testleri**

Kanda alerjene karşı gelişen IgE'nin saptanması olarak tanımlanan spesifik IgE testi bugün pratikte de kullanılan bir tanı yöntemidir. Serum spesifik IgE testi RAST (Radioallergosorbant test) veya ELISA yöntemleri ile yapılabilir. Cilt reaktivitesinden etkilenmemesi, ilaç etkileşimi olmaması, daha spesifik olması ve sistemik reaksiyon riski taşımaması avantajları arasındadır. Ancak geç sonuç vermesi, pahalı olması, sensitivite azlığı, bazı alerjenlerin eksik olması, teknik ve mekanik hata yapılma riski taşınması gibi dezavantajları vardır ( 17 ).

Periferik eozinofili, özgün olmamakla beraber, diğer bazı atopik durumlara dikkat çekebilir. Nazal salgıda hücre tayini, akut bir alevlenme esnasında, allerjiyle infeksiyonun birbirinden ayırt edilmesinde yardımcı olabilir ( 18 ). Nazal Provakosyon testi, üst hava yolunun alerjenlere veya diğer iritanlara gösterdiği doğal tepkiyi ortaya çıkarır.

Provokasyon sonrası, nazal hava yolu direnci rinometri kullanılarak değerlendirilir( 19 ).

## **2.8. Alerjik Rinit Tedavisi**

### **2.8.1. Alerjenden Korunma**

Alerjik riniti tetikleyen faktör, nazal mukoza ile sorumlu alerjenin temas etmesidir. Bu temas sonucu Önce erken faz reaksiyonu başlar daha sonra da alerjik enflamatuvar hastalık gelişir. Hastalığın şiddeti ve seyri çevredeki alerjen konsantrasyonu ile ilgilidir. Dolayısıyla semptomları kontrol altına almak için ilk tedavi yaklaşımı, neden olan alerjenin belirlenip, bu alerjenden korunmaktır. ( 22, 23 )

Alerjenden korunma ile alerjik hastalığın semptomlarında düzelme ve ilaç kullanımında azalma kaydedilmiştir. Çevresel kontrolün yararlı etkilerinin görülmesi haftalar ya da aylar sürebilir. Olguların çoğunda pratik ya da ekonomik nedenler dolayısıyla tam korunma sağlanması mümkün değildir. Buna rağmen, alerjenden korunma farmakolojik tedavi öncesi veya onunla beraber düşünülmelidir.

### **2.8.2. Medikal Tedavi**

Alerjik rinit tedavisinde kullanılan ilaçlar kullanıldığı sürece etkili olup, uzun süreli etkileri yoktur. Dolayısıyla, persistan hastalıkta oral ya da topikal idame tedavisi gereklidir. Uzun süreli tedavide genellikle taşiflakşi gelişmez.

Rinit tedavisinde kullanılan ilaçlar genellikle topikal ya da oral yol ile olmaktadır. İntranazal tedavinin en önemli avantajı yan etki olmaksızın ya da minimal yan etkiyle yüksek dozda ilacın direkt olarak nazal mukozaya uygulanabilmesidir. Ancak alerjik riniti olan kişilerde genellikle konjuktivit ve/veya astım da eşlik eder ve verilen ilacın farklı hedef organlara ulaşması gereklidir.

Alerjik rinit tedavisinde kullanılan ilaçlar; oral ve topikal antihistaminikler, oral ve intranazal steroidler, oral ve intranazal dekonjestanlar, kromolinler, intranazal antikolinergikler ve lökotrien antagonistleridir.

### **2.8.2.1. Oral Antihistaminikler**

Her ne kadar alerjik semptomların patofizyolojisinde pek çok mediatör rol oynasa da histamin majör önemi olan bir mediatördür. Bilinen 3 çeşit histamin reseptörü vardır, ancak nazal mukozada H1 histamin reseptörleri etkilidir. Alerjik rinit tedavisinde kullanılan hem birinci hem ikinci jenerasyon antihistaminikler H1 reseptör antagonisti olup, histaminin yol açtığı burun akıntısı, kaşıntı ve hapşırık semptomları üzerinde etkili olmakla beraber burun tıkanıklığı semptomu üzerinde sınırlı etkiye sahiptirler.. Histamin antagonisti olmalarının yanı sıra bazı İkinci jenerasyon antihistaminikler mediatör salınımı, lokal enflamatuvar hücre salınımı ve epitelyal hücrelerden ICAM-1 salınımı üzerinde etkili olabilmektedirler.

Birinci jenerasyon antihistaminiklerin (klorfeniramin, difenhidramin, prometazin, triploridin) sedasyon ve antikolinergik yan etkilerinin olması (Ağız/göz kuruması, üriner retansiyon, taşikardi, impotans, diskinezi vs.) nedeni ile alerjik rinit tedavisinde kullanımları kısıtlıdır.

Yeni jenerasyon antihistaminikler (akrivastin, aste-mizol, azelastin, setrizin, ebastin, feksofenadin, loratadin, terfenadin, desloratadin) lipofobik ve daha büyük moleküllü olmaları nedeniyle santral sinir sistemine geçmezler ve dolayısıyla sedatif etkileri önerilen dozlarda çok azdır veya yoktur. Ayrıca öncelikle periferik H1 reseptörlerine bağlandıklarından antiserotonin ve antikolinergik etki göstermezler.

Sonuç olarak yeni jenerasyon antihistaminikler alerjik rinit tedavisinde ilk seçenek olarak düşünülebilirler. Günde tek doz kullanım tercih sebebi olup doz aşımına dikkat edilmelidir. Antihistaminikler burun tıkanıklığı şikayeti ön planda olduğunda oral dekonjestanlarla birlikte kullanılabilirler.

### **2.8.2.2. Topikal Antihistaminikler**

Bugün kullanımda olan topikal antihistaminikler levokobastin ve azelastin'dir. Topikal antihistaminikler oral antihistaminikler gibi alerjik rinitin burun akıntısı, hapşırık ve kaşıntı semptomları üzerinde etkilidirler. Topikal antihistaminikler daha kısa sürede etkili olurlar (15 dakikadan kısa), ancak etkinlikleri hedef organ ile sınırlıdır. Alerjik konjunktivitte etkili değildirler. Yeterli klinik etkinlik sağlanabilmesi için günde iki kez kullanımları önerilmektedir. Önerilen dozlarda kullanıldıklarında önemli yan etkileri

yoktur. Topikal antihistaminiklerin özellikle hafif, organ-sınırlı alerjik rinitte kullanılması önerilmektedir.

### **2.8.2.3. Topikal Steroidler**

Kortikosteroidler hem topikal hem sistemik kullanımda hücresel düzeyde etkili olan antiinflamatuvar ajanlardır. Kortikosteroidler antijen prezentasyonunu engelleyerek, sitokin (IL3, IL4, IL5 ve IL13 ve kemokin salınımı ve nazal mukozadaki hücre enfiltrasyonunu (T-hücreleri, eozinofiller, mast hücreleri, bazofiller) ve bu hücrelerden mediatör salınımını azaltarak kuvvetli antiinflamatuvar etkinlik gösterirler. Ayrıca nazal aşırı duyarlılık üzerinde de etkilidirler.

Kortikosteroidler günümüzde alerjik rinit tedavisinde kullanılan en etkili ilaçlardır. Burun akıntısı, kaşıntı ve hapşırık gibi semptomların yanı sıra burun tıkanıklığı üzerinde de etkilidir. En son yapılan bir meta-analizde alerjik rinit semptomları üzerinde topikal steroidlerin sistemik antihistaminiklerden daha etkili oldukları gösterilmiştir. ( 24, 25 )

İntranazal steroidler uzun dönem kullanımda iyi tolere edilmektedirler. Topikal steroidlerin zaman zaman burunda kabuklanma, kanama gibi yan etkileri olabilir. Septal perforasyon ise çok nadirdir. Sonuç olarak; topikal steroidler orta derecede ya da şiddetli ve/veya sürekli semptomu olan alerjik ya da nonalerjik rinitli hastalarda ilk seçenek olarak düşünülmelidir.

### **2.8.2.4. Sistemik Steroidler**

Sistemik steroidler alerjik rinit tedavisinde ilk seçenek ilaç değil, son başvurulacak ilaç olarak düşünülmelidirler. Oral (prednizolon 20-40 mg/gün) ya da depo enjeksiyon (metilprednizolon 40-80 mg/enjeksiyon) olarak verilebilirler.

Ciddi hipertansiyon ve hiperglisemi, ileri osteoporoz, glokom, tüberküloz gibi kronik enfektif hastalıklar ve psikolojik dengesizliği olanlarda kullanımları kontrendikedir. Ayrıca çocuklar ve hamilelerde de kullanılmamalıdır.

Sistemik steroidler ancak diğer medikal tedavi yöntemlerinin yetersiz olduğu olgularda, yan etkileri göz önünde tutularak kısa süreli olarak kullanılabilirler. İntranazal tedavinin aksine burun ve paranazal sinüslerin her tarafına ulaşabileceğinden, özellikle

nazal polipozis ve şiddetli perenial rinitlerde yararlı olabilirler. Sistemik steroidler diğer tedavi yöntemlerinin etkili olmadığı durumlarda kısa süreli (3 haftadan az) olarak kullanılabilir. Ancak 3 aydan daha sık aralıklarda verilmemelidirler,

#### **2.8.2.5. Kromolinler**

Alerjik rinit tedavisinde kullanılan kromolin, sodyum nedokromil'dir. Kromoglikatların etkinliği mast hücre duvarı ve/veya IgE antijen bağlanımı sonucu gelişen intrasellüler olaylar yoluyla olmaktadır..Sodyum nedokromilin günde 2 kez kullanımı yeterlidir. Kromolinlerin alerjen ile temas öncesinde kullanılmaları iyi sonuç vermekte, temas sonrası ortaya çıkan belirtiler üzerinde yeterince etkili olmamaktadırlar.

Kromolinlerin gastrointestinal emilimi olmadığı için toksisite ve yan etkileri hemen hemen yoktur. Dolayısıyla çocuk, hamile ve yaşlılarda güvenli bir şekilde kullanılabilirler.

