



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ

KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

EFÜZYONLU OTİTİS MEDIA`NİN EŞLİK ETTİĞİ PERİNNEAL  
ALERJİK RİNİT VE NON-ALLERJİK RİNİT EOZİNOFİLİK  
SENDROM(NARES)´LU HASTALARIN BESLENMESİNDEN  
ŞEKER, SÜT VE TRANSYAĞ ASİTLERİNİN KESİLMESİNİN  
SERUM İNTERLÖKİN(IL-4) VE İNTERLÖKİN(IL-31)  
DÜZEYLERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

DR. ŞEHİR BURCU KUZU ÖZTÜRK

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ:  
PROF. DR. SALİH ÇANAKÇIOĞLU

İSTANBUL – 2018





T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ

KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

EFÜZYONLU OTİTİS MEDIA`NİN EŞLİK ETTİĞİ PERİNNEAL  
ALERJİK RİNİT VE NON-ALLERJİK RİNİT EOZİNOFİLİK  
SENDROM(NARES) LU HASTALARIN BESLENMESİNDEN  
ŞEKER, SÜT VE TRANSYAĞ ASİTLERİNİN KESİLMESİNİN  
SERUM İNTERLÖKİN(IL-4) VE İNTERLÖKİN(IL-31)  
DÜZEYLERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

DR. ŞEHRİ BURCU KUZU

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ:  
PROF. DR. SALİH ÇANAKÇIOĞLU

İSTANBUL – 2018

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Vakfı tarafından desteklenmiştir.

## TEŞEKKÜR

Tez hazırlama sürecimde benden yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Salih Çanakcıoğlu ve anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Ahmet Özdoğan`a teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanması sürecinde ve eğitimimde bana yardımcı olan saygı değer hocalarım, Prof. Dr. İrfan Devranoğlu, Prof. Dr. İrfan Papıla, Prof. Dr. Mehmet Ada, Prof. Dr. Harun Cansız ve Doç. Dr. H. Murat Yener`e teşekkür ederim.

Bu tezin hazırlanması ve sonuçlanmasını için desteklerini esirmeyen Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi Vakfı ve değerli üyelerine teşekkür ederim.

Asistanlığında beraber çalıştığım tüm asistan ve uzman arkadaşlarıma, sevgili hemşire arkadaşlarıma ve Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi KBB AD. Alerji ünitesi çalışanlarına teşekkür ederim.

Doğduğum günden beri, benim için hep en iyisini yapmaya çalışan, onlar olmasa asla bu günlere gelemeyeceğim, tüm fedakarlıklarının karşılığında sadece mutlu olmamı bekleyen ve beni hep gururla izleyen; Canım annem Kadriye Kuzu, canım babam Ali Osman Kuzu, kardeşlerim Arife Ebru Kuzu, Z. Sümeyye Kuzu ve Mustafa Kuzu`ya tüm yardımları ve sabırları için teşekkür ederim.

Bu zorlu süreçte bana yardımlarını esirgemeyen sevgili eşim Ramazan Öztürk`e teşekkür ederim.

Şehri Burcu KUZU

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	vi
TABLolar LİSTESİ .....	vii
GRAFİKLER LİSTESİ.....	ix
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. BURUN EMBRİYOLOJİSİ.....	3
2.2. BURUN ANATOMİSİ .....	3
2.2.1. Eksternal Burun .....	3
2.2.2. İnternal Burun .....	5
2.2.3. Burnun Damarlanması .....	8
2.2.4. Burnun İnnervasyonu.....	11
2.3. BURUN HİSTOLOJİSİ .....	12
2.4. BURUN FİZYOLOJİSİ .....	13
2.4.1. Solunum.....	13
2.4.2. Nazal Direnç .....	14
2.4.3. Nazal Siklüs .....	15
2.4.4. Nazal Kas Fonksiyonu .....	15
2.4.5. Havanın Hazırlanması (Klimatizasyon).....	16
2.4.6. Solunum Yollarının Korunması.....	17
2.4.7. Koku Alma.....	17
2.5. KULAK EMBRİYOLOJİSİ.....	18
2.6. KULAK ANATOMİSİ <sup>31,32</sup> .....	19

2.6.1.	Dış Kulak .....	20
2.6.2.	Kulak Zarı .....	20
2.6.3.	Orta Kulak.....	21
2.6.3.1.	Orta Kulak Kemikçikleri .....	22
2.6.4.	İç Kulak.....	22
2.6.5.	Östaki Tüpü.....	23
2.6.6.	Orta kulak havalanması ve Östaki tüpü .....	23
2.6.7.	Orta Kulak Basıncının Düzenlenmesi.....	25
2.7.	ALERJİK RİNİT .....	26
2.7.1.	Tanım ve Epidemiyoloji .....	26
2.7.2.	Alerjik Rinit Sınıflaması ve Şiddetin Belirlenmesi .....	27
2.7.3.	Alerjik Rinit'in Klinik Tipleri.....	29
2.7.3.1.	Mevsimsel Alerjik Rinit .....	29
2.7.3.2.	Perennial Alerjik Rinit.....	29
2.7.3.3.	Mikst Tip Alerjik Rinit.....	29
2.7.4.	Alerjik Rinit Risk Faktörleri .....	30
2.7.5.	Alerjik Rinitte Etyoloji .....	31
2.7.5.1.	Ev Tozu ve Akarları .....	32
2.7.5.2.	Besin ve Besin Katkı Maddeleri.....	34
2.7.6.	Patofizyoloji.....	35
2.7.7.	Tanı Yöntemleri.....	40
2.7.7.1.	Anamnez.....	40
2.7.7.2.	Fizik Muayene .....	41
2.7.7.3.	Laboratuar.....	43
2.7.7.3.1.	İnvitro Testler .....	43
2.7.7.3.2.	İnvivo Testler.....	44

2.7.8.	Tedavi Prensipleri ve Tedavi Yöntemleri.....	47
2.7.8.1.	Alerjenden Kaçınma ve Korunma.....	47
2.7.8.2.	Farmakoterapi.....	48
2.8.	ALERJİK DIŞI RİNİTLER (NON ALERJİK RİNİTLER).....	51
2.8.1.	NARES (non-alerjik rinit eozinofilik sendrom).....	54
2.8.1.1.	Tanım ve epidemiyoloji.....	54
2.8.1.2.	Patofizyoloj.....	55
2.8.1.3.	NARES Tanı.....	56
2.8.1.4.	NARES tedavisi.....	57
2.9.	EFÜZYONLU OTİTİS MEDİA.....	57
2.9.1.	Tanım ve Epidemiyoloji.....	57
2.9.2.	Risk Faktörleri.....	59
2.9.3.	Patofizyoloji.....	59
2.9.4.	Klinik Belirti-Bulgular ve Tanı.....	62
2.9.5.	Tedavi.....	66
2.10.	ALERJİK RİNİT, NARES VE EOM PATOGENEZİNDE ROL OYNAYAN MEDİYATÖRLER.....	70
2.10.1.	İnterlökin-4.....	72
2.10.2.	İnterlökin-31.....	73
<b>3.</b>	<b>MATERYAL VE METOD.....</b>	<b>76</b>
3.1.	Prick Testi.....	77
3.2.	Nazal Smear.....	77
3.3.	Diyet ve Diyete Uyumu Değerlendirilmesi.....	78
3.4.	Semptom ve Muayene Skorlaması.....	78
3.5.	Timpanogram.....	79
3.6.	IL-4, IL-31 ve ELISA testi.....	79

3.7. İstatistiksel Analiz.....	79
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>81</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>115</b>
<b>6. SONUÇLAR.....</b>	<b>126</b>
<b>7. ÖZET .....</b>	<b>128</b>
<b>8. ABSTRACT.....</b>	<b>129</b>
<b>9. SİMGELER VE KISALTMALAR.....</b>	<b>130</b>
<b>10. KAYNAKÇA.....</b>	<b>131</b>
<b>11. EKLER .....</b>	<b>152</b>
EK-1: Alerji Takip Formu .....	152
Ek-2: Diyet takip formu .....	153
Ek-3: Semptom ve Muayene Skorlaması.....	154



## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Eksternal nazal piramid kıkırdak .....	5
Şekil 2.	Kıkırdak septum ve üst lateral .....	5
Şekil 3.	Nazal septumu oluşturan yapılar .....	6
Şekil 4.	Septal çerçeve .....	7
Şekil 5.	Kiesselbach Pleksusu .....	10
Şekil 6.	4-5 haftalık bir embriyoda (lateral kesit) stomadeum, ektodermal (brankiyal) yarıklar, yutak cepleri ve arkus brankiyalisler şekillenmiştir. Otik vezikül izlenebilmektedir .....	19
Şekil 7.	Kulak Anatomisi .....	20
Şekil 8.	Alerjik rinitte patofizyoloji <sup>70</sup> .....	36
Şekil 9.	Alerjik rinitte rol oynayan mediyatörler ve bunlara etkili biyolojik ajanlar ...	70

## TABLULAR LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Alerjik Rinitte semptom skorlaması( Valerie Lund sınıflaması).....	41
<b>Tablo 2.</b> Risk altındaki çocuk tablosu .....	58
<b>Tablo 3.</b> Grupların Genel Özellikleri.....	81
<b>Tablo 4.</b> Semptomlar Ve Muayene Bulguları(Tedavi öncesi).....	82
<b>Tablo 5.</b> Grupların Tedavi Öncesi Semptom ve Muayene Skor Ortalamaları .....	83
<b>Tablo 6.</b> Grup 1 ve Grup 2'nin Tedavi Öncesi IL-31 ve IL-4 Serum Değerleri .....	83
<b>Tablo 7.</b> Tedavi Öncesi IL-31 ve IL-4 Değerlerinin semptom ve muayene bulguları ile ilişkisi .....	84
<b>Tablo 8.</b> Alt Grupların Genel Özellikleri.....	85
<b>Tablo 9.</b> Alt Grupların Tedavi Öncesi-3. Ay-6. Ay- 12. Ay semptom skorları.....	86
<b>Tablo 10.</b> Burun Tıkanıklığı Skorları Alt Grupların Aya Göre Ortalamaları.....	87
<b>Tablo 11.</b> Alt grup analizleri: Burun Tıkanıklığı.....	88
<b>Tablo 12.</b> Burun akıntısı Skorları Alt Grupların Aya Göre Ortalamaları.....	89
<b>Tablo 13.</b> Burun akıntısı Alt Grupların Aylara Göre Analizi.....	90
<b>Tablo 14.</b> Alt grup analizleri: Burun Akıntısı.....	91
<b>Tablo 15.</b> Burun Kaşıntısı Skorları Alt Grupların Aya Göre Ortalamaları .....	92
<b>Tablo 16.</b> Burun Kaşıntısı Skorları Alt Grupların Aya Göre Ortalamaları .....	93
<b>Tablo 17.</b> Alt grup analizleri: Burun Kaşıntısı .....	93
<b>Tablo 18.</b> Göz Semptomları Skorları.....	94
<b>Tablo 19.</b> Göz Semptomları Skorları Alt Grupların Aya Göre Ortalamaları .....	95
<b>Tablo 20.</b> Alt grup analizleri: Göz Semptomları .....	95
<b>Tablo 21.</b> Baş Ağrısı Skorları .....	96
<b>Tablo 22.</b> Baş Ağrısı Skorları Alt Grupların Aya Göre Ortalamaları.....	97
<b>Tablo 23.</b> Alt grup analizleri: Alt Grup Analizleri .....	98

<b>Tablo 24.</b> Aksırık Skorları .....	99
<b>Tablo 25.</b> Aksırık Skorları Alt Grupların Aya Göre Ortalamaları .....	100
<b>Tablo 26.</b> Alt grup analizleri: Aksırık .....	100
<b>Tablo 27.</b> Öksürük skor oranları .....	102
<b>Tablo 28.</b> Öksürük skorları Alt Grupların Aya Göre Ortalamaları .....	103
<b>Tablo 29.</b> Alt grup analizleri: Öksürük Skorları .....	103
<b>Tablo 30.</b> Konka Ödemi Skor Oranları .....	105
<b>Tablo 31.</b> Konka ödemi Skorları Alt Grupların Aya Göre Ortalamaları .....	106
<b>Tablo 32.</b> Alt grup analizleri: Konka Ödemi .....	106
<b>Tablo 33.</b> Seröz Akıntı Skorları .....	108
<b>Tablo 34.</b> Seröz Akıntı Alt Grupların Aya Göre Ortalamaları .....	109
<b>Tablo 35.</b> Alt grup analizleri: Seröz Akıntı .....	109
<b>Tablo 36.</b> Timpanogram Eğrileri .....	111
<b>Tablo 37.</b> IL-31 ve IL-4 Serum Düzeyleri Alt Grupların Aya Göre Ortalamaları .....	112
<b>Tablo 38.</b> IL-31 ve IL-4 Tedavi Öncesi Değerleri ile Semptom ve Muayene Skorları Korelasyonu .....	113
<b>Tablo 39.</b> IL-31 ve IL-4 12. Ay Değerleri ile Semptom ve Muayene Skorları Korelasyonu .....	114

## GRAFİKLER LİSTESİ

<b>Grafik 1.</b>	Burun Tıkanıklığı Alt Grup Analizleri .....	88
<b>Grafik 2.</b>	Burun akıntısı Alt Grupların Analizi .....	91
<b>Grafik 3.</b>	Burun Kaşıntısı Alt Grupların Analizi .....	94
<b>Grafik 4.</b>	Göz semptomları Alt grup Analizleri .....	96
<b>Grafik 5.</b>	Baş Ağrısı Alt Grup Analizleri .....	98
<b>Grafik 6.</b>	Aksırık Skorları Alt Grup Analizleri .....	101
<b>Grafik 7.</b>	Öksürük Skoru Alt Grup Analizleri .....	104
<b>Grafik 8.</b>	Konka Ödemi Alt Gruplar .....	107
<b>Grafik 9.</b>	Seröz Akıntı Alt Gruplar .....	110
<b>Grafik 10.</b>	IL-31 ve IL-4 Değerleri .....	112

# 1. GİRİŞ

Efüzyonlu otitis media(EOM), akut enfeksiyon belirti ve bulguları olmaksızın ortak kulak boşluğunda sıvı bulunmasıdır.<sup>1</sup> Çocukluk çağı iletim tipi işitme kayıplarının en sık sebepleri arasındadır. Efüzyonlu otitis media gelişiminde EOM gelişiminde bakteriyel enfeksiyon, östaki tüp disfonksiyonu, alerjik ve immünolojik faktörler, genetik faktörler, emzirme, kraniyofasiyal anomaliler, rekürren ve/veya yakın zamanda geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonları gibi konak faktörleri etkili olabilirken, toplumsal yaşam, hijyenik alışkanlıklar, sigara içilen ortam, kreşe gitme, mevsimsel faktörler gibi çevresel faktörler de rol oynayabilir.<sup>2</sup>

Alerjik rinit, tüm dünyada oldukça yaygın görülen ve son yıllarda sıklığı artmakta olan bir hastalıktır, Avrupa popülasyonunun %25'ini etkilediği saptanmıştır.<sup>3</sup> Yetişkinleri etkileyen en sık hastalıktır ve Amerika Birleşik Devletleri'nde çocukları etkileyen en sık kronik hastalıktır.<sup>4</sup> Alerjik rinit; nazal konjesyon, rinore, burun kaşıntısı, aksırık ile karakterize IgE aracılıklı tip 1 hipersensivite reaksiyodur, mevsimsel ya da perinneal olabilir, semptom olarak ise aralıklı(intermittan) ya da devamlı(persistan) olarak ayrılabilir.<sup>5</sup> Alerjik rinitin enflamasyon ile östaki disfonksiyonuna yol açarak EOM'a sebep olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur.<sup>6,7</sup> Bu yayınlarda alerjik inflamasyonun östaki disfonksiyonu aracılığı ile EOM'a sebebiyet verdiği saptanmış ve EOM'lu kulaktan alınan sıvıdaki inflamatuvar mediatörler ile alerjik rinit nazal mukozadaki inflamatuvar mediatörler benzer saptanmıştır.

Non-alerjik rinit eozinofilik sendrom(NARES), nazal mukozanın alerjik etyoloji ve diğer nazal patolojiler olmaksızın eozinofilik inflamasyondur.<sup>8</sup> Non alerjik rinitler içerisinde %13-33 arasında değişen prevalansı olduğu bildirilmektedir.<sup>9</sup> NARES'de AR, den daha yüksek eozinofilik inflamasyon ve selektif olmayan kemokin seviyeleri bulunmuştur.<sup>10</sup> NARES'i EOM patofizyolojisi ile ilişkilendiren çalışmalar ortaya konmamıştır, ancak AR parafizyolojisindeki eozinofilik inflamasyon göz önüne alınırsa östaki disfonksiyonu ve sitokinler aracılığı ile EOM ile birlikte görülebileceği bir ihtimaldir. Burun ve nazofarenksde inflamasyona ve bu yolla östaki tüpü disfonksiyonuna yol açan kulak burun boğaz pratiğinde sık karşılaştığımız alerjik rinit(AR) ve non-alerjik rinit eozinofilik sendrom(NARES)'a da özellikle çocukluk döneminde EOM eşlik edebilir.

Çevresel etmenlerin atopik hastalıklarda etkisi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bunlardan özellikle sigara maruziyeti, dizel egzozuna maruz kalma ve diet faktörleri incelenmiş ve atopik hastalıklarda etkileri olduğu saptanmıştır. Gıdaya karşı verilen reaksiyon alerji ya da intolerans şeklinde olabilir. Batı toplumlarında alerjik hastalıkların artması kısmi olarak dietteki değişime özellikle yağ asit alımına bağlanmaktadır.<sup>11</sup> Bunun yanında gıdaların ömrünü uzatmak için eklenen koruyucu gıda maddeleri, işlenmiş şekerli gıdalar ve fast foodlarda bulunan trans yağ asitlerinin insan metabolizması üzerine negatif etkisi bulunmaktadır ve atopik hastalıkların artışına yol açtığını gösteren çalışmalar mevcuttur.<sup>12</sup>

Atopik hastalarda eozinofil, bazofil, mast hücrelerinden salınan sitokinler sonucu T helper 2 lenfositte dönüşüm olmakta ve bunlarda IL-4,5,31,33 gibi alerjik inflamasyonun geç fazından sorumlu sitokinler salınmaktadır.<sup>13</sup> Bu sitokinler aynı zamanda atopik çocuklarda gelişen EOM`da orta kulak sıvısında saptanmıştır.<sup>7</sup>

Bu çalışmada nazal eozinofilik inflamasyonla seyreden perinneal alerjik rinit ve NARES hastaları alınmıştır. EOM saptanan hastalar seçilmiş medikal tedaviye ek olarak diyetlerinden transyağ asidi, şeker ve şekerli gıdalar, süt ve süt ürünleri 1 yıl süreyle kesilen hasta grubu ve sadece medikal tedavi alan hasta grubunun nazal semptom ve muayane skorları ile tedavi öncesi ve birinci yılda serum IL-4(interlökin-4) ve IL-31(interlökin-31) değerleri karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda persistan alerjik rinit(PAR) ve NAREStanlı hastaların montelukast tedavilerine ek olarak günlük diyetlerinden geleneksel beslenme alışkanlığından uzaklaştıran işlenmiş şeker, süt ve trans-yağ asitleri alımının günlük beslenmeden çıkarılmasının PAR ve NARES kronik enflamatuvar sürecine ve EOM iyileşme sürecine olan etkilerini değerlendirmek, PAR ve NARES`in klinik semptomlarındaki değişimini değerlendirmek ve hastaların serumlarındaki IL-4 ve IL-31 seviyelerini ölçerek sürekli alerjik rinit üzerindeki klinik önemini araştırmak amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. BURUN EMBRİYOLOJİSİ

4 haftalık bir embriyoda ektodermden gelişen 2 lateral nazal çıkıntı ve mezodermden gelişen ve orta hatta yer alan bir frontonazal çıkıntı görülür. Nazal çıkıntılardan nazal kavite ve nazal mukoza, frontonazal çıkıntıdan da nazal septum gelişir. Gelişim ilerledikçe nazal çıkıntılardan nazal girintiler oluşur. Nazal girintiler oral kavite ve nazofarenksten bukkonazal membranla ayrılır. Bukkonazal membranın posterior kısmı zamanla kaybolarak koanaları oluşturur. Nazal oluşumların kıkırdak ve kemik yapıları 9-10'ncu haftalardan başlayarak gelişir.<sup>14</sup>

### 2.2. BURUN ANATOMİSİ

Burun eksternal ve internal olarak iki komponente ayrılmaktadır. İnsanlara spesifik olan eksternal burun, yüz orta hattında belirgin kemik-kıkırdak-yumuşak doku piramididir. İnternal burun ise gerçek nazal organdır ve burnun temel görevlerinden sorumludur.<sup>15</sup>

#### 2.2.1. Eksternal Burun

Eksternal burun dört temel parçadan oluşmaktadır: Kemik piramid, kıkırdak piramid, lobül ve yumuşak doku bölgeleri. Kemik piramid, kıkırdak piramid ve lobülün her biri, eksternal burnun üçte birlik bölümlerini oluşturmaktadır (Şekil 1).

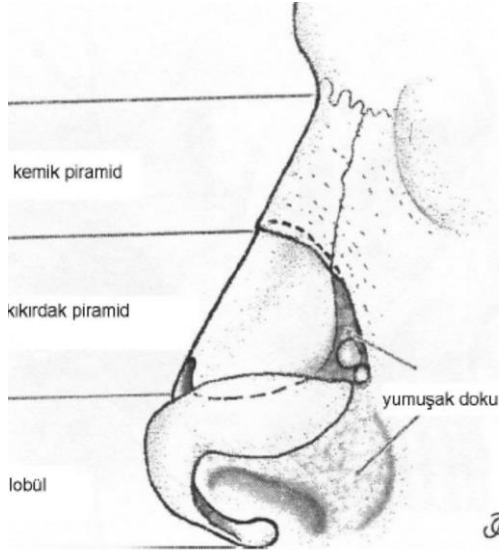
Kemik piramid, eksternal burnun kemik segmentidir. Nazal kemikler, maksillanın frontal çıkıntıları ve frontal kemiğin nazal spinası kemik piramidi oluşturmaktadır. Bu kemiklerin ossifikasyonu intramembranöz kemik formasyonu ile 3.trimesterin sonlarında başlar ve doğumdan sonra yıllarca devam eder.<sup>15</sup> Kompleks üç-boyutlu bir yapı olan kemik piramidin orta hattının üst kısmında nazofrontal açı veya nasion, alt kısmında ise rhinion yer almaktadır.<sup>15</sup> Her iki nazal kemik orta hatta,internazal sütür boyunca birbirine bağlanmıştır. Kranialde, frontal kemiğin nazal parçası ile frontonazal sütürü oluşturmaktadırlar. Lateral kenarları ise maksillanın frontal çıkıntısı ile frontomaksiller sütürün oluşumuna katılmaktadır. Nazal kemiklerin internal yüzeyi, nazal kavitenin anterior duvarını oluşturmaktadır. Maksiller kemiklerin frontal çıkıntıları, kemik piramidin dorsal parçasını oluşturmaktadır.

Burnun orta 1/3'ü üst lateral kıkırdaklar ve kuadrangüler kıkırdağın dorsal segmenti tarafından oluşturulmaktadır. Kıkırdak piramid septolateral kıkırdak ve lateralde 1-3 aksesuar kıkırdağın bulunduğu membranöz alandan oluşmuştur. Septolateral kıkırdak iki parçadan oluşmaktadır: (i). Kıkırdak septum (cartilago septi nasi), (ii). Üst lateral (Triangüler) kıkırdaklar.

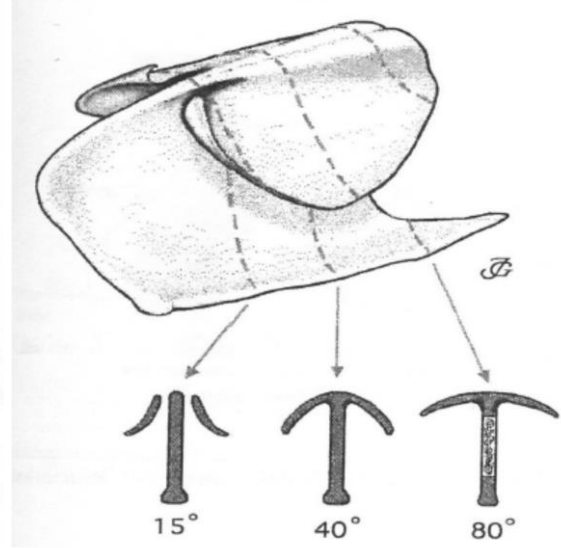
Hyalin kıkırdak yapısında olan bu kıkırdaklar tek bir ünite oluşturacak şekilde birleşmişlerdir, sadece alt 1/3'lük parçaları fibröz doku ile birbirinden ayrılmıştır.<sup>15</sup> Üst lateral kıkırdaklar (ÜLK), kıkırdak piramidin dorsal ve lateral duvarlarının büyük bir kısmını oluşturmaktadırlar.

Belirttiğimiz gibi kıkırdak piramid ile kemik piramidin birleştiği bölge rijiddir. Her iki üst lateral (triangüler) kıkırdağın üst kenarı, nazal kemiklerin alt kenarının 1-2 mm kadar posterioruna geçmiş haldedir. Nazal kemiklerin, septal kıkırdağın ve üst lateral kıkırdakların(ÜLK) kesiştiği bölge keystone (K) alanı olarak adlandırılmıştır. Lateralde ÜLK'lar kemik piramid ile artikülasyona sahip değildir, maksillanın frontal çıkıntısına fibröz aponervöz ile bağlanmışlardır. Bu aponervöz içinde sesamoid kıkırdaklar yer almaktadır.<sup>16</sup> Bu bakımdan ÜLK'ların nazal kemikler ve septum ile olan bağlantısının korunması destabilizasyon açısından oldukça önemlidir. Septolateral kıkırdak T şeklinde bir konfigürasyona sahiptir (Şekil 2).





**Şekil 1.** Eksternal nazal piramid kıkırdak



**Şekil 2.** Kıkırdak septum ve üst lateral

Lobül, eksternal nazal piramidin mobil alt üçte birlik parçasıdır. İki alt lateral (lobüler) kıkırdak, kas lifleri, subkutan bağ, yağ dokusu ve sebasöz glandlar içeren nispeten kalın bir cilt dokusu lobülü oluşturmaktadır. Tip (apex nasi) iki dom, interdomal bağ dokusu ve bunları saran ciltten oluşmaktadır. Ala (kanat) lobülün mobil olan lateral duvarıdır. Ala alt lateral kıkırdağın lateral krusu ve bunu saran kas ve deriden oluşmaktadır. Kolumella lobülün üst kısmından, üst dudağa kadar uzanan orta hat yapısıdır. Alt lateral kıkırdakların medial kruslarını içermektedir.

Alt lateral kıkırdaklar, tüm lobülün yapısal anatomisini destekleyen kıkırdaklardır. Tip, alar ve kolumella yanında nares ve vestibülün de pozisyonu ve şeklini belirlemektedirler.

### 2.2.2. İnternal Burun

Huizing, internal burnu anatomik ve fizyolojik olarak üç bölgeye ayırmıştır:<sup>17</sup>

1. Anterior segment: Nostril, vestibül ve valv alanı
2. Orta segment (Esas fonksiyonel alan): Konkalar, septum ve sinüs ostiumlarının bulunduğu mukoza ile döşeli nazal kavite
3. Posterior segment: Konkaların kuyrukları, sfenoidin ön duvarı ve koanayı içeren bölge

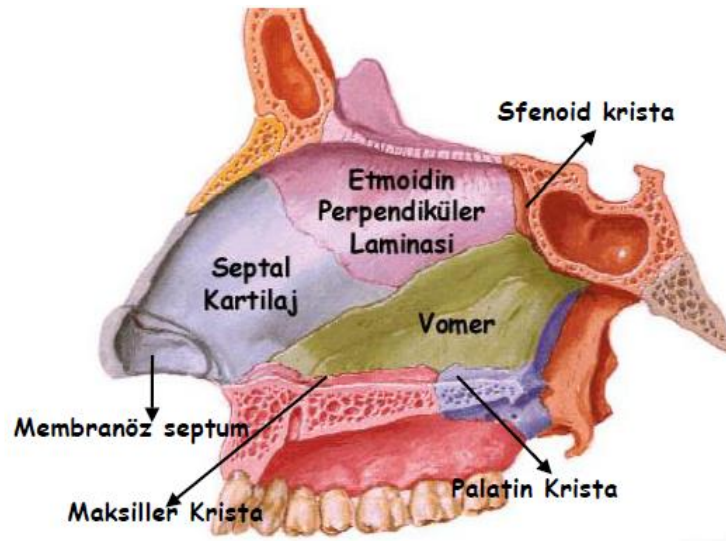
İnternal burun iki nazal kaviteden oluşmaktadır. Her bir nazal kavitede üç farklı pasaj yer almaktadır (alt, orta ve üst meatus). Ayrıca her bir nazal kavite anteriorda nostril ile dış ortama, posteriorda koana ile nazofarenkse açılmaktadır. Mukoza, vestibül dışında tüm internal burnu döşemektedir.

Vestibül, lobülün cilt ile kaplı iç kısmıdır. Medialde, alt lateral kıkırdağın medial krusu ile birlikte kolumella, membranöz septum ve kıkırdak septumun kaudalini döşeyen cilt yer alırken, lateralde alt lateral kıkırdağın lateral krusu ve infundibulum yer alır.

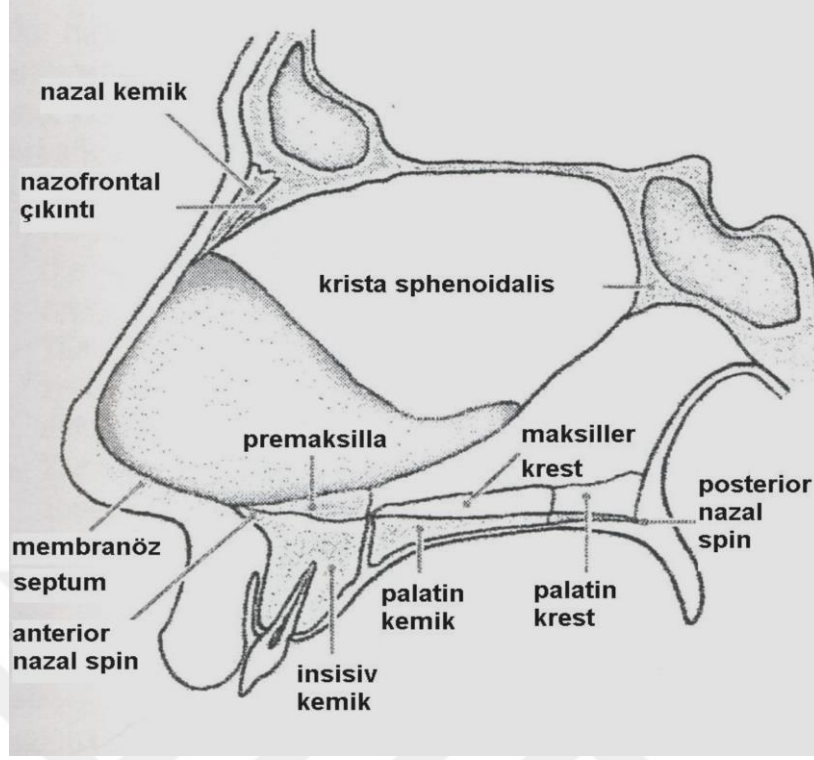
Valv bölgesi, internal nazal kaviteye giriş yeri olan az çok üçgen şeklindeki bölgedir. Orijinal ismi olan 'ostium internum' Zuckerkandl tarafından (1882) literatüre kazandırılmıştır. İstmus nasi olarak da bilinmektedir. Nazal kavitenin en dar bölgesi olan valv bölgesi, solunumda direncin en fazla olduğu alandır.<sup>18</sup>

Nazal septum etmoid kemiğin perpendiküler tabakası, kuadrangüler kıkırdak, vomer ve septal çerçeve olmak üzere ana hatlarıyla dört parçadan oluşmaktadır.<sup>19</sup> (Şekil3).

Septumu taşıyan septal çerçeve Şekil 4'da görülmektedir. Anterior nazal spin, maksiller krest, premaksilla, palatin krest, sfenoidal krest, membranöz septum septal çerçevenin temel elemanlarıdır. Bazı yazarlar bu yapıları da septum terimi içinde incelemektedir.



Şekil 3. Nazal septumu oluşturan yapılar



**Şekil 4.** Septal çerçeve

Konkalar, birbirlerine benzer ancak fonksiyonel olarak tam aynı olmayan yapılardır. Kemik iskeletleri lamellar, spongiotik veya büllöz olabilir. Lamellar tip, özellikle alt konkada, en sık görülen tiptir. Spongiotik tip sıklıkla alt ve orta konkada ve kemik septumda karşılaşılmaktadır. Büllöz tip, orta konkada popülasyonun %25-35'inde karşılaşılmaktadır.<sup>20</sup> Alt konkada oldukça az görülmektedir.

Parenkimal doku en fazla alt konkada gelişmiştir. Orta konkanın medial ve posterior kısımlarında da nispeten iyi gelişmiştir. Üst konkada parenkim oldukça azdır. Konkaların mukozası da silia ve gland sayısı açısından da farklılıklar göstermektedir. Bütün bu özellikler konkaların fonksiyonel olarak birbirlerinden farklı olduğuna işaret etmektedir.

Konkalardaki submukoza yaygın kapiller yatak ve seröz – müköz glandlar sonucu olarak, mukozal yüzey inspire edilen havanın nemlendirme, ısıtma ve temizlenmesine olanak sağlamaktadır. Bu fonksiyon submukoza ve kemik arasında kalan kalın parenkimin etkisiyle gerçekleşmektedir. Konkal parenkim arteriol, venül ve kapiller ağdan zengindir. Bu damar ağının konjesiyonu ve dekonjesiyonu, birçok

endojen ve ekzojen faktörden etkilenen otonom sinir sisteminin etkisiyle gerçekleşmektedir.

Alt konka, konkaların en büyüğüdür. Maksiller kemikten orijin almaktadır ve maksilloturbinal olarak adlandırılmaktadır. Kemik iskeleti, lateral nazal duvardan nazal kaviteye uzanan solid veya spongiotik lamelladan oluşmaktadır. Konka kemiği ve lateral nazal duvar arasındaki açı 20 – 90° arasında değişmektedir. Bu farklılık alt konka patolojilerine katkıda bulunabildiğinden konka cerrahisinde de akılda bulundurulmalıdır. Alt konka mukozası, nazal kavitenin üst bölgelerindeki mukozaya göre daha kalındır ve ayrıca kavernöz parenkimi diğer konkaların parenkimine göre daha hacimlidir. Konjestif dönemde, hacmini 4 – 5 kat arttırabilen alt konka alt meatusu tamamen tıkayabilir.<sup>21</sup>

Orta konka etmoid kemiğin bir parçasıdır. Kemik iskeleti lamellar, spongiotik (concha spongiosa) veya büllöz (concha bullosa) tipte olabilir. Orta konkanın parenkimi, alt konkaninkine göre daha incedir. Dekonjeste durumdaki 1 mm incelikten, konjeste durumda 3 mm'ye ulaşabilmektedir. Orta konka mukozasında çok sayıda glanda rastlanmaktadır.<sup>22</sup> Üst konka da, aynı orta konka gibi etmoid kemiğe ait bir yapıdır. Nazal kavitenin kranioposterior duvarında yer alan 2 cm uzunluğunda olan ve belli ölçüde kavernöz parenkim ve nispeten ince bir mukoza içeren çıkıntı şeklindedir. Konka suprema, bireylerin ancak üçte birinde bulunmaktadır.

### **2.2.3. Burnun Damarlanması**

#### ***Burun dış kısmının kanlanması;***

*a. fasiyalis*

*a. oftalmikanın dorsal dalı*

*a. maksillarisin infraorbital dalı*

#### ***Burun iç kısmının kanlanması;***

*A.oftalmika*

*A.maksillaris*

Eksternal nazal piramid kan desteğini büyük ölçüde fasiyal arterden sağlamaktadır. Sadece, nazal dorsumun alt bölgesi, oftalmik arterin dalı olan dorsal

nazal arter tarafından beslenmektedir. Fasiyal arter, ağız kösesinde iki dala ayrılmaktadır: Süperior labial arter ve angüler arter. Süperior labial arter, üst dudağa doğru seyir izlemekte ve kolumellaya ve lobüle uzanan bir dal vermektedir (kolumellar arter). Bu dal, angüler arterin süperior alar dalı ile anastomoz yapmaktadır.

Oftalmik arter orbita boşluğunda anterior ve posterior etmoid arter olarak iki dala ayrılır. Bu arterler orbita medial duvarında lamina papirasea ile frontal kemiğin orbital kısmının birleştiği yerden kemiği delerek etmoid sinüslere girerler ve bu sinüslerin mukozası ile nazal kaviteyi beslerler. Posterior etmoid arter superior konka bölgesini beslerken, anterior etmoid arter nazal mukozanın daha anterosüperiorunu besler.

Arteria maksillaris internanın uç dalı olan sfenopalatin arter nazal mukozanın esas besleyici arteridir. Sfenopalatin forameninden nazal kaviteye girer. Sfenoplatin foramene girmeden ve girdikten sonra iki dala ayrılır. Bu dallardan posterior lateral nazal arter lateral duvarı, posterior septal arter ise septum mukozasını besler. Desenden palatin arter de orta ve alt konka arka uçları seviyesinde lateral nazal duvara üç dal verir, bu dalların inferiorda olanları bazen büyük palatin arterden de ayrılabilir.

Üst ve supreme konkalar ise anterior ve posterior etmoid arterlerin dalları tarafından beslenir.

Septumun ön kısmında kan damarları anastomoz yaparlar ve burası epistaksislerin de sık görüldüğü bir yerdir. Buraya Kiesselbach pleksusu veya Little bölgesi denir.<sup>22</sup>

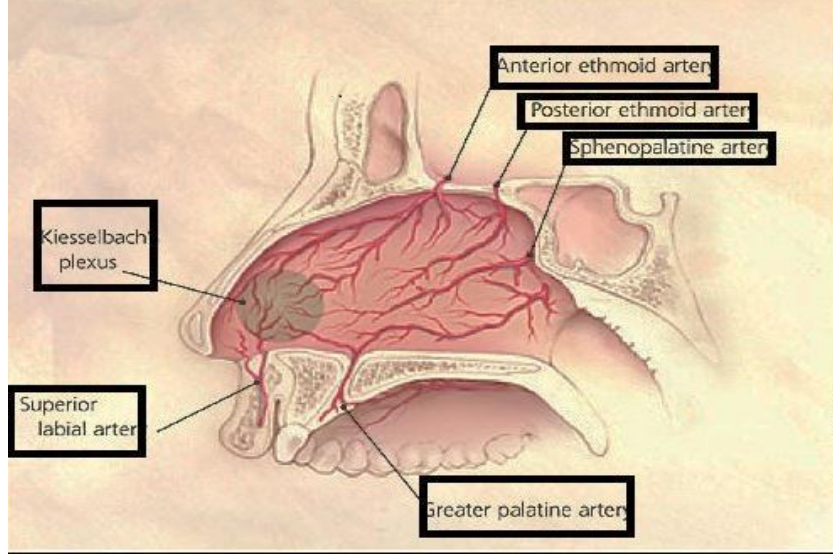
Kiesselbach Pleksusunu (Little Bölgesi) oluşturan arterler (Şekil 5);

*a.etmoidalis anterior*

*a.etmoidalis posterior*

*a.palatina descendens*

*a.labialis süperior*



**Şekil 5. Kiesselbach Pleksusu**

### ***Venöz Drenaj***

#### ***Burun dış kısmı;***

- v. dorsalis nasi ile v. oftalmika superior ve inferiora, buradan kavernöz sinüse
- v. angülaris ile v. fasiyalis anteriora dökülür.

#### ***Burun iç kısmı;***

- Üst bölge v. etmoidalis anterior ve posterior ile v. oftalmikaya, buradan da sinus sagitalis superiora,
- Alt bölge v. sfenopalatina ile v. maksillaris internaya, buradan da v. jugularis internaya dökülür.
- Anterior bölge venleri fasiyal vene, buradan da eksternal ve internal juguler vene drene olur.
- Posterior bölge ise sfeneopalatin ven ile pterigoid venöz pleksusa dökülür.
- Pterigoid venöz pleksus ve etmoid venler dural venöz sinüs ile ilişkilidir.

### ***Lenfatik Drenaj***

Eksternal burun bölgesi, septumun ön kısmı ve lateral nazal duvarın ön kısmı submandibuler ve submental lenf nodlarına drene olur. Septumun arka kısmı

retrofarengeal ve anterior derin servikal lenf nodlarına, lateral nazal duvarın arka kısmı ise lateral farengeal, retrofarengeal ve üst derin servikal lenf nodlarına drene olur.

## **2.2.4. Burnun İnnervasyonu**

### **Sensoriyel İnnervasyon**

Hem nazal piramidin hem de nazal kavitenin sensoriyel innervasyonu trigeminal sinir tarafından sağlanmaktadır.

*Eksternal piramidin sensoriyel innervasyonu.* Eksternal piramid sinir desteğini supraorbital sinir (V1), supratroklear sinir (V1), infratroklear sinir (V1), anterior etmoidal sinirin eksternal dalı (V1) ve infraorbital sinir (V2) sağlamaktadır.

*Nazal kavitenin sensoriyel innervasyonu.* Nazal kavitenin sensoriyel desteğine birçok sinir katkıda bulunmaktadır: nazopalatin sinir (septum), anterior etmoidal sinir (septum anterioru),

N. palatinus major (lateral duvar).

### **Motor Sinir Sistemi**

Nazal kasların sinir desteği fasiyal sinir tarafından sağlanmaktadır.

### **Sempatik İnnervasyon**

Nazal kavite mukozasının, konkalar da dahil olmak üzere, sempatik otonom innervasyonu süperior servikal gangliyonun orijin almaktadır. Eğer sempatik ve parasempatik sistemler aynı anda uyarılırsa vazokonstriktör etkinin daha ön planda olduğunu bilmekteyiz.

Preganglionik lifler sempatik trunkusa ulaşmakta ve süperior servikal gangliyonunda sinaps yapmaktadır. Postganglionik lifler ise kan damarları aracılığı ile buruna dağılmaktadır. Bu sinirler N. petrosus profundus üzerinden, N. petrosus süperfisiyalis major ile birleşerek pterigoid kanal sinirini (Vidian siniri) oluşturmaktadır. Vidian siniri, pterigoid kanaldan geçerek pterigopalatin gangliyonuna ulaşmaktadır. Sempatetik lifler, pterigopalatin gangliyonundan sinaps yapmadan geçerek, sensoriyel sinirler ile birlikte burun mukozasına dağılmaktadır. Bu liflerin büyük bir kısmı arteriollerin, venüllerin ve venöz sinuzoidlerin duvarlarında sonlanmakta ve vazokonstriktif etki oluşturmaktadır.

## **Parasempatik İnnervasyon**

Parasempatik lifler süperior salivator nukleustan orijin alırlar ve beyin sapını, fasiyal sinirin sensoriyel kökü olan nervus intermedius ile terk ederler. Bu lifler, fasiyal sinirden N. petrosus süperfisiyalis major ile ayrılırlar. N. petrosus süperfisiyalis major, bilindiğı gibi N. Petrosus profundus ile birleşerek Vidian sinirini oluşturmaktadır. Parasempatik lifler, sempatik liflerin aksine, pterigopalatin ganglionda sinaps yapmakta ve postganglionik lifler nazal mukozaya nazal sensoriyel sinirler aracılığı ile dağılmaktadır. Bu lifler, küçük damarların duvarlarında sonlanmakta ve vazodilatatör etki oluşturmakta, ayrıca salgı bezlerinde stimülasyon ortaya çıkarmaktadırlar.

## **2.3. BURUN HİSTOLOJİSİ**

Nazal kavitenin üst kısmını örten olfaktör bölge dışında burun epitel, nazal vestibül ve respiratuar bölge olarak ikiye ayrılır. Burun epitel belli bölgelerde farklılıklar göstermektedir. Havayla ilk karşılaşan bölge olan vestibül, yağ ve ter bezleri içeren epidermis ile kaplıdır. Ayrıca epitel büyük partiküllerin filtrasyonu sağlayan vibrossea denen tüyler içermektedir. Vestibülde epitel, transisyonel epitel ve pseudostratifıye kolumnar epitelten sonra tipik solunum epitel olan silialı kolumnar goblet hücreli epitele dönüşür. Mukosilier respiratuar epitel burunun koruma fonksiyonunda önemli fonksiyon görürler. Koruma fonksiyonu sadece siliaların hareketi ile mekanik olarak değil aynı zamanda immünolojik olarak da sağlanır. Burun ve sinüslerdeki goblet hücreleri ve seromüköz bezlerin salgısı ile epitel üzerinde iki tabakalı müköz örtü oluşur ve solunum ile buruna giren yabancı maddeleri tutar. Bu müköz örtü ve silialı epitel mukosilier sistemi oluşturur. Nazal kavite ve sinüsleri kaplayan yabancı çok katlı silialı silindirik epitel, kendisini alttaki submukoza ve lamina propriadan ayıran bazal membran üzerine yerleşmiştir. Epiteli oluşturan hücreler, silialı silindirik, nonsilier silindirik, goblet ve bazal hücrelerdir. Tüm silindirik hücrelerin üzerinde kısa uzantılar bulunmaktadır. Her hücrede ortalama 300-400 adet bulunan ve siliaların 1/3 boyutundaki bu uzantılara mikrovilli denmektedir. Hareketsizdirler ve epitelin yüzeyinin geniş olmasını sağlayarak mukoza yüzeyini sürekli nemli tutarak kurumayı önlerler.

Silindirik epitelin çoğunluğu silialı hücreler tipindedir. Her hücrede sayıları 50-300 arasında değişen silialar bulunmaktadır. Silialar uzun, ince ve aktif hareket eden



oluşumlardır. Siliaların sağladığı itici hareket sayesinde mukusun visköz tabakasını kamçı gibi ileriye hareket ettirerek mukosilier transport ile toz ve diğer partiküllerin taşınması sağlanmaktadır.

Konkalar 3 tabakadan oluşur;

- Medial ince mukoza
- Kemik tabaka
- Lateral kalın mukoza

Respiratuar epitel üzerinde bulunan mukus tabakası, yabancı cisim ve mikroorganizmaların tutulup etkisiz hale getirildikleri ilk bariyer olarak görev yapar. Mukus tabakası 2 tabakadan oluşan heterojen bir sıvıdır. Dışta hava ile temas eden jel tabakası, kalın yapışkan ve hareket eden bir tabakadır. Alttaki sol tabakası ise ince akıcı ve su kıvamındadır. Silia bunun içerisinde serbestçe hareket eder. 24 saatte salgılanan mukus miktarı yaklaşık 1 litredir. Mukus üzerinde tutulan birçok bakteri ve mikroorganizmalar mukus hareketi ile farenkse taşınarak yutulur ve midede etkisiz hale getirilir. Burun ve sinüslerdeki mukus salgısı parasempatik kontrol altındadır. Sinüs ve nazal sekresyonların yönü sinüs ostiumlarına ve nazofarenkse doğrudur.

## **2.4. BURUN FİZYOLOJİSİ**

Burun koku alma, solunum, havayı nemlendirme ve ısı düzenlemesi, solunum yollarının korunması ve sesin şekillenmesi gibi fonksiyonlara sahiptir<sup>14</sup>

### **2.4.1. Solunum**

Burunun temel fonksiyonu solunumdur. Burun solunum sisteminin ilk bölgesidir ve solunum sistemindeki direncin önemli bir kısmını sağlamaktadır. Bunun dışında solunan havanın hızlandırılarak türbülant karakter kazanması ve defans da burnun diğer önemli görevleri arasındadır.

Erişkinlerde dinlenme döneminde solunum frekansı dakikada 16 kadardır. Solunum ihtiyacına paralel olarak bu sayı egzersiz sırasında artmakta, uyku sırasında azalmaktadır. Tek bir kerede inhale edilen havanın hacmi 500 ml'dir. Bunun günlük toplam karşılığı 12000 litre kadardır. Nazal mukoza bu havayı ısıtmakta ve nemlendirmektedir. Hava akımının hızı, solunum gücüne ve burnun belirli yerlerindeki

genişliğine bağlıdır. Normal bir inspirasyonda, hava akımının hızı nostrilde 2-3 m/sn iken, valv alanında 12-18 m/sn kadardır.

Normal solunum siklüsünde dört faz ayırt edilmektedir: inspirasyon, midsiklüs dinlenme, ekspirasyon ve siklüs arası dinlenme. Eksternal nazal ostiumda inspirasyon sırasında basınç 8-15 mm H<sub>2</sub>O iken, ekspirasyonda 2-4 mm H<sub>2</sub>O kadardır.

