

T.C.
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

***ALLERJİK RİNİT ASTİM
BİRLİKTELİĞİNDE DOKU VE
SERUM SİTOKİN YANITI VE
REMODELİNG GÖSTERGELERİ***

UZMANLIK TEZİ

Dr. Serkan ÖZEN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Hasan YÜKSEL

Manisa

Nisan 2011

T.C.
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

***ALLERJİK RİNİT ASTİM
BİRLİKTELİĞİNDE DOKU VE
SERUM SİTOKİN YANITI VE
REMODELİNG GÖSTERGELERİ***

UZMANLIK TEZİ

Dr. Serkan ÖZEN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Hasan YÜKSEL

Manisa

Nisan 2011

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile çalışma, eğitim ve yetişmemde büyük emekleri olan Prof. Dr. Hasan Yüksel, Prof. Dr. Ali Onağ hocalarıma teşekkür ederim.

Tezimin planlanması, yürütülmesi ve hazırlanması esnasında bilgi ve deneyimleri ile yardımlarını esirgemeyen fikir ve teşvikleri ile her zaman yanımda olan değerli hocam Prof. Dr. Hasan Yüksel hocama. ve tezimin hazırlanması sürecinde, bütün yoğunluğuna rağmen destek ve yardımları ile tezimin hazırlanmasında en çok emek sahibi olan Yrd. Doç. Dr. Özge YILMAZ'a içtenlikle bir kez daha teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan gurur duyduğum asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma, her zaman yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen eşim Esra Özen ve aileme teşekkür eder, saygılar sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR

	Sayfa
I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	2
1.1.Astım tanımı	2
1.2.Astım epidemiyolojisi	2
1.3.Risk faktörleri	3
1.3.1. Genetik	3
1.3.2. Allerji-atopi	3
1.3.3. Prenatal ve perinatal risk faktörleri	3
1.3.4. Sigara	4
1.3.5. Hava kirliliği	4
1.3.6. Diğer faktörler	4
1.4.Astım patogenezi	5
1.4.1. Hava yollarındaki defans mekanizmaları	5
1.4.1.1. Bronkus ilişkili lenfoid doku	5
1.4.1.2. Nonspesifik defanslar	5
1.4.1.3. İmmün inflamasyonun rolü	6
1.4.2. Astımda hava yollarında bulunan inflamatuvar hücreler	6
1.4.2.1. Mast hücreleri	6
1.4.2.2. Eozinofiller	7
1.4.2.3. Lenfositler	7
1.4.2.3.1. B-lenfositler	7
1.4.2.3.2. T-lenfositler	7
1.4.2.4. Makrofajlar	8
1.4.2.5. Nötrofiller	8
1.4.2.6. Epitel hücreleri	8
1.4.3. Allerjik hastalıklarda immün disregülasyon	9
1.4.4. Aeroallerjen yanıtların oluşumu	9
1.4.5. Astımlı hastalarda hava yollarında remodeling	10
1.4.5.1. Epitelyal değişiklikler	10
1.4.5.2. Subepitelyal fibrozis	10
1.4.5.3. İnflamasyon	11
1.4.5.4. Mukus hipersekresyonu	11
1.4.5.5. Düz kas değişiklikleri	11
1.4.5.6. Mikrovasküler değişiklikler	12
1.4.5.7. Kıkırdak değişiklikleri	12

	Sayfa
1.5.Astımın sınıflandırılması	12
1.6.Astım tanısı	13
1.6.1. Anamnez	13
1.6.2. Fizik bakı	13
1.6.3. Astımda tanı ve izlemde kullanılan testler	13
1.6.3.1. Skin-prick testi	14
1.7.Astım tedavisi	14
1.7.1. Hasta eğitimi	15
1.7.2. Astımın değerlendirilmesi, tedavisi ve izlemi	15
1.7.3. Atak tedavisi	16
1.8.Allerjik rinit tanımı	16
1.9.Allerjik rinit sınıflandırılması	17
1.10. Allerjik rinit epidemiyolojisi	17
1.11. Allerjik rinit risk faktörleri	17
1.11.1. Genetik ve Aile hikayesi	17
1.11.2. Yaşamın erken dönemine ait risk faktörleri	18
1.11.3. Allerjen maruziyeti	18
1.11.4. Hava kirliliği	18
1.12. Allerjik rinit patofizyolojisi	18
1.12.1. Burun fizyolojisi	18
1.12.2. Patofizyoloji	18
1.12.3. Nazal immünoloji	19
1.12.4. İmmünopatoloji	20
1.12.5. Erken Faz	20
1.12.6. Geç Faz	22
1.12.7. Nazal hiperreaktivite	23
1.13. Allerjik rinitte remodeling	23
1.14. Allerjik rinit tanısı	23
1.14.1. Hikaye ve fizik bakı	23
1.14.2. Deri testleri	24
1.14.3. Serum total IgE	24
1.14.4. Serum spesifik IgE ölçümü	25
1.14.5. Nazal yükleme testleri	25
1.14.6. Erken tip allerjinin teşhisi	25
1.14.7. Rinit şiddetinin ve kontrolünün değerlendirilmesi	25
1.15. Allerjik rinit tedavisi	26
1.15.1. İlaç tedavisi	26
1.15.1.1. Oral antihistaminler	26

1.15.1.2.	Topikal antihistaminler	26
1.15.1.3.	Intranazal glukokortikosteroidler	27
1.15.1.4.	Anti-lökotrienler	27
1.15.1.5.	Kromonlar	27
1.15.1.6.	Dekonjestanlar	27
1.15.1.7.	Antikolinergik ajanlar	27
		Sayfa
1.15.1.8.	İmmünoterapi	27
1.15.1.9.	Anti IgE tedavisi	28
1.16.	Allerjik rinit ve astım birlikteliği	28
1.16.1.	Epidemiyolojik kanıtlar	29
1.16.2.	Astım ve rinit gelişim mekanizmaları arasında ki benzerlikler ve Farklılıklar	29
III.	GEREÇ VE YÖNTEM	31
IV.	BULGULAR	36
V.	TARTIŞMA	39
VI.	ÖZET	44
VII.	İNGİLİZCE ÖZET	46
VIII.	KAYNAKLAR	47

KISALTMALAR

ISAAC	International Study of Asthma and Allergies in Childhood
IgE	İmmünglobulin E
RSV	Respiratuar sinsitiyal virüs
BİLD	Bronş ilişkili lenfoid doku
EFR	Erken faz reaksiyonları
GFR	Geç faz reaksiyonları
sIgE	Spesifik IgE
BAL	Bronkoalveolar lavaj
GM-CSF	Granülosit-monosit koloni stimulan faktör
IFN- γ	İnterferon gama
TNF-alfa	Tümör nekrozis faktör alfa
MBP	Majör bazik protein
ECP	Eozinofilik katyonik protein
EPX	Eozinofilik peroksidaz
LTB4	Lökotrien B4
PGF2	Platelet growth factor 2
PAF	Platelet activating factor
TGF-beta	Transforming growth factor beta
HHYR	Hava yolu hiperreaktivitesi
ESM	Ekstrasellüler matriks
MMP-9	Matriks metalloproteaz-9

TIMP-1	Doku inhibitör metalloproteaz-1
HDK	Havayolu düzkası
SFT	Solunum fonksiyon testi
FEV1	Zorlu ekspiratuar volüm 1
PEF	Zirve ekspiratuar akım
RAST	Radioallergosorbant test
İAR	İntermittan allerjik rinit
PAR	Perzistan allerjik rinit
GAS	Görsel analog skalalar
OSS	Otonomik sinir sistemi
TAME	Tosylarginine methylester
PGD2	Prostaglandin D2
NPY	Nöropeptid Y
VİP	Vazoaktif intestinal peptid
MİLD	Mukoza ilişkili lenfoid doku
NİLD	Nazal ilişkili lenfoid doku
LTC4	Lökotrien C4

GİRİŞ

Astım bronşiale ve diğer allerjik hastalıklar çocukluk çağının en sık karşılaşılan kronik hastalıklarıdır. Günümüzde Avrupa'da her dört çocuktan birinde en az bir atopik hastalık olduğu bildirilmektedir. Bütün dünyada önemli bir sağlık problemi olan allerjik hastalıkların sosyal ve ekonomik yükleri de oldukça büyüktür . Astım bronşiale ve diğer atopik hastalıkların etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte bu hastalıkların genetik ve çevresel faktörler arasındaki etkileşim sonucunda ortaya çıktığı kabul edilmektedir .

Allerjik rinit, nazal mukozanın inflamasyonu, hapşırık, burun tıkanıklığı, burun akıntısı gibi belirtilerle karakterize en sık görülen atopik hastalıklardan biridir. Atopik allerjik duyarlılık; ev tozları, hayvan epiteli ve atıkları, insekt, yiyecekler gibi çevresel antijenlere karşı Ig E aracılığı ile oluşan immun cevap sonucu, astım, rinit, atopik dermatit gibi klinik tabloların ortaya çıkmasına sebep olur. Endüstri toplumlarının çoğunda nüfusun % 25'nin üzerinde çevresel allerjenlere karşı aşırı duyarlılık bulunduğu ve allerjik hastalık prevalansının son 50 yıl içerisinde arttığı bildirilmiştir.

Allerjik yanıt, Th tip 2 T hücrelerinin aktivasyonu sonucu bu hücrelerden sekrete edilen interlökin-4 (IL-4), interlökin-5 (IL-5), interlökin-9 (IL-9), interlökin-13 (IL-13) gibi sitokinler ve Th2 hücreleri ile ilişkili timus aktivasyonu ile düzenlenen kemokin (TARC) ve monosit kaynaklı kemokin (MDC) tarafından düzenlenir. Bu sitokinlerden, IL-4 ve IL-13, her ikisi birlikte IgE epsilon ağır zincir isotipinin sentezini sağlayan faktörler olarak etki ederken, IL-4, IL-5, IL-9, eozinofil ve progenitör hücrelerinin yaşam sürelerini uzatıp, bu hücrelerin aktivasyonu ve kemotaksisini arttırıcı şekilde etkilidirler. Atopik donörlerin periferik kan mononükleer hücrelerinde Th2 sitokin düzeylerinin IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 artmış olduğu gösterilmiştir (3). Ayrıca IL-9'un mast hücreleri için büyüme faktörü, IL-13'ün goblet hücrelerinin hiperplazisi, mukus hipersekresyonu ve hava yolları aşırı duyarlılığı ile ilişkili olduğu da bilinmektedir. TARC ve MDC'nin ise allerjik inflamasyonun olduğu yerde Th2 hücrelerinin gelişimini ve yapım/yıkımını arttırıcı etkileri vardır.

TGF-Beta, MMP-9 ve TIMP-1 astımda ve allerjik rinite meydana gelen remodelingden sorumlu oldukları düşünülen mediatörlerdir. TGF-beta fibroblast aktivasyonu ve fibrozis gelişimi ile ilişkilendirilirken matriks metalloproteinazları ve inhibitörleri arasında ki dengenin kaybolması yada metalloproteinazlar lehine kayması da ekstrasellüler matriks degradasyonuna ve astımda ve daha az olarak allerjik rinitte görülen remodeling sürecinin başlamasına ve devam etmesine katkıda bulunmaktadır. Remodeling ile birlikte astımlı ve allerjik rinitli hastaların nazal ve bronşiyal yapılarında kalıcı değişiklikler meydana gelmekte sonuç olarak hastalık tedavi edilmesi zor bir duruma dönüşmektedir.

Astım ve allejik rinit komorbidite gösteren çocukluk çağının en sık görülen iki hastalıdır. Astımlı hastalarda allerjik rinit gelişimi, allerjik rinitli hastalarda da astımın eşlik etmesi tek hava yolu tek hastalık görüşünün ortaya çıkmasına neden olmuştur. Astım ve allerjik rinitin aynı kişide sıkça birlikte bulunması bu iki sık görülen hastalığın patogenetik temellerinin benzer olduğunun düşünülmesine neden olmaktadır. Bu immünopatofizyolojinin açıklığa kavuşturulması çocukluk çağında okul ve iş günü kaybının önlenmesi, yaşam kalitesinin yükseltilmesi ve ülke ekonomisine olan negatif etkilerin ortadan kaldırılması için önem arz etmektedir.

Çalışmamızda amacımız astım ve allerjik rinitte görülen kronik inflamasyonun ve remodeling süreçlerinde rol aldığı düşünölen sitokin ve mediatörlerin nazal lavaj ve serumda tayini ve sonrasında hasta grupları ile karşılaştırılması yoluyla astım allerjik rinit arasındaki ilişkinin açığa çıkarılmasına katkıda bulunmaktır.

I. GENEL BİLGİLER

1.1. ASTIM TANIMI

Astım bronkokonstriksiyon ile birlikte semptomların akut başlangıçlı olduğu, spontan olarak veya uygun tedavi ile gerileyebilen (1, 2), çok sayıda uyarana karşı gelişebilen havayolu hiperreaktivitesinin ve hastalığın süreğenliğini, süresini ve şiddetini belirleyen değişik derecelerde inflamasyonun eşlik ettiği, kronik bir akciğer inflamasyonudur (1, 3). Astımın klinik açıdan bakıldığında tama yakın bir tanımı yapılabilmesine rağmen, etyopatogenezi açısından hala bir çok şüpheli ve aydınlatılamamış noktalar bulunmaktadır. Bununla birlikte patogenezinde inflamasyonun rolü büyük oranda ortaya konmuştur (4).

1.2. ASTİM EPİDEMİYOLOJİ

Dünya çapında çocukluk çağı morbiditesinin en önemli nedeni olan astım hastalığı, Amerika'da yılda 3 milyon hekim başvurusu, 28 milyon gün aktivite kısıtlanması, ve tüm okul günü kayıplarının üçte birinden sorumludur. Dünyada her ırktan ve yaştan 300 milyon astım bronşiale hastası olduğu tahmin edilmektedir. (5) Astımın küresel prevalansının dünyanın farklı ülkelerinde yaşayan toplumlarda %1 ile %18 arasında değiştiği tahmin edilmektedir. Astım prevalansı son on yıl içerisinde (her yaş grubu için) yaklaşık %40 oranında artmıştır (6, 7). Ülkemizde 27 ilden 46.813 çocuk olgu ile yapılan bir çalışmada kümülatif astım prevalansı %14,7, 12 aylık yaş grubunda astım prevalansı % 2,8 olarak saptanmıştır (8). Gelişmiş toplumlarda ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) yöntemiyle astım prevalansı % 4-23 arasında bulunmuştur (9). Ülkemizde ISAAC çalışmasıyla yapılan pediatri prevalans çalışmalarında yaşam boyu astım sıklığı %13,7-15,3 arasında bulunmuştur (10). Öneş ve arkadaşlarının 1995 ve 2004 yılında aynı yaş grubunda ISAAC yöntemi ile yapılan iki çalışmada vizingin yaşam boyu prevalansı %15,1'den %25,3'e, 12 aylık vizingin prevalansının %8,2'den %11,3'e, astım prevalansının %9,8'den %17,8'e yükseldiği görülmüştür (11).

Çocukların %85'i 1 yaşından önce , %80-85'i 5 yaşından önce, %94-97'si ise 10 yaşına kadar tanı almaktadır. Dolayısı ile, inhalanlara karşı sensitizasyonun çok erken yaşlarda başladığı (12) ve 1 yaşından sonra da bu sensitizasyonun çok sıkça tekrarladığı göz önüne alındığında vakaların %90'ının infantil dönemde ortaya çıktığı görülmektedir. Türkiye'deki astım prevalansı için Ulusal Allerji ve İmmünoloji Derneği tarafından 1992'de başlatılan araştırmada, 6-14 yaş arası çocuklarda kümülatif astım prevalansı; Adana'da %12,9, Samsun'da %8,2, Bursa'da %7,8, Ankara'da %6,9, İzmir'de %4,9, Ege bölgesi genelinde %3,8 ve Eskişehir'de ise %5,5 olarak bulunmuştur (13).

1.3. RİSK FAKTORLERİ

1.3.1. Genetik

Astım oluşumuna genetik yatkınlığın katkısı çok fazladır. İkiz çalışmalarında kişiler arasından astım gelişim riskinin %36-76 oranında genetik faktörlere bağlı değişiklik gösterdiği gösterilmiştir (14). Astım ve atopi ile birden çok genetik lokus ilişkilendirilmiştir (15). Özellikle sorumlu tutulan kromozomlar arasında 5. 6. 11.14. 16. kromozomlar sayılabilir. Bu kromozomlar astım ve rinit patogenezindeki önemli sitokin ve reseptörlerin kodlandığı bölgeleri bulundurmaktadır (16, 17). Anne ve babada allerji öyküsü atopi riskini arttırmakla beraber, annede astım öyküsü çocukluk çağı astımı için daha belirleyici faktördür (18, 19). Bu etkileşimin fetal dönemde, özellikle 3. trimestir'da, IgG ye bağlı antijenlerin plasenta yoluyla fetüse geçmesine bağlı fetal antijen maruziyetiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir (20).

1.3.2. Alerji-atopi

Atopi, sık karşılaşılan çevresel aeroallerjenlere karşı aşırı miktarda IgE sentezlenmesine yatkınlık olarak tanımlanmaktadır. Yapılan çalışmalar atopi ve allerjik hastalıklar arasında yakın ilişki olduğunu göstermektedir (21, 22, 23). Atopi astım için yaşa bağımlı bir risk faktörüdür. Özellikle 3 yaşın altındaki çocuklarda atopi, ileri yaşta astım için en önemli risk faktörü olarak kabul edilmektedir (24). Ev tozu akarı allerjenlerine kedi veya köpeklerin derilerinden kaynaklanan kepeklere ve Aspergillus küflerine duyarlılaşmanın 3 yaşına kadar çocuklarda astım bronşiale benzeri semptomlar için bağımsız risk faktörü olduğunu göstermiştir ancak bu duyarlaşma allerjene, doza, maruziyet süresine, çocuğun yaşına ve olasılıkla genetik faktörlere de bağlıdır (25). ISAAC çalışmalarında da atopinin, astım üzerine etkisinin çok değişik olduğu ve etkinin ülkelerin gelişmişlik seviyesi ile ilişkili olduğu bildirmiştir (26). Çalışmalarda hayatın erken yılında azalmış allerjenle karşılaşmada duyarlanmayı geciktirmekte ve ağır astım gelişme riskini azalttığını düşündürmektedir (27, 28, 29).

1.3.3. Prenatal ve perinatal risk faktorleri

Astım prematürite, prematüriteye sekonder mekanik ventilasyon tedavisi veya bronkopulmoner displazi'nin bir sonucu olarak ortaya çıkabilir (30). Almanya'da yapılan bir çalışmada ventilatör tedavisi görenlerde astım bronşiale sıklığı kontrollere göre yüksek bulunmuştur (31). Yine annenin gebelikte sigara içmesi (> 10 adet/gün), doğum yapma yaşı

(<20yaş), düşük doğum ağırlığı (<2500 gr), annenin gebelik ve laktasyondaki diyeti prenatal dönemde astım bronşiale yakalanma riskini artıran diğer faktörlerdir (32, 33, 34). Maternal stres, gebelik komplikasyonları, doğum şekli, prematurite, cinsiyet, anne yaşı da prenatal ve perinatal risk faktörleri arasındadır (35, 36).

1.3.4. Sigara

Günde en az bir paket sigara içen annelerin çocuklarında alt solunum yolu sistemi semptomu gelişme riski 1.4-2.8 kat daha yüksektir. Evde sigara içilmesi acil servise başvuruları, atak sayılarını, hastaneye yatışları ve kullanılan ilaç dozlarını artırıcı görünmektedir (37, 38, 39). Annenin hamileliği sırasında sigara içiminin astım riskini anlamlı derecede artırdığını gösteren çalışmalar vardır (40).

1.3.5. Hava kirliliği

Aynı sosyoekonomik düzeye sahip toplumda, hava kirliliğinin daha yoğun olduğu bölgelerde yaşayanlarda astım bronşiale prevalansı daha yüksek bulunmuştur (41, 42). Hava kirliliği nitrojen dioksit, karbon monoksit, sülfürdioksit ve ozon gibi maddeler hava yolu inflamasyonunu ağırlaştırır ve astım ciddiyetini artırır. İç ortamda ise soba, yemek pişirmede kullanılan fırın ve ocaklar, gaz yakan ısıtıcılar, odun sobaları ve sominelerden, mobilyalardan, evdeki bocek, akar, kemirici ve evcil hayvanlardan kaynaklanan kirlleticiler vardır. Bu etkilerin genetik olarak yatkınlığın olmadığı durumlarda astıma neden olup olmayacağı tartışmalıdır (43).

1.3.6. Diğer faktörler

Bebeklik çağında RSV ve parainfluenza virüsü gibi **viral enfeksiyonlar** astım bronşiale ile ilgili fenotipin başlangıcıyla ilişkilendirilmiştir. Hastaneye yatırılan ve RSV olduğu belgelenen çocuklarda yapılan, uzun süreli ileriye yönelik birkaç çalışmada, bu hastaların yaklaşık % 40'ında hışıltılı solunumun devam ettiği veya geç çocukluk çağı astım bronşiale'nin ortaya çıktığı gösterilmiştir (44). Avrupa'da, ABD'de ve ülkemizde yayınlanan bazı çalışmalarda **sosyoekonomik seviye** düştükçe astım bronşiale sıklığı yüksek bulunurken bazı çalışmalarda herhangi bir ilişkiye rastlanmamıştır (45, 46, 47, 48). Sıklık ile etkileşimi tam olarak anlaşılammış olsa da sosyoekonomik seviyesi düşük olanlarda astım bronşiale'nin daha ağır seyrettiği birçok çalışmada tutarlı bir şekilde gösterilmiştir (49, 50). **Obezitenin** de astım bronşiale için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Leptinler gibi bazı

medyatörler hava yolu fonksiyonunu etkileyebilmekte ve astım bronşiale gelişme olasılığını arttırabilmektedir (51, 52).