Sonuç olarak; kromoglikatların alerjik rinit tedavisinde hafif semptomlu olgularda ve alerjenle temas öncesinde kullanılmaları önerilmektedir.

#### **2.8.2.6. Dekonjestanlar**

Dekonjestanlar topikal ve oral kullanımda alfa-adrenerjik reseptörleri uyarak nazal mukozada vazokonstriksiyon sağlayıp, geçici olarak burun tıkanıklığını azaltırlar. Ancak sekresyon, kaşıntı ve hapşırık üzerinde etkili değildirler.

Klinik kullanımda olan dekonjestanlar arasında, alfaadrenerjik agonistler (fenilefrin), alfa2-adrenerjik agonistler (oksimetazolin, ksilometazolin), noradrenalin salınımı yapanlar (efedrin, psödoefedrin, fenilpropanolamin) sayılabilir.

Uzun süreli topikal kullanımda taşiflaksi ve rinitis medikamentoza gelişebilir. Bu nedenle topikal dekonjestanlar şiddetli burun tıkanıklığı olan hastalarda kısa süreli olarak (10 günden az) diğer ilaçlarla beraber verilebilirler.

Sistemik kullanımda burun tıkanıklığı üzerindeki etkinlikleri topikal kullanıma göre daha azdır. Oral kullanımda etkileri 30 dakika içinde başlayıp, 8-24 saat devam edebilir. Yan etkileri arasında taşikardi, hipertiroidi, iritabilite, glokom ve uykusuzluk sayılabilir.

### **2.8.2.7. Antikolinerjikler**

Antikolinerjikler nazal sekresyon üretiminde rol oynayan muskarinik reseptörleri bloke ederek etki ederler. Vasküler kontrol (burun tıkanıklığı) ve duyuşal sinir uçlarına (hapşırık ve kaşıntı) etkileri yoktur. Dolayısıyla sadece burun akıntısı üzerinde etkilidirler. Bu amaçla kullanılan ajan ipratropium bromid'dir.

Nazal mukozada kuruluk, baş ağrısı ve ağız kuruluğu yan etkileri olarak sayılabilir. Sistemik yan etkileri çok yüksek dozlarda ortaya çıkmaktadır,

İpratropium bromid (%0.03) sprey tek başına ya da bir antihistaminik veya topikal steroid ile kombine edilerek burun akıntısının majör semptom olduğu alerjik ya da non-alerjik rinitlerde kullanılabilir.

### **2.8.2.8. Lökotrien Antagonistleri**

Lökotrienler alerjik reaksiyonun önemli mediatörleridir. Dolayısıyla lökotrienler üzerinde etkili olan ilaçlar tek başına ya da antihistaminiklerle kombine edilerek alerjik rinit tedavisinde kullanılabilirler. Bu amaçla kullanılan ajanlar zafirlukast ve montelukasttır.

### **2.8.3. İmmünoterapi**

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

Başarılı bir immünoterapi doğru teşhis ile birlikte doğru miktarda ve kaliteli alerjen aşısı verilmesine bağılıdır.

En yaygın olan uygulama yöntemi subkutan enjeksiyondur. Ancak oral, sublingual ve nazal uygulama ile de etkili ve güvenli immünoterapi sağlanabilir. Ayrıca peptid İT, plazmid DNA immünizasyonu, rekombinan alerjen spesifik fragmanlar ve anti-IgE monoklonal antikorların kullanımı gibi yeni yöntemler üzerinde çalışılmaktadır

## **2.9. Ankilozan Spondilit**

Ankilozan spondilit (AS); aksiyel iskeleti, entezisleri ve periferik eklemleri etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. AS'nin ayırıcı özelliği radyografik sakroiliit ve sıklıkla spondilitle ilişkili inflamatuvar bel ağrısıdır. Periferik eklemler daha az sıklıkta etkilenir; ancak kalça ve omuz eklemleri olguların üçte birinde tutulur. Özellikle üveit, Chron benzeri gastrointestinal hastalık ve daha az sıklıkla kardiyak hastalık gibi eklem dışı belirtiler gelişebilir. ( 26 )

### **2.9.1. Epidemiyoloji**

Batı ülkelerinde yapılan hastane bazlı çalışmalarda birbirleri arasında çok az değişkenlik olmakla birlikte ankilozan spondilitin prevalansı %0,1 olarak bildirilmektedir. Bir çok çalışma erkek cinsiyet baskınlığını 2-3:1 oranlarında bildirmektedir.( 27 )

### **2.9.2. Etyoloji**

Ankilozan spondilitin kesin etyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte üzerinde en çok duruların etkenlerin başında genetik yatkınlık ( HLA B27 doku antijeni ), enfeksiyon ve çevresel etkenler olarak sayılabilir. ( 28 )

Genetik yatkınlık ; Bağışıklık sisteminin kendinden olanı ve olmayanı tanıması için gerekli olan “doku antijenleri”ni kodlayan gen bölgesi, Büyük Doku uyum Kompleksi, MHC olarak adlandırılır. İnsanda 6. kromozomun kısa kolunda yerleşmiş olup; ilk olarak beyaz kan hücrelerinde gösterilen bu genler, “Human Leukocyte Antigens”, HLA bölgesi olarak da adlandırılır. HLA-B27 , MHC klas 1 sınıfının 3 lokusunda bulunan HLA –B grubuna ait bir alleldir. HLA-B27'nin spondiloartropatilerin etyopatogeneizde rolü olduğunu açıklayan hipotezler , HLA-B27 ile bağlanan antijenlerin sinoviya gibi dokulara taşınarak immün yanıtı indüklediği bir diğer hipotez HLA-B27'nin bazı infeksiyöz antijenlerle ( klebsiella ) olan moleküller benzerliği nedeniyle immün yanıtı indüklediğidir. ( 29 )

Ankilozan spondilitli hastalarda periferik kan T hücre incelemeleri, Th1 sitokinleri , IL-2 ve interferon için boyanan T hücre sayısının azaldığını göstermiş aynı zamanda Th2 sitokini olan IL-4 açısından bir fark saptanmamıştır.( 30 ) Bozulmuş bir Th1 sitokin cevabı , özellikle bağırsakta kronik inflamasyona ve/veya otoimmüniteye yol açacak şekilde



bakterilere karşı bozulmuş T hücre savunması ile ilişkili olabileceğinden patofizyolojik olarak anlamlıdır. Ankilozan spondilite Th1/Th2 dengesinin Th2 lehine olduğundan Th2 sitokin cevabının baskın olduğu allerjik rinit hastalığının ankilozan spondilitli hastalarda sık olduğu iddia edilmiştir.( 1,2 )

Ankilozan spondilite TNF alfanın patofizyolojik önemine TNF alfa ekspresyonu artmış olan transgenik fare modelinin fenotipi ile dikkat çekilmiştir. Bir çalışmada ankilozan spondilitli hastaların serumunda enflamatuvar olmayan bel ağrılı hastalara göre daha yüksek miktarda TNF alfaya rastlanmıştır. Daha yeni bir çalışmada ankilozan spondilitli hastaların sakroiliak eklem biyopsilerinde yüksek miktarda TNF alfa Messenger RNA ve protein saptanmıştır.(31) Ankilozan spondilit ve enflamatuvar bağırsak hastalıkları arasındaki ilişkide ankilozan spondilite TNF alfanın bir rolü olabileceğinin kanıtıdır. Erken dönem Crohn hastalığına benzeyen mikroskopik ve makroskopik bağırsak enflamasyonu ankilozan spondilitli hastaların %20-60'ında görülmektedir( 32 ). Ankilozan spondilitteki bağırsak lezyonları sessiz olabilir ve daha çok akut periferik artritli hastalarda rastlanmıştır. İnvitro çalışmalar Crohn'lu hastaların bağırsak mukozasında TNF alfa üretiminin arttığını göstermiştir( 33 ). Klinik çalışmalar da anti-TNF alfa monoklonal antikoru olan infliksimabın bu enflamatuvar bağırsak hastalığında tedavi edici etkisini ortaya koymuştur(34). Bu veriler göz önüne alındığında TNF alfanın ankilozan spondilit patogenezinde rol oynayabileceği ve anti-TNF alfa tedavisinin ankilozan spondilite yeni bir tedavi seçeneği olabileceği gündeme gelmiştir. Nitekim bu ajanların immunomodulatuvar etkilerinin ankilozan spondilite gösterilmesi bu hipotezi desteklemiştir. Ankilozan spondilitin yardımcı t hücrelerinin 1 ve 2 (Th1 ve Th2) subtiplerinin dengesinde bozuklukla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Hasta kişilerin serumlarında ve sinovial membranlarda azalmış IL-2 üretimi ve artmış IL-10 düzeyi gösterilmiştir( 35 ). Bu konuda yapılmış diğer çalışmalar da bozulmuş Th1 kapasitesinin ankilozan spondilit patogenezinin bir parçası olduğu görüşünü desteklemektedir( 30 ). Bu durum muhtemelen hastalığın başlangıcında enfeksiyona neden olan bir bakterinin etkili bir şekilde eliminasyonunun bozulmasına yol açmakta ve bağırsaktaki mukozal lenfositlerde hastalığın gelişimine aktif olarak katılabilmektedir. TNF alfanın enflamasyon alanında bol miktarda bulunması bu ajanı biyolojik tedavinin bir hedefi haline getirmektedir. Nitekim Baeten ve arkadaşları yaptıkları çalışmada anti TNF alfa tedavisinin Ankilozan spondilite Th1 sitokin sekresyon bozukluğunu düzelttiğini ortaya

koymuşlardır ( 36 ).

### **2.9.3. Ankilozan Spondilitte Kullanılan Medikal Tedaviler**

#### **2.9.3.1. Non-Steroidal Anti-İnflamatuvar İlaçlar (NSAİİ'ler)**

Salisilatlar ve opiatlar analjezik özellikleri ile AS tedavisinde ilk denenen ilaçlar arasında yer ( 37 ) almışlardır. NSAİİ'ler, ağrı ve tutukluk üzerine 48-72 saat gibi bir sürede süratle etki göstererek AS'nin farmakolojik tedavisinde önemli bir yer tutmuşlardır. AS tedavisinde ilk kullanılmaya başlanan NSAİİ'ler fenilbutazon ve indometazin olup kontrollü çalışmalarla etkinliği gösterilmiştir. Son zamanlarda COX-II selektif inhibitörleri celecoxib ve etoricoxib'in AS tedavisindeki kayda değer etkinliği de gösterilmiştir ( 38 ).