#### **2.4.2. Nazal Direnç**

Nazal solunum sırasında, solunum yolunun toplam direncinin %50-60'ı burun tarafından sağlanmaktadır. Burada özellikle valv etkili rol oynamaktadır. Ağız solunumu sırasında üst solunum yolunun sağladığı direnç, toplam solunum yolu direncinin %20'sine düşmektedir. Burun, dış ortamdaki hava basıncı ile alt solunum yolundaki basınç arasında bir fark oluşturmaktadır. Valv alanının ve konkaların nazal dirence sağladığı katkı bireysel anatomiden (etnik faktörler, yaş, cinsiyet), mukozanın fizyolojik durumundan (nazal siklüs) ve patolojik anormalliklerden etkilenmektedir. Bununla birlikte, birçok lokal ve uzak uyarıcı (egzersiz, çevresel koşullar, ilaçlar veya irritasyon) nazal kaviteyi hava akımına olan direncini modifiye etmektedir. Bu uyarıcılar kapasitans damarlarının içerdiği kan miktarında ve dolayısıyla kesit alanında değişiklik oluşturmaktadır. Nazal valv seviyesinde ortaya çıkan bu değişiklikler direncin de değişmesine neden olmaktadır.<sup>23</sup> Bu bahsedilen uyarıcılar olmasa bile, sağlıklı bireylerde nazal hava akımı nazal siklüs ve postural refleksi ile unilateral değişiklikler ortaya çıkmaktadır.<sup>23</sup>

Havayolu lümeninin boyutu ve şekli ile beraber akımın hızı, direncin şiddetinin belirlenmesinde kilit rol oynamaktadır. Direnç, lümenin kesit alanı ile ters ilişki göstermektedir.

Burun anatomik ve fizyolojik olarak farklı üç segmentten oluşmaktadır (anterior, orta ve posterior).

Her ne kadar önceki dönemlerde hem inspiratuar hem de ekspiratuar hava akımının alt meatustan geçtiği düşünülüyse de daha sonraki kadavra çalışmalarında inspiratuar akımın daha yüksek bölgelerde kavisli bir yol izlediği, ekspiratuar akımın ise alt meatustan olduğu tespit edilmiştir. Nostrilin pozisyonunun inspiratuar hava akımının yönünü etkilediği bilinmektedir. Nazolabial açı küçüldükçe, inspiratuar hava akımının trasesi daha yukarıdan olmaktadır.<sup>23</sup>

### 2.4.3. Nazal Siklüs

Burunda tek taraflı nazal direnç spontan artış ve azalma dönemleri göstermektedir. Bu değişiklikler periodik ve karşılıklı olduğunda nazal siklünden bahsedilmektedir.<sup>24</sup> Nazal siklüs, özellikle alt konkadaki mukozal damarların dilatasyonu ve konstriksiyonu sonucu oluşmaktadır. Bu ritim 3-5 saatlik aralıklarla gerçekleşmektedir. Sağ nazal kavite tıkalı iken sol nazal kavite açık, sağ kapalı iken sol açık durumdadır. Sonuç olarak, total nazal direnç ve hava akımı değişmemektedir. Bu fenomen 'nazal siklüs' olarak adlandırılmaktadır. Burada gerçek bir nazal siklünden çok, nazal kavite dirençlerinin etkileşiminden bahsetmek gerekmektedir.<sup>24</sup>

Nazal siklüs adrenerjik sistem kontrolü altındadır. Beyin sapında bulunan merkezi bir düzenleyici sistem ve lokal faktörler tarafından kontrol edilmektedir. Vazokonstriktif burun damlalarının kullanımı bu mekanizmayı bozmaktadır. Nazal enfeksiyon varlığında ise nazal siklüsün amplitüdü artmaktadır.

Eccles, gerçek bir nazal siklüsün erişkin popülasyonun ancak %20-40'ında var olduğunu göstermiştir.<sup>25</sup> Nazal siklüs başın ve vücudun her pozisyonunda gerçekleşmektedir. Silier hareket üzerinde etkisi yoktur ancak mukosilier transport etkilenebilmektedir. Nazal siklüsün pulmoner fonksiyon ile ilişkisi üzerinde durulmuş ancak bu ilişki hiç ispatlanamamıştır. Eccles ve ark. nazal siklüsün defans fonksiyonu üzerinde durmuştur. Konjesiyon fazında venöz sinüzoidlerin etrafındaki kasların kasıldığını ve eksüdayı dışarı attığını ileri sürmektedirler. Böylelikle burnun temizlenmesi kolaylaşmakta ve immunoglobulin ve medyatör salgısı artarak defans fonksiyonu artmaktadır.

Normal nazal fonksiyona sahip bireyler, nazal mukozadaki değişen konjesiyon ve dekonjesiyon fazlarına dikkat etmemektedirler. Bununla birlikte, patolojik durumlarda, nazal siklüs semptomları arttırabilmektedir. Bazı hastalar, enfeksiyöz rinitin son fazlarında (vazodilatör faz) değişken (sağ – sol) nazal obstrüksiyondan yakınırken, bazıları sadece septal deviasyonun olduğu tarafta, ritmik obstrüksiyondan şikâyet etmektedirler.<sup>26</sup>

### 2.4.4. Nazal Kas Fonksiyonu

Elektromyografik çalışmalar göstermiştir ki, inspirasyonda burnun tüm kasları, özellikle de nasalis, dilatör naris, apicis nasi kasları oldukça aktiftir. Bu kasların

kontraksiyonu nostrili genişletmekte ve lateral nazal duvarın rijiditesini arttırmakta böylelikle valvüler kollapsa karşı koymaktadır. Lateral nazal duvara bağlanan tüm kaslar nostrili açıcı görev üstlenmiştir. Nazal kasların cerrahide olabildiğince korunması gerekmektedir. Nazal dorsal cildin elevasyonu sırasında olabildiğince derin gidilmeli, perikondrium ve periostun hemen üzerinde kalınmalıdır. Tip cerrahisinde de kas liflerinin kırırdağa bağlanma yerleri korunmalıdır.<sup>27</sup>

#### **2.4.5. Havanın Hazırlanması (Klimatizasyon)**

Nazal kavitenin lateral duvarındaki konkalar, fonksiyonel nazal mukozayı 150 cm<sup>2</sup>'ye çıkarmaktadır. Kural olarak, cerrahi sırasında nazal mukozaya üst düzeyde saygı gerekmektedir. Bu kural konkalar cerrahisinde de geçerlidir. Gereksiz mukoza insizyonlarından mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Mukoza insizyonu mutlak gerekli olduğunda, septal hematoma drenajında olduğu gibi, vertikalden ziyade horizontal insizyon tercih edilmelidir, çünkü vertikal insizyonlar mukosilier transportu bozmaktadır.<sup>17</sup>

Mukoza'nın görevlerinden biri de inspire edilen havayı vücut sıcaklığına kadar ısıtmak ve su ile saturasyon etmektir. Bu nedenle nazal organ geniş bir mukozal yüzeyi ve bununla birlikte yaygın bir submukozal vasküler ağ, çok sayıda salgı bezi ve zengin bir sinir ağı ile desteklenmiştir. Konka sistemi de bu göreve katkıda bulunmaktadır. Nazal valv alanı ise, hava akımını laminar karakterden türbülans karaktere değiştirerek ısı ve su alışverişini için kolaylık sağlamaktadır. Cerrahi sırasında bu prensipleri hatırlamak ve saygı göstermek önemli bir kuraldır.

İnspirasyonda havayı ısıtan nazal mukozal, ekspiratuar fazda kaybedilen ısıyı yaklaşık üçte birini geri almaktadır.<sup>26</sup> 0 derecenin üzerindeki ortam sıcaklıklarında, nazal mukozal inhale edilen havayı 32-35°C'ye kadar ısıtmaktadır. Ortam sıcaklığı -12°C olduğunda, hava koana seviyesinde 25°C'ye ulaşmaktadır. Ekshale edilen havanın nostril seviyesindeki sıcaklığı 32°C civarındadır. İnspirasyonda, dış ortam havasının nem oranına bağlı olarak, %80-100 oranında nemlendirme yapılmaktadır. Ekspirasyon sırasında sıvının bir kısmı geri kazanılmaktadır.<sup>28</sup>

#### **2.4.6. Solunum Yollarının Korunması**

Burun farklı mekanizmalar ile havayolunu koruma görevi üstlenmiştir. Korumanın ilk aşaması nostril ve vestibüldeki tüyler tarafından sağlanmaktadır. Bu tüyler havayolunu büyük partiküllerden korumaktadır. Mekanik etki de denen bu korumanın ikinci aşaması mukozayı döşeyen mukus örtüsü tarafından sağlanmaktadır. Bu mukus örtüsü daha küçük partikülleri tutarak, mukosilier transport ile nazofarenkse taşınmasını sağlamaktadır. Nazal mukoza ve submukozada yerleşmiş farklı tipte çok sayıda hücre selüler savunmayı, salgılanan immunoglobulinler (IgA ve IgG) ise humoral savunmayı oluşturmaktadır.<sup>17,29</sup>

Hem yerçekimi hem de türbülant akım etkisiyle, inhale edilen havadaki partiküllerin bir kısmı mukus örtü tarafından yakalanmaktadır. Nispeten büyük ve ağır olan partiküller daha önce ve dolayısıyla daha anteriorda yakalanmaktadır. 10µm boyutundaki bütün partiküller mukoza tarafından tutulurken, daha küçük partiküller alt hava yolu tarafından tutulmaktadır. Suda çözünmeyen partiküller, yüksek bir hız ile (0,5-2 cm/dk) farenkse taşınmaktadır. Suda çözünen partiküller daha derin olan perisilier mukusta çözünerek mukoza ile temas kurmaktadır. Mukus tabakası iki katmanlıdır: yabancı partiküllerin yakalandığı visköz ve yapışkan bir üst jel katman ve silier harekete izin veren sıvı alt katman.<sup>17</sup> Nazal mukozanın süperfisiyal visköz jel tabakası, silianın ileri geri hareketi ile dorsal yönde 0,5-2 cm/dk hızla hareket etmektedir. Mukosilier transport hızı belirgin şekilde değişebilir. Mukus tabakanın kalitesi, silier hareket frekansı, silier koordinasyon ve inspire edilen havanın türbülansı gibi birçok faktörden etkilenmektedir<sup>29</sup>

#### **2.4.7. Koku Alma**

Koklama burunun en önemli fizyolojik fonksiyonlarından bir tanesidir. Koku fizyolojisi, anatomisi ile kıyaslandığında daha kompleks ve daha az anlaşılabilmiş bir durumdur. Bununla birlikte birçok araştırmacı, odoran molekülün algılanması için molekülün, olfaktör reseptörler (kemoreseptörler) üzerinde bulunan mukozaya ulaşması gerektiği konusunda anlaşmışlardır. Koku ile ilgili yapılar burnun çatı kısmında yer aldığından dolayı, koku alınabilmesi için koku molekülünün inspire edilerek burun çatısındaki olfaktor mukoza ile temas etmesi gereklidir. Bu nedendir ki derin nefes alırken veya burun bükerek havayı koklarken daha iyi koku alınabilir. Koku

molekülerinin, koku reseptörlerini uyarabilmesi için kısmen suda kısmen yağda çözülmesi, yeterince yüksek buharlaşma basıncı, düşük polarite ve yüzey aktivitesine sahip olması, olfaktor mukozanın ve santral olfaktor yolların sağlam olması gereklidir. Odoranlar içerisinde en potent olanlar hem su hem yağda çözünebilen uçucu maddelerdir. Reseptör hücrelerin stimülasyonu, beyine ulaşacak impulsu oluşturan elektriksel potansiyel değişikliğine neden olur. Olfaktör duyunun yoğunluğunu bu impulsların sıklığı ( frekansı ) belirler.<sup>30</sup>

## 2.5. KULAK EMBRİYOLOJİSİ

Dış, orta, iç kulağın embriyolojik gelişimi, üç ayrı yerden ve üç ayrı germ yaprağından olur.

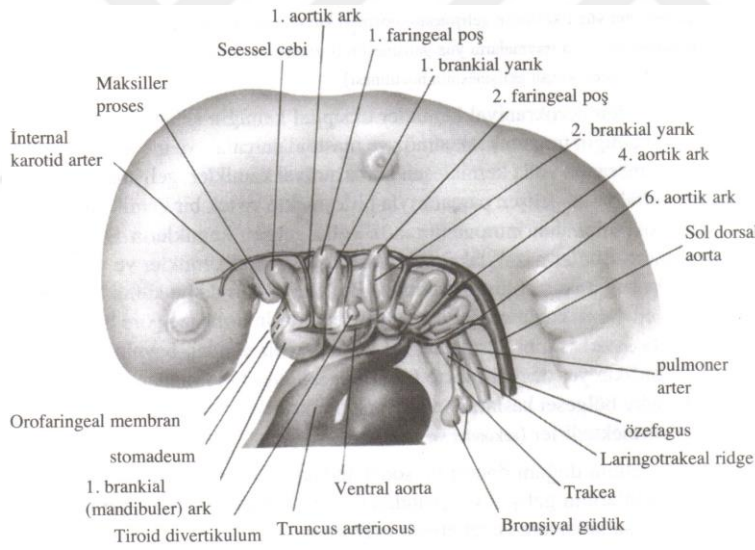
Dış kulak, birinci ve ikinci brankial arkuslar ile birinci farengeal cepten gelişir. Brankial ektoderm ile farengeal endodermin karşı karşıya geldiği bölgeden kulak zarı gelişir. Kulak zarı üç tabakanın birleşmesinden oluşur. En dışta ektodermal epitelyum ortada mezodermal fibröz doku, içte endodermal mukoza vardır. Fetal hayatın yaklaşık 28. haftasında kulak zarı şekillenmiştir.

Brankial arklar aslında bir solunum aygıtıdır. Bu arkların arasında oluşan oluklar dış kulak ve orta kulak gelişmesinde rol alır. Bu nedenle de doğumdan sonra ortaya çıkan üst solunum yolları hastalıkları ile yakın bir ilişkisi vardır. Orta kulak ve Östaki borusu birinci endodermal cebin dışa doğru büyümesinden oluşur. Birinci farengeal cep 3'üncü haftadan başlayarak dışa doğru bir oluk şeklinde gelişir. Birinci ve ikinci brankial arkuslar arasındaki bu oluk dar ve uzun bir boru halini alır. Burası Östaki borusunu yapar. En dıştaki yuvarlak bölümden orta kulak şekillenir. Dört ile altıncı haftalar arasında orta kulak boşluğunun alt kısmı oluşur. Orta kulak boşluğundaki kasların tendonları, korda timpani ve mukoza plikaları 3 ile 7'nci aylar arasında oluşur.

Orta kulak gelişimi yaklaşık olarak 30'uncu haftada tamamlanır. Orta kulak kemikçikleri 1'inci ve 2'nci brankial arkusların mezoderminden gelişir. Birinci brankial arkus mezoderminden; malleusun baş ve boynu, inkusun gövde ve kısa kolu, anterior malleolar ligament, sfenomandibuler ligaman ve mandibula gelisir. İkinci brankial arkusun mezoderminden; manibrium mallei, inkusun uzun kolu, stapes, styloid proçes, stylohyoid ligaman ve hyoid kemik gelişir. Stapes tabanının endoteli kulak mukozasını oluşturmak için kemikçiklerin etrafını ve orta kulak boşluğunu örter.

Antrum 22`nci haftada gelişmeye başlar. Pnömatizasyonu doğumdan sonra tamamlanır. Doğumda, sadece orta kulak boşluğu ve antrum mevcuttur. İç kulak kemik yapıları ve kemikçikler embriyonel yaşamın 4. ayında yetişkinlerdeki çaplarına erişirler. Buna karşılık mastoid kemik ve kafa tabanı kemikleri gelişmelerine doğumdan sonra da devam ederler. Bu durum özellikle Östaki borusunun konumunda ve kasların yapışmasında değişikliklerin ortaya çıkmasına neden olur. Bu yüzden Östaki borusunun çalışmasında çocuklarda büyüklere oranla bazı fonksiyon yetersizlikleri söz konusu olabilir.

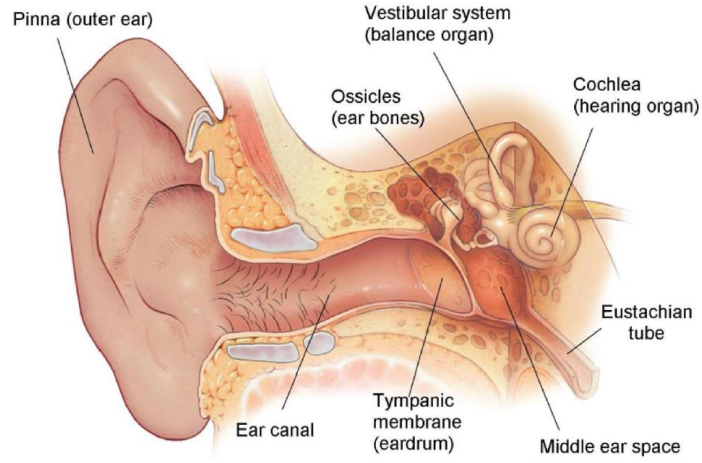
İç kulak embriyonel yaşamın 3`üncü haftasında, ektodermden gelişen işitme çukurundan oluşur. Bu işitme çukuru derinleşerek bir kese halini alır. Buna otik vezikül denir. Otik vezikül daha sonra koklea, semisirküler kanallar ve vestibülü meydana getirecek şekilde değişikliğe uğrar.<sup>31</sup>



**Şekil 6.** 4-5 haftalık bir embriyoda (lateral kesit) stomadeum, ektodermal (brankiyal) yarıklar, yutak cepleri ve arkus brankiyalisler şekillenmiştir. Otik vezikül izlenebilmektedir

## 2.6. KULAK ANATOMİSİ <sup>31,32</sup>

İşitme organı olan kulak temporal kemik içerisinde yer alır. Kafatasının yan ve alt duvarını oluşturan temporal kemiğin skuamoz, mastoid, timpanik ve petroz olmak üzere 4 parçası vardır. Kulak yapı ve fonksiyonları bakımından ise dış, orta ve iç kulak olmak üzere üç bölümden oluşur.<sup>32</sup>(Şekil 7)



**Şekil 7. Kulak Anatomisi**

### **2.6.1. Dış Kulak**

Başın her iki yanındaki auricula ile dış kulak yolundan oluşur. Kulak kepçesi dışta deri ve içte elastik bir kıkırdaktan oluşmuştur. Kavum konkadan kulak zarına kadar olan bölge dış kulak yoludur. İki parçadan oluşur; 1/3 dış kısmı kıkırdak, 2/3 iç kısmı kemikten meydana gelir. Dış kulak yolu kartilaj kısımda arkaya ve yukarıya doğru, kemik kısımda ise öne ve aşağıya doğru hafifçe bir eğim göstermektedir.

### **2.6.2. Kulak Zarı**

Dış kulak yolu sonunda, orta kulak boşluğunu dış kulaktan ayıran 8-9 mm. Çapında, 0.1 mm kalınlığında fibröz bir tabakadır. Timpanik parçanın sulkus timpanikusuna içine oturur. Üst kısmında, halkanın iki ucu arasında bir açıklık bulunur. Bu açıklığa Rivinus çentiği adı verilir. Sulcus timpanicus içine kulak zarı Gerlach halkası ile tespit edilir. Kulak zarının bu bölümü gergindir ve pars tensa adını alır. Rivinus çentiğini dolduran kısım ise gevşektir ve pars flaccida adını alır. Kulak zarı tam düz bir yüzey değildir. Orta kısmında, yukarıdan aşağıya ve önden arkaya uzanan manibrium mallei görülür. Kulak zarının en derin noktası manibrium malleinin ucuna rastlar, buna umbo denir. Kulak zarı üç ayrı tabakadan meydana gelmiştir. En dışta, dış kulak yolu derisi, içte; orta kulak mukozası, bu ikisinin arasında ise fibröz tabaka bulunur Pars flaccida bölgesinde ise fibröz tabaka bulunmaz. Bu bölge retraksiyonların ve kolesteatomların en sık bulunduğu bölgedir.



### 2.6.3. Orta Kulak

Lateralde kulak zarı, medialde promontoryum, arasında sagittal planda yerleşimli düzensiz dikdörtgen prizmayı andıran bir boşluktur. Orta kulak boşluğu, Östaki borusu aracılığı ile dış ortamla ve aditus aracılığı ile mastoidin havalı boşlukları ile bağlantılıdır. Orta kulak boşluğu superiorıda ve inferiorıda kulak zarına teğet geçen 2 hat ile topografik olarak üç kısma ayrılır: Tegmen timpani ile timpan membranın superiorundan geçen hat arası epitimpanum, bu hat ile kulak zarı arasında kalan orta kulak boşluğu mezotimpanum, bu hat altında kalan kısma hipotimpanium denir (şekil-7).

**Alt Duvar:** Bu duvar enliğine daralmıştır. Bu darlık arkada daha belirgindir, ince bir kemik duvarla bulbus vena jugularisten ayrılır. Alt duvarın ön kısmı biraz daha geniştir ve a.carotis interna ile komşuluk eder. Hipotimpaniumda Jacobson sinirinin orta kulağa girdiği canaliculi timpanici adı verilen bir delik bulunur.

**Ön Duvar:** Carotisin yaptığı çıkıntı nedeniyle daralmıştır. Üstte tensor timpani kasının çıkıntısı bunun altında ise tubanın timpanik orifisi bulunur.

**Üst Duvar:** Buraya tegmen timpani adı verilir. Orta kulak boşluğunu orta kafa çukurundan ayırır. Yer yer dehissanslar gösterebilir.

**İç Duvar:** Bu duvar iç kulakla komşudur. Promontorium, kokleanın bazal helezonunun çıkıntısına uyar. Promontoriumun arka ve alt kısmında fossula fenestra cochlea denilen bir çıkıntı bulunur. Çukurluğun tabanında, orta kulak boşluğunu iç kulaktan ayıran yuvarlak pencere bulunur. Promontorium arka ve üst kısmında üç önemli nokta bulunur. Fenestra vestibüli veya oval pencere scala vestibüliye açılır. Stapesin tabanı bu pencereye yerleşir. Oval pencerenin arkasında pencereyi bir kaş gibi arka ve üstten örten fasial çıkıntı içinde fasial sinirin ikinci yatay parçası bulunur. Bunun da arka ve üstünde ise lateral semisirküler kanal yerleşmiştir. Promontoryumun üstünde, arkada, tensor timpani kasının yaptığı processus kokleiformis adlı kemik çıkıntı bulunur. Bu çıkıntı fasial sinirin birinci ve ikinci parçalarının birleşme noktasıdır.

**Arka Duvar:** Bölgenin en önemli anatomik noktası, stapes tendonunun yaptığı eminentia pyramidalis adlı çıkıntıdır. Bu çıkıntıdan kulak zarına paralel giden dik bir düzlemle orta kulağı ikiye ayırdığımızda; içteki bölümde oval pencere, yuvarlak pencere ve sinüs timpani adında üç önemli oluşum vardır. Eminentia'nın dışında fasial

reses adı verilen bir çukurluk vardır, bu çukurun dış tarafında dış kulak yolu ve korda timpani, arka ve üstünü ise fossa inkudis sınırlar. Bu komşuluk posterior timpanotomi yaklaşımında önemlidir.

### **2.6.3.1. Orta Kulak Kemikçikleri**

Orta kulak boşluğunda; kulak zarı ile iç kulak arasında üç tane hareketli kemikçik vardır. Bunlar dıştan içe doğru malleus, inkus ve stapeştir. Malleus; kapitulum ve manibriumdan oluşur. Ayrıca ön ve arkada iki çıkıntısı vardır ve 8-9 mm. uzunluğundadır. Manibrium, sıkıca kulak zarına bağlıdır ve zarı içe doğru çeker. Kapitulum yuvarlaktır ve epitimpanik reses'de inkus ile eklem yapar. Tensor timpani kası, manibriumun hemen üstünde kollumun altında malleusa bağlanır. Malleusu içe ve arkaya çekerek kulak zarını tespit eder. İnkus; korpus ile biri uzun, diğeri kısa iki koldan oluşur. Korpusta malleus başıyla eklem yapan bir yüz vardır. Kısa kol, 5 mm. uzunluğunda, manibrium malleinin arka ve iç tarafında ve manibriuma paraleldir. Ucunda prosessus lentikularis denen ve stapes başı ile eklem yapan bir kısım bulunur. Stapes; bir baş, iki bacak ve bir tabandan meydana gelir. Taban, ligamentum annulare ile oval pencere kenarlarına bağlanır. Arka bacağın üstünde stapes tendonunun yaptığı bir yüzey vardır. Kemikçikler manibrium ile kulak zarına, ligamentum annulare ile oval pencereye, inkudomalleolar ve inkudostapedial eklemlerle birbirlerine bağlanırlar. Kemikçikleri orta kulak duvarlarına dört bağ ile tutunurlar; bunlardan üç tanesi malleusa, bir tanesi de stapese aittir.

### **2.6.4. İç Kulak**

İç kulak petröz kemiğin derinliğinde yerleşmiştir. Yuvarlak ve oval pencereler yoluyla orta kulak ile koklear ve vestibüler duktuslar aracılığıyla kafa içi ile ilişkilidir. İşitme ve denge organlarını içerir. Kemik ve zar labirent diye iki kısımdan oluşur. Otik kapsül, kemik labirentin çevresini sarar. Zar labirent, kemik labirentin içine yerleşmiştir. İçi endolenf ile doludur. Önde bulunan koklea, işitme organını içerir. Denge organını içeren kısım; yarım daire kanalları, utrikulus ve sakkulustan oluşmaktadır.

### 2.6.5. Östaki Tüpü

Orta kulak boşluğu ve mastoid havalı boşlukların dış ortamla ilişkisini sağlar. Erişkinlerde uzunluğu 31-35 mm arasındadır. Üst ucu; orta kulak ön duvarına, alt ucu ise nazofarenks yan duvarına açılır. Östaki tüpü iki kısımdan oluşur: 2/3 alt kısmı kıkırdak, 1/3 üst kısmı kemik kanaldan oluşur. Kemik kanal timpanik bölüm ağzında en geniş çapındadır, gittikçe daralır ve en dar yeri istmus bölümüdür. İstmusda kıkırdak kemiğe sıkı bir şekilde yapışır. 160 derecelik geniş bir açı yapar ve bu noktadan itibaren tubanın kıkırdak bölümü nazofarenkse kadar gittikçe genişler. M.tensor veli palatini ve m.levator veli palatini Östaki borusunun açılıp kapanmasını sağlarlar. M. tensor timpani tubal kıkırdağın lateral lamelini inferiora doğru çekerek Östaki tüpünü açar. M. levator veli palatini ise Östaki tüpünü eleve ederek lümenini genişletir. Çocuklarda erişkinlere kıyasla elastik kıkırdak daha esnek, yatay, geniş ve kısadır. Bu durum obstruksiyona, nazofarengeal sekresyon ve patojenlerin orta kulağa geçişi için artan risk oluşturmaktadır. Östaki tüpü yaklaşık 6 yaşında erişkin boyutuna ulaşır.

### 2.6.6. Orta kulak havalanması ve Östaki tüpü

Östaki tüpünün en önemli fonksiyonu orta kulak gaz basıncını düzenlemesidir. Ayrıca orta kulağı enfeksiyon, nazofarengeal sekresyon ve reflüden korur. Orta kulak sekresyonlarının temizlenmesinde rol alır. Östaki tüpünün kollabe olan kısmı gün içerisinde yutkunma ve esneme ile yaklaşık olarak saatte 84 kez, uykuda daha az olmak üzere açılır. Östaki tüpünün her yutkunma ile açılmadığı ve her yutkunma hareketi sonrasında orta kulağa efektif bir gaz geçişinin olmadığı bilinmektedir. Östaki tüpünün kıkırdak bölümünün sarmal hafızası, tensor veli palatini kasının gevşek haldeki hacmi, komşu ekstraluminal dokunun basıncı ile pasif olarak kapalı durmaktadır. Tüm bu faktörlere ek olarak mukozal ıslak yüzeyin varlığı da eklendiğinde Östaki tüpü orta kulak boşluğunu havalandırmak için aralıklı açılan valv görevindedir. Bu valv yapısı kabaca 5-8 mm uzunluğunda ve kıkırdak bölümün ortalarına denk gelmektedir.<sup>33</sup> Temizleme ve ventilasyon fonksiyonları birbirini engellemez. Mukus silyalı hücrelerle döşenmiş taban kısmından akarken hava daha üst seviyeden akar. Fizyolojik ve normal şartlar altında 24 saat içinde nazofarenksten orta kulağa geçen gaz miktarı 1-2 ml olarak bulunmuştur.

Östaki tüpü disfonksiyonu 3 patolojik nedene bağlı gelişebilir: basınç regülasyonunun bozulması, koruyucu fonksiyonlarının bozulması ve temizleme rolünün azalmasıdır. Orta kulak boşluğunu havalandırmak için Östaki tüpünün uygun açılmaması sonucu basınç regülasyonu bozulur. Bunun sebebi Östaki tüpünü açılmasını önleyen fonksiyonel ve anatomik tıkanıklıktır.<sup>34</sup> Kronik fonksiyonel obstruksiyona bağlı basınç regülasyon bozukluğu genellikle mukozal inflamasyona bağlı ödem ve sekresyonların lümenin açılmasını azaltması sonucu gelişmektedir. Bu inflamasyon nedenleri:

- Enfeksiyon (genellikle adenoid, nazofarenks, burun ve sinüsler kaynaklı)
- Allerji
- Irritanlar (sigara dumanı, hava kirliliği ve soba dumanı)
- Laringofrengeal ve gastroözofageal reflü
- Hormonal değişiklikler (özellikle 3. trimesterde progesteron piki sırasındaki gebelik)
- Primer mukozal hastalıklar (granulmatöz hastalıklar, Samter triadı)
- Siliyer bozukluklar (primer siliyer diskinezi)<sup>33,35</sup>

Östaki tüpü fonksiyonunun bozulması sonucu tüp lümeni kısmen açılmaya devam eder ancak bu yetersiz açılma orta kulaktaki negatif basıncı önleyecek havalandırmayı sağlayamaz. Negatif basınç, orta kulak gazlarının kronik absorpsiyonu ile tetiklenir ayrıca uçak yolculuğu ve scubadiving sırasında aniden gelişebilir. Bunlara ek olarak parmak emmek ya da burun çekmek gibi davranışsal nedenlere ikincil gelişebilmektedir. Orta kulakta negatif basınç arttığında kasların Östaki tüpü lümenini dilate etmesi zorlaşır bu da orta kulaktaki negatif basıncın daha da artmasına yol açacak kısır döngü oluşturur. Bu kısır döngünün kırılmadığı durumlarda basınç -400 mm H<sub>2</sub>O'ya ulaşır ve vakum etkisi sonucu sıvı transudasyon gelişir. Down sendromu, yarık damak gibi kraniyofasiyel anomalilerde esnek (floppy) Östaki tüpü yapısı negatif basınçtan kolaylıkla etkilenir ve açılması bozulur.<sup>36</sup> Adenoid kitle etkisi, konjenital ya da kazanılmış stenoz, neoplazm gibi anatomik obstruksiyonlar daha az görülür. Östaki tüpü disfonksiyonunda AH'nin rolü anatomik obstruksiyondan çok inflamasyon sonucu oluşan fonksiyonel nedenlerdir.

Koruyucu fonksiyonunun bozulduğu durumlarda nazofarengeal patojenlerin ve gastrik sekresyonların orta kulağa kaçıışı görülür.

Mukosilyer fonksiyonların bozulması durumunda orta kulaktan visköz materyali ve patojenleri temizleme fonksiyonu bozulur. Temizleme fonksiyonunun bozulmasından bakteriler, bakteriyal toksinler, virüsler, sigara, alerjik hastalıklar gibi inflamasyona yol açan faktörler sorumludur.<sup>37</sup>

### **2.6.7. Orta Kulak Basıncının Düzenlenmesi**

Orta kulak ve mastoid hücreler içindeki havanın orta kulak mukozasından sürekli olarak absorbe edilmektedir. Yirmi dört saat içinde orta kulak boşluğundan absorbe olan hava miktarı yaklaşık 1 ml olarak hesaplanmıştır.<sup>37</sup> Bu nedenle orta kulak basıncı azalmaktadır. Östaki tüpünün yutkunma, esneme sırasında açılması ile orta kulak havalanması ve negatif basıncın giderilmesi sağlanır. Hidrops ex vacou teorisine göre negatif basınç orta kulağa sıvı transüstasyonuna yol açar ve bu sıvı basıncın daha da düşmesini önler. Bu teoriye karşı çıkan araştırmalarda efüzyonlu otitli hastalarda Östaki tüpünde herhangi bir daralma olmadığı gösterilmiştir. Sade ve ark. akut, efüzyonlu ve kronik otitli kulaklarda temporal kemik incelemesinde Östaki tüpü çapında sağlam kulak ile arasında fark saptamamışlardır.<sup>38</sup>

Bluestone ve ark. çalışmasında hastalıklı kulaklarda kontrast madde verip incelediklerinde hastalıklı kulakta Östaki tüpünde herhangi bir daralma olmadığını ve hatta tuba Östaki darlığının çok nadir olduğunu saptamışlardır.<sup>35</sup>

Magnusson<sup>39</sup> orta kulak basıncının düzenlenmesindeki mekanizmaları şöyle sıralamıştır:

- Çift yönlü gaz difüzyonu (salınım ve absorpsiyon)
- Tubal hava geçisi (yukarı ve aşağı)
- Çift yönlü sıvı değişimi (yapım ve eliminasyon)

Bu mekanizmalardan herhangi birinde bozulma olursa diğer ikisi kompanse edebilir. Buna göre orta kulakta negatif basınç oluşması için,

- Salınandan daha fazla gaz absorbe edilmeli
- Tuba Östakiden daha fazla gaz nazofarenkse geçmeli
- Elimine edilen sıvı miktarı yapılandan daha fazla olmalıdır.

Orta kulak boşluğunun havalanmasının kontrolünde Östaki tüpünün rolü yanında orta kulak ile kan dolmasını arasındaki gaz değişimi de etkili olmaktadır. Orta kulak mukozasından gaz absorpsiyonu yanında gaz salınımının da olduğu gösterilmiştir.<sup>39</sup> Orta kulak havalanmasının kontrolünde bir diğer görüş de nöral mekanizmaların da rolünün olabileceğidir. Maymunlarda yapılan çalışmalarda timpanik pleksus ile nukleus solitariusun subnukleusu arasında afferent yollar saptanmıştır. Bu reseptörlerin varlığı orta kulaktaki kemo ve baro reseptörlerden gelen uyarıların olduğu şeklinde yorumlanmaktadır. Çocukluk çağında OM görülme sıklığının erişkinlere göre daha fazla olmasının bu dönemde nöral maturasyonun tamamlanmamış olmasına bağlanmaktadır.<sup>40</sup>

## **2.7. ALERJİK RİNİT**

### **2.7.1. Tanım ve Epidemiyoloji**

Rinit, burun tıkanıklığı, burun akıntısı, aksırık, burunda kaşıntı şikayetleri ile ortaya çıkabilir. Enfeksiyon kaynaklı olmayan rinitler alerjik ve non-alerjik rinit olarak iki sınıfa ayrılmıştır. <sup>41</sup>Alerjik rinit tüm dünyada oldukça yaygın görülen ve sıklığı giderek artmakta olan IgE aracılıklı tip 1 hipersensitivite reaksiyonudur. Sanayileşmiş toplumlarda prevalansının %25 den fazla olduğu bildirilmiştir.<sup>42</sup> Çocuk popülasyonda ise %40 civarında prevalans bildiren yayınlar mevcuttur.<sup>42</sup> Ülkemizde ise genç erişkinlerde prevalansı %15 civarındadır ve prevalansın giderek arttığı bildirilmiştir.<sup>43</sup> tüm rinitler içerisinde en sık görüleni %50-80 oranla alerjik rinittir.<sup>44</sup> Ayrıca alerjik rinite non-alerjik rinitler de eşlik edebilir bu durum da karma(mikst) rinit olarak adlandırılmıştır.<sup>45</sup>

Alerjik rinit gelişimde risk faktörleri olarak anne- babada atopik hastalık olması, erken yaşlarda egzema varlığı, genç anne yaşı, düşük doğum ağırlığı ve çevresel etmenler olduğu belirtilmiştir.<sup>43</sup> Çevresel etmenlerin atopik hastalıklarda etkisi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bunlardan özellikle sigara maruziyeti, dizel egzozuna maruz kalma ve diet faktörleri incelenmiş ve atopik hastalıklarda etkileri olduğu saptanmıştır.

Yaşam tarzının, çevresel faktörlerin ve özellikle beslenme alışkanlıklarındaki değişikliklerin tüm dünyadaki allerjik hastalıkların semptomlarındaki prevalansında geniş bir çeşitliliğe yol açtığı göz önünde tutulmalıdır.<sup>46</sup> Gelişmekte olan ülkelerin birçoğu git gide

batılılaşmakta ve kentleşmektedir. Bu değişim ile geleneksel beslenme alışkanlıkları da değişmektedir. Batılı beslenme modeli ise yüksek oranda işlenmiş ve kırmızı et içeren, yüksek yağlı süt ürünleri, az miktarda sebze içeren, fast food ağırlıklı, şeker ihtiva eden yiyecek ve içeceklerin yoğun tüketildiği ve meyvelerin çoğunlukla konserve meyva olarak kullanılmasıyla karakterizedir. Bu beslenme alışkanlığı çoklu doymamamış yağ asitleri (PUFAs) açısından zengindir ve omega 3'e oranla daha yüksek miktarda omega 6 ihtiva etmektedir ki bu durum da bazı kronik hastalıklara ve alerjik hastalıklar için bir risk faktörü oluşturmaktadır.<sup>12</sup>

Rinit prevalansı 1950'li yıllarda %5 düzeylerinde bildirilirken, 1990'lı yıllarda bu oran %12'ye, 2000 yılında ise %15'e yükselmiştir. Nazal alerjilerdeki artış özellikle endüstri ülkelerinde belirgin olarak gözlenmiştir.<sup>47</sup> Epidemiyolojik çalışmalar hava kirliliği ile alerjik hava yolu hastalıklarındaki artış arasında bir ilişki göstermesine rağmen, altta yatan mekanizmalar yeterince bilinmemektedir. Hava kirleticilerinin hava yolları üzerindeki etkilerinin kirletici tipine, kirleticinin çevresel konsantrasyonuna, kirletici maruziyet süresine, ventilasyon oranına ve maruz kalan kişinin hava yolu hiperreaktivitesi oluşumu yatkınlığına bağlı olarak değiştiği düşünülmektedir.<sup>48</sup>

Pawlak ve ark. yaptığı çalışmada disale maruz kalan hastalarda alerjik rinit semptom ve bulgularının arttığı ve nazal kavite alerjik inflamatuvar cevabın arttığı saptanmıştır.<sup>49</sup>

### **2.7.2. Alerjik Rinit Sınıflaması ve Şiddetin Belirlenmesi**

Alerjik rinit, alerjenle temas sonrası IgE aracılı inflamasyon sonucu oluşan burnun semptomatik hastalığıdır. Alerjik rinit birçok klavuzda maruz kalınan alerjen süresine göre mevsimsel, perennial ve mesleksel alerjik rinit olarak sınıflandırılmıştır.<sup>50</sup> Perennial alerjik rinit sıklıkla ev tozu ve depo akarları, mantarlar, hayvan tüyleri, hamam böceği, küfler gibi yıl boyu karşılaşılan ev içi alerjenlerle oluşur. Astımla birlikteliği daha fazladır. Mevsimsel alerjik rinit ise polenler veya mantarlar gibi ev dışı alerjenlerle ilişkilidir. Bazı bölgelerde polenler perennial alerjen olabilir, ev tozu akarları yaz döneminde azalabilir.<sup>51</sup> Alerjik rinit ARIA grubu tarafından semptom süresine göre aralıklı (intermittant) ve devamlı (persistan) olarak ve semptom şiddetine göre hafif, orta-ağır olarak sınıflandırılmıştır.<sup>3</sup>

İntermittan ve persistan alerjik rinit, mevsimsel ve perennial alerjik rinit ile eş anlamlı değildir. Persistan alerjik rinitli hastaların yaklaşık yarısında mevsimsel alerjik rinit; intermittan alerjik rinitli hastaların yarısında ise perennial alerjik rinit saptanmıştır.<sup>52</sup> Persistan alerjik rinit, rinit semptomlarının haftada dört günden fazla olması ve ard arda dört hafta sürmesi, intermittan alerjik rinit ise semptomların haftada dört günden az olması veya ard arda dört haftadan az sürmesi olarak tanımlanır. Hastaların birçoğunun semptomları mevsimle ilişkili olmasa da, bazı hastalarda polen mevsimini tanımlamak mümkün olabilir. Bu durumda, hastalarda yılın belirli zamanlarında alerjik rinit yakınmaları görülür veya yılın büyük kısmında hafif persistan alerjik rinit semptomları varken, polen mevsiminde yüksek polen seviyeleri nedeniyle hastalığın şiddeti artar.<sup>53</sup>

Alerjik rinit, hapşırık, burun akıntısı, burun kaşınması ve burun tıkanıklığı gibi klasik semptomlara yol açmanın ötesinde bazı sorunlara da neden olur. Sosyal hayat, iş ve okul ile ilişkili semptomlar günlük hayatı olumsuz etkiler. Erişkinlerde ve çocuklarda yaşam kalitesinde azalmaya neden olur. Hastalar, uyku bozuklukları veya duygusal problemler ve sosyal aktivitelerde sorunlar yaşayabilirler. Gece horlama sıklığı alerjik rinitte artar. Alerjik rinit, obstruktif uyku apnesi sendromu için risk faktörüdür ve polisomnografik çalışmalarda artmış apne-hipopne indeksiyle ilişkili bulunmuştur.<sup>54</sup> Antihistaminlerin sedatif etkileri de günlük hayatı etkileyebilir. Alerjik rinit, okul ve iş performansında ve üretkenliğinde azalmaya yol açar.<sup>4255</sup>

Alerjik rinitin şiddetini ölçmek zordur, çünkü büyük ölçüde hastaların semptomları algılamasına dayanır. Objektif parametrelerin çoğunun kullanımı araştırmaya yöneliktir.

Alerjik rinitin şiddeti, semptomların şiddetine ve sosyal, iş, okul yaşamını etkilemesine göre hafif veya orta-ağır olarak sınıflandırılır. Hafif alerjik rinitte rinit semptomları vardır ama rahatsız edici değildir. Uykuda bozukluk, günlük aktivitelerde olumsuz etkilenme, boş zaman faaliyetlerinde ve/veya spor yaparken kısıtlılık, okul veya iş yaşamında olumsuz etkilenme yoksa hafif alerjik rinit olarak tanımlanır. Eğer bu durumların herhangi birinde sorun yaşanırsa orta-ağır alerjik rinit olarak sınıflandırılır. Alerjik rinit şiddeti tedaviden bağımsızdır.



### **2.7.3. Alerjik Rinit'in Klinik Tipleri**

#### **2.7.3.1. Mevsimsel Alerjik Rinit**

Mevsimsel alerjik rinitten sorumlu etkenlerin başında polenler gelir. En önemli üç polen kaynağı ağaçlar, çimenler ve otlardır. Polen, tohumlu bitkinin erkek üreme organının bir parçasıdır. Boyutları bitkiye göre değişmekle birlikte 2µ ile 250µ arasındadır. Taşınma şekillerine göre amnemophilous ve entomophilous polenler olarak ayrılır. Amnemophilous polenler rüzgarla taşınırlar. Çiçeksiz yeşil bitkilerin polenleri rüzgarla taşınır. Entomophilous polenler renkli ve çiçekli bitkilerin polenleri olup böcekler ile taşınırlar. Mevsimsel alerjik rinit daha çok burun kaşıntısı ve ard arda gelen hapşırıklara neden olur. Hapşırma mevsimsel alerjik rinitte en rahatsız edici şikayeti olurken, yılboyu rinitte daha az görülmektedir. Burun tıkanıklığı mevsimsel alerjik rinitte akut olarak geliştiğinde daha fazla şikayete neden olur. Yıl boyu süren alerjik rinitte, sürekli, daha az değişkenlik gösteren bir burun tıkanıklığı görülmektedir. Burunda, gözde, damak ve nazofarenkste kaşıntı hissi rahatsız edici semptomlar arasındadır.<sup>56</sup>

#### **2.7.3.2. Perennial Alerjik Rinit**

Alerjik rinitlerin yıl boyu süren, belli bir mevsime bağlı olmayan formudur. Yetişkinlerde inhalan alerjenler, çocuklarda ise besin alerjileri ön plandadır.<sup>56</sup>

İnhalan alerjenlerin en önemlileri ev tozu akarları olup bunlar içinde de en etkinleri *D.pyteonysinus* ve *D.farinaea*'dır.<sup>57</sup> Ayrıca polenler, mantar sporları, hayvan tüy ve epitel artıkları da etkili alerjenlerdir. Yiyeceklerden etkili alerjen olanlar süt, yumurta, çikolata, balık, hububatlar ve turunçgillerdir.<sup>57</sup>

Semptomlar mevsimsel formla benzerlik göstermekle birlikte burun tıkanıklığı daha belirgindir

#### **2.7.3.3. Mikst Tip Alerjik Rinit**

Alerjik rinit geleneksel olarak mevsimsel ve perennial olarak sınıflandırılmaktadır. Sensitizasyona göre mevsimsel, perennial ve mikst olarak sınıflandırılmıştır. Yapılan bir çalışmada popülasyonda %72'si mikst, %17'si mevsimsel ve %11'i perennial alerjik rinit olarak değerlendirilmiştir.<sup>58</sup> Bunlar dışında

alerjik rinit ARIA( allergic rhinitis and its impact on asthma) grubu tarafından semptom şiddet ve süresine göre de sınıflanmıştır,<sup>3</sup>

#### **2.7.4. Alerjik Rinit Risk Faktörleri**

*Genetik Predispozanlar:* Alerjik hastalıklar, birçok genin ve çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkar. Hastanın bildirimine dayalı, toplum bazlı ikiz çalışmalarında monozigotik ikizlerde alerjik rinit konkordans oranı %61, dizigotik ikizlerde %25 olarak saptanmıştır. Alerjik rinit fenotipi için sadece beş tüm genom taraması ve üç bölgesel ilişki taraması yapılmıştır. En az iki kardeşin alerjik rinitli olduğu ailelerin dahil edildiği genom boyu bağlantı çalışmalarında alerjik rinit ile Danimarka'da 4q24-q27, 1p13, 20p12 bölgeleri, İsveç'te 3q13, 4q34-34y, 18q12 bölgeleri ilişki bulunurken; dört büyük Avrupa erişkin kohortunda çayır poleni duyarlılığına bağlı alerjik rinit ile 11. kromozomun bazı bölgeleri, timik stromal lenfopoetin (TSLP) ve toll like reseptör (TLR) 6 genleri arasında ilişki olabileceği öne sürülmüştür.<sup>59,60</sup>

Aday gen ilişki analizleri, 30'dan fazla genin alerjik rinit ile bağlantısı olabileceğini göstermiştir. Ülkemizden yapılan aday gen çalışmalarında da Fcγ reseptör IIa, Fcγ reseptör IIIa, lokotrien C4 sentaz ve plazminojen aktivator inhibitor 1 moleküllerine ait polimorfizmlerin alerjik rinit için risk oluşturabileceği saptanmıştır.

*Prenatal Faktörler ve Beslenme:* Prenatal dönemde annenin yoğun alerjene maruziyeti, sigara içmesi, beslenme bozukluğu alerjik hastalıkların sıklığını artırır. Anne sütü ile beslenme alerjik duyarlılık riskini azaltması nedeni ile önemle desteklenmelidir. <sup>61</sup>Omega-3 yağ asiti oranını diyetle arttırmak alerjik hastalıklardan koruyucu olabilir. En önemli doğal kaynağı yoğurt olan probiyotiklerin teorik olarak mukozal immüniteyi oluşturduğu, Th2 yanıtını baskıladığı ve antiinflamatuvar etkileri nedeniyle alerjik yanıtın gelişimini baskıladığı bildirilmiştir.<sup>62</sup>

*Erken Çocukluk Çağı Risk Faktörleri:* Çocuklarda alerjik rinit sıklığı son yıllarda hızlı bir artış göstermektedir. Batılı yaşam tarzı gibi çevresel faktörlerdeki değişikliklerin gen ve çevre etkileşimi ile oluşan alerjik hastalıkların sıklığındaki artışa neden olabileceği düşüncesi son yıllarda önem kazanmıştır. Bu hızlı artışı engelleyebilmek amacıyla alerjik rinit gelişiminde rol alabilecek risk faktörlerinin araştırılıp bu konuda alınabilecek önlemlerin saptanması önemli bir kavram haline

gelmiştir. Çocuklarda sıklığı %40'lara kadar yükselebilen alerjik rinit gelişiminde rol alan faktörler çok iyi bilinmemektedir.