1.4. ASTIM PATOGENEZİ

1.4.1. Hava yollarında ki defans mekanizmaları

1.4.1.1. Bronkus ilişkili lenfoid doku (BİLD)

Solunum sisteminin lokal immün yanıtlara karşı ilk ve en çok bilinen defans mekanizması fiziksel ve immünolojik defansif bariyerlerdir. Solunum mukozasında BİLD adı verilen mukozal immün sistem mevcuttur. BİLD yenidoğanlar ve küçük infantlarda daha azdır veya bulunmamaktadır ve antijenlere veya patojenlere maruziyet ile birlikte gelişim gösteren, uyarılabilir bir sistem, olduğu düşünülmektedir. Solunum mukozasında lenfositler T lenfosit ağırlıklıdır ve CD4 lenfositler CD8 lere göre daha fazla sayıdadır. BİLD de ise lenfosit popülasyonunun % 40-80'ini B lenfositler oluştururken, % 20 sini T lenfositler oluşturmaktadır ve aynı zamanda mast hücreleri ve antijen sunan makrofajlarda mevcuttur (53).

1.4.1.2. Nonspesifik defanslar

Nonspesifik defanslar temel olarak toksik maddeleri bloke eden bronşiyal sekresyonlar ve bunları solunum yollarının yukarı kesimlerine taşıyan mukosilyer aktiviteden oluşmaktadır. Bronşiyal sekresyonlar goblet hücreleri veya submukozal glandlar tarafından sekrete edilmekte ve mukoza kaynaklı glikoproteinler, kan kaynaklı transudasyon veya eksudasyon sıvısı ve antiinfektif maddeler içeren (İmmünglobulin, laktoferrin, lizozim) bir sıvıdan oluşmaktadır. Mukosiyer solunum yolları distalinden proksimaline doğru mukus örtüsünün taşınması yolu ile zararlı antijenik yapıların temizlenmesine katkıda bulunmaktadır. Bunlara ek olarak alveoller içerisinde üretilen *surfaktan proteini* de yabancı partiküllerin yüzey özelliklerini değiştirerek yapışkanlığını azaltmakta ve klirensini arttırmaktadır.

Alveolar makrofajlar antijenler ve iritanlarla karşılaştığında aktive olmakta inorganik maddeleri mukosilyer sisteme taşıırken organik maddeleri ise sitoplazmik ve lizozomal enzimlerle parçalamaktadır. Makrofajlardan salınan sitokinler, enzimler, proteazlar doku hasarına yol açabilmektedir. Makrofajlar aynı zamanda, özellikle inflamasyon ve astım gelişimi olmadan sadece bronşiyal hiperreaktivite olan durumlarda, T-hücre aracılıklı immün sistem aktivasyonunun kontrolünde rol oynamaktadır (54).

1.4.1.3. İmmün inflamasyonun rolü

Hava yolu inflamasyonu astımın en önemli karakteristik bir özelliğidir ve hastalığın birçok bulgusunun oluşmasına belirgin katkıda bulunur. Bronşiyal mukozada meydana gelen değişiklikler eozinofilleri, class II antijenli aktive lenfositleri, mast hücrelerini ve makrofajları içeren inflamatuvar yanıt, bronşiyal epitelde dökülme ve silli hücrelerde şişme, düz kaslarda hipertrofi ve hiperplazi, mukoza ve submukozada ödem, mukus tıkaçlarına sebep olan mukus hipersekresyonu, epitelial goblet hücrelerinde artış, mukozal glandlarda hiperplazi ve epitel altında interstitiyel kollajen birikimine bağlı bazal membranda psödo-kalınlaşma olarak belirlenmiştir. Tüm bu değişiklikler de hava yollarında meydana gelen daralmada artışla sonuçlanmaktadır. Yeni tanılı, tanı konduğundan itibaren 1 yıldan daha uzun süre geçmiş olan veya 2-3 aydır astım olan çocuklarda bile birden fazla hücre tipi ile oluşmuş kronik hava yolu inflamasyonu bulguları görülebilmektedir (55).

Astım patogenezinin sonucu olarak konakta ortaya çıkan reaksiyonlar erken faz (EFR) ve geç faz reaksiyonları (GFR) olarak ikiye ayrılmakta. EFR ilk allerjik uyarıya karşı IgE üretimi ile karakterizedir. Allerjene tekrar maruziyet olduğunda, atopik çocukta, efektör hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlı sIgE ile antijen arasındaki etkileşim sonucunda meydana gelen bir dizi kompleks biyokimyasal olay hücre aktivasyonuna ve mediatör salınımına bu da bulguların ortaya çıkmasına sebep olmaktadır (56). EFR de ana rolde mast hücrelerin olduğu düşünülmektedir. Buna paralel olarak allerjene maruziyetten 3-12 saat sonrasında eozinofil, nötrofil, bazofil, ve mononükleer hücreler hava yolunda toplanmakta ve sonuç olarak kronikleşmeye yol açan GFR başlamaktadır. Geç reaksiyonlar kendini önemli bir ödem komponenti ile belli eder ve bu dönemde BAL sıvısında eozinofil sayıları artmış olarak saptanır (57).

1.4.2. Astımda Havayollarında Bulunan İnflamatuvar Hücreler

1.4.2.1. Mast Hücreleri

Astımlı hastaların hava yollarında artmış sayıda ve değişik degranülasyon evrelerinde bulunmakta iken sağlıklı kişilerde saptanamaz (58). Mast hücre sitoplazması histamin, triptaz, IL-4, IL-5 ve IL-13 gibi önceden sentezlenmiş mediatörleri taşıyan granülleri içerir (59, 60, 61). Mast hücreleri IgE bağımlı yada bağımsız mekanizmalarla aktive olduğunda dış ortama bu mediatörleri salgılamakta, bir yandan da prostaglandin ve lökotrienler gibi araziidonik asit metabolitlerini üretirler. Farelerde yapılan çalışmalarda mast hücrelerinin GM-CSF, IL-3, IL-5, ve IL-6, IL-1, IL-2, IFN- γ ve kemokin ailesinin 4 üyesini salgıladığı görülmüştür. İnsan

mast hücrelerinin aktive olduğunda TNF-alfa ve IL-4 salgıladığı da bilinmektedir. Astım hastalarında mast hücre sayısı ile bronşiyal hiperreaktivite gelişimi arasında korelasyon saptanmıştır (62). Mast hücrelerinde salınan mediatörler hücre adhezyonunu, diapedezi, migrasyonu ve başta nötrofil ve eozinofiller olmak üzere monositler, makrofajlar ve trombositlerin inflamasyon bölgesine toplanmasını sağlar (63).

1.4.2.2. Eozinofiller

Astımlı çocukların balgam, BAL sıvısı, hava yolu epitelinde, submukozada ve sıklıkla kanlarında sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında belirgin olarak artmış saptanır (64). Bronş mukozasına göç eden eozinofiller ortamda bulunan lenfosit, makrofaj, ve mast hücresi gibi hücrelerden açığa çıkan sitokinlerin (IL-5, IL-3, GM-CSF) etkisi ile aktive olurlar. Aktive olan eozinofillerden major basic protein (MBP), eozinofil katyonik protein (ECP) ve eozinofil peroksidaz (EPO) gibi enzimler açığa çıkar. Aynı zamanda lipid mediatörler (LTC₄, PGD₂) ve oksijen radikalleri (süperoksit, hidrojen peroksit) gibi yeni maddelerin sentezinde de artış olmaktadır (65, 66). Eozinofillerin solunum epitelinin hasarı ve desquamasyonu, allerjene bağlı GFR ve hava yolu hiperreaktivitesinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (64).

1.4.2.3. Lenfositler

1.4.2.3.1. B-Lenfositler

B hücrelerinin allerjik hastalıkların ve özellikle astım patogenezinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. B hücrelerinden IgE üretimini uyaran sitokinler IL-4 ve IL-13 tür. IL-4 en fazla Th2 hücrelerden, mast hücreleri ve bazofillerden de salınır. IL-13 ise başta aktif Th2 hücreler olmak üzere, mast hücreler ve dendritik hücrelerden salınır. Son yıllarda IL-13'ün de IL-4'ün birçok fonksiyonel özelliklerini taşıdığı ve IgE sentezinin başlatılmasında IL-4 kadar önemli rolü olduğu gösterilmiştir (67, 68).

1.4.2.3.2. T-Lenfositler

İmmün yanıtın gelişmesinde ilk basamak, antijenin T yardımcı (CD4) lenfositlere sunulmasıdır. İnhalasyon yolu ile alınan antijen solunum yollarındaki epitel hücreleri arasında yaygın olarak bulunan dendritik hücreler tarafından fagosite edilerek parçalanır. Oluşan antijen parçacıkları (epitoplara) dendritik hücre yüzeyinde bulunan MHC sınıf II doku antijeni aracılığı ile T yardımcı (CD4+) lenfositlere sunulur (69). Aktive olan T hücreleri Th1 ya da

Th2 yönünde farklılaşmadan hemen önceki dönemde IL-2, IFN-g, IL-4, IL-5 ve IL-13 salgılama kapasitesine sahiplerdir. Th0 hücreleri olarak adlandırılan bu dönemde, yardımcı T hücreleri ortamdaki sitokin yoğunluğu, sunulan antijenin çeşidi, ve antijen sunan hücrenin yapısı gibi çeşitli uyarılar sonucu Th1 ve Th2 hücreleri olarak farklılaşırlar (70). Astım ve Allerjik Rinitte Th2 kaynaklı sitokinlerin (IL-4, IL-5 ve IL-13) fazla ekspresyonu sonucunda, IL-4 ve IL-13 düzeyleri IgG ve IgM üreten B lenfositlerinde izotip 6 çevrimine neden olarak bu hücrelerden IgE yapımına yol açarlar. Ayrıca IL-5 tarafından kemik iliğinden eozinofil yapımı uyarılır. IL-9 ise mast hücrelerinin farklılaşmasında belirgin rol oynar (71). Th1 ve Th2 farklılaşmasında genetik ve çevresel faktörler, ortamda bulunan sitokinler ve kostimülatör sinyaller rol oynamaktadırlar. Sunulan antijenin özelliğine, antijen sunan hücrenin yapısına, ortamda bulunan sitokin yoğunluğuna ve sitokin çeşidine göre T hücrelerinde farklılaşma meydana gelmektedir. Eğer ortamda GATA3 transkripsiyon faktör yoğun olarak bulunuyorsa IL-4 salınımı artırıp Th2'ye dönüşüm olurken (72, 73), T-bet transkripsiyon faktör bulunması sonucunda IL-12 ve IFN- γ salınımı ve Th1'e dönüşüm meydana gelmektedir (74).

1.4.2.4. Makrofajlar

Astımlı hastalarda bu hücrelerden oksijen serbest radikalleri ve sayısı 100 den fazla olan çeşitli mediatörler salınabilir. Bu mediatörler inflamatuvar mediatörlerden olan LTB₄, PGF₂, thromboxane B₂, and PAF, ve IL-1, IL-8, IL-10, GM-CSF, histamine-salıcı faktörler, and TNF- α yı içeren çok sayıda sitokinlerden oluşur (62).

1.4.2.5. Nötrofiller

Nötrofiller çok sayıda yıkıcı proteazlar, araşidonik asit metabolitleri ve lökotrienler salgılayabildiği ve aktif oksijen metabolitleri ve IL-8 ve IL-1 gibi sitokinler üretebildiği için astım patogenezinde rolü olduğu düşünülmektedir (62).

1.4.2.6. Epitel hücreleri

Epitel hücreleri astımın inflamatuvar mekanizmasında önemli bir regülatuar görev görmektedir. Çevreye karşı bariyer görevine ek olarak sıvı iyon transportu, mukus sekresyonu, üretimi ve transportu, ve antijen ve yabancı moleküllerin hava yolundaki hücrelere sunulması gibi metabolik fonksiyonları da bulunmaktadır. Bronş epitel hücreleri aynı zamanda immün modülasyonda da rol almaktadır (62).

1.4.3. Allerjik hastalıklarda immün disregülasyon

IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 gibi T helper cell (Th-2) kaynaklı sitokinlerin allerjik hastalıkların ve hava yolu inflamasyonunun gelişimi ve ekspresyonunda rol oynadığını gösteren çok sayıda kanıt bulunmaktadır. Son zamanlarda yapılan birçok çalışmada ise allerjik çocuklarda allerjenlere karşı genel olarak görülen yanıtların hem Th1 hem de Th2 immün yanıtında artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ek olarak çevresel değişikliklerin immün yanıtta regülatuar sistemler üzerine etki ederek uygunsuz Th1 ve Th2 yanıtlarının ortaya çıkmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Bu sistemde görev alan iki önemli mediatör IL-10 ve transforming growth factor (TGF-beta) dir. Bu iki mediatör birçok hücre tarafından salınmakla birlikte özellikle antijen sunan hücreler olarak da bilinen dentritik ve T regülatuar hücreler son zamanlarda önem kazanmıştır.

İlk başlarda Th2 tip sitokin olarak tanımlanan IL-10 nun çok değişik hücreler tarafından (DC, monositler, makrofajlar, CD4+ and CD8 T hücreler, natural killer hücreler, nötrofiller, epitel hücreleri ve CD4+CD25+ *T Lenfositler*) salgılanmakta olduğu ve immünregülatuar bir hücre olduğu günümüzde kabul edilmektedir. IL-10 T hücre aktivasyonunu, IgE oluşumunu ve eozinofil kemotaksisini inhibe etmektedir (75).

1.4.4. Aeroallerjen yanıtların oluşumu

İnhalan allerjenlere karşı Th2 tipi yanıt aeroallerjen allerjisi olan kişilerin en temel özelliğidir. Th1 IFN-gama yanıtında da azalmadan ziyade artış olmaktadır. Bu bozulmuş immünolitik yanıtın regülatuar mekanizmalarda ki bozulmaya veya adaptif immün yanıtın Th1 ve Th2 kolları arasında ki uzun dönem dengenin sağlanaması sürecinde geçici olarak ortaya çıkan aşırı gelişimsel “rebound” ‘a bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Lokal epitel mezankimal etkileşimler astım ve allerjik sensitizasyon patogenezinde kritik bir rol oynar. Epitel hücreleri tarafından bir çok kemokin, büyüme faktörleri ve sitokinler salgılanmakta olduğu ve bu hücrelerin Th2 tipi immün yanıtı bağıli hastalık oluşumunda gerekli olduğu hayvan astım modellerinde gösterilmiştir (75).

Hava yolu inflamasyonu ve hiperreaktivitesi gelişimi ve ekspresyonunda Th2 tipi sitokinler (IL-4, IL-5, IL-9, and IL-13) etkilidir. Bu sitokinler içerisinde IL-13 ‘ün reaktif hava yolu hastalığı gelişiminde rolü vardır. IL-13’e tekrarlayan maruziyetler hava yollarında inflamasyona, HYHR’ne ve mukus sekresyonuna sebep olmaktadır (76, 77, 78).

1.4.5. Astımlı Hastalarda Havayollarında Remodeling

Patolojik ve morfometrik çalışmalarla astımlı hastaların hava yollarında remodeling adı verilen bir takım yapısal değişiklikler olduğu saptanmıştır. Bu değişiklikler hava yolu düz kaslarında hiperplazi, muköz ve goblet hücre hiperplazisi, epiteliyal ayrışma ve rejenerasyon, kıkırdak degredasyonu, ve submukozada ki mikrodamarların sayı ve büyüklüğünde artış olarak sayılabilir. Remodeling sonucu hava yolları duvarlarında kalınlaşma olmakta bunun da kısmen de olsa hava yolu obstrüksiyonuna, HYHR'e ve mukus hipersekresyonuna neden olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda remodeling bulguları 3 yaşınan kadar olan çocuklarda saptanmıştır. Yine, sonrasında astım gelişen çocuklarda da, semptomlar ortaya çıkmadığı dönemde, remodeling bulguları saptayan çalışmalar mevcuttur (79).

1.4.5.1. Epiteliyal değişiklikler

Epiteliyal dökülme, frajilite, yüzey epitelde kayıp, silli epitel hücre hasarı ve siliogenez astımlı hastalarda küçük yaşta hatta doğumdan itibaren görülebilmektedir. Astımlı hastaların hava yollarının kesin olan bir özelliği goblet ve mukus hücre hiperplazisidir. Bu hücrelerden konak defansında önemli olan mucin glikoproteini ile mukus sekresyonu yapılamaktadır. Mukus sekresyonuna sekonder bu hastalarda mukus tıkaçları ve hava yolu obstrüksiyonu gelişmektedir (79).

1.4.5.2. Subepiteliyal Fibrozis (SEF)

SEF astımın karakteristik bir özelliğidir ve fibroblast aktivasyonu sonrasında gelişmektedir. Fibroblastlar tarafından ekstraselüler matriks (ESM) protein üretimi başta TGF-beta, IL-17 ve IL-11 olmak üzere birçok sitokin tarafından kontrol edilir. Fibrozisin proteazlar ile anti-proteazlar arasında ki dengenin bozulması ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır. Bu enzimlerin ana kaynakları interstisyel hücreler, makrofajlar ve nötrofillerdir. Matriks metalloproteazları (MMP) kollajen degradasyonunda rol alan proteaz ailesine ait enzimlerdir ve astımlı hastaların akciğer dokularında ekspresse olduğu gösterilmiştir. Bunlar arasında MMP-9 astımla kuvvetli bir şekilde ilişkilendirilmiştir. MMP-9 seviyeleri sağlıklı kişiler ile karşılaştırıldığında astımlı hastaların balgamlarında anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Doku inhibitör metalloproteinaz (TIMP-1) seviyeleri açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır. MMP-9 ile TIMP-1 arasında ki bu dengesizlik kollajen birikimi ile sonuçlanır (79).

1.4.5.3. İnflamasyon

Astımda hava yolu inflamasyonu Th2 hücreler, eozinofiller, mast hücreleri ve nötrofillerden oluşmaktadır. Astmatik hava yollarındaki mukozal epitel ve düz kas bölgelerinde mast hücre hiperplazisi görülmektedir. Mast hücrelerinden salınan histamin ve lökotrienler bronkokonstriksiyon, vazodilatasyon ve ödem gibi erken hipersensitivite reaksiyonlarından sorumludur. Ek olarak mast hücrelerinden salınan mediatörler lökosit infiltrasyonu, kollajen turnover'ını ve lokal hücre büyümesini uyarmaktadır. Eozinofiller bronkokonstriksiyona, mukus hipersekresyonuna ve bronşiyal mukozada inflamasyona katkıda bulunan birçok mediatör salgılamaktadır. Eozinofillerden TGF-beta ve MMP-9 gibi potent pro-fibrotik mediatörler de salgılanmaktadır. Ağır astım hastalarının, hafif veya perzistan astımlıların ve akut astımlı hastaların hava yollarında nötrofillerin sayısında artış olmaktadır (79).

Primer olarak eozinofillerde salgılanan TGF-beta ESM proteinlerinde kollajen I,III ve fibronektinin ekspresyonunu arttırırken kollajenazların ekspresyonunu azaltmaktadır. TGF-beta sinyalinin intraselüler inhibitörü olan Smad-7 nin ekspresyonunun astımlı hastalarda kontrollere göre az olduğu bildirilmiştir.

İnflamasyona ek olarak mekanik uyarıların da remodeling üzerinde etkisi olduğu düşünülmektedir. Bronkokonstriksiyon sonucu oluşan stres pro-fibrotik mediatörlerin salınmasına neden olmakta ve inflamatuvar süreci ilerletmektedir (79).

1.5.4.4. Mukus Hipersekresyonu

Mukus hipersekresyonu astımın önemli bir özelliğidir. Orta ve küçük hava yollarında oluşan tıkaçlar hava akımının azalmasına ve hava hapsine neden olmaktadır. Goblet hücre ve submukozal gland hiperplazisi fatal seyreden astımda daha belirgin olmak üzere ağır astımlı, hafif astımlı ve remisyondaki hastalarda saptanmıştır. . Major olarak IL-4, IL-9, IL-13, tumor nekrozis faktör, ve PAF olmak üzere sitokinlerin, lipopolisakkarit ve lipoteikoik asid gibi bakteriyel ürünlerin, elastaz ve katepsin G gibi proteazların, irrtanların ve oksidan maddelerin goblet hücre hiperplazisine ve mucin üretimine sebep olduğu bilinmektedir (79).

1.5.4.5. Düz Kas Değişiklikleri

Astımlı hastalarda hava yolu düzkaslarında (HDK) hipertrofi ve hiperplazi olmaktadır. HDK da ki bu artış hava yolu duvar kalınlığında artış, kronik hava yolu obstrüksiyonu ve

HYHR ne neden olabilir. HDK hücreleri pro-inflamatuar mediatörler de (TNF-alfa, IL-1b, IL-5, IL-6, GM-CSF, RANTES, eotaxin, IL-8, PGE2, COX-2, laminin ve fibronectin) salgılar, migrasyon ve proliferasyon yeteneği vardır. Ek olarak adhezyon moleküllerinin(ICAM-1, VCAM-1, CD40, CD44, ve integrinler) ve sitokin reseptörlerinin (TNFR, IL-2R, IL-12R, IFNgR, IL-4R, and IL-5R) ekspresyonunu yapabilirler (79).