#### **2.9.3.2. Kortikosteroidler**

Sistemik kortikosteroidler AS tedavisinde önemli yeri olan ilaçlar değildir fakat lokal kullanımının etkinliği ( eklem içerisine ) bir plasebo-kontrollü çalışmada ve bazı açık çalışmalarda gösterilmiştir. Semptomlardaki düzelme ve inflamasyondaki azalmanın 6 ay hatta bazen daha uzun sürdüğü MRG ile de tespit edilmiştir ( 39 ) .

#### **2.9.3.3. Geleneksel Hastalık-Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar**

Sulfasalazin, AS tedavisinde en iyi araştırılmış DMARD'dır. Spondilartropatisi olan hastaların ileumunda inflamatuvar lezyonların tanımlanmış olması sulfazalinin ankilozan spondilitte faydalı olabileceği düşünülmüş. Sulfasalazin ankilozan spondilitte aksiyal tutulum için önerilmezken, periferik tutulum için kullanılabileceğini belirten yayınlar mevcuttur ( 42 ) .

Ankilozan spondilitte kullanılan diğer hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar metotreksat ve leflunomidir.

#### **2.9.3.4. Anti-TNF Alfa Biyo Edici Ajanlar**

Şu ana kadar bahsedilen sınırlı tedavi seçenekleri dikkate alındığında, elde edilen iyi ve çok iyi sonuçlar ile TNF-blokerleri AS'li hastaların tedavisinde bir dönüm noktası olarak kabul edilebilir. Bu ilaçlar sadece semptom ve bulguları süratle düzeltmekle kalmayıp aynı zamanda hastaların büyük bir kısmında kemik destruksiyonunu da

engelleyebilme yetisine sahiptirler.

TNF alfa, monosit, makrofaj ve aktive T hücreleri tarafından salınan proinflamatuvar bir sitokindir. TNF alfa, IL-1 ve IL-6 gibi diğer sitokinlerin salınımını indüklediği gibi prostaglandinlerin de salınmasına yol açar; ki bu da lenfositlerin aktivasyonuna ve aynı zamanda osteoklastogenezise sebep olur( 43 ). TNF alfa ekspresyonu artmış olan transgenik fare modelinde belirgin bir osteoklastogenezisin eşlik ettiği sakroiliak eklemlerde subkondral granülasyon dokusu ile gelişimi ile ilgili karakterize spondilit formu ile sonuçlandığı saptanmıştır.( 31 )

Bugün için TNF alfaya karşı geliştirilmiş 3 ana biyolojik ajan mevcuttur: kimerik (1/4 mürin ve 3/4 insan) monoklonal IgG1 antikor olan infliximab, rekombinant 75kD TNF reseptör IgG1 füzyon proteini etanercept, tümüyle insan monoklonal antikor adalimumab. Infliximab, iki saat üzerinde intravenöz uygulama tarzında verilirken diğer ikisi cilt altı uygulanır. TNF blokeri alan hastalarda,infeksiyonlar (sepsis ve tüberküloz), maligniteler (lenfoma gibi), hematolojik hastalıklar (anemi, pansitopeni), demiyelinizan hastalılar, konjestif kalp hastalığının alevlenmesi, otoantikor ve otoimmün yanıtın gelişmesi ve hipersensitivite reaksiyonları gibi istenmeyen durumların gelişebilmesine karşı hastalar dikkatle izlenmelidir.

### **3. HASTALAR VE YÖNTEM**

#### **3.1. Hastalar**

Bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye İmmünoloji ve Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniklerine Ekim 2012 ile Kasım 2012 tarihleri arasında başvurup ankilozan spondilit kesin tanısı alanlar ve daha önceden ankilozan spondilit tanısı ile takip edilen hastalar üzerinde Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz polikliniğinde yapıldı. Çalışma öncesinde etik kurul onayı alındı. Bütün hastalara çalışma hakkında bilgilendirilme yapıldı, onam formu dolduruldu. Atrofik rinit, nazal polip, nazal tümörler gibi hastalıklara bağlı nazal semptomları olan, mesleksel rinit , endokrin hastalık, gebelik ve ilaca bağlı olan rinit semptomları olan vakalar çalışma dışı bırakıldı.

Alerji prick testine tabi tutulacak hastaların son 1 hafta içinde antihistaminik tedavi ve trisiklik antidepresan tedavisi almaması gerekiyordu.

#### **3.2. Muayene**

Hastalar yaş, cinsiyet, ankilozan spondilit hastalık süresi , kullanılan ilaçlar yönünden sorgulandı. Hastalara rutin baş ve boyun muayenesi ve otoskopik muayene uygulandı. Hastalarda burun tıkanıklığı yapabilecek septal deviyasyon veya konka hipertrofisi gibi durumları ekarte edebilmek için nazal endoskopik muayene de uygulandı. Hastalarda anket yöntemi kullanılarak alerjik rinit semptomları taranmıştır. Bu çalışma için kullanılan anket daha önce ülkemizde yapılan bir çalışmadan uyarlanmıştır ( 10 ).

1-	Burun tıkanıklığı şikayetiniz var mı ?			
	Hayır	evet	a) Şikayetlerin 4 haftadan daha az ve haftada 4 günden az mevcudiyeti	b)Şikayetlerin 4 haftadan daha fazla ve haftada en az 4 gün mevcudiyeti
2-	Burun akıntısı şikayetiniz var mı?			
	Hayır	evet	a) Şikayetlerin 4 haftadan daha az ve haftada 4 günden az mevcudiyeti	b)Şikayetlerin 4 haftadan daha fazla ve haftada en az 4 gün mevcudiyeti
3-	Burun kaşıntısı şikayetiniz var mı?			
	Hayır	evet	a) Şikayetlerin 4 haftadan daha az ve haftada 4 günden az mevcudiyeti	b)Şikayetlerin 4 haftadan daha fazla ve haftada en az 4 gün mevcudiyeti
4-	Damak ve boğaz kaşıntısı şikayetiniz var mı?			
	Hayır	evet	a) Şikayetlerin 4 haftadan daha az ve haftada 4 günden az mevcudiyeti	b)Şikayetlerin 4 haftadan daha fazla ve haftada en az 4 gün mevcudiyeti
5-	Tekrarlayan hapsirlik şikayetiniz var mı?			
	Hayır	evet	a) Şikayetlerin 4 haftadan daha az ve haftada 4 günden az mevcudiyeti	b)Şikayetlerin 4 haftadan daha fazla ve haftada en az 4 gün mevcudiyeti
6-	Gözlerinizde akıntı ve kaşıntı şikayetiniz var mı?			
	Hayır	evet	a) Şikayetlerin 4 haftadan daha az ve haftada 4 günden az mevcudiyeti	b)Şikayetlerin 4 haftadan daha fazla ve haftada en az 4 gün mevcudiyeti
7-	Alerjik rinitis veya saman nezlesi hastalıklarına sahip olduğunuzu düşünüyor musunuz?			
	Hayır	evet		
8-	Daha önceden bir hekim tarafından alerjik rinitis veya saman nezlesi tanısı aldınız mı?			
	Hayır	evet		

**Resim 2 : Alerjik Rinit Semptom Anketi**

### 3.3. Tanımlama

Alerjik rinitin ana semptomları sulu burun akıntısı , burun kaşıntısı , sık hapşırma ve burun tıkanıklığıdır. Konjoktivit bazı vakalarda görülmektedir.

Çalışmamızda ankilozan spondilitli hastalarda alerjik rinit sıklığını saptayabilmek için 8 sorudan oluşan alerjik rinit semptom anketi hazırlandı. Çalışmamıza katılan olgulardan . ankette 4 veya daha fazla soruya ‘evet’ cevabı veren olgular ‘alerjik rinit semptomlu grup’ olarak ( grup 1 ) tanımlandı. 4 sorudan daha azına ‘evet’ cevabı verenler ‘alerjik rinit semptomları olmayan grup’ olarak ( grup 2 ) tanımlandı. Alerjik rinit semptomlu gruptaki olgular alerji prick testine tabi tutuldu. Oluşabilecek sistemik allerji reaksiyonu riskine karşı acil müdahale seti hazır bulundurulmuştur. Kulak burun boğaz kliniğimiz bünyesinde yapılan deri testleri 20 adet alerjenden oluşmaktadır. Hastaların kollarına bu alerjen ekstraktları damlatıldı, bir lanset yardımı ile cilt altına temas etmesi sağlandı. Değerlendirme uygulamadan 10-15 dakika sonra endürasyon çapı ölçülerek yapıldı. 3 mm’den geniş endürasyon pozitif olarak değerlendirildi , çapın genişliğine göre veya histaminle oluşan endürasyonun çapıyla karşılaştırarak alerjik reaksiyonun şiddeti belirtildi.

**Tablo 2:** Deri Testi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

<b>Histaminin çapına göre</b>	<b>Antijen çapına göre</b>
Derece Endürasyon çapı	Derece Endürasyon çapı
1+ <1/2 histamin çapı	1+ 3-5 mm
2+ =1/2 histamin çapı	2+ 5-7 mm
3+ = histamin çapı	3+ 7-9 mm
4+ ≥2x histamin çapı	4+ 10 mm ve üstü

**Tablo 3:** Çalışmada Kullanılan 20 Adet Alerjenler

B-Trees Mix (Alnus, Betula, Corylus)
Olea Europea
Populus Nigra
Quercus Robur
Pollens IV
(Dactylis, Festuca, Lolium, Phelum, Poa)
Pollens III
(Avena, Hordeum, Triticum, Seceale)
Seceale Cereale
Pollens V
(Artemisia, Chenopodium, Pariteria, Plantago)
Artemisia Vulgaris
Pariteria Judaica
Alternaria Alternata
Aspergillus Fumigatus
Dermatophagoides Farinae
Dermatophagoides Pteronyssinus
Dog Epiteli
Feather Mix
Cat Epiteli
Blatella Germanica
Saline Solution
Histamine

### 3.4. İstatistiki Analiz

Çalışmamızda sürekli değişkenler ortalama±standart sapma ve kategorik değişkenler yüzde olarak ifade edildi. Sürekli değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmasında Mann Whitney-u testi kullanıldı. Kategorik değişkenler chi-square testi ile karşılaştırıldı. Tüm istatistiksel analiz SPSS 13.0 (Chigaco, Ilionis) paket programını ile yapıldı.