Erkek cinsiyet, ailede alerjik hastalık bulunması, çocukta aeroallerjen duyarlılığının saptanması, besin alerjisi mevcudiyeti, nemli ve küflü ev ortamı, özellikle kendisinden büyük kardeş sayısının azlığı, çocuğun bahar ve yaz aylarında doğmuş olması, yeşil alanda yaşıyor olması ve hava kirliliğinin fazla olduğu bölgede ikamet etmesi alerjik rinit gelişimi için önemli görülen risk faktörlerindedir.

*Çevresel Faktörler:* Kalıtıma ek olarak çevrenin de alerji gelişiminde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Tek yumurta ikizleri ile ilgili çalışmalar, genetik olmayan faktörlerin güçlü rolünü ortaya koymaktadır. Genetik yapıları aynı olmasına rağmen tek yumurta ikizlerinin sadece %25-50'sinde aynı alerjenlere karşı duyarlılık görülmektedir. Bu farkların esas olarak değişik çevresel faktörlerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Belli bir zaman süresince, belli bir alerjenle yüksek düzeyde karşılaşan kişinin o alerjene karşı duyarlılık kazanma şansı daha az karşılaşan kişiye oranla fazladır.

Henüz mekanizmaları tam olarak bilinmemekle beraber artan hava kirliliğinin, alerjik hastalık sıklığını arttırdığı düşünülmektedir. Hava kirliliğine neden olan endüstriyel artıklar; sülfürdioksit, ozon, nitrojen dioksit ve havadaki partikül yoğunluğudur. Sigara dumanı bir başka çevresel kirlenici ve alerjik rinit artışına neden olabilecek etkidir. Sigara içimi IgE düzeyini arttırıcı rol oynayabilir.<sup>63</sup>

### **2.7.5. Alerjik Rinitte Etyoloji**

Alerjik rinitte çok çeşitli etyolojik ajanlar bildirilmiştir. Alerjenler spesifik IgE antikor oluşumunu uyaran ve bu antikor ile reaksiyona giren antijenlerdir. Alerjenler solunum yolu, oral yol ya da parenteral yolla vücuda alınabilirler. Hayvanlar, arılar, bitkiler, mantarlar ya da küçük molekül ağırlıklı kimyasal ajanlar gibi pek çok kaynağı bulunmaktadır. İnhalan allerjenler ya da aeroallerjenler olarak bilinen solunum yolundan alınarak etki gösteren allerjenler havada bulunur ve duyarlı kişilerde solunum (alerjik rinit, bronşiyal astım), deri (atopik dermatit) ve konjunktiva (alerjik konjunktivit) ile ilgili alerjik reaksiyonlara neden olabilir. Atmosferik inhalan allerjenlerin etki gösterebilmesi için iki özelliğe sahip olması gereklidir. Birincisi spesifik antijen taşımaları, ikincisi mukozayı geçebilmelidir. Aeroallerjenler ev dışı ortamda ya da ev, okul gibi iç ortam havasında bulunabilir. Dış ortamda en sık bulunan

aeroallerjenler polenler ve küf mantarı sporlarıdır. İç ortam allerjenleri ise akarlar, evcil hayvanlar, kuf mantarı sporları ve böceklerle ilgili olan allerjenlerdir. Alerjik rinitte en yaygın tetikleyici faktörler aeroallerjenlerdir. Mevsimsel allerjik rinitte sıklıkla polenler, perennial allerjik rinitte ise ev tozu akarları, küf sporları, evcil hayvanlar ve hamam böceği allerjenlerdir.<sup>43</sup>

Bir partikülün inhalan allerjisi yapabilmesi için bazı özellikleri olması lazımdır.

Bunlar Thommen'in kuralları olarak bilinir. Buna göre;

1. Polen allerjenik olmalıdır
2. Polen rüzgarla taşınabilmelidir
3. Polen çok fazla miktarda olmalıdır
4. Uzak mesafelere taşınabilmesi için 10-50 mikron boyutunda olmalıdır
5. Bitki insan çevresinde yayılabilme özelliğinde olmalıdır

Allerjenler genelde protein ya da glikoprotein yapısında olup 5-50 kDa molekül ağırlığındadır. Atopik allerjenlerden 5µ'dan küçük olanları distal uç bronşiollelere kadar ulaşabilir. Bir allerjen ekstraktının içinde çok sayıda antijen bulunmaktadır. Bu antijenlerin tümü duyarlılığa neden olmazlar, az sayıda hastada duyarlanmaya yol açanlar minör allerjenler olarak isimlendirilirler. Hastaların yarısından fazlasında duyarlanmaya neden olan allerjenler ise majör allerjenler olarak adlandırılırlar ve ekstraktın toplam ağırlığının %1'ini oluşturur.<sup>64</sup>

Aşağıda bu allerjenler, kaynakları ve semptomlara neden olduğu mevsimler gösterilmiştir.<sup>64</sup>

Allerji etyolojisindeki ajanları irdeleyecek olursak bunlar: ev tozu ve akarları, polenler, besinler ve besin katkı maddeleri, mantarlar, hayvansal allerjenler, bakteriler, hava kirliliği

#### **2.7.5.1. Ev Tozu ve Akarları**

Ev tozu akarları Pyroglyphidae ailesinden, çıplak gözle görülmeyen, 0.3 mm büyüklüğündeki saydam, kancalı bir artropottur ve mikroskobik canlılardır. 'Derma' deri anlamında iken 'phago' beslenen 'oides' ise öyle görünen anlamında olup kelimenin genel anlamı deri ile beslenen şey anlamındadır. Dermatophagoides

pteronysinus, Dermatophagoides farinae, Dermatophagoides microceras, Euroglyphus maynei ve Blomia tropicalis başlıca ev tozu akarı cinslerdir. En önemli ve en sık alerjiye neden olan türleri ise D. pteronyssinus ve D. Farinae'dir. Ev tozundaki akar miktarı coğrafi bölgeye göre değişim gösterir. Akarlar başlıca insan deri döküntüleriyle beslenir ve özellikle ev içi ortamda döşemelerde bulunan halı ve kilimlerde, yastıklarda, yorganlarda, battaniyelerde, mobilyaların kumaş yüzeylerinde ve tüylü oyuncaklarda bol miktarda bulunur.

Alerjik rinit ve bronşial astmanın en önemli alerjenlerinden biri ev tozu akarlarıdır. Ev tozu bir karışım olup içinde polen, mantar sporları, gıda artıkları, bilhassa tüy ve deri döküntüleri ve akar dışkıları mevcuttur. %55'in üzerindeki nem, karanlık ortam ve 25°C sıcaklık yaşamaları için çok uygun koşullardır. Ev tozu akarı miktarı, kuru iklimde ve yüksek rakımda daha düşük oranda iken deniz kenarı ve yüksek nemlilik içeren bölgelerde daha yüksektir. Ortamdaki nem miktarı %50'nin altına indiği takdirde uzun süre yaşayamazlar. Bu nedenle 1800 metreden yüksek bölgelerde havanın kuru olması nedeniyle akar bulunmamaktadır. Avrupa iklim kuşağında evlerde yılın her döneminde akar bulunabilmektedir. Yine de en sık görüldüğü iki dönem eylül-ekim ve nisan-mayıs aylarıdır. Ancak esas alerjen dışkıları olduğu için oluşturdukları alerji yıl boyu sürer. Akar alerjenleri havada asılı olmayıp sıklıkla yerdeki toza çökmüş durumda beklerler. Sadece tozda tahribat yapıldığında partiküller havaya karışır. Bu nedenle, kişinin maruz kaldığı inhalan akar miktarını hava örneklerinde ölçmeye yönelik girişimlerde sonuçlar güvenilir ve tekrarlanabilir değildir. Yerleşik tozdaki gram toz başına veya birim alan başına düşen alerjen miktarının tanımlanması maruziyeti daha doğru yansıtmaktadır. Akarlara alerjisi bulunan hastalar yılın her döneminde semptomatik olabilirler, ancak bu iki dönemde sıklıkla yakınmaları bulunur.

İç ortamda başlıca akar kaynakları, nevresim, çarşaf, yastık kılıfları, battaniye ve halı gibi yünlü ürünler, tüylü oyuncaklar, kumaş kaplı mobilyaların girintili bölgeleri ve perdelerdir. 1 gram ev tozunda 100 akar bulunması (veya 1 gram ev tozunda 2 µg allerjen bulunması) durumunun bebeğin duyarlılaşması için yeterli olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, 1 gram ev tozunda 500 akar veya 10 µg Der p 1 (D. pteronyssinus major allerjeni) bulunması durumunun, akar duyarlılığı bulunan astımlı olgularda akut atak riskini beş kat arttırdığı gösterilmiştir. Yüksek miktarda akarla karşılaşma durumu

erken dönemde ilk vizing atağını başlatabilir. Genel olarak ev tozu akarlarına duyarlılık gelişme sıklığı nemli bölgelerde (%20-35) kuru bölgelere (%15) göre daha yüksektir. Alerjik çocukların akar alerjenlerine maruziyeti önlendiğinde, D. Pteronyssinus'a karşı spesifik IgE ve serum total IgE düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir.<sup>57</sup>

#### **2.7.5.2. Besin ve Besin Katkı Maddeleri**

Gustatuar rinit, nonalerjik rinitler grubunda yer almaktadır. Daha çok erişkinlerde görülen gustatuar rinit özellikle acı ve baharatlı besinlerin alımından kısa süre sonra ortaya çıkmaktadır.<sup>65</sup> Berrak sulu bir burun akıntısıyla kendisini gösterir. Yeterli ve güvenilir çalışmalar bulunmadığından sıklığı bilinmemektedir. Ancak erişkinler ve ileri yaştaki kişiler arasında sıkça gözlenmektedir. Çoğu zaman alerjik rinitin bulgularıyla beraber bulunabilir.

İmmünolojik bir cevap yolu ile besinlere karşı oluşan reaksiyonlara “besin-aşırı duyarlılık reaksiyonu” veya “besin alerjisi” denmektedir. İlaçların istenmeyen etkileri besin alerjisi değildir. “Besin intoleransı” ise, besin maddesinin farmakolojik, toksik veya metabolik etkilerinden kaynaklanan nonimmünolojik reaksiyonlara verilen isimdir.

Bebeklerde besin alerjisine neden olan besin sütür ve yaygın olarak tüketildiği ülkelerde süte ek olarak soyadır. Erişkinlerde genel besin alerjisinin en sık nedenleri yer fıstığı, fındık, kabuklu deniz ürünleri, balık ve yumurtadır. Besin alerjenleri genelde proteinler veya glikoproteinlerdir. Besinlerle oluşan erken alerjik reaksiyon, besin maddesine spesifik olarak geliştirilen IgE'nin, doku mast hücreleri ve bazofillerinin yüzeyinde yer alan yüksek affiniteli IgE reseptörlerine bağlanması ile ortaya çıkar. Besin alerjileri IgE aracılı ya da non-IgE aracılı olabilirler. Non-IgE aracılı olduğu durumda serumda spesifik IgE saptanmazken hastanın bulgu ve şikayetleri alerjik hastalık yönünde olacaktır. Gıda allerjileri nedeniyle ortaya çıkan solunum semptomları akut ve kronik olarak sınıflandırılır. Akut yanıtlar IgE aracılı iken, kronik yanıtlar IgE ve hücrel yanıtın bir karışımıdır.<sup>66</sup> Alınan gıdalar nedeniyle rinit semptomları immünolojik cevap dışında nörejenik mekanizmalar nedeniyle de ortaya çıkabilir.

Alerjik hastalığa neden olan besin maddesi hasta hikayesinden açıkça anlaşılıyorsa, in vivo ve in vitro testlerle tanı konabilir. Bu amaçla kullanılan başlıca testler RAST ve ELISA testleridir. Bu testler deri testi ile karşılaştırıldığında daha az duyarlıdır.

Besin alerjisine karşı koruyucu önlem yoktur. Ancak bir kişinin besin maddesine karşı duyarlı olabilmesi için besin ile karşılaşması gerekir. Bu nedenle yeni doğanda aşırı duyarlılık reaksiyonları anne sütü verilmesi ile önlenebilir.

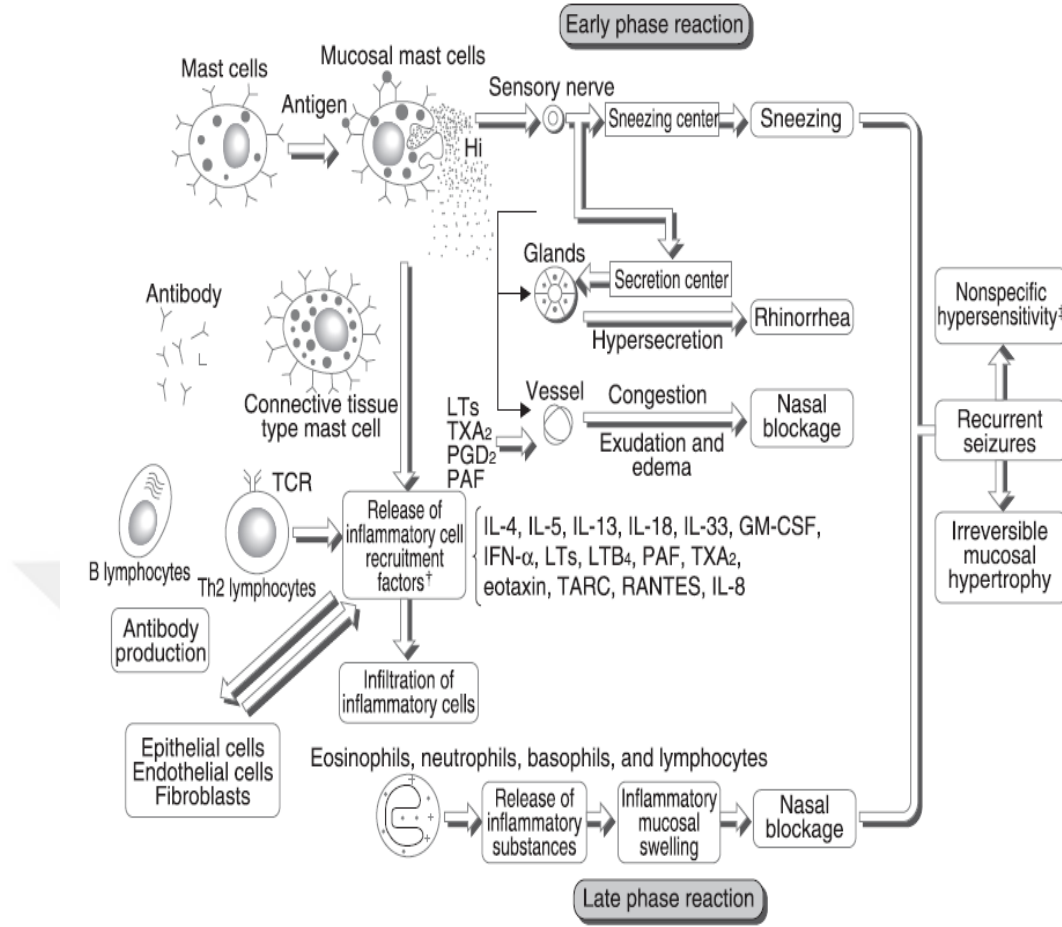
Hastalarda sorumlu etkenden uzak durmak tedavinin temelini teşkil etmektedir (104). Daha ileri yaştaki çocuklar ve hatta erişkinlerde semptomlar, alerjenin saptanarak diyetten tamamen çıkarılması ile kaybolabilir. Hastanın sorumlu besinleri yanlışlıkla alması sonucunda gelişebilecek laringeal veya pulmoner semptomlar epinefrin veya bronkodilatör tedavi veya ikisi birden kullanılarak tedavi edilir.

Sadeh ve ark. gebelik sırasındaki maternal diyetin ve çocukluk çağı diyetinin anti oksidan ve omega-3 `den zengin çocuklukdaki alerjik hastalıklardan koruyucu sağlıklı diyetler olduğunu savunmuşlardır.<sup>67</sup> Bunlardan zengin akdeniz diyetinin atopik hastalıklardan koruyucu olduğu ortaya konmuştur.<sup>68,69</sup> Akdeniz diyetine uygun olmayan trans yağ asitlerinden zengin fast food gıdalar, işlenmiş şeker ve şeker ürünlerinin ise riski arttırdığı tespit edilmiştir.<sup>69</sup>

### **2.7.6. Patofizyoloji**

Alerjik rinitte rol oynayan mekanizma IgE'ye bağımlı Tip I hipersensivite reaksiyonudur. Bu reaksiyon sonucunda, oluşan mediatörler hücreler, vasküler yapı ve bezler arasında oluşan etkileşim klinik tabloyu ortaya çıkarmaktadır. Alerjik rinit mukoza inflamasyonu ile karakterize bir hastalıktır.<sup>70</sup>

Alerjik reaksiyonun ilk adımı alerjene karşı duyarlanmadır. Alerjen ile karşılaşıldığında mukozada yerleşmiş antijen sunan hücreler olan dentritik hücreler alerjen ile etkileşime geçerek MHC class II molekülleri ile naif CD4+ Th hücrelere sunarlar.<sup>43</sup> Alerjik bireylerde Th2 yanıtı baskındır ve bu da B hücrelerinden IgE salgılanmasına sebep olur.<sup>71</sup> (Şekil 8)



Şekil 8. Alerjik rinitte patofizyoloji<sup>70</sup>

Burada sırayla oluşan basamaklar şunlardır:

1. Antijen sunumu
2. T hücre farklılaşması
3. Ig E sentezi
4. Mast hücre degranülasyonu<sup>72</sup>

**Antijen Sunumu:** Alerjik rinitin başlangıcında vücudun alerjene karşı oluşturduğu sensitizasyon vardır. Solunum mukozası, pikogramdan nanogram boyutuna kadar polen, ev akarlarının dışkısı, hayvan epitel artığı ve birçok alerjene maruz kalmaktadır. Solunum yolundan alınan alerjen antijen sunan hücreler tarafından parçalanarak T hücrelerine sunulurlar. Hücrelerin, antijen sunan hücre olarak tanımlanabilmesi için bu parçalama işlemini yapacak proteolitik enzimlere sahip olması



aynı zamanda class II MHC (“Major histocompatibility complex”) molekülü taşımaları gerekmektedir.

Mukozada depo edilen antijenler burada bulunan Langerhans hücreleri ve antijen sunan hücreler (ASH) tarafından alınarak proteolitik olarak 7-14 amino asitlik peptitlere bölünürler ve MHC (Majör Histocompatibility Complex) Class II denen moleküllerin antijen tanıma bölgelerine bağlanırlar. Bu ASH’ler T lenfositleri için dendritik hücreler, mononükleer fagositler, B lenfositler ve vasküler endotel hücreleridir.

ASH içinde endositoz olduktan sonra peptitler MHC II moleküllerine bağlanarak hücre yüzeyine taşınırlar. ASH’lerde daha sonra tonsiller dokuya ve lokal lenf nodlarına taşınırlar. Tam olarak bilinmeyen bir noktada ASH tarafından farklılaşmamış T hücrelerine (Th0) antijen sunumu gerçekleşir.

Atopik diyatezi olan kişilerde Th0 hücrelerinin reseptörleri ASH üzerindeki MHC II tarafından sunulan antijenik peptiti tanıyarak Th2 hücrelerine dönüşümü gerçekleşir. Bu dönüşüm sırasında birçok mediatör ve hücre görev yapmaktadır.

*T Hücre Farklılaşması:* CD4 yardımcı T hücreleri hemen tüm alerjik hastalıklarda olduğu gibi alerjik rinitte de düzenleyici hücre rolünü üstlenmişlerdir. Salgıladıkları sitokinlere göre bu hücreler Th1 veya Th2 olarak iki ayrı işlevsel gruba ayrılabilirler. Genel olarak Th1 hücrelerinin hücrel immünite ve gecikmiş tip hipersensitivitede; Th2 hücrelerinin ise humoral immünite, erken tip hipersensitivitede ve alerjik hastalıklarda önemli rol aldıkları bilinmektedir.

CD4 (T helper) aktive olarak, MHCII, CD28-B7 arasındaki etkileşim sonucunda Th2 hücrelerini oluşturur. CD4 hücresi IL2, IL18 varlığında Th1, IL4 varlığında ise Th2 hücrelerine farklılaşma gösterir. Th2 hücresi kendi karakteristik sitokinleri olan IL4, IL5, IL9, IL13, Gm-CSF salgılar. Burada görüldüğü gibi IL4 proatopik ortamı oluşturarak pozitif feedback etkisi oluşturmaktadır.

Bu oluşumda sitokinler üç ana fonksiyonu yaparlar:

1. Atopi için uygun ortamın sağlanması
2. Diğer immün yanıtların süpresyonu
3. B hücrelerinden Ig E sentezinin stimülasyonudur <sup>73</sup>

*Ig E Sentezi:* T hücre yüzeyindeki CD3 ve T hücre reseptöründen oluşan kompleksin MHC II ile bağlanmasından sonra T hücre yüzeyinde süratle CD 40 ligandı ortaya çıkar. Bu ligand, B hücre yüzeyinde daha önceden mevcut bulunan CD 40 ile birleşir. Bu birleşme CD 28 (T hücre) ve B 7 (B hücre) arasındaki bağlantı ile daha güçlü bir hale gelir. CD 28 ile B 7 arasındaki bu bağlantı Th2 hücresinden IL4 salınımını da artırır.<sup>73</sup>

B hücresinden Ig E salınımının başlaması için iki uyarı gereklidir. Bunlar IL4 ve CD 40- CD 40 ligandının oluşumudur. Bu uyarılardan sonra B hücresinde epsilon ağır zincir sentezi başlar. Alerjenle yapılan provokasyondan sonra erken ve geç faz reaksiyonu görülür.<sup>73</sup>

*Mast Hücre Degranülasyonu:* B hücreleri tarafından sentezlenen IgE, mast hücreleri ve bazofiller üzerindeki yüksek afiniteli IgE reseptörüne bağlanır. İnsan vücudunda iki tip mast hücresi vardır. İki çeşit mast hücresi vardır. Birincisi bağ dokusu mast hücresi ve bu hücre kimaz ve triptaz varlığı ile belirlidir, nazal lamina propriada bulunan ve IL-4 içeren mast hücrelerinin %85'ini oluşturur. İkincisi ise epitelyal veya mukozal mast hücresi, kimaz içermez, sadece triptaz üretir ve mukozada IL 4 pozitif olan mast hücrelerinin %15'ini oluşturur.<sup>74</sup>

Alerjik hastalıklarda rol oynayan kininaz içermeyip yalnızca triptaz içeren ve daha ziyade mukozal alanlarda bulunan tiptir. IgE, mast hücresi üzerindeki yüksek afiniteli reseptörüne bağlandıktan sonra alerjenle tekrar karşılaştığında alerjen IgE molekülleri arasında köprüleşmeye yol açar. Bu köprüleşme sonucu mast hücrelerinden hem sentezlenmiş olarak bekleyen mediatörlerin salınımı hem de yeni mediatör sentezi başlar. Mast hücrelerinden salınan bu mediatörler nazal alerjen provakasyon modellerinde incelenmiş ve nazal sıvıda erken dönemde mediatör artışı gösterilmiştir.<sup>72</sup>

#### *Erken Faz Yanıtı:*

Erken faz reaksiyonu, alerjene maruziyetten sonra dakikalar içinde başlar. Erken faz reaksiyonunda başrolü mast hücresi oynar. Mast hücrelerinin degranülasyonu, histamin, lökotrienler (cysteinil LT, LT C4, LT D4, LT E4), protoglandinler (PGD2, PGI2, PGE2, PGF2 $\alpha$ ), kininler ve sitokinlerin salınımı ile ortaya çıkar. Bu fazın en belirgin semptomları, burun tıkanıklığı, rinore, hapşırma ve burun kaşıntısıdır.<sup>70</sup>

Klinik olarak nazal mukozada kalınlaşma, hava akımına artmış rezistans ve nazal obstrüksiyon ile kendini gösterir. Hücrel birikim süreci birtakım mekanizmaların toplamını içerir. Nazal mukozadaki uyarılmış hücrelerden mediatör salgılanmasına ek olarak sitokin de salgılanır. Bu salgılama vasküler endotelde adezyon moleküllerini arttırır. Sitokin salgılanması nazal mukozada eozinofillerin hayatta kalım süresini de uzatır. Bu süreç IL-3, IL-4, IL-5, IL-8, GM-CSF ve TNF- $\alpha$  üretilmesini içerir.<sup>75</sup>

#### *Geç Faz Yanıtı:*

Geç faz reaksiyonu, erken faz yanıtından 4-6 saat sonra hedef dokuda eozinofillerin baskın olduğu inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile karakterize geç faz alerjik yanıt ortaya çıkar (157). Bu fazda klinik olarak nazal mukoza kalınlığının ve hava akımı rezistansının arttığı ve diğer nazal bulgulara minimal değişiklik görülür (46). Geç fazda eozinofiller, bazofiller, nötrofiller ve mononükleer hücreler sorumludur. İnterlökin, lökotrien ve PAF (platelet aktive edici faktör) gibi mediatörler, inflamatuvar hücrelerin damar içinden interstisyel alana çıkışını indükler. Mukus hipersekresyonu, ödem, nazal konjesyon ve hava yolu hiperaktivitesi gibi inflamatuvar reaksiyonlar ortaya çıkar. Geç fazda başrolü eozinofiller oynar. Eozinofiller, sitokinlerin ve mediatörlerin yanında majör bazik protein (MBP) ve eozinofil katyonik protein (ECP), eozinofil peroksidaz (EPO), eozinofil kökenli nörotoksin gibi polipeptitleri de açığa çıkarırlar. Bu polipeptitler epitelyal hasara ve hücre ölümüne neden olurlar.<sup>73</sup>

Geç faz reaksiyonunda artış gösteren bir diğer hücre ise lenfositlerdir. CD4 T yardımcı hücrelerinde, CD4 CD45 T memory hücrelerinde, hatta CD8 T sitotoksik hücrelerinde artış vardır.<sup>73</sup>

Alerjik rinitte submukozal salgı yapılarında da artış vardır. Normal kişilerde, glandüler yapı lamina proprianın % 15 iken, alerjik riniti olan kişilerde bu oran % 25'e yükselmektedir. Bu da alerjide hava yolu hipersekresyonunun varlığını teyit etmektedir. Alerjik rinitli kişilerde nazal nitrik oksit (NO) seviyesi artmaktadır. NO vazodilatasyon, glandüler hipersekresyon artışına neden olur.<sup>73</sup>

## 2.7.7. Tanı Yöntemleri

### 2.7.7.1. Anamnez

Alerjik rinitte tanı öykü, ayrıntılı fizik muayene ve yardımcı laboratuvar testlerine dayanır. Öykü gerektiğinde tek başına tanı koydurabilir ve oldukça önemlidir. Ataklar halinde gelen sabah hapşırımları ile beraber olan burun tıkanıklığı, burun akıntısı, gözlerde sulanma, kaşıntı ve kızarıklık, genizde ve damakta kaşıntı hissi alerjik rinitte belli başlı majör semptomlardır.<sup>76</sup> (Tablo 1) Her hastada nazal konjesyon, hapşıрма, rinore; boğaz semptomları (ağrı, kuruluk ve postnazal akıntı); öksürük; gözlerde kızarıklık, yaşarma ve kaşıntı; ses değişikliği; horlama; sinüsler üzerinde ağrı; kulak ağrısı, tıkanıklığı veya işitmede azalma; burun, göz veya boğazda kaşıntı gibi semptomlar araştırılmalı ve kaydedilmelidir.<sup>77</sup> Anamnez alırken şu prensiplere dikkat etmelidir: Semptomların zamanla ilişkisi (belli bir mevsimde ya da yıl boyu), semptomların evde ya da dışarıda mı ortaya çıktığı, ev tozları, hayvanlarla temas, fiziksel değişiklikler (soğuk, sıcak, nem, hava kirliliği), sigara, egzersiz, yiyeceklerle olan ilişkisi sorgulanmalıdır. Ailede atopi öyküsü sorgulanır ve alerjik hastalığa benzer semptomlar verebilen gebelik, hipertiroidizm, adenoid hipertrofi, sinüzit gibi durumlar ayırt edilir<sup>77</sup>.

Önceki medikal öykü ayrıca önemlidir. Burun ve sinüslere travma, cerrahi girişimler, alerjiyle ilgili olan veya diğer medikal tanılar sorulmalıdır. Önceki farmakolojik veya cerrahi tedaviye yanıtlar tartışılmalıdır. O anda kullanılmakta olan tüm ilaçlar, bitkisel tedaviler dahil kaydedilmelidir. Çevresel maruziyet ayrıntılı değerlendirilmelidir. Hastanın, yakın akrabalarının, arkadaşlarının, bakıcılarının evi, okul ve iş ortamı ev içi ve ev dışı allerjenler açısından araştırılmalıdır.

**Tablo 1.** Alerjik Rinitte semptom skorlaması( Valerie Lund sınıflaması)

	<b>DERECE*</b>	<b>SIKLIK VE ŞİDDETİ</b>
<b>BURUN TIKANIKLIĞI</b>	0	Yok
	1	Bazen tıkanıyor ancak rahatsız etmiyor
	2	Tek veya iki burun deliği birden tıkanıyor, ağız solunumu var ancak rahatsız etmiyor
	3	Burundan nefes alamıypr ve rahatsızlık veriyor
<b>BURUN AKINTISI</b>	0	Yok
	1	Günde 1-6 defa burun çekmeye veya silmeye neden oluyor
	2	Günde 7-12 defa burun çekmeye veya silmeye neden oluyor
	3	Burun sürekli akıyor, çok rahatsızlık veriyor, burun kanatıları tahriş olmuş
<b>BURUN KAŞINTISI</b>	0	Yok
	1	Seyrek
	2	Aralıklı
	3	Sürekli kaşıntı, gğnlük yaşamın etkiliyor.
<b>GÖZ SEMPTOMLARI</b>	0	Yok
	1	Seyrek
	2	Aralıklı
	3	Devamlı gözle oynama, göz çevresi şişmesi, kızarıklık
<b>BAŞ AĞRISI</b>	0	Yok
	1	Bazen
	2	Aralıklı
	3	Hergün deva eden ağrı
<b>AKSIRIK</b>	0	Yok
	1	Bazen nöbetler halinde
	2	Devamlı yarım saat veya daha fazla
	3	Günlük aktiviteyi engelliyor
<b>ÖKSÜRÜK</b>	0	Yok
	1	Aralıklı
	2	Devamlı, nöbetler halinde
	3	Günlük aktiviteyi ve gece uykusunu etkiliyor

### 2.7.7.2. Fizik Muayene

Rinit öyküsü olan her hastada özellikle üst solunum yolu olmak üzere alerjiden etkilenebilecek tüm organ sistemlerinin fizik muayenesi yapılmalıdır. <sup>77</sup>Burun muayenesi rinit tanısını destekler, ancak kesin olarak tanıyı doğrulamaz. Rinitle uyumlu bulgulara ek olarak otit, östaki tüp disfonksiyonu, akut ve kronik sinüzit, alerjik konjunktivit, astım ve atopik dermatit bulguları araştırılmalıdır.

Ancak hasta fizik muayene sırasında asemptomatik ise öykü riniti düşündürse de muayenede hiç bulgu olmayabilir. Ayrıca, burun muayene bulgularının çoğu tanıyı desteklediği halde alerjik rinite özgü değildir. Mukoza görünümü alerjik ve nonalerjik

riniti ayırt ettirmez. Ancak burun muayenesi poliplerin, yabancı cisimlerin ve diğer yapısal anormalliklerin belirlenmesinde önemlidir.

### **Genel Görünüm**

Yüzde solukluk, ağız solunumunun tercih edilmesi, adenoid yüz görünümü ve sistemik hastalığın herhangi bir bulgusu.

### **Göz belirti ve Bulguları**

Gözlerde sulanma, eritem, kaşınma, bulber konjunktivada ödem, palpebral konjunktivada ödem ve kaldırım taşı görünümü, uzun-ipek gibi kirpikler, göz kapaklarında şişlik veya dermatit, Dennie-Morgan çizgileri ve alt göz kapakları altında venöz staza bağlı koyu halkalar (alerjik shiner). Alt göz kapağında görülen bu koyulaşmanın nedeni kronik venöz staza sekonder epidermiste hemosiderin toplanmasıdır.

### **Burun Belirti ve Bulguları**

Kaşıntı, Alerjik selam: Alerji hastası, el ayası ile burun ucunu yukarı kaldırarak, hem burun kaşıntısını gidermeye çalışır, hem de bu hareket sayesinde nazal valv açısını genişleterek burun solunumunun rahatlamasını sağlar. Burun supratipinde çizginin oluşması için bu hareketin en az 2 yıldır yapılıyor olması gerekir, Burun solunumunda güçlük, burun ucunda maserasyon, nazal kavitede seröz sekresyon, refleks olarak, yüz ve burun buruşturmak gibi bulgular görülebilir.

### **Ağız Belirti ve Bulguları**

Ağızda kötü koku, dental maloklüzyon, yüksek arklı damak, tonsil veya adenoid hipertrofisi, orofarenks duvarında kaldırım taşı görünümü, farenkste postnazal akıntı, temporomandibüler eklemdede ağrı veya ağız açma ve kapama sırasında klik sesi, dilde ve ağız mukozasında ülser veya mukozanın örtülü olması, damak ve genizde kaşıntı, dental ark ve damakta gelişim hataları, ağız solunumu ve ağız açıklığı (Adenoid yüz), Ağız açıklığına bağlı olarak tükrük asiditesinin artmasına bağlı diş çürümleri olabilir.

### **Kulak Belirti ve Bulguları**

Timpanik membranda donukluk, eritem, retraksiyon, perforasyon, hareketliliğin azalması veya artması ve hava-sıvı seviyesi. Alerjik rinitin EOM etyolojisinde rol oynadığını gösteren yayınlar mevcuttur.

### **2.7.7.3. Laboratuvar**

#### **2.7.7.3.1. İnvitro Testler**

##### **Nazal Smear**

Nazal yayma, alerjik ve nonalerjik rinitlerin ayırıcı tanısında önerilen bir tanı yöntemidir. Burun akıntısı bir lam üzerine yayılarak giemza boyası ile boyanır ve ışık mikroskopu ile incelenir. Eozinofil sayısı sayılan hücrelerin %15'inden fazla ise nazal eozinofiliden bahsedilir. Sensitivitesi düşük fakat spesifitesi yüksek bir testtir.

Eozinofili görülmemesi alerjik riniti ekarte ettirmez. Klinik olarak alerjik rinit tanısı konulan hastaların hepsinde nazal yayma yapmaya gerek yoktur.<sup>78</sup>

##### **Total Ig E Ölçülmesi**

Serum total IgE radioimmunoassay veya enzim immunoassay kullanılarak ölçülür. Ishikawa ve ark. Tarafından 1967'de keşfedilen IgE, iki ağır ve iki hafif zincirden oluşmuştur (158). Normal kişilerde IgE düzeyi doğumdan (0-1 KU/L) ergenlik dönemine kadar artar, sonra yavaşça düşmeye başlar ve 20-30 yaşından sonra plato çizer. Total Ig E yüksekliği birçok durumda ortaya çıkabilir (viral enfeksiyonlar, Parazit vs.<sup>79</sup> Fakat total Ig E değeri yüksek bulunan hastaların, ileri tetkikler ile IgE duyarlılıklarının araştırılması gerekli olacaktır.<sup>79</sup> IgE alerjik hastaların, yaklaşık %50'sinde normal bulunabilir. Dolayısıyla bu testin tanısal değeri sınırlıdır.

##### **Serumda Alerjen Spesifik Ig E Ölçülmesi**

Standardize allerjen serum spesifik IgE sonuçları, deri testi ve nazal karşılaşma testiyle yakın korelasyon gösterir. Deri testlerine benzer şekilde, serumda spesifik IgE'nin olmaması semptomları dışlamadığı gibi birçok semptomsuz sağlıklı kişide serum spesifik IgE bulunabilir. Spesifik IgE'nin pozitif olarak değerlendirildiği üst sınır değer (cut-off) genellikle 0.35 KU/L olup, bu değer üzerinde ise pozitif olarak kabul edilir. Serum içindeki allerjen spesifik Ig E'nin tespitinde immünoradiometrik metodlar (RAST, F/N mRAST, ELISA, Chemiluminometrik analiz vb.) kullanılır. Wide ve arkadaşları tarafından tarif edilen RAST (Radio Allergo Sorbent Test) bu metodlar içinde en iyi bilinenidir. İnhalan alerjiler için RAST sisteminin duyarlılığı %60-80 ve spesivitesi % 90'dan fazladır. RAST testi pozitif ise, hastaların büyük bir çoğunluğu Ig

E sensitiftir.<sup>79</sup> Serum spesifik IgE ölçümü tek allerjen testi kullanıldığında yüksek maliyetlidir ve yalnızca belirli bir listedeki allerjenlerle test yapılabilir.

**Cilt testi yerine primer allerji testi olarak RAST yapılması gereken durumlar:**

Bebekler ve küçük çocuklar, Prick testinin yapılmasının mümkün olmadığı cilt değişiklikleri bulunan hastalar (nörodermatitis, eritrodermi, ürtiker, dermatografizm) ve azalmış cilt reaktivitesi olan hastalardır (yüksek dozda kortikosteroid, antihistaminik, immünoşüpresif ilaç alanlar).<sup>79</sup>

### **Eozinofilik Katyonik Protein (ECP)**

Güçlü bakterisidal ve antiviral özellikleri olan sekretuar bir proteindir. Aktive olmuş eozinofillerden salgılanan 4 bazik proteinden biridir. Eozinofilik inflamasyonlarda bir marker olarak kullanılır. Aktif astım ve diğer allerjik hastalıklarda serum düzeyleri yüksektir. Artan ECP nöronlar, bazı epitelyum hücre hatları ve miyokard üzerine toksik etki yapar. ECP pozitif yüklüdür, bu nedenle heparine bağlanarak etkisini bloke eder. Kan pıhtılaşmasını inhibe edici etkisi vardır.

Kronik allerji sürecinde eozinofilik granülositler önemli hücrelerdir. Allerjik enflamasyonlarda eozinofil aktivasyonu sonucu, eozinofil granüllerden ECP (Eozinofilik Katyonik Protein) salınımı olur. Salınan ECP doku hasarına sebep olur. ECP düzeyinin saptanması, enflamatuvar sürecin şiddeti hakkında bilgi verir. Allerjik hastalıkların seyrinin ve tedavisinin takibinde kullanılır, tedavi ile beraber düzeylerin azalması beklenir.

### **2.7.7.3.2. İnvivo Testler**

Bu testlerin temel esası, derideki hassaslaşmış mast hücrelerinin lokal bir allerjik cevabı başlatmak için spesifik bir allerjen ile indüklenmesidir. Allerjeni cildin hemen altına yerleştirerek oluşacak kabarıklık ve eritem reaksiyonunu gözlemeye dayanır. Bu teknik spesifik antijene karşı IgE antikor varlığında etkilidir.<sup>80</sup>

### **Cilt Testleri<sup>79,81</sup>**

Allerji pratiğinde ilk akla gelen testlerdir. Allerjik bir kişinin cildinde var olan allerjen spesifik IgE, değişik test yöntemleri kullanarak, kişinin allerjik olduğu allerjenle temasa getirildiğinde, derideki temas noktasında, ortada bir kabarıklık ve çevresinde bir



kızarıklık oluşur. Oluşan bu reaksiyonun spesifikliği ve duyarlılığı uygulanan alerjenin konsantrasyonuna ve kullanılan cilt testi metoduna bağlıdır.<sup>79</sup>

**a. Scratch test:** Artık kullanılmamaktadır. Bu yöntemde oldukça konsantrasyon antijen solüsyonundan deri üzerine bir damla damlatılır ve sivri uçlu bir alet ile, damlanın içinden geçilerek, cildin yüzeysel tabakasında bir çizik yapılır. Bu testin bir varyasyonunda ise, önce cildin yüzeysel tabakası çizilir ve daha sonra bu çizik üzerine antijen solüsyonu damlatılır. Derideki reaksiyon, 0 dan 4 e kadar olan bir skala ile değerlendirilir.

**b. Prick test:** En sık kullanılan testtir. Semptomlar ve provokasyon testleriyle korelasyonu ve negatif prediktif değeri yüksektir. Farklı aletler kullanılarak (iğne, lanset, çok başlıklı aletler vs.) uygulanabilir. Uygun yöntemle deneyimli kişi tarafından yapılması önemlidir. Test uygulanmasında, derinin üst tabakası, ucu sivri ve keskin olan bir alet, sık olarak bir iğne ile bir noktasından kaldırılır. Burada amaç cildi delip geçmek değil, cildin yüzeysel tabakasında bir çizik oluşturmaktır. Cildin çizilen bu noktası üzerine antijen solüsyonu damlatılır ve sonuçlar 15-20 dakika beklendikten sonra okunur. Cilt üzerinde oluşan kabarıklık ve kızarıklığın boyutları ölçülür ve kaydedilir. Sonuçlar pozitif (histamin) ve negatif (sulandırıcı ya da gliserin) kontrollerle karşılaştırılarak 0'dan 4+ e kadar değerlendirilir. Test uygulandıktan 15-20 dakika sonra endurasyon çapı ve eşlik eden eritem değerlendirilir. Endurasyon çapının  $\geq 3$  mm olması, histamine eşit veya daha büyük ödem çapı (histamin  $\geq 3$  mm) pozitif reaksiyon olarak kabul edilir.

“The European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI)” ve Dünya Sağlık Örgütü (DSO) IgE aracılı alerjik hastalıkların tanısında deri prik testini önermektedir (168,169). Deri duyarlılığının farklı olması nedeniyle her testte pozitif ve negatif kontrol olması gerekmektedir. Pozitif kontrol solüsyonları ilaç baskısını göstermek, histamine yanıtı zayıf olguları ortaya çıkarmak, teknisyenin uygulamasıyla ilgili değışiklikleri belirlemek için kullanılır. En sık histamin fosfat (1 mg/mL) kullanılmaktadır. Negatif kontrol solüsyonu olarak, alerji aşılarındaki diluentler kullanılır (Salin/%50 gliserinli HSA-salin). Negatif kontrol ile deri testi negatif olmalıdır. Dermografizmi olan hastalarda pozitif sonuç verir.

## Testi Etkileyen Faktörler

1. Teknik nedenler; allerjen ekstralarının kalitesi (standardize ve rekombinant allerjenlerde daha iyi), testte uygulanan aletler ve test tekniği.

2. Fizyolojik faktörler; yaş (erken çocukluk döneminde bile pozitif yanıt alınabilir, yaşlı hastalarda yanıt azalmaktadır), mevsimsel değişim (allerjen spesifik IgE yapımına bağlı olarak polen alerjili hastalarda polen mevsiminde deri testinde reaksiyon artabilir ve mevsim dışında azalabilir), uygulanan bölge<sup>82, 83</sup>

3. İlaçlar; deri testini etkileyen ilaçlar ve etkileme süreleri verilmiştir. Bu ilaçlar deri testinden önce belirtilen süreler kadar kesilmelidir.<sup>83</sup>

Yalancı Pozitif Sonuçlar	Yalancı Negatif Sonuçlar
Dermografizm	Etkinliği düşük veya etkinliğini kaybetmiş allerjen kullanımı
İrritan reaksiyonlar	Testi etkileyebilecek ilaçların kullanımı
Komşu yüksek reaksiyonun yanlış yorumlanması	Deri yanıtını etkileyecek hastalık varlığı uygun olmayan teknik (yeterince delmeme)

**c. İntradermal testler:** Allerjen intrakutan olarak uygulanır. Başlangıç dozu prik testte kullanılan allerjenin 1/100-1000 dilüsyonu olmalıdır. Antijen ekstraları küçük miktarlarda deri içine enjekte edilir. İntradermal test, spesifik alerjik duyarlılığın tespitinde, scratch ve prick testlere oranla daha kesin sonuçlar verir.<sup>77, 81, 83</sup> Test sonuçları 15-20 dakika içinde, endürasyonun çapına göre değerlendirilir. Sensitivitesi daha yüksektir, fakat daha fazla zaman alır, ağrı verir, yalancı pozitif reaksiyon riski ve anafilaksi riski fazladır. Bronş hiperreaktivitesi olan hastalarda, çok düşük dozlar bile astım atağını başlatabilir. Arteriol ve venüllere girme riski unutulmamalıdır.

**d. Prick to prick testi:** Ticari besin ekstralarının stabil olmaması nedeniyle özellikle meyve ve sebzeler gibi taze besinlerle bu yöntem uygulanmaktadır.<sup>81, 84</sup>

**e. Atopi Yama testi:** IgE aracılı geç tip reaksiyonları belirlemek amacıyla kullanılır. Bazı allerjenler için ticari ekstralar ve taze besinlerle uygulanmaktadır. İrritasyona bağlı reaksiyonlarla alerjik reaksiyonların ayırımı zor olabilir.<sup>81, 85</sup>

## 2.7.8. Tedavi Prensipleri ve Tedavi Yöntemleri

Alerjik rinit tanısı alan her hastayı ayrı ayrı değerlendirmek gerekir. Günümüzde, atopi genleri taşıyan bireylerde beslenme ya da allerjenlerden korunmayla duyarlılık gelişiminin önlenmesi (primer korunma) kolay değildir. Duyarlı hale gelmiş, atopik bünye gelişmiş bir bireyde de rinit gibi bir alerjik hastalığın korunma yöntemleriyle ortaya çıkmasının engellenmesi (sekonder korunma) çok zordur.<sup>70,86</sup> Alerjik rinit tedavisinde, sorumlu alerjenden korunma ilk ve en önemli adımdır. Korunma mümkün değilse veya yetersiz ise ilaç tedavisine geçilir. Aşılar tedavinin en son aşamasında, uygun ilaç ve çevre kontrolünün yetersiz kaldığı durumlarda kullanılır.<sup>70</sup>

Hastanın tedaviye olan uyumu, tedavinin maliyeti, hastanın genel sağlık durumu tedavi öncesi mutlaka değerlendirilmelidir.

### 2.7.8.1. Alerjenden Kaçınma ve Korunma

Alerjik hastalıklar klinik olarak başladıktan sonra, öncelikle farmakolojik tedaviyle kontrol altına alınır. Ancak yakınmaların tamamen kontrol altına alınabilmesi için genellikle bu yeterli olmaz. Çevredeki hastalık bulgularını tetikleyecek etkenlerden de uzak durmak gerekir. İstenilen düzeydeki kontrol, hemen hemen her hastada farmakoterapi ve korunma yöntemlerinin birlikte uygulanmasıyla başılır. Çevredeki alerjen konsantrasyonu ile hastalığın şiddeti arasında bir ilişki vardır. Alerjenden korunmada amaç alerjenle burun mukozasının temasının engellenmesine dayanır.<sup>70</sup>

Polen salınımının yoğunluğu ve süresi yıldan yıla değişse de, polen duyarlı alerjik rinitli hastalarda, her yıl hemen hemen aynı mevsimde klinik bulgular ortaya çıkar. Bu mevsimlerde dış ortamlarda az vakit geçirmek, pikniğe gitmemek, evleri polen düzeylerinin daha düşük olduğu akşam saatlerinde havalandırmak, öncesinde tüm pencereleri kapalı tutmak ve her akşam duş yapılmasını önermek gereklidir. Özellikle sıcak, kuru, rüzgarlı havalarda ve sabah erken saatlerde en yüksek seviyeye ulaşırken, soğuk ve nemli havalarda en düşük seviyeye iner.

Persistan alerjik rinitte en sık karşımıza çıkan iç ortam tetikleyici etkenleri akarlardır. Ev, kreş, okul, cami gibi kapalı alanlarda bulunur. Akarlarla teması önlemek için bazı teknikler geliştirilmiştir. Bunlar; fiziksel (ısıtma, havalandırma, dondurma, yıkama, bariyer yöntemleri, hava filtrasyonu ve vakumlama) ya da kimyasal (akaricidler) teknikler olarak özetlenebilir.<sup>87</sup> Akar geçirmeyen yatak-yorgan kılıfları, akaricidler ve HEPA filtreleri kullanımının akar miktarını azalttığı gösterilmiştir. Ancak bu önlemlere rağmen rinit

bulgularında çok az düzelme olduğu, koruyucu önlem olarak sadece yatak kılıfı kullanmanın da hastalık kontrolünde işe yaramadığı anlaşılmıştır.<sup>87,42</sup> Bu nedenle akara duyarlı alerjik rinitli hastalara korunmaya yönelik kesin bir öneride bulunmak zordur. Hastalardan bazı basit önlemlerin hepsine birden uymaları istenmelidir. Örneğin; iç ortam nem oranı %50'nin altına düşünce akarlar kurur ve ölür. Bu nedenle ev içi ortamların kesinlikle nemli, rutubetli olmaması gerekmektedir. Bu anlamda özellikle evlerin en nemli yeri olan banyolara dikkat çekilmesi, buralarda gerekli izolasyon önlemlerinin alınması gereklidir. Yatak odalarında buhar yapılmamalı, akarların çok yoğun bulunduğu yün malzemeler, duvardan duvara kaplı halılar kullanılmamalı, nevresim takımları 60°C'de yıkanmalıdır. Akarisidler ev tozu akarları miktarını azaltabilir. Ev içinde mantar kaynağı olabilecek nemli ve ıslak alanlar kontrol edilmelidir. Ev içi hayvanlar uzaklaştırılmalıdır.