1.5.4.6. Mikrovasküler değişiklikler

Bronşiyal kan damarlarında dilatasyon ve proliferasyon, konjesyon ve duvar ödemi fatal astımın bilinen özelliklerindedir ve hava yolu duvarında ödem ve sertliğe neden olur. Vasküler endotelial büyüme faktörü ve anjiopietin-1'in bu mikrovasküler remodelingin oluşumunda önemli faktörler oldukları düşünülmektedir (79).

1.4.5.7. Kıkırdak Değişiklikleri

Fatal seyirli astım vakalarında kıkırdak proteoglikanlarında degradasyon ve kıkırdak remodelingi bildirilmiştir. Nötrofil elastaz, mast hüce triptazı, ve sistein proteazlar kollajen, elastin ve proteoglikanları parçalayarak bu yapısal değişikliklerde önemli olabilir (79).

1.5. ASTIM SINIFLANDIRMASI

GINA 2010'ya göre dört grupta sınıflandırılmıştır (80).

- **İntermittan:** Semptomlar haftada bir kezden azdır. Alevlenmeler hafif şiddettedir.Gece semptomları ayda ikiden fazla değildir. FEV1 veya PEF \geq %80; PEF veya FEV1 variabilitesi $<$ %20'dir.
- **Hafif persistan:** Semptomlar haftada birden fazla, fakat günde birden azdır. Alevlenmeler aktiviteleri ve uykuyu etkileyebilir. Gece semptomları ayda ikiden fazladır. FEV1 veya PEF \geq %80; PEF veya FEV1 variabilitesi $<$ %20-30'dir.
- **Orta persistan:** Semptomlar her gün vardır. Alevlenmeler aktiviteleri ve uykuyu etkileyebilir. Gece semptomları haftada birden fazladır. Her gün inhale kısa etkili β 2 agonist kullanım ihtiyacı vardır. FEV1 veya PEF % 60-80; PEF veya FEV1 variabilitesi $>$ %30'dir.
- **Ağır persistan:** Semptomlar her gün vardır. Alevlenmeler siktir. Gece semptomları siktir. Fiziksel aktivitelerde kısıtlanma vardır. FEV1 veya PEF $<$ % 60; PEF veya FEV1 variabilitesi $>$ %30'dir.

1.6. Astım Tanısı

1.6.1. Anamnez

Astım tanısı sıklıkla öykü ile başlar. Öyküde tekrarlayıcı kronik solunum yakınmaları, inatçı kuru öksürük ve/veya hışıltı atakları, göğüste sıkışma hissi ve nefes darlığı belirtilebilir. Bu yakınmaların gece artması veya gece uykudan uyandırması, soğuk algınlığı olmadan da başlayabilmesi, fizik aktivite, soğuk, kuru hava, iritanlar (sigara dumanı, kokular, hava kirliliği), inhalan alerjenler (polen, ev tozu akarları, küf, kedi) ile tetiklenmesi astım için tipiktir. Bununla birlikte anne, baba ve kardeşte astım öyküsü tanı için önemlidir. Daha önce bronkodilatör ve kortikosteroid tedavisine iyi yanıt vermesi tanıyı destekler (80, 81).

1.6.2. Fizik Muayene

Astım semptomları değişken olduğundan solunum sisteminin fizik muayenesi normal olabilir. En sık saptanan anormal fizik muayene bulgusu oskültasyonda duyulan wheezingdir ve bu bulgu hava akımı kısıtlanmasının varlığını gösterir. Bununla birlikte, bazı astım hastalarında anlamlı hava akımı kısıtlanması olmasına karşın wheezing bulunmayabilir ya da yalnızca hasta kuvvetle nefes verdiği anda işitilebilir. Şiddetli astım alevlenmelerinde bazen wheezing hava akımının ve ventilasyonun ciddi ölçüde azalmasına bağlı olarak duyulmayabilir. Ancak bu durumdaki hastalarda genellikle siyanoz, letarji, konuşma güçlüğü, taşikardi, göğüste hiperinflasyon, yardımcı solunum kaslarının kullanımı ve interkostal çekilmeler gibi alevlenmeyi ve şiddetini yansıtan diğer fizik muayene bulguları vardır (82).

1.6.3. Astımda Tanı ve İzlemede Kullanılan Testler

Solunum fonksiyon testleri (SFT) tanıyı desteklemek ve hastalığın izlemi amaçlarıyla en sık kullanılan tetkiktir. Akciğer fonksiyonu ölçümü hava akımı kısıtlanmasının şiddetinin, geri dönüşlülüğünün ve değişkenliğinin değerlendirilmesini ve astım tanısının doğrulanmasını sağlar. 5 yaşın üzerindeki hastalarda kullanım için yaygın kabul gören iki yöntem bulunmaktadır. Bunlar spirometri ve PEF ölçümleridir.

Bronkodilatör sonrası FEV₁'de ilk değere göre % 12'lik artış „reverzibilite“ olarak isimlendirilir ve astım tanısını destekler. FEV₁ obstrüktif hastalıklar dışında da düşük bulunabilir. Bu nedenle FEV₁/FVC oranının alınması daha doğru olur. Sağlıklı çocuklarda % 80'in üzerindedir.

PEF (peak expiratory flow) (L/dk) zorlu inspiryum sonrası zorlu ekspiryumdaki zirve ekspiratuvar akım hızıdır. Sabah-akşam PEF ölçümleri arasında % 20'nin üzerinde değişkenlik veya bronkodilatör sonrası PEF'de, önceki değere göre % 15 veya fazla reverzibilite bulunması astım tanısını destekler (80).

1.6.3.1. Skin Prick Test (Alerjen Deri Testi)

Atopi değerlendirmesi epidermal deri testleri ile in vivo, radioallergosorbant test (RAST) ile in vitro olarak alerjenlere özgül IgE bakılarak tespit edilir. Deri testleri, RAST'a göre daha hızlı, basit, ucuz ve duyarlıdır. Deri testi sonuçları yaş, ilaç tedavisi ve hastanın deri özelliklerine göre değişkenlik gösterebilmektedir. Antihistaminik ilaçlar (deri reaksiyonlarını 72 saat veya daha fazla süre inhibe edebilirler), ve bazı Histamin (H2) blokerleri bu ilaçlardandır. Topikal ve sistemik steroidler veya montelukast kullanımı deri reaksiyonlarını etkilememektedir (83).

İn vitro radioallergosorbant testinde (RAST) selüloz diskine bağlı antijene serum IgE antikörlerinin affinitesi sonuç almak için kullanılmaktadır. Radyoaktif olarak işaretlenmiş veya enzim-bağlı anti IgE ile diske bağlanan spesifik IgE miktarı belirlenmektedir. RAST antijen kullanılarak yapılan daha spesifik değildir, belirgin olarak daha pahalıdır, duyarlılığı daha azdır ve deri testinin yapılamadığı durumlar için saklanmalıdır (83).

Bronş provokasyon testleri astıma benzer yakınmaları olan ama solunum fonksiyon testleri normal bulunan hastalarda, astım tanısını belirlemek amacıyla yapılır. BHR'nin olmaması ile sıklıkla astım tanısından uzaklaşılır (80).

1.7. ASTIM TEDAVİSİ

Astım tedavisinin uzun dönem amaçları semptomların kontrolü, olabilecek en iyi akciğer fonksiyonunun devam ettirilmesi, ekstra bronkodilatör tedavi ihtiyacının engellenmesi, normal çocukluk çağı aktivitelerinde meydana gelebilecek kısıtlamaların engellenmesi, irrevezibl hava yolu obstrüksiyonunun gelişiminin engellenmesi, akut astım atağına bağlı ölüm riskinin azaltılması ve medikasyonların gereksiz yan etkilerinde kaçınılması olarak sıralanabilir (84).

1.7.1. Hasta eğitimi

Çocuk, ebeveynler, diğer sağlık çalışanları ve hekimlerin eğitimi astım tedavisinin ilk basamağını oluşturmaktadır. Hasta, aile ve doktorun bir takım olarak uyum içerisinde hareket etmeleri astımın takip ve tedavisinde birçok problemi daha ortaya çıkmadan önleyecek, hastanın daha üretken ve fiziksel olarak aktif bir hayat sürmesini sağlayacaktır. Hastalara ilaçları doğru bir şekilde kullanmaları, tetikleyici faktörlerin neler olduğu ve nasıl kaçınılacağı, PEF cihazı ile hastalık durumlarını nasıl takip edecekleri, astımın kötüye gittiğini gösteren belirtileri nasıl tanıyacakları ve uygun tıbbi yardımı nasıl arayacakları öğretilmelidir (85). Bu tarz da bir eğitimin hospitalizasyonlarda, acil başvurularında, randevu harici hekim başvurularında, okul ve iş günü kaybında azalmayı, nokturnal astımda ve yaşam aklitesinde iyileşmeyi sağladığı gösterilmiştir (86).

1.7.2. Astımın değerlendirilmesi, tedavisi ve izlemi

Astımda kronik inflamasyonun rolü ortaya çıkarıldıktan sonra astım tedavisi kısa etkili semptom giderici tedaviden hava yolu inflamasyonunun kontrolü vasıtası ile hastalığın kontrolü şekline dönüşmüştür. Bunun sonucunda astım kontrolü terimi ve tanımlaması oluşturulmuştur. Bu şekilde bazı basit sorular aile astım kontrolünün tanımlanabilmesi astımlı hastalarla ilgilenen hekimlere yol gösterici olmaktadır ve astım tedavi rehberlerinin önemli bir parçası olmuştur (87).

Astımı kontrol altında tutmak için kullanılan ilaçlar rahatlatıcı ve kontroledici ilaçlar olarak iki ana gruba ayrılmaktadır. Rahatlatıcı ilaçlar hızla etki ederek bronkokonstriksiyonu düzelteren, semptomları gideren ve gerektiğinde (lüzum hali) kullanılan ilaçlardır. Bu grup hızlı etkili inhale beta-2 agonistleri, inhale kısa etkili antikolinergik ilaçları, teofilini ve yavaş salımlı oral beta-2 agonistleri içerir (88).

Kontrol edici ilaçlar esas olarak antiinflamatuvar etkiye sahip olup, astımda inflamasyonun kontrolünü sağlamak üzere her gün, düzenli ve uzun süreli kullanılan ilaçlardır. Bu grupta; glukokortikoidler (inhale ve sistemik steroidler), lökotrien antagonistleri, uzun etkili inhale beta-2 agonistler, yavaş salınan teofilin, kromonlar sayılabilir. İn hale steroidler günümüzde astımda kullanılan en etkili kontrol edici ilaçlardır (88, 89).

Hastaların izlemide astım kontrolünün devam ettirilmesi için gerekli en düşük basamak tedavisinin planlanması açısından önemlidir. Atak dışında 1-2 aylık atak sonrasında ise 2 hafta-1ay sonrasında kontrol planlanmalıdır. Eğer mevcut tedavi rejimi ile kontrol sağlanamıyorsa bir üst basamağa geçilmelidir. Fakat öncesinde hastanın ilaç kullanım tekniği, kompliyansı, ve risk faktörlerinden yeteri şekilde kaçınıp kaçınmadığı iyi

sorgulanmalıdır. Kısmi kontrol sağlandığı durumlarda, daha etkili tedavi seçeneklerini olması, mümkün olan tedavi seçeneklerinin güvenilirliği ve fiyatı, ve hastanın mevcut kontrolünden memnuniyet seviyesi göz önüne alınarak, bir üst tedavi basamağına geçilmesi düşünülmelidir. En az 3 ay boyunca kontrol sağlanan hastalarda ise bir alt tedavi basamağına geçilmelidir. Bu yapılırken de tedavilerin aşamalı olarak kesilmesine özen gösterilmelidir. Astımın değişken bir hastalık olması nedeniyle kontrol tam olarak sağlandıktan sonra bile periyodik olarak izleme devam edilmesi gerekmektedir (80).

1.7.3. Atak Tedavisi (80)

Astım atakları progresyon gösteren nefes darlığı, öksürük, hışıltı veya göğüste daralma hissi veya bunların kombinasyonları ile seyreden episodlar olarak tanımlanmaktadır.

Hafif atak PEF değerinde %20'den az düşmenin, gece uyanmasının, ve beta-2 agonist ihtiyacında artış olması şeklinde tanımlanabilir.

Akut astım atağı tedavisinde kullanılabilecek ilaçlar :

- İn hale beta-2 agonistler (20 dk. arayla 2-4 dozda başlanır atağın şiddetine göre 1-2 saatte bir 6-10 puf veya 3-4 saatte bir 2-4 puf olacak şekilde devam edilir)
- Oral glukokortikosteroidler (orta şiddette veya ağır ataklarda erken dönemde başlanır)
- Oksijen desteğı (O₂ saturasyonu >95 tutulacak şekilde)
- Beta-2 agonist antikolinerjik kombinasyonu hastaneye yatış oranlarında azalmayı ve PEF ve FEV₁ değerlerinde iyileşmeyi sağlayabilmekte

ALLERJİK RİNİT (AR)

1.8. ALLERJİK RİNİT TANIMI

Rinit hapşırma, burun kaşıntısı, anterior veya posterior rinore, ve/veya burun tıkanıklığı ile karakterize, sıklıkla gözler, kulaklar ve boğazı da içine alan semptomların da eşlik ettiği, semptomların birbirine takip eden en az 2 gün ve her gün en az bir saat kadar sürdüğü, allerjen maruziyeti sonrasında ortaya çıkan burun epitelinin immünglobulin E (IgE) aracılıklı inflamatuvar bir hastalığıdır (90, 91). Görülme sıklığı giderek artan allerjik rinit günümüzde çocukluk çağında en sık görülen kronik hastalıklarından biridir (92). Allerjik rinit semptomları hastaların fiziksel, sosyal, emosyonel durumlarında bozulmaya, buna bağlı

olarak iş ve okul yaşamında zorlanmalara neden olarak yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemektedir (90).

1.9. ALLERJİK RİNİT SINIFLANDIRILMASI

Allerjij Rinit (AR) ARIA sınıflamasına göre intermittan AR (İAR) ve perzistan AR (PAR) olmak üzere 2 alt gruba sınıflandırılır. Bu iki grubun da kendi içinde hastalığın şiddetine göre hafif veya orta/ağır diye ayrılmaktadır. Allerjik rinit semptomlarının şiddetini ölçümü için semptom skorları, görsel analog skalalar (GAS), nazal obstrüksiyon ölçümü (zirve inspiratuar akım ölçümü, akustik rinometri, ve rinomanometri), inflamasyonun ölçümü (nitik oksit ölçümü, nazal lavaj, sitoloji ve nazal biyopsi de hücre ve medaitör tayini), reaktivite ölçümleri (histamin, allerjen, metakolin, hipertonik aslin, kapsaisin, veya soğuk kuru hava ile provokasyon), ve koku duyusu ölçümleri kullanılmaktadır (93).

1.10. ALLERJİK RİNİT EPİDEMİYOLOJİSİ

ISAAC çalışmasının 3. fazında 6-7 yaş grubunda çoğu ülkede rinit prevalansında global bir artış olduğu saptanmıştır. Yine 13-14 yaş grubunda is daha önce ISAAC I fazında düşük, orta veya yüksek prevalans saptanmış ülkelerde ki AR prevalansında global bir artış olduğu bildirilmiştir (93). Ülkemizde son yıllarda 5225 aileye anket yapılarak gerçekleştirilen bir çalışmada 6-12 yaş arası çocuklarda rinitin prevalansı % 14.7 bulunmuştur, 13-14 yaş arası 3110 çocukta rinitin kümülatif prevalansı ise % 15, son 12 aydaki prevalansı % 11.4 olarak bildirilmiştir (94). Avrupa'da genel toplumda yapılan bir çalışmada AR prevalansı %25 bulunmuştur (95).

1.11. ALLERJİK RİNİT RİSK FAKTÖRLERİ

1.11.1. Genetik ve Aile Hikayesi

AR gen-çevre etkileşimi sonucu irtaya çıkan multifaktöryel bir hastalıktır. AR ile bazı genetik polimorfizmler arasında ilişki gösterilmiş olmakla birlikte genelleme yapmak için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır (93). Halen geçerli olan tahminlere göre bir allerjik ebeveyni olan çocuğun allerji geliştirme riski %30-50 iken, ebeveynlerinden her ikisi de allerjikse bu oran %60-80'e yükselmektedir. Son yıllarda atopinin kalıtımında annenin daha belirleyici rol oynadığı öne sürülmüştür (96).

1.11.2. Yaşamın erken dönemine ait risk faktörleri

Annenin yaşının küçük olması, fetal büyüme markerları, çoğul gebelik, doğum şekli, prematürite, düşük doğum ağırlığı, büyüme geriliği, hamilelik sırasında ki hormonlar, ve perinatal asfiksi ile allerjik hastalık ve rinit gelişimi arasında ilişki olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (93).

1.11.3. Allerjen Maruziyeti

Allerjenler spesifik IgE antikoru ile etkileşime geçen ve uyaran antijenik yapılardır. Astım ve AR oluşumunda aero allerjenler sıklıkla etkilidir. İç ortam allerjenleri daha çok hafif İAR ile ilişkili iken dış ortam allerjenleri ile PAR daha çok ilişkilendirilmiştir. AR gelişimi ile ilişkilendirilmiş olan inhalan allerjenler ev tozu akarları, polenler, maya ve küf mantarları, hayvan (kedi, köpek, kemirgenler) deri,tüy ve döküntüleri, böcek salgıları olarak sıralanabilir. Maya sporları solunum sistemi derinliklerine kadar penetre olabilir bu nedenle AR ve astıma neden olabilirler. Sebebi bilinmemekle birlikte çocuklarda maya sensitizasyonu erişkinlerden daha fazladır (93).

1.11.4. Hava Kirliliği

Hava kirliliği içortam kirliliği ve dış ortam kirliliği olarak ikiye ayrılmaktadır. Dış ortam kirliliği daha çok endüstriyel atıklara bağlı gelişmektedir. Kesitsel olarak yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, otomobil trafiğinin yoğun olduğu bölgelerde yaşayan kişilerde AR prevalansının yüksek olduğu gösterilmiştir. Sigara maruziyetine bağlı iç ortam kirliliği ise daha önemli bir maruziyettir. . Sigara dumanının mukosilyer klirensi azaltabileceği ve non-atopik kişilerin nazal mukozasında eozinofilik ve allerji benzeri inflamasyona sebep olabileceği saptanmıştır (93).

1.12. PATOFİZYOLOJİ

1.12.1. Burun Fizyolojisi

Burun havayollarının başlangıç yapısıdır ve kendine has yapısıyla solunum organı, konak savunmasının ilk durağı, koku alma organı ve ses için rezonans sağlamak görevlerinde yer almaktadır. Burun inspire edilen havanın ısıtılması ve nemlendirilmesini sağlamakta böylece solunan hava alt hava yollarında irritasyona sebep olmamaktadır (97).

1.12.2. Patofizyoloji

Allerjik rinit semptomatoljisinden sorumlu tutulabilecek faktörler histamin, bradikinin, Tosylarginine methylester (TAME), otonomik sinir sistemi (OSS) olarak öngörülmektedir.

Histamin indirek olarak, glandüler sekresyonu uyarmak yoluyla, rinore ve nazal konjesyona sebep olabilir. TAME nazal kavitede histamin, lökotrienler ve PGD₂ oluşumunu in uyarır ve hapşırığın ortaya çıkmasında sorumludur. Kininler ise vazodilatasyon, damar geçirgenliğinde ve kan akımında artışa sebep olmaktadır. Nazal mukoza vazokonstriktör etkili norepinefrin ve nöropeptid Y (NPY) içeren sempatik sistem ve vazodilatasyon, seröz sekresyon, müköz sekresyon, ve epitel sekresyonunu uyaran asetilkolin, peptid histidin metyonin (PHM), vazoaktif intestinal peptid (VIP) salgılayan parasempatik sistem tarafından inerve edilmektedir. AR de parasempatik antagonistler rinoreyi inhibe ederken nazal konjesyonu ve hapşırığı engellememektedir (98).

1.12.3. Nazal İmmünoloji

Nazal kaviteyi döşeyen mukoza, mukoza ilişkili lenfoid doku (MILD)'nun bir parçası olan, nazal ilişkili lenfoid doku (NILD) ile yakın kontak içindedir. NILD da bulunan immatür hafızası olan B hücre klonları uyarı ile glanduler dokulara göç etmekte ve burada immünglobulin sekrete eden plazma hücrelerine dönüşmektedirler. Bu hücrelerden salgılanan IgA, mekanik bariyer oluşturan mukus salgısı, mukosilyer klirens, ve seröz hücrelerden salgılanan, bakteriostatik ve bakterisidal etkili, laktoferrin ve lizozim ile birlikte konak immün yanıtının önemli bir kısmını oluşturmaktadır. IgE salgılayan hücreler ise allerjik durumlar haricinde nazal mukozada yer almaz. İnfeksiyon geçiren veya AR li hastalarda interstitiyel dokuda sentezlenen IgG serumdan nazal sekresyonlara geçmekte ve bu antikorlar antijenlere karşı ikincil defans hattını oluşturmaktadır. Bununla birlikte IgG yanıtının perziste etmesi, oluşan immün kompleksler sonucunda kapiller geçirgenliğin artmasına, bu da viral, bakteriyel ve besin allerjenlerinin nazal mukozaya geçerek fasit bir döngü oluşmasına ve buna bağlı inflamasyonun nazal mukozada perziste etmesine neden olmaktadır.