#### 4. BULGULAR

Çalışma ankilozan spondiliti olan 64 olgu üzerinde yapıldı. Olguların 40'ı (%62,5) erkek, 24'ü (%37,5 ) kadındı. Olguların yaşları 17 ile 65 arasında değişmekte olup ortalama yaş  $41 \pm 11.2$  'idi.

Olgulardaki rinit ile ilişkili semptom sıklığı şu şekilde idi; 12 olguda ( %18,8 ) burun tıkanıklığı, 10 olguda ( % 15,6 ) burun akıntısı, 12 olguda ( % 18,8 ) burun kaşınması , 11 olguda ( % 17,2 ) damak ve boğaz kaşınması , 15 olguda ( % 23,4 ) hapşırma , 12 olguda ( % 18,8 ) geniz akıntısı ve geniz kaşınması vardı. 7 olgu ( % 10,9 ) kendisinde alerjik rinit hastalığının olduğunu düşünüyor.

Yapılan alerjik rinit semptom anketinde sorulan 8 sorudan 4 soruya pozitif cevap veren olgular rinit olarak ( grup 1 ) kabul edildi. 64 olgudan 8 olguda rinit semptomları pozitif olarak kabul edildi. 56 olguda alerjik rinit semptom anketine göre rinit semptomları negatif olarak ( grup 2 ) kabul edildi. Yapılan alerjik rinit semptom anketine göre rinit semptomları pozitif olarak kabul edilen 8 olguya 20 adet alerjiden oluşan alerji prick testi yapıldı , sadece bir olguda Dermatophagoides Farinea ve Dermatophagoides Pteronyssinus alerjenlerine karşı pozitif bulgu (3+) elde edildi. Çalışmamızdaki popülasyona göre alerjik rinit sıklığı % 1.5 olarak saptanmıştır.

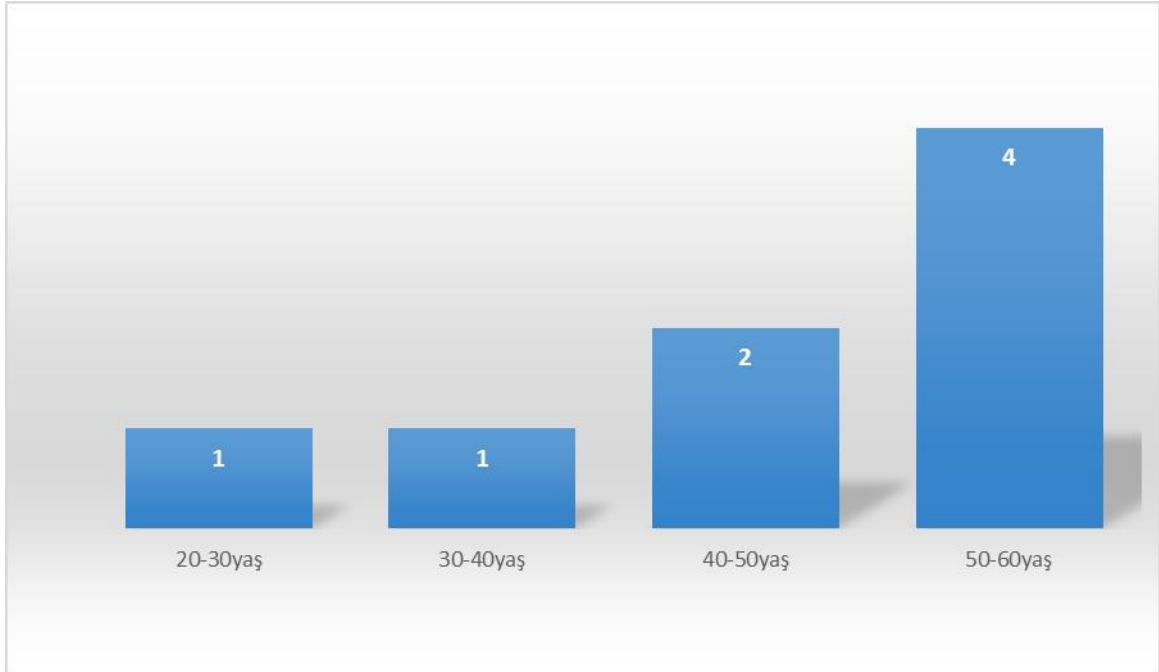
Grup 1 ile grup 2 arasında demografik ve klinik özellikler karşılaştırılması tablo 1'de gösterilmiştir. Her iki grup arasında yaş açısından anlamlı farklılık yoktu (  $45.3 \pm 12$  vs  $40.4 \pm 11.1$ , p: 0.161). Her iki grup arasında grup arasında cinsiyet (% 50 – 64 erkek, p: 0,460 ) açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Her iki grup arasında burun tıkanıklığı ( % 50 -14, p : 0.035 ) ve burun akıntısı ( % 50 – 10.7 p: 0.016 ) açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Her iki grup arasında burun kaşınması ( % 87.5 – 8.9 , p:< 0.001 ), damak ve boğaz kaşınması ( % 87.5- 7.1, p: <0.001 ), hapşırma ( % 87.5-14.3, p: <0.001 ) , geniz akıntısı ve kaşınması ( % 75-10.7, p: <0.001 ) açısından anlamlı farklılık saptandı. Her iki grup arasında ankilozan spondilit hastalık süresi ile ilgili anlamlı farklılık saptanmadı.(  $14.8 \pm 7.9$  yıl,  $15.5 \pm 8.5$  yıl , p=0.722 )

64 olgudan 4 olguda daha önceden bir hekim tarafından alerjik rinit tanısı konularak tedavi uygulanmış. Bu 4 olgu alerjik rinit semptom anketine pozitif cevap vermiştir.



**Tablo 4:** Çalışma Grubunun Demografik ve Klinik Özellikleri

	grup 1	grup 2	p
Yaş ( yıl )	45,3 ±12	40,4 ±11,1	0.161
Cinsiyet ( erkek ,n, % )	4 ( % 50 )	36 ( % 64,3)	0,460
Burun tıkanıklığı n ( % )	4 ( % 50 )	8 ( % 14,3 )	0,035
Burun akıntısı n ( % )	4 ( % 50 )	6 ( % 10,7 )	0,016
Burun kaşıntısı n ( % )	7 ( % 87,5)	5 ( % 8,9 )	<0,001
Damak ve boğaz kaşıntısı n ( % )	7 ( 87,5 )	4 ( % 7,1 )	<0,001
Hapşırma n ( % )	7 ( % 87,5)	8 ( % 14,3 )	<0,001
Geniz akıntısı ve kaşıntısı n ( % )	6 ( % 75 )	6 ( % 10,7 )	<0,001
Anamnez n ( % )	5 ( % 62,5)	2 ( % 6 )	<0,001



**Şekil 1:** Alerjik Rinit Semptomlu Hastaların Yaş Dağılımı

**Tablo 5:** Çalışmada Bulunan Olguların Ankilozan Spondilit Tedavisi İçin Kullandığı İlaçlar

Kullanılan ilaçlar	Olgu sayısı
Anti-TNF	46
NSAİD	11
Anti-TNF + sistemik steroid	1
metotreksat	1
salozoprin	1
Salozoprin + NSAİD	3
salozoprin + sistemik steroid	1
Kullanılan ilaçlar	Olgu sayısı
Anti-TNF	46
NSAİD	11
Anti-TNF + sistemik steroid	1
metotreksat	1
salozoprin	1
Salozoprin + NSAİD	3
salozoprin + sistemik steroid	1

‘Alerjik rinit semptomlu’ olan ve deri prick testi yapılan gruptaki 8 olgunun hepsi ankilozan spondilit tedavisi için sadece anti-TNF tedavisi kullanıyordu.

## 5.TARTIŞMA

Sitokinler immün sistem içerisinde birçok biyolojik etkilerden sorumlu hormonal mesajcılardır. T lenfositler sitokinlerin salgılandığı ana kaynaklardır. Bu hücreler yüzeylerinde yabancı patojeni tanımasını sağlayan antijen spesifik reseptörleri taşır. Hücre yüzeylerinde bulunan CD4 ve CD8 molekülleri ile ayrılabilen iki türlü T lenfosit bulunur. CD4 molekülü taşıyan T lenfositler T helper ( yardımcı T hücreleri ) olarak adlandırılır, bu grupta salgıladıkları sitokin türüne göre Th1 ve Th2 olarak ikiye ayrılır.

Th1 hücrelerinin ana sitokini olan interferon gama makrofajları aktive eder,fagosit kompleman bağlanmasını uyarır. İlave olarak Th1 tarafından üretilen sitokinler CD8+ lenfositlerin sitotoksik hücrelere dönüşmesini , NK hücreleri ve nötrofil aktivasyonunu uyararak hücrel immüniteyi sağlar. Bu yüzden Th1 hücreleri tarafından üretilen sitokinler fagositozu uyarır, bakteri virüs ve parazit gibi hücre içi patojenlerin eliminasyonunu uyarır. Th1 tarafından üretilen sitokinler proinflamatuvar olduğundan patojen ile mücadele sırasında doku hasarının da oluşmasını sağlar. Self antijenlere reaksiyon veren Th1 hücreleri juvenil diyabet ve multipl skleroz gibi doku hasarı yapan otoimmün hastalıklara sebep olur ( 44 ).