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

### **2.7.8.2. Farmakoterapi**

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

Bunlar:

1. Hastanın yaşı, gebelik durumu, mesleği, birlikte bulunan hastalıklar sorgulanmalıdır
2. Hastanın başlıca şikayeti ortaya konmalı ve tedavi buna göre yönlendirilmelidir, gerekirse ilaç kombinasyonuna gidilebilir.
3. Hastanın sosyo-ekonomik ve kültürel durumu göz önüne alınmalıdır.<sup>42</sup>

Lokal preparatların kullanımı çocuk yaş grubunda zorluk oluşturabilir. Bu gibi durumlarda hastalar değerlendirilerek oral preparatlara geçilebilir. Alerjik rinit tedavisinde topikal steroid kullanımı ilk basamak tedavi olarak önerilirken çocuk hastalarda kullanıma uyum sağlanamıyorsa oral preparatların kullanımına geçilmelidir.

## **Antihistaminikler**<sup>42,70</sup>

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

Antihistaminikler, sedasyon yapıcı etkileri esas alınarak sedasyon yapan ve yapmayan olmak üzere iki gruba ayrılır. Bu etki, ilacın kan-beyin bariyerini geçiş hızına bağlıdır. Lipofilik olanlar bu bariyeri hızlı geçerler ve sedasyon yaparlar. Sedatif antihistaminikler santral sinir sistemindeki H1 reseptörlerine ilaveten muskarinik, kolinerjik, alfa adrenerjik reseptörlere de etki ederler ki bu etkiler antihistaminiklere ait diğer yan etkilerin sebebidir. Sedasyon yapmayanların ise lipofilik özellikleri azalmıştır ve kan-beyin bariyerini yavaş geçerler. Birinci kuşak adı verilen klasik antihistaminiklerin (klorfeniramin, difenhidramin, klemastin vb.) sedatif ve antikolinerjik yan etkilere karşı ikinci kuşak antihistaminiklerde (terfenadin, astemizol, loratadin, setirizin vb.) bu etkiler yok denecek kadar azdır. Levosetirizin ve feksofenadin daha az sedatif etkiye sahiptir. Klorfeniramin, difenhidramin, hidroksizin gibi birinci kuşak antihistaminler alerjik semptomları kontrol etmede oldukça etkin olmalarına karşın sedasyon, dalgınlık, psikomotor performansta azalma gibi santral sinir sistemi etkileri, ağız kuruluğu, idrar retansiyonu, kabızlık gibi antikolinerjik yan etkileri olduğundan tercih edilmez.

Yan etkilerinin sonucu ağız kuruluğu, idrar retansiyonu ve sık idrara çıkma, çarpıntı, görmede bulanıklık, hipotansiyon, baş ağrısı, ellerde güçsüzlük, karıncalanma ortaya çıkabilir.

Yapılan çalışmalarda intranasal antihistaminikler hapşırma, burun akıntısı gibi alerjik semptomları önleyebilir. İntranasal antihistaminler çocuklarda mevsimsel alerjik rinitte kullanılabilir. Nazal tıkanıklık üzerine etkisi oral antihistaminlere göre daha belirgin olabilir. Etkileri yarım saatten az bir sürede başlar. Azelastin (Allergodil) intranasal kullanılabilen antihistaminiklerdir.

## **Lökotrien İnhibitörleri**

Lökotrienler araşidonik asit metabolitidir ve birçok alerjik semptomu indükler. Hipersekresyon, eozinofili yapar. Bu etkileri ortadan kaldırmak için lökotrien sentez inhibitörü (zileuton) ve reseptör blokerleri (zafirlukast, montelukast, pranlukast) üretilmiştir. Astım tedavisi için üretilmiş ve alerjik rinit tedavisinde kullanılmaktadır. Montelukast sisteinil-lökotrien reseptör tip 1'in selektif antagonistidir.<sup>88</sup> Montelukast,

CysLT1 reseptörlerine yüksek bir afinite ve seçicilikle bağlanır.<sup>89</sup> Günde bir kez oral yolla kullanılır (6 ay-2 yaş aralığındaki çocuklar için 4 mg granül/saşe, 2-5 yaş için 4 mg çiğneme tableti; 6-14 yaş için 5 mg çiğneme tableti; 15 yaşından büyük çocuklar için 10 mg tablet).

Montelukastın astım ve alerjik rinit dışında, böbrek ve karaciğer dokusunda iskemi-reperfüzyon hasarını önlediği, inflamatuvar barsak hastalıklarında inflamasyonu baskıladığı, mide mukoza hasarını azalttığı ve koruyucu etki yaptığı, deri flebi yaşayabilirliğini arttırdığı, pulmoner fibrozisi engellediği, psöriasisde inflamasyonu azalttığı ve Behçet artritindeki inflamasyonu baskıladığını gösteren kanıtlar vardır.<sup>90</sup> Ratlarda, iskemik reperfüzyon sırasındaki nötrofilik inflamasyon ile oksidatif hasarı azalttığı ve böbrek fonksiyonlarını düzelttiği kesin olarak gösterilmiştir. Araştırmacılar, bu etkilerin inflamatuvar mediyatör oluşumunu azaltmasına bağlı olabileceğini belirtmişlerdir. Ratlarda spinal kord yaralanması durumunda sinir dokusunu koruyucu etki yaptığı da gösterilmiştir.<sup>91</sup>

Kimihiro ve ark. yaptığı çalışmada montelukastın PAR semptom ve bulgularında iyileşme sağladığı saptanmıştır.<sup>88</sup> ARIA klavuzunda montelukast kullanımı özellikle alerjik astımı olan alerjik rinitli hastalarda önerilmektedir.<sup>3</sup> 2015 yılında yayınlanan alerjik rinit klinik uygulama rehberinde primer tedavi olarak önerilmemiş, astım eşlik eden ya da diğer tedavilere uyum sağlamayan çocuklarda kullanılabileceği belirtilmiştir.<sup>5</sup>

### **Dekonjestanlar**

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

### **Kromolin Sodyum**

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

## **Kortikosteroidler**

Geç faz reaksiyonları üzerine etkilidirler. Alerjik rinitin tüm semptomlarına özellikle de burun tıkanıklığı üzerine etkilidirler. Sistemik kullanımda yan etkileri bakımından yüksek risk taşırlar. Bu yüzden çok ileri derecede burun tıkanıklığı olan hastalarda topikal tedaviye zemin hazırlamak için kullanılabilir. Sistemik steroidler alerjik rinit tedavisinde önerilmemektedir. Ancak lokal steroidler alerjik rinit tedavisinde birinci basamaktır.<sup>3,70</sup>

### **2.9.3. İmmünoterapi**

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

Alerjik rinitte immünoterapi subkutan veya sublingual yolla uygulanabilir. İlk subkutan yolla uygulanmış ancak istemeyen etki ve ölüm bildirilen vakalar nedeniyle daha az oranda istemeyen etkisi olan sublingual terapi ön plana çıkmıştır.<sup>43</sup> Subkutan immünoterapi hastanede sublingual immünoterapi ise evde hasta tarafından uygulanabilmektedir.

Yapılan çalışmalarda 3 yıldan daha fazla süre immünoterapi alan hastalarda 12-35 ay arası alanlara göre tedavi kesildikten sonra daha az relaps oranı bildirilmektedir.

İmmünoterapini endike olduğu hastalarda immünoterapi uygulanması için gerekli koşullar şunlardır:<sup>92</sup>

1. Testlerde kanıtlanmış IgE aracılıklı hastalık varlığı
2. Tepit edilen alerjen duyarlılığının hastanın semptomlarıyla uyumlu olması
3. Hastanın semptomların şiddet ve süresinin immünoterapi uygulamak için yeterli olması
4. İmmünoterapide kullanılması planlanan alerjenin ekstresinin standardize ve yüksek kalite olarak piyasada mevcut bulunması.

## **2.8. ALERJİK DIŞI RİNİTLER (NON ALERJİK RİNİTLER)**

Non alerjik rinit(NAR)tanı konulabilir alerji yokluğunda, yapısal anomali, sinüs hastalığı olmaksızın rinit semptomları olmasıdır.<sup>93</sup> Kronik nonalerjik rinit; deri testi ve/veya spesifik IgE ölçümüyle eşlik eden bir alerjik rinit olmamasına karşın nazal yakınmaların varlığı olarak tanımlanır. Bu tanım kapsamına giren en az 10 ayrı

nonalerjik rinit kliniği tanımlanmıştır ve bu haliyle nonalerjik rinitler %37-61 arasında değişen prevalansları ile rinitler içinde en yaygın ve önemli grubu oluşturur.<sup>94</sup>

*İnfeksiyöz Rinitler:* Rinosinüzit olarak da adlandırılır, burun mukozasının ve bir veya daha fazla sinusun inflamasyonudur. Burunda tıkanıklık/konjesyon veya akıntıya eşlik eden yüzde ağrı/bası hissi veya koku duyusunda azalma/kayıp görülür. Endoskopide burunda polip, sıklıkla orta meatustan mukopürülan akıntı, ödem ve mukozal obstruksiyon görülebilir. Hastalık 12 haftadan kısa süüyorsa akut, 12 haftadan daha uzun sürüyorsa kronik rinosinüzit olarak sınıflandırılır.<sup>95</sup>

*Mesleksel Rinitler:* Belirli iş ortamındaki nedenlerin veya durumların sorumlu olduğu ve intermittan veya persistan rinit semptomlarının eşlik ettiği burnun inflamatuvar hastalığıdır. İş yerinde karşılaşma, daha önceden var olan rinitin şiddetini de arttırabilir. Karşılaşmanın seviyesi, mesleksel ajana IgE aracılı duyarlanmanın ve mesleksel rinit gelişiminin en önemli belirleyicisidir. Mesleksel astımdan 2-4 kat daha sık görülür. Etyolojik ajanlar arasında; odun tozu, lateks, tahıllar, akarlar ve kimyasallar sayılabilir.<sup>96</sup>

*İlaçların Tetiklediği Rinitler:* Asetilsalisilik asit ve diğer nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, siklooksijenaz 1 (COX-1) enzim inhibisyonu ile sisteinil lökotrienlerin ve eozinofillerin artışına yol açarak duyarlı kişilerde burunda ve akciğerde akut inflamatuvar yanıt oluşturur. Asetilsalisilik asit, duyarlı hastalarda nazal polip epitel hücreleri ve periferik kan lökositlerinde araşidonik asit metaboliti olan 15-hidroksieikotetraenoik yapımını arttırır.<sup>97</sup> Klinikte, astım atağı, şiddetli rinore, konjunktival hiperemi ve periorbital ödem ve uzun dönemde nazal polipozis görülür (85). Topikal nazal dekonjestanların uzun süreli kullanımı, burunda siliya kaybı, epitel erozyonu, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve ödemle kendini gösteren ve rinitis medikamentoza olarak tanımlanan reaksiyonel nazal obstruksiyonla sonuçlanır.<sup>98</sup>

*Hormonal Rinitler:* Menstrüel siklus, puberte, gebelik ve hipotiroidi gibi bazı endokrinolojik hastalıklarda burunda değişiklikler olabilir.<sup>99</sup> Ellegard, gebelik rinitini, solunum yolu infeksiyonu veya alerjik neden olmaksızın gebeliğin son altı haftasında (veya daha fazla) gelişen ve doğumu takiben iki hafta içinde düzelen nazal konjesyon olarak tanımlamıştır.<sup>100</sup>

*Sigara içenlerde Rinit:* Kimyasal ajanlar, ortam sıcaklığında ani değişiklikler, soğuk hava, egzersiz ve sigara içiciliği nazal semptomlara yol açabilir. Sigara dumanı iç



ortam kirliliğinin en önemli bileşenidir. Tütün dumanı içindeki bazı kimyasal maddelerin toksik ve karsinojenik olduğu bilinmektedir. Sigara içen hastalarda sağlıklı sigara içmeyen kişilerle karşılaştırıldığında mukosilyer transport yavaşlamaktadır.<sup>101</sup> Goblet hücre hiperplazisi ve epitel kalınlaşması sigara içenlerde içmeyenlerden daha fazladır. Sigara yan dumanı maruziyeti de mukosilyer klerensi yavaşlatır ve 15 ppm karbonmonoksit düzeyinden itibaren burun tıkanıklığı, burun akıntısı ve öksürük artar.<sup>102</sup>

Anneleri sigara içen çocuklarda rinit daha sık görülmektedir, sigara içen ailelerin çocuklarında yıl boyu rinit riski 2.76 kat artmaktadır. Babayl karşılaştırıldığında annenin sigara içmesinin rinit gelişiminde daha etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>103</sup>

*Besinlerin tetiklediği Rinitler:* Gustatuar rinit, nonalerjik rinitler grubunda yer almaktadır. Daha çok erişkinlerde görülen gustatuar rinit özellikle acı ve baharatlı besinlerin alımından kısa süre sonra ortaya çıkmaktadır. Berrak sulu bir burun akıntısıyla kendisini gösterir. Yeterli ve güvenilir çalışmalar bulunmadığından sıklığı bilinmemektedir. Ancak erişkinler ve ileri yaştaki kişiler arasında sıkça gözlenmektedir. Çoğu zaman alerjik rinitin bulgularıyla beraber bulunabilir. Sigara içenler ve alerjik riniti olan kişilerde daha sık görülmektedir.<sup>65</sup> Yaşam kalitesini çok fazla etkilemediğinden hastalar tarafından çoğu zaman ihmal edilir. Sorumlu besinler alındığında burunda nörojenik refleks ile parasempatik sinir uçlarının uyarılmasına bağlı vazodilatasyon sonucunda semptomlar ortaya çıkmaktadır. Bu refleks mekanizmalarının bu kişilerde niye daha çok aktif olduğu bilinmemektedir.<sup>104</sup> Gustatuar rinit, idiyopatik, posttravmatik, cerrahi sonrası ve nöropatilerle birlikte gelişenler olmak üzere dört kategoride incelenir. İdiyopatik olanlar çift taraflı olmasına rağmen diğerleri tek taraflı olabilir. 2.3.8

*Vasomotor (İdiyopatik) Rinit:* Son zamanlarda inflamasyondan daha çok nörosensoryal anormalliklere bağlı olarak geliştiği düşünüldüğünden“nonalerjik rinopati” olarak adlandırılması önerilen vazomotor rinit, belirli tetikleyicilerle ortaya çıkan, çoğunlukla konjesyon ve rinore ile seyreden inflamatuvar ve nonalerjik kronik bir hastalıktır.<sup>50</sup> Semptomlar yıl boyu, sürekli, aralıklı veya mevsimsel olabilir. Başlıca tetikleyiciler olarak ısı ve nem değişiklikleri, alkol, sigara dumanı, tozlar, egzoz gazları ve kuvvetli kokular sayılabilir. Tanı diğer rinit nedenlerinin dışlanmasıyla konur.

Tedavide ilk planda intranazal kortikosteroidler veya intranazal antihistaminler kullanılır.

*Psikojenik Rinit:* Alerjik rinitte emosyonel bulguların %23.1 gibi oldukça yüksek bir oranda olduğu tespit edilmiştir. Emosyonel stresler alerjik rinitteki birçok tetikleyici mekanizmadan, predispozan faktörden sadece biridir. Ayrıca, stres ve anksiyetenin yapılan deri prik testlerini de etkilediği, bu kişilerde testte ölçülen deri yanıtının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Alerjik rinitte kullanılan antihistaminlere ilave plasebo tedavinin yaşam kalite skorunu istatistiksel olarak arttırdığı görülmüştür

105

*Atrofik Rinit:* “Kuru burun” aslında tanımlanamayan bir durum değildir. Bu anlamda hastanın anamnezi son derece önemlidir. Bu olguların belirli semptomatolojik bulguları vardır. Bunlar; burunda kuruluk hissi, kaşıntı, burun içi yanma hissi, burun tıkanıklığı, burun içinde kabuklanma ve kötü koku, burun kanaması, koku almada azalma gibidir.

### **2.8.1. NARES (non-alerjik rinit eozinofilik sendrom)**

#### **2.8.1.1. Tanım ve epidemiyoloji**

NARES, perinneal alerjik rinit bulgu ve semptomşarı olan ancak yapılan alerji testleri negatif olan, nazal smearda %20-25 üzerinden eozinofili saptanan nonalerji kronik rinittir.<sup>106</sup> Nazal mukozasa alerji ve diğer nazal patolojiler olmaksızın kronik enflamasyon vardır. Hastalar perinneal alerjik rinitin tipik semptomlarından özellikler konjesyon ve rinoreden şikayetçidir, anosmi şikayetinin bu hastalarda arttığı tespit edilmiştir.<sup>107</sup> NARES özellikler orta yaş bireylerde daha sık saptanmıştır ve uykuda solunum apnesi için risk faktörü olduğu ortaya konmuştur.<sup>107</sup> İlk kez 1981 yılında Jacobs ve arkadaşları tarafından 52 hastayı içeren bir seri yayınlanmıştır.<sup>108</sup> NAR hastaları arasındaki prevalansı %13-33 arasında bildirilmektedir.<sup>93</sup>

Etyolojisi tam olarak bilinmemekler beraer NARES in Samter triadı olarak da bilinen astım, aspirin duyarlılığı ve nazal polipozisi içeren sendromun erken evresi olduğu ya da daha sonra buna ilerlediğini gösteren yayınlar mevcuttur.<sup>93</sup>

### 2.8.1.2. Patofizyoloj

NARES patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Kronik nazal inflamasyon mevcuttur ancak bunu tetikleyen nedenler ve rol oynayan mekanizmalar hala araştırılmaktadır.

NARES patofizyolojisine yönelik yapılan çalışmalarda nazal mukozada mast hücre aktivasyonu, IgE pozitif hücreler, immunglobulin serbest hafif zincirleri (FLC: free light chain) , artmış GMCSF(granulosit-monosit koloni uyaran faktör) düzeyleri bildirilmiştir.

Powe ve ark. 2001 yılında NARES`de rol oynayan patolojinin Lokal spesifik IgE artışı olduğunu savunmuştur; alerjik rinitli ve nares`li hastalarda nazal sekresyondan bakılan spesifik ige lerin sağlıklı popülasyona göre daha fazla olduğunu belirtmiştir.<sup>109</sup> Bu yönde yapılan ve tezi destekleyen çalışmalar mevcuttur, ancak bunu desteklemeyen çalışmalarda yapılmıştır. Becker ve ark. yaptığı çalışmada perinéal ve mevsimsel alerjik rinitli 53 hastanın serum ve nazal sekresyonları toplanmış ve spesifik IgE düzeylerine bakılmış 22 kronik rinosinüzitli ve nazal polipozisli hastanın serum ve nazal sekresyonunda s. Aureus tsst-1 için spesifik ige bakılmış 19 NARES hastasının nazal sekresyonlarında bu parametreler değerlendirilmiştir. 22 nazal polipozisli kronik rinosinüzit hastasının 3 tanesinde s. Aureus superantijeni TSST-1 `e karşı spesifik IgE belirlenmiş. Sonuçlar nares in lokal ige üretimi ile ilişkili olmadığını göstermiştir.<sup>8</sup>

Powe ve ark. yaptığı bir çalışmada nazal FLC`nin alerjik ve non alerjik rinitli hastalarda arttığı belirlenmiştir. Ancak buna yol açan nedenlerin ortaya konması için daha ileri araştırmalar yapılması gerektiği bildirilmiştir.<sup>110</sup>

Aleksandar Peric ve ark. yaptığı bir çalışmada nares hastalarında PAR hastalarına göre daha fazla eozinofilik inflamasyon saptanmıştır. 14 nares ve 14 par hastasının nazal sekresyonlarında MCP-1, MCP-3 ve RANTES ölçülmüştür. Bu sitokin seviyelerinin ölçümünün kronik inflamasyon seviyesini belirlemede yararlı olacağı bildirilmiştir.<sup>111</sup>

Meng ve ark. yaptığı çalışmada AR ve NAR hastaları değerlendirilmiş. Bu hastalarda serum ve nazal sekresyonda IgFLC ve MCT seviyeleri ölçülmüştür. AR ve NAR hastalarında IgFLC ve MCT`nin serum ve nazal sekresyonda sağlıklı kontrol grubuna göre arttığı tespit edilmiştir. NAR hastalarında nazal sekresyon IgFLC ve MCT

arasında korelasyon olduğu ancak bu ilişkinin AR hastalarında saptanmadığı görülmüştür. Nazal sekresyon IgFLC ve ECP arasında ilişki saptanmamış ancak hem NAR hem de AR hastalarının serumda bu parametreler korelasyon göstermiştir. Çift immünfloresan boyamada lambda FLC ekspresyonunun NAR hastalarının nazal mukoza mast hücrelerinde lokalize olduğu saptanmıştır(%45). Bunlara göre IgFLC NAR ve AR rinit patofizyolojisinde rol oynamaktadır.<sup>112</sup>

Zambetti ve arkadaşlarını yaptığı bir çalışmada histamin ile non sepesifik nazal provakasyon testi yapılmış mukosilyer transport ve total nazal direnç ölçülmüştür. Sonuç olarak NARES`de eozinofilik emflamasyonun epitelyal hasara yol açarak mukosilyer transportu bozduğu ve nazal total direnci arttırdığı saptanmıştır.<sup>113</sup>

Yapılan çalışmalarda AR ve NARES inflamasyonunda eozinofil, GM-CSF, IgFLC, MCP gibi birçok faktörün ortak olduğu görülmektedir. Bu nedenle AR inflamasyonu nedeniyle gelişen semptom ve bulgular NARES hastalarında da ortaya çıkmaktadır. NARES ile ilgili yeterli çalışmalar olmasa da alerjik rinitin predispozan faktör olarak rol aldığı EOM etyopatogenezinde inflamasyon ve östaki disfonksiyonuna yol açabileceği düşünülebilir. Bu nedenle özellikle çocuk yaşta görülen NARES olgularında aynı AR gibi EOM saptabilir ve AR ve diğer nazal patolojiler saptanmayan EOM hastalarına nazaran tedavileri daha zor olabilir. Bu konuda NARES ile ilgili ileri çalışmalar gerekmektedir.

### **2.8.1.3. NARES Tanı**

NARES tanısı PAR semptomlarına sahip olan hastalarda in vivo ve in vitro testlerde alerji saptanmaması, nasal smearda %20-25, in üzerinde eozinofili saptanması ile konulur. Becker ve arkadaşları NARES tanısı için atopi aşagüğüdaki parametreleri kabuş etmiştir.<sup>8</sup>

- Perinneal alerjik rinit septomları ve muayene bulguları varlığında negatif deri prick testi veya negatif serum spesifik ige
- Nazal smearda>%20-25 eozinofili
- Serum ECP yüksekliği

#### **2.8.1.4. NARES tedavisi**

NAR tedavisinde anahtar nokta hasta eğitimidir. Hastaya tetikleyicilerden uzak durması, çevresel etkenlerden kaçınması öğretilmelidir. Bunlar yeterli olmadığında medikal tedavi basamağına gelinmiştir.

Nazal lavajın hafif dekonjesyon yaparak minimal bir etki sağladığı gösterilmiştir.<sup>93</sup>

Topikal steroidler ve topikal azelatin NAR tedavisi için FDA onayı alan ilaçlardır.<sup>93</sup>

NARES, NAR grubu içerisinde medikal tedaviden en çok yanıt gören rinittir. Primer tedavi olarak topikal steroidler önerilmektedir.<sup>93</sup> Ancak topikal steroidler kullanımına uyum özellikle çocuk popülasyonda zordur. Böyle hastalarda tedavi seçeneği olarak tam bir fikir birliği oluşmamıştır. Kliniğimizde topikal steroid kullanıma uyum sağlamayan çocuk hastalarda oral montelukast preparatları tercih edilmekte olup, bu hastalarda hastalık rezolüsyonu açısından yarar görülmüştür. Ancak bu alanda çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Çalışmalara bakıldığında montelukast tedavisi tüm NAR hastaları için değerlendirilmiştir. Ancak bunların içinde bir tek NARES grubu eozinofilik inflamasyonla giden ve alerjik rinit ile ortak mediyatörleri kullanan kronik rinittir. Bu açıdan alerjik rinit ve astım hastalarında etkili olan montelukastın NARES hastalarında yarar sağlayabilmesi mümkündür. Buna yönelik çalışmalar yapılmalıdır.

## **2.9. EFÜZYONLU OTİTİS MEDIA**

### **2.9.1. Tanım ve Epidemiyoloji**

Efüzyonlu otitis media (EOM), lokal ya da sistemik akut enfeksiyon bulgusu yokken, sağlam timpanik membran arkasında sıvı birikmesiyle karakterize, enflamatuvar bir tablo olarak tanımlanabilir.<sup>1</sup> Orta kulakta 4 tür sıvı (Efüzyon) bulunabilir. Bunlar ya seröz, mukoid, hemorajik ve pürülan sıvılardır ya da bunların karışımlarıdır. Ancak günlük uygulamada EOM dendiğinde seröz ya da mukoid sıvı birikimi kastedilir. Literatürde seröz otitis media, non-süpüratif otitis media, kronik efüzyonlu otitis media, sekretuar otitis media gibi terimler de bu hastalık için kullanılmaktadır. Tüm otitlerde olduğu gibi EOM'de de üç haftaya varan bir süre boyunca sıvının kalıcı olması durumu,

akut dönem olarak değerlendirilir. Buna karşın, üç aydan uzun süren orta kulak efüzyonları kronik olarak kabul edilir.

Erken çocukluk döneminde özellikle okul öncesi çocukların %90'ı EOM geçirmektedir ve ortalama yılda 4 atak yaşamaktadırlar.<sup>114</sup> Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 2,2 milyon EOM epizodu tanınmaktadır ve yaklaşık 4 milyar dolarlık bir harcamaya sebep olmaktadır. <sup>114</sup>Ülkemizde bölgesel olarak yapılmış çalışmalarda %6,5-11,14 prevalans bildirilmiştir ve 5-8 yaş arası çocuklarda daha sık olduğu bildirilmektedir.<sup>115</sup>, <sup>116</sup>EOM bimodal dağılım gösterir. İlk pikini 2 yaş civarında yapar, vakaların yaklaşık olarak %90'ı okul çağı öncesinde, en sık da 6 ay ile 4 yaş arasındadır.<sup>117</sup>Yaşamın ilk yılında çocukların yaklaşık %50'sinde EOM saptanırken bu oran 2 yaşında %60'a çıkar. İkinci piki ise 5-6 yaşlarında yapar, bu yaş grubunda 8 çocuktan birinde EOM saptanmıştır.<sup>118</sup>,<sup>119</sup> Atakların büyük çoğunluğu 3 ay içinde ortadan kalkarken çocukların yaklaşık %30-40'ında efüzyon tekrarlar. Atakların %5-10'u ise 1 yıl veya daha uzun sürebilir.<sup>114</sup>

EOM çocuklardaki iletim tipi işitme kaybının en sık sebebidir ve görülme yaşı göz öne alındığında dil ve kognitif fonksiyon gelişimini etkileyeceği açıktır. 3 aydan fazla süren EOM'u olan çocukların en azından %25'inde dil gelişiminde gerilik, öğrenme güçlüğü, davranış problemleri, denge problemleri, rekürren AOM, yaşam kalitesinde azalma tespit edilmiştir.<sup>120</sup>,<sup>121</sup> Rosenfeld ve ark. gelişimsel zorluk açısından risk faktörü taşıyan çocukları belirlemiştir. (Tablo 2) Bu çocuklarda tanı ve tedavide geç kalınmaması daha da önemli bir hale gelmektedir.

**Tablo 2.** Risk altındaki çocuk tablosu

EOM'dan bağımsız kalıcı işitme kaybı
Şüphelenilen ya da kanıtlanmış konuşma ve dil gelişim bozukluğu
Otizm spektrum bozukluğu ya da diğer gelişimsel bozukluklar
Sendromlar (Down send. Vb.) ya da kognitif, konuşma ya da dil gelişiminde geriliğin olduğu kraniyofasiyal anomaliler
Körlük ya da düzeltilemeyen görme bozuklukları
Yarı damak eşlik eden sendrom olsun ya da olmasın
Gelişimsel gerilik

## 2.9.2. Risk Faktörleri

Risk faktörlerini efüzyonun oluşmasındaki önem derecesine göre şu şekilde sıralanabilir:<sup>122</sup>

Birinci derecede önemli risk faktörleri: Üst solunum yolları infeksiyonları (ÜSYE), mevsimler, adenoid hipertrofisi, yetersiz antibiyotik tedavisi, konjenital malformasyonlar (Yarık damak, Down sendromu, Tracher Collins sendromu v.s.), Irk.

Raslantısal ve ikincil risk faktörleri: ebeveyn ve kardeşlerin ÜSYE'leri, cinsiyet, yaşanan bölge iklimi ve yaşanan ev, çocukta alerji hikayesi, ebeveynde alerji anamnezi, evin kalabalık olması, nem derecesi, genel ve lokal immünite defektleri, doğum ve büyüme koşulları ile ilişkili risk faktörleri(Amnion suyunda boya ile mekonyumun varlığı,Uzun doğum eylemi,Prematüre doğanlar, Vücut ağırlığının normalden düşük olması, Ana sütü ile beslenmenin erken bırakılması, Erkenden kreşe verilme, Bakıcı ile büyüme)

## 2.9.3. Patofizyoloji

EOM etyopatogenezi kesin olarak ortaya konulamamıştır. Bununla beraber pek çok teori ortaya atılmıştır. Bu durum EOM'nin tek bir hastalık değil birçok değişik etkenin ortaya çıkardığı multifaktöriyel bir hastalık olduğu sonucunu çıkarmamıza neden olmaktadır. Viral ve bakteriyel infeksiyonlar, immünolojik durum, alerji, çevresel faktörler ve otoimmünite suçlanmıştır.

Normalde orta kulak mukozasında bir miktar mukus sürekli olarak salgılanmaktadır ve mukosilier hareket ile östaki tüpüne oradan da nazofarenkse taşınmaktadır. Bu orta kulağın savunma mekanizmalarından biridir. Orta kulakta muhtemelen bakteri yıkım ürünleri, virüsler veya alerji sonucu inflamatuvar bir durum oluştuğunda ilk olarak mukozada proliferasyon, plazma hücresi infiltrasyonu, takiben sekretuar tipte metaplazik epitelyum oluşur.

Orta kulakta efüzyon oluşumu ile ilgili ilk teori hastalığın tanımını da yapan Politzer tarafından ortaya atılmış *hidrops ex vacuo* teorisidir. Bu teoriye göre östaki tüpünün tıkanması sonucu orta kulakta negatif basınç oluşacak ve transüstasyonla steril bir efüzyon oluşacaktır.

EOM'si çocuklarda %80-90 oranında AOM öyküsüne rastlanmaktadır.

Özellikle yaşamlarının ilk yılında AOM geçiren çocuklarda EOM riski çok artmaktadır.<sup>123</sup>

Bakteri tespitinde kullanılan tekniklerin gelişmesi ile birlikte %40'a varan oranlarda bakteri izolasyonları bildirilmiştir. Üretilen mikroorganizmalar genellikle diğer ÜSYE ve AOM'de karşılaşılan Streptococcus pneumonie, Hemophilus influenza ve Moraxcella catarrhalis'dir.<sup>124</sup>

Yine bir çalışmada da standart besi yerlerindeki bakteri kültürlerinde hastaların %24.3'ünde bakteri üretilirken, kültürlerin polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile incelenmesi sonucunda ise materyallerin %94.5'inde bakteriyel DNA' ya rastlamışlardır.<sup>125</sup>

Viral ÜSYE'ler sırasında EOM atakları görülmektedir. Efüzyonların incelenmesinde respiratuar sinsityal virüs, adenovirüs ve rinovirüs nükleik asitleri izole edilmiştir.<sup>126</sup>

Gordon ve arkadaşları yaptıkları çalışmada mevsim ve ayın EOM gelişim ve kliniğinde etkili olduğunu saptamış ve buna göre mayıs- ağustos aylarında daha konservatif yaklaşım Sonbahar ve kış mevsimlerinde ise daha agresif bir yaklaşım benimsenmesi gerektiğini belirtmiştir.<sup>127</sup>

Adenoid doku, EOM patogenezi çeşitli nedenlerle olumsuz etkiler Adenoid vejetasyon değişik şekillerde EOM oluşumunu etkiler; enfeksiyon odağı, orta kulağa mukus transportu, mast hücre aktivasyonu, lenfosit diferansiyasyonu. EOM'li çocuklarda adenoid dokusunun normalden daha büyük olduğu ve kitle etkisiyle beraber, oluşturduğu enflamasyona bağlı ödem ve neden olduğu enfeksiyonlar yoluyla da bir risk faktörü olduğu varsayılmaktadır.<sup>31</sup> Adenoid dokunun mukozanın bağışıklığında rol aldığı, IgA, IgG, IgM ve IgD ürettiği ve alerjik etki oluşturduğu da bilinmektedir.<sup>128</sup> Kraniofasial gelişmeyi ve nazofarenkdeki gaz konsantrasyonunu etkilemesi, nazofarenkte patojen bakterilere zemin oluşturması ve kitle etkisi yaratması olumsuz etkilerinin başlıcalarıdır.<sup>129</sup>

Alerji EOM ilişkisi hakkında olumlu ya da olumsuz anlamda bir fikir birliği yoktur. Son zamanlarda nazal alerjiye bağlı gelişen tuba blokajının EOM patogenezi ile direkt değil dolaylı yoldan ilişkili olduğu ve alerjinin oluşan EOM'nin devamında bir faktör olarak rol oynadığı söylenmektedir.<sup>31, 130</sup> Bir çalışmada, multipl ventilasyon tüpü



uygulanan 5 yaşın üzerindeki çocuklarda %35 oranında alerjik rinit anamnezi ve pozitif deri testi saptanmıştır. Yine EOM patogenezinde immünglobulin(Ig)E'ye bağımlı alerjik reaksiyonların genç alerjik hastaların %23'ünde etken olduğu sonucuna varmışlardır. Alerjinin oluşturduğu bu etki primer olarak üstaki tüpünü penetre eden allerjenin mukozada neden olduğu enflamasyon ile tüpobstrüksiyonuna yol açması şeklinde olduğu savunulmuştur.<sup>131</sup> Bir başka çalışmada hasta serumları ve efüzyonlarında interlökin (IL) 4 ve IgE çalışılmış ve korelasyon tespit edilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada yardımcı T lenfosit kutuplaşmasının da tespit edilmesini alerjinin efüzyon patogenezinde yer alabileceği yönünde değerlendirmişlerdir.<sup>132</sup> Ancak alerji ile EOM arasında güçlü bir ilişki kurabilen araştırmalar sayıca azdır ve biokimyasal çalışmalarda da Tip I hipersensitivite reaksiyonuna ait kanıtlar bulunamamaktadır. Bu nedenle kronik EOM bulunanda alerji tanısına yönelik ileri incelemeler önerilmemektedir.<sup>133</sup>

Efüzyon oluşumunun bir takım inflamatuvar mediatörler aracılığı ile geliştiği düşünülmektedir. Orta kulak sıvılarında pek çok mediatör çalışılmıştır. Ancak en önemli mediatörlerin sitokinler olduğu düşünülmektedir. Efüzyonlarda TNF alfa %77-91, IL-1 beta %67-97, IL-8 % 92-100 oranında tespit edilmiştir. Bakteriyel endotoksine cevap olarak TNF alfa olduğu bunun da musin salınımına ve müköz karakterdeki bezlerde hiperplazi oluşturduğu gösterilmiştir.<sup>134</sup>

Efüzyonun temizlenememesi de efüzyon oluşumuna yol açar. Silier disfonksiyon efüzyon oluşumuna bu yolla neden olur. EOM'de sekretuar hücreler artarken, silialı hücrelerinde azaldığı ve işlevlerinin bozulduğu görülmüştür. Primer silier diskinezi de siller fonksiyon görmez ve bu hastaların tümünde efüzyon mevcuttur. Radyasyon, bakteri ve bakteri endotoksinlerinin silier hareketi bozduğu gösterilmiştir. Pasif sigara içiciliği de silier disfonksiyona yol açar.

EOM'de efüzyonda bulunan lökotrienler, prostoglandinler ve aroşidonik asit metabolitlerinin yol açtığı inflamatuvar cevap nedeni ile timpanik membranda yapısal hasar oluşması riskinin yanında havalanma azlığı nedeni ile oluşan negatif basınca bağlı olarak zarda retraksiyon cepleri atelettazi ve atrofi oluşmaktadır.<sup>135</sup>

Son yıllarda larengofarengeal reflü EOM etyolojisinde suçlanmaya başlanmıştır. Literatürde konuyu destekleyen iki önemli çalışmada Tasker ve ark. orta kulak efüzyonunda yüksek konsantrasyonlarda pepsin ve pepsinojen bulmuşlardır.<sup>136</sup>

#### 2.9.4. Klinik Belirti-Bulgular ve Tanı

EOM'lerde genel ve lokal infeksiyon belirtileri yoktur. Ana babanın tek yakınması çocuklarının kendilerine yanıt vermemesi, ilgisiz cevaplarla soruları geçiştirmesi, televizyonu çok yakından izlemesi ya da sesini yükseltmesi olabilir.

Çocuk ne kadar küçükse çift taraflı olma şansı o kadar fazladır; bununla birlikte çocuğun yaşı küçüldükçe işitmenin değerlendirilmesi zorlaşır. Tek taraflı vakalarda işitme kaybının farkına varılması daha da zordur.

Pek çok olguda kronik orta kulak efüzyonlarının saptanması genel KBB muayenesi sırasında olur. Bu nedenle bu olguların otoskopik değerlendirilmesi son derece önemlidir. Otoskopik olarak görüntü efüzyonun cinsine göre değişir.

Genellikle çocuklarda görülmesi ve bu yaşlarda yakınmaların dile getirilmesindeki zorluk, fizik muayenedeki teknik zorluklar, semptomların az olması ve en sık görülenlerden işitme azlığının gizli kalması hastalığın en önemli tanı zorluklarını oluşturur.

*Otoskopi/PnömatikOtoskopi/Otomikroskopi:* Timpanik membran değişik görünümde, renkte ve özellikte olabilir. Ayrıntıların değerlendirilebilmesinde otomikroskopi çok yararlıdır. Bu yolla, timpanik membranın yapısı ve kalınlığı, anulusla düzey farkları, zar yüzeyindeki olası çizgi ve desenlerin anlamı daha iyi anlaşılabilir. Bu tanı yöntemi kullanılmadığında, alışkın olmayan bir göz, kaba bir muayenede EOM bulgularını atlayabilir.

Seröz ve akutefüzyonlarda timpanik membran şeffaf ya da donuk olup, hava-sıvı düzeyleri ya dahava kabarcıkları seçilebilir. Kronik olgularda timpanik membranda matlık, vaskülarizasyon, kalınlaşma saptanabilir. Işık üçgeni genelde kaybolmuştur.

Efüzyonun akut ve subakut dönemlerinde bombelik sıkgörülebilir. Kronik dönemde sekresyonun azalmasına bağlı olarak genelde timpanikmembranın bombeliği kaybolup, kalınlaşma ve matlık ön plana çıkar. Daha ileri evrelerde, manubrium mallei'de mediale çekilme, prosessus brevis'de belirginleşme ve timpanik membranda retraksiyonlar görülebilir.

EOM tanısında en önemli yöntemlerden biri de pnömatik otoskopidir. Pnömatik otoskopi ; Amerikan Otolarengoloji ve Baş-Boyun Cerrahisi Akademisi'nin yayınladığı klavuzda EOM tanısında ve takibinde önerilmiş, güçlü öneri olarak sunulmuştur.<sup>114</sup>

Pnömatik otoskopiyle timpanik membrana hafifçe pozitif ve negatif basınçlar uygulayarak, zarının hareketliliği ve orta kulağın içerikleri hakkında bilgi edinilebilir. Timpanik membranın belirgin ve her iki yöne doğru hareketli olması, normal olduğunu; hareketliliğin kısıtlı ve dışa doğru hareketin içe doğru hareketten daha belirgin olması negatif orta kulak basıncının bulunduğunu; hareketsiz ya da hareketinin kısıtlı olması da orta kulakta efüzyon olduğunu gösterir. EOMtanısında pnömatik otoskopinin duyarlılığının %90, spesifikliğin %80 olduğu bildirilmiştir.<sup>1</sup>

*Diyapazon Testleri:* Efüzyonun oluşturduğu işitme kaybını tanımlamak ve tanıyı doğrulamak açısından basit, ucuz, yararlı, ancak yeterince önem verilmeyen bir yöntemdir. Rinne testinin negatif bulgu vermesi ve unilateral kuşkulu patolojilerde Weber testinin o kulağa lateralize olması, görülen otoskopik bulguyla birlikte bir iletim tipi işitme kaybı olduğunu doğrular.

*Empedansmetri:* Akustik empedansmetri tanıda yararlı, klinik araştırmalarda vazgeçilmez bir yöntemdir. Bu yöntemle timpanometri, akustik refleks incelemeleri ve tuba östakinin fonksiyon testleri yapılabilir.

*Timpanometri:* Orta kulak basıncının ve geçirgenliğinin objektif bir ölçüm yöntemidir.

Değiştirilen dış kulak kanalı basıncının (deka Pascal [daPa] cinsinden) bir fonksiyonu olarak, orta kulağın değişen geçirgenliğini miliOhm cinsinden ölçer.

Otoskopik tanının doğrulanması ve kulağın mekanik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde ve otoskopiyle belirlenemeyen bozuklukların tanımlanmasında çok yararlıdır.

Timpanometride kullanılan prob frekansı 226 Hz'dir. Küçük çocukların orta kulak fonksiyonlarının incelenmesinde bu frekans çok uygun değildir, ancak dört ila altı aylıktan sonra efüzyon hakkında daha iyi bilgi verir. Daha küçük çocuklarda yüksek frekans timpanometri daha etkilidir. Daha doğru bilgi almak, tam olmayan düzelmeleri saptamak ve nüks olasılığını fark etmek için multifrekans timpanometri yöntemi kullanılabilir.<sup>137</sup> Orta kulağın fonksiyonunu değerlendirmek için timpanogram dört özelliğinden yararlanır. Bunlar statik admitans, gradyan, pik basıncı ve dış kulak kanalı hacmidir. Statik admitans; timpanogram pikinin yüksekliğini ifade eder ve orta kulak efüzyonunun belirlenmesi açısından çok önemlidir. Timpanogram düzse (statik

admitans=0) ya da pikinin yüksekliği 0.2 ya da 0.3 miliOhm'dan düşükse, efüzyon ya da bir orta kulak hastalığı olasılığı yüksektir.<sup>138</sup>Efüzyon, kronik evreden sekel evreye dönüştüğünde, tuba östakinin açılmamasına karşın, sek-retuar hücrelerin dejenere olup üretim yapamamaları nedeniyle timpanik kavitede sıvının yerini vakum alır ve timpanik membran atrofiye olup retraksiyona gider. Bu durumda orta kulakta patoloji bulunmasına ve timpanogramdaki negatif basınca karşın normal admitans görülebilir.

Timpanometrik Gradyan; timpanogramın genişliğini ifade eder. Timpanogram pikinin statik admitansın yarısında ölçülen genişliğidir. Statik admitans normal olmakla birlikte, gradyan yüksekse efüzyon olasılığı yüksektir. Timpanometrik pik basıncı; orta kulağın geçirgenliğinin, dış kulak kanalına ne kadarlık bir basınç uygulandığında maksimum düzeye çıktığını, timpanogramın ne kadarlık bir basınçta maksimum pik yaptığını ifade eder. Timpanogramın pik yaptığı basınç, tam da karşılığı olmamakla birlikte, orta kulak basıncının ölçüsüdür. Negatif basınçlar otitis media patogenezinde rol oynasa da, efüzyon için belirleyici değildir. Dış kulak kanalı hacmi; probun medialinde hapis kalan hava hacmini ifade eder. Geniş bir hacim, timpanik membran perforasyonunu ya da varsa, ventilasyon tüpünün açık olduğunu gösterir. Bu durumlarda düz bir timpanogram alınır. EOM'de hacim normaldir, ancak hacmin normal olması perforasyonu dışlamaz.

Statik admitans, orta kulak basıncı ve timpanogram şeklinin, orta kulak efüzyonuyla ilişkisi şu şekilde özetlenebilir. Efüzyonun varlığı cerrahi girişimle kanıtlanmış kulakların çoğunda düz (0 admitans) timpanogram ya da orta kulak basıncı -300 da-Pa'dan daha düşük olduğunda B tipi timpanogram elde edilir. Orta kulak basıncı -150 ile -300 daPa arasında değişen ve statik admitansı 0.3 mohm'dan düşük olanlardan yuvarlak timpanogram, orta kulak basıncı 150 daPa'dan az ve statik admitansı 0.3 mohm'dan büyük olan az sayıdaki kulaktan da C tipi ya da A tipi timpanogram elde edilir.

#### Timpanogram tipleri

Timpanogram tipi	Orta kulak basıncı (mmH <sub>2</sub> O)
A	-100 mmH <sub>2</sub> O ve üstü
C1	-100 ile -199 mmH <sub>2</sub> O arası
C2	-200 mmH <sub>2</sub> O ve altı
B	Tepe noktası olmayan düz eğri

EOM tanısında timpanometrinin duyarlılığının yüksek (%90) olmasına karşın, yalancı pozitif bulgular nedeniyle spesifikliğı düşüktür.

*Akustik Refleks:* Normal kulaklarda stapes kasının ipsilateral ya da kontralateral bir akustik uyarıcıyla kasılmasına bağılı olarak, akustik admitansta değışiklikler oluşur. Buna karşılık, orta kulak hastalığı olanlarda bu ipsilateral ve kontralateral refleksler oluşmaz. Bu nedenle, EOM tanısında akustik reflekslerin araştırılması, pnömatrik otoskopi ve timpanometriyi tamamlayan, yararlı bir incelemedir. Ancak, akustik refleks 226 Hz'lik bir prob tonla normal bebeklerde de alınamayabileceğinden, bu bulgu tek başına orta kulak hastalığı ya da efüzyon bulgusu olarak kabul edilmemelidir. Bu refleksin olmadığını söylemek için, yeni doğanlarda akustik refleks incelemesinde 600 Hz ya da 1000 Hz'lik bir prob ton kullanılması daha uygundur.

*Akustik Reflektometri:* Orta kulakta efüzyon olup olmadığını saptamak için geliştirilmiş otoskop benzeri bir sonardır. Timpanik membrana yolladığı ses dalgasının geri yansımadaki özelliklere bakılarak değerlendirme yapılır. Normal bir kulak, sesi absorbe eder ve çok az bir ses enerjisi yansır. Orta kulakta efüzyon varsa yansıma olur ve efüzyon ne kadar fazlaysa, yansıma da o kadar fazla olur. Ayrıca, yansıma açısı da efüzyonun var olup olmadığına ilişkin bilgi verir. Kolay kullanılabilmesi, dış kulak kanalını bütünüyle tıkamayı gerektirmemesi, çocuğun hareketinden ya da ağlamasından etkilenmemesi avantaj olarak sayılabilir.

*Odyometri:* EOM'nin fonksiyonel sonuçlarını belirleyebilmek için işitme kaybının derecesini saptamak gerekir. İşlevsel yaşı üç ya da üzerinde olan çocuklarda, davranış odyometrisi yöntemiyle eşikler belirlenebilir. Bunun önemi, bilateral işitme kaybının fazla olması durumunda, ortaya çıkan iletişim sorunları nedeniyle cerrahi seçeneklerin daha erkene alınmasını sağlamasıdır. Ayrıca, bir EOM olgusunda işitme kaybının beklenenden fazla çıkmasının altında gizli bir sensörinöral işitme kaybı olabileceğı de düşünölmelidir. Böyle bir durumda, cerrahi girişim erkene alınarak orta kulak sorunu giderilmeli ve yeniden bir odyometrik incelemeyle sensörinöral işitme kaybı dışlanmalı ya da kanıtlanmalıdır. İşitme kaybının kanıtlanması halinde gecikmeden cihazlama ve eğitim gibi gerekli yaklaşımlara geçilmelidir.

Cerrahi tedavi öncesi odyometrik inceleme, hem sensörinöral bir kaybı atlamamak hem de medikolegal açıdan şarttır.

*Beyinsapı Odyometrisi:* Odyometriye koopere olamayan küçük yaştaki çocuklarda faydalıdır.