Tüm immünolojik hücreler nazal mukozada bulunmaktadır. Lenfositlerden T hücreler daha fazla sayıda bulunmaktadır. Allerjik kişilerde CD3⁺ ve CD25⁺ T hücre alttiplerinde nazal mukozada normal kişilere göre daha fazla yer almaktadır. B hücreleri (CD22⁺) ve monosit/makrofajlar (CD14⁺) ise daha çok lamina propria ve perivazal bölgeler yerleşimlidirler (99).

Bazofiller ve eozinofiller nazal allerjik yanıtın primer olarak sorumlu hücrelerdir. Polen sezonu sırasında aktive eozinofiller submukoza ve epitelyal tabakada çoğalmakta, mast hücreleri bazofillerle birlikte nazal mukozal epitel tabakasına göç etmektedirler. Lenfositlerin ve bazofillerin sayısında değişiklik olmazken, mast hücre sayısında polen sezonu boyunca belirgin artış olmaktadır (100).

1.12.4. İmmünopatoloji

Allerjik ve immünolojik reaksiyonlarda iki tür CD⁺ T hücresi vardır; interlökin 12(IL-12) ve interferon γ (IFN γ) salgılayan T helper 1 (Th1) hücreleri ve IL-4, IL-5, IL-12 salgılayan T helper 2 (Th 2) hücreleri. Nazal allerjen provokasyonu sırasında geç faz allerjik reaksiyonda CD4⁺ T hücrelerinin artışı ile mukozayı infiltre eden eozinofillerin sayısı arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür (100). Burunda Th2 hücreler daha fazla sayıda bulunmaktadır. Bunun nedeni olarak Thymus and activation-regulated chemokine (TARC) adı verilen mediatörün Th2 hücrelerin ve Th2 tipi interlökinlerin nazal mukozada toplanmasını, aktivasyonunu ve gelişimini uyarması olduğu gösterilmiştir. IL-4 ve TNF-alfa'nın kombine olarak ve IL-13 ve TNF-alfa'nın sinerjistik olarak epitel hücrelerinde ve fibroblastlarda TARC ekspresyonunu uyardığı bilinmektedir (101). Hava kaynaklı allerjenler burna penetre olmakta, ve yüzeysel servikal lenf nodları tarafından drene edilen nazal mukozal epitel hücreleri üzerinde birikmektedirler. Burada antijen sunan lenfosit hücreleri tarafından alınan bu antijenler posterior lenf nodlarında ve adenoidlerde antijen spesifik T hücrelere sunulmakta ve sonrasında aktive olan T hücreler nazal dokuya göç etmektedirler (102).

Polen mevsiminde oluşan sürekli allerjen uyarısı ile mast hücrelerinin sayısı, yüzeydeki IgE reseptörleri ve IgE düzeyleri, sonuç olarak da histamin üretimi ve salgılamasında artış olur ki bu sürece "priming" adı verilir. Priming sonrasında allerjenle tekrarlayan karşılaşmalar sırasında mast hücrelerinin degranülasyonu ve allerjik rinit semptomlarının ortaya çıkması için gerekli allerjen miktarı azalır (103).

1.12.5. Erken Faz

Antijen ile ikinci kez karşılaşma sonrasında, 15 dakika içinde pik yapan, erken allerjik reaksiyon gelişir..Bu evredeki klinik bulguların süresi 1 saatten kısa sürer. Bununla birlikte, sonrasında nazal mukozada meydana gelen hücresel, vasküler, glandüler, ve sinirsel etkileşimler sonucu tipik klinik bulgular ortaya çıkar (93).

Erken fazda mast hücreleri tarafından, geç fazda bazofiller tarafından salınan *histamin* özellikle erken fazda önemli bir rol oynamaktadır. Allerjenle uyarı sonrasında ilk dört saat içerisinde histamin seviyesi bazal seviyesini 2.5 katına çıkmaktadır. AR li çocuklar ile non-allerjik çocuklar arasında histamin seviyeleri açısından belirgin fark olduğu gösterilmiştir. Erken fazda mast hücre yüzeyindeki Fc reseptörlerine IgE bağlanması ile birlikte bu hücrelerden IL-3 (bazofil aktivasyonunu uyarır), IL-4(B lenfositlerde izotip değişimi ile IgE sentezinin uyarılması), ve IL-5 (GM-CSF ile birlikte eozinofillerin endotelial adhezyon molekülleri ile etkileşimini uyarır) salınımı olmaktadır. Bu şekilde pozitif feedback oluşmakta

ve inflamatuvar yanıt artmaktadır (104, 105). Mast hücrelerinin sitoplazması histamin, triptaz, kimaz, IL-4, IL-5, IL-8, IL-13, TNF- α ve heparin gibi önceden sentezlenmiş mediatörlerle paketlenmiş granüller içermektedir (100). Nazal inflamasyonda bu hücreler yüksek endotelial venül reseptörlerinin, glandların, ve H1 duysal reseptörlü duysal sinirlerin yakınında yerleşmekte ve sırasıyla vasküler permeabilitede artış, sekresyonlarda artış ve kaşıntı ve hapşırık refleksinin oluşmasından sorumlu oldukları düşünülmektedir (106). Mukozal mast hücrelerinden IL-4, IL-5, IL-6 ve histamin dışında erken semptomların ortaya çıkmasında sorumlu olduğu düşünülen PGD₂, kininler ve triptaz da salınmaktadır (107). Allerjik rinitli vakalarda nazal allerjenle karşılaşma sonrasında yapılan nazal lavaj örnekleri lokal histamin, triptaz, PGD₂, lökotrien B₄ (LTB₄), ve lökotrien C₄ (LTC₄)salınımının burun kaşıntısı, hapşırma, burun akıntısı, ve burun tıkanıklığı ile ilişkisini ortaya koymuştur (100, 108).

Histamin ve diğer vazoaaktif maddeler damar geçirgenliğini artırarak rinoreye neden olmakta, aynı zamanda duysal sinirlerin uyarılmasına bağlı hapşırık gelişmektedir. LTD₄ ve PAF birbirine zıt etkileri olan iki mediatördür. LTD₄ nazal obstrüksiyon yaparken PAF nazal rezistansı azaltmaktadır. Lökotrienler aynı zamanda vasküler dilatasyon ve permeabilitede artış ve mukus sekresyonunu da sebep olmaktadır (109).

In situ hibridizasyon kullanılarak yapılan çalışmalarda erken fazda nazal mukozada Th₂ özgü sitokinler (IL-3,IL-4,IL-5,IL-9,IL-10) saptanmıştır (110, 111). Eozinofiller normalde burun mukozasında bulunmazlar. Kemik iliğinde üretilen eozinofiller bazı kemotaktik faktörler ve sitokinlerin (örneğin IL-3, IL-5, GM-CSF) etkisiyle inflamasyon sırasında mukozaya göç ederler (112). Eozinofil aktivasyonu ile LTC₄'ün sentezi ve salınımı çok artar, fakat aktive mast hücreleri ve bazofillerden de salgılandığı için eozinofil aktivasyonu için özgül değildir. Eozinofil aktivasyonu için daha özgül maddeler granül proteinleri olan ECP ve EPX'tir. Her ikisinin de düzeyleri aktif rinitli hastaların nazal lavaj örneklerinde sağlıklı kişilere göre daha yüksektir. Ayrıca mevsimsel allerjik rinitli hastaların nazal lavaj örneklerindeki ECP düzeyi artışının semptom skorları ile korele olduğu belirlenmiştir (113). Çocukluk çağında eozinofili ile allerjik semptomlar arasında belirgin bir korelasyon mevcuttur. Th₂ kaynaklı inflamasyonun devam etmesi ve amplifikasyonu eozinofillerin ve nötrofillerin aktivasyonu ile olmaktadır. Ek olarak bazofillerden histamin salınım faktörü (Histamin release factor veya HRF) bağımlı histamin salınımı, epitel ve endotel hücrelerinden eozinofilik kemotaktik faktörlerin salınımı, kapiller kan akımını arttıran takikininlerin salınımı, ve fibroblastların ve epitel hücrelerin aktivasyonunu sağlayan TGF, IL-1, TNF, ve MIP-1 α and - β [4], MCP-1 and RANTES gibi CCL kemokinlerin salınımı olmaktadır. MCP-1 seviyeleri allerjik kişilerde polen sezonunda belirgin olarak yükselmektedir (114).

1.12.6. Geç Faz

Allerjen maruziyetinden ortalama 4-8 saat sonrasında inflamatuvar hücreslerin ve mediatörlerin nazal mukozaya hücumu ile karakterize olan geç faz başlar. Klinik olarak bu fazda burun tıkanıklığı, hapşırık ve rinoreye göre daha belirgindir (115).

Eozinofillerin sayısında ilk 8 saatte belirgin olarak artış göstermektedir (116). Eozinofiller degranüle olarak, ortama EKP (eosinophil cationic protein), EKN (eozinofil-kaynaklı nörotoksin), EPO (eozinofil peroksidaz), and MBP (majör bazik protein) gibi sitolitik katyonik proteinler salmaktadır (117). Eozinofiller ayrıca pek çok sitokin (IL-1,-2, -3, -5, -6, -10, -16) (70), büyüme faktörü (GM-CSF, TGF α , PDGF β), kemokin (MIP-1 α , RANTES, IL-8) ve lipid mediatörü (Cys LT, PGE1, TXB2, PAF) sentezler ve salgılar (118). Geç faz antijen sunan hücreler, nazal lenfoid hücreler, T lenfositler ve interlökinler arasındaki yoğun etkileşim ile regüle edilmektedir. Antijen sunan hücreler *dentritik hücreler*, *makrofajlar*, ve *periferik kan mononükleer hücrelerinden* oluşmaktadır (119). CD4+ ve CD25+ T lenfositlerin sayısında reaksiyondan 24 saat sonrasında artış olmaktadır. Atopik hastalarda kontrollere göre ve Pereniyal AR'li hastalarda Mensimsel AR'li hastalara göre nazal mukozanın epitel tabakası ve lamina propria da T hücre ekspresyonunun daha fazla olduğu saptanmıştır (120). Allerjenle ilk karşılaşma da uyarılan nazal T lenfositlerden tekrar karşılaşma zamanında salınan IL-4 hem mast hücre proliferasyonunu hem de IgE sentezini uyarır (121).

Bu fazda etkili olan hücrelerle ilgili yapılan bir çalışmada eozinofil ve bazofil sayılarının 24 saate kadar yüksek kaldığı ve 8. Ve 24. Saatlerdeki nazal rezistans ve obstrüksiyondaki artışla hücre sayısı arasında yakın korelasyon olduğu gösterilmiştir (122). Allerjene veya spesifik bir irritana sürekli maruziyet ile birlikte, özellikle ağır formlarının olduğu kişilerde,geç faz reaksiyonları süreklilik kazanabilir. Zaten hastaların %50 sinde tekrarlayan günlük maruziyetlerin duyarlılıklarını arttırdığı, ve bu artış ile bazofil göçü, histamin salınımında artış ve spesifik IgE seviyeleri arasında belirgin korelasyon olduğu gösterilmiştir (123). Bu maruziyet daha da devam ettiğinde nazal mukozda ki mast hücre sayısında da artış olmaktadır (124).

Otonomik sinir sistemi ve nöropeptid salınımı gibi negatif etkilerinin yanında yaralı etkileri de olan faktörlerin, henüz tam olarak anlaşılammış mekanizmalar ile patogeneizde rol alabilecekleri düşünülmektedir (125).

Epitel hücreler bariyer görevi görmelerine ek olarak, inflamasyonu hem kolaylaştıran hem de zorlaştıran mediatörler salgılayabilmektedirler. Epitel hücreleri, MBP, EKP ve IFN- α

ve IFN- γ yardımıyla, CD54 ile etkileşimi eozinofillerin nazal mukozada ki müdahalelerini daha da belirgin hale getirmektedir (126).

1.12.7. Nazal Hiperreaktivite (NHR)

Hiperreaktivite histamin, metakolin, bradikinin, hipertonic salin, ve diğer provokasyonel ajanlar gibi non-spesifik iritanlara karşı artmış mukozal ve submukozal yanıtı temsil etmektedir. AR'li hastalarda bu bulgular daha sık görülmekte ve çok hafif uyarı ile tetiklenebilmektedir. NHR nin IgE bağımlı allerjideki rolü ile ilgili yapılan çalışmalarda histamine karşı NHR yanıtı görülmesi ile allerjenlere karşı NHR yanıtı görülmesi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Altta yatan mekanizmalar is tam olarak açıklanamamıştır (127).

1.13. ALLERJİK RİNİTTE REMODELİNG

Allerjik rinitte remodeling hala tam olarak anlaşılamamıştır. Allerjik rinit ve astımdaki inflmasyon aynı olmakla birlikte nazal remodeling'in patolojik kapsamı ve klinik sonuçları bronşlardakinden farklıdır. AR'li hastaların nazal mukozasında epitel hasarı minimaldir. Ek olarak pereniyal rinitli hastların nazal biyopsilerinde epitel hücre metaplazisi saptanmıştır.

Ekstrasellüler matriks dönüşümünde görev alan major proteolitik enzimler olan matriks metalloproteazlarının AR'deki rolü tam anlaşılamamıştır. Yapılan çalışmalarda AR'de vasküler remodeling bulgusunda rastlanmamıştır. Diğer taraftan bu çalışmalarda AR hastalarının nazal mukozalarında hipervaskülarite ve trombosit kaynaklı endotel hücre büyüme faktörü ve ,anjiojenik bir faktör olan, vasküler endoteliyal büyüme faktörünün fazla ekspresyonu saptanmıştır (93).

1.14. ALLERJİK RİNİT TANISI

AR tanısı tipik klinik prezentasyon ve tanı testleri arasında ki koordinasyon ile konulmaktadır. Allerjik hastalıkların tanısında kullanılan tanısal testler serbest veya hücreye bağlı IgE'nin saptanmasına yöneliktir (93).

1.14.1. Hikaye ve Fizik Bakı

AR li hastalarda hapsirik, anterior rinore ve bilateral nazal obstrüksiyon olmaktadır. AR li hastalar için en fazla rahatsızlık veren semptom burun tıkanıklığıdır. Çocuk böyle bir semptom belirtmese de ebeveynler ağız solunumu, nazone konuşma veya burun çekme gibi semptomları fark edebilir (128). Polen duyarlı riniti olan çoğu hastada alt göz kapaklarında renklenme ("allerjik shiner"), burnun elle yukarıya doğru kaşınması ("allerjik selam"),

karakteristik allerjik selam belirtisine bağlı olarak burun kemik kıkırdak birleşim yerinde transvers çizgi oluşması (“allerjik kriz”) göz bulgularıda eşlik etmektedir. Kronik burun tıkanıklığında, ağızdan solunum ile “allerjik yüz”, yüksek kavisli damak ve dişlerde ortodontik kusurlu kapanış ya da fazla aşınma gözlenebilir. Aynı zamanda allerjik ve non-allerjik semptomları birbirinden ayırt etmek gerekmektedir. Ek olarak AR de koku duyusunda bozulma, horlama, uyku problemleri, post-nazal akıntı veya kronik öksürük, görülebilmektedir (93).

Nazal muayenede; burun mukozası soluk ve ödemlidir. Sıklıkla berrak ve sulu burun akıntısı mevcuttur. Konkalar şişdir ve seröz burun akıntısı görülebilir (93). Nazal konka hipertrofisi vakaların %50’sinde görülür. Ayrıca lenfoid hiperplaziden dolayı posterior farinkste kaldırım taşı görünümü olabilir. Nazal septum deviasyonu ya da varsa nazal polipler kayıt edilmelidir. Nazal polipler daha çok büyük çocuklar ve erişkinlerde nadiren görülür (129).

1.14.2. Deri testleri (93)

Prick testleri, provokatif testlerle semptomlar arasında yüksek derecede korelasyon olması nedeniyle erken tip allerji tanılarında faydalıdır.

Prick-prick testleri, sadece rekombinan allerjenin bulunmadığı besinler için kullanılmalıdır.

Avrupa Allergoloji ve Klinik İmmünoloji Akademisi ve Amerika Allerji, Astım ve İmmünoloji Konseyi IgE bağımlı allerjik hastalıkların tanısında major test olarak deri prik testlerinin kullanılmasını önermektedir.

Allerjen ekstratının kalitesi, hastanın yaşı, spesifik IgE sentezi ile ilişkili mevsimsel değişiklikler, ve kullanılan ilaçlar (özellikle oral H1 antihistaminler) deri testi sonucunu etkileyebilir.

1.14.3. Serum Total IgE

Normal kişilerde IgE seviyeleri doğumdan itibaren adolesan döneme kadar artış gösterir ve sonrasında yavaş yavaş azalarak 20-30 yaşlarında plato yapar. Allerjik ve parazitik birçok hastalık IgE seviyelerini yükseltebilir. Dolayısıyla serum total IgE seviyeleri allerji tanısı içi tarama testi olarak kullanılmamaktadır (91).

1.14.4. Serum Spesifik IgE Ölçümü

Standardize allerjen aşıları kullanıldığında, serum spesifik IgE seviyeleri ile deri testi ve nazal yükleme sonuçları arasında yakın korelasyon olmaktadır. Fakat deri testlerinde olduğu gibi spesifik IgE nin varlığı veya yokluğu, semptomların oluşunu öngörmemektedir ve birçok semptomu olmayan kişi de serum spesifik IgE mevcuttur (130).

Bu testler allerji uzmanları tarafından allerjik hastalıklar açısından tarama testi olarak kullanılabilir. Bu testlerin allerji tanısında prediktif değerlerinin %85'in üzerinde olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte bu testler kişinin sadece allerjik veya non-allerjik olduğunu göstermektedir ve pozitif saptanması durumunda daha ileri testlerin yapılması gerekmektedir (93).

1.14.5. Nazal yükleme testleri

Nazal yükleme allerjenler yada spesifik olmayan ajanlar kullanılarak yapılabilmektedir. Spesifik olmayan ajanlar olarak metakolin veya histamin nazal challenge'ta yaygın olarak kullanılmaktadır. Nazal yükleme test sonuçları testte kullanılan allerjenlerin kalitesi, ilaç kullanımı (oral H1 antihistaminler testten 48 saat öncesinde, intranasal glukokortikosteroidler 3-6 gün öncesinde kesilmelidir), ve viral enfeksiyonlardan (allerjik veya infeksiöz episoddan 2-4 hafta sonra yapılmalıdır) etkilenmektedir (93).

1.14.6. Erken Tip Allerjinin Teşhisi

Allerji tanısı klinik hikaye ile testler arasındaki korelasyon baz alınarak yapılmaktadır. Allerji teşhisi sadece deri prick testleri, in vitro testler veya challenge testlerinde elde edilen pozitif sonuçlara göre yapılamaz (131). Deri testlerinde pozitif yanıtların elde edilmesi yada spesifik IgE'nin saptanması semptomların IgE bağımlı allerjiye sekonder geliştiğini kesin olarak göstermez. Deri testinde kullanılan metod, kullanılan alan ve popülasyonun özelliklerine bağlı olarak semptomu olmayan kişilerin %43'ünde deri prick testi pozitif olarak saptanabilmektedir (93).

1.14.7. Rinit şiddetinin ve kontrolünün değerlendirilmesi

Kontrol anketleri ve Vizüel-analog testler

Kantitatif değerlendirme yapamayan ARIA anketleri ve kantitatif ölçüm yapılabilen vizüel analog skalalar (VAS) rinit kontrolünü ve şiddetini değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır. VAS lar "Joint Task Force on Practice Parameters" tarafından AR' de

semptom şiddetinin değerlendirilmesi için önerilmiştir. VAS ile saptanan şiddet ölçümlerinin ARIA ölçüm sonuçları ile yüksek korelasyon gösterdiği saptanmıştır (93).

Hastalığın şiddetinin objektif göstergeleri

Nazal obstrüksiyon ölçümü için PNIF, rinomanometri, ve akustik rinometri kullanılmaktadır. PNIF ucuz, kullanımının kolay olması, ve hızlı yapılabilmesi nedeniyle öne çıkmaktadır. PNIF semptom skorlarından kalitatif olarak farklı bilgiler sunmaktadır ve nazal tıkanıklığın yaygınlığının belirlenmesi için kullanılabilir (93).

1.15. ALLERJİK RİNİT TEDAVİSİ

1.15.1. İlaç Tedavisi

AR de kullanılan ilaçlar oral veya intranazal olarak uygulanmaktadır. İlaçlar kesildiğinde uzun süren etkileri olmaz bu nedenle özellikle Perzistan AR'li hastaların sürekli ilaç kullanmaları gerekmektedir. Uzun süreli tedavilerde taşiflaksi gelişmez. Medikasyonların intranazal olarak uygulanması yüksek konsantrasyonlarda ilacın direk olarak burna uygulanmasına, etki başlangıcının daha hızlı olmasına ve sistemik yan etkilerin en az düzeyde olmasına katkıda bulunmaktadır (93).