Th1 tarafından üretilen sitokinler hücrel immüniteyi sağlarken, Th2 tarafından üretilen IL-4 ve IL-5 gibi sitokinler IgE üretimini ve eozinofil farklılaşmasını ve aktivasyonunu sağlar. IgE ve eozinofil sıklıkla helmint enfeksiyonu ve alerjik reaksiyonlar gibi Th2 dominant hastalıklarda bulunur. Th2 hücreler ayrıca B lenfositlerden aşırı miktarda IgM ve IgG üretilmesini uyarır. Th2 hücrelerin bir diğer ilgi çekici rolü , hücrel immüniteyi regüle etmesidir. Th2 tarafından salınan IL-4 ve IL-13, Th1 ana sitokini olan IFN gamanın makrofaj aktivasyonunu inhibe eder. İlave olarak , IL-10 bir çok makrofaj fonksiyonunu baskılar Th2 tarafından üretilen TGF ( Transforming growth factor ) beta anti-proliferatiftir ve lenfosit aktivasyonunu baskılar. Böylece Th2 tarafından üretilen sitokinler Th1 immün reaksiyonun potansiyel zararlı sonuçlarını baskılar( 45, 46 ).

Th1 ve Th2 alt grupları saf olgunlaşmamış CD-4 T lenfositin farklılaşması ile ortaya çıkar. Th1 veya Th2 yönünde kutuplaşmasını sağlayan etkenler her zaman tartışma konusu olmuştur. Yaşamın erken dönemlerinde daha hijyenik ortamda bulunan bireyin

daha az mikrobiyolojik ajanla karşılaşmasından dolayı t hücre kutuplaşmasının Th1 yerine Th2 yönünde olma eğiliminde olduğunu savunan otörler mevcuttur ( 47 ). Th2 farklılaşması çevresel alerjen varlığı veya helmint enfeksiyonu sonucu olgunlaşmamış CD4 hücrelerinden gelişir. Aktive Th2 lenfositleri B hücrelerinden IgE üretilmesini, eözinoofil aktivasyonunu ve toplanmasını ve mukus üretimini sağlayan IL-4 , IL-13 ve IL-5 üretirler. Ters olarak , olgunlaşmamış CD4 hücrelerinden farklılaşan Th1 hücreleri antijen sunan hücrelerin mikrobiyal aktivasyonu ile ortaya çıkar. Farklılaşmış Th1 lenfositleri fagosite edilmiş intraselüler mikropları öldürmede çok önemli yere sahip olan interferon gama sekrete ederler. Bununla beraber Th1 tarafından üretilen interferon gama ve Th2 tarafından üretilen IL-4 birbirlerini dengede tutarlar. Başta sözü edilen ‘hijyen’ hipotezi sorgulanmış ve yeni çalışmalar ile otörler alerjideki immün mekanizmaların sadece Th1/Th2 dengesi ile açıklanabilecek kadar basit olmadığını eğer azalmış mikrobiyal uyarı ile Th2 lehine immün reaksiyon oluşuyorsa prevelans çalışmalarında hem Th1 dominant hastalıklar hem de Th2 dominant hastalıkların insidansında artma olmaması gerektiğini belirtmişlerdir( 48 ). Yapılan çalışmalarda Th1 ve Th2 sitokin reaksiyonlarında diğerkontrol mekanizmasının Treg lenfositin ( T- regulatory cells ) olduğunu ve Treg lenfositlerin hem Th1 hem de Th2 sitokin yanıtını baskıladığı saptanmış. Atopik bireyde Th1/Th2 dengesinin Th2 lehine olmasında azalmış Treg sitokin yanıtını olduğu iddia edilmiştir ( 49 ) .

İmmün regülasyondaki Th1/Th2 dengesinin etkileri hala çok açık değildir. Th1 ve Th2 hücrelerel immünite ve humoral immünite gibi birbirinden farklı immün reaksiyonlara yol açar. Sonuçta bir tarafın aşırı aktivasyonu birbirinden farklı tip hastalıklara yol açar. Özellikle Th1 aşırı aktivasyonu otoimmün hastalıklara , Th2 aşırı aktivasyonu atopik alerjilere yol açar. Bununla ilgili olarak astım ve alerjik rinit gibi Th2 baskın hastalığı olanlar romatoid artrit ve multipl skleroz gibi Th1 otoimmün hastalıklardan korunmuş olabileceği hipotezi ortaya atılmıştır. Bu hipotez aşırı basitleştirilmiş olabilir, göreceli olarak zıt kutuplu Th1 ve Th2 sitokin yanıtının olması için kişinin genetik yapısı ve çevresel etkenler de söz konusu olabilir. Hipotezi destekleyen bir çok çalışma mevcuttur, R.Bergamaschi anket yöntemiyle yaptığı çalışmada Th1 dominant hastalık olan multipl skleroz hastalarında kontrol grubuna göre alerjik rinit prevelansını ( % 9.5 , %23.5 ) ve astım ( %11.5 , %23.5 ) prevelansı düşük bulunmuş. Th1 baskın hastalıklar ( diyabetes mellitus tip 1 ve multipl skleroz ) ile atopik hastalıklar arasındaki ters ilişki çalışmalarda

ispatlanmıştır ( 51 ).

M.Rudwaleit'in 2001 yılında yayınlanan 'ankilozan spondilitli hastalarda TNF alfa ve IFN gamanın T hücrelerinden düşük üretimi ve HLA-b27 ile ilişkisi' adlı makalesinde 'ankilozan spondilitte Th1/Th2 dengesinin Th2 lehine bozulmuş olduğu' hipotezini tartışmıştır( 52 ). 65 denekten ( 25 HLA B-27 pozitif ankilozan spondilitli hasta, 18 HLA B27 sağlıklı kontrol , 22 HLA B-27 negatif sağlıklı kontrol ) periferik kan örnekleri alınmış. T hücre sitokin üretimini değerlendirebilmek için oldukça sensitif ve spesifik bir yöntem olan flow sitometri kullanılmış. Sonuç olarak ; ankilozan spondilitli hastalarda IFN gama ve TNF alfa üretimini anlamlı derecede düşük , Th2 lenfositlerinden üretilen IL-4 açısından fark saptanmamış. Bozulmuş bir Th1 sitokin cevabı , özellikle bağırsakta kronik inflamasyona ve/veya otoimmüniteye yol açacak şekilde bakterilere karşı bozulmuş T hücre savunması ile ilişkili olabileceğinden patofizyolojik olarak anlamlıdır. Ankilozan spondilitte th1/th2 dengesinin th2 lehine olduğundan Th2 sitokin cevabının baskın olduğu allerjik rinit hastalığının ankilozan spondilitli hastalarda sık olduğunu saptamak için M. Rudwaleit ve ark. 2002 yılında yayınladığı 'romatoid artritli ve ankilozan spondilitli hastalarda atopik hastalıklar' adlı makalesinde , 248 ankilozan spondilitli hastaya posta yoluyla anket yollamış, anket yöntemiyle hastaların %16.1'inde ( 40/248 ) allerjik rinit saptamış. Kontrol grubu ile ( %15.3, 82/536 ) karşılaştırıldığında ankilozan spondilitli hastalarda allerjik rinit sıklığının hafif arttığını fakat istatikselsel olarak anlamlı olmadığını saptamıştır. Bu çalışmanın amacı ankilozan spondilitli hastalarda allerjik rinit sıklığını anket ve allerji prick testi ile tespit etmektir.

Yapılan allerjik rinit semptom anketine göre 64 olgudan 8 olgu allerjik rinit semptomları pozitif olarak kabul edildi , bu 8 olguya allerji prick testi uygulandı ve sadece bir olguda allerji prick testi pozitif reaksiyon verdi. Çalışmamızdaki popülasyona göre allerjik rinit sıklığı % 1.5 olarak saptanmıştır. . Ülkemizde yapılan çalışmalarda allerjik rinit prevalansı % 9 ile % 20 arasında değişmektedir. M. Rudwaleit'in çalışmasında ankilozan spondilitli hastalar anket yöntemi ile atopik hastalıklar olarak allerjik rinit, astım ve egzema taranmış, ankete cevap veren olguların %16.1'inde ( 40/24.8 ) ankete göre allerjik rinit saptanmış fakat kontrol ( %15.3 ) grubuna göre istatikselsel olarak anlamlı değildi. Bu çalışmada atopik hastalıklar olan astım ( %7.3-%6.5 ) ve egzema da ( %7.7 - %4.9 ) kontrol grubuna göre prevalansları yüksek bulunmuş fakat istatikselsel olarak anlamlı değildi ( 2 ). J. Zochling ' ankilozan spondilitli hastalarda allerjik semptomlar ve enfeksiyonların

artmış prevelansının klinik semptomlarla ilişkisi' adlı çalışmasında ankilozan spondilit hastalarında periferik kanda bozulmuş Th1 sitokin cevabının özellikle bağırsakta bakterilere karşı bozulmuş T hücre savunması ile ilişkili olabileceğinden anket yöntemi ile enfeksiyon sıklığını ve atopik hastalık sıklığını araştırmış. Yaptığı çalışmasında 1080 ankilozan spondilit hastasında alerjik rinit sıklığını artmış olarak saptamış kontrol grubuna ( % 20.6 - 7.8 , p:< 0.001 ) göre istatistiksel olarak anlamlı bulmuştur ( 1 ). Aynı çalışmada gastrointestinal, genitoüriner ve respiratuvar enfeksiyon sıklığı da istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış bulunmuş. Bu iki çalışmada anket sonucuna göre alerjik rinit tanısı konulan olgular alerji prick testi ile tanı doğrulanmamıştı. Bizim çalışmamızda ankete göre alerjik rinit semptomu olanlar ( 8/64 ) % 12 tespit edilmiştir. Yapılan alerjik rinit semptom anketine göre rinit semptomları pozitif olarak kabul edilen 8 olgudan sadece bir olguda alerji prick testi pozitif saptandı. Bu anket sonuca göre ankilozan spondilitte alerjik rinit insidansının artmış olmadığını hatta alerji prick testi ile tanı doğrulandığında alerjik rinit insidansının azalmış olabileceğini saptadık.