EOM'de olduğu gibi, iletim tipi işitme kayıplarında da kullanılabilir. V. Dalganın oluşmasında normal kişilerdekine benzer bir trase elde edilir, ancak şiddet aksında, iletim tipi işitme kaybının miktarına eşit bir kayma olur. Zaman aksında da I. dalgada başlayan bir gecikme ortaya çıkar.

*Otoakustik Emisyon:* Odyometriye koopere olamayan küçük yaştaki çocuklarda faydalıdır.

Kulaklarında ventilasyon tüpü bulunan ve tüpleri açık olanlarda da emisyonlar, sadece kemik-hava açıklığı çok azsa ve orta kulak boşluğu sağlıklıysa alınabilir.

*Timpanosentez:* Tanısı zor olan olgularda tanıyı doğrulamak, ayrıca sıvıda bakteriyolojik, immünolojik ve biyokimyasal incelemeler gerçekleştirmek için timpanosentez yapılabilir. Sıvının varlığına ek olarak, miktarı, kıvamı ve diğer özelliklerine ilişkin bilgiler edinilebilir.

### **2.9.5. Tedavi**

EOM'nin tedavisinde, hastalığın değişik evrelerinde değişik tedavi yöntemleri uygulanır. Genel olarak bunlar konservatif yöntemler, ilaçla tedavi yöntemleri ve cerrahi tedavi yöntemleridir. Yöntemin seçimine karar verirken, bir yandan hastalığın doğal seyrinin, diğer yandan mutlak cerrahi endikasyonların anımsanması esastır.

EOM tedavisi, doğrudan etiyolojik nedenlere ve risk faktörlerine yönelik olmalı ve orta kulağın normal havalanması amaçlanmalıdır.

EOM çocukların çoğunda akut otitis mediayı takiben oluşur ve %90 oranında 3 ay içinde kendiliğinden geriler.<sup>114</sup> Bu nedenle klavuzun 6. Maddesinde önerildiği gibi aileler EOM'un gidişatı, takip gerekliliği ve kalabilecek sekeller açısından bilgilendirilmelidir. Risk altında olmayan çocuklar efüzyon başladıktan ya da tanı konulduktan sonraki 3 ayda takip edilmelidir. Kronik efüzyonu olan çocuklar efüzyon çözülene kadar 3-6 ay arayla takip edilmelidir. Venekamp ve ark. 2016`da yayınladığı derlemede 25 çalışma (3663 çocuk) değerlendirilmiş. Oral antibiyoterapi ile tedavi edilen EOM lu çocuklarda randomizasyondan sonraki 2- 3 ayda tam rezolüsyon görülme ihtimalinin kontrol grubuna göre daha fazla olduğunu gösteren orta derecede

kaliteli kanıt bulunmuş. Ancak oral antibiyotik alan çocuklarda diare, kusma, cilt döküntüsünün kontrol grubuna göre daha fazla görüldüğü saptanmıştır. Bu çalışma için taranan yayınlarda; klinik çalışmalarda antibiyotik kullanımının işitme düzeyine etkisi değerlendirilse de bazı belirsizlikler mevcuttur. Konuşma, dil, kognitif gelişme üzerine çalışma ise bulunamamıştır. Sonuç olarak bu derleme; kanıtlar oral antibiyotikle EOM tedavisinde tam rezolusyon için artmış şans gösterse de bu çocukların daha fazla yan etkiye maruz kaldığını bulduk. Ve oral antibiyoterapinin ventilasyon tüpü takılmasını azalttığına dair kanıt bulunamamıştır.<sup>139</sup>

Sistemik veya intranasal steroid kullanımı değerlendirildiğinde 2014 yılında yayınlanan bir çalışmada mometazon nazal spreyin adenoid hipertrofi EOM hastalarında yararlı olduğu rapor edilmiştir.<sup>140</sup> 12 yaş üzeri çocuklar ve erişkinlerde yapılan intratimpanik steroid tedavisinde ise bazı subjektif semptomlarda iyileşme sağlanmıştır ancak bu tedavinin yararlılığı kanıtlayacak yeterli çalışma ve objektif veri yoktur.<sup>141</sup> Steroidlerle ilgili çalışmalarda konuşma ve dil gelişimiyle ilgili değerlendirme bulunamamıştır.

2011'de yenilenen Cochrane derlemesinde antihistaminik, dekonjestan ve bunların kombinasyonlarının EOM tedavisinde klinik yarar sağlamadığı ancak yan etkilerinin plaseboya göre daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu nedenle EOM tedavisinde dekonjestanlar ve antihistaminikler önerilmemektedir.

Ancak bir randomize kontrollü çalışmada montelukast ve levosetirizinin 1 aydan sonra otoskopik bulgu skorunda gelişme sağladığı saptanmıştır.<sup>140</sup> 2016 da yayınlanan klavuzda sistemik steroid, antibiyotik, antihistaminik ve dekonjestan kullanılmaması güçlü öneri olarak raporlanmıştır.<sup>142</sup>

Nazal oto-inflasyon ile östaki tüpü yeterli havalanmasının sağlanması düzenli olarak yapılırsa yarar sağlanmış olur.<sup>122</sup> Günde üç veya daha fazla sayıda nazal havalanmayı sağlamak amacıyla nazal balon kullanımı 3-10 yaş arası çocuklarda %12'lik bir başarısızlık görülmüştür. Williamson ve ark. 4-11 yaş arası 320 çocukta yaptığı bir çalışmada efüzyonun giderilmesinde ve kulak alakalı çocuk- aile yaşam kalitesinin artırılmasında otoinflasyonun yararlı olduğu saptanmıştır.<sup>143</sup> Cochrane derlemesinde EOM ilişkili işitme kaybına oto-inflasyonun etkisi değerlendirilmiş ve yapılan meta analizde az ama pozitif bir etki saptanmıştır.<sup>144</sup>

EOM patogenezinde alerjik inflamasyonun rol aldığını gösteren yayınlar mevcuttur.<sup>6</sup> Ancak EOM tedavisinde anti alerjik tedavinin yarar sağladığına dair yeterince kanıt saptanmamıştır. Tewfik ve ark. orta kulak efüzyonunda Th2 hücrelerinin arttığını saptamıştır. Bu alerjinin geç fazında aktivite sağlamaktadır ancak antihistaminiklerin erken faz etkisi mevcuttur, bu nedenle antihistaminiklerden yarar sağlanılamadığı düşünülebilir. EOM hastalarında rutin alerji tedavisi önerilmez ancak klinisyen hastayı değerlendirerek atopik hastalarda tedavi verebilir.<sup>6</sup>

Mukolitik ajanların EOM tedavisinde yarar sağladığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Ancak geniş serilerde hastalığın gidişatına etkisi olmadığı görüldüğü için önerilmemektedir.<sup>142</sup>

Başlangıç tedavisinde; EOM kendi kendiliğini sınırlayan bir gidişatının olduğunu ve cerrahi müdahalenin gerekli olmayacağı hakkında ailelerin endişeleri giderilmelidir. Hastaların 3-6 ay aralıklar ile işitme testleri yapılarak persistan EOM tanımlanıp gerekli cerrahi tedavi ile tedavi edilmesi sağlanmış olur.

Timpanik membranda retraksiyon, 40 dB'i aşan bilateral kayıp, ek bir sensorinöral işitme kaybı, üç ayı aşan bir efüzyon olmadıkça, hastalar bir aylık aralarla izlenebilir. Hastaların büyük bir çoğunluğunda kendiliğinden iyileşme olur. Risk faktörleri incelenmeli ve kreş, alerjenler, sigara dumanı, tekrarlayan ÜSYE gibi etkenler önlenmeli, yarık damak gibi anomaliler onarılmalıdır. Yarık damak onarımından sonra efüzyonların %20'sinin düzeldiğini gösteren yayınlar vardır.<sup>122</sup>

Cerrahi tedavi, EOM olgusunun yakın bir gelecekte düzelmesinin olası görülmediği ve işitme kaybının aşırı olduğu durumlarda endikedir; komplikasyonlara ait ön bulguların ortaya çıkması durumunda ise kaçınılmaz ve acildir. Bazı durumlarda da efüzyona karşın ventilasyon tüpü endike değildir.

EOM'de cerrahi endikasyonlar:

1. Timpanik membranda retraksiyon, manibrium malleide dikleşme, inkusa temas
2. Ek sensorinöral kayıp
3. Konuşmanın gecikmesi
4. İşitme kaybının fazlalığı



5. İnatçı ve yakın bir gelecekte düzelmenin olası görülmediği efüzyon

6. Kısa giriş

7. Efüzyondan bağımsız adenoidektomi ve/veya tonsillektomi endikasyonu

Orta kulağın drenaj ve ventilasyonuna yönelik, risk faktörlerine yönelik ve bunların kombinasyonları olmak üzere çeşitli cerrahi tedavi yöntemleri vardır.

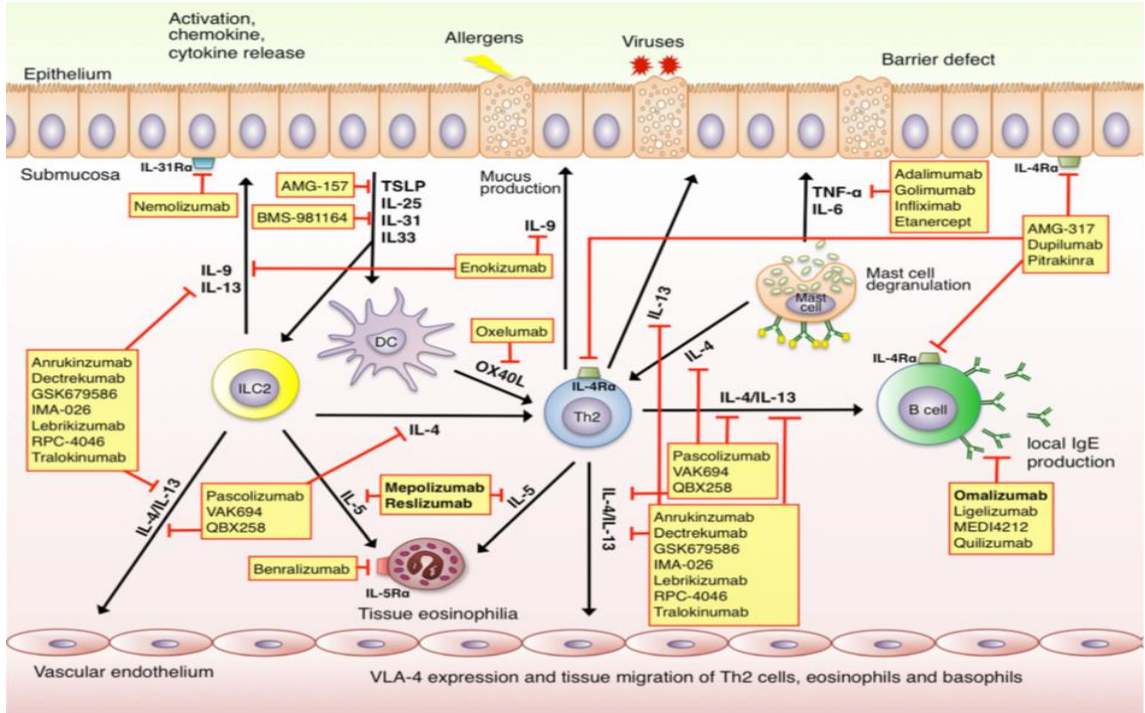
**Timpanosentez:** Orta kulak ile dış ortamın birbiriyle kısa süre teması yoluyla, orta kulakta biriken efüzyonun drenajı ve orta kulağın havalandırılması amacıyla uygulanır. Ancak, timpanosentezin yeri 24 ila 48 saatte kapanacağından bu yöntem EOM tedavisinde genellikle yetersiz kalır. Timpanosentez ile hiçbir şey yapmadan izleme arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Tekrarlayan timpanosentezler önerilmişse de, hem sonucun genelde başarısız olması, hem yöntemin çok pratik olmaması, ayrıca çocuklarda uygulama zorluğu ve yaratacağı olumsuz ilişkiler nedeniyle uygun bir yöntem sayılmamaktadır.

**Lazer Miringotomi:** Genellikle poliklinik koşullarında, iyontoforez ya da tetrakain topikal anestezisi uygulayarak, bir otoskopa monte edilmiş CO2 lazerle tek bir şutlamayla oluşturulan 2.0 ila 2.6 mm arasındaki bir miringotomi yeri, 2-3 hafta açık kalarak EOM'nin düzelmesine yardımcı olur.<sup>145</sup> Bir çalışmada CO2 lazer miringotomi ile beraber adenoidektomi yapılan olgularla VT tatbiki ile beraber adenoidektomi yapılan olgular karşılaştırılmış ve rekürrens oranları arasında fark bulunamamıştır. Lazer miringotomi, minimum ölçüde invaziv, etkili, kısa süreli, az riskli bir yöntem olarak günümüzde EOM tedavisinde yerini almaya çalışmaktadır.<sup>145</sup>

**Adenoidektomi:** Adenoidektomi, EOM'li çocukta orta kulaktaki enflamasyonun azalmasına yol açar. Yapılan çalışmalarda orta kulakta efüzyonun varlığı ile adenoid dokusu büyüklüğü arasında anlamlı bir ilişki bulunmasa da, adenoidektominin sıvı süresini kısalttığı, işitmeyi iyileştirdiği ve EOM ataklarını azalttığı gösterilmiştir. Şahin, karşılaştırmalı bir çalışmada medikal tedaviye ek olarak yapılan adenoidektominin sadece medikal tedaviden daha iyi sonuç verdiğini göstermiştir. Rosenfeld ve arkadaşları 2016 yılında yayınladıkları kalvuzda ventilasyon tüpü takılıksa 4 yaş üzeri çocuklarda adenoidektomi önermiş, 4 yaş altına ise önermemiştir.<sup>142</sup>

## 2.10. ALERJİK RİNİT, NARES VE EOM PATOGENEZİNDE ROL OYNAYAN MEDİYATÖRLER

AR T helper 2(Th2) hücre aracılığıyla gerçekleşen bir inflamasyondur. Alerjik rinit patogeneğinde Th1/Th2 dengesinin Th2 yönüne kayması yatmaktadır.<sup>111</sup> Th2 ile ilişkili sitokinlerin başlıcaları IL-4,IL-5,IL-4, IL-13, IL-31, IL-33 ve timik stromal lenfopoetin(TSLP)dir. Bunlar alerjik inflamasyonda Th2 yanıtını ve IgE salgılanmasını arttırmırlar. (Şekil 9)



Şekil 9. Alerjik rinitte rol oynayan mediyatörler ve bunlara etkili biyolojik ajanlar

Alerjik hastalıkların patogeneğinde birçok sitokinin rol oynadığı bilinmektedir. Bu sitokinler aracılığı ile eozinofil, mast hücresi ve lenfositler gibi bölgeye göç eden hücreler nazal mukoza epitel hücrelerinin aktive ve proliferasyonu ile inflamasyon gelişir. Bu hücreler immünolojik cevabı ve inflamasyonu düzenleyen bir çok sitokin salgılar.<sup>146</sup> Granülosit- makrofaj koloni stimulan faktör(GM-CSF) kemik iliği prekürsör hücrelerinden granülosit ve makrofajların çoğalmasını sağlayan hematopoetik faktördür. GM-CSF`in alerjik rinitteki ana kaynağı endotelial hücreler, aktive eozinofiller, Tve B hücreleri, monositler ve makrofajlardır. GM-CSF`in aynı zamanda alerjik rinitte dentritik hücreleri uyarak ve eozinofilik koloni situmulan faktör görevi yaparak Th2 transformasyonunda rol oynadığı saptanmıştır.<sup>147</sup> Nazal polipozis ve NARES`de ise

uyarılma patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber artmış GM-CSF seviyeleri saptanmıştır.<sup>111</sup>

Gröger ve ark. 2012 yılında yaptıkları bir çalışmada PAR ve NARES hastalarının nazal sekresyonlarında triptaz, ECP, IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, GM-CSF, granulosit koloni stimulan faktör(G-CSF), TNF (tümör nekroz faktör), interferon(IFN) monosit kemoatraktan protein-1(MCP-1), ve makrofaj inflamatuvar protein-1(MIP-1) çalışmışlar. NARES ve PAR hastalarında artmış triptaz seviyeleri görülmüşken, ECP seviyesinin hem kontrol grubu hem de PAR grubuyla kıyaslandığında sadece NARES hastalarında arttığı görülmüş. NARES hastalarında PAR ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında artmış IL-1,IL-17,IFN ve MCP-1 seviyeleri saptanmış. IL-4, IL-6 ve GM-CSF NARES grubunda yüksek seviyeler gösterirken, IL-5'in sadece PAR grubunda yüksek olduğu ve MIP-1'in NARES ve PAR grubunda arttığı saptanmış. Sonuç olarak NARES ve PAR hastalarında ECP ve triptaz seviyelerine bakıldığında eozinofil ve mast hücrelerinin esas hücreler olduğu, IL-5 ve GM-CSF'ün eozinofil migrasyon ve yaşamında önemli olduğu gösterilmiştir. NARES'deki yükselmiş proinflamatuvar sitokin seviyeleri kronik kendi kendini idame ettiren inflamasyonun göstergesi olabilir. IL-17 NARES'deki nötrofilik infiltrasyonun sebebi olabilir.<sup>8</sup>

EOM ve AR ile ilgili yapılan çalışmalarda, atopik çocukların orta kulak sıvılarından eozinofil ve t lenfosit sayıları daha fazla bulunmuş ve Th2 sitokinleri baskın tespit edilmiştir.<sup>148</sup>

Nguyen ve ark. yaptığı başka bir çalışmada EOM'lı atopik hastaların nazofarenkslerinde ve orta kulaklarından alınan örneklerde artmış miktarda Th2 sitokinleri saptanmış ve bu hastaların EOM olmasında Th2 aracılıklı alerjik inflamasyonu hem orta kulak hem de nazofarenksdeki patofizyolojiden sorumlu olduğu sonucuna varılmıştır.<sup>6</sup>

Sisteinil lökotrienler (LTC4, LTD4, LTE4), başta eozinofil ve mast hücreleri olmak üzere inflamatuvar hücrelerin aktive olmasıyla araziidonik asidin 5- lipooksijenaz yolu ile hücre membran fosfolipitlerinden sentezlenen bir grup proinflamatuvar mediatördür. Çeşitli inflamatuvar olaylara yanıt olarak nötrofiller, eozinofiller, makrofajlar ve mast hücreleri gibi inflamatuvar hücrelerde sentez edilmeye başlarlar. Bronkokonstrüksiyon, mukus sekresyonu, plazma eksüstasyonu yaparak solunum yolu

obstrüksiyonuna neden olurlar. Lökotrienler, başta eozinofil olmak üzere tüm inflamatuvar hücrelerin solunum yollarında birikimine yol açarlar. Bu etkileri nedeniyle solunum yolu inflamasyonu ve bronşial hiperreaktivite gelişiminde rol oynarlar.<sup>89</sup>

NAREs ve PAR da inflamasyon yönünden ortak noktalar olduğu saptanmıştır. Ancak EOM ve NARES patofizyolojisine ortak bakış sağlayan bir yayın yoktur.

### **2.10.1. İnterlökin-4**

Araştırdığımız iki sitokinden biri olan IL-4 bugünkü bilgilerimize göre CD4+ T hücrelerinin Th2 hücrelerine farklılaşmasındaki ana tetikleyicidir. Th1/Th2 cevabını düzenler, Th1 karşı regülasyonu ile intraselüler enfeksiyon kontrolü etkili bir şekilde sağlanır.<sup>149</sup> CD4+ Th2 cevabı regülatörüdür<sup>150</sup>, ayrıca parazit ve helmint enfeksiyonlarına karşı immünitede de rol oynayan bir sitokindir.<sup>151</sup> Th2 hücreleri IL-4 majör kaynağı olarak düşünülse de pek çok doğal ve kazanılmış immünite hücresi tarafından salınır.<sup>152</sup> Kelso ve ekibi bazı CD8+ T lenfosit alt gruplarını in vitro olarak IL-4 salgıladığını göstermiştir<sup>153</sup>.

IL-4 iki reseptör kompleksine bağlanır. Tip 1 reseptörünün; IL-4 reseptör alfa ve ortak gama c zinciri vardır, tip 2 reseptörde IL-4 reseptör alfa ve IL-13 reseptör alfa1, iki reseptör de JAK kinaz sinyal yolağını kullanır. STAT6 transkripsiyon yolağını aktive eder. IL-4 reseptör tip1 hematopoetik hücrelerde eksprese edilir. Gama c zincir reseptörünü uyarır. Tip2 reseptör non hematopoetik hücrelerde bulunur. Her iki reseptör myeloid orijinli hücreler ve B lenfositlerde bulunur.<sup>154</sup>

Adrew et al. Yaptıkları çalışmada; IL-4 reseptör alfa'nın IL-4 reseptör ve IL-13 reseptör komplekslerinin stabilitesi ve bağlama affinitesinde anahtar rol oynadığını ve bazı koşullarda IL-4 reseptör alfa'nın IL-13'ün reseptörüne bağlanmadaki stabilitesinde görevli olabileceğini göstermiştir.<sup>155</sup>

IL-4, lokal ve genel IgE üretimi için gerekli temel moleküllerden biridir. Normal ve alerjik gruba bakıldığında hipersensitivite reaksiyonlarında, hiperIgE sendromunda artmış IL-4 seviyeleri tespit edilmiştir.<sup>154</sup>

Alerjik rinitli hastaların nazal sekresyonlarında ve mukozalarında IL-4'ün yanı sıra IL-1, IL-5, IL-8 ve TNF- $\alpha$  gibi proenflamatuvar sitokinlerin mevcudiyeti gösterilmiş ve alerjik enflamasyonda proenflamatuvar sitokinlerin anahtar rol oynayabileceği düşünülerek yeni tedavi stratejilerinin ana hedefinin bu mekanizmalar olması gerektiği

bildirilmiştir.<sup>156,157</sup> Alerjen spesifik T helper 2 yanıtı, hem inek sütü alerjisinde hem de alder polen ve fıstık alerjisinde, klinik semptomlarla iyi bir korelasyon göstermektedir.<sup>158,159</sup>

### 2.10.2. İnterlökin-31

IL-31, gp130/IL-6 sitokin ailesinin yeni keşfedilmiş bir üyesidir. Bu sitokin ailesinin içinde IL-6, IL-11, IL-27, oncostatin M (OSM), leukemia inhibitory factor (LIF), ciliary neurotrophic factor, neuropoietin, cardiotrophin-1, ve cardiotrophin-like cytokine bulunmaktadır (32,33). IL-31 reseptör alfa (IL-31RA) ve OSM reseptör betadan oluşan heterodimerik bir reseptörü vardır. IL-31RA, gpa130 ile %28 homoloji göstermesi nedeniyle gp130 benzeri reseptör olarak adlandırılmıştır.<sup>160,161</sup>

IL-31, insan mast hücreleri ve CD4+ T helper hücreleri tarafından eksprese edilir, Th2 ve ciltte bulunan CD45RO+ kütanöz lenfosit assosiye antijen pozitif T hücrelerini aktive eder.<sup>162,163</sup> Reseptörleri ise immün (makrofaj, eozinofil, bazofil) ve non-immün (dorsal kök ganglion hücreleri, keratinosit ve epitelyal hücreler) pek çok hücrede bulunur.<sup>164,165</sup> Pek çok çalışma IL-31'in atopik dermatit ve diğer epitelyal patolojilerdeki rolünü desteklemektedir. IL-31'in intradermal olarak enjekte edildiği fareler ve IL-31 aşırı eksprese eden transgenik farelerde artmış kaşıntı yanıtı olduğu ve bu farelerin ağır dermatit geliştirdikleri görülmüştür. Anti-IL31 ile nötralizasyon yapıldığında kaşınma davranışında azalma olduğu gözlenmiştir. IL-31 mRNA'sının pruritik tip atopik dermatitli hastalarda aşırı eksprese edildiği fakat bir tip 1 T helper bağımlı bir hastalık olan psöriaziste artmadığı görülmüştür. Bu, IL-31'in tip 2 T helper hücre aracılı cilt hastalıklarındaki rolünü doğrulamıştır. Bunlara ek olarak IL-31 mRNA ekspresyonu alerjik kontakt dermatitli hastaların cilt örneklerinde artmış olduğu ve bu artışın IL-4 ve IL-13 seviyeleri ile korele olduğu görülmüştür.<sup>166</sup>

Alerjik astımlı hastaların serumunda IL-31 proteini ve periferik mononükleer kan hücrelerinde IL-31 mRNA'sı olduğu gösterilmiştir.<sup>167</sup> Hava yollarının alerjik inflamasyonu (alerjik rinit, astım gibi), eozinofil infiltrasyonu, allerjen spesifik IgE konsantrasyonunun serumda artışı ve T helper tip2 sitokin artışı ve mukus hipersekresyonu ile karakterizedir.<sup>168</sup> Mukusun ağırlıklı komponenti müsindir, müsün molekül ağırlığı oldukça fazla olan bir glikoproteindir ve respiratuvar epitelin silli olmayan hücrelerinden egzozitoz ile salınır. Mukusun fazla yapımı kronik rinosinüzit,

alerjik rinit, astım, KOAH'ın ortak patofizyolojik özelliğidir. Bu, üst ve alt solunum yollarında mukosilyer aktivite disfonksiyonuna neden olmaktadır.

İnsanda 5 homolog gen musin yapımından sorumludur. Bunlardan MUC2, MUC5AC, MUC5B, ve MUC6 11p15 kromozomunda yer alır.<sup>169</sup> MUC5AC geninin hava yollarındaki musinin predominant kaynağı olarak düşünülmektedir; pek çok patojen ile *Pseudomonas aeruginosa* ya da tipik olmayan *Haemophilus influenzae* ile aktive olabilmektedir. Ayrıca alerjik inflamasyonlarda görev alan IL-40, IL-9 ve IL-13 gibi Tip 2 sitokinlerin, epitel hücre kültürlerinde MUC5AC ekspresyonunu arttırdığı görülmüştür.<sup>170,171</sup>

MUC5AC ekspresyonu ile IL-31 arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada inferior konkada alerjik ve alerjik olmayan hastalarda IL-31 ve IL31RA yapımına bakılmış, IL31RA'nın alerjik rinitli hastaların submukozal bezlerinde kontrol grubuyla karşılaştırıldığında fazlaca eksprese edildiği görülmüştür.<sup>172</sup> Ayrıca alerjik rinitli bireylerde IL-31 yapımının arttığı görülmüştür. IL-31'in nazal alerjiyle özellikle mukus yapım artışı ile olan ilgisi gösterilmiştir. Tip2 hücreler tarafından indüklenen MUC5AC gen ekspresyonu IL-31 verilmesi ile daha fazla artmıştır ve IL-31 yoğunluğu ile MUC5AC gen transkripsiyonunun arttığı gösterilmiştir. Tüm bunlar değerlendirildiğinde IL-31 alerjik rinitte görülen artmış mukus sekresyonunda açık bir rol oynamaktadır.<sup>172</sup>

Alerjik rinitli hastalarda periferik kanda bulunan mononükleer hücrelerde polen antijenleri ile indüklenen IL-31 protein yapımı gösterilmiş ve bu yapımın alerjik rinit ağırlığı ile korele olduğu görülmüştür.<sup>173</sup> Bu IL-31 yapımı, IL-5 ve IL-13 yapımı ile de koreledir.<sup>173</sup>

Ralf Baumann ve arkadaşları alerjik rinitli hastaların allerjen maruziyeti sonrası toplanan nazal sekresyonlarında IL-31 artışını ilk kez göstermiştir.<sup>174</sup> IL-31'in nazal sekresyonlarda artışı alerjik inflamasyonun geç fazında olmaktadır. Alerjik rinit ağırlığı ve IL-31 ile korele olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir.<sup>174,175</sup> Daha önce atopik cilt hastalıklarında kaşıntı ile IL-31 arasında kurulan bağın aksine allerjen maruziyeti sonrası kaşıntı ile IL-31 seviyeleri arasında korelasyon görülmemiş, bu da IL-31'in alerjik rinitte farklı fonksiyonları olduğunu düşündürmüştür.<sup>176</sup>

Alet Wijga ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada spesifik polenlerle periferik kanda bulunan mononükleer hücrelerden IL-31 yapımına bakılmıştır. Kontrol grubundaki sağlıklı bireylerde IL-31 yapımı görülmemiş, polen ile indüklenen alerjik

rinit olan grupta bazı hastalarda IL-31 seviyesinde artış varken bazılarında artış olmamıştır. Hastaların 1/3'ünde IL-31 düzeylerinde artış görülmemiştir.

IL-31 insan keratinositlerinde CCL17, CCL22 ve CCL1 gibi pek çok kemokin genlerini aktive ederek cilt inflamasyonunu artırıyor olabilmekte, bu da T helperların bölgede toplanmasını sağlayarak yeni IL-31 kaynağı olabilmektedir. IL-31 aynı zamanda insan bronşiyal epitel hücrelerinde ve eozinofillerde sitokin ve kemokin yapımını indükleyebilmektedir. Eozinofil, bazofil, T ve B lenfositler gibi inflamatuvar hücrelerin mukozaya göçüne, kalan epitel hücreleriyle olan muhtemel etkileşime dayanılarak, benzer patofizyolojik mekanizmalar alerjik rinitteki nazal inflamasyonun geç fazında ana rol oynayabileceği düşünülmektedir.<sup>165</sup>



### 3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Alerji Polikliniği'ne 2017-2018 yılında başvuran 5-15 yaş perinneal alerjik rinit ve NARES tanısı almış ve kronik EOM tespit edilmiş hastalar dahil edilmiştir. NARES hastalarından 5-15 yaş aralığında EOM saptanan 31 gönüllü çalışmaya dahil edilmiştir. PAR hastalarından yapılan Prick testi sonucu sadece ev tozu akarı *Dermatophagoides farinea* (Df) ve/veya *Dermatophagoides pteronysinus* (Dp) pozitif olarak saptanan ve EOM tespit edilen 20 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. NARES grubu grup 1, PAR grubu grup iki olarak adlandırılmıştır. Grup 1 kendi içince randomize edilerek medikal tedavi ve diyet uygulananlar Grup 1a, sadece medikal tedavi alanlar Grup 1b olarak adlandırılmış. Grup 1a'da 15 hasta, Grup 1b'de 16 hasta bulunmaktadır. Grup 2 kendi içince randomize edilerek Grup 2a ve Grup 2b olarak ayrılmıştır. Grup 2a'da 10 hasta vardır ve medikal tedavi ve diyet alanlar Grup 2a, sadece medikal tedavi alanlar Grup 2b olarak adlandırılmıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar 5-15 yaş aralığıdadır. Tüm hastalara çalışma hakkında bilgi verilmiş ve aydınlatılmış onamları alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Alerji Polikliniği'nde tanı konulması
2. 5-15 yaş aralığında olup PAR ya da NARES tanısı olup eş zamanlı kronik EOM saptanan hastalar
3. Çalışmaya dahil edilen hastaların dahil edildiği güne kadar olan EOM tanı süreleri grup 1 ve grup 2'de ortalama 5 ay olması

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

Sistemik bir hastalığı olanlar, Anjio-ödem veya anafilaksi reaksiyonu öyküsü olanlar, Ev tozu akarı (Df ve Dp) dışında herhangi bir alerjene karşı alerjisi olan hastalar, NARES dışı NAR grubuna dahil hastalar, mekanik burun tıkanıklığı bulunan (septum deviasyonu, adenoid hipertrofisi, nasal polipzis, koanal atrezi vb), endokrin bozukluğu olan (hipotiroidi, hipertiroidi vb), hepatik ve renal fonksiyon bozukluğu olan, akut veya kronik enfeksiyonu olan hastalar, granülomatöz hastalık öyküsü olan hastalar, çalışmada kullanılacak ilaçlara alerjisi olduğu bilinen hastalar, herhangi bir nedenle verilen tedaviyi ve takibi yarım bırakan ve bilgilendirilmiş onam vermeyen hastalar çalışma dışı



bırakılmıştır. PAR ya da NARES tanısı alıp eş zamanlı kronik EOM tespit edilmeyen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışmanın başlangıcından tüm adaylar Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Alerji Polikliniği'ne tanı alarak yönlendirilen ve tanıları kesin olan hastalardan seçildi. Tüm adayların detaylı fizik muayeneleri Tüm adayların tanı testleri (prick test, nazal smear, akustik rinometri, ECP) Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Alerji Polikliniği'nde yapılmış olup tanı ve testlerde standardizasyonu sağlanmıştır. Dış merkez testler kabul edilmemiştir. Seçilen her hasta için kendi grubu içinde randomize edildikten sonra alerji takip formu dolduruldu. (Ek1).

### 3.1. Prick Testi

Bu çalışmada hastalara uygulanan prick testi [Prick test kit; Stallergenes S.A., France (SAY İlaç, Türkiye)] 27 çeşit alerjen içermektedir. Bunlar, akarlar (d. farinea, d. pteronyssinus), mantarlar (*cladosporium*, *alterinea*, *aspergillum*, *mucor*, *penicillium*), tüyler (kedi tüyü, köpek tüyü, tüy karışımı), ot polenleri (parmak otu, delice otu, çayır kelp kuyruğu, salkım otu, tatlı ilkbahar otu), ağaç polenleri (kızıl, fındık, huş, gürgen), hububat (buğday, arpa, yulaf, mısır), yabancı ot karışımı (pelin, papatya, karahindiba), muz, kakao, yumurta, balık, fındık, latex ve hamam böceğidir.

Testin uygulanmasından önceki 10 gün boyunca hastaların antihistaminik ilaç kullanmamış olmalarına dikkat edildi. Standart delme sağlamak amacıyla prick lanset (Mizollen, H. Herenz GmbH, Hamburg, Germany) kullanıldı. Pozitif kontrol için 10 mg/ml'lik histamin hidroklorit kullanıldı.

Reaksiyonlar 20 dakika sonra testi uygulayan araştırmacı tarafından okundu. Deri testi endurasyon çapına göre değerlendirildi ve histamine karşı gelişen endurasyona eşit ve üzerinde Dp ve Df'ye karşı endurasyon saptanan PAR hastaları çalışmaya dahil edildi.

### 3.2. Nazal Smear

Hastalardan sağ ve sol burundan sümkürtmeyle alınan nazal sekresyon lamlara yayılarak hızla kurutuldu ve May-Grünwald-Giemsa ile boyandı. Boyanmış preparatlar immersiyon yağı ile ışık mikroskopunda  $\times 1000$ 'lik büyütme ile incelendi. Hücreler eozinofil, nötrofil, mast hücreleri olarak katogorize edildi. Perinneeal rinit semptomları

olan hastalarda in vitro ve in vivo alerji testleri negatif olması ve yaymada yüzde 25 ve üzerinde eozinofil görülmesi NARES tanısı için geçerli kabul edildi.

### **3.3. Diyet ve Diyete Uyumu Değerlendirilmesi**

Tüm hastalara beslenme takip formu verildi. (Ek- 2). Medikal tedavi ve diyet alan grupta olan hastalara süt ve süt ürünleri, işlenmiş şeker ve şekerli gıdalar ve trans yağ asitlerinin diyetten çıkarılması önerildi ve bu hastaların doldurduğu formlar 2 haftada bir incelenerek diyete uyum değerlendirildi. Diyete uymayan hastalar takipten çıkarıldı.

### **3.4. Semptom ve Muayene Skorlaması**

Semptomlar tarafımızdan hazırlanan bir anketle (0=yok, 1=hafif, 2=orta, 3=şiddetli) hasta tarafından bildirilen burun tıkanıklığı, burun akıntısı, burun kaşıntısı, hapşırma değerlendirmesini içeren rinit semptom skoru; bunun dışında hastaların gözleriyle ilgili şikayetlerini içeren semptomlar, baş ağrı durumları, öksürük sıklığı şiddeti ve durumunu içeren semptom skorlamaları tarafımızca hazırlanan anket ile yapıldı.

Hastaların fizik muayenelerinde anterior rinoskopi, endoskopik kulak maueynesi ve mikroskobik kulak muayeneleri yapıldı. Buna göre anterior rinoskopi ile hastaların konka ödemleri ve seröz akıntıları (Yok: 0, Hafif=1, Orta=2, Şiddetli=3) skorlandı. (Tablo1)

Semptom ve muayene bulguları Valerie Lund'ın sınıflaması ile değerlendirildi.

Kulak muayene bulguları her vizitte kaydedilmiştir. Timpanik membranı intakt olan ve efüzyonlu otit görünümü (donuk gri, mat görünümde intakt timpanik membran, radial kapillerlerde dolgunluk) ile uyumlu olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Tanı timpanogram ile desteklenmiştir.

Hastaların çalışmaya dahil edildiği gün 0.(sıfırncı) ay(tedavi öncesi) olarak alınmış ve hastalar tedavi uyumu, diyete uyumu ve iyileşmeyi değerlendirebilmek için tedavi başladıktan 2 hafta sonra tekrar görülmüş, bundan sonra her ay kontrole çağrılmıştır. Hastaların 3.,6., ve 12, ayında şikâyet ve semptom skalaları tekrar değerlendirilmiştir.

Muayene skorları 0. Ay`da grup 1 ve grup 2 arasında değerlendirildi. 0, 3, 6, 12. Aydaki skorların değişimleri Grup 1`a ve 1b arasında grup 2a ve 2b arasında değerlendirildi. (Ek-3)

### **3.5. Timpanogram**

Tüm hastalara aylık takiplerinde MADSEN Otoflex 100 GN Otometrics cihaz ile 226 Hz probe ton kullanılarak ve aynı kişi tarafından timpanogram yapıldı. Timpanogram sonuçları 0., 3., 6., ve 12. Aylarda takip formlarına eklendi. Timpanogram sonuçlarına göre Timpanometride B tipi eğri ve basıncın – 200 mmsu dan daha negatif olması destekleyici bulgu olarak kabul edildi ve bu hastalar çalışmaya dahil edildi. Tip A timpanogram EOM rezolusyonu olarak kabul edildi. Hastaların muayene bulguları ve timpanogram sonuçlarına EOM rezolusyon süresi ve EOM rezolusyona uğrayan hastalarda tekrar EOM gelişme sayıları takip formlarına kaydedildi.

### **3.6. IL-4, IL-31 ve ELISA testi**

Hastaların çalışmaya alındığı gün 0. Gün olarak alındı.0. Günde tüm gönüllülerden IL-4 ve IL-31 için serum tüpüne kan alınarak serum ayrıştırıldı.12 ay boyunca takip edilen hastalardan 12. Ayın bitiminde IL-4 ve IL-31 için serum tüpüne kan alınarak serum ayrıştırıldı Örnekler alışılıncaya kadar – 70 santigrat derecede muhafaza edildi. Ölçümde Human Interleukin 4(IL-4) ELISA Kit DİACLONE SAS @ FRANCE ve Human Interleukin 31(IL-31) ELISA Kit DİACLONE SAS @ FRANCE kullanıldı. Örnekler Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Fikret Biyal Merkez Biyokimya Labaratuvarı`nda çalışıldı.

Grup 1a ve grup 1b`nin 0. Ay ve 12. Ay sonuçlarındaki değişimler değerlendirildi. Grup 2a ve grup 2b`nin 0. Ay ve 12. Ay sonuçlarındaki değişimler değerlendirildi. IL-4 ve IL- 31 sonuçlarını gruplara göre olduğu aydaki semptom ve muayene skorları ile karşılaştırıldı.

### **3.7. İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, median olarak verildi. Sayısal değişkenler

normal dağılım koşulunu sağlamadığından ve ordina değişkenlerin bağımsız iki grup karşılaştırmaları Mann Whitney U testi ile yapıldı. Sayısal değişkenler arası ilişkiler parametrik test koşulu sağlanmadığından Spearman Korelasyon Analizi ile incelendi. Ordinal değişkenlerin bağımlı grup analizleri Friedman Analizi ile yapıldı. Alt grup analizleri Wilcoxon Analizi ile yapılp Bonferroni dűzeltmesi ile yorumlandı. Graplarda oranlar Ki Kare Analizi ile test edildi. Çok gűzlű tablolarda parametrik test koşulları sağlanamadığında Monte Carlo siműlasyonu uygulandı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi  $p<0,05$  olarak kabul edildi.



## 4. BULGULAR

Grupların genel özellikleri tablo 3 de özetlenmiştir. Grup 2'nin yaş ortalaması Grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ( $p=0,026$ ).

**Tablo 3.** Grupların Genel Özellikleri

	Grup 1	Grup 2	p
<b>Yaş Ort.±SD (Min-Maks)</b>	6,8±1,6 (5-12)	9,0±3,2 (5-15)	<b>0,026</b>
<b>Cinsiyet n (%)</b>			
Erkek	17 (54,8)	14 (70,0)	0,279
Kadın	14 (45,2)	6 (30,0)	
<b>EOM Süre (ay) Ort.±SD (Min-Maks)</b>	5,6±2,4 (3-11)	5,3±2,8 (2-12)	0,524
<b>Nüks Sayısı Ort.±SD (Min-Maks)</b>	0,39±0,88 (0-3)	0,25±0,79 (0-3)	0,410
<b>Rezolusyon Süresi (Hafta) Ort.±SD (Min-Maks)</b>	10,8±9,6 (0-30)	6,0±3,8 (3-16)	0,483

Grupların semptomların ve muayene bulguları skorları tablo 3 de özetlenmiştir. Grupların burun kaşıntısı ve aksırık skorlarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p=0,034$   $p=0,005$ ). Grup 1 de burun kaşıntısı ve aksırık skorları düşüktü.

**Tablo 4.** Semptomlar Ve Muayene Bulguları(Tedavi öncesi)

			Grup 1		Grup 2		
			n	%	n	%	p
<b>Tedavi Öncesi</b>	<b>Burun Tıkanıklığı.</b>	0	1	3,2	1	5,0	0,323
		1	6	19,4	7	35,0	
		2	11	35,5	8	40,0	
		3	13	41,9	4	20,0	
	<b>Burun Akıntısı</b>	0	6	19,4	1	5,0	0,085
		1	15	48,4	6	30,0	
		2	4	12,9	8	40,0	
		3	6	19,4	5	25,0	
	<b>Burun Kaşınması</b>	0	8	25,8	2	10,0	0,034
		1	13	41,9	5	25,0	
		2	3	9,7	9	45,0	
		3	7	22,6	4	20,0	
	<b>Göz Semptomları</b>	0	17	54,8	8	40,0	0,524
		1	11	35,5	9	45,0	
		2	2	6,5	3	15,0	
		3	1	3,2	0	0,0	
	<b>Baş Ağrısı</b>	0	21	67,7	10	50,0	0,455
		1	5	16,1	7	35,0	
		2	3	9,7	1	5,0	
		3	2	6,5	2	10,0	
	<b>Aksırık</b>	0	4	12,9	0	0,0	0,005
		1	19	61,3	5	25,0	
		2	6	19,4	10	50,0	
		3	2	6,5	5	25,0	
	<b>Öksürük.</b>	0	11	35,5	5	25,0	0,808
		1	7	22,6	5	25,0	
		2	5	16,1	5	25,0	
		3	8	25,8	5	25,0	
	<b>Konka Ödemi.</b>	0	3	9,7	0	0,0	0,473
		1	4	12,9	1	5,0	
		2	18	58,1	14	70,0	
		3	6	19,4	5	25,0	
	<b>Seröz Akıntı</b>	1	11	35,5	4	20,0	0,512
		2	11	35,5	10	50,0	
		3	9	29,0	6	30,0	

Grup 1'in burun akıntısı ve aksırık başlangıç semptom skor ortalamaları Grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ( $p=0,047$   $p=0,001$ ).

**Tablo 5.** Grupların Tedavi Öncesi Semptom ve Muayene Skor Ortalamaları

		Grup 1		Grup 2		p
		Ort.±SD	Median	Ort.±SD	Median	
Tedavi Öncesi	Burun Tıkanıklığı	2,16±0,86	2	1,75±0,85	2	0,089
	Burun Akıntısı	1,32±1,01	1	1,85±0,88	2	0,047
	Burun Kaşınması	1,29±1,10	1	1,75±0,91	2	0,096
	Göz Semptomları	0,58±0,76	0	0,75±0,72	1	0,312
	Baş Ağrısı	0,55±0,93	0	0,75±0,97	0,5	0,299
	Aksırık	0,35±0,49	0	1,20±0,52	1	0,001
	Öksürük	1,32±1,22	1	1,50±1,15	1,5	0,583
	Konka Ödemi	1,87±0,85	2	2,20±0,52	2	0,186
	Seröz Akıntı	1,94±0,81	2	2,10±0,72	2	0,459

Tüm gruplarda 0. (sıfırıncı) ay timpanogramda tip B eğri saptandı.

Grup 1 ve Grup 2'nin IL-31 ve IL-4 0.ay-12.ay ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,758$   $p=0,423$   $p=0,977$   $p=0,440$ ). Grupların IL-31 ve IL-4 12.ay ortalamalarında 0.aya göre istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmadı ( $p=0,225$   $p=0,145$   $p=0,287$   $p=0,986$ ). (Tablo 6)

**Tablo 6.** Grup 1 ve Grup 2'nin Tedavi Öncesi IL-31 ve IL-4 Serum Değerleri

		Grup 1		Grup 2		p
		Ort.±SD	Median	Ort.±SD	Median	
<b>IL-31</b>	0. ay	35,63±11,64	35,6	37,09±18,34	34,7	0,758
	12. ay	32,49±8,66	30,1	30,86±7,98	30,31	0,423
	p	0,225		0,145		
<b>IL-4</b>	0. ay	0,98±0,49	0,95	1,09±0,70	0,85	0,977
	12. ay	1,11±0,63	0,98	1,09±0,89	0,786	0,440
	P0,287	0,287		0,986		

Başlangıç IL31 ve IL 4 arasında her iki grupta pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkili saptandı (p=0,016 p=0,039). Başlangıç IL-31 ve IL-4 başlangıç semptom ve muayene bulguları ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkili saptanmadı. (Tablo 7)

**Tablo 7.** Tedavi Öncesi IL-31 ve IL-4 Değerlerinin semptom ve muayene bulguları ile ilişkisi

		Tedavi Öncesi			
		IL-31		IL-4	
		rho	p	rho	p
<b>Grup 1</b>	<b>IL-4</b>	0,431	<b>0,016</b>		
	<b>Burun Tıkanıklığı</b>	0,059	0,752	0,035	0,850
	<b>Burun Akıntısı</b>	-0,082	0,663	-0,026	0,890
	<b>Burun Kaşınması</b>	-0,037	0,844	-0,097	0,603
	<b>Göz Semptomları</b>	0,083	0,657	-0,063	0,736
	<b>Baş Ağrısı</b>	-0,085	0,648	0,079	0,673
	<b>Aksırık</b>	-0,089	0,633	-0,080	0,669
	<b>Öksürük</b>	-0,293	0,110	-0,150	0,419
	<b>Konka Ödemi</b>	-0,090	0,632	0,073	0,695
	<b>Seröz Akıntı</b>	-0,256	0,164	0,028	0,881
<b>Grup 2</b>	<b>IL-4</b>	0,466	<b>0,039</b>		
	<b>Burun Tıkanıklığı</b>	-0,015	0,951	-0,399	0,081
	<b>Burun Akıntısı</b>	-0,373	0,106	-0,112	0,639
	<b>Burun Kaşınması</b>	-0,026	0,914	0,201	0,397
	<b>Göz Semptomları</b>	-0,050	0,834	-0,072	0,763
	<b>Baş Ağrısı</b>	0,085	0,722	-0,192	0,418
	<b>Aksırık</b>	-0,074	0,757	-0,105	0,659
	<b>Öksürük</b>	0,075	0,753	-0,104	0,662
	<b>Konka Ödemi</b>	-0,182	0,443	0,091	0,704
	<b>Seröz Akıntı</b>	-0,049	0,838	0,266	0,257



Gruplarda medikal tedavi ve diyet alan (1a-2a) ve sadece medikal tedavi alan (1b-2b) yaş ortalamaları, cinsiyet oranları, çalışmaya dahil edilmeden önceki EOM süresi, takip sırasında gelişen EOM nüks sayısı, EOM rezolasyon süre ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 8).