1.15.1.1. Oral H1 Antihistaminler

H1 antihistaminler rinore, hapşırık, nazal kaşıntı ve göz ile ilgili semptomlarda etkilidir (132). Dört hafta veya daha fazla süren PAR vakalarında bu ilaçların etkinliği azdır. Fakat hastanın yaşam kalitesini arttırmaktadırlar (133, 134). Yeni kuşak anti-histaminlerin sedatif etkisi çok azdır veya yoktur ve antikolinerjik değildir. Bu nedenle yeni jenerasyon ilaçlar eski jenerasyon ilaçlara göre tercih edilmelidir. Oral antihistaminlerin çocuklarda güvenilir ve etkili olduğu gösterilmiştir. Setirizin'nin, plasebo ile karşılaştırıldığında, ot polenine ve daha az oranda ev toz akarlarına karşı sensitize atopik dermatitli hasta grubunda astım gelişimini geciktirdiği veya önlediği gösterilmiştir (93).

1.15.1.2. Topikal antihistaminler

İntranazal antihistaminler burunda lokal etki göstererek kaşıntı, hapşırık, akıntı ve konjesyonu azaltmaktadır. Göze uygulandıklarında allerjik göz bulgularında da etkilidir. Günde 2 doz şeklinde uygulanırlar ve uygulandıktan sonra 20 dk içinde etkileri başlar (93).

1.15.1.3. İntranazal glukokortikosteroidler (ING)

ING'ler allerjik ve nonallerjik rinit tedavisinde en etkili tedavi seçeneğidir. Bu ilaçlar allerjik rinitin, göz bulguları da dahil olmak üzere, tüm bulgularında etkilidir. Nazal konjesyonunun belirgin olduğu ve semptomların sık tekrarladığı hastalarda ING'ler en uygun ilk tedavi seçeneğidir ve diğer tedavi seçeneklerinden daha etkilidir. İGN'lerle oral kortikosteroidlerin sahip olduğu yan etkiler görülmez. Günümüzdeki preparatlar mukozal atrofi yapmadan uzun süre kullanılabilirler. İGN lerin uzun süreli kullanımına bağlı çocukların büyümesinde etkilenme olma ihtimali endişe sebebi olmuştur. 1 sene düzenli intranazal beclomethasone kullanan hastalarda büyüme oranlarında çok minimal bir azalma olduğu, 1 sene düzenli fluticasone propionat kullanan çocukların büyümesinde ise etkilenme olmadığı saptanmıştır (93).

1.15.1.4. Anti-lökotrienler

Yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda montelukastın oküler ve nazal semptomlarda daha etkili olduğu görülmüştür (93).

1.15.1.5. Kromonlar

Kromoglikat ve nedokromil intranazal ve oküler olarak uygulanabilmekte ve nazal semptomlar üzerinde orta derecede, göz bulguları üzerinde ise oldukça etkilidirler (93).

1.15.1.6. Dekonjestanlar

Hem allerjik hemde non allerjik rinit tedavisinde kullanılabilen bu ilaçların etkisi kısa sürelidir. Bu ilaçların nazal kaşıntı, hapşırık ve akıntı üzerinde etkileri yoktur. 10 günden uzun süren kullanımlarda taşiflaksi, nazal mukozada rebound ödem ve ilaca bağlı rinit (rinitis medikamentosa) gelişebilir (93).

1.15.1.7. Antikolinergik Ajanlar

Çift-körlü, plasebo kontrollü çalışmalarda ipratropium bromid'in PAR ve nonallerjik rinitte seröz burun akıntısını azalttığı fakat hapşırık ve nazal obstrüksiyon üzerinde etkili olmadığı bildirilmiştir (93).

1.15.1.8. İmmünoterapi

Allerjen spesifik immünoterapi etken allerjene daha sonra maruziyet ile birlikte ortaya çıkabilecek semptomların hafifletilmesi için allerjen ekstraktının kademeli olarak artan dozlarda allerjik kişilere uygulanmasını içermektedir. Bu tedavi ile klinik ve immünolojik

tolerans uyarılmakta, uzun süreli etkinlik sağlanmakta, ve allerjik hastalığın progresyonunu önlenmektedir. **Subkutan immünoterapi (SİT)** 'in astım ve AR'deki klinik etkinliği kesin olarak gösterilmiştir ve bu konuda meta-analizler mevcuttur. Ot poleni, birch, ragweed, Russian thistle, Parietaria poleni, akarlar ve kedi allerjenleri kullanılarak yapılan SİT'in klinik etkinliğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Spesifik immünoterapi alan hastalarda yaşam kalitesinde de artış olmaktadır. SİT'in optimal süresi, kesildikten sonra uzun süreli etkinliğini gösterebilmesi için, en az 3 yıl olmalıdır.

SİT endikasyonları; semptomların baskın olarak allerjen maruziyeti ile ortaya çıkması, allerjen maruziyetinin pik yaptığı dönemlerde rinit ve alt hava yolu semptomlarının görülmesi, antihistaminlerin ve orta dozda topikal steroidlerin semptomları kontrolde başarılı olmaması, hastanın uzun-süreli ve sabit farmakoterapi almak istememesi, farmakoterapiye bağlı yan etkilerinin görülmesi olarak sayılabilir.

SİT'in uzun-dönem etkinliği tedavi bırakıldıktan sonra da devam etmektedir. Monosensitize çocuklarda SİT yeni sensitizasyonların gelişmesini ve rinitli hastalarda astım gelişmesini engelleyebilmektedir.

Sublingual immünoterapinin (SLİT) ot polen allerjisinde, birch, cypress, zeytin, parietaria polenleri, ve ev toz akarlarına bağlı astım ve AR hastalarında etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. SLİT tablet veya damla şeklinde uygulanabilir. Bunun yanında SLİT'in ek yarar sağlamadığını bildiren çalışmalarda mevcuttur (93).

1.15.1.9. Anti IgE tedavisi

Rekombinan monoklonal anti-IgE antikorumları (omalizumab) serbest IgE'ye bağlanarak mast hücre ve bazofillerle etkileşimini engellemekte ve dolaşımdaki serbest IgE seviyelerini azaltmaktadır. Erişkin ve adolesanlarda omalizumabın huş ağacı ve yabancı ot polenlerine bağlı rinitli hastalarda tüm nazal semptomları azalttığı ve RQLQ 'de iyileşme sağladığı ve dış ortam allerjenlerine karşı duyarlaşmada azalma sağladığı, astımlı ve rinitli hastalarda nazal ve bronşiyal semptomlarda iyileşme sağladığı ve astıma bağlı randevu dışı doktor başvurularını azalttığı gösterilmiştir. Ot poleni allerjisi olan kişilerde allerji sezonu öncesinde immünoterapi sonrasında sezon sırasında omalizumab uygulaması oküler ve nazal semptom skorlarını ve kurtarma medikasyonu kullanımını azalttığına dair yayınlar mevcuttur (93).

1.16. ALLERİK RİNİT VE ASTIM BİRLİKTELİĞİ

Nazal hava yolları ve yakın ilişkili paranazal sinüsler solunum yollarının önemli bir parçasını oluşturmaktadır. Nazal ve bronşiyal mukoza arasında benzerlikler mevcuttur ve

burun-akciğer etkileşimi ile ilgili en önemli konsept birbirlerinin fonksiyonlarını tamamlayıcı olmalarıdır. Astımlı hastaların bir çoğunda birleşik hava yolu hastalığını akla getirecek şekilde, AR de mevcuttur. AR nin eşlik ettiği hastalarda astımın şiddeti daha fazla olmakta, astım atağı, acil başvurusu ve hospitalizasyon riski artmaktadır. Rinitli hastaların tümünde astım eşlik etmemektedir ve iki hastalık arasında farklılıklar mevcuttur. Birleşik hava yolu hastalığı konseptinin klinik korelasyonları hekimler açısından çok önemlidir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda tedavi edilen AR'li hastalar tedavi edilmeyenlerle karşılaştırıldığında astıma bağlı olayların insidansında belirgin azalma olduğu gösterilmiştir (93).

1.16.1. Epidemiyolojik Kanıtlar

Epidemiyolojik çalışmalar astımın ve AR'nin sıklıkla bir hastada aynı anda görüldüğünü bildirmektedir. Rinitin eşlik etmediği astım prevalansı %2 civarındadır. Rinite astımın eşlik etme prevalansı ise %10-40 arasındadır. Özellikle orta/ağır PAR'lı hastalarda İAR ve/veya hastalığın daha hafif formlarına göre astım görülme ihtimali daha yüksektir (135).

Astım ve AR birlikteliği olan erişkin ve çocuklarda astıma bağlı hospitalizasyon, genel pediatri ziyaret sıklığı daha fazla olmakta ve bu hastaların tedavisi için harcanan para sadece astımı olan hastalara göre daha yüksek olmaktadır. Bu hastalarda iş günü kaybı daha fazla olmakta ve üretkenlikleri azalmaktadır (93).

PAR'li hastalarda bronşiyal reaktivitenin İAR'li hastalara göre daha şiddetli görüldüğü saptanmıştır. Yine yapılan bir çalışmada, infant döneminde doktor tanılı AR tanısı alan hastalarda, 11 yaşında astım gelişme riskinin iki katına çıktığı saptanmıştır. Astım ve AR'de ortak olan ve olmayan risk faktörleri mevcuttur. Genetik ve çevresel risk faktörleri iki hastalık arasında farklı olabilirken allerjenler iki hastalıkta ortak olan risk faktörlerindedir (93).

1.16.2. Astım ve Rinit Gelişim Mekanizmaları Arasındaki Benzerlikler ve Farklılıklar

Allerjik astım ve rinitte sıklıkla *IgE* seviyelerinde artış olmaktadır ve total serum *IgE* non-allerjik kişilerde bile astım açısından risk faktörüdür. *Sistinil lökotrienler* allerjik rinit ve astım patogenezinde rol oynayan multifonksiyonel mediatörlerdir. AR'li ve astımlı hastalarda seviyeleri yükselmektedir ve kişilere bu mediatörlerin verilmesi astım ve AR semptomlarını ortaya çıkarabilmektedir. *Sistinil lökotrienler* allerjik yanıtın hem erken hem de geç döneminde rol almaktadırlar. Astım ve AR'de görülen bronşiyal ve nazal mukozada oluşan inflamasyon, eozinofiller, mast hücreleri ve T hücreler gibi benzer inflamatar hücre infiltrasyonlarından, histamin ve sistinil lökotrienler, Th2 sitokinleri, ve kemokinler gibi benzer

inflamatar mediatörlerden oluşmaktadır. Bununla birlikte inflamasyonun şiddetinde farklılıklar olabilmektedir. Orta/ağır astımda eozinofilik inflamasyon bronşlarda burna göre daha baskın iken, hafif astımda her iki bölgede birbirine benzerdir. Burnun eozinofilik inflamasyonu astımlı hastalarda nazal semptomlar olsun yada olmasın görülmektedir. Yapılan çalışmalar astımdaki nazal inflamasyonun astıma bağlı geliştiğini, bronşları tutan diğer hastalıklarda da görülen ortak bir özellik olmadığını ortaya koymuştur (93).

AR ve atopik non-astmatik hastaların bronşiyal mukozalarının incelendiği çalışmalarda bazal membran büyüklüğünde az bir artış ve orta düzeyde eozinofilik inflamasyon saptanmıştır. Polen sezonu sırasında doğal olarak allerjenle karşılaşma mevsimsel AR'li non-astmatik hastalarda hava yolu duyarlılığında artışı ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve IL-5 ekspresyonunu uyarmaktadır. Eozinofilik inflamasyon, alt hava yollarında remodeling, bronşiyal aşırı duyarlılık ve öksürük refleksi duyarlılığı nazal allerjili non-astmatik kişilerde görülmektedir (93).

Mevsimsel rinitli nonastmatik hastalara yapılan endobronşiyal allerjen yüklemesinin bronkokonstriksiyonu ve lavaj sıvısında proinflamatuvar sitokinlerin ve mediatörlerin salınımını ve inflamatuvar hücre birikimini uyardığı çalışmalarda gösterilmiştir. Bu da nazal semptomları olan hastalarda astımın allerjenin uygun bir şekilde havayollarına uygulanırsa geliştiğini göstermektedir. Endobronşiyal allerjen yüklemesi nazal ve bronşiyal inflamasyonu indüklediği gibi pulmoner ve nazal fonksiyonlarda da azalmaya sebep olmaktadır. Aynı çalışmada bronşiyal yüklemeden 24 saat sonrasında bronşiyal mukozada, kanda ve nazal mukozada eozinofillerin sayısında artış saptanmıştır. Ek olarak yüklemeden 24 saat sonrasında nazal lamina propriada eotaksin-pozitif hücreler ve nazal epitelde IL-5 ekspresyonunda artış saptanmıştır. Nazal allerjen yüklemesi de bronşiyal semptomlara sebep olabilmektedir (93).

İnflamatuvar süreçlerin yanında havanın ısıtılması, nemlendirilmesi ve filtrasyonu ve mukosilyer klirens gibi burnun koruyucu fonksiyonları da rinit ve astım arasında ki ilişkiyi bazı yönlerden açıklayabilir. Nazal mukozal hava düzenlenmesinde de bozulma indirek olarak gösterilmiştir ve alt hava yolları üzerindeki etkileri açık değildir. Kronik nazal hastalığı olan kişilerde mukosilyer klirenste azalma olmaktadır fakat alt hava yolları üzerindeki etkilerini araştıran bir çalışma yoktur (93).

II. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma; Ocak 2011- Şubat 2011 tarihleri arasında, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Allerji ve Solunum Bilim Dalı polikliniğinde astım ve astım ve allerjik rinit tanısı ile takibe alınan yeni tanılı hastaların inflamatuvar yanıtlarının ve remodelingi göstergelerinin değerlendirilmesi, ve benzer yaştaki kontrol grubu ile karşılaştırması amacıyla prospektif olarak yapılmıştır.

Çalışmamız Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunda değerlendirilmiş ve etik olarak uygun bulunmuştur.

Olgu Seçimi

Çalışma grubu Çocuk Allerji Bilim Dalı ve Solunum Birimi polikliniğine ve Çocuk Hastalıkları polikliniğine solunum yakınmaları ile müracat eden ve ayırıcı tanısı sonrasında astım veya astım ve allerjik rinit tanısı alan 6-18 yaş arasında ki hastalardan seçilmiştir. Bu hastalara başvuru zamanında skin prik testi yapılarak polen duyarlılığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Kontrol grubu olarak Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine çeşitli nedenlerle başvurup yapılan değerlendirmesinde herhangi bir kronik hastalık saptanmayan, allerjik yakınmaları olmayan hasta grubu ile yaş olarak benzer sağlıklı çocuklar alınmıştır. Polen duyarlılığı olmayan, 5 yaşından küçük astım ve allerjik rinitli çocuklar, daha önce astım tanısı alıp tedavi görmüş veya görmekte olan hastalar ise çalışma dışı bırakıldı. Hastalar astım ve astım + allerjik rinitli hastalar olmak üzere iki gruba ayrılarak kontrol grubu çocuklar da dahil olmak üzere bütün hastalardan ilk başvuru zamanında, hasta grubunda tedavi öncesinde nazal lavaj ve serum örnekleri alındı. Hastalara ilk başvuru zamanında yapılan solunum fonksiyon testi sonuçları, rutin olarak gönderilen total IgE sonuçları ve ailede atopi öyküsü dosyalarından kaydedildi. Hastaların ilk başvuru zamanında astım semptom skoru ve allerjik rinit semptom skorlaması yapılarak kaydedildi. Tüm hastalardan velisi olan ebeveynleri aracılığıyla, Helsinki bildirisi gereği, çalışmaya katılma öncesinde yazılı onam alındı.

Total IgE ölçümü

Hastalardan total Ig E ölçümü için standart biyokimya tüplerine 5 cc venöz kan örneği alındı. Alınan örnekler seroloji laboratuvarında fluoroimmunoassay metodu kullanılarak, İmmulite 1000 İmmun Assay ile rutin değerlendirme olarak teknisyen tarafından çalışıldı.

Solunum Fonksiyon Testleri

Spirometrik değerlendirmeler Sensormedics Marka Vmax 22 tip (Yorba Linda, California) solunum fonksiyon testi cihazı ile yapıldı. Her ölçüm üç kez tekrarlanarak en iyi değerler seçildi. Spirometrik değerlendirmelerden 1. saniye zorlu ekspiryum volümü (FEV1), ekspiryum zirve akımı (PEF), ve 1. saniye zorlu ekspiryum volümü/zorlu vital kapasite (FEV1/FVC) değerleri çalışmada kullanıldı.

Astım Semptom Skoru

Astım semptom skoru Stordal ve ark. nın kullandığı skala kullanılarak hesaplandı (Tablo 1) (136). Hastalara son 1 ay içerisinde göğüste sıkışma hissi veya hırıltı hissetme sıklığı, bu şikayetlerle gece uykunun bölünme sıklığı, sabah kalktığında bu şikayetlerin bulunma sıklığı, ve yine bu şikayetler nedeniyle günlük aktivite kısıtlılığı sıklığı haftada 1 günden az, haftada 1-3 gün veya haftada 4-7 gün şeklindeki üç şıktan hangisine daha uygun ise belirtmesi istendi ve cevaplarına göre her soru için sırasıyla 1,2 veya 3 puan verildi. Hastanın kendisinde olmadığını belirttiği her şık için ise 0 puan verildi. Kooperasyonu iyi olmayan hastaların ebeveynlerinden bilgi alınarak skora yapıldı. En sonunda alınan puanlar toplanarak toplam skor belirlendi.

Allerjik Rinit Semptom Skoru

Allerjik rinit semptom skoru Baiardini ve ark.'larının kullandığı şekilde total 5 semptom skoru (T5SS) skora sistemi kullanılarak yapıldı (Tablo 2) (137). Hastalara burun kaşıntısının, burun akıntısının, hapşırığının, burun tıkanıklığının, ve gözlerde kaşıntı şiddetini hafif, orta ve ağır şeklinde derecelendirmeleri istendi ve verdikleri cevap göre her bir şık için sırasıyla 1,2 veya 3 puan verildi. Olmayan her şikayet içinse 0 puan verildi. Kooperasyonu iyi olmayan çocuklar adına ebeveynlerinden cevap alındı. Son olarak bütün puanlar toplanarak Allerjik rinit semptom skoru olarak kaydedildi.

Nazal Lavaj Sıvısı

Nazal lavaj çocuk oturur pozisyonda iken ve başı yaklaşık 45 derece arkaya eğik halde iken uygulandı. Bir burun deliğinden 8F beslenme kateteri yaklaşık 2-3 cm ilerletilerek 10 mL ılık serum fizyolojik kateterden nazal kaviteye gönderildi. Ardından hastanın başını öne eğmesi istendi ve burun delikleri altına bir plastik kap yerleştirildi. Burun deliklerinden akan sıvı bu plastik kap içinde toplandı. Sonrasında aynı işlem diğer burun deliği için de yinelenildi. Bu işlem her çocuk için yaklaşık 5-7 mL sıvı elde edilmesini sağladı (138, 139).

Tablo 1. Astım semptom skoru (Son 1 ayda)

Soru	Alternatif	Puan
Ne sıklıkta hışıltı yada göğüste sıkışıklık hissi duydunuz	Haftada 4-7 gün	3
	Haftada 1-3 gün	2
	Haftada 1 den daha az	1
	Hiçbir zaman	0
Ne sıklıkta öksürük veya göğüste sıkışma hissi nedeniyle uyandınız	Haftada 4-7 gün	3
	Haftada 1-3 gün	2
	Haftada 1 den daha az	1
	Hiçbir zaman	0
Ne sıklıkta sabah uyandınızda astım belirtileriniz vardı	Haftada 4-7 gün	3
	Haftada 1-3 gün	2
	Haftada 1 den daha az	1
	Hiçbir zaman	0
Fiziksel aktiviteleriniz sırasında öksürük, hışıltı yada göğüste sıkışıklık hissi sizi rahatsız etti	Haftada 4-7 gün	3
	Haftada 1-3 gün	2
	Haftada 1 den daha az	1
	Hiçbir zaman	0

Tablo 2. Alerjik rinit semptom skoru (T5SS)

TARİH	BURUNDA KAŞINTI	BURUNDA AKINTI	HAPŞIRIK	BURUNDA TIKANIKLIK	GÖZLERDE KAŞINTI
YOK	0	0	0	0	0
HAFİF (kolay tolere edilebilir)	1	1	1	1	1
ORTA(Rahatsız edici fakat tolere edilebilir)	2	2	2	2	2
AĞIR(Uykuyu, aktiviteyi bozan)	3	3	3	3	3

ELİSA

Hastaların 12 saatlik açlık süresi takiben kırmızı kapaklı düz tüplere venöz kan örnekleri alındı. Örneklerin transportu 2-4 derece de yapıldı. 4000 rpm de 5 dakika santrifüj edildikten sonra serumları ayrılıp hemen çalışıldı.