Yapılan alerjik rinit semptom anketine göre rinit semptomları pozitif olarak kabul edilen 8 olgudan sadece bir olguda alerji prick testi pozitif saptandı. Alerji prick testi negatif sonuçlanan fakat rinit semptomlarına sahip olan 7 olgu 'non-alerjik rinit' olarak kabul edildi. alerji prick testinin 7 olguda negatif çıkmasının sebepleri arasında alerji prick testinin yanlış negatiflik , kişinin alerjen olduğu maddenin mevcut alerji prick testinde olmaması gibi kısıtlılığına bağlı olabileceği için bazı otörler 'idiopatik rinit' ( etyolojisi henüz aydınlatılmayan ) terimini kullanırlar. Bu ihtimale karşın alerji prick testinin inhalant alerjenleri tespit etmekte oldukça yüksek spesifite ( %70-95 ) ve oldukça yüksek sensitiviteye ( %80-97 ) sahip olduğunu biliyoruz. klinik öyküye dayandırılarak alerjik rinit tanısını koydurmada pozitif prediktif değeri persistan alerjik rinit için %77 intermitan alerjik rinit için %82-85'tir. Bu oran alerji prick testi uygulandığında %97-99'a çıkar (53 ).

Non alerjik rinitin epidemiyolojisi ve tanı kriterleri tartışmalıdır. Non-alerjik rinitin herhangi bir formu için spesifik tanısal testin olmaması tanıyı zorlaştırmaktadır. Non-alerjik rinit tanısı alerjik rinitte görülen semptomlarla başvuran hastalarda alerjik etyolojik sebepler ekarte edildiğinde konulabilir. Non-alerjik rinit genel prevelansı literatürde %10-40 olarak bilinmektedir fakat non-alerjik rinit için yapılan çoğu epidemiyolojik çalışmalar klinik nazal muayene ve alerjik rinit sebebini ortaya koyan alerji testi olmadan sadece anket üzerinden yapılan çalışmalardır. Non-alerjik rinitin en sık sebebi akut viral

enfeksiyondur. Diğer sebepler arasında vazomotor rinit , hormonal rinit , non-alerjik rinit eözinozili sendromu , mesleksel rinit , gustuator rinit , rinitis medikemantoza ve ilaç indüklediği rinit olarak sayılabilir. Epidemiyolojik çalışmalarda ; rinit semptomları olan erişkin kişilerin % 43'ü pür alerjik rinite , % 23'ü pür non-alerjik rinite ve %34'ü alerjik rinit ve non-alerjik rinit kombinasyonuna ( miks ) sahiptir. Alerjik ve non-alerjik rinitin kombinasyonu ( miks rinitis ) ; kişinin alerji testi ile kanıtlanmış alerjik rinite sahip olması ve aynı zamanda alerji testi sonucu ile bağdaşmayan kronik rinit semptomlarına da sahip olması olarak tariflenebilir. Mullarkey ve ark. alerji kliniğinde görölen 142 rinit hastasının % 52'sinin non-alerjik rinit olduğunu saptamış ( 54 ).

Bizim çalışmamızda alerjik rinit semptomları olan ile olmayan gruplar arasında yaş açısından anlamlı farklılık ( 45.3.±12 , 40.4 ±11.1, p : 0.161 ) saptanmadı. Her iki grup arasında ankilozan spondilit hastalık süresi ile ilgili anlamlı farklılık ( 14.8±7.9 yıl, 15.5±8.5 yıl , p=0.722 ) saptanmadı. Bu bulgular M. Rudwaleit'in çalışmasında ankilozan spondilitli atopik hastaların % 27.9'u kadın %22.2'si erkek ve atopik hastaların ankilozan spondilit hastalık süresi 13.1 yıl atopik olmayan hastaların ankilozan spondilit hastalık süresi 14.5 yıl olmakla beraber bizim çalışmamızdaki bulgular ile uyumludur ( 2 ).

Alerjik rinit semptomları değerlendirildiğinde; Her iki grup arasında burun kaşıntısı ,damak ve boğaz kaşıntısı hapşırma , geniz akıntısı ve kaşıntısı semptomlarında anlamlı farklılık saptanırken , burun tıkanıklığı ve burun akıntısında anlamlı farklılık saptanmadı. Ankilozan spondilit tedavisinde kullanılan immünsüpresif tedavinin, rinit semptomlarını baskılayabileceği dolayısıyla semptomların hafif geçirilmesine bağlı burun tıkanıklığı semptomunun daha az olmasında katkı sağlamış olabileceği düşünölmektedir.

64 olgudan 4 olguda daha önceden bir hekim tarafından alerjik rinit tanısı konularak tedavi uygulanmış. Bu 4 olgu alerjik rinit semptom anketine pozitif cevap vermiştir. Alerjik rinit semptom anketine pozitif cevap veren diğer 4 olgu daha önceden bir hekim tarafından alerjik rinit tanısı almamış ve alerjik rinit tedavisi almamışlardı. Genel popölyasyonda daha önceden tanısı konulamadığından veya tedavi için hekime başvurmadıklarından alerjik rinitten etkilenen kişi sayısı olduğundan daha az belirtilmiş olabilir. H. Nolte'nin 2006 senesinde yayınladığı ' genel popölyasyonda daha önceden tanısı konulmamış ve tedavi altındaki astım ve alerjik rinit prevelansı' isimli makalesinde 726 katılımcıya astım ve alerjik rinit semptomlarını sorgulayan anket ile tarama yapıldığı

ankete pozitif cevap verenlere alerji testi yapıldığı katılımcıların %79 'unda ( 571/726 ) alerji rinit saptandığı bunların %44'ünde ( 251/726 ) daha önceden spesifik polen, ev tozu gibi bir alerjene alerjisi olduğu tespit edilmiş %56 hastaya ( 319/726 ) daha önceden bir hekim tarafından alerjik rinit tanısı konulmamış olduğu belirtilmiştir( 55 ) . Daha önceden alerjik rinit tanısı konulmuş olanlarla daha önceden alerjik rinit tanısı almayan olgular arasında semptom şiddeti açısından anlamlı fark saptanmamış. Amerikada ve Avrupada yapılan başka bir prevelans çalışmasında katılımcıların yaklaşık 3'te birinin alerjik riniti olduğu ve bu hastaların sadece % 12'sinin daha önceden alerjik rinit tedavisi aldığı belirtilmiş ( 56 ). Alerjik rinitin tanısı konulmaması veya yetersiz tedavi alması astım kronik sinüzit ve otitis medya gibi komorbid hastalıklara ,alerjik rinit semptomlarının alevlenmesine,bozulmuş yaşam kalitesi ve okul ve iş başarısında düşüklük gibi sonuçları doğurabilir.

Bu çalışmadaki alerjik rinit sıklığının düşük olmasındaki faktörlerden biri yaş olabilir. Alerjik rinitin yaş arttıkça sıklığının azaldığı bilinmektedir, ülkemizde yapılan bir çalışmada deri prick testi pozitif bulunan hastaların yaş dağılımı incelenmiş, 3-10 yaş arası % 4 , 11-20 yaş arası %17 , 21-30 yaş arası % 32, 31-40 yaş arası % 21, 41-50 yaş arası % 15 , 51-64 yaş arası % 8 alerjik rinit insidansı saptanmıştır ( 9 ). Çalışmamızdaki olguların yaşları 17 ile 65 arasında değişmekte olup ortalama yaş  $41 \pm 11.2$ . Alerjik rinit semptomlu olguların daha genç olması beklenirken yaş ortalaması semptom olmayan gruptaki olgulardan daha yüksektir fakat istatistiksel olarak anlamlı değildir. Alerjik rinitin sıklığının adölesan dönemde pik yaptığı göz önünde bulundurulduğunda yaş faktörünün çalışmamızda alerjik rinit sıklığının az saptanmasında katkısı olabileceği düşünülmektedir.

Ankilozan spondilit tedavisi için kullanılan ilaçlar immün sistem baskılayıcı özelliği olduğundan çalışma sonuçlarını etkilemiş olabilir. Olgulardan 46 olgu anti-TNF, 11 olgu NSAİD, 1 olgu metotreksat , 1 olgu salozoprin , 1 olgu salozprin + sistemik steroid , 1 olgu salozoprin + NSAİD kullanıyordu. Des Roches ve ark. yaptığı çalışmada uzun süreli sistemik steroidin kullanımının alerji prick testi sonucunu etkilemediğini saptamıştır ( 15 ). Diğer ilaçlarla ilgili alerji prick testini etkileyip etkilemediği hakkında literatürde çalışma yoktur. Anti-TNF tedavisi son yıllarda ankilozan spondilit tedavisi için dönüm noktası olmuştur ve hastaların çoğunda kullanılmaktadır. Bir proinflamatuvar sitokin olan TNF; IL-1 ve IL-6 gibi diğer sitokinlerin salınımını indüklediği gibi diğer metalloproteinazların ve prostoglandinlerin salınımına yol açarak lenfositlerin



aktivasyonuna sebep olur. Ayrıca TNF alfa endotelial adezyon moleküllerinde (örn. E-selektin, intra-selüler adezyon molekülü (ICAM-1) salınımını tetikler. Ankilozan spondilit tedavisinde kullanılan anti-TNF bu etkileri azaltarak anti inflamatuvar etki gösterir. Alerjik rinit semptomlu gruptaki 8 olgunun hepsi ankilozan spondilit tedavisi için anti-TNF tedavisi alıyordu. Bu olgulardan bir tanesinde alerji prick testi pozitif sonuç verdi. Anti-TNF tedavisinin anti inflamatuvar etkisi mast hücrelerinden histamin salınımını veya vasküler permeabiliteyi azaltarak alerji prick testini olumsuz etkileyebilir. Ayrıca steroid veya anti-TNF gibi immünsüpresif ilaçlar hastalarda alerjik rinit semptomlarını kaldırabilir veya semptom şiddetini azaltmış olabilir, dolayısıyla alerjik rinit semptom anketinde düşük skor elde edilmesini sağlayabilir, fakat bu konu hakkında yapılan çalışmada M. Rudwaleit ankilozan spondilit ve romatoid artritte atopik hastalık insidansını araştırdığı çalışmada (ankilozan spondilit hastalarının sistemik steroidi nadiren kullandığından dolayı) sistemik steroid ve atopi ile ilişkisini romatoid artritli hastalarda incelemiş, atopi prevalansının veya şiddetinin steroid kullanımına, günlük dozuna veya süresine bağlı değişmediğini saptamış (2). Bir diğer çalışmada, R. Olsson 2003 yılında yayınlanan 'romatoid artritli hastalarda alerjik belirtiler' isimli makalesinde romatoid artrit ile alerjik semptomlar arasında ters ilişki saptanmış fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadığını, kortikosteroid tedavisi kullanımı göz önüne alındığında sadece rinit semptomlarının etkilendiğini, kortikosteroid tedavisi alanlarda rinit semptomlarının daha ılımlı olduğunu belirtmiş (57).