**Tablo 8.** Alt Grupların Genel Özellikleri

		<b>Grup 1a</b>	<b>Grup 1b</b>	<b>p</b>
<b>Yaş</b> Ort.±SD (Min-Maks)		6,5±1,2 (6)	7,1±1,8 (6,5)	0,319
<b>Cinsiyet</b> n (%)	Erkek	8 (53,3)	9 (56,3)	0,870
	Kadın	7 (46,7)	7 (43,8)	
<b>EOM Süre (ay)</b> Ort.±SD (Min-Maks)		5,9±2,5 (6)	5,3±2,4 (4,5)	0,546
<b>EOM Nüks Sayısı</b> Ort.±SD (Min-Maks)		0,27±0,59 (0)	0,50±1,10 (0)	0,886
<b>EOM Rezolasyon Süresi (Hafta)</b> Ort.±SD (Min-Maks)		6,7±6,1 (4)	14,6±10,8 (12,5)	0,086
		<b>Grup 2a</b>	<b>Grup 2b</b>	
<b>Yaş</b> Ort.±SD (Min-Maks)		8,3±3,1 (8)	9,6±3,3 (9,5)	0,361
<b>Cinsiyet</b> n (%)	Erkek	8 (80,0)	6 (60,0)	0,329
	Kadın	2 (20,0)	4 (40,0)	
<b>EOM Süre (ay)</b> Ort.±SD (Min-Maks)		6,0±2,9 (5)	4,6±2,7 (3,5)	0,143
<b>EOM Nüks Sayısı</b> Ort.±SD (Min-Maks)		0,30±0,95 (0)	0,20±0,63 (0)	0,942
<b>EOM Rezolasyon Süresi (Hafta)</b> Ort.±SD (Min-Maks)		4,5±1,7 (4)	7,4±4,8 (6)	0,099

Gruplarda medikal tedavi ve diyet alan (1a-2a) ve sadece medikal tedavi alan (1b-2b) tedavi öncesi, 3.ay-6.ay-1.yıl burun tıkanıklığı değerlendirmelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 9).

**Tablo 9.** Alt Grupların Tedavi Öncesi-3. Ay-6. Ay- 12. Ay semptom skorları

			Grup 1a		Grup 1b		
			n	%	n	%	p
<b>Burun Tıkanıklığı</b>	Tedavi Öncesi	0	1	6,7	0	0,0	0,643
		1	3	20,0	3	18,8	
		2	4	26,7	7	43,8	
		3	7	46,7	6	37,5	
	3. ay	0	10	66,7	7	43,8	0,413
		1	4	26,7	6	37,5	
		2	1	6,7	3	18,8	
	6. ay	0	12	80,0	9	56,3	0,335
		1	3	20,0	6	37,5	
		2	0	0,0	1	6,3	
	12.ay	0	15	100	13	81,3	0,226
		1	0	0,0	3	18,8	
			Grup 2a		Grup 2b		
<b>Burun Tıkanıklığı</b>	Tedavi Öncesi	0	1	10,0	0	0,0	0,844
		1	4	40,0	3	30,0	
		2	3	30,0	5	50,0	
		3	2	20,0	2	20,0	
	3. ay	0	4	40,0	3	30,0	1,000
		1	5	50,0	5	50,0	
		2	1	10,0	2	20,0	
	6. ay	0	4	40,0	4	40,0	1,000
		1	6	60,0	5	50,0	
		2	0	0,0	1	10,0	
	12. ay	0	7	70,0	6	60,0	1,000
		1	2	20,0	3	30,0	
2		0	0,0	1	10,0		
3		1	10,0	0	0,0		

Gruplarda medikal tedavi ve diyet alan (1a-2a) ve sadece medikal tedavi alan (1b-2b) tedavi öncesi, 3.ay-6.ay-1.yıl burun tıkanıklığı değerlendirme ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Tüm gruplarda burun tıkanıklığı değerlendirmelerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim saptandı (Tablo 10). Grup 1a-1b-2b de burun tıkanıklığı skorunda 3.aydan itibaren tüm değerlendirmeler tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. Sonraki değerlendirmeler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Grup 2a da sadece 6.ay değerlendirmesi tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (Tablo 10).

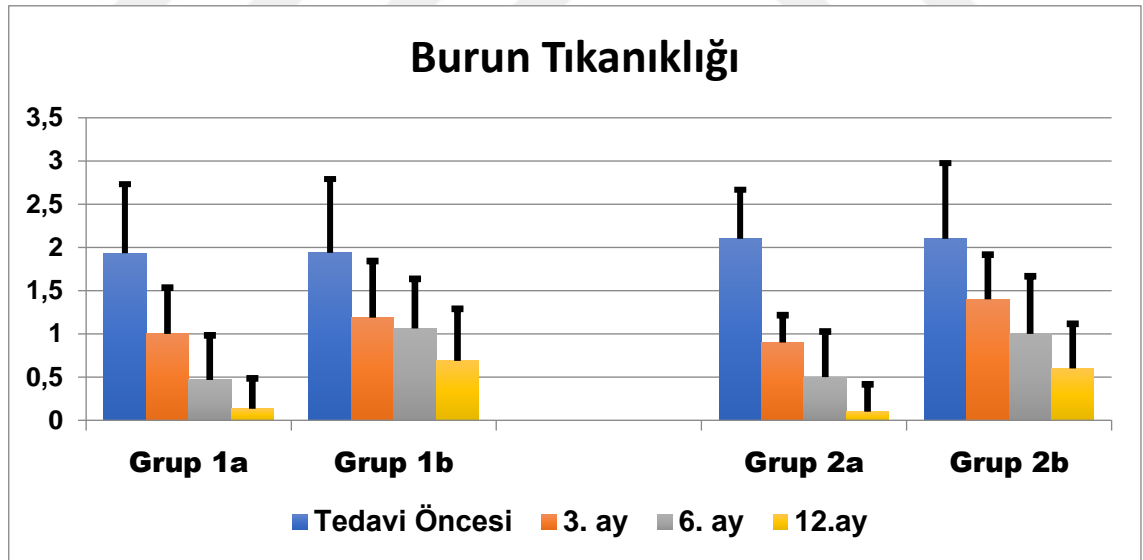
**Tablo 10.** Burun Tıkanıklığı Skorları Alt Grupların Aya Göre Ortalamaları

		Grup 1a		Grup 1b		
		Ort.±SD	Median	Ort.±SD	Median	p
<b>Burun Tıkanıklığı</b>	Tedavi Öncesi	2,13±0,99	2	2,19±0,75	2	0,949
	3. ay	0,40±0,63	0	0,75±0,77	1	0,178
	6. ay	0,20±0,41	0	0,50±0,63	0	0,146
	12.ay	0,00±0,00	0	0,19±0,40	0	0,083
	p	<0,001		<0,001		
		Grup 2a		Grup 2b		
<b>Burun Tıkanıklığı</b>	Tedavi Öncesi	1,60±0,97	1,5	1,90±0,74	2	0,446
	3. ay	0,70±0,67	1	0,90±0,74	1	0,534
	6. ay	0,60±0,52	1	0,70±0,67	1	0,796
	12. ay	0,50±0,97	0	0,50±0,71	0	0,720
	p	0,004		<0,001		

**Tablo 11.** Alt grup analizleri: Burun Tıkanıklığı

		Grup 1a	Grup 1b
		p	p
<b>Burun Tıkanıklığı</b>	Tedavi Öncesi vs. 3.ay	0,001	0,001
	Tedavi Öncesi vs. 6.ay	0,001	0,001
	Tedavi Öncesi vs. 12.ay	0,001	0,001
	3.ay vs. 6.ay	0,083	0,340
	6.ay vs. 12.ay	0,083	0,025
		Grup 2a	Grup 2b
<b>Burun Tıkanıklığı</b>	Tedavi Öncesi vs. 3.ay	0,024	0,008
	Tedavi Öncesi vs. 6.ay	0,015	0,003
	Tedavi Öncesi vs. 12.ay	0,066	0,006
	3.ay vs. 6.ay	0,317	0,157
	6.ay vs. 12.ay	0,705	0,317

Bonferroni Düzeltmesi  $p < 0,01$  Koşul sağlanamazsa en küçük p değeri



**Grafik 1.** Burun Tıkanıklığı Alt Grup Analizleri

Gruplarda medikal tedavi ve diyet alan (1a-2a) ve sadece medikal tedavi alan (1b-2b) tedavi öncesi, 3.ay-6.ay-1.yıl burun akıntısı değerlendirmelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 12).

**Tablo 12.** Burun akıntısı Skorları Alt Grupların Aya Göre Ortalamaları

			Grup 1a		Grup 1b		
			n	%	n	%	p
<b>Burun Akıntısı</b>	Tedavi Öncesi	0	2	13,3	4	25,0	0,529
		1	8	53,3	7	43,8	
		2	1	6,7	3	18,8	
		3	4	26,7	2	12,5	
3. ay	0	11	73,3	11	68,8	1,000	
	1	3	20,0	3	18,8		
	2	1	6,7	2	12,5		
6. ay	0	15	100	13	81,3	0,226	
	1	0	0,0	3	18,8		
12.ay	0	15	100	13	81,3	0,226	
	1	0	0,0	3	18,8		
			Grup 2a		Grup 2b		
<b>Burun Akıntısı</b>	Tedavi Öncesi	0	1	10,0	0	0,0	1,000
		1	3	30,0	3	30,0	
		2	4	40,0	4	40,0	
		3	2	20,0	3	30,0	
3. ay	0	6	60,0	2	20,0	0,295	
	1	3	30,0	5	50,0		
	2	1	10,0	3	30,0		
6. ay	0	8	80,0	3	30,0	0,070	
	1	2	20,0	7	70,0		
12. ay	0	8	80,0	4	40,0	0,054	
	1	1	10,0	6	60,0		
	2	1	10,0	0	0,0		

Grup 2b 6.ay değerlendirmesinde burun akıntısı skor ortalaması grup 2a ya göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ( $p=0,028$ ). Gruplarda medikal tedavi alan (1a-2a) ve medikal tedavi + diyet gruplarında (1b-2b) diğer tedavi öncesi, 3.ay-6.ay-1.yıl burun akıntısı değerlendirme ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Tüm gruplarda burun akıntısı değerlendirmelerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim saptandı (Tablo 13). Grup 1a- burun akıntısı skorunda 3.aydan itibaren tüm değerlendirmeler tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. Sonraki değerlendirmeler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Grup 1b de 6.ve12 ay ortalaması tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. Grup 2a da sadece 6.ay değerlendirmesi, Grup 2b de sadece 12.ay değerlendirmesi tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (Tablo 14).

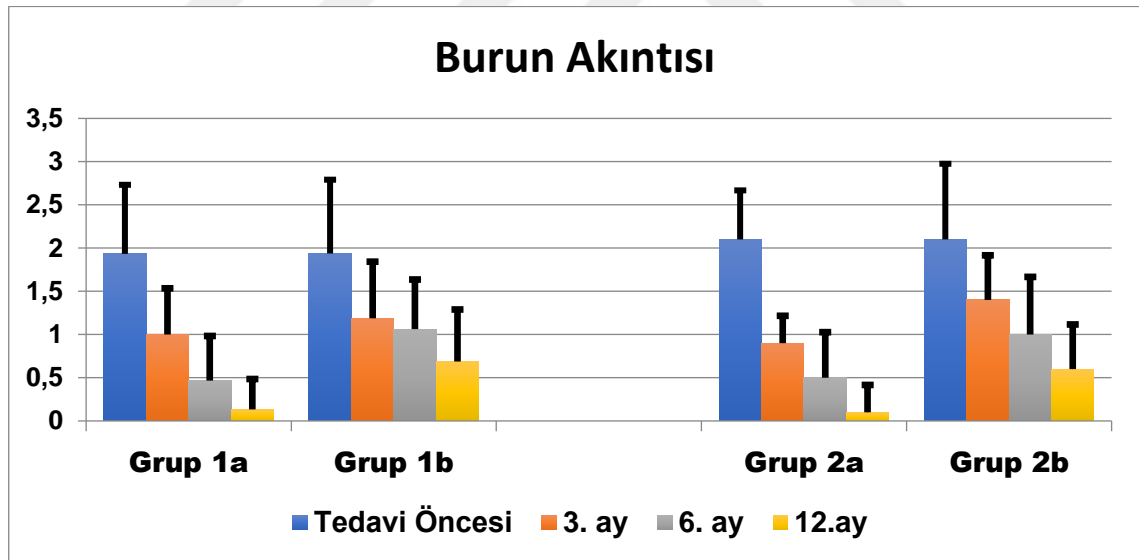
**Tablo 13.** Burun akıntısı Alt Grupların Aylara Göre Analizi

		Grup 1a		Grup 1b		
		Ort.±SD	Median	Ort.±SD	Median	p
<b>Burun Akıntısı</b>	Tedavi ncesi	1,47±1,06	1	1,19±0,98	1	0,485
	3. ay	0,33±0,62	0	0,44±0,73	0	0,728
	6. ay	0,00±0,00	0	0,19±0,40	0	0,083
	12.ay	0,00±0,00	0	0,19±0,40	0	0,083
	p	<0,001		<0,001		
		Grup 2a		Grup 2b		
<b>Burun Akıntısı</b>	Tedavi ncesi	1,70±0,95	2	2,00±0,82	2	0,497
	3. ay	0,50±0,71	0	1,10±0,74	1	0,074
	6. ay	0,20±0,42	0	0,70±0,48	1	0,028
	12. ay	0,30±0,67	0	0,60±0,52	1	0,136
	p	<0,001		<0,001		

**Tablo 14.** Alt grup analizleri: Burun Akıntısı

		<b>Grup 1a</b>	<b>Grup 1b</b>
		p	p
<b>Burun Akıntısı</b>	Tedavi Öncesi vs. 3.ay	0,003	0,013
	Tedavi Öncesi vs. 6.ay	0,001	0,004
	Tedavi Öncesi vs. 12.ay	0,001	0,007
	3.ay vs. 6.ay	0,059	0,046
	6.ay vs. 12.ay	1,000	1,000
		<b>Grup 2a</b>	<b>Grup 2b</b>
<b>Burun Akıntısı</b>	Tedavi Öncesi vs. 3.ay	0,010	0,024
	Tedavi Öncesi vs. 6.ay	0,007	0,010
	Tedavi Öncesi vs. 12.ay	0,010	0,006
	3.ay vs. 6.ay	0,180	0,046
	6.ay vs. 12.ay	0,655	0,317

Bonferroni Düzeltmesi  $p < 0,01$  Koşul sağlanamazsa en küçük p değeri



**Grafik 2.** Burun akıntısı Alt Grupların Analizi

Gruplarda medikal tedavi ve diyet alan (1a-2a) ve sadece medikal tedavi alan (1b-2b) tedavi öncesi, 3.ay-6.ay-1.yıl burun kaşıntısı değerlendirmelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 15).

**Tablo 15.** Burun Kaşıntısı Skorları Alt Grupların Aya Göre Ortalamaları

			Grup 1a		Grup 1b		
			n	%	n	%	p
Burun Kaşıntısı	Tedavi Öncesi	0	3	20,0	5	31,3	0,710
		1	8	53,3	5	31,3	
		2	1	6,7	2	12,5	
		3	3	20,0	4	25,0	
	3. ay	0	11	73,3	11	68,8	1,000
		1	4	26,7	4	25,0	
		2	0	0,0	1	6,3	
	6. ay	0	14	93,3	12	75,0	0,333
		1	1	6,7	4	25,0	
	12.ay	0	15	100	14	87,5	0,484
		1	0	0,0	2	12,5	
				Grup 2a		Grup 2b	
Burun Kaşıntısı	Tedavi Öncesi	0	0	0,0	2	20,0	0,225
		1	4	40,0	1	10,0	
		2	5	50,0	4	40,0	
		3	1	10,0	3	30,0	
	3. ay	0	5	50,0	2	20,0	0,197
		1	5	50,0	6	60,0	
		2	0	0,0	2	20,0	
	6. ay	0	8	80,0	3	30,0	0,089
		1	2	20,0	5	50,0	
		2	0	0,0	2	20,0	
	12. ay	0	10	100	6	60,0	0,087
		1	0	0,0	4	40,0	

Grup 2b 6. ve 12. ay değerlendirmesinde burun kaşıntısı skor ortalaması grup 2a ya göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ( $p=0,022$   $p=0,029$ ). Gruplarda medikal tedavi ve diyet alan (1a-2a) ve sadece medikal tedavi alan (1b-2b) diğer tedavi öncesi, 3.ay-6.ay-1.yıl burun tıkanıklığı değerlendirme ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Tüm gruplarda burun kaşıntısı değerlendirmelerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim saptandı (Tablo 16). Grup 1a ve 2a da burun kaşıntısı skorunda 3.aydan itibaren tüm değerlendirmeler tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. Sonraki değerlendirmeler arasında istatistiksel



olarak anlamlı fark saptanmadı. Grup 1b ve 2b de sadece 12 ay ortalaması tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (Tablo 17).

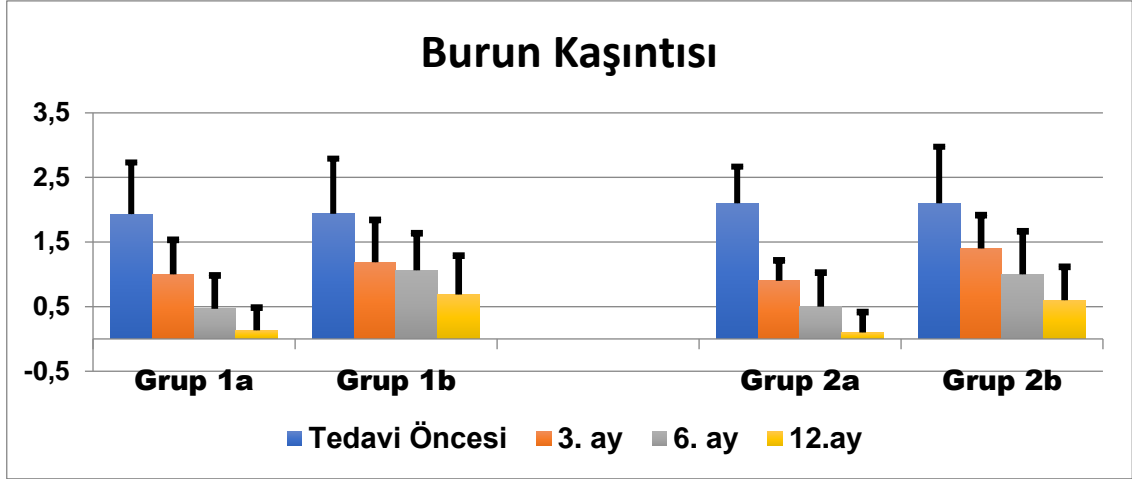
**Tablo 16.** Burun Kaşıntısı Skorları Alt Grupların Aya Göre Ortalamaları

		Grup 1a		Grup 1b		
		Ort.±SD	Median	Ort.±SD	Median	p
<b>Burun Kaşıntısı</b>	Tedavi Öncesi	1,27±1,03	1	1,31±1,20	1	0,983
	3. ay	0,27±0,46	0	0,38±0,62	0	0,708
	6. ay	0,07±0,26	0	0,25±0,45	0	0,172
	12.ay	0,00±0,00	0	0,13±0,34	0	0,164
	p	<0,001		0,001		
		Grup 2a		Grup 2b		
<b>Burun Kaşıntısı</b>	Tedavi Öncesi	1,70±0,67	2	1,80±1,14	2	0,602
	3. ay	0,50±0,53	0,5	1,00±0,67	1	0,089
	6. ay	0,20±0,42	0	0,90±0,74	1	0,022
	12. ay	0,00±0,00	0	0,40±0,52	0	0,029
	p	<0,001		<0,001		

**Tablo 17.** Alt grup analizleri: Burun Kaşıntısı

		Grup 1a	Grup 1b
		p	p
<b>Burun Kaşıntısı</b>	Tedavi Öncesi vs. 3.ay	0,006	0,012
	Tedavi Öncesi vs. 6.ay	0,002	0,011
	Tedavi Öncesi vs. 12.ay	0,002	0,007
	3.ay vs. 6.ay	0,083	0,317
	6.ay vs. 12.ay	0,317	0,157
		Grup 2a	Grup 2b
<b>Burun Kaşıntısı</b>	Tedavi Öncesi vs. 3.ay	0,006	0,023
	Tedavi Öncesi vs. 6.ay	0,004	0,024
	Tedavi Öncesi vs. 12.ay	0,004	0,010
	3.ay vs. 6.ay	0,083	0,564
	6.ay vs. 12.ay	0,157	0,025

Bonferroni Düzeltmesi  $p < 0,01$  Koşul sağlanamazsa en küçük p değeri



**Grafik 3.** Burun Kaşıntısı Alt Grupların Analizi

Gruplarda medikal tedavi ve diyet alan (1a-2a) ve sadece medikal tedavi alan (1b-2b) tedavi öncesi, 3.ay-6.ay-1.yıl göz semptomları değerlendirmelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 18).

**Tablo 18.** Göz Semptomları Skorları

			Grup 1a		Grup 1b		p
			n	%	n	%	
<b>Göz Semptomları</b>	Tedavi Öncesi	0	8	53,3	9	56,3	1,000
		1	5	33,3	6	37,5	
		2	1	6,7	1	6,3	
		3	1	6,7	0	0,0	
3. ay	0	13	86,7	15	93,8	0,600	
	1	2	13,3	1	6,3		
6. ay	0	14	93,3	15	93,8	1,000	
	1	1	6,7	0	0,0		
	2	0	0,0	1	6,3		
12.ay	0	15	100	16	100	-	
			Grup 2a		Grup 2b		p
			n	%	n	%	
<b>Göz Semptomları</b>	Tedavi Öncesi	0	3	30,0	5	50,0	0,711
		1	5	50,0	4	40,0	
		2	2	20,0	1	10,0	
3. ay	0	9	90,0	8	80,0	1,000	
	1	1	10,0	2	20,0		
6. ay	0	10	100	9	90,0	1,000	
	1	0	0,0	1	10,0		
12. ay	0	10	100	10	100	-	

Gruplarda medikal tedavi ve diyet alan (1a-2a) ve sadece medikal tedavi alan (1b-2b) tedavi öncesi, 3.ay-6.ay-1.yıl göz semptomları değerlendirme ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Tüm gruplarda göz semptomları değerlendirmelerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim saptandı (Tablo 19). Grup 1a ve 1b de göz semptomları skorunda 12.ay ortalamaları tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. Grup 2a da 3.ay ortalaması ve 2b de sadece 6 ay ortalaması tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (Tablo 20).

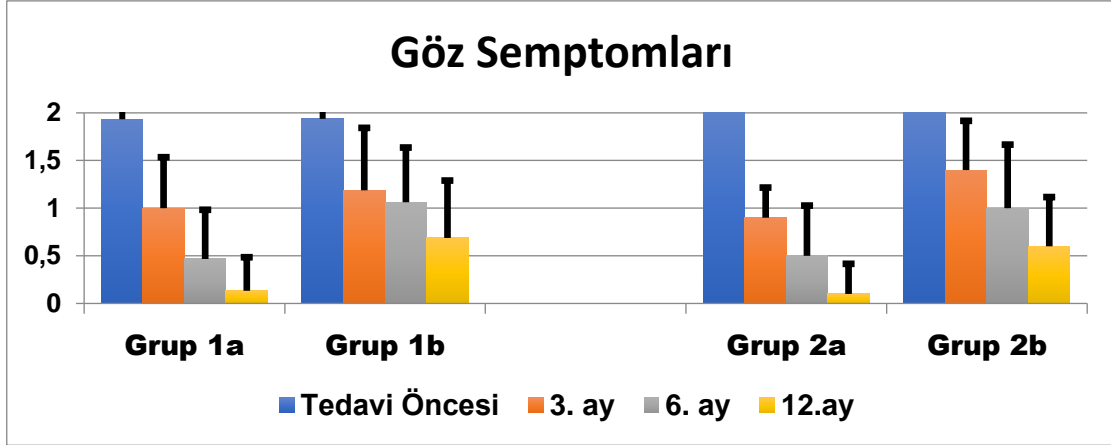
**Tablo 19.** Göz Semptomları Skorları Alt Grupların Aya Göre Ortalamaları

		Grup 1a		Grup 1b		
		Ort.±SD	Median	Ort.±SD	Median	p
<b>Göz Semptomları</b>	Tedavi Öncesi	0,67±0,90	0	0,50±0,63	0	0,739
	3. ay	0,13±0,35	0	0,06±0,25	0	0,512
	6. ay	0,07±0,26	0	0,13±0,50	0	1,000
	12.ay	0,00±0,00	0	0,00±0,00	0	1,000
	p		<b>0,001</b>		<b>0,002</b>	
		Grup 2a		Grup 2b		
<b>Göz Semptomları</b>	Tedavi Öncesi	0,90±0,74	1	0,60±0,70	0,5	0,344
	3. ay	0,10±0,32	0	0,20±0,42	0	0,542
	6. ay	0,00±0,00	0	0,10±0,32	0	0,317
	12. ay	0,00±0,00	0	0,00±0,00	0	1,000
	p		<b>&lt;0,001</b>		<b>0,007</b>	

**Tablo 20.** Alt grup analizleri: Göz Semptomları

		Grup 1a	Grup 1b
		p	p
<b>Göz Semptomları</b>	Tedavi Öncesi vs. 3.ay	0,020	0,020
	Tedavi Öncesi vs. 6.ay	0,024	0,124
	Tedavi Öncesi vs. 12.ay	<b>0,014</b>	<b>0,011</b>
	3.ay vs. 6.ay	0,317	0,655
	6.ay vs. 12.ay	0,317	0,317
		Grup 2a	Grup 2b
<b>Göz Semptomları</b>	Tedavi Öncesi vs. 3.ay	<b>0,011</b>	0,046
	Tedavi Öncesi vs. 6.ay	0,014	<b>0,025</b>
	Tedavi Öncesi vs. 12.ay	0,014	0,034
	3.ay vs. 6.ay	0,317	0,317
	6.ay vs. 12.ay	1,000	0,317

Bonferroni Düzeltmesi p<0,01 Koşul sağlanamazsa en küçük p değeri



**Grafik 4.** Göz semptomları Alt grup Analizleri

Gruplarda medikal tedavi ve diyet alan (1a-2a) ve sadece medikal tedavi alan (1b-2b) tedavi öncesi, 3.ay-6.ay-1.yıl baş ağrısı değerlendirmelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 21).

**Tablo 21.** Baş Ağrısı Skorları

			Grup 1a		Grup 1b		p
			n	%	n	%	
<b>Baş Ağrısı</b>	Tedavi Öncesi	0	12	80,0	9	56,3	0,552
		1	1	6,7	4	25,0	
		2	1	6,7	2	12,5	
		3	1	6,7	1	6,3	
	3. ay	0	15	100	13	81,3	0,226
		1	0	0,0	3	18,8	
	6. ay	0	15	100	13	81,3	0,355
		1	0	0,0	2	12,5	
		3	0	0,0	1	6,3	
	12.ay	0	15	100	14	87,5	0,484
		1	0	0,0	2	12,5	
			Grup 2a		Grup 2b		p
			n	%	n	%	
<b>Baş Ağrısı</b>	Tedavi Öncesi	0	4	40,0	6	60,0	0,809
		1	4	40,0	3	30,0	
		2	1	10,0	0	0,0	
		3	1	10,0	1	10,0	
	3. ay	0	7	70,0	8	80,0	1,000
		1	2	20,0	2	20,0	
		2	1	10,0	0	0,0	
	6. ay	0	10	100	10	100	-
		12. ay	0	10	100	10	

Gruplarda medikal tedavi alan (1a-2a) ve medikal tedavi + diyet gruplarında (1b-2b) tedavi öncesi, 3.ay-6.ay-1.yıl baş ağrısı değerlendirme ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Tüm gruplarda baş ağrısı değerlendirmelerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim saptandı (Tablo 22). Grup 1a'nın alt grup analizlerinde değişimde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Grup 1b de baş ağrısı skorunda 3.ay ortalamaları tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. Grup 2a da ve 2b de 6 ay ve 12.ay ortalamaları tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (Tablo 23).

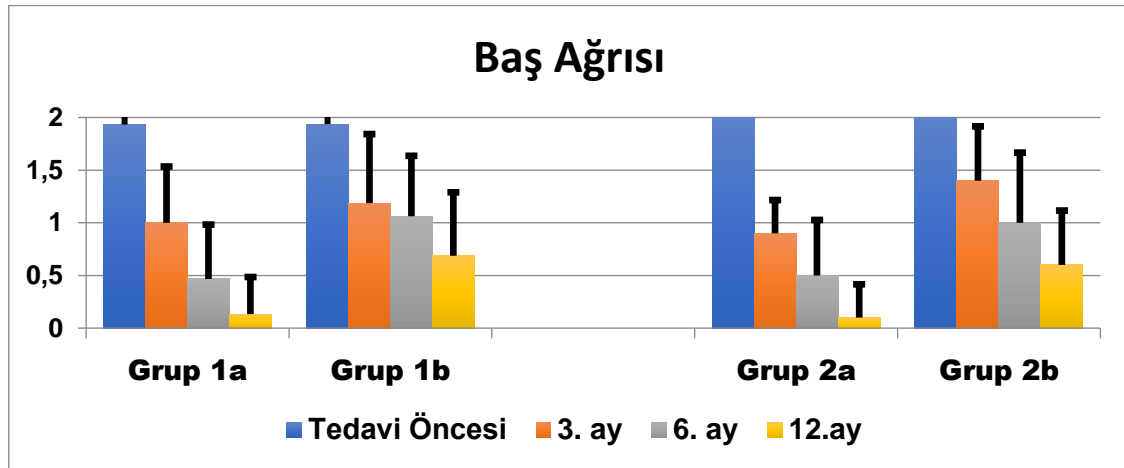
**Tablo 22.** Baş Ağrısı Skorları Alt Grupların Aya Göre Ortalamaları

		Grup 1a		Grup 1b		
		Ort.±SD	Median	Ort.±SD	Median	p
<b>Baş Ağrısı</b>	Tedavi Öncesi	0,40±0,91	0	0,69±0,95	0	0,223
	3. ay	0,00±0,00	0	0,19±0,40	0	0,083
	6. ay	0,00±0,00	0	0,31±0,79	0	0,083
	12.ay	0,00±0,00	0	0,13±0,34	0	0,164
	p	<b>0,029</b>		<b>0,011</b>		
		Grup 2a		Grup 2b		
<b>Baş Ağrısı</b>	Tedavi Öncesi	0,90±0,99	1	0,60±0,97	0	0,385
	3. ay	0,40±0,70	0	0,20±0,42	0	0,549
	6. ay	0,00±0,00	0	0,00±0,00	0	1,000
	12. ay	0,00±0,00	0	0,00±0,00	0	1,000
	p	<b>0,002</b>		<b>0,024</b>		

**Tablo 23.** Alt grup analizleri: Alt Grup Analizleri

		Grup 1a	Grup 1b
		p	p
<b>Baş Ağrısı</b>	Tedavi Öncesi vs. 3.ay	0,109	<b>0,023</b>
	Tedavi Öncesi vs. 6.ay	0,109	0,165
	Tedavi Öncesi vs. 12.ay	0,109	0,034
	3.ay vs. 6.ay	1,000	0,317
	6.ay vs. 12.ay	1,000	0,414
		Grup 2a	Grup 2b
<b>Baş Ağrısı</b>	Tedavi Öncesi vs. 3.ay	0,059	0,180
	Tedavi Öncesi vs. 6.ay	<b>0,024</b>	<b>0,059</b>
	Tedavi Öncesi vs. 12.ay	<b>0,024</b>	<b>0,059</b>
	3.ay vs. 6.ay	0,102	0,157
	6.ay vs. 12.ay	1,000	1,000

Bonferroni Düzeltmesi  $p < 0,01$  Koşul sağlanamazsa en küçük p değeri



**Grafik 5.** Baş Ağrısı Alt Grup Analizleri

12.ay değerlendirmesinde Grup 1b aksirik skoru düzeyi Grup1a ya göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ( $p=0,043$ ). Grup 2a ve Grup 2b 6.ay aksirik

skorlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,032$ ). Grup 2b hapsirik skoru yüksekti (Tablo 24).

Grup 1b ve 2b aksirik skor ortalamaları 6.ay-1.yıl değerlendirmelerinde Grup 1a ve 2a'ya göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Tüm gruplarda baş ağrısı değerlendirmelerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim saptandı (Tablo 25). Grup 1a-1b aksirik skorunda 3.aydan itibaren tüm değerlendirmeler tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. Sonraki değerlendirmeler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Grup 2a ve 2b de aksirik skorunda 6.ay ve 12.ayda tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. Grup 2b de 6.ay 12.ay arasındaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı saptandı (Tablo 26).

**Tablo 24.** Aksirik Skorları

			Grup 1a		Grup 1b		
			n	%	n	%	p
<b>Aksirik</b>	Tedavi Öncesi	0	1	6,7	3	18,8	0,628
		1	11	73,3	8	50,0	
		2	2	13,3	4	25,0	
		3	1	6,7	1	6,3	
3. ay	0	10	66,7	10	62,5	1,000	
	1	5	33,3	6	37,5		
6. ay	0	14	93,3	10	62,5	0,083	
	1	1	6,7	6	37,5		
12.ay	0	15	100	11	68,8	0,043	
	1	0	0,0	5	31,3		
			Grup 2a		Grup 2b		
<b>Aksirik</b>	Tedavi Öncesi	1	3	30,0	2	20,0	0,499
		2	6	60,0	4	40,0	
		2	1	10,0	4	40,0	
3. ay	0	1	10,0	0	0,0	0,303	
	1	8	80,0	6	60,0		
	2	1	10,0	4	40,0		
6. ay	0	5	50,0	0	0,0	0,032	
	1	5	50,0	9	90,0		
	2	0	0,0	1	10,0		
12. ay	0	10	100,0	6	60,0	0,087	
	1	0	0,0	4	40,0		

**Tablo 25.** Aksırık Skorları Alt Grupların Aya Göre Ortalamaları

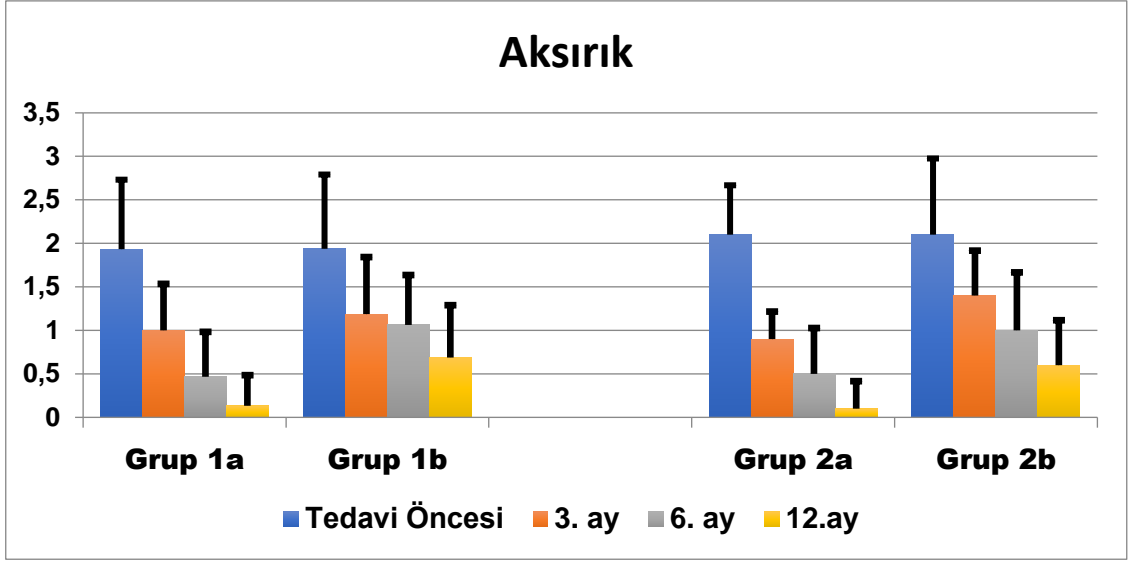
		Grup 1a		Grup 1b		
		Ort.±SD	Median	Ort.±SD	Median	p
Aksırık	Tedavi Öncesi	1,20±0,68	1	1,19±0,83	1	1,000
	3. ay	0,33±0,49	0	0,38±0,50	0	0,812
	6. ay	0,07±0,26	0	0,38±0,50	0	0,044
	12.ay	0,00±0,00	0	0,31±0,48	0	0,020
	p		0,029		0,011	
		Grup 2a		Grup 2b		
Aksırık	Tedavi Öncesi	1,80±0,63	2	2,20±0,79	2	0,218
	3. ay	1,00±0,47	1	1,40±0,52	1	0,090
	6. ay	0,50±0,53	0,5	1,10±0,32	1	0,010
	12. ay	0,00±0,00	0	0,40±0,52	0	0,029
	p		0,002		0,024	

**Tablo 26.** Alt grup analizleri: Aksırık

		Grup 1a	Grup 1b
		p	p
Aksırık	Tedavi Öncesi vs. 3.ay	0,003	0,005
	Tedavi Öncesi vs. 6.ay	0,001	0,005
	Tedavi Öncesi vs. 12.ay	0,000	0,008
	3.ay vs. 6.ay	0,046	1,000
	6.ay vs. 12.ay	0,317	0,655
		Grup 2a	Grup 2b
Aksırık	Tedavi Öncesi vs. 3.ay	0,023	0,011
	Tedavi Öncesi vs. 6.ay	0,006	0,009
	Tedavi Öncesi vs. 12.ay	0,004	0,007
	3.ay vs. 6.ay	0,025	0,083
	6.ay vs. 12.ay	0,025	0,008

Bonferroni Düzeltmesi  $p < 0,01$  Koşul sağlanamazsa en küçük p değeri





**Grafik 6.** Aksırık Skorları Alt Grup Analizleri

Grup 1a ve 1b 6.ay ve 12.ay öksürük skoru değerlendirme oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p=0,020$   $p=0,009$ ). 6.ay ve 12 değerlendirilmesinde Grup 1b de öksürük skoru düzeyleri Grup1a ya göre yüksek saptandı. Grup 2a ve Grup 2b öksürük skor oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 27).

**Tablo 27.** Öksürük skor oranları

			Grup 1a		Grup 1b		
			n	%	n	%	p
Öksürük	Tedavi Öncesi	0	8	53,3	3	18,8	0,269
		1	2	13,3	5	31,3	
		2	2	13,3	3	18,8	
		3	3	20,0	5	31,3	
	3. ay	0	12	80,0	9	56,3	0,246
		1	3	20,0	4	25,0	
		2	0	0,0	3	18,8	
	6. ay	0	15	100	10	62,5	0,020
		1	0	0,0	3	18,8	
		2	0	0,0	3	18,8	
	12.ay	0	15	100	9	56,3	0,009
		1	0	0,0	6	37,5	
2		0	0,0	1	6,3		
			Grup 2a		Grup 2b		
Öksürük	Tedavi Öncesi	0	3	30,0	2	20,0	1,000
		1	2	20,0	3	30,0	
		2	3	30,0	2	20,0	
		3	2	20,0	3	30,0	
	3. ay	0	5	50,0	2	20,0	0,471
		1	4	40,0	7	70,0	
		2	1	10,0	1	10,0	
	6. ay	0	7	70,0	7	70,0	1,000
		1	3	30,0	3	30,0	
	12. ay	0	10	100	8	80,0	0,474
		1	0	0,0	2	20,0	

Grup 1b öksürük skor ortalamaları 6.ay-1.yıl değerlendirmelerinde Grup 1a'ya göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Grup 2a ve Grup 2b öksürük skorlarında tedavi öncesi ve izlemde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Tüm gruplarda öksürük değerlendirmelerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim saptandı (Tablo 28). Grup 1a'da öksürük skorunda 6.ve12. ayda tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. Grup 1b'de 3.ve 6.ayda tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. Grup 1b de 12.ay skorunda tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 29).

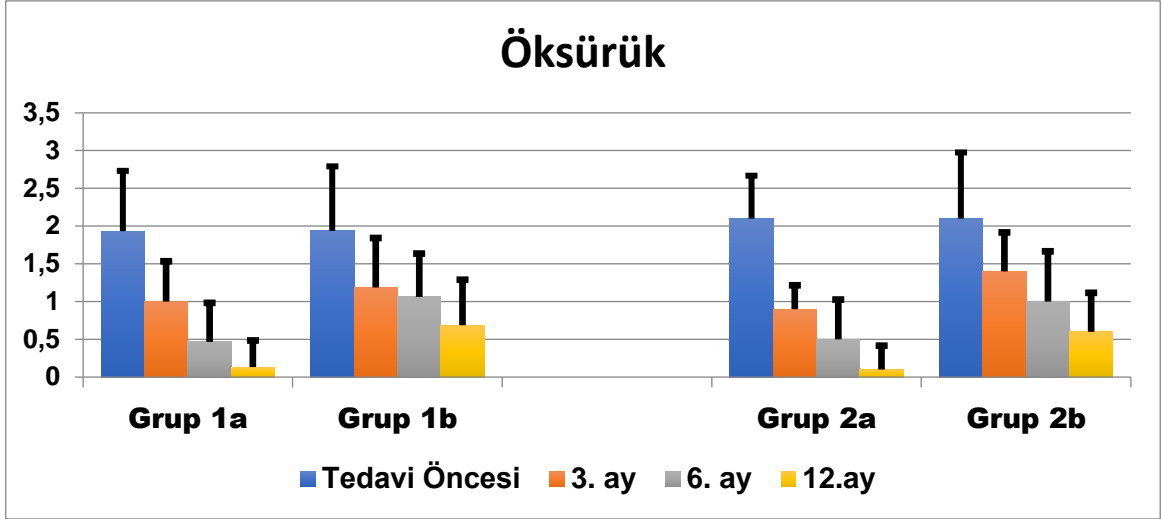
**Tablo 28.** Öksürük skorları Alt Grupların Aya Göre Ortalamaları

		Grup 1a		Grup 1b		
		Ort.±SD	Median	Ort.±SD	Median	p
Öksürük	Tedavi Öncesi	1,00±1,25	0	1,63±1,15	1,5	0,123
	3. ay	0,20±0,41	0	0,63±0,81	0	0,113
	6. ay	0,00±0,00	0	0,56±0,81	0	<b>0,010</b>
	12.ay	0,00±0,00	0	0,50±0,63	0	<b>0,004</b>
	p		<b>&lt;0,001</b>		<b>&lt;0,001</b>	
		Grup 2a		Grup 2b		
Öksürük	Tedavi Öncesi	1,40±1,17	1,5	1,60±1,17	1,5	0,697
	3. ay	0,60±0,70	0,5	0,90±0,57	1	0,251
	6. ay	0,30±0,48	0	0,30±0,48	0	1,000
	12. ay	0,00±0,00	0	0,20±0,42	0	0,146
	p		<b>0,001</b>		<b>&lt;0,001</b>	

**Tablo 29.** Alt grup analizleri: Öksürük Skorları

		Grup 1a	Grup 1b
		p	p
Öksürük	Tedavi Öncesi vs. 3.ay	0,026	<b>0,004</b>
	Tedavi Öncesi vs. 6.ay	<b>0,017</b>	<b>0,003</b>
	Tedavi Öncesi vs. 12.ay	<b>0,017</b>	0,010
	3.ay vs. 6.ay	0,083	0,317
	6.ay vs. 12.ay	1,000	0,739
		Grup 2a	Grup 2b
Öksürük	Tedavi Öncesi vs. 3.ay	0,038	0,038
	Tedavi Öncesi vs. 6.ay	0,020	0,017
	Tedavi Öncesi vs. 12.ay	<b>0,017</b>	<b>0,011</b>
	3.ay vs. 6.ay	0,180	0,034
	6.ay vs. 12.ay	0,083	0,317

Bonferroni Düzeltmesi p<0,01 Koşul sağlanamazsa en küçük p değeri



**Grafik 7.** Öksürük Skoru Alt Grup Analizleri

6.ay ve 12.ay değerlendirmelerinde Grup 1a ve 1b konka ödemi skorlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,003$   $p=0,014$ ). Grup 1b de 6.ve12.ayda konka ödemi skorları yüksek saptandı. 6.ay Grup 2a ve Grup 2b konka ödemi skorlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,047$ ). Grup 2a da konka ödemi skoru 1, Grup 2b de konka ödemi skoru 2 oranı yüksekti (Tablo 30).

**Tablo 30.** Konka Ödemi Skor Oranları

			Grup 1a		Grup 1b		
			n	%	n	%	p
<b>Konka Ödemi</b>	Tedavi Öncesi	0	1	6,7	2	12,5	0,843
		1	2	13,3	2	12,5	
		2	8	53,3	10	62,5	
		3	4	26,7	2	12,5	
3. ay	0	1	6,7	0	0,0	0,727	
	1	10	66,7	13	81,3		
	2	3	20,0	3	18,8		
	3	1	6,7	0	0,0		
6. ay	0	9	60,0	1	6,3	0,003	
	1	6	40,0	13	81,3		
	2	0	0,0	2	12,5		
12. ay	0	13	86,7	6	37,5	0,014	
	1	2	13,3	9	56,3		
	2	0	0,0	1	6,3		
			Grup 2a		Grup 2b		
<b>Konka Ödemi</b>	Tedavi Öncesi	1	0	0,0	1	10,0	0,625
		2	8	80,0	6	60,0	
		3	2	20,0	3	30,0	
3. ay	0	0	0,0	1	10,0	0,056	
	1	9	90,0	4	40,0		
	2	1	10,0	5	50,0		
6. ay	0	1	10,0	2	20,0	0,047	
	1	9	90,0	4	40,0		
	2	0	0,0	4	40,0		
12. ay	0	9	90,0	5	50,0	0,141	
	1	1	10,0	5	50,0		

Grup 1b konka ödemi skor ortalamaları 6.ay-1.yıl değerlendirmelerinde Grup 1a'ya göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Grup 2a ve Grup 2b konka ödemi skorlarında tedavi öncesi ve izlemde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Tüm gruplarda konka ödemi değerlendirmelerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim saptandı (Tablo 31). Grup 1a'da konka ödemi skoru 3.aydan itibaren tüm değerlendirmeler tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. Sonraki

değerlendirmeler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Grup 1b’de sadece 12.ay skor ortalaması tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. Grup 2a ve 2b de konka ödemi skorun 3.aydan itibaren tüm değerlendirmeler tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. Grup 2a ve 2b de 6.ay 12.ay arasındaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı saptandı (Tablo 32).

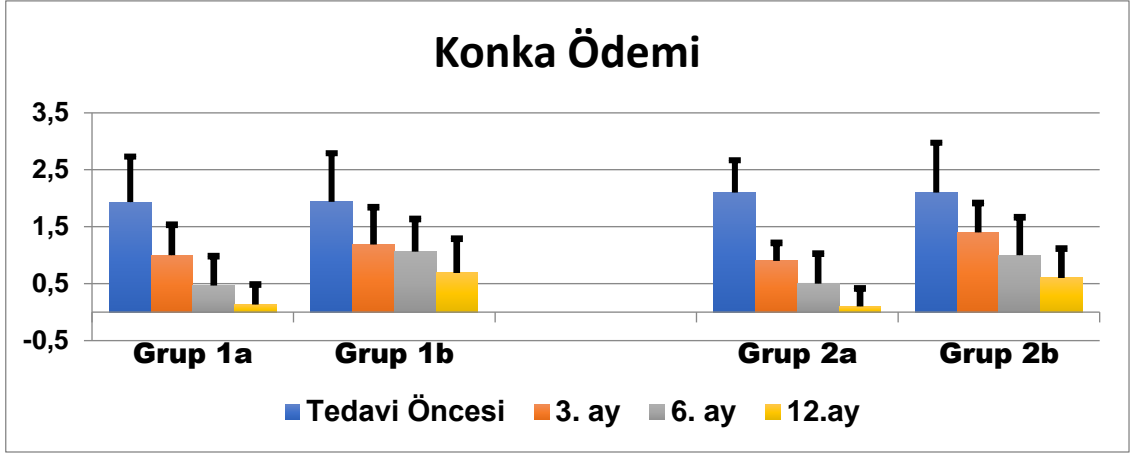
**Tablo 31.** Konka ödemi Skorları Alt Grupların Aya Göre Ortalamaları

		Grup 1a		Grup 1b		
		Ort.±SD	Median	Ort.±SD	Median	p
<b>Konka Ödemi</b>	Tedavi Öncesi	2,00±0,85	2	1,75±0,86	2	0,400
	3. ay	1,27±0,70	1	1,19±0,40	1	0,816
	6. ay	0,40±0,51	0	1,06±0,44	1	<b>0,001</b>
	12.ay	0,13±0,35	0	0,69±0,60	1	<b>0,005</b>
	p	<b>&lt;0,001</b>		<b>&lt;0,001</b>		
		Grup 2a		Grup 2b		
		Ort.±SD	Median	Ort.±SD	Median	p
<b>Konka Ödemi</b>	Tedavi Öncesi	2,20±0,42	2	2,20±0,63	2	0,925
	3. ay	1,10±0,32	1	1,40±0,70	1,5	0,161
	6. ay	0,90±0,32	1	1,20±0,79	1	0,245
	12. ay	0,10±0,32	0	0,50±0,53	0,5	0,057
	p	<b>&lt;0,001</b>		<b>&lt;0,001</b>		

**Tablo 32.** Alt grup analizleri: Konka Ödemi

		Grup 1a	Grup 1b
		p	p
<b>Konka Ödemi</b>	Tedavi Öncesi vs. 3.ay	0,021	0,058
	Tedavi Öncesi vs. 6.ay	<b>0,001</b>	0,012
	Tedavi Öncesi vs. 12.ay	<b>0,001</b>	<b>0,008</b>
	3.ay vs. 6.ay	<b>0,001</b>	0,157
	6.ay vs. 12.ay	0,046	0,034
		Grup 2a	Grup 2b
<b>Konka Ödemi</b>	Tedavi Öncesi vs. 3.ay	<b>0,005</b>	<b>0,005</b>
	Tedavi Öncesi vs. 6.ay	<b>0,003</b>	<b>0,004</b>
	Tedavi Öncesi vs. 12.ay	<b>0,004</b>	<b>0,004</b>
	3.ay vs. 6.ay	0,157	0,157
	6.ay vs. 12.ay	<b>0,005</b>	<b>0,008</b>

Bonferroni Düzeltmesi  $p < 0,01$  Koşul sağlanamazsa en küçük p değeri



**Grafik 8.** Konka Ödemi Alt Gruplar

6.ay ve 12.ay değerlendirmelerinde Grup 1a ve 1b konka ödemi skorlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,003$   $p=0,014$ ). Grup 1b de 6.ve12.ayda konka ödemi skorları yüksek saptandı. 6.ay Grup 2a ve Grup 2b konka ödemi skorlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,047$ ). Grup 1a da konka ödemi skoru 1, Grup 2b de konka ödemi skoru 2 oranı yüksekti (Tablo 30).