IL-13

Serum örneklerinde ve nazal lavaj sıvılarında IL-13 düzeyleri enzim immunoassay (ELISA) yöntemi ile ticari kit kullanılarak tayin edildi (eBioscience, Vienna, Austri, Catalog Number:231/BMS3CE) Kite ait intra-assay varyasyon katsayısı (% CV) değerleri 103,54 pg/ml konsantrasyonda % 2; 44.55 pg/ml konsantrasyonda %8.8, 16,43 pg/ml konsantrasyonda % 6,2 olarak hesaplanmıştır. Inter-assay CV değerleri, 96.53 pg/ml konsantrasyonda %7.4; 46.05 pg/ml konsantrasyonda %2.9 ve 18,01 pg/ml konsantrasyonda %8.4 olarak bulunmuştur. Kitin ölçüm aralığı:0-44.4 pg/ml. Kitin analitik sensitivitesi: 0,7 pg/ml

IFN- γ

Serum örneklerinde ve nazal lavaj sıvılarında **IFN- γ** düzeyleri enzim immunoassay (ELISA) yöntemi ile ticari kit kullanılarak tayin edildi (eBioscience, Vienna, Austri, Catalog Number: BMS228CE). Kite ait intra-assay varyasyon katsayısı (% CV) değerleri 173 pg/ml konsantrasyonda % 2.5; 290 pg/ml konsantrasyonda %1.6, 9.6 pg/ml konsantrasyonda % 2.9 olarak hesaplanmıştır. Inter-assay CV değerleri, 172 pg/ml konsantrasyonda %7.2; 289 pg/ml konsantrasyonda %3.9 ve 10.1 pg/ml konsantrasyonda

IL-10

Serum örneklerinde ve nazal lavaj sıvılarında IL-10 düzeyleri enzim immunoassay (ELISA) yöntemi ile ticari kit kullanılarak tayin edildi (eBioscience, Vienna, Austri, Catalog Number:BMS215/2CE) Kite ait intra-assay varyasyon katsayısı (% CV) değerleri 189 pg/ml konsantrasyonda % 5,6; 45 pg/ml konsantrasyonda %3,6, 23 pg/ml konsantrasyonda % 4,3 olarak hesaplanmıştır. Inter-assay CV değerleri, 198 pg/ml konsantrasyonda %4,6; 46 pg/ml konsantrasyonda %1,6 ve 25 pg/ml konsantrasyonda %6,2 olarak bulunmuştur. Kitin analitik sensitivitesi: 1 pg/ml' dir

IL 4

Serum örneklerinde ve nazal lavaj sıvılarında IL-4 düzeyleri enzim immunoassay (ELISA) yöntemi ile ticari kit kullanılarak tayin edildi (eBioscience, Vienna, Austri, Catalog Number:BMS225/2CE) Kite ait intra-assay varyasyon katsayısı (% CV) değerleri 732.6 pg/ml konsantrasyonda % 1.5; 488.6 pg/ml konsantrasyonda %5.3, 141.6 pg/ml konsantrasyonda % 3.9 olarak hesaplanmıştır. Inter-assay CV değerleri, 697.3 pg/ml konsantrasyonda %4,5; 166.5 pg/ml konsantrasyonda %4.8 ve 135.2 pg/ml konsantrasyonda %4.1 olarak bulunmuştur. Kitin analitik sensitivitesi: 1,3 pg/ml' dir

TGF BETA

Serum örneklerinde ve nazal lavaj sıvılarında **TGF BETA** düzeyleri enzim immunoassay (ELISA) yöntemi ile ticari kit kullanılarak tayin edildi (eBioscience, Vienna, Austri, Catalog Number:BMS249/3CE) Kite ait intra-assay varyasyon katsayısı (% CV) değerleri 4524 pg/ml konsantrasyonda % 3.3; 10405 pg/ml konsantrasyonda %6.2, 5427 pg/ml konsantrasyonda % 4.5 olarak hesaplanmıştır. Inter-assay CV değerleri, 43138 pg/ml konsantrasyonda %4,4; 9120 pg/ml konsantrasyonda %5.1 ve 5757 pg/ml konsantrasyonda % 5.1 olarak bulunmuştur. Kitin analitik sensitivitesi: 9 pg/ml' , kitin okuma aralığı: 4635-14757 pg/ml'dir

TIMP-1

Serum örneklerinde ve nazal lavaj sıvılarında **TIMP-1** düzeyleri enzim immunoassay (ELISA) yöntemi ile ticari kit kullanılarak tayin edildi (eBioscience, Vienna, Austri, Catalog Number:BMS2018) Kite ait intra-assay varyasyon katsayısı (% CV) değerleri 230 ng/ml konsantrasyonda % 3.5; 197 ng/ml konsantrasyonda %3.8, 99 ng/ml konsantrasyonda % 3.4 olarak hesaplanmıştır. Inter-assay CV değerleri, 235 ng/ml konsantrasyonda % 2.7; 189 ng/ml konsantrasyonda % 5.1 ve 526 ng/ml konsantrasyonda %4.5 olarak bulunmuştur. Kitin analitik sensitivitesi: 10 pg/ml', ölçüm aralığı. 11-743 ng/ml' dir.

IL-5

Serum örneklerinde ve nazal lavaj sıvılarında **IL-5** düzeyleri enzim immunoassay (ELISA) yöntemi ile ticari kit kullanılarak tayin edildi (eBioscience, Vienna, Austri, Catalog Number:BMS278CE) Kite ait intra-assay varyasyon katsayısı (% CV) değerleri % 6.6; Inter-assay CV değerleri % 6. olarak bulunmuştur. Kitin analitik sensitivitesi: 1,5 pg/ml' dir.

MMP-9

Serum örneklerinde ve nazal lavaj sıvılarında MMP-9 düzeyleri enzim immunoassay (ELISA) yöntemi ile ticari kit kullanılarak tayin edildi (eBioscience, Vienna, Austri, Catalog Number:BMS2016/2CE) Kite ait intra-assay varyasyon katsayısı (% CV) değerleri 1424.8 ng/ml konsantrasyonda % 4.4; 105.1 ng/ml konsantrasyonda %5.5, 87.2 ng/ml konsantrasyonda % 7.4 olarak hesaplanmıştır. Inter-assay CV değerleri, 1438.2 ng/ml konsantrasyonda %6.3; 110.2 ng/ml konsantrasyonda %12.2 ve 1774.9 ng/ml konsantrasyonda % 4.5 olarak bulunmuştur.kitin okuma aralığı: 2-139.4 ng/ml, Kitin analitik sensitivitesi: 0.05 ng/ml' dir.

İstatiksel değerlendirme

Çalışma sonuçlarının istatistiksel analizleri için SPSS 16 paket programı kullanıldı. İstatiksel analizde ki-kare, Mann Whitney U ve T testleri kullanıldı. P değeri <0.05 ise anlamlı kabul edildi.

III. BULGULAR

Genel özellikler

Çalışmaya alınan hasta grupları yaş ve cinsiyet olarak karşılaştırıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşları kontrol grubunda $124,5 \pm 37,3$ ay (11 erkek, 9 kız), astım grubunda $132,7 \pm 39,5$ ay (12 erkek, 8 kız), astım + AR grubunda ise $137,05 \pm 33,4$ ay (12 erkek, 8 kız) idi. Üç grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,536$). Çalışmaya alınan hastaların 25'i kız (%41), 35'i ise erkekti (%59). Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri tablo x te gösterildi.

Tablo 3. Grupların demografik özellikleri

	Kontrol (Ort \pm SD)		Astım (Ort \pm SD)		Astım + AR (Ort \pm SD)		P değeri*
Yaş (ort \pm SD)	124,5 \pm 37,3 ay		132,7 \pm 39,5 ay		137,05 \pm 33,4 ay		0,536
Cinsiyet	Kız	Erkek	Kız	Erkek	Kız	Erkek	
	9 (%45)	11 (%55)	8 (%40)	12 (%60)	8 (%40)	12 (%60)	

* $p<0.05$ anlamlı olarak kabul edildi

Çalışmaya alınan hastalara ait solunum fonksiyon testi sonuçları, total IgE seviyeleri ve astım ve AR semptom skoru değerleri tablo 3 te gösterildi.

Çalışmaya dahil edilen çocuklardan kontrol grubundaki çocukların hiçbirinin nazal veya solunum yakınması yoktu. Astım ve Astım + AR gruplarındaki çocuklardan 2 tanesine kooperasyon sağlanamadığı için SFT uygulanamadı. İki grup arasında FEV1, FVC, FEV1/FVC ve PEF değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı. Astım semptom skoru sadece astımı olan hasta grubunda Astım+AR grubuna göre daha yüksekti, Aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı olarak saptandı (p=0.07). Total IgE değerleri açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4. Hasta gruplarının SFT, semptom skoru ve IgE değerleri

	Astım (Ort ± SD) (n=20)	Astım + AR (Ort ± SD) (n=20)	P değeri*
Astım semptom skoru	7,75 ± 2,61	5,35 ± 2,36	0,07
T5SS	-	7,9 ± 2,44	-
FEV1	89,7 ± 11,6	85,7 ± 15,2	0,394
FVC	91,57 ± 9,19	89,94 ± 12,99	0,831
FEV1/FVC	100,89 ± 9,34	100,6 ± 10,14	0,659
PEF	76,36 ± 16,26	80,38 ± 14,62	0,447
IgE	153,3 ± 38,79	161,15 ± 37,85	0,473

*p<0.05 anlamlı olarak değerlendirildi.

Sitokin düzeyleri sonuçları

Çalışmaya alınan tüm hastaların nazal lavaj ve serum örneklerinde IL-4, IL-5, IL-10, TGF-beta, IFN-Gama, MMP-9 ve TIMP-1 düzeyleri çalışıldı. Nazal lavaj sıvısında saptanan sitokin seviyelerinin gruplara göre dağılımı tablo 5 de gösterildi.

Tablo 5. Nazal lavaj sıvısı sitokin seviyelerinin gruplara göre dağılımı

	Kontrol (Ort ± SD)	Astım (Ort ± SD)	Astım + AR (Ort ± SD)	P değeri*
IL-4	30,02 ± 10,2	25,33 ± 9,16	28,87 ± 13,08	0,317
IL-5	2,16	1,45	-	-
IFN-Gama	6,95 ± 7,05	32,86 ± 16,13	8,02 ± 5,32	0,875
TIMP-1	11951,84 ± 19669,92	6566,06 ± 3307	9890,74 ± 13879,51	0,323
MMP-9	186,34 ± 235.3	176,79 ± 230,36	111,67 ± 70	0,976
TGF-Beta	18198,6	-	-	-
IL-10	-	7,04 ± 1,99	-	-
IL-13	-	-	7,03 ± 1,98	0,752

*p<0.05 anlamlı kabul edildi.

Nazal lavaj sıvısında çalışılan IL-4, IL-5, IFN-gama, TIMP-1, MMP-9, TGF-beta, IL-10 ve IL-13 seviyeleri açısından üç grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı.

Serumda belirlenen sitokin seviyelerinin gruplara göre dağılımı tablo 6 da gösterildi. Buna göre serumda çalışılan IL-4, IL-5, IFN-gama ,TIMP-1, MMP-9, TGF-beta, IL-10 ve IL-13 seviyeleri açısından da üç grubun birbirine benzer olduğu görüldü.

Tablo 6. Serum sitokin seviyelerinin gruplara göre dağılımı

	Kontrol (Ort ± SD)	Astım (Ort ± SD)	Astım + AR (Ort ± SD)	P değeri*
IL-4	7,19 ± 13	27,79 ± 36,7	8,19 ± 8,49	0,130
IL-5	-	-	-	-
IFN-Gama	5,99 ± 8,09	5,59	0,82 ± 0,99	0,121
TIMP-1	838991,9 ± 99260,85	741841,7 ± 324252,35	761758,0 ± 284456,98	0,993
MMP-9	864,69 ± 90,93	738,42 ± 223,49	765,41 ± 228,98	0,058
TGF-Beta	25768,75 ± 5841,06	24495,14 ± 4345,63	28133,48 ± 7741,00	0,113
IL-10	-	-	-	-
IL-13	5,44 ± 7,35	1,14 ± 1,33	3,26 ± 3,42	0,126

*p<0.05 anlamlı kabul edildi

IV. TARTIŞMA

Yakın zamana kadar astım temel olarak bronşiyal hiperreaktivite(BHR) ile karakterize bir hastalık olarak tanımlanmaktaydı. Son yıllarda BHR ve bronkokonstriksiyonun Th2 T hücreler tarafından başlatılan inflamasyonun sonucu olabileceği sonucuna varılmıştır. Astım tüm bronşiyal yapıları içine alan bir hastalıktır ve solunum yolu, inflamatuvar hücreler, mediatörler, ve adhezyon molekülleri arasında ki kompleks etkileşim sonucu gelişmektedir. Metakromatik hücrelerden salınan mediatörler inflamatuvar hücrelerin aktivasyonuna ve göçünü başlatmakta, bu da göreceli olarak kısa bir zaman periyodu içerisinde değişik derecelerde havayolu obstrüksiyonuna, mukosilyer sistemde değişikliklere ve bronşiyal düz kaslarda hiperaktiviteye sebep olmaktadır. İnflamatuvar hücreler ve ürünleri havayolu inflamasyonunun gelişmesinde önemli bir rol oynamakta, spesifik ve non-spesifik uyarılara maruziyet sonrasında, predispozisyon gösteren çocuklarda şiddetli semptomların gelişimini tetikleyebilmektedirler (4). Astımlı/allerjik rinitli hastalarda şiddetli hava yolu enflamasyonu ve aşırı duyarlılıkla birlikte serum IgE düzeylerinde artma olmaktadır. Bununla birlikte allerjik reaksiyonların oluşumda rol alan eosinofiller ve mast hücrelerinin sayılarında artış olmakta ve humoral bağışık yanıtta sorumlu olan Th2 tip sitokinlerinden IL-4, IL-5, IL- 9 ve IL-13 sitokin düzeylerinin yükselmesi eşlik etmektedir. Bu enflamasyon; duyarlı kişilerde, özellikle

gece ve sabah erken saatlerde nöbetler halinde ortaya çıkan öksürük, nefes darlığı, hışıltılı solunum ve göğüste sıkışma hissine neden olmaktadır (140).

İlk başlarda Th2 tip sitokin olarak tanımlanan IL-10 nun çok değişik hücreler tarafından (DC, monositler, makrofajlar, CD4+ and CD8 T hücreler, natural killer hücreler, nötrofiller, and epitel hücreleri) salgılanmakta olduğu ve immünregülatuar bir hücre olduğu günümüzde kabul edilmektedir. Shevach ve ark.'ları tarafından IL-10'un aynı zamanda yakın zaman da tanımlanan bir T lenfosit alttipi olan CD4+CD25+ Tr hücre tarafından da salgılanmakta olduğu bildirilmiştir (141). IL-10 T hücre aktivasyonunu, IgE oluşumunu ve eozinofil kemotaksisini inhibe etmektedir. Grunig ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptığı çalışmalarda IL-10 eksikliği olan farelerde HYHR , eozinofili ve abartılı Th2 tipi yanıtlar saptanmıştır (142). Astımlı hastaların Bal sıvılarında IL-10 seviyelerinin düşük saptandığı, allerjik hastalarda viral enfeksiyonlara karşı IL-10 yanıtının düşük olduğunu ve bu hastalarda nazal lavaj sıvısında IL-10 seviyelerinin azalmış olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (143, 144). Fakat bu bulguların tersini göstermiş olan çalışmalarda bulunmaktadır (145, 146). Yakın zamanda yapılan çalışmalar IL-10 ile aktive edilen myeloid dentritik hücrelerin tolererans ve sensitizasyon arasındaki dengenin kontrol edilmesinde önemli olduğunu göstermiştir (147). Çalışmamızda nazal lavaj ve serumda bakılan IL-10 seviyeleri açısından kontrol grubu, astımlı hasta grubu ve astım ve AR'li hasta grubu arasında fark saptanmamıştır.

TGF-beta nın allerji ve astım gelişiminde ki hakkında çok az şey bilinmektedir. IL-10 ve TGF-beta gen polimorfizmleri ile atopi ve astım gelişimi arasında ilişki bildiren çalışmalar mevcuttur (148). Magnan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada astımlı hastaların bronşiyal epitel hücrelerine TGF-beta aktivitesi kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır (149). Subepitelyal bazal membran kalınlığında artış astımın çok önemli bir özelliğidir ve astım varlığını gösteren önemli bir biomarkerdir (150, 151, 152). Hava yolu düz kas kitlerinde ve subepitelyal bazal membran kalınlığında artışın tam olarak nedeni bilinmemekle birlikte birçok çalışmanın sonuçları TGF-beta nın önemli olabileceğini düşündürmektedir (153, 154, 155, 156). TGF-beta'da artış fibroblast proliferasyonu ve kollajen sentezini arttırmaktadır. Ağır astımda, özellikle TGF-beta2 aktivitesi ile fibrozis arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (156,157). Bizim çalışmamızda nazal lavaj ve serumda bakılan TGF-beta seviyeleri açısından kontrol grubu, astımlı hasta grubu ve astım ve AR'li hasta grubu birbirine benzerdi. İstatiksel açıdan anlamlı fark yoktu

Hava yolu inflamasyonu ve hiperreaktivitesi gelişimi ve ekspresyonunda Th2 tipi sitkinlerin (IL-4, IL-5, IL-9, and IL-13) etkili olduğunu gösteren çok sayıda kanıt mevcuttur. Bu sitokinler çerisinde IL-13 'ün reaktif hava yolu hastalığı gelişiminde gerekli ve yeterli olduğunu gösteren çalışmalar, en azından hayvan çalışmaları, literatüre yakın zamanda eklenmiştir (158). IL-13'e tekrarlayan maruziyetler farelerde hava yollarında inflamasyona, HYHR'ne ve mukus sekresyonuna sebep olmaktadır (159, 160). Diğer sitokinlerin inhibisyonu (IL-4, IL-5, IL-9) astmatik reaksiyonlarda kısmi azalmaya neden olurken IL-13 inhibisyonu farelerde astmatik yanıtları tamamen engellediği saptanmıştır (158). IL-13'ün astımdaki patolojik özellikleri direk olarak epitel hücrelere etki ederek ortaya çıkardığı düşünülmektedir (158, 161). IL-13 ün insanlar üzerindeki etkisi ise bu kadar net olarak gösterilememiştir. Bizim hasta gruplarımızda IL-13'ün nazal ve serum örneklerinde ki seviyeleri her üç grupta da benzer saptandı.

Endobronşiyal allerjen yüklemesi nazal ve bronşiyal inflamasyonu indüklediği gibi pulmoner ve nazal fonksiyonlarda da azalmaya sebep olmaktadır. Aynı çalışmada bronşiyal yüklemeden 24 saat sonrasında bronşiyal mukozada, kanda ve nazal mukozada eozinofillerin sayısında artış saptanmıştır. Ek olarak yüklemeden 24 saat sonrasında nazal lamina propriada eotaksin-pozitif hücreler ve nazal epitelde IL-5 ekspresyonunda artış saptanmıştır(162, 163). Çalışmamızda üç grup ta nazal lavaj ve serum örneklerinde çalışılan IL-5 seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Astımlı hastaların bronş ağacında inflamatuvar sürece sekonder geliştiği düşünülen bir takım morfolojik değişiklikler olmaktadır. Bazı inflamatuvar pulmoner hastalıklarda proteazlar ile anti-proteazlar, özellikle de matriks metalloproteinazları ile bunların inhibitörleri, arasındaki dengenin bozulmasının doku hasarına veya anormal doku rejenerasyonuna ve fibrozise yol açtığı düşünülmektedir. Bu dengesizlik astım patogenezi içinde önemli olabilir (164). Matriks metalloproteazların astım, bronşektazi, romatoid artrit ve yara iyileşmesi gibi klinik durumlarda doku remodelinginde rol aldığı gösterilmiştir (165, 166, 167, 168).

MMP-9 tedavi edilmemiş astımlı hastaların ve glukokortikosteroid tedavisi almış olan astımlı hastaların BAL sıvısında en yüksek oranda bulunan metalloproteazdır. MMP-9 seviyeleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında BAL sıvısında (169) ve bronşiyal biyopsi örneklerinde (170) artmış olarak saptayan çalışmalar mevcuttur. TIMP-1 matriks metalloproteazlarının aktivitesini kontrol eden spesifik bir inhibitör grubun en önemli üyesidir. TIMP-1 MMP-9, MMP-2 ve MMP-1'i inhibe etmektedir ve MMP-9 ile birlikte salınmaktadır. Mautino ve ark.'ları yaptıkları çalışmada BAL sıvısı TIMP-1 seviyelerinin tedavi edilmemiş

astım hastalarında kontrol grubuna göre belirgin olarak daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (164). TIMP-1 aktivitesinin ağır veya kontrol altında olmayan astım hastalarının bronşiyal biyopsi örneklerinde, kanda, balgamda ve BAL sıvısında artmış olarak saptayan çalışmalar mevcuttur (171, 172, 173, 174). Fanny ve ark. larının 22 astımlı hasta üzerinde yaptıkları çalışmada da hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında BASİ sıvısında MMP-9 ve TIMP-1 aktivitelerinin hasta grubunda daha yüksek olduğu görülmüş (175). Shaida ve ark.'larının mevsimsel allerjik rinitli hastaları kontrol grubu ile karşılatırdıkları çalışmada ise, allerjik rinitli hastalardan alınan nazal biyopsi örneklerinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında matriks metalloproteinaz aktivitesinde değişiklik saptamazken ve TIMP-1 aktivitelerinde ise artış saptamışlardır (176). Doherty ve ark.'larının 2005 yılında 124 çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada atopik astımlı çocuklarda MMP-9 ve MMP-9/TIMP-1 oranında azalma saptanmıştır. Bu bulgununda bu hastalarda matriks metalloproteinazlar ile inhibitörleri arasında ki dengesizliği yansıttığı düşünölmüştür (177). Çalışmamızda üç grup ta nazal lavaj ve serum örneklerinde çalışılan MMP-9 ve TIMP-1 seviyeleri her üç grupta da benzerdi.