Bu çalışmanın sonuçlarının çalışmanın hipotezi ile uyumsuz çıkmasının muhtemel açıklaması diğer immünregülatuar hücrelerinin etkisinin olabileceğidir. Regülatuar T hücrelerinin hem Th1 hem de Th2 hücrelerinde baskılama yapabileceği ve bunun sonucunda Th1/Th2 dengesinin sağlandığı düşünülmüştür. M. Rudwaleit ve ark. yaptığı çalışmada Th1 dominant hastalık olan romatoid artritli hastalarda Th2 dominant hastalık olan atopi insidansını kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük (%8.6, %15.3,  $p < 0.001$ ) saptamış. Ankilozan spondilitli hastada ise atopi insidansında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan hafif yükselme (%16.1, %15.3) saptamış. Aynı makalede ankilozan spondilit ve romatoid artrit hastalık şiddeti anket ölçümleriyle incelenmiş, atopik hastalığının olması ile her iki hastalık seyrinde hastalık şiddetinin değişmediğini saptamış. Buna rağmen romatoid artritli atopik hastanın romatoid artrit hastalığı başlangıcından önce atopik hastalığı mevcutsa yani hastada daha önceden Th2 sitokin dominantlığı mevcutsa romatoid artrit hastalığının şiddetinin daha hafif olduğu ve

daha iyi fonksiyonel sonuçları olduğu görülmüş. Atopi gibi gebelik te Th2 sitokin baskınlığında gerçekleşen bir durumdur, romatoid artrit ve ankilozan spondilit sitokin paterni göz önüne alındığında gebelik sırasında Th1 dominant hastalık olan romatoid artrit hastalık şiddetinin azalması ve ankilozan spondilit hastalığının şiddetinin artması beklenmektedir. Yapılan çalışmada gebelik sırasında romatoid artrit hastalığının seyrinde hafifleme görülmüş fakat ankilozan spondilit hastalığının şiddetinde artma beklenilmesine rağmen artma görülmemiştir. ( 58 ) M.Rudwaleit makalesinde bulgularının ankilozan spondilitteki Th1 aleyhine gelişen sitokin deviyasyonun romatoid artritteki Th1 lehine oluşan sitokin deviyasyonuna göre daha az güçlü olduğunu belirterek gelecekte Th1/Th2 dengesizliği hipotezinden yola çıkarak sitokinlerle tedavi yaklaşımları elde edilebileceği fakat bu hipotezin romatoid artritli hastalarda ankilozan spondilitli hastalara göre daha önemli bir yere sahip olduğunu belirtmiştir. Rudwaleit ayrıca TNF alfa inhibitörlerinin hem ankilozan spondilitte hem de romatoid artritte etkili olduğunu belirterek tedavi hedeflerinde Th1/Th2 dengesinin restorasyonundan ziyade diğer inflamatuvar medyatörleri hedeflemek gerektiğini savunmuştur. Jane Zochling ‘ankilozan spondilitli hastalarda alerjik semptomlar ve enfeksiyonların artmış prevalansının klinik semptomlarla ilişkisi’ adlı makalesinde ankilozan spondilitli hastaların periferal kandaki azalmış Th1 sitokin yanıtının mekanizmasının ve bu hipotezin fonksiyonel sonuçlarının aydınlatılmadığını belirtmiş ayrıca ankilozan spondilit semptomlarının sıklıkla ‘Th1 hastalığı’ olarak bilinen Crohn hastalığı ve psöriasis hastalığı ile birlikte olduğu göz önünde bulundurulması gerektiğini belirtmiştir.

İmmün regülasyonda Th1/Th2 dengesinin etkileri hala aydınlatılabilmemiş değildir. Th1 ve Th2 alt grupları hücrel ve humoral immün cevapları oluşturmak için farklı sitokin paterni izlerler. Sonuç olarak her bir sitokin paterni aşırı aktivasyonları farklı türde hastalıklara yol açabilecek farklı yolları izler. Örneğin; Th1 aşırı aktivasyonu otoimmün hastalıklara , Th2 aşırı aktivasyonu atopik hastalıklara yol açar. Buna rağmen, sitokin aktivitelerinin her zaman saf olarak Th1 veya Th2 paternine uymadığından bu hipotez aşırı basitleştirilmiş olabilir. Göreceli olarak Th1 veya Th2 kutuplu immün reaksiyonların oluşmasında regülatuar T hücre popülasyonunu direk olarak etkileyen kişinin genetik yapısı ve çevresel etkenler de önemlidir. Son çıkan yayınlarda otörler saf CD4 hücrelerinden farklılaşan farklı Th subgrupları olduğu ( Th 17 ) bunların da otoimmün hastalıklar ve atopik hastalıklar gelişmesinde önemli yere sahip olduğunu belirterek klasik

Th1/Th2 paradigmasının yeniden revize edilmesi gerektiğini savunmuşlardır( 59 ).

İmmün sistem mekanizması ve sistemik etkileri oldukça komplekstir. İmmün sistemde oluşan herhangi bir değişikliğin sistemik etkileri mevcuttur. Enflamatuvar hastalıklarda immün sistem reaksiyonlarını değiştirebilir ve bunun sonucunda atopik hastalıklara yol açabilir. Bu yüzden bu tür hastalıklarda da atopik semptomların sorgulanması gerektiğini düşünüyoruz.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Ankilozan spondilitli hastalarda alerjik rinit prevalansının normal popülasyona göre yüksek olmadığı saptandı.
2. Ankilozan spondilit gibi enflamatuar hastalıkların immün sistem reaksiyonlarını değiştirebileceği ve bunun sonucunda atopik hastalıklara yol açabileceğinden, atopik semptomların da sorgulanması gerektiği düşünüldü.
3. Ankilozan spondilit hastalığının etyopatogenezinde ‘Th1 sitokin yetersizliği’ hipotezinin aydınlatılabilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. ÖZET

### ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA ALLERJİK RİNİTİS SIKLIĞI

**Amaç :** Bu çalışmanın amacı Th1 sitokin yetersizliği sonucu Th2 dominant hastalık olduğu düşünülen ankilozan spondilit hastalığında Th2 dominant hastalık olan alerjik rinit prevalansının artmış olabileceği hipotezini değerlendirmek için ankilozan spondilitli hastalarda anket ve alerji prick testi yöntemlerini kullanarak alerjik rinit sıklığını saptamaktır.

**Materyal ve Metod:** Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye İmmünoloji ve Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniklerine Ekim 2012 ile Kasım 2012 tarihleri arasında başvuran ankilozan spondilit hastaları çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya katılan 64 vaka alerjik rinit semptom anketine tabi tutulmuştur. Ankette 4 veya daha fazla soruya ‘evet’ cevabı veren olgular ‘alerjik rinit semptomlu grup’ olarak tanımlanarak alerji prick testine tabi tutulmuştur.

**Bulgular:** Çalışma ankilozan spondiliti olan 64 olgu üzerinde yapıldı. Olguların yaşları 17 ile 65 arasında değişmekte olup ortalama yaş  $41 \pm 11.2$  idi. 64 olgudan 8 olgu alerjik rinit semptom anketi sonucuna göre rinit semptomları pozitif olarak kabul edildi. 8 olguya alerji prick testi uygulandı, sadece 1 olguda alerjenlere karşı ( Dermatophagoides Farinea ve Dermatophagoides Pteronyssinus )pozitif bulgu elde edildi. Çalışmamızda ankete göre alerjik rinit semptomu olanlar ( 8/64 ) % 12 tespit edilmiştir. Alerji prick testi sonucuna göre alerjik rinit sıklığı ( 1/64 ) % 1.5 olarak saptanmıştır.

**Sonuç:** Ankilozan spondilitli hastalarda alerjik rinit frekansını normal popülasyona göre yüksek olmadığı saptandı.

## 8. SUMMARY

### FREQUENCY OF ALLERGIC RHINITIS IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS

**Objective:** To test the hypothesis that Th2 polarised allergic rhinitis may be increased in Th2 polarised ankylosing spondylitis, which is characterised by an impaired Th1 cytokine pattern, by detecting the frequency of allergic rhinitis in ankylosing spondylitis by modified allergic rhinitis symptom questionnaire and allergy prick test.

**Methods:** Patients with ankylosing spondylitis, attended Karadeniz Technical University Faculty of Medicine Farabi Hospital Internal Immunology and Physical Therapy Clinic between October and November 2012, were included to study. Allergic rhinitis symptom questionnaire were given to 64 patients that included to study. The patients which answer 'yes' to at least 4 questions were defined as 'patients with allergic rhinitis symptoms' and this group was applied to allergy prick test.

**Results:** This study was performed on 64 patients. The age of patients was between 17-65, mean age was  $41 \pm 11.2$ . Eight patients were regarded as allergic rhinitis symptom positive according to allergic rhinitis symptom questionnaire. Allergy prick test was performed in these eight patients, only one patient showed positive reaction ( Dermatophagoides Farinea and Dermatophagoides Pteronyssinus ) In our study, we detected ; allergic rhinitis symptom frequency according to allergic rhinitis symptom questionnaire. ( 8/64 ) % 12.5 and ( 1/64 ) % 1.5 according to allergy prick test.

**Conclusion:** Allergic rhinitis in patients with ankylosing spondylitis isn't much more prevalent in compare to normal population.