**Tablo 33.** Seröz Akıntı Skorları

		<b>Grup 1a</b>		<b>Grup 1b</b>			
		n	%	n	%	p	
<b>Seröz Akıntı</b>	Tedavi Öncesi	1	5	33,3	6	37,5	1,000
		2	6	40,0	5	31,3	
		3	4	26,7	5	31,3	
	3. ay	0	2	13,3	1	6,3	1,000
		1	11	73,3	12	75,0	
		2	2	13,3	2	12,5	
		3	0	0,0	1	6,3	
	6. ay	0	8	53,3	2	12,5	0,021
		1	7	46,7	11	68,8	
2		0	0,0	3	18,8		
12.ay	0	13	86,7	6	37,5	0,014	
	1	2	13,3	9	56,3		
	2	0	0,0	1	6,3		
		<b>Grup 2a</b>		<b>Grup 2b</b>			
<b>Seröz Akıntı</b>	Tedavi Öncesi	1	1	10,0	3	30,0	0,283
		2	7	70,0	3	30,0	
		3	2	20,0	4	40,0	
	3. ay	0	1	10,0	0	0,0	0,092
		1	9	90,0	6	60,0	
		2	0	0,0	4	40,0	
	6. ay	0	5	50,0	2	20,0	0,197
		1	5	50,0	6	60,0	
		2	0	0,0	2	20,0	
12. ay	0	9	90,0	4	40,0	0,057	
	1	1	10,0	6	60,0		

Grup 1b seröz akıntı skor ortalamaları 6.ay-1.yıl değerlendirmelerinde Grup 1a'ya göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Grup 2b seröz akıntı skor ortalamaları 3.ay-1.yıl değerlendirmelerinde Grup 2a'ya göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Tüm gruplarda konka ödemi değerlendirmelerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim saptandı (Tablo 33). Tüm gruplarda 3.aydan itibaren konka ödemi skoru tedavi



öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. Sadece Grup 1a da 3.ay 6.ay arasındaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı saptandı (Tablo 34).

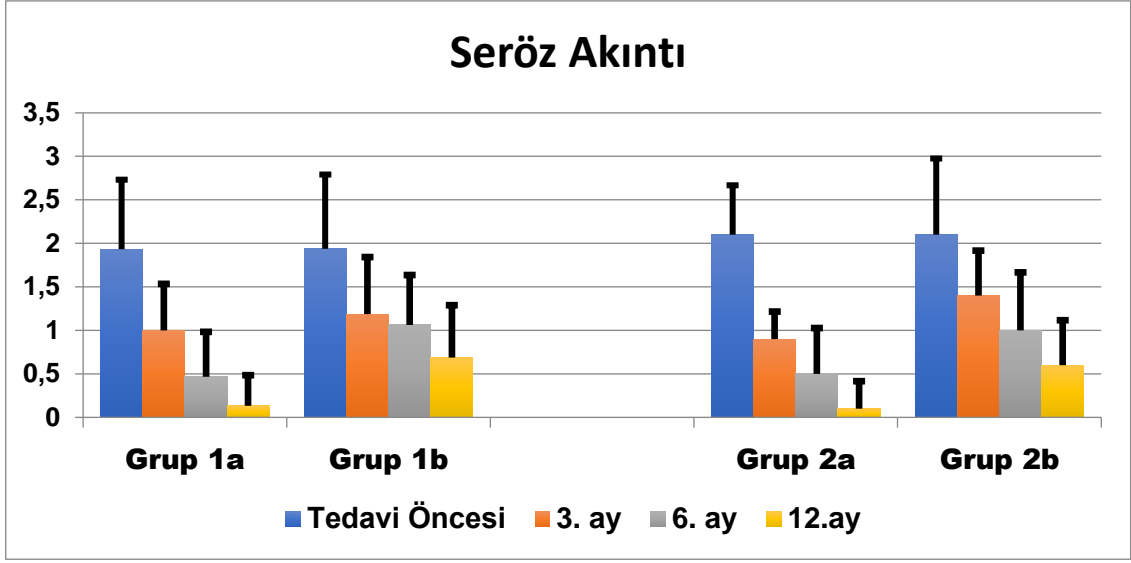
**Tablo 34.** Seröz Akıntı Alt Grupların Aya Göre Ortalamaları

		Grup 1a		Grup 1b		
		Ort.±SD	Median	Ort.±SD	Median	p
<b>Seröz Akıntı</b>	Tedavi Öncesi	1,93±0,80	2	1,94±0,85	2	1,000
	3. ay	1,00±0,53	1	1,19±0,66	1	0,471
	6. ay	0,47±0,52	0	1,06±0,57	1	<b>0,007</b>
	12.ay	0,13±0,35	0	0,69±0,60	1	<b>0,005</b>
	p	<b>&lt;0,001</b>		<b>&lt;0,001</b>		
		Grup 2a		Grup 2b		
<b>Seröz Akıntı</b>	Tedavi Öncesi	2,10±0,57	2	2,10±0,88	2	0,934
	3. ay	0,90±0,32	1	1,40±0,52	1	<b>0,021</b>
	6. ay	0,50±0,53	0,5	1,00±0,67	1	0,089
	12. ay	0,10±0,32	0	0,60±0,52	1	<b>0,022</b>
	p	<b>&lt;0,001</b>		<b>&lt;0,001</b>		

**Tablo 35.** Alt grup analizleri: Seröz Akıntı

		Grup 1a	Grup 1b
		p	p
<b>Seröz Akıntı</b>	Tedavi Öncesi vs. 3.ay	<b>0,004</b>	<b>0,008</b>
	Tedavi Öncesi vs. 6.ay	<b>0,001</b>	<b>0,008</b>
	Tedavi Öncesi vs. 12.ay	<b>0,001</b>	<b>0,003</b>
	3.ay vs. 6.ay	<b>0,005</b>	0,414
	6.ay vs. 12.ay	0,025	0,014
		Grup 2a	Grup 2b
<b>Seröz Akıntı</b>	Tedavi Öncesi vs. 3.ay	<b>0,006</b>	<b>0,008</b>
	Tedavi Öncesi vs. 6.ay	<b>0,004</b>	<b>0,009</b>
	Tedavi Öncesi vs. 12.ay	<b>0,003</b>	<b>0,006</b>
	3.ay vs. 6.ay	0,046	0,046
	6.ay vs. 12.ay	0,046	0,046

Bonferroni Düzeltmesi  $p < 0,01$  Koşul sağlanamazsa en küçük p değeri



**Grafik 9.** Seröz Akıntı Alt Gruplar

Gruplarda medikal tedavi ve diyet alan (1a-2a) ve sadece medikal tedavi alan (1b-2b) tedavi öncesi, 3.ay-6.ay-1.yıl timpanogram oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 33).

Grup 1a`da bir hastaya, grup 1b`de bir hastaya ventilasyon tüpü uygulaması yapıldı. Grup1`de 31 hastanın 2 sine grup 1 ve grup 2 toplamında 51 hastanın 2`sine ventilasyon tüpü uygulması yapıldı. Hastaların %98`inin cerrahi uygulamaya gerek kalmadan tedaviye cevap verdiği tespit edildi.

**Tablo 36.** Timpanogram Eğrileri

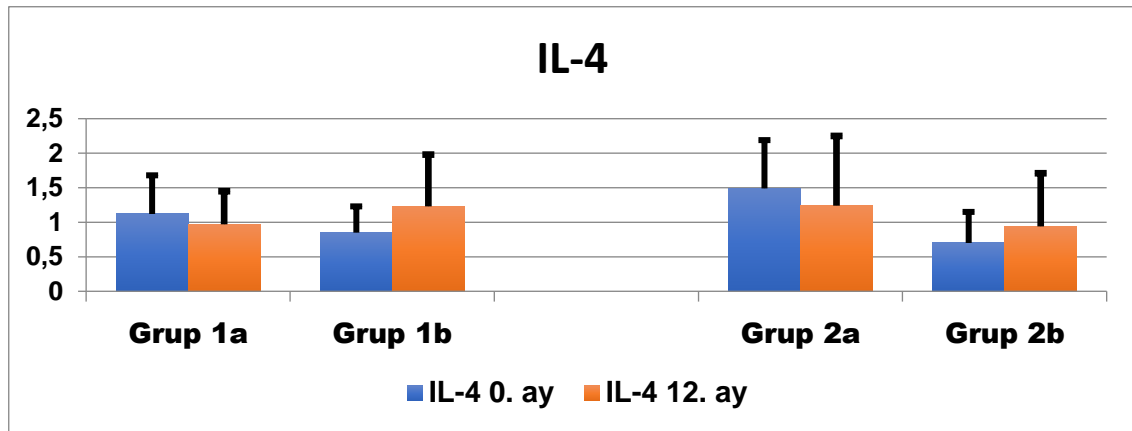
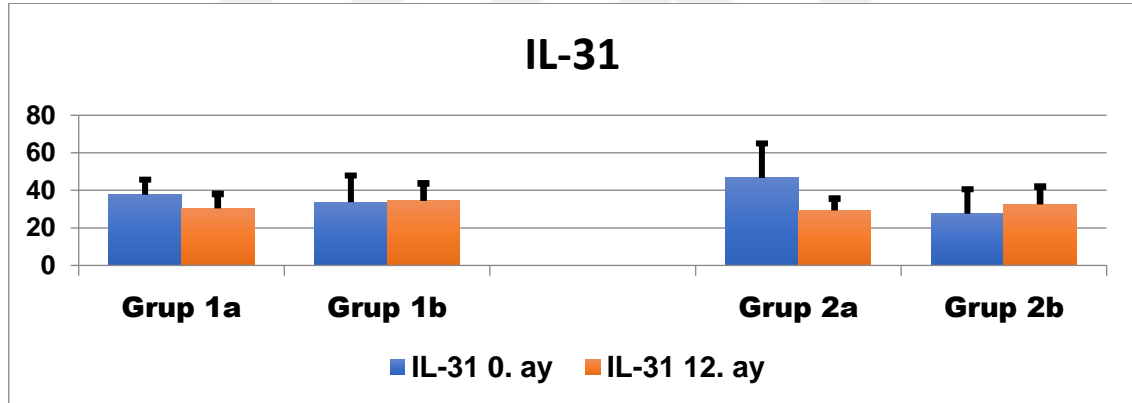
			Grup 1a		Grup 1b		
			n	%	n	%	p
<b>Timpanogram</b>	Tedavi Öncesi	B	15	100	16	100	-
	3. ay	A	12	80,0	6	37,5	0,050
		B	1	6,7	7	43,8	
		C	2	13,3	3	18,8	
	6. ay	A	13	86,7	11	68,8	0,683
		B	1	6,7	2	12,5	
		B/G	1	6,7	1	6,3	
		C	0	0,0	2	12,5	
	1.yıl	A	14	93,3	14	87,5	1,000
		C	0	0,0	1	6,3	
		G	1	6,7	1	6,3	
				Grup 2a		Grup 2b	
<b>Timpanogram</b>	Tedavi Öncesi	B	10	100	10	100	-
	3. ay	A	9	90,0	8	80,0	1,000
		B	0	0,0	1	10,0	
		C	1	10,0	1	10,0	
	6. ay	A	10	100	9	90,0	1,000
		B	0	0,0	1	10,0	
	1.yıl	A	10	100	9	90,0	1,000
		B	0	0,0	1	10,0	

(A, B, C: timpanogram eğrileri, G: ventilasyon tüpü uygulaması)

Grup 1a ve 1b tedavi öncesi IL31 ve IL4 ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Grup 1a da 12.ay IL-31 ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı (p=0,031). Grup 2a IL-31 düzeyi Grup 2b'den istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p=0,013). Grup 2a da 12.ay IL-31 ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı (p=0,007).

**Tablo 37.** IL-31 ve IL-4 Serum Düzeyleri Alt Grupların Aya Göre Ortalamaları

		Grup 1a		Grup 1b		
		Ort.±SD	Median	Ort.±SD	Median	p
<b>IL-31</b>	0. ay	37,7±8,0	33,8	33,7±14,2	35,8	0,593
	12. ay	30,4±7,7	30,1	34,4±9,3	30,4	0,429
	p		0,031		0,569	
<b>IL-4</b>	0. ay	1,12±0,56	0,98	0,85±0,38	0,77	0,185
	12. ay	0,97±0,48	0,98	1,23±0,75	1,06	0,295
	p		0,363		0,148	
		Grup 2a		Grup 2b		
<b>IL-31</b>	0. ay	46,6±18,4	43,4	27,6±13,0	26,3	0,013
	12. ay	29,3±6,3	28,91	32,5±9,5	30,7	0,520
	p		0,007		0,169	
<b>IL-4</b>	0. ay	1,49±0,70	1,4	0,70±0,45	0,59	0,003
	12. ay	1,24±1,01	0,861	0,94±0,77	0,73	0,326
	p		0,203		0,139	

**Grafik 10.** IL-31 ve IL-4 Değerleri

Gruplarda medikal tedavi ve diyet alan (1a-2a) ve sadece medikal tedavi alan (1b-2b) tedavi öncesi IL-31 ve IL-4 semptom ve muayene skorlarına bakıldığında grup 1a`da IL-31 ve burun tıkanıklığı arasında negatif korelasyon, IL-31 ve öksürük arasında pozitif korelasyon saptandı. Grup 1b`de burun akıntısı ve IL-31 arasında negatif korelasyon, seröz akıntı ve IL-4 değerleri arasında pozitif korelasyon saptandı. Grup 2a`da IL-31 ve IL-4 arasında negatif korelasyon saptandı.

**Tablo 38.** IL-31 ve IL-4 Tedavi Öncesi Değerleri ile Semptom ve Muayene Skorları Korelasyonu

	Tedavi öncesi							
	Grup 1a				Grup 1b			
	IL-31		IL-4		IL-31		IL-4	
	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
<b>IL-4</b>	0,191	0,494			0,212	0,556		
<b>Burun Tıkanıklığı</b>	-0,553	<b>0,033</b>	-0,099	0,725	-0,019	0,958	-0,534	0,112
<b>Burun Akıntısı</b>	0,112	0,691	-0,041	0,884	-0,699	<b>0,024</b>	-0,019	0,958
<b>Burun Kaşıntısı</b>	-0,314	0,254	-0,227	0,417	0,422	0,224	0,382	0,276
<b>Göz Semptomları</b>	-0,272	0,327	-0,297	0,283	0,033	0,928	-0,217	0,547
<b>Baş Ağrısı</b>	-0,086	0,761	0,357	0,191	0,187	0,604	-0,427	0,219
<b>Aksırık</b>	-0,221	0,429	0,007	0,981	-0,007	0,985	0,097	0,790
<b>Öksürük</b>	-0,521	<b>0,046</b>	0,094	0,740	-0,094	0,797	-0,344	0,331
<b>Konka Ödemi</b>	-0,406	0,133	0,037	0,895	-0,261	0,466	0,174	0,631
<b>Seröz Akıntı</b>	-0,539	0,038	0,032	0,909	0,270	0,451	0,674	<b>0,033</b>
	Grup 2a				Grup 2b			
<b>IL-4</b>	0,212	0,556			0,565	0,089		
<b>Burun Tıkanıklığı</b>	-0,019	0,958	-0,534	0,112	0,276	0,440	0,007	0,986
<b>Burun Akıntısı</b>	-0,699	<b>0,024</b>	-0,019	0,958	0,090	0,805	0,023	0,951
<b>Burun Kaşıntısı</b>	0,422	0,224	0,382	0,276	0,000	1,000	0,128	0,726
<b>Göz Semptomları</b>	0,033	0,928	-0,217	0,547	-0,208	0,565	-0,071	0,846
<b>Baş Ağrısı</b>	0,187	0,604	-0,427	0,219	0,083	0,819	-0,275	0,442
<b>Aksırık</b>	-0,007	0,985	0,097	0,790	0,182	0,615	0,254	0,479
<b>Öksürük</b>	-0,094	0,797	-0,344	0,331	0,625	0,053	0,110	0,763
<b>Konka Ödemi</b>	-0,261	0,466	0,174	0,631	-0,333	0,347	0,191	0,597
<b>Seröz Akıntı</b>	0,270	0,451	0,674	<b>0,033</b>	-0,327	0,356	0,187	0,605

Gruplarda medikal tedavi ve diyet alan (1a-2a) ve sadece medikal tedavi alan (1b-2b) 12. Ay IL-31 ve IL-4 karşılaştırıldığında grup 1a IL-31 ve burun tıkanıklığı semptomları arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Grup 1a`da öksürük ve IL-31 değerleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Grup 1b`de burun akıntısı ve IL-31 arasında negatif korelasyon saptandı. Grup1b`de IL-4 ve seröz akıntı arasında pozitif korelasyon saptandı. Grup 2a`da IL-4 ve seröz akıntı arasında pozitif korelasyon saptandı. Grup 2a`da IL-31 ve burun akıntısı arasında negatif korelasyon saptandı.

**Tablo 39.**IL-31 ve IL-4 12. Ay Değerleri ile Semptom ve Muayene Skorları Korelasyonu

	12.ay							
	Grup 1a				Grup 1b			
	IL-31		IL-4		IL-31		IL-4	
	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
<b>IL-4</b>	0,191	0,494			0,212	0,556		
<b>Burun Tıkanıklığı</b>	-0,553	<b>0,033</b>	-0,099	0,725	-0,019	0,958	-0,534	0,112
<b>Burun Akıntısı</b>	0,112	0,691	-0,041	0,884	-0,699	<b>0,024</b>	-0,019	0,958
<b>Burun Kaşıntısı</b>	-0,314	0,254	-0,227	0,417	0,422	0,224	0,382	0,276
<b>Göz Semptomları</b>	-0,272	0,327	-0,297	0,283	0,033	0,928	-0,217	0,547
<b>Baş Ağrısı</b>	-0,086	0,761	0,357	0,191	0,187	0,604	-0,427	0,219
<b>Aksırık</b>	-0,221	0,429	0,007	0,981	-0,007	0,985	0,097	0,790
<b>Öksürük</b>	-0,521	<b>0,046</b>	0,094	0,740	-0,094	0,797	-0,344	0,331
<b>Konka Ödemi</b>	-0,406	0,133	0,037	0,895	-0,261	0,466	0,174	0,631
<b>Seröz Akıntı</b>	-0,539	0,038	0,032	0,909	0,270	0,451	0,674	<b>0,033</b>
	Grup 2a				Grup 2b			
<b>IL-4</b>	0,212	0,556			0,565	0,089		
<b>Burun Tıkanıklığı</b>	-0,019	0,958	-0,534	0,112	0,276	0,440	0,007	0,986
<b>Burun Akıntısı</b>	-0,699	<b>0,024</b>	-0,019	0,958	0,090	0,805	0,023	0,951
<b>Burun Kaşıntısı</b>	0,422	0,224	0,382	0,276	0,000	1,000	0,128	0,726
<b>Göz Semptomları</b>	0,033	0,928	-0,217	0,547	-0,208	0,565	-0,071	0,846
<b>Baş Ağrısı</b>	0,187	0,604	-0,427	0,219	0,083	0,819	-0,275	0,442
<b>Aksırık</b>	-0,007	0,985	0,097	0,790	0,182	0,615	0,254	0,479
<b>Öksürük</b>	-0,094	0,797	-0,344	0,331	0,625	0,053	0,110	0,763
<b>Konka Ödemi</b>	-0,261	0,466	0,174	0,631	-0,333	0,347	0,191	0,597
<b>Seröz Akıntı</b>	0,270	0,451	0,674	<b>0,033</b>	-0,327	0,356	0,187	0,605

## 5. TARTIŞMA

Perenneal alerjik rinit ve NARES nazal kavitenin eozinofilik inflamasyonla seyreden ve yıl boyu süren kronik bir hastalıdır. Alerjik rinit prevalansı sanayileşmiş toplumda giderek artmaktadır.<sup>43</sup> NARES için ise yeterli epidemiyolojik çalışma yoktur. Ancak klinik gözlemimizde bu hastaların da arttığını ve çocuklarda da sıklaşmaya başladığını görmekteyiz. Bunlara sebep olabilecek faktörler arasında çevresel etmenler ve diyet önemli yer tutmaktadır. Yapılan çalışmalarda gıda alerjisi, gıda intoleransı ve gıdalara bağlı gelişen istenmeyen etkilerin arttığı saptanmıştır.<sup>66</sup> Bu istenmeyen etkileri oluşturan gıdalar arasında en çok glüten ve glüten içeren ürünlerincelenmiş olup bu hastalarda bakılan Th2 cevabının arttığı kanıtlanmıştır.<sup>66, 177, 178</sup>

Sistemik eozinofilik inflamasyona neden olabilen süt ve süt ürünleri, işlenmiş şekerler ve transyağ asitlerinin diyetten bir yıl süreyle kesilmesinin inflamasyonu azalttığını göstermek amacıyla EOM tespit edilen PAR ve NARES hastalarının nazal semptom ve muayene bulguları ile serum IL-31 ve IL-4 düzeyleri değerlendirilmiştir. Burada oluşan inflamasyonda artışın sebebi spesifik IgE aracılı olmayan ancak PAR ve NARES`de inflamasyonu arttıran gıdalara bağlı gelişen istenmeyen etkilerin bir sonucudur. Böylece bu hastalarda meydana gelen mevcut nazal inflamasyonun diyete bağlı olarak artabileceği düşünülebilir. Bu kanıtlandığı takdirde alerjik rinit ve non-alerjik rinit eozinofilik sendromlu hastalarda diyet düzenlemesinin de tedavide önemli bir basamak olduğu ortaya çıkacaktır. Biz de bu çalışmamızda bu gıdaların günlük kullanımdan kaldırılmasının sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık. Böylece ev tozu alerjisinin de bu hastalardaki klinik etkinliğini ortaya koymayı amaçladık.

Alerjik rinit ve NAR saptanan hastaların tedavisinde ilk basamak tedavi her zaman semptomları arttıran sebeplerden uzak durmak ve bu konuda hastayı eğitmektir.<sup>93, 179</sup> Bu göz önüne alındığında semptomları arttıran çevresel etmenler ve tetikleyebilecek gıdalardan uzak durmak gerekmektedir. Bunu destekleyen birçok çalışma yapılmıştır. Saulyte ve ark. yaptığı bir analizde sigara dumanına maruz kalmanın erişkin ve çocuklarda alerjik rinit, atopik dermatit, astım arttırdığını saptamıştır.<sup>180</sup> Başka bir çalışmada gebelik döneminde maternal diyetin yağ asitlerinden zengin olduğu durumlarda çocuklarda atopik hastalıkların arttığı saptanmıştır.<sup>181</sup>

Saadeh`in yaptığı bir yayında diyetin atopik hastalıklar için etkileyici bir faktör ortaya konmuş ve akdeniz diyetinde bolca bulunan omega-3 yağ asitleri ve antioksidandan zengin gıdalar ile beslenmenin atopik hastalıklardan koruyucu olduğu saptanmıştır.<sup>67</sup>

Çevresel etmenlerin AR prevalans ve semptomatolojisini etkileyen nedenler tam olarak açık değildir. Bunlar bir antijen gibi davranmaktan ziyade muhtemelen inflamatuvar süreçte rol oynayan eozinofilleri ve Th farklılaşmasını etkilemektedir ve bu konuda çalışmalara ihtiyaç vardır. Bazı çalışmalarda artmış Th2 cevabı ve IgG4 arasında pozitif ilişki olduğu saptanmıştır. Bu da gıdalara bağlı gelişen inflamatuvar cevabın artmış rinit semptomlarının her zaman spesifik IgE cevabına bağlı olmadığını göstermektedir.<sup>178, 182</sup>

AR ve NARES nazal enflamasyona yol açarak üstaki disfonksiyonuna yol açmakta bu da EOM'a sebep olmaktadır. Bu durumda altta yatan patoloji ortadan kaldırılmadan EOM tedavisinin başarılı olması mümkün değildir. Bir çalışmada, multipl ventilasyon tüpü uygulanan 5 yaşın üzerindeki çocuklarda %35 oranında alerjik rinit anamnezi ve pozitif deri testi saptanmıştır. Yine EOM patogeneğinde immünglobulin (Ig) E'ye bağımlı alerjik reaksiyonların genç alerjik hastaların %23'ünde etken olduğu sonucuna varmışlardır. Alerjinin oluşturduğu bu etki primer olarak üstaki tüpünü penetre eden allerjenin mukozada neden olduğu enflamasyon ile tüp obstrüksiyonuna yol açması şeklinde olduğu savunulmuştur.<sup>131</sup>

Maalesef NARES patofizyolojisi ve etmenleri için buna benzer çalışmalar yoktur ve bu yönde çalışmalara ihtiyaç vardır. Yapılan çalışmalar da göstermektedir ki NARES ve PAR fizyopatolojisinde eozinofilik inflamasyon, artmış GM-CSF, IL-4, IL-6, MCP1, MCP3 mediyatörlerinde artış gözlenmiştir.<sup>8</sup> Bu ortak noktalar PAR ve NARES`de aynı çevresel ve gıda etmenlerinin rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Biz çalışmamızda alerjik rinit ile benzer nazal eozinofilik inflamasyon yapan ve IL-4, GM-SCF, IL-4, IL-6, MCP1, MCP3 gibi inflamatuvar mediatörlerde artış yapan NARES`in alerjik rinitle benzer etkiler ortaya çıkarabileceği ve EOM'a sebep olabileceğini göz önüne aldık.

NARES`e sebep olan çevresel ve gıdasal etmenler ile ilgili geniş kapsamlı çalışmalar bulunmamıştır. Aynı zamanda EOM hastalarında alerjik riniti araştıran ve bağlantı bulan çalışmalar mevcutken, NARES ile ilgili az sayıda çalışma vardır.



Quaranta ve ark. yaptığı bir çalışmada kronik rinit ve EOM arasında ilişki saptanmıştır.<sup>183</sup> Çocuk yaş grubu EOM saptanan hastalarda NARES birlikteliği oranı bu yönde araştırılmaya değer bir çalışma alanıdır.

Tüm EOM hastalarında ortak özellik olmasa da AR`i olan EOM hastalarında AR tedavisine ihtiyaç vardır. Stool ve arkadaşları okul öncesi çocukların yaklaşık %90`ını EOM geçirdiğini yılda ortalama dört atak yaşadığını saptmıştır.<sup>3</sup> EOM ilk pikini 2 yaş civarında ikinci pikini ise 5-6 yaş civarında yapmaktadır.<sup>184</sup> 2 yaş civarı olan ataktan östaki tüpünün bu yaş grubundaki yapısı ve anatomisi sorumlu tutulurken , 5-6 yaş civarı ataktan kreş ve okul gibi kalabalık ortamlarda olmanın sorumlu olduğunu savunan yayınlar mevcuttur.<sup>117</sup>, çocuk büyüdükçe östaki tüpünün uzunluğu artar ve 5-7 yaş civarında nazofarenksdeki konumda son halini alır.<sup>32</sup> Bu haliyle de EOM gelişme riski azalır. Bizim çalışmamızda NARES grubunda olan EOM hastalarının ortalama yaşı 6,8 (+/- 1,6), PAR grubunda olan EOM hastalarının ortalama yaşı ise 9(+/- 3,2) saptanmıştır. NARES grubunun yaş ortalaması EOM prevalansının arttığı 2. pik yaş grubuna yakın gelmiştir ancak burada nazal inflamasyona sekonder olan östaki inflamasyonunun rolü dışlanamaz. PAR grubunda ise yaş ortalaması EOM için beklenen ortalama yaş ortalamasından fazla saptanmıştır ve bu alerjik inflamasyonun yol açtığı östaki tüpü inflamasyonu ve kulak ventilasyonunun bozulmasına bağlı olabilir. EOM birlikteliği bulunan PAR grup yaş ortalaması NARES grubundan anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu ev akarlarına bağlı oluşan perinneal alerjik rinitin beklenenden daha ileri yaşlarda EOM`a sebep olabileceğini göstermektedir.

PAR ve NARES hastalarında primer tedavi yöntemi olarak intranazal steroidler önerilmektedir.<sup>179</sup> EOM hastalarında ise dikkatli izlem ve gerekirse ventilyasyon tüpü uygulaması önerilmiş, ancak klinik rehberlerde kronik rinitli hastalar hakkında yorum yapılmamıştır.<sup>114</sup> Ancak montelukast kullanımının EOM`da iyileşmeyi sağladığını gösteren yayınlar mevcuttur.<sup>185, 186</sup> Biz çalışmamızda yaş grubu nedeniyle hastaların hepsinin intranazal steroidle kullanımına uyum sağlamaması nedeniyle medikal tedavi olarak montelukast kullanımını tercih ettik.

Takibe alınmadan önce hastaların EOM tanısı aldığı süreye bakıldığında NARES grubunda ortalama 5,6(+/-2,4) ay, PAR grubunda ise 5,3(+/-2,8) ay saptanmış olup gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Bu hastalarda tedaviye yanıt alınmadığı için alerjik rinit düşünülerek alerji polikliniğine yönlendirildiği saptandı. EOM nüks

sayılarına bakıldığında grup 1`de 0,39 grup 2`de ise 0,25 saptandı. NARES ve PAR grubunda olan EOM`lu hastaların iyileşme süresine bakıldığında NARES grubunda ortalama 10,8 hafta, PAR grubunda ise 6 hafta saptanmış olup tedaviye 3 ayın altında cevap verdikleri saptandı.

NARES ve perinneal alerjik rinit aynı semptom ve muayene bulgularına yol açarlar ancak alerjik rinitte spesifik IgE aracılı reaksiyonu in vivo ve in vitro testler ile göstermek mümkünken NARES`de bu testler negatiftir.<sup>9</sup> Çalışmamızda PAR ve NARES hastalarının tedavi öncesi semptom ve muayene skorları karşılaştırıldığında burun kaşınması ve aksırık skorları arasında anlamlı fark bulunmuştur. (p=0,034, p=0,005). NARES grubunda burun kaşınması ve aksırık skorları PAR grubuna göre düşük saptanmıştır. Burun kaşınması ve aksırık semptom skorlarının ortalamalarında da anlamlı fark saptanmıştır. (p=0,047,p=0,001)Bu her iki hastalık rinit semptomlarına yol açmada alerjik rinitli hastaların burun tıkanıklığı ve aksırık şikayetlerinin NARES`den daha fazla olduğu kanıtlanmıştır. Bhargava ve ark. yaptığı non alerjik rinit klinik profilini inceleyen bir çalışmada NAR hastalarında burun tıkanıklığı, burun akıntısı ve postnazal akıntı şikayetlerinin daha fazla olduğunu ortaya koymuştur.<sup>187</sup> Burun tıkanıklığı, burun akıntısı, göz semptomları, baş ağrısı, öksürük muayene skorları ve seröz akıntı ile konka ödemi muayene skorlarında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu skorların ortalamaları benzer derecede yüksek saptanmıştır. Bu nedenle alerjik rinit ve NARES hastalarını sadece semptom ve muayene bulguları ile ayırt etmek mümkün değildir.

Timpanogram eğrilerine bakıldığında her iki grupta iyileşme saptandı. 6. Ayda 2 hastaya ventilasyon tüpü takıldığı göz önüne alındığında hastaların %98`inde cerrahi müdahale gerekmeden iyileşme olduğu görüldü. Semptom ve muayene skorları ile timpanogram eğrileri değerlendirildiğinde hem NARES hem de PAR grubunda montelukast tedavisinin etkili olduğu tespit edildi.

NARES ve PAR gruplarında tedavi öncesi IL-31 ve IL-4 değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı, değerler benzer saptandı. Ruonan Chai ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada alerjik rinitli astım hastalarında venöz kan IL-4, IL-31, IL-33 and TSLP değerlerine bakılmış ve kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır.<sup>188</sup> Nygaard ve ark yaptığı bir çalışmada atopik dermatit hastalarında Th2 ilişki sitokinler IL-4, IL-31, IL-33 and TSLP serum değerleri sağlık kontrol grubu ile

karşılaştırıldığında anlamlı yüksek saptanmıştır.<sup>189</sup> Anno Bonanno yaptığı bir çalışmada serum IL- 31 ve IL- 33 değerlerinin alerjik rinitle pozitif yönde körele olduğu gösterilmiştir.<sup>190</sup> Gröger ve ark. yaptığı bir çalışmada PAR ve NARES hastaların nazal sekresyonlarında bakılan eozinofil, IL-5 ve ECP değerleri benzer ve kontrollere göre yüksek bulunmuştur.<sup>8</sup> Bizim çalışmamızda da buna benzer sonuçlar çıkmıştır.

Gruplarda tedavi öncesi IL-31 ve IL-4 değerleri birbiri ile kıyaslandığında aralarında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu değerler tedavi öncesi semptom ve muayene bulguları ile kıyaslandığında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

NARES grubunda tedavi ve diyet alan grubun(Grup1a) yaş ortalaması 6,5 sadece medikal tedavi alan grubun(Grup 1b) yaş ortalaması 7,1 yıl bulunmuş olup aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Kadın-Erkek dağılımında fark saptanmadı. Takibe alınmadan önce EOM süresi medikal tedavi ve diyet alan grupta 5,9 ay, sadece medikal tedavi alan grupta ise 5,3 ay saptandı. Grup 1a'nın EOM iyileşme süresi 6,7 olup 1b ise 14, 6 hafta saptanmıştır. Ancak burada istatistiksel farklılık saptanmamıştır. EOM nüks sayısı 1a'da 0,27, 1b'de ise 0,50 saptanmış olup istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Alerjik rinit grubunda ise medikal tedavi ve diyet alan grup( Grup 2a) yaş ortalaması 8,3 sadece medikal tedavi alan (grup2b) grubun yaş ortalaması 9,6 yıl saptanmıştır. Erkek- kadın sayısı arasında istatistiksel fark saptanmadı. Grup 2a'da takibe alınmadan geçirilen EOM süresi 6,0 2b, de ise 4,6 saptanmış olup istatistiksel anlamlı farklılık yoktu. Tedaviye alındıktan sonraki EOM nüks sayısı 2a'da 0,3 2b, de ise 0,2 tespit edildi. EOM iyileşme süresi ise Grup 2a'da 4,5 2b'de ise 7,4 saptanmış olup istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır.

NARES PAR grubunda medikal tedavi ve diyet alan grup (Grup 1a, 2a) ile sadece medikal tedavi grup(Grup 1b,2b ) alan grubun semptom ve muayene skorları değerlendirildi.

NARES grubunda medikal tedavi ve diyet alan grup (Grup 1a) ile sadece medikal tedavi grup (Grup 1b) tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay, 12.ay burun tıkanıklığında anlamlı fark tespit edilmedi. Bu gruplarda burun tıkanıklığı semptom skoru ortalaması karşılaştırıldığında ise iki grubun da ortalamasında da anlamlı değişim saptandı. (p<0,001) Grup 1a ve 1b'nin skorlarında 3. Aydan itibaren tedavi öncesine göre anlamlı

düşüş saptandı. Bu sonuca göre montelukast tedavisi NARES hastalarında etkili bir seçenek olarak görülmektedir.

Perinneal alerjik rinit grubunda medikal tedavi ve diyet alan grup (Grup 2a) ile sadece medikal tedavi grubun (Grup 2b) burun tıkanıklığı tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay, 12.ay skorları oranında anlamlı fark bulunmadı. Bu grupların burun tıkanıklığı skorları ortalama değerleri karşılaştırıldığında tüm gruplarda anlamlı düşüş saptandı.( $p<0,001$ ) grup 2a`da 6. Aydan itibaren 2b`de ise 3. Aydan itibaren iyileşme saptanmıştır. Bu beklediğimiz aksine bir sonuçtur. Bu hastalarda daha geniş gruplarda inceleme yapılarak sonuçlar değerlendirilmelidir.

NARES grubunda medikal tedavi ve diyet alan grup (Grup 1a) ile sadece medikal tedavi grup (Grup 1b) tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay, 12.ay burun akıntısı semptom skorları oranı karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. burun akıntısı semptom ortalamalarında da aylara göre anlamlı fark saptanmadı. Genel olarak bakıldığında ise grup 1 ve 1b`nin semptomlarının aylara göre değişimde istatistiksel anlamlı değişim görüldü. Medikal tedaviye ek olarak diyet uygulayan grupta 3. Aydan itibaren tüm değerler tedavi öncesi döneme göre istatistiksel anlamlı düşüktü. ( $p<0,001$ ) sadece medikal tedavi alan grupta ise 6. ve 12.ay ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı düşme saptandı. Buna bakıldığında montelukast tedavisi NARES grubunda etkili olmuş ancak diyet uylayan hastalarda semptom skorlarındaki düzelme 3 ay daha erken olduğu görülmüştür.

Perinneal alerjik rinit grubunda medikal tedavi ve diyet alan grup (Grup 2a) ile sadece medikal tedavi grubun (Grup 2b) burun akıntısı tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay, 12.ay skorları oranında anlamlı fark bulunmadı. Medikal tedavi ve diyet alan grubun 6. Ay burun akıntısı skor ortalamaları sadece medikal tedavi alan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı. ( $p=0,028$ ) Grup 2a`da 6. Ayda 2b, de ise 12. Ayda tedavi öncesine göre anlamlı düşme saptandı. Buna bakılarak diyet alan grubun burun akıntısı semptomundaki iyileşme sadece medikal tedavi alan gruptan daha hızlı olduğu söylenebilir.

NARES grubunda medikal tedavi ve diyet alan grup (Grup 1a) ile sadece medikal tedavi grup (Grup 1b) tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay, 12.ay burun kaşıntısı anlamlı fark tespit edilmedi. Her iki grupta burun kaşıntısı skorlarında tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay,12.ay değerlendirilmelerinde istatistiksel anlamı değişim saptandı. ( $p<0,001$ )

Grup1a`da 3. Aydan itibaren istatistiksel anlamlı düşüş tespit edilirken grup 1b, de 12. Ayda istatistiksel anlamlı fark saptandı. Bu diyet uygulayan hastaların klinik olarak daha erken iyileştiğini göstermektedir.

Perinneal alerjik rinit grubunda medikal tedavi ve diyet alan grup (Grup 2a) ile sadece medikal tedavi grubun (Grup 2b) burun kaşıntısı tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay, 12.ay skorları oranında anlamlı fark bulunmadı. Grup 2a burun kaşıntısı semptom skorları oranlarının 3. Aydan itibaren 2b`nin ise 12.Ayda istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı.( $p<0,001$ ) Grup 2a`nın 6. ve 12. Ay semptom skor değerleri 2b, ye göre istatistiksel anlamlı düşük saptanmıştır.( $p=0,022$   $p=0,0029$ ) bunlar göz önüne alındığında NARES grubunda olduğu gibi PAR grubunda da diyet alan hastaların semptomatik iyileşmesinin daha erken dönemde olduğu görüldü.

NARES grubunda medikal tedavi ve diyet alan grup (Grup 1a) ile sadece medikal tedavi grup (Grup 1b) tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay, 12.ay göz semptomları skor oranlarında ve ortalamalarında anlamlı fark tespit edilmedi. Her iki grubunda 12. Ay değerleri tedavi öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı.( $p=0,014$   $p=0,011$ )

Perinneal alerjik rinit grubunda medikal tedavi ve diyet alan grup (Grup 2a) ile sadece medikal tedavi grubun (Grup 2b) tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay, 12.ay göz semptomları skor oranlarında ve ortalamalarında anlamlı fark bulunmadı. Grup 2a`da 3. Ay ortalamasında ( $p=0,011$ ) ve 2b`de 6. Ay ortalamasında ( $p=0,025$ ) tedavi öncesine göre anlamlı fark saptandı. Bu hastalarda mevsim, sigara dumanı, kirli hava gibi çevresel etmenler de değerlendirilmeli ve bu değişimin sebebi araştırılmalıdır.

NARES grubunda medikal tedavi ve diyet alan grup (Grup 1a) ile sadece medikal tedavi grup (Grup 1b) tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay, 12.ay baş ağrısı skor oranlarında ve ortalamalarında anlamlı fark tespit edilmedi. Her iki grupta baş ağrısı skor ortalamalarında istatistiksel anlamlı değişim saptandı. ( $p=0,029$   $p=0,011$ ) Grup 1b`nin baş ağrısı skoru 3.ay ortalamaları tedavi öncesine göre istatistiksel anlamlı düşük saptandı ancak 6 ve 12.aylarda bu değişim görülmedi.

Perinneal alerjik rinit grubunda medikal tedavi ve diyet alan grup (Grup 2a) ile sadece medikal tedavi grubun (Grup 2b) tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay, 12.ay baş ağrısı skor oranlarında ve ortalamalarında anlamlı fark bulunmadı. Ancak her iki grubun 6.ay ( $p=0,024$   $p=0,059$ ) ve 12.ay ( $p=0,024$   $p=0,059$ ) ortalamalarında tedavi öncesine göre

istatistiksel anlamlı düşük saptandı. Tüm bunlar göz önüne alındığında PAR grubu baş ağrısı semptomunda medikal tedavi ve diyetin sadece medikal tedavi ile etkinliği aynı saptanmıştır. NARES grubu ile kıyaslandığında tedavilerin PAR grubunda daha baş ağrısı semptomuna daha etkili olduğu görülmüştür.

NARES grubunda medikal tedavi ve diyet alan grup (Grup 1a) ile sadece medikal tedavi grup (Grup 1b) tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay, 12.ay aksırık skor düzeyleri değerlendirildiğinde 12.ayda sadece medikal tedavi alan grupta medikal tedavi ve diyet uygulayan gruba göre anlamlı yüksek saptandı.(p=0,043) Sadece medikal tedavi alan grubun aksırık skor 6.ay ve 12.ay ortalamaları medikal tedavi ve diyet uygulayan gruba göre anlamlı yüksek saptandı.(p=0,029) Her iki grubun aksırık skor ortalamaları 3. Aйдan itibaren(6 ve 12.aylar da dahil) tedavi öncesine göre istatistiksel anlamlı düşük saptandı.(3.ay p=0,003 p=0,005) (6.ay p=0,001 p=0,005) (12.ay p=0,000 p=0,008)

Perinneal alerjik rinit grubunda medikal tedavi ve diyet alan grup (Grup 2a) ile sadece medikal tedavi grubun (Grup 2b) tedavi öncesi, 6.ay aksırık skorlarında anlamlı fark saptandı. (p=0,032) Medikal tedavi alan grubun aksırık skorları yüksekti. Her iki grubun aksırık semptom ortalamaları 6 ve 12.ayda tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. (6.ay p=0,006 p=0,005) (12.ay p=0,009 p=0,007) Bu sonuçlar hem NARES hem de PAR grubunda tedavilerin etkili olduğunu göstermiştir.

NARES grubunda medikal tedavi ve diyet alan grup (Grup 1a) ile sadece medikal tedavigrup (Grup 1b) öksürük skor düzeylerinde 6.ay ve 12.ayda anlamlı farklılık vardı. (p=0,020 p=0,009) Sadece medikal tedavi alan grupta öksürük skor düzeyleri yüksek tespit edildi. Bu skorun ortalamalarına bakıldığında sadece mediakl tedavi alan grubun 6.ay ve 12.ay ortalamaları anlamlı yüksek saptandı. Medikal tedavi ve diyet alan grupta 6 ve 12.ay ortalamalarında tedavi öncesine göre anlamlı düşüş görülürken(p=0,017 p=0,017) sadece medikal tedavi alan grubun skor ortalamalarında düşüş olmadı.

Perinneal alerjik rinit grubunda medikal tedavi ve diyet alan grup (Grup 2a) ile sadece medikal tedavi grubun (Grup 2b) öksürük skor düzeylerinde anlamlı fark saptanmadı. her iki grubun tedavi öncesi ve izleminde öksürük skor ortalamalarında anlamlı fark saptanmadı. Ancak bu skorların değişimine bakıldığında istatistiksel anlamlı düşüş saptandı. (p=0,017 p=0,017)

Muayene bulguları konka ödemi ve seröz akıntı değerlendirildiğinde NARES grubunda medikal tedavi ve diyet alan grup (Grup 1a) ile sadece medikal tedavi grup (Grup 1b) konka ödemi 6. ve 12.ay skorlarında anlamlı fark saptandı. ( $p=0,003$   $p=0,014$ ) Sadece medikal tedavi alan grupta konka ödemi skorları yüksekti. Bu göz önüne alındığında tedavisine diyet eklenen hastaların iyileşmesinin daha erken ve iyi olduğu görüldü. Sadece medikal tedavi alan grupta konka ödemi skor ortalamaları 6.ay ve 12.ayda medikal tedavi ve diyet alan hastaya göre anlamlı derecede yüksek saptandı. Grup 1a konka ödemi skoru ortalaması 3. Aydan itibaren tüm değerlendirmelerde tedavi öncesine göre anlamlı düşüktü. (Tüm aylar için  $p=0,001$ ) Grup 1b`de ise sadece 12.ay skor ortalaması tedavi öncesine göre düşük saptandı. ( $p=0,008$ ) Bunlardan da görüldüğü gibi diyet uygulayan hastalarda klinik iyileşme daha erken 3.aydan itibaren olmuşken sadece medikal tedavi alan hastalarda 12.ayda olmuştur.

Perinneal alerjik rinit grubunda medikal tedavi ve diyet alan grup (Grup 2a) ile sadece medikal tedavi grubun (Grup 2b) konka ödemi 6. Ay skorlarında istatistiksel anlamlı farklılık vardı. ( $p=0,047$ ) Medikal tedavi ve diyet uygulayan grupta konka ödemi skoru 1 iken sadece medikal tedavi alan grupta 2 idi. Her iki grupta konka ödemi semptom skorlarında tedavi öncesi ve izlemde anlamlı fark saptanmadı. Her iki grupta medikal tedavi ve diyet alan grupta 3.aydan itibaren anlamlı düşüş saptandı. ( $p=0,005$   $p=0,003$   $p=0,004$ ) ( $p=0,005$   $p=0,004$   $p=0,004$ ) Grup 2a ve 2b 6.ay ortalamaları kıyaslandığında istatistiksel anlamlı fark saptandı. ( $p=0,047$ ) Grup 2a da konka ödem skoru 1 iken 2b de 2 idi. Medikal tedavi ve diyet alan grupta 6. ve 12. Ay değerleri arasında anlamlı fark saptandı. ( $p=0,005$ ) Verilerden görüldüğü gib hem montelukast ve diyet tedavisi hem de sadece montelukast tedavisi klinik iyileşmeyi sağlamış. Diyet alan grubun daha hızlı iyileştiği ve skorlarının daha iyi olduğu görülmüştür.

NARES grubunda medikal tedavi ve diyet alan grup (Grup 1a) ile sadece medikal tedavi grup (Grup 1b) seröz akıntı 6.ay 12. Ay skor değerlendirmelerinde grup1b`nin skorlaro 1a`ya göre anlamlı yüksek saptandı. ( $p<0,001$ ) Aynı zamanda grup 1a da 3.ay-6.ay arasında anlamlı düşüş saptandı. Her iki grupta 3. Aydan itibaren seröz akıntı skoru 3. Aydan itibaren anlamlı düşük saptandı. ( $p=0,004$   $p=0,008$ ) (6.ay  $p=0,001$   $p=0,008$ ) (12.ay  $p=0,001$   $p=0,003$ ). Medikal tedavi ve diyet alan grupta 3.ay ve 6.ay arasındaki düşüş anlamlı saptandı. ( $p=0,005$ )

Perinneal alerjik rinit grubunda medikal tedavi ve diyet alan grup (Grup 2a) ile sadece medikal tedavi grubun (Grup 2b) seröz akıntı skor ortalamalarında 3.ay ve 12.ay grup 2b skor ortalamaları grup 2a'ya göre anlamlı yüksekti. ( $p<0,001$ ) Her iki grupta seröz akıntı skorlarında istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı. Seröz akıntı skorlarında da diyet uygulanan hastalarda daha yüksek klinik iyileşme sağlanmıştır.