IL-5'in eozinofil toplanması, ekspansiyonu ve sağkalımı üzerinde etkili olduğu domuz astım modellerinde gösterilmiştir (178, 179). IL-5 ek olarak kemik iliğinde eozinofil öncü hücrelerinin farklılaşmasını da uyarmaktadır (180). IL-5'in segmental allerjen yüklemesi sonrasında BAL sıvısında artış gösterdiğini bildiren çalışmalar mevcuttur (181). Ek olarak astımlı hastaların bronşiyal biyopsi örneklerine IL-5 mRNA sının arttığı ve hastalık şiddeti ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır (182, 183). Bununla birlikte IL-5 inhibisyonunun astım üzerinde etkili olduğunu gösteren hiç çalışma yoktur (184, 185, 186).

Eotaxinler IL-4 ve IL-13 gibi astımla sıkı ilişkili Th2 sitokinler tarafından uyarılmaktadır. Yapılan çalışmalarda astımlı hastaların BAL sıvılarında IL-4 ve IL-5 gibi Th2 sitokinler artmış olarak saptanmıştır (187, 188, 189). Çalışmamızda üç grup ta nazal lavaj ve serum örneklerinde çalışılan IL-4 seviyeleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Astım hastalarında Th1 tipi sitokinlerinde önemli rol oyanayabileceği son zamanlarda düşünölmektedir ve IFN-gama'nın artmış hava yolu duyarlılığı ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (190). Eğer bronş yada nazal mukozada bulunan antijen mikroorganizma ise ve buna bağlı IFN-gama aktivitesi ortamda daha fazla ise immünolojik yanıtta Th1 tarafına farklılaşma olmakta ve IL-2, IL-8, IL-12, IFN-gama, ve TNF-beta salgılanmaktadır. IFN-gama makrofaj aktvasyonundan sorumlu en önemli mediatördür ve

hücrel immüniteden sorumludur (191). Çalışmamızda üç grup ta nazal lavaj ve serum örneklerinde çalışılan IFN-gama seviyeleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç olarak çalışmamızda diğer çalışmalar ile uyumlu olmayacak şekilde kontrol grubu ile hasta grupları arasında nazal lavaj ve serumda bakılan sitokinlerden IL-10, IL-13, IL-4, IL-5, IFN-gama seviyeleri açısından ve remodeling göstergelerinden olarak kabul edilen TGF-beta, MMP-9 ve TIMP-1 seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Bunun nedeninin çalışma gruplarımızın az sayıda hastadan oluşması olabileceği düşünüldü. Astım allerjik rinitin komorbid hastalıklar olması, okul günü kaybı, aktivite kısıtlaması gibi hem hasta hem de ebeveynlerin yaşam kalitesine etkisi olması ve çocukluk çağında en çok acil ve poliklinik başvurularına sebep olan kronik hastalıklar olması nedeniyle bu iki hastalığın mekanizmalarının anlaşılmasına ve bu şekilde daha iyi tedavi seçeneklerinin oluşturulmasına olanak sağlayacak daha büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

ÖZET

Astım ve allerjik rinit çocukluk çağında en sık görülen kronik hastalıklardandır ve çocukluk çağı acil ve poliklinik başvurularının oldukça büyük bir kısmını oluşturmaktadır. Astım ve allerjik rinit sıklıkla bir çocukta aynı zamanda bulunan komorbid hastalıklardır. Her iki hastalığında kronik inflamasyona sekonder ortaya çıktığı günümüzde bilinmektedir. Bu kronik inflamasyona sekonder bronşlarda daha net olarak gösterilmiş olup nazal mukozada tam olarak varlığı kanıtlanamamış olan remodeling süreci oluşmakta, bu süreç her iki hastalığın semptomlarının oluşumuna katkıda bulunmakla birlikte aynı zamanda her iki hastalığa ait geri dönüşümü olmayan sonuçlara yol açmaktadır. Çalışmamızda amacımız astım ve allerjik rinit birlikteliğini simgeleyen tek havayolu tek hastalığı konsepti ışığı altında hem bronşlarda hemde nazal mukozada oluşan remodeling ve kronik inflamatuvar yanıtların göstergeleri olan sitokinlerin ve mediatörlerin her iki hasta grubu arasında ve sağlıklı çocuklar arasında karşılaştırılmasıdır.

Bu çalışma Ocak 2011- Nisan 2011 tarihleri arasında, Celal Bayar Üniversitesi, Tıp fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı , Pediatrik Allerji ve Solunum bilim dalı polikliniğinde polen duyarlılığı saptanan, yeni tanılı astım ve allerjik rinitli 6-18 yaş arası çocuklar üzerinde prospektif olarak yapılmıştır. İstatiksel analizde $p<0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.Çalışmaya 24 'ü erkek (%60), 16'sı kız (%40) toplam 40 hasta, ve 11'i erkek (%55), 9'u kız (%45) 20 sağlıklı çocuk dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen çocuklardan ilk başvuru zamanında, astımlı ve allerjik rinitli hastalardan semptomatik oldukları dönemde serumve nazal lavaj örnekleri alınarak bu örneklerde IFN-gama, IL-10, IL-5, TGF-beta, IL-4, IL-13, MMP-9, ve TIMP-1 seviyeleri ELİSA yöntemiyle çalışıldı. Aynı zamanda astım ve allerjik rinitli hastaların semptom skorları ve solunum fonksiyon testi sonuçları kaydedildi.

Kontrol grubu, astımlı hasta grubu ve astım ve allerjik rinitli hasta grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından fark yoktu. Her üç grup arasında SFT, ve IgE değerleri benzerlik göstermekteydi. Çalışmamızda nazal lavaj sıvı örneklerinden çalışılan IFN-gama, IL-10, IL-5, TGF-beta, IL-4, IL-13, MMP-9, ve TIMP-1 seviyeleri açısından kontrol grubu ile hasta grupları arasında fark saptanmadı. Serum örneklerinden çalışılan IFN-gama, IL-10, IL-5, TGF-beta, IL-4, IL-13, MMP-9, ve TIMP-1 seviyeleri açısından da her üç grup birbirine benzerdi. Astımlı hasta grubunun astım semptom skoru allerjik rinit grubuna göre anlamlı derecede yüksekti.

Sonuç olarak çalışmaya dahil edilen üç grup hasta arasında astım ve allerjik rinitte kronik inflmasyonun ve remodelingin göstergeleri olan sitokin ve mediatörler açısından fark saptanmadı. Çalışma grubunun küçük olmasının bunda etkili olduğu düşünüldü.

İNGİLİZCE ÖZET

Both asthma and allergic rhinitis are the most commonly encountered chronic diseases of childhood and both constitute majority of the children admitting to the emergency departments and day time clinics. Asthma and allergic rhinitis are comorbid diseases, that are frequently accompanying each other in same child. Both conditions are known to be secondary to chronic inflammation. Remodeling process that has been characterized in bronchial structures better than nasal mucosa is responsible for manifestations of these diseases and also for irreversible changes detected in both nasal and bronchial mucosa. Our aim with this study, in the light of united airway disease concept representing co-occurrence of asthma and allergic rhinitis in same patient, was to compare levels of cytokines and mediators responsible of the chronic inflammation and remodeling process both between asthmatic children and children with allergic rhinitis and between patient group and control group.

This study was performed at Celal Bayar University, School of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Allergy and Pulmonology between January 2011 and April 2011. 40 Children with newly diagnosed asthma and both asthma and allergic rhinitis, who has been detected to have pollen sensitivity and who was between 6-18 years old has been involved in the study. Control group was comprised of 20 healthy children without any allergic symptoms and symptoms related to other chronic conditions. Study has been performed prospectively. P value of less than 0.05 was accepted as statistically significant. 20 asthmatic children (12 Boys [%60]; 8 girls [% 40]), 20 children with both asthma and allergic rhinitis children (12 Boys [%60]; 8 girls [%40]) and 20 healthy children (11 Boys [% 55]; 9 girls [% 45]) were included in the study. Nasal lavage and serum samples were obtained from every children at the time of admission. Asthma and allergic rhinitis symptom scores and pulmonary function test results, total IgE results and family history of atopy if exists were also recorded at the time of first admission. IFN-gama, IL-10, IL-5, TGF-beta, IL-4, IL-13, MMP-9, ve TIMP-1 levels were studied from the nasal lavage and serum samples obtained using ELISA method.

3 groups were similar regarding age and sexes. Pulmonary function tests and IgE levels were also similar between groups. IFN-gama, IL-10, IL-5, TGF-beta, IL-4, IL-13, MMP-9, ve TIMP-1 levels studied in nasal lavage fluid samples were found to be similar and statistically insignificant when compared between control group and both patient groups. Results of serum samples obtained for IFN-gama, IL-10, IL-5, TGF-beta, IL-4, IL-13, MMP-9, ve TIMP-1 levels were again statistically insignificant between study groups. Asthma

symptom score was higher in asthmatic group compared to group of children with asthma and allergic rhinitis and the difference was statistically significant.

In conclusion, in our study group, mediators and cytokines which were thought to be determinants of both chronic inflammation and remodeling in asthma and allergic rhinitis were found to be similar. We thought that this may be due to small sample size of the study.

VIII. KAYNAKLAR

1. Oswald H, Phelan PD, Lanigan A et al (1997) Childhood asthma and lung function in mid-adult life. *Pediatr Pulmonol* 23:14–20
2. Skoner D, Caliguiri L (1988) The wheezing infant. *Pediatr Clin North Am* 35:1011–1030
3. Woolcock AJ, Peat JK (1995) Definition, classification, epidemiology and risk factors for asthma. In: O’Byrne P, Thompson NC (eds) *Manual of asthma management*. WB Saunders, London, pp 3–27
4. Cantani A. *Pediatric Allergy, Asthma and immunology*. Berlin: Springer, 2008:725
5. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004;59:469-78.
6. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, Mitchell EA, Pearce N, Sibbald B, Stewart AW, Strachan D, Weiland SK, Williams HC. International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J* 1995; 8: 483-491.
7. MacIntyre UE, de Villiers FP, Owange-Iraka JW. Increase in childhood asthma admissions in an urbanizing population. *S Afr Med J* 2001;91:667-72
8. Türктаş H, Türктаş İ. *Çocuklarda bronşial astma* (1998). Birinci baskı. Bozkır matbaacılık, Ankara. S:99-142.
9. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet* 2001; 27: 313-14
10. Tomaç N, Saraçlar Y. Astım epidemiyolojisi. *Klinik Çocuk Forumu Pediatrik Allerji Özel Sayısı*. 2003;3:6-16.
11. Önes U, Akçay A, Tamay Z, Güler N, Zincir M. Rising trend of asthma prevalence among Turkish school children (ISAAC phases I and III). *Allergy*. 2006;61:1448–1453
12. Eliakim R, Karmeli F, Okon E, Rachmilewitz D (1992) Ketotifen effectively prevents mucosal damage in experimental colitis. *Gut* 33:1498–1503
13. Türктаş İ. *Çocukluk Astımında Tanı*. Dağlı E, Karakoç F (editörler). *Çocuk Göğüs Hastalıkları*. 1. Baskı, Bölüm 12, İstanbul, Nobel, 2007: 77-90.
14. Koppelman GH, Los H, Postma DS: Genetic and environment in asthma. The answer of twin studies. *Eur Respir J* 1999;13(1):2–4.

15. Daniels SE, Bhattacharya S, James A, Leaves NI, Young A, Hill MR, et al: A genome-wide search for quantitative trait loci underlying asthma. *Nature* 1996;383(6597):247–250.
16. Barnes KC. Evidence for common genetic elements in allergic disease *JACI* 2000;106:192-200
17. Çelik GE. Astım epidemiyolojisi ve risk faktörleri. Demirel YS. (ed). Astım tanım ve tedavi 1. Baskı Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2004:9-37
18. Wright AL. The epidemiology of the atopic child: Who is at risk factor what? *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113: 2-7.
19. Camelo Nunes IC, Sole D, Naspitz CK. Risk factors and clinical evolution of asthma in children. *J Pediatr (Rio J).* 1997;73:151-60.
20. Casas R, Bjorksten B: Detection of Fel d 1-immunoglobulin G immune complexes in cord blood and sera from allergic and non-allergic mothers. *Pediatr Allergy Immunol* 2001;12(2):59–64.
21. Oryszczyn MP, Bouzigon E, Maccario J, Siroux V, Nadif R, Wright A, et al. Interrelationships of quantitative asthma-related phenotypes in the Epidemiological Study on the Genetics and Environment of Asthma, Bronchial hyperresponsiveness, and Atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:57-63.
22. Burrows B, Martinez FD, Halonen M, Barbee RA, Cline MG. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl J Med* 1989;320:271-7.
23. Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Hewitt CJ, Holdaway MD. Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children. *N Engl J Med* 1991;325:1067-71.
24. Martinez FD. Viruses and atopic sensitization in the first years of life. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 95-99.
25. Wahn U, Lau S, Bergmann R, Kulig M, Forster J, Bergmann K, et al. Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;99:763–9.
26. Weinmayr G, Forastiere F, Weiland SK, Rzehak P, Abramidze T, Annesi-Maesano I, et al. International variation in prevalence of rhinitis and its relationship with sensitisation to perennial and seasonal allergens. *Eur Respir J* 2008;32:1250-61.
27. Bavbek S. Astım epidemiyolojisi ve risk faktörleri, Anlar YF, Kalaycı Ö. Astımda immunopatolojik mekanizmalar. *T Klin Allerji-Astım* 2000; 2: 57-72.
28. Lundback B. Epidemiology of rhinitis and asthma. *Clin Exp Allergy* 1998;28:3-10.

29. Svanes C, Jarvis D, Chinn S, Burney P. Childhood environment and adult atopy: Results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:415-20.
30. Northway WH, Jr., Moss RB, Carlisle KB, Parker BR, Popp RL, Pitlick PT, et al. Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1990;323:1793-9.
31. Von Mutius E, Nicolai T, Martinez FD. Prematurity as a risk factor for asthma in preadolescent children. *J Pediatr* 1993;123:223-9.
32. H. Türктаş, İ. Türктаş: Astma 1. baskı. Ankara: Bozkır matbaacılık, 1998: 5-141
33. Miles EA, Warner JA, Jones AC, et al: Peripheral blood mononuclear cell proliferation responses in the first year of life in babies born of allergic parents. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 780-788.
34. Nimmagadda SR, Evans R: Allergy: Etiology and epidemiology. *Pediatr Rev* 1999;20:111-115.
35. Von Hertzen LC. Maternal stress and T-Cell differentiation of the developing Immune system: Possible implication for the development of asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:923-28.
36. MartinezFD,Wright AL,Holberg CJ,Morgan WJ,Taussig LM. et al. Maternal age as a risk factor for wheezing lower respiratory illnesses in the first year life. *Am J Epidemiol* 1992;136:1258-68.
37. Peat J.K, Li J. Reversing the trend: reducing the prevalence of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 1-10.
38. Sly RM. Changing prevalence of allergic rhinitis and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82: 233-248.
39. Nimmagadda SR, Evans R. Allerji: Etiology and epidemiology. *Pediatr Rev* 1999;20:111-15.
40. Ehrlich RI, Du Toit D, Jordaan E, Zwarenstein M, Potter P, Volmink JA, Weinberg E. Risk factors for childhood asthma and wheezing: Importance of Maternal and household smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:681-88.
41. Molfino NA, Wright SC, Katz I, et al. Effect of low concentrations of ozone on inhaled allergen responses in asthmatic subjects. *Lancet* 1991; 338: 199-203.
42. Tunnicliffe WS, Burge PS, Ayres JG. Effect of domestic concentrations of nitrogen dioxide on airway responses to inhaled allergen in asthmatic patients. *Lancet* 1994;344: 1733- 1736.
43. Bavbek S. Astım epidemiyolojisi ve risk faktörleri, Anlar YF, Kalaycı Ö. Astımda immunopatolojik mekanizmalar. *T Klin Allerji-Astım* 2000;2:57-72.

44. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet*. 1999;354(9178):541–5.
45. Frank D, Gilliland, Kiroso Berhane, Rob McConnell, Maternal smoking during pregnancy, environmental tobacco smoke exposure and childhood lung function, *Thorax* 2000;55:271-276.
46. Evevard ML, Grenville F, Wall AF, et al: Tryptase and IgE Concentrations In The Respiratory Tract Of Infants With Acute Bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1995; 72:64-69.
47. Molfino NA, Wright SC, Katz I, et al. Effect of low concentrations of ozone on inhaled allergen responses in asthmatic subjects. *Lancet* 1991; 338: 199-203.
48. Tunnicliffe WS, Burge PS, Ayres JG. Effect of domestic concentrations of nitrogen dioxide on airway responses to inhaled allergen in asthmatic patients. *Lancet* 1994; 344: 1733- 1736.
49. Öneş Ü, Klinik Çocuk forumu, içinde Akçakaya N, *Astım* 2003; 3(4): 6-12.
50. Sly MR. Asthma. In : *Nelson Textbook of Pediatrics*. Behrman RE, Kliegman RE, Nelson WE, Vaughan Ve. WB Saunders Company 1996;628-641.
51. Ray NF, Baraniuk JN, Thamer M, Rinehart CS, Gergen PJ, Kaliner M, et al. Direct expenditures for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis in 1996, including the contributions of related airway illnesses. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:401-7.
52. Lotvall J, Frew A, for the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy: an epidemic that must be stopped. Brussels: European Academy of Allergology and Clinical Immunology, 2006. <http://www.eaaci.net/media/PDF/E/820.pdf> ; accessed December 2006.
53. Cantani A. *Pediatric Allergy, Asthma and immunology*. Berlin: Springer, 2008:727
54. Cantani A. *Pediatric Allergy, Asthma and immunology*. Berlin: Springer, 2008:728-729
55. Cantani A. *Pediatric Allergy, Asthma and immunology*. Berlin: Springer, 2008:732-737
56. Gemou-Engesaeth, Kay AB, Bush A, Corrigan CJ (1994) Activated peripheral blood CD4 and CD8 T-lymphocytes in childhood asthma: correlation with eosinophilia and disease severity. *Pediatr Allergy Immunol* 5:170–177.
57. Lynn MT. *Pediatric Respiratory Medicine*. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2008:797-798
58. Rosenwasser LJ (1992) Immunopathophysiology of asthma:mechanism and relation to food allergy.*Pediatr Allergy Immunol* 3:158–162.
59. Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol*. 2008 Mar;8(3):183-92.

60. Reber L, Da Silva CA, Frossard, N. Stem cell factor and its receptor c-Kit as targets for inflammatory diseases. *Eur. J. Pharmacol* 2006: 533, 327–340.
61. Galli SJ, Kalesnikoff J, Grimbaldston MA, Piliponsky AM, Williams CM, Tsai M. Mast cells as “tunable” effector and immunoregulatory cells: recent advances. *Annu. Rev. Immunol* 2005: 23: 749–786.
62. Lynn MT. *Pediatric Respiratory Medicine*. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2008:802
63. Kaliner MA (1987) Mast cell mediators and asthma. *Chest* 91 [Suppl]:171–176
64. Lynn MT. *Pediatric Respiratory Medicine*. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2008:800
65. Plager DA, Stuart S, Gleich GJ. Human eosinophil granule major basic protein and its novel homolog. *Allergy*. 1998;53(45 Suppl):33-40.
66. Venge P, Byström J, Carlson M, Håkansson L, Karawaczyk M, Peterson C, Sevés L, Trulsson A. Eosinophil cationic protein (ECP): molecular and biological properties and the use of ECP as a marker of eosinophil activation in disease. *Clin Exp Allergy*. 1999 Sep;29(9):1172-86.
67. Coker HA, Durham SR, Gould HJ. Local somatic hypermutation and class switch recombination in the nasal mucosa of allergic rhinitis patients. *J. Immunol*. 2003:171, 5602–5610.
68. Hannah J. Gould and Brian J. Sutton. IgE in allergy and asthma today. *Nature Rev Immunol* 2008 Mar (3): 205-217.
69. Ownby DR. Clinical significance of immunoglobulin E. In: Adkinson NF, Yunginger JW, Busse W, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER. *Middleton’s Allergy Principles and Practice*, 6th ed. Philadelphia: Mosby, 2003; 1087-1103.
70. Meyer EH, DeKruyff RH, Umetsu DT. T cells and NKT cells in the pathogenesis of asthma. *Annu. Rev. Med* 2008:59, 281–292.
71. Kay AB. The role of T lymphocytes in asthma. *Chem. Immunol. Allergy* 2006: 91, 59–75.
72. Nakamura Y, Ghaffar O, Olivenstein R, et al: Gene expression of the GATA-3 transcription factor is increased in atopic asthma, *J Allergy Clin Immunol* 1999: 103:215.
73. Ho IC, Pai SY. GATA-3 - not just for Th2 cells anymore. *Cell Mol. Immunol* 2007: 4, 15–29.
74. Finotto S, Neurath MF, Glickman JN, et al. Development of spontaneous airway changes consistent with human asthma in mice lacking T-bet. *Science* 2002: 295, 336–338.
75. Szeffler Stanley J., Pedersen S. *Childhood Asthma*. New York: Taylor & Francis, 2006:18-21.