## 9. KAYNAKLAR

1. Jane Zochling . Martin HJ, Bohl-Bühler, Xenofon Baraliakos, Ernst Feldtkeller, Jürgen Braun, The high prevalence of infections and allergic symptoms in patients with ankylosing spondylitis is associated with clinical symptoms, Clin Rheumatol (2006) 25: 648–658
2. M Rudwaleit, B Andermann, R Alten, H Sörensen, J Listing, A Zink, J Sieper, J Braun Atopic disorders in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis, Ann Rheum Dis 2002;61:968–974
3. Consensus Statement on the Treatment of Allergic Rhinitis, European Academy of Allergology and Clinical Immunology Allergy. 2000. 55: 116-134.
4. Scadding GK. Non-allergic rhinitis diagnosis and management, Curr Opin Allergy Clin Immunol 2001. 1:15-20.
5. C. Bachert ,persistent rhinitis allergic or nonallergic ; allergy 2004 : 59 ( suppl.76 ) : 11-15
6. Van CauwenbergePB , Wang D ,Rhinitis: the spectrum of the disease : asthma and rhinitis 200, 6-13
7. Settupane RA, Lieberman P. Update on nonallergic rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol 2001;86:494-507
8. Wright E. The Canadian Rhinitis Working Group. Rhinitis: A practical and comprehensive approach to assessment and therapy. J Otolaryngol. 2007;36(Suppl 1):S5–S27.
9. Erol Keles, Turgut Karlıdağ, Hayrettin Cengiz Alpay, Abdulvahap Akyiğit, İrfan Kaygusuz, alerjik rinitli olgularımızda semptomlar ve cilt testi ile saptanan alerjenlerin dağılımı, KBB-Forum 2010; 9(2)
10. Cemal Cingi , Bülent Topuz Murat Songu , Ahmet Ural, Aytekin Yaz : Prevalence of allergic rhinitis among the adult population in Turkey ; Acta Oto-Laryngologica, 2010; 130: 600–606
11. Sibbald B, Strachnan D. Epidemiology of allergic rhinitis. MLB ( Ed ): epidemiology of clinic allergy Karger, 1993, s. 61-9
12. Kalra S, Crank P, Hepworth C. Absence of seasonal variation in concentrations of the house dust mite allergen in South Manchester house . Thorax 1992;47:928-31
13. Dermoly P, Michel F, Bousquet S. In vivo methods for study of allergy. Skin test, techniques and interpretation., allergy principles and practice, fifth edition 1998, s.530-9

14. Lucie Heinzerling , Adriano Mari, Karl-Christian Bergmann: The skin prick test – European standards, *Clinical and Translational Allergy* 2013, 3:3
15. Des RA, Paradis L, Bougeard YH et al. Long-term oralcorticosteroid therapy does not alter the results of immediate-type allergy skin prick tests. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:522–527.
16. Maciej Kupczyk, Izabela Kuprys ; The effect of montelukast (10 mg daily) and loratadine (10 mg daily) on wheal, flare and itching reactions in skin prick tests , *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 20 (2007) 85–89
17. Berg TLO, Johanson SGO; Allergy diagnose with RAST comparison with skin prick test, *J. Allergy Clin Immunol* 54:209,1974
18. Meltzer E, Orgel H, Jalowaski A. Nasal cytology. Naclerio R, Durham S, Mygind N (Eds): *Rhinitis: mechanisms and menagement*. Marcel Dekker , New York,1999, s. 175- 202.
19. Malm L, Gerth-van-Wijk R, Bachert C. Guidelines for nasal provacation with aspects an nasal patency, airflow, and airflow resistance. *Rhinology* 1999;37:133-5.
20. Enrico Maggi, The TH1:TH2 paradigm in allergy *Immunotechnology* 3 (1998) 233–244
21. P. Ngoc, Diane R. Gold, Arthur O. Tzianabos, Cytokines, allergy, and asthma, *Curr Opin Allergy Clin immunol* 5:161–166.
22. Berger WE. Treatment update:allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2001 Jul-Aug;22 (4): 191-8.
23. Lund V. Allergic rhinitis-Making the correct diagnosis. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: Suppl 6:25-28.
24. Van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, Bousquet J, Canonica GW. Et al. Consensus statement on the treat-ment of allergic rhinitis. *Allergy* 2000;55:1-19.
25. Weiner JM, Abramson MJ, Puy RM. Intranasal corticosteroids versus H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systemic review of randomized trials. *BMJ*1998; 317: 1624-9.
26. Sieper J. Braun J, Rudwaleit M, Boorten A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis* . 2002;61 {suppl 3}:iii8-18.
27. Gran JT, Husby G. Clinical, epidemiologic and therapeutic aspects of ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol* 1998;10:292-298.
28. Smith JA, Märker-Hermann E, Colbert RA. Pathogenesis of ankylosing spondylitis: current concepts. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20: 571-91.



29. Akar S, Önen F. Ankilozan spondilit epidemiyolojisi. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 3: 1-12.
30. Rudwaleit M, Siebert S, Yin Z, Eick J, Thiel A, Radbruch A et al (2000) Low T cell production of TNFalpha and IFNgamma in ankylosing spondylitis: its relation to HLA-B27 and influence of the TNF-308 gene polymorphism. *Ann Rheum Dis* 60(1):36-42
31. 66. Braun J, Bollow M, Neure L et al. Use of immunohistologic and In situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1995;38(4):499-505.
32. Rudwaleit M, Van Der Heijde D, Khan MA, Braun J, Sieper J. How to diagnose axial spondyloarthritis early, *Ann Rheum Dis* 2004;63(5):535-543.
33. Armaka M, Apostolaki M, Jacques P, et al. Mesenchymal cell targeting by TNF as a common pathogenic principle in chronic inflammatory joint and intestinal diseases. *J Exp Med* 2008;205:331-7.
34. Van Der Heijde D, Oijkmans O, Geusens P et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 2005;52(2):582-591.
35. 35-Atagunduz P, Appel H, Kuon W, HLA827restrictedCD8+T cell response to cartilage-derived self peptides in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2005; 52:892-901.
36. Baeten D, Franco Salinas G, TNF blockade abrogates the induction of T cell-dependent humoral responses in an allotransplantation model. *J Leukoc Biol.* 2011 Aug;90(2):367-75
37. Sieper J. Management of Ankylosing spondylitis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (eds), *Rheumatology*. Mosby, Philadelphia 2008 pp.1143-64.
38. Boulos P, Dougados M, Macleod SM, Hunsche E. Pharmacological treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review. *Drugs* 2005; 65: 2111-27.
39. Maugars Y, Mathis C, Berthelot JM, Charlier C, Prost A. Assessment of the efficacy of sacroiliac corticosteroid injections in spondylarthropathies: a double-blind study. *Br J Rheumatol* 1996;35(8):767-770.
40. Braun J, Bollow M, Seyrekbasan F et al. Computed tomography guided corticosteroid injection of the sacroiliac joint in patients with spondyloarthropathy with sacroiliitis: clinical outcome and followup by dynamic magnetic resonance imaging *J Rheumatol* 1996;23(4):659-664.
41. Hanly JG, Mitchell M, MacMillan L, Mosher D, Sutton E. Efficacy of sacroiliac corticosteroid injections in patients with inflammatory spondyloarthropathy: results of a 6 month controlled study, *J Rheumatol* 2000;27(3):719-722.

42. Zochilng i, Van Der Heijde D, Burgos-Vargas R etal. 'Assessment in AS'international working group: . European League Against Rheumatism. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing
43. Feldmann M, Maini RN. Anti-TNF alpha therapy of rheumatoid arthritis: what have we learned? *Annu Rev Immunol* 2001;19:163-196.
44. Abbas AK, Murphy KM, Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature* 1996;383:787–93.
45. Shirakawa T, Enormoto T, Shimazu S, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 1997;275:77–9.
46. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. Decreased prevalence of atopic diseases in children with diabetes. *J Pediatr* 2000;137:470–4.
47. Sergio Romagnani, The role of lymphocytes in allergic Disease, New millennium: The conquest of allergy
48. Ly P. Ngoc, Diane R. Gold, Arthur O. Tzianabos , Cytokines, allergy, and asthma, 2005 Lippincott Williams & Wilkins 1528-4050
49. KatsuhisaMiyake, Mitsuteru Akahoshi, Hitoshi Nakashima, Th Subset Balance in Lupus Nephritis, *Journal of Biomedicine and Biotechnology* Volume 2011, Article ID 980286, 7 pages
50. Roberto Bergamaschi, Simona Villani, Massimo Crabbio, Inverse relationship between multiple sclerosis and allergic respiratory diseases, *neurosci* (2009) 30: 115-118
51. Meerwaldt R, Odink RJ, Landaeta R, a lower prevelance of atopy symptoms in children with diabetes mellitus,*clin exp Allergy* 2002;32:254
52. M Rudwaleit, S Siegert, Z Yin, J Eick, A Thiel, A Radbruch, J Sieper, J Braun, Low T cell production of TNF and IFN in ankylosing spondylitis: its relation to HLA-B27 and influence of the TNF-308 gene polymorphism, *Ann Rheum Dis* 2001;60:36–42
53. Lucie Heinzerling, Adriano Mari, Karl-Christian Bergmann, Megon Bresciani, Guido Burbach, Ulf Darsow,Stephen Durham, Wytke Fokkens, Mark Gjomarkaj, Tari Haahtela, Ana Todo Bom, Stefan Wöhr, Howard Maibach and Richard Lockey The skin prick test – European standards, *Clinical and Translational Allergy* 2013, 3:3
54. Mullarkey MF, Hill JS, and Webb DR. Allergic and nonallergic rhinitis: their characterization with attention to the meaning of nasal eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 65:122–126, 1980.
55. Nolte H, Nepper-Christensen S, Backer V. Unawareness and undertreatment of asthma and allergic rhinitis in a general population. *Respir Med* 2006; 100:354–62.

56. Malone DC, Lawson KA, Smith DH, Arrighi HM, Battista C. A cost of illness study of allergic rhinitis in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99 (Part 1):22–7.
57. Asa Reckner Olsson, Gun Wingren, Thomas Skogh, Olle Svernell, Jan Ernerudh, Allergic manifestations in patients with rheumatoid arthritis *Apmis* 111:940-4,2003
58. Ostensen M. The effect of pregnancy on ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and juvenile rheumatoid arthritis. *Am J Reprod Immunol* 1992;28:235–7.
59. Enrico Maggi, Review article The TH1:TH2 paradigm in allergy, *Immunotechnology* 3 (1998) 233–244