76. Kuperman DA, Huang X, Koth LL, Chang GH, Dolganov GM, Zhu Z, Elias JA, Sheppard D, Erle DJ. Direct effects of interleukin-13 on epithelial cells cause airway hyperreactivity and mucus overproduction in asthma. *Nat Med* 2002; 8:885–889.
77. Wenzel SE, Trudeau JB, Barnes S, Zhou X, Cundall M, Westcott JY, McCord K, Chu HW. TGF-beta and IL-13 synergistically increase eotaxin- 1 production in human airway fibroblasts. *J Immunol* 2002; 169:4613–4619.
78. Wills-Karp M, Luyimbazi J, Xu X, Schofield B, Neben TY, Karp CL, Donaldson DD. Interleukin-13: central mediator of allergic asthma. *Science* 1998; 282:2258–2261.
79. Szeffler Stanley J., Pedersen S. *Childhood Asthma*. New York: Taylor & Francis, 2006:71-86.
80. Global Initiative for Asthma(GINA): Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2010 (update)
81. Anderson SD. Exercise-induced asthma in children: a marker of airway inflammation. *Med J Aust*. 2002;177:61–63.
82. Highlights of the Expert Panel Report 2. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma National Institute of Health, National Heart, Lung and Blood Institute Publication. October 2007. pp 46-58.
83. Chernick V. *Kendig's disorders of the respiratory tract in children*. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2006:818-819.
84. Lynn MT. *Pediatric Respiratory Medicine*. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2008:829-830
85. Mete E, Değirmencioğlu H. Çocukluk çağı astımının güncel tedavisi ve yeni gelişmeler. *C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* 2005; 27(1): 39-46.
86. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, Wilson AJ, Abramson M, Haywood P, Bauman A, Hensley MJ, Walter EH. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (1):CD001117.
87. Szeffler Stanley J., Pedersen S. *Childhood Asthma*. New York: Taylor & Francis, 2006:357-358.
88. Astım ilaçları. *Türk Toraks Dergisi*. Türk toraks derneği astım tanı ve tedavi rehberi. 2009;10(10): 62-75.
89. Astım ilaçları. *Türk Toraks Dergisi*. Türk toraks derneği astım tanı ve tedavi rehberi. 2009;10(10): 23-29.
90. Leynaert B, Neukirch C, Liard R, Bousquet J, Neukirch F. Quality of life in allergic rhinitis and asthma. A population-based study of young adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Oct;162(4 Pt 1):1391-6.

91. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N; Aria Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001 Nov;108(5 Suppl):S147-334.
92. Baena-Cagnani CE, Passalacqua G, Gomez M, Zernotti ME, Canonica GW. New perspectives in the treatment of allergic rhinitis and asthma in children. [*Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2007 Apr;7(2):201-6. Review.
93. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al; World Health Organization; GA(2)LEN; AllerGen. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy.* 2008 Apr;63 Suppl 86:8-160.
94. Metintaş S, Özdemir N, Prevalance of wheezing, allergic diseases and asthma among schoolchildren in Eskişehir, Türkiye. American Thoracic Society 1996 International Conference, Mayıs 10-15, New Orleans, Louisiana ABD (*Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153 (suppl 2/2): A857).
95. Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J.* 2004 Nov;24(5):758-64.
96. D'Alonzo, G.E. Jr. (2002), Scope and impact of allergic rhinitis. *J. Am. Osteopath. Assoc.*, 102, 2-6.
97. Cantani A. *Pediatric Allergy, Asthma and immunology.* Berlin: Springer, 2008:875
98. Cantani A. *Pediatric Allergy, Asthma and immunology.* Berlin: Springer, 2008:876-878
99. Cantani A. *Pediatric Allergy, Asthma and immunology.* Berlin: Springer, 2008:878-879
100. Howarth PH. Allergic and nonallergic rhinitis. 'Allergy, Principles and Practice' (Ed. E. Middleton), CV Mosby Co, St. Louis, 2003: s.1391- 1410.
101. Terada N, Nomura T, Kim WJ et al (2001) Expression of C-C chemokine TARC in human nasal mucosa and its regulation by cytokines. *Clin Exp Allergy* 31:1923–1931.
102. Mygind N, Dahl R, Pederson S, Thestrup-Pederson K (1996) Seasonal allergic rhinitis. In: *Essential allergy.* Blackwell Science, Cambridge, Mass., p 237.
103. Borish L. Allergic rhinitis: systemic inflammation and implications for management. *J Allergy Clin Immunol.* 2003 Dec;112(6):1021-31.
104. Igarashi Y, Goldrich MS, Kaliner MA, Irani A-MA, Schwartz LB, White MV (1995) Quantification of inflammatory cells in the nasal mucosa of patients with allergic rhinitis and normal subjects. *J Allergy Clin Immunol* 95:716–725.
105. Raphael G, Baraniuk JN, Kaliner M (1991) How and why the nose runs. *J Allergy Clin Immunol* 87:457–467.

106. Dykewicz MS, Corren J (2002) Rhinitis, nasal polyps, sinusitis, and otitis media. In:Adelman DC,Casale TB,Corren J (eds) Manual of allergy and immunology, 4th edn. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 56–74.
107. Myer CM III, Cotton RT (1983) Nasal obstruction in the pediatric patient. *Pediatrics* 72:766–777.
108. Naclerio RM, Meier HL, Kagey-Sobotka A, et al: Mediator release after nasal airway challenge with allergen.*Am Rev Respir Dis* 128:597, 1983.
109. Howarth PH, Wilson S, Lau L, Rajakulasingam K (1991) The nasal mast cell and rhinitis. *Clin Exp Allergy* 21 [Suppl 2]: 3–8.
110. Baraniuk JN (2000) Mechanism of rhinitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 20:245-264.
111. Durham SR, Ying S,Varney VA et al (1992) Cytokine messenger RNA expression for IL-3, IL-4, IL-5 and GM-CSF after local allergen provocation: relationship to tissue eosinophilia. *J Immunol* 148:2390–2394.
112. Egesten A, Weller PF, Olsson I: Arylsulfatase B is present crystalloid containing granules of human eosinophil granulocytes, *Int Arch Allergy Immunol* 104:207,1994.
113. Knani J, Campbell A, Enander I, et al: Indirect evidence of nasal inflammation assessed by titration of inflammatory mediators and enumeration of cells in nasal secretions of patients with chronic rhinitis, *J Allergy Clin Immunol* 90:880, 1992.
114. Cantani A. *Pediatric Allergy, Asthma and immunology*. Berlin: Springer, 2008:882
115. Terada N,Konno A,Togawa K (1994) Biochemical properties of eosinophil and their preferential accumulation mechanism in nasal allergy. *J Allergy Clin Immunol* 94:629–642.
116. Pastorello EA, Riario Sforza GG, Incorvaia C, Segala M, Fumagalli M, Gandini R (1994) Comparison of rhinomanometry, symptom score, and inflammatory cell counts in assessing the nasal late-phase reaction to allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol* 93:85–92.
117. Meltzer EO,Orgel HA, Rogenes PR, Field EA (1994) Nasal cytology in patients with allergic rhinitis: effects of intranasal fluticasone propionate. *J Allergy Clin Immunol* 94:708–715.
118. Kelly WJ, Hudson I, Phelan PD, et al: Childhood asthma in adult life: a further study at 28 years of age, *Br Med J* 294:1059,1997.
119. Prem B, Hauser U, Behrendt H, Bachert C (1992) Characterization of antigen-presenting cells in human nasal mucosa.*Allergologie* 15:173–175.

120. Fokkens WJ, Holm AF, Rijntjes E, Mulder PGH, Vroom TM (1990) Characterization and quantification of cellular infiltrates in nasal mucosa of patients with grass pollen allergy, non-allergic patients with nasal polyps and controls. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 93:66–72.
121. Hellquist HB, Karlsson MG (1992) Nasal memory T lymphocytes capable of producing IL-4 in the allergic reaction. *Allergy* 47:334–336.
122. Pastorello EA, Riario Sforza GG, Incorvaia C, Segala M, Fumagalli M, Gandini R (1994) Comparison of rhinomanometry, symptom score, and inflammatory cell counts in assessing the nasal late-phase reaction to allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol* 93:85–92.
123. Brunet C, Bédard P-M, Lavoie A, Jobin M, Hébert J (1992) Allergic rhinitis to ragweed pollen. I. Reassessment of the effects of immunotherapy on cellular and immune responses. *J Allergy Clin Immunol* 89:76–86.
124. Fokkens WJ, Godthelp T, Holm AF et al (1992) Dynamics of mast cells in the nasal mucosa of patients with allergic rhinitis and non-allergic controls: a biopsy study. *Clin Exp Allergy* 22:701–710.
125. Cantani A. *Pediatric Allergy, Asthma and immunology*. Berlin: Springer, 2008:884.
126. Philip G, Naclerio RM (1995) Physiology and diseases of the nose. In: Bierman CW, Pearlman DS, Shapiro GG, Busse WW (eds.) *Allergy, asthma, and immunology from infancy to adulthood*, 3rd edn. WB Saunders, Philadelphia, pp 393–410.
127. Cantani A. *Pediatric Allergy, Asthma and immunology*. Berlin: Springer, 2008:885
128. Eli O. Meltzer MD.: Allergic rhinitis: Managing the pediatric spectrum, *Allergy Asthma Proc* 27:2-8,2006.
129. TePas, E.C. ve Umetsu, D.T. (2003), İmmünoloji ve Allerji. *Nelson Essentials of Pediatrics*, IV. Baskı, Tavaslı Matbaacılık, İstanbul, 328.
130. Chinoy B, Yee E, Bahna SL. Skin testing versus radioallergosorbent testing for indoor allergens. *Clin Mol Allergy*. 2005 Apr 15;3(1):4.
131. Eigenmann PA. Diagnosis of allergy syndromes: do symptoms always mean allergy? *Allergy*. 2005;60 Suppl 79:6-9.
132. Simons FE. Advances in H1-antihistamines. *N Engl J Med*. 2004 Nov 18;351(21):2203-17.

133. Bachert C, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Klimek L, Mullol J, Van Cauwenberge PB, Van Hammée G; XPERT Study Group. Levocetirizine improves quality of life and reduces costs in long-term management of persistent allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Oct;114(4):838-44.
134. Bousquet J, Duchateau J, Pignat JC, Fayol C, Marquis P, Mariz S, Ware JE, Valentin B, Burtin B. Improvement of quality of life by treatment with cetirizine in patients with perennial allergic rhinitis as determined by a French version of the SF-36 questionnaire. *J Allergy Clin Immunol*. 1996 Aug;98(2):309-16.
135. Szefer Stanley J., Pedersen S. *Childhood Asthma*. New York: Taylor & Francis, 2006:566
136. Stordal K, Johannesdottir GB, Bentsen BS, Knudsen PK, et al. Acid suppression does not change respiratory symptoms in children with asthma and gastro-oesophageal reflux disease. *Arch Dis Child*. 2005 Sep;90(9):956-60.
137. Baiardini I, Villa E, Rogkakou A, Pellegrini S, Bacic M, Compalati E, Braido F, Le Grazie C, Canonica GW, Passalacqua G. Effects of mometasone furoate on the quality of life: a randomized placebo-controlled trial in persistent allergic rhinitis and intermittent asthma using the Rhinasthma questionnaire. *Clin Exp Allergy*. 2011 Mar;41(3):417-23.
138. Naclerio RM, Meier HL, Kagey-Sobotka A, Adkinson NF, Meyers DA, Norman PS, Lichtenstein LM. Mediator release after nasal airway challenge with allergen. *Am Rev Respir Dis*. 1983; 128: 597.
139. Lü FX, Esch RE. Novel nasal secretion collection method for the analysis of allergen specific antibodies and inflammatory biomarkers. *J Immunol Methods*. 2010;356: 6-17.
140. Bachert C, Vignola AM, Gevaert P, Leynaert B, Van Cauwenberge P, Bousquet J. Allergic rhinitis, rhinosinusitis, and asthma: one airway disease. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2004 Feb;24(1):19-43.
141. Shevach EM. Certified professionals: CD4(b)CD25(b) suppressor T cells. *J Exp Med* 2001; 193:F41–F46.
142. Grunig G, Corry DB, Leach MW, Seymour BW, Kurup VP, Rennick DM. Interleukin-10 is a natural suppressor of cytokine production and inflammation in a murine model of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Exp Med* 1997; 185:1089–1099.
143. Borish L. IL-10: evolving concepts. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101:293–297.
144. Corne JM, Lau L, Scott SJ, Davies R, Johnston SL, Howarth PH. The relationship between atopic status and IL-10 nasal lavage levels in the acute and persistent

- inflammatory response to upper respiratory tract infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1101–1107.
145. Gentile DA, Patel A, Ollila C, Fireman P, Zeevi A, Doyle WJ, Skoner DP. Diminished IL-10 production in subjects with allergy after infection with influenza A virus. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:1045–1048.
146. Robinson DS, Tsicopoulos A, Meng Q, Durham S, Kay AB, Hamid Q. Increased interleukin-10 messenger RNA in atopic allergy and asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996; 14:113–117.
147. Charbonnier AS, Hammad H, Gosset P, Stewart GA, Alkan S, Tonnel AB, Pestel J. Der p 1-pulsed myeloid and plasmacytoid dendritic cells from house dust mite-sensitized allergic patients dysregulate the T cell response. *J Leukoc Biol* 2003; 73:91–99.
148. Lamblin C, Desreumaux P, Colombel JF, Tonnel AB, Wallaert B. Overexpression of IL-10 mRNA in gut mucosa of patients with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:739–741.
149. Magnan A, Retornaz F, Tsicopoulos A, Brisse J, Van Pee D, Gosset P, et al. Altered compartmentalization of transforming growth factor-beta in asthmatic airways. *Clin Exp Allergy* 1997;27:389-95.
150. Chetta A, Foresi A, Del Donno M, et al. Airways remodeling is a distinctive feature of asthma and is related to severity of disease. *Chest* 1997;111(4):852–7.
151. Chu HW, Halliday JL, Martin RJ, et al. Collagen deposition in large airways may not differentiate severe asthma from milder forms of the disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(6):1936–44.
152. Bourdin A, Neveu D, Vachier I, et al. Specificity of basement membrane thickening in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(6):1367–74.
153. Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(3):1001–8.
154. Miranda C, Busacker A, Balzar S, et al. Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(1):101–8.
155. Minshall EM, Leung DY, Martin RJ, et al. Eosinophil-associated TGF-beta1 mRNA expression and airways fibrosis in bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997;17(3):326–33.

156. Balzar S, Chu H, Silkoff P, et al. Increased TGF-beta2 in severe asthma with eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(1):110–7.
157. Chu HW, Trudeau JB, Balzar S, et al. Peripheral blood and airway tissue expression of transforming growth factor beta by neutrophils in asthmatic subjects and normal control subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106(6):1115–23.
158. Kuperman DA, Huang X, Koth LL, Chang GH, Dolganov GM, Zhu Z, Elias JA, Sheppard D, Erle DJ. Direct effects of interleukin-13 on epithelial cells cause airway hyperreactivity and mucus overproduction in asthma. *Nat Med* 2002; 8:885–889.
159. Wenzel SE, Trudeau JB, Barnes S, Zhou X, Cundall M, Westcott JY, McCord K, Chu HW. TGF-beta and IL-13 synergistically increase eotaxin-1 production in human airway fibroblasts. *J Immunol* 2002; 169:4613–4619.
160. Wills-Karp M, Luyimbazi J, Xu X, Schofield B, Neben TY, Karp CL, Donaldson DD. Interleukin-13: central mediator of allergic asthma. *Science* 1998; 282:2258–2261.
161. Venkayya R, Lam M, Willkom M, Grunig G, Corry DB, Erle DJ. The Th-2 lymphocyte products IL-4 and IL-13 rapidly induce airway hyperresponsiveness through direct effects on resident airway cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; 26:202–208.
162. Braunstahl GJ, Kleinjan A, Overbeek SE, Prins JB, Hoogsteden HC, Fokkens WJ. Segmental bronchial provocation induces nasal inflammation in allergic rhinitis patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Jun;161(6):2051-7.
163. Braunstahl GJ, Overbeek SE, Fokkens WJ, Kleinjan A, McEuen AR, Walls AF, Hoogsteden HC, Prins JB. Segmental bronchoprovocation in allergic rhinitis patients affects mast cell and basophil numbers in nasal and bronchial mucosa. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Sep 1;164(5):858-65.
164. Mautino G, Henriquet C, Jaffuel D, Bousquet J, Capony F. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels in bronchoalveolar lavage fluid from asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Jul;160(1):324-30.
165. Mautino G, Capony F, Bousquet J, et al. Balance in asthma between matrix metalloproteinases and their inhibitors. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:530–533.
166. Zheng L, Lam WK, Tipoe GL, et al. Overexpression of matrix metalloproteinase-8 and -9 in bronchiectatic airways in vivo. *Eur Respir J* 2002; 20:170–176.
167. Yoshihara Y, Nakamura H, Obata K, et al. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2000; 59:455–461.
168. Raghow R. The role of extracellular matrix in postinflammatory wound healing and fibrosis. *FASEB J* 1994; 8:823–831.

169. Mautino, G., N. Oliver, P. Chanez, J. Bousquet, and F. Capony. 1997. Increased release of matrix metalloproteinase-9 in bronchoalveolar lavage fluid and by alveolar macrophages of asthmatics. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 17:583–592.
170. Ohno, I., H. Ohtani, Y. Nitta, J. Suzuki, H. Hoshi, M. Honma, S. Ioyama, Y. Tanno, G. Tamura, K. Yamuchi, H. Nagura, and K. Shirato. 1997. Eosinophils as a source of matrix metalloproteinase-9 in asthmatic airways. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 16:212–219.
171. Hoshino M, Nakamura Y, Sim J, et al. Bronchial subepithelial fibrosis and expression of matrix metalloproteinase-9 in asthmatic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:783–788.
172. Lemjabbar H, Gosset P, Lamblin C, et al. Contribution of 92 kDa gelatinase/type IV collagenase in bronchial inflammation during status asthmaticus. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1298–1307.
173. Mattos W, Lim S, Russell R, et al. Matrix metalloproteinase-9 expression in asthma: effect of asthma severity, allergen challenge, and inhaled corticosteroids. *Chest* 2002; 122:1543–1552.
174. Oshita Y, Koga T, Kamimura T, et al. Increased circulating 92 kDa matrix metalloproteinase (MMP-9) activity in exacerbations of asthma. *Thorax* 2003; 58:757–760.
175. Ko FW, Diba C, Roth M, McKay K, Johnson PR, Salome C, King GG. A comparison of airway and serum matrix metalloproteinase-9 activity among normal subjects, asthmatic patients, and patients with asthmatic mucus hypersecretion. *Chest.* 2005 Jun;127(6):1919-27.
176. Shaida A, Kenyon G, Devalia J, Davies RJ, MacDonald TT, Pender SL. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in the nasal mucosa of patients with perennial allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2001 Nov;108(5):791-6.
177. Doherty GM, Kamath SV, de Courcey F, Christie SN, Chisakuta A, Lyons JD, Heaney LG, Ennis M, Shields MD. Children with stable asthma have reduced airway matrix metalloproteinase-9 and matrix metalloproteinase-9/tissue inhibitor of metalloproteinase-1 ratio. *Clin Exp Allergy.* 2005 Sep;35(9):1168-74.
178. Yamaguchi Y, Suda T, Suda J, et al. Purified interleukin 5 supports the terminal differentiation and proliferation of murine eosinophilic precursors. *J Exp Med* 1988;167(1):43–56.
179. Alframan RT, Collins PD, Severs NJ, et al. Mechanisms of acute eosinophil mobilization from the bone marrow stimulated by interleukin 5: the role of specific

- adhesion molecules and phosphatidylinositol 3-kinase. *J Exp Med* 1998;188(9):1621–32.
180. Tavernier J, Van de Heyen J, Verhee A, et al. Interleukin-5 regulates the isoform expression of its own receptor alpha-subunit. *Blood* 2000;95(5):1600–7.
181. Kelly EA, Rodriguez RR, Busse WW, et al. The effect of segmental bronchoprovocation with allergen on airway lymphocyte function. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(5):1421–8.
182. Hamid Q, Azzawi M, Ying S, et al. Expression of mRNA for IL-5 in mucosal bronchial biopsies from asthma. *J Clin Invest* 1991;87(5):1541–6.
183. Humbert M, Corrigan CJ, Kimmitt P, et al. Relationship between IL-4 and IL-5 mRNA expression and disease severity in atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(3 Pt 1):704–8.
184. Menzies-Gow A, Flood-Page P, Sehmi R, et al. Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy induces bone marrow eosinophil maturational arrest and decreases eosinophil progenitors in the bronchial mucosa of atopic asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(4):714–9.
185. Leckie MJ, ten Brinke A, Khan J, et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet* 2000;356(9248):2144–8.
186. Stein ML, Collins MH, Villanueva JM, et al. Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118(6):1312–9.
187. Lamkhioued B, Abddelilah SG, Hamid Q, et al. The CCR3 receptor is involved in eosinophil differentiation and is up-regulated by Th2 cytokines in CD34⁺ progenitor cells. *J Immunol* 2003;170(1):537–47.
188. Li L, Xia Y, Nguyen A, et al. Effects of Th2 cytokines on chemokine expression in the lung: IL-13 potently induces eotaxin expression by airway epithelial cells. *J Immunol* 1999;162(5):2477–87.
189. Adelroth E. How to measure airway inflammation: bronchoalveolar lavage and airway biopsies. *Can Respir J* 1998;5(Suppl A):18A–21A.
190. Calderon C, Rivera L, Hutchinson P, Dagher H, Villanueva E, Ghildyal R, Bardin PG, Freezer NJ. T-cell cytokine profiles are altered in childhood asthma exacerbation. *Respirology*. 2009 Mar;14(2):264-9.
191. Uzuner N, Gurcu O, Olmez D, Babayigit A, Islekel H, Karaman O, Tezcan D. Relation between serum IL-4, IL-13 and IFN-gamma levels and recurrence of wheezing episodes in infants with acute bronchiolitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008 Nov;19(7):648-51.