NARES ve PAR medikal tedavi ve diyet alan(1a-2a) ve sadece medikal tedavi alan(1b-2b) hastaların timpanogram eğrileri kıyaslandığında tedavi öncesi,3.ay, 6.ay ve 12.ayda anlamlı farklılık saptanmadı. grup1a ve grup1b birer hastaya ventilasyon tüpü uygulandı. Tüm hastalarda bakıldığında %98`inde cerrahi müdahale gerekmezken iyileşme saptandı. Hastaların tedavi öncesi, 3.ay, 6.ay ve 12. Ay timpanogram eğri tipleri arasında arasında anlamlı farklılık yoktu. Alt gruplara bakıldığında grup 1a'nın 3.ayda %80`inde tip A eğri, 6.ayda %86,7`sinde tip A eğri, 12.ayda %93,3`ünde tip A eğri saptanmıştır. Grup 1b`de ise 3.ayda %37,5`inde tip A eğri, %43,8`inde Tip B eğri saptanmıştır, 6.ayda ise %68,8`inde tip A eğri, 12.ayda %87,5`inde Tip A eğri saptandı. Grup 2a`da 3.ayda %90`ında tip A eğri, 6.ve 12. ayda %100`ünde tip A eğri saptandı. Grup 2b`de ise 3.ayda %80 tip A eğri, 6.ayda %90`ında tip A eğri, 12.ayda %90`ında tip A eğri saptandı. Bunlardan anlaşıldığı üzere diyet uygulanan hastalarda iyileşme daha erken ve yüksek olmuştur.

NARES grubunda medikal tedavi ve diyet alan grup (Grup 1a) ile sadece medikal tedavi grup (Grup 1b) tedavi öncesi IL-31 ve IL-4 serum düzeyleri anlamlı fark saptanmadı. grup 1a`da IL-31 12.ay düzeylerinde anlamlı düşüş saptanmıştır. ( $p=0,013$ ) Ancak grup 1b`de böyle bir düşüş saptanmamıştır. Diyet uygulanan hastaların hem semptom ve muayene skorları olarak hem de IL-31 değerleri olarak klinik iyileşme daha iyi tespit edildi. IL- 4 değerlerine bakıldığında her iki grupta böyle bir değişim saptanmadı.

Perinneal alerjik rinit grubunda medikal tedavi ve diyet alan grup (Grup 2a) ile sadece medikal tedavi grubun (Grup 2b) IL-31 ve IL-4 serum düzeyleri değerlendirildi. Tedavi öncesi grup 2a IL-31 düzeyi grup 2b`ye göre anlamlı yüksek saptandı. Buna rağmen grup 2a, da 12.ay IL-31 düzeyi istatistiksel anlamlı düşüş saptandı.( $p=0,007$ ) IL-4 için benzer değişimler görülmedi.

IL-31 ve IL-4`ün biribiri ile semptom ve muayene skorları ile ilişkisine bakıldığında grup 1a`da IL-31 ve burun tıkanıklığı arasında zayıf-orta derecede negatif



korelasyon saptanmıştır. Grup 1b`de ise IL-31 ve burun tıkanıklığı arasında zayıf-orta derecede negatif korelasyon, öksürük ve IL- 31 arasında çok zayıf korelasyon saptanmıştır. Grup 2a`da IL-31 ve burun akıntısı arasında çok zayıf negatif korelasyon , IL-4 ve seröz akıntı arasında zayıf-orta dereceli pozitif korelasyon saptanmıştır. Ancak bunların klinik önemi korelasyon katsayılarının düşük olması sebebiyle tam olarak ortaya konamamaktadır.

Tüm veriler değerlendirildiğinde serum IL-31 ve IL-4 değerlerinin ve semptom ve muayene bulgularının EOM`un eşlik ettiği NARES ve PAR hastalarında medikal tedavi ile beraber günlük gıda alımından süt-süt ürünleri, işlenmiş şekerler ve transyağ asitlerinin kesilmesinin hastaların klinik ve laboratuvar olarak iyileşmesine pozitif yönde yansıdığı görüldü.

## 6. SONUÇLAR

1. NARES ve PAR hastalarında eozinfilik inflamsayon ve Th2 cevabının göstergesi olan IL-31 ve IL- 4 değerleri benzer saptanmış olup NARES hastalarında perinneal alerjij rinite benzer inflamatuvar sürecin yol açtığı görüldü.
2. NARES tedavisinde montelukast kullanımının semptom ve muayene skorları ve IL-31 düzeyleri göze alındığında 3.aydan itibaren PAR hastalarına benzer şekilde iyileşme sağladığı saptandı.
3. Perinneal alerjik rinit ve NARES grubunda EOM hastalarının yaş grubunun beklenenden daha yüksek olduğu görüldü. Bu nedenle anatomik sebepler dışlandığında tedaviye dirençli, sık nüks eden ve ilerleyen yaşa rağmen saptanan EOM hastalarının NARES ve perinneal alerjik rinit değerlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir.
4. Muayene ve semptom skorları değerlendirildiğinde perinneal alerjik rinitin NARES'e göre daha fazla burun kaşıntısı ve aksırık semptomlarına neden olduğu saptandı.
5. NARES grubunda olan hastaların medikal tedavi ve diyet alan alt grubunun burun akıntısı, burun kaşıntısı, aksırık, öksürük, konka ödemi ve seröz akıntı skorlarında daha erken düşme olduğu ve sadece medikal tedavi alanlara göre daha erken klinik düzelme saptandığı görüldü.
6. NARES hastalarının burun tıkanıklığı, göz semptomları, baş ağrısı skorlarında benzer bulgular saptandı.
7. NARES hastalarında medikal tedavi ve diyet alan grubun 12.ay kontrolünde sadece medikal tedavi alan gruba göre IL-31 düzeyinde daha fazla düşüş saptandı.
8. NARES hastalarında sübjektif veriler olan semptom ve mauyene skorları, objektif veri olan IL-31 ile değerlendirildiğinde diyetin inflamatuvar cevabı azaltmakta etkili olduğunu gösterdi.

9. PAR hastalarında tüm muayene ve semptom skorları ve IL- 31 düzeyleri medikal tedavi ve diyet alan grupta istatistiksel anlamlı ve sadece medikal tedavi alan gruba göre daha erken düştüğü saptandı. PAR hastalarında yalnızca burun tıkanıklığı semptomu diyet alan grupta 6.ayda düşük sadece medikal tedavi alan grupta 3.ayda düştüğü saptanmış olup bu diğer verilerle uyumadığından klinik önemi tam olarak anlaşılamadı.
10. PAR hastalarında sübjektif veriler olan semptom ve muayene skorları, objektif veri olan IL-31 ile değerlendirildiğinde diyetin inflamatuvar cevabı azaltmakta etkili olduğunu gösterdi.
11. NAREs ve PAR hastalarında timpanogram eğrilerine bakıldığında 3.aydan itibaren diyet tedavisi alan hastalarda tip A timpanogram eğrisinin yüzde olarak daha yüksek olduğu görüldü. PAR hastalarında diyet de uygulayan hastaların hepsinin timpanogramlarının 6.aydan itibaren tip A eğri olduğu saptandı. Sadece medikal tedavi alan hastalarda ise bu oranlar daha düşük bulundu.
12. Tedavi öncesi IL-31 ve IL-4 değerleri arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptandı. Bu hem NARES hem de PAR grubunda olan inflamatuvar cevabın eozinofilik inflamasyonla ilişkili olduğunu gösterdi.
13. Tedavi sonrası sadece IL-31 değerlerine anlamlı düşüş saptanmış olup IL-4 değerlerindeki değişim istatistiksel anlamlı değildi.
14. Mevcut çalışmalarda gıdaların istenmeyen etkilerinin spesifik IgE aracılı olmadan inflamatuvar cevap oluşturması mekanizması tam olarak ortaya konamamıştır. Bu yönde çalışmalara ihtiyaç vardır
15. NARES ve AR ile benzer mediyatörlerin rol oynadığı göz önüne alındığında bu konuda yeni çalışmalar yapılması gerekmektedir.
16. IL-4 ve IL- 31 Th2 kaynaklı sitokinler olduğunda NARES`de bunu uyaran patofizyolojik mekanizma araştırılmalıdır.

## 7. ÖZET

Alerjik rinit nazal mukozanın IgE aracılıklı tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonuna bağlı inflamatuvar hastalığıdır. Sanayileşmiş toplumlarda sıklığı giderek artmaktadır. NARES ise nazal mukozanın IgE aracılı olmayan eozinofilik inflamasyonla karakterize non alerjik rinitler içerisinde %13-30 arasında sıklıpa sahip inflamasyondur. Bu hastalıklarla beraber çocukluk çağının sık bir hastalığı olan efüzyonlu otit görülebilir. EOM gelişmesindeki mekanizma östaki tüpü inflamasyondur.

Bu hastalıkların gelişiminde ve prevelanslarının artmasında çevresel faktörler ve diyetin etkisi olduğu saptanmıştır.

Bu çalışmaya alerji polikliniğimize başvuran NARES ve AR hastalarından EOM tespit edilenler alındı. NARES grubunda 31 hasta, AR grubunda 20 hasta değerlendirildi. Bu gruplar kendi içinde randomize edilerek bir gruba medikal tedavi bir gruba medikal tedavi ve diyet başlandı. Hastaların diyetlerinden; süt, şekerli gıdalar ve trans yağ asitleri çıkarılarak tedavi öncesi IL-4 ve IL-31 ile tedavi sonrası IL-4 ve IL-31 değerlendirildi.

## 8. ABSTRACT

Allergic rhinitis is an inflammatory disease of the nasal mucosa due to an IgE-mediated type 1 hypersensitivity reaction. The prevalence in industrialized societies is steadily increasing. NARES is inflammation of the nasal mucosa characterized by non-IgE-mediated eosinophilic inflammation with a frequency of 13-30% in non-allergic rhinitis. With these diseases, otitis with effusion can be seen, which is a common disease in childhood. The mechanism by which EOM develops is exogenous tube inflammation. It has been determined that environmental factors and the effect of diet on the development and prevalence of these diseases.

Patients who were referred to our allergy polyclinic and diagnosed NARES or AR with enrolled in this study. 31 patients in the NARES group and 20 patients in the AR group were evaluated.

These groups were randomized into a grubed medical treatment and a grub medical treatment and diet were initiated. From the diets of patients; milk, sugary foods and trans fatty acids were removed and IL-4 and IL-31 were evaluated after treatment with IL-4 and IL-31 before treatment.

## 9. SİMGELER VE KISALTMALAR

EOM: efüzyonlu otitis media

AR: alerjik rinit

NAR: non-alerjik rinit

NARES: non-alerjik rinit eozinofilik sendrom

IgE: immunglobulin E

PAR: perennial alerjik rinit

MAR: mevsimsel alerjik rinit

ARIA: ALERJİK RİNİT VE ASTIMA OLAN ETKİSİ( allergic rhinitis and its impact on asthma)

Dp: Dermatophagoides pteronyssinus

Df: Dermatophagoides farinae

ECP: Eozinofilik Katyonik Protein

Sp IgE: Spesifik Immunglobulin E

IL: İnterlökin

IL-4: İnterlökin 4

IL-31: İnterlökin 31

Th2: T Helper 2

MHC : Major Histocompatibility Complex

FLC: free light chain

GM-CSF: granulosit-monosit koloni stimulan faktör

MCP: monosit kemoatraktan protein

Tablolarda kırmızı ile yazılı veriler istatistiksel anlamlı sonuç veren verilerdir.

## 10. KAYNAKÇA

1. Rosenfeld RM, Culpepper L, Doyle KJ, et al. Clinical Practice Guideline: Otitis Media with Effusion. *Otolaryngol Neck Surg.* 2004;130(5\_suppl):S95-S118. doi:10.1016/j.otohns.2004.02.002.
2. Cauwenberge PB Van. Relevant and irrelevant predisposing factors in secretory otitis media. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1984;414(147):153.
3. Bousquet J, Schünemann HJ, Samolinski B, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): Achievements in 10 years and future needs. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(5):1049-1062. doi:10.1016/j.jaci.2012.07.053.
4. Mattos JL, Woodard CR, Payne SC. Trends in common rhinologic illnesses: Analysis of U.S. healthcare surveys 1995-2007. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2011;1(1):3-12. doi:10.1002/alr.20003.
5. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, et al. Clinical Practice Guideline: Allergic Rhinitis. *Otolaryngol Neck Surg.* 2015;152:S1-S43. doi:10.1177/0194599814561600.
6. Nguyen LHP, Manoukian JJ, Sobol SE, et al. Similar allergic inflammation in the middle ear and the upper airway: Evidence linking otitis media with effusion to the united airways concept. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(5):1110-1115. doi:10.1016/j.jaci.2004.07.061.
7. Sobol SE, Taha R, Schloss MD, et al. TH2 cytokine expression in atopic children with otitis media with effusion. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110(1):125-130. doi:10.1067/mai.2002.125697.
8. Becker S, Rasp J, Eder K, Berghaus A, Kramer MF, Gröger M. Non-allergic rhinitis with eosinophilia syndrome is not associated with local production of specific IgE in nasal mucosa. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2016;273(6):1469-1475. doi:10.1007/s00405-015-3769-4.
9. Grger M, Klemens C, Wendt S, et al. Mediators and cytokines in persistent allergic rhinitis and nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;159(2):171-178. doi:10.1159/000336169.

10. Perić A, Sotirović J, Špadijer-Mirković C, Matković-Jožin S, Perić A V., Vojvodić D. Nonselective chemokine levels in nasal secretions of patients with perennial nonallergic and allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016;6(4):392-397. doi:10.1002/alr.21684.
11. Black PN, Sharpe S. Dietary fat and asthma: Is there a connection? *Eur Respir J.* 1997;10(1):6-12. doi:10.1183/09031936.97.10010006.
12. Chatzi L, Kogevinas M. Prenatal and childhood Mediterranean diet and the development of asthma and allergies in children. *Public Heal Nutr.* 2009;12:1629-1634. doi:10.1017/s1368980009990474.
13. Durham SR, Ying S, Varney VA et al. Cytokine messenger RNA expression for IL-3, IL-4, IL-5, and granulocyte/macrophage-colony-stimulating factor in the nasal mucosa after local allergen provocation: relationship to tissue eosinophilia. *J Immunol.* 1992;148(2390):4.
14. ÖZCAN MÜGE. Burun Anatomisi ve Fiziyojisi. In: *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd.Şti. ; 2013:391-395.*
15. Chegari BE, Tatum SA. Nasal fractures. In: Cummings CW, Flist PW, Harker LA, Haughey BH, Richardson MA, Robbins KT, Schuller DE, Thomas JR. (eds) Cummings otolaryngology and head & neck surgery. 4th ed. Volume 2. Mosby, Philadelphia, Pennsylvania. 2005 pp. 962-980. *Cummings Otolaryngology - Head and Neck Surgery.*; 2015. doi:10.1016/B978-0-323-05283-2.00009-4.
16. Chegari BE, Tatum SA. Nasal fractures. In: Cummings CW, Flist PW, Harker LA, Haughey BH, Richardson MA, Robbins KT, Schuller DE, Thomas JR. (eds) Cummings otolaryngology and head & neck surgery. 4th ed. Volume 2. Mosby, Philadelphia, Pennsylvania. 2005 pp. 962-980. *Cummings Otolaryngology - Head and Neck Surgery.*; 2015. doi:10.1016/B978-0-323-05283-2.00009-4.
17. Huizing EHEHEH, Groot JMAMJM. Functional Reconstructive Nasal Surgery. *Thieme.* 2003:386 p. doi:10.1016/j.jcms.2004.04.003.
18. Fischer H, Gubisch W. Nasal valves--importance and surgical procedures. *Facial Plast Surg.* 2006;22(4):266-280. doi:10.1055/s-2006-954845.



19. Neskey D, Eloy JA, Casiano RR. Nasal, Septal, and Turbinate Anatomy and Embryology. *Otolaryngol Clin North Am.* 2009;42(2):193-205. doi:10.1016/j.otc.2009.01.008.
20. Arvin Sazgar A, Massah J, Sadeghi M, Bagheri A, Rasool F. The incidence of concha bullosa and the correlation with nasal septal deviation. *B-ENT.* 2008;4(2):87-91.
21. Uzun L, Ugur MB, Savranlar A, Mahmutyazicioglu K, Ozdemir H, Beder LB. Classification of the inferior turbinate bones: A computed tomography study. *Eur J Radiol.* 2004;51(3):241-245. doi:10.1016/j.ejrad.2004.02.013.
22. Berger G, Finkelstein Y, Ophir D, Landsberg R. Old and new aspects of middle turbinate histopathology. *Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2009;140(1):48-54. doi:10.1016/j.otohns.2008.10.006.
23. Hirschberg A, Roithmann R, Parikh S, Miljeteig H, Cole P. The airflow resistance profile of healthy nasal cavities. *Rhinology.* 1995;33(1):10-13.
24. Eccles R. A role for the nasal cycle in respiratory defence. *Eur Respir J.* 1996;9(2):371-376. doi:10.1183/09031936.96.09020371.
25. Eccles RB. The nasal cycle in respiratory defence. *Acta Otorhinolaryngol Belg.* 2000;54(3):281-286. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11082763>.
26. Eccles R. Nasal airflow in health and disease. *Acta Otolaryngol.* 2000;120(5):580-595. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=11039867](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11039867).
27. Cole P, Haight JS, Love L, Oprysk D. Dynamic components of nasal resistance. *Am Rev Respir Dis.* 1985;132(6):1229-1232. <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/efetch.fcgi?dbfrom=pubmed&id=4073663&retmode=ref&cmd=prlinks%5Cnpapers3://publication/uuid/0B2F29E5-9CA1-48AE-B2A2-F62F157820F2>.
28. Papp J, Leiacker R, Keck T, Rozsasi A, Kappe T. Nasal-air conditioning in patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;134(9):931-935. doi:10.1001/archotol.134.9.931.

29. Wackym PA BJ. *Ballenger's Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery. 16th Ed. (Snow JB, Ballenger JJ, Eds.);* 2010.
30. OTTOSON D. Studies on the Relationship between Olfactory Stimulating Effectiveness and Physico- Chemical Properties of Odorous Compounds. *Acta Physiol Scand.* 1958;43(2):167-181. doi:10.1111/j.1748-1716.1958.tb01585.x.
31. Akyıldız N. İç Kulak Anatomisi. In: *Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara.* ; 1998:49-61.
32. Perskey M, Manolidis S. Bailey's Head and Neck Surgery--Otolaryngology. In: *Otolaryngology -- Head and Neck Surgery.* ; 2014:1999-2031.
33. Poe DS, Abou-Halawa A, Abdel-Razek O. Analysis of the dysfunctional eustachian tube by video endoscopy. *Otol Neurotol.* 2001;22(5):590-595. doi:10.1097/00129492-200109000-00005.
34. Poe DS, Handzel O. Chapter 7 - Diagnosis and Management of the Patulous Eustachian Tube. *Otol Surg (Third Ed.* 2010:93-105. doi:http://dx.doi.org/10.1016/B978-1-4160-4665-3.00007-X.
35. Bluestone CD. Diagnosis and Tests of Function. *Eustachian Tube Struct Funct Role Otitis Media.* 2005:219.
36. Bylander A, Tjernström Ö, Ivarsson A. Pressure opening and closing functions of the eustachian tube by inflation and deflation in children and adults with normal ears. *Acta Otolaryngol.* 1983;96(3-4):255-268. doi:10.3109/00016488309132898.
37. Licameli GR. The eustachian tube update on anatomy, development, and function. *Otolaryngol Clin North Am.* 2002;35(4):803-809. doi:10.1016/S0030-6665(02)00047-6.
38. Sadé J, Luntz M. Eustachian tube lumen: Comparison between normal and inflamed specimens. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1989;98(8):630-634. doi:10.1177/000348948909800812.
39. Magnuson B, Falk B. Diagnosis and management of eustachian tube malfunction. *Otolaryngol Clin North Am.* 1984;17(4):659-671. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6542637>.
40. Eden AR, Gannon PJ. Neural Control of Middle Ear Aeration. *Arch Otolaryngol*

- Neck Surg.* 1987;113(2):133-137. doi:10.1001/archotol.1987.01860020025006.
41. Rondón C, Doña I, López S, et al. Seasonal idiopathic rhinitis with local inflammatory response and specific IgE in absence of systemic response. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2008;63(10):1352-1358. doi:10.1111/j.1398-9995.2008.01695.x.
  42. Broek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 Revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(3):466-476. doi:10.1016/j.jaci.2010.06.047.
  43. Özcan M. Allergic rhinitis. In: *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi 2. Baskı.* ; 2013:443-456.
  44. Settipane RA. Demographics and epidemiology of allergic and nonallergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2001;22(4):185-189.
  45. Dykewicz MS. 7. Rhinitis and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(2):S520-S529. doi:10.1067/mai.2003.82.
  46. Moyes CD, Clayton T, Pearce N, et al. Time trends and risk factors for rhinoconjunctivitis in New Zealand children: An International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) survey. *J Paediatr Child Health.* 2012;48(10):913-920. doi:10.1111/j.1440-1754.2012.02518.x.
  47. Nihlén U, Greiff L, Montnémery P, et al. Incidence and remission of self-reported allergic rhinitis symptoms in adults. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2006;61(11):1299-1304. doi:10.1111/j.1398-9995.2006.01166.x.
  48. D'Amato G. Outdoor air pollution, climate and allergic respiratory diseases: evidence of a link. *Clinical & Experimental Allergy.* <http://10.0.4.22/j.1365-2745.2002.01519.x%5Cnhttp://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=eih&AN=7494629&lang=es&site=ehost-live>. Published 2002.
  49. Pawlak EA, Noah TL, Zhou H, et al. Diesel exposure suppresses natural killer cell function and resolution of eosinophil inflammation: A randomized controlled trial of exposure in allergic rhinitics. *Part Fibre Toxicol.* 2016;13(1):1-8. doi:10.1186/s12989-016-0135-7.
  50. Van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, et al. Consensus statement on the

- treatment of allergic rhinitis. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2000;55(2):116-134. doi:10.1034/j.1398-9995.2000.00526.x.
51. Kirmaz C, Yuksel H, Bayrak P, Yilmaz Ö. Symptoms of the olive pollen allergy: Do they really occur only in the pollination season? *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2005;15(2):140-145.
  52. Bauchau V, Durham SR. Epidemiological characterization of the intermittent and persistent types of allergic rhinitis. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2005;60(3):350-353. doi:10.1111/j.1398-9995.2005.00751.x.
  53. Todo-Bom A, Loureiro C, Almeida MM, et al. Epidemiology of rhinitis in Portugal: Evaluation of the intermittent and the persistent types. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2007;62(9):1038-1043. doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01448.x.
  54. Sogut A, Yilmaz O, Dinc G, Yuksel H. Prevalence of habitual snoring and symptoms of sleep-disordered breathing in adolescents. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009;73(12):1769-1773. doi:10.1016/j.ijporl.2009.09.026.
  55. Szeinbach SL, Seoane-Vazquez EC, Beyer A, Williams PB. The impact of allergic rhinitis on work productivity. *Prim Care Respir J.* 2007;16(2):98-105. doi:10.3132/pcrj.2007.00015.
  56. Cingi C. Mevsimsel ve yıl boyu süren alerjik rinit. In: Önerci M. *Alerjik Rinosinüzitler.* Ankara. ; 2002:131-142.
  57. Luczynska CM. Identification and quantification of mite allergens. *Allergy.* 1998;53(48 Suppl):54-57. doi:10.1111/j.1398-9995.1998.tb04998.x.
  58. Ciprandi G, Cirillo I, Vizzaccaro A, et al. Seasonal and perennial allergic rhinitis: Is this classification adherent to real life? *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2005;60(7):882-887. doi:10.1111/j.1398-9995.2005.00602.x.
  59. Haagerup A, Bjerke T, Schøitz PO, Binderup HG, Dahl R, Kruse TA. Allergic rhinitis - A total genome-scan for susceptibility genes suggests a locus on chromosome 4q24-q27. *Eur J Hum Genet.* 2001;9(12):945-952. doi:10.1038/sj.ejhg.5200753.
  60. Kruse LV, Nyegaard M, Christensen U, et al. A genome-wide search for linkage

- to allergic rhinitis in Danish sib-pair families. *Eur J Hum Genet.* 2012;20(9):965-972. doi:10.1038/ejhg.2012.46.
61. Eskandari HG, Unal M, Ozturk OG, Vayisoglu Y, Muslu N. Leukotriene C4 synthase A-444C gene polymorphism in patients with allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;134:997-1000. doi:10.1016/j.otohns.2006.02.007.
  62. Braback L, Hedberg A. Perinatal risk factors for atopic disease in conscripts. *Clin Exp Allergy.* 1998;28(8):936-42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=m&form=6&dopt=r&uid=9756196>.
  63. Colloff MJ. Dust mites. *Dust Mites.* 2009;000:1-583. doi:10.1007/978-90-481-2224-0.
  64. Pomés A, Chapman MD, Wünschmann S. Indoor Allergens and Allergic Respiratory Disease. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016;16(6). doi:10.1007/s11882-016-0622-9.
  65. Settipane RA. Other Causes of Rhinitis: Mixed Rhinitis, Rhinitis Medicamentosa, Hormonal Rhinitis, Rhinitis of the Elderly, and Gustatory Rhinitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2011;31(3):457-467. doi:10.1016/j.iac.2011.05.011.
  66. Cingi C, Demirbas D, Songu M. Allergic rhinitis caused by food allergies. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2010;267(9):1327-1335. doi:10.1007/s00405-010-1280-5.
  67. Saadeh D, Salameh P, Baldi I, Raheison C. Diet and allergic diseases among population aged 0 to 18 years: Myth or reality? *Nutrients.* 2013;5(9):3399-3423. doi:10.3390/nu5093399.
  68. Pin I, Pilenko-McGuigan C, Cans C, Gousset M, Pison C. [Epidemiology of respiratory allergy in children]. *Arch Pediatr.* 1999;6 Suppl 1:6S-13S.
  69. Chatzi L, Apostolaki G, Bibakis I, et al. Protective effect of fruits, vegetables and the Mediterranean diet on asthma and allergies among children in Crete. *Thorax.* 2007;62(8):677-683. doi:10.1136/thx.2006.069419.
  70. Okubo K, Kurono Y, Ichimura K, et al. Japanese guidelines for allergic rhinitis 2017. *Allergol Int.* 2017;66(2):205-219. doi:10.1016/j.alit.2016.11.001.

71. Sogut A, Yilmaz O, Kirmaz C, et al. Regulatory-T, T-helper 1, and T-helper 2 cell differentiation in nasal mucosa of allergic rhinitis with olive pollen sensitivity. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;157(4):349-353. doi:10.1159/000329159.
72. önerici metin. Alerjik Rinosinüzitler, Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi'nde Güncel Yaklaşım. *Alerjik Rinosinüzitler, Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi'nde Güncel Yaklaşım.* 2005;1(1).
73. T Y. Alerjik rinit fizyopatolojisi. *Önerici M Alerjik rinosinüzitler Ankara.* 2002;1(1):116-122.
74. Abbas Abul K., Lichtman; AH, Pillai S. *Cellular and Molecular Immunology.* Vol 8<sup>a</sup> ed.; 2014.
75. Boyman O, Kaegi C, Akdis M, et al. EAACI IG Biologicals task force paper on the use of biologic agents in allergic disorders. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2015;70(7):727-754. doi:10.1111/all.12616.
76. Gelardi M, Maselli Del Giudice A, Candreva T, et al. Nasal resistance and allergic inflammation depend on allergen type. *Int Arch Allergy Immunol.* 2006;141(4):384-389. doi:10.1159/000095465.
77. Wallace D V., Dykewicz MS, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of rhinitis: An updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(2 SUPPL.). doi:10.1016/j.jaci.2008.06.003.
78. Klementsson H, Venge P, Andersson M, Pipkorn U. Allergen-induced changes in nasal secretory responsiveness and eosinophil granulocytes. *Acta Otolaryngol.* 1991;111(3):776-784. doi:10.3109/00016489109138412.
79. Novak N, Bieber T. Allergic and nonallergic forms of atopic diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112(2):252-262. doi:10.1067/mai.2003.1595.
80. Bronsky EA, Dockhorn RJ, Meltzer EO, et al. Fluticasone propionate aqueous nasal spray compared with terfenadine tablets in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;97:915-921. <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=med4&AN=8655886>  
<http://oxfordsfx.hosted.exlibrisgroup.com/oxford?sid=OVID:medline&id=pmid:8>

655886&id=doi:&issn=0091-  
6749&isbn=&volume=97&issue=4&spage=915&pages=915-  
21&date=1996&title=Jo.

81. Demoly P, Bousquet J RA. In vivo methods for study of allergy: skin tests, techniques and interpretation. In: *Middleton E, Adkinson NF, Bochner BS, et Al. (Eds). Allergy, Principles and Practice. 7th Ed. St. Louis: Mosby. ; 2008:1267-1279.*
82. Sin BA, Inceoglu O, Mungan D, Çelik G, Kaplan A, Misirligil Z. Is it important to perform pollen skin prick tests in the season? *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2001;86(4):382-386. doi:10.1016/S1081-1206(10)62482-9.
83. Oppenheimer JJ, Nelson HS. Seasonal variation in immediate skin test reactions. *Ann Allergy.* 1993;71(3).
84. Sanchez-Lopez G, Cizur M, Sanz B, Sanz ML. Prick-prick with fresh foods in patients with latex allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2000;10(5):280-282.
85. Niggemann B. The role of the atopy patch test (APT) in diagnosis of food allergy in infants and children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol.* 2001;12 Suppl 1:37-40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11380896>.
86. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, et al. Clinical practice guideline: allergic rhinitis executive summary. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;152(2):197-206. doi:10.1177/0194599814562166.
87. Sheikh A, Hurwitz B, Nurmatov U, van Schayck Constant P. House dust mite avoidance measures for perennial allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(7). doi:10.1002/14651858.CD001563.pub3.
88. Okubo K, Inoue Y, Numaguchi H, et al. Montelukast in the treatment of perennial allergic rhinitis in paediatric Japanese patients; an open-label clinical trial. *J Drug Assess.* 2016;5(1):6-14. doi:10.1080/21556660.2016.1209507.
89. Balani SK, Xu X, Pratha V, et al. Metabolic profiles of montelukast sodium (singulair), a potent cysteinyl leukotriene1receptor antagonist, in human plasma and bile. *Drug Metab Dispos.* 1997;25(11):1282-1287.

90. Capra V, Ambrosio M, Riccioni G, Rovati GE. Cysteinyl-leukotriene receptor antagonists: present situation and future opportunities. *Curr Med Chem.* 2006;13(26):3213-3226. doi:10.2174/092986706778742963.
91. Genovese T, Rossi A, Mazzon E, et al. Effects of zileuton and montelukast in mouse experimental spinal cord injury. *Br J Pharmacol.* 2008;153(3):568-582. doi:10.1038/sj.bjp.0707577.
92. Zuberbier T, Bachert C, Bousquet PJ, et al. GA2LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2010;65(12):1525-1530. doi:10.1111/j.1398-9995.2010.02474.x.
93. Martinez L. TITLE : Non-Allergic Rhinitis SOURCE : Grand Rounds Presentation , UTMB , Dept . of Otolaryngology DATE : December 16 , 2009 RESIDENT PHYSICIAN : Leonel Martinez , MD FACULTY PHYSICIAN : Patricia Maeso , MD SERIES EDITORS : Francis B . Quinn , Jr ., MD AR. *Clin Exp Allergy.* 2009;(December):1-8.
94. Kalpaklioglu AF, Kavut AB, Ekici M. Allergic and nonallergic rhinitis: the threat for obstructive sleep apnea. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009;103(1):20-25. doi:S1081-1206(10)60138-X [pii]r10.1016/S1081-1206(10)60138-X.
95. Fokkens W, Lund V, Mullol J. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2007 on behalf of the European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps group. *Eur Position Pap Nasal Polyps Rhinol.* 2007;45(20):1-139.
96. Moscato G, Vandenplas O, Van Wijk RG, et al. EAACI position paper on occupational rhinitis. *Respir Res.* 2009;10. doi:10.1186/1465-9921-10-16.
97. Jedrzejczak-Czechowicz M, Lewandowska-Polak A, Bienkiewicz B, Kowalski ML. Involvement of 15-lipoxygenase and prostaglandin EP receptors in aspirin-Triggered 15-hydroxyeicosatetraenoic acid generation in aspirin-sensitive asthmatics. *Clin Exp Allergy.* 2008;38(7):1108-1116. doi:10.1111/j.1365-2222.2008.02989.x.
98. Varghese M, Glaum MC, Lockey RF. Drug-induced rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2010;40(3):381-384. doi:10.1111/j.1365-2222.2009.03450.x.



99. Vichyanond P, Suratannon C, Lertbunnaphong P, Jirapongsananuruk O, Visitsunthorn N. Clinical characteristics of children with non-allergic rhinitis vs with allergic rhinitis. *Asian Pacific J Allergy Immunol.* 2010;28(4):270-274.
100. E.K. E. The etiology and management of pregnancy rhinitis. *Am J Respir Med.* 2003;2(6):469-475.  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed6&NEWS=N&AN=2004002368>.
101. Mahakit P, Pumhirun P. A preliminary study of nasal mucociliary clearance in smokers, sinusitis and allergic rhinitis patients. *Asian Pacific J Allergy Immunol.* 1995;13(2):119-121.
102. Mullen JBM, Wright JL, Wiggs BR, Pare PD, Hogg JC. Structure of central airways in current smokers and ex-smokers with and without mucus hypersecretion: Relationship to lung function. *Thorax.* 1987;42(11):843-848. doi:10.1136/thx.42.11.843.
103. Keil T, Lau S, Roll S, et al. Maternal smoking increases risk of allergic sensitization and wheezing only in children with allergic predisposition: Longitudinal analysis from birth to 10 years. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2009;64(3):445-451. doi:10.1111/j.1398-9995.2008.01867.x.
104. Raphael G, Raphael MH, Kaliner M. Gustatory rhinitis: A syndrome of food-induced rhinorrhea. *J Allergy Clin Immunol.* 1989;83(1):110-115. doi:10.1016/0091-6749(89)90484-3.
105. Kiecolt-Glaser JK, Preacher KJ, MacCallum RC, Atkinson C, Malarkey WB, Glaser R. Chronic stress and age-related increases in the proinflammatory cytokine IL-6. *Proc Natl Acad Sci.* 2003;100(15):9090-9095. doi:10.1073/pnas.1531903100.
106. Tran NP, Vickery J, Blaiss MS. Management of rhinitis: Allergic and non-allergic. *Allergy, Asthma Immunol Res.* 2011;3(3):148-156. doi:10.4168/aair.2011.3.3.148.
107. Ellis AK, Keith PK. Nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2006;6(3):215-220. doi:10.1007/s11882-006-0037-0.

108. Jacobs RL, Freedman PM, Boswell RN. Nonallergic rhinitis with eosinophilia (NARES syndrome). Clinical and immunologic presentation. *J Allergy Clin Immunol*. 1981;67(4):253-262. doi:10.1016/0091-6749(81)90019-1.
109. Powe DG, Huskisson RS, Carney AS, Jenkins D, Jones NS. Evidence for an inflammatory pathophysiology in idiopathic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2001;31(6):864-872. doi:10.1046/j.1365-2222.2001.01106.x.
110. Powe DG, Groot Kormelink T, Sisson M, et al. Evidence for the involvement of free light chain immunoglobulins in allergic and nonallergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(1-3):139-145.e3. doi:10.1016/j.jaci.2009.07.025.
111. Peric A, Spadijer-Mirkovic C, Matkovic-Jozin S, Jovancevic L, Vojvodic D. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor production and tissue eosinophilia in chronic rhinitis. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2016;20(4):364-369. doi:10.1055/s-0035-1570746.
112. Meng C, Sha J, Li L, et al. The expression and significance of immunoglobulin free light chain in the patients with allergic rhinitis and nonallergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2014;28(4):302-307. doi:10.2500/ajra.2014.28.4065 [doi].
113. Zambetti G, Ciofalo A, Romeo R, et al. Nasal histamine responses in nonallergic rhinitis with eosinophilic syndrome. *Allergy Rhinol*. 2015;6(2):94-100. doi:10.2500/ar.2015.6.0125.
114. Rosenfeld RM, Shin JJ, Schwartz SR, et al. Clinical practice guideline. *Otolaryngol - Head Neck Surg (United States)*. 2016;154(2):201-214. doi:10.1177/0194599815624407.
115. Okur E, Yildirim I, Kilic MA, Guzelsoy S. Prevalence of otitis media with effusion among primary school children in Kahramanmaras, in Turkey. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2004;68(5):557-562. doi:10.1016/j.ijporl.2003.12.014.
116. Caylan R, Bektas D, Atalay C, Korkmaz O. Prevalence and risk factors of otitis media with effusion in Trabzon, a city in northeastern Turkey, with an emphasis on the recommendation of OME screening. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2006;263(5):404-408. doi:10.1007/s00405-005-1023-1.
117. Paradise JL, Rockette HE, Colborn DK, et al. Otitis Media in 2253 Pittsburgh-

- Area Infants: Prevalence and Risk Factors During the First Two Years of Life. *Pediatrics*. 1997;99(3):318-333. doi:10.1542/peds.99.3.318.
118. Rosenfeld R, Bluestone C. Evidence-based Otitis Media. *Clin Effic Med Ther*. 2003;199-226.
119. Martines F, Bentivegna D, Di Piazza F, Martinciglio G, Sciacca V, Martines E. The point prevalence of otitis media with effusion among primary school children in Western Sicily. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010;267(5):709-714. doi:10.1007/s00405-009-1131-4.
120. Rosenfeld RM, Kay D. Natural history of untreated otitis media. *Laryngoscope*. 2003;113(10):1645-1657. doi:10.1097/00005537-200310000-00004.
121. Rosenfeld RM, Schwartz SR, Pynnonen MA, et al. Clinical practice guideline: Tympanostomy tubes in children. *Otolaryngol - Head Neck Surg (United States)*. 2013;149(SUPPL.1). doi:10.1177/0194599813487302.
122. Yener M, Ada M. Efüzyonlu Otitis Media. In: *Kuşak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi 2. Baskı Can Koç*. ; 2013:1259-1269.
123. Bluestone CD, Stephenson JS, Martin LM. Ten-year review of otitis media pathogens. *Pediatr Infect Dis J*. 1992;11(8 Suppl):S7-11. doi:10.1097/00006454-199208001-00002.
124. Stenfors LE, Raisanen S. Occurrence of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae in otitis media with effusion. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1992;17(3):195-199.
125. Gok U, Bulut Y, Keles E, Yalcin S, Doymaz MZ. Bacteriological and PCR analysis of clinical material aspirated from otitis media with effusions. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2001;60(1):49-54. doi:10.1016/S0165-5876(01)00510-9.
126. Pitkaranta A, Jero J, Arruda E, Virolainen A, Hayden F. Polymerase chain reaction-based detection of rhinovirus, respiratory syncytial virus, and coronavirus in otitis media with effusion. *J Pediatr*. 1998;133(3):390-394. <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=ppvovftc&NEWS=N&AN=00005186-199809000-00020>.

127. Gordon MA, Grunstein E, Burton WB. The effect of the season on otitis media with effusion resolution rates in the New York Metropolitan area. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2004;68(2):191-195. doi:10.1016/j.ijporl.2003.10.011.
128. Gates GA, Muntz HR, Gaylis B. Adenoidectomy and otitis media. In: *Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology.* Vol 101. ; 1991:24-32.
129. Jung TTK, Hanson JB. Classification of otitis media and surgical principles. *Otolaryngol Clin North Am.* 1999;32(3):369-383. doi:10.1016/S0030-6665(05)70139-0.
130. Bernstein JM. Role of allergy in eustachian tube blockage and otitis media with effusion: A review. *Otolaryngol - Head Neck Surg.* 1996;114(4):562-568. doi:10.1016/S0194-5998(96)70247-4.
131. Bernstein JM, Lee J, Conboy K, Ellis E, Li P. Further Observations on the Role of IgE-Mediated Hypersensitivity in Recurrent Otitis Media with Effusion. *Otolaryngol Neck Surg.* 1985;93(5):611-615. doi:10.1177/019459988509300508.
132. Keles E, Yalcin S, Bulut V, Kaygusuz I, Karlidag T, Alpay HC. The role of allergy in the etiology of otitis media with effusion; immune system and cytokines. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg.* 2004;13(3-4):51-56. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=16055981](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16055981).
133. Daly KA, Hunter LL, Giebink GS. Chronic otitis media with effusion. *Pediatr Rev.* 1999;20(3):85-93; quiz 94. [papers2://publication/uuid/350103BC-6E75-4C98-90E9-7A8468967B1F](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/publication/350103BC-6E75-4C98-90E9-7A8468967B1F).
134. Ball SS, Prazma J, Dais CG, Triana RJ, Pillsbury HC. Role of tumor necrosis factor and interleukin-1 in endotoxin-induced middle ear effusions. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1997;106(8):633-639. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9270424>.
135. Yellon RF, Doyle WJ, Whiteside TL, Diven WF, March AR, Fireman P. Cytokines, Immunoglobulins, and Bacterial Pathogens in Middle Ear Effusions. *Arch Otolaryngol Neck Surg.* 1995;121(8):865-869. doi:10.1001/archotol.1995.01890080033006.

136. Tasker A, Dettmar PW, Panetti M, Koufman JA, Birchall JP, Pearson JP. Is gastric reflux a cause of otitis media with effusion in children? *Laryngoscope*. 2002;112(11):1930-1934. doi:10.1097/00005537-200211000-00004.
137. Pelton SI, Leibovitz E. Recent advances in otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(10 SUPPL.):S133-S137. doi:10.1097/INF.0b013e3181b6d81a.
138. Knopke S, Irune E, Olze H, Bast F. The relationship between preoperative tympanograms and intraoperative ear examination results in children. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2014;272(12):3651-3654. doi:10.1007/s00405-014-3421-8.
139. Rp V, Mj B, Tma VD, Gj VDH, A VZ, Agm S. Antibiotics for otitis media with effusion in children ( Review ). *Cochrane Libr*. 2016;(6):1-74. doi:10.1002/14651858.CD009163.pub3.www.cochranelibrary.com.
140. Bhargava R, Chakravarti A. A double-blind randomized placebo-controlled trial of topical intranasal mometasone furoate nasal spray in children of adenoidal hypertrophy with otitis media with effusion. *Am J Otolaryngol - Head Neck Med Surg*. 2014;35(6):766-770. doi:10.1016/j.amjoto.2014.06.006.
141. Yang F, Zhao Y, An P, et al. Longitudinal results of intratympanic injection of budesonide for otitis media with effusion in children over 12 years and adults. *Otol Neurotol*. 2014;35(4):629-634. doi:10.1097/mao.0000000000000710.
142. Rosenfeld RM, Culpepper L, Doyle KJ, et al. Clinical practice guideline: otitis media with effusion. *Clin Pract Guidel Otitis Media with Effusion*. 2004;130(5, Supplement):S95-S118. doi:10.1016/j.otohns.2004.02.002.
143. Williamson I, Vennik J, Harnden A, et al. Effect of nasal balloon autoinflation in children with otitis media with effusion in primary care: An open randomized controlled trial . *C* . 2015;187:961-969. doi:http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.141608.
144. Perera R, Glasziou PP, Heneghan CJ, McLellan J WI. *Autoinflation for Hearing Loss Associated with Otitis Media with Effusion*.; 2013. doi:10.1002/14651858.CD006285.pub2.
145. Brodsky L, Brookhauser P, Chait D, et al. Office-based insertion of pressure

- equalization tubes: The role of laser-assisted tympanic membrane fenestration. *Laryngoscope*. 1999;109(12):2009-2014. doi:10.1097/00005537-199912000-00022.
146. Scavuzzo MC, Rocchi V, Fattori B, et al. Cytokine secretion in nasal mucus of normal subjects and patients with allergic rhinitis. *Biomed Pharmacother*. 2003;57(8):366-371. doi:10.1016/S0753-3322(03)00097-0.
147. Shiozawa A. Comparative analysis of cytokine release from epithelial cell cultures of the upper airway. *Rhinol J*. 2015;53(2):135-141. doi:10.4193/Rhin14.078.
148. Sobol S, Taha R, Schloss M, et al. TH2 cytokine expression in atopic children with otitis media with effusion. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(1):125-130. doi:10.1067/mai.2002.125697.
149. Jiang S, Dong C. A complex issue on CD4(+) T-cell subsets. *Immunol Rev*. 2013;252(5):11.
150. Paul WE, Zhu J. How are TH2-type immune responses initiated and amplified? *Nat Rev Immunol*. 2010;10(4):225-235. doi:10.1038/nri2735.
151. Mohrs M, Ledermann B, Köhler G, Dorfmueller A, Gessner A, Brombacher F. Differences between IL-4- and IL-4 receptor alpha-deficient mice in chronic leishmaniasis reveal a protective role for IL-13 receptor signaling. *J Immunol*. 1999;162(12):7302-7308. <http://www.jimmunol.org/content/162/12/7302.full>.
152. Liang HE, Reinhardt RL, Bando JK, Sullivan BM, Ho IC, Locksley RM. Divergent expression patterns of IL-4 and IL-13 define unique functions in allergic immunity. *Nat Immunol*. 2012;13(1):58-66. doi:10.1038/ni.2182.
153. Kienzle N, Baz A, Kelso A. Profiling the CD8<sup>low</sup> phenotype, an alternative career choice for CD8 T cells during primary differentiation. *Immunol Cell Biol*. 2004;82(1):75-83. doi:10.1111/j.1440-1711.2004.01210.x.
154. Heller NM, Qi X, Junttila IS, et al. Type I IL-4Rs selectively activate IRS-2 to induce target gene expression in macrophages. *Sci Signal*. 2008;1(51). doi:10.1126/scisignal.1164795.
155. Andrews A, Holloway J, Holgate S. IL-4 receptor {alpha} is an important

- modulator of IL-4 and IL-13 receptor binding: implications for the development of therapeutic targets. *J. Allergy Clin Immunol.* 2006;176(12):7456-7461. <http://www.jimmunol.org/cgi/content/abstract/176/12/7456>.
156. Gosset P, Tillie-Leblond I, Malaquin F, Durieu J, Wallaert B, Tonnel AB. Interleukin-8 secretion in patients with allergic rhinitis after an allergen challenge: Interleukin-8 is not the main chemotactic factor present in nasal lavages. *Clin Exp Allergy.* 1997;27(4):379-388. doi:10.1111/j.1365-2222.1997.tb00722.x.
  157. Benson M, Strannegård IL, Strannegård Ö, Wennergren G. Topical steroid treatment of allergic rhinitis decreases nasal fluid T(H)2 cytokines, eosinophils, eosinophil cationic protein, and IgE but has no significant effect on IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , or neutrophils. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106(2):307-312. doi:10.1067/mai.2000.108111.
  158. Delong JH, Simpson KH, Wambre E, James EA, Robinson D, Kwok WW. Ara h 1-reactive T cells in individuals with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(5):1211-1218. doi:10.1016/j.jaci.2011.02.028.
  159. Tsuge I, Kondo Y, Tokuda R, et al. Allergen-specific helper T cell response in patients with cow's milk allergy: Simultaneous analysis of proliferation and cytokine production by carboxyfluorescein succinimidyl ester dilution assay. *Clin Exp Allergy.* 2006;36(12):1538-1545. doi:10.1111/j.1365-2222.2006.02600.x.
  160. Dreuw A, Radtke S, Pflanz S, Lippok BE, Heinrich PC, Hermanns HM. Characterization of the signaling capacities of the novel gp130-like cytokine receptor. *J Biol Chem.* 2004;279(34):36112-36120. doi:10.1074/jbc.M401122200.
  161. Akdis M, Burgler S, Cramer R, et al. Interleukins, from 1 to 37, and interferon- $\gamma$ : Receptors, functions, and roles in diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(3):701-721. doi:10.1016/j.jaci.2010.11.050.
  162. Niyonsaba F, Ushio H, Hara M, et al. Antimicrobial Peptides Human  $\alpha$ -Defensins and Cathelicidin LL-37 Induce the Secretion of a Pruritogenic Cytokine IL-31 by Human Mast Cells. *J Immunol.* 2010;184(7):3526-3534. doi:10.4049/jimmunol.0900712.
  163. Bilborough J, Leung DYM, Maurer M, et al. IL-31 is associated with cutaneous lymphocyte antigen-positive skin homing T cells in patients with atopic

- dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(2):418-425. doi:10.1016/j.jaci.2005.10.046.
164. Zhang Q, Putheti P, Zhou Q, Liu Q, Gao W. Structures and biological functions of IL-31 and IL-31 receptors. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2008;19(5-6):347-356. doi:10.1016/j.cytogfr.2008.08.003.
165. Ip WK, Wong CK, Li MLY, Li PW, Cheung PFY, Lam CWK. Interleukin-31 induces cytokine and chemokine production from human bronchial epithelial cells through activation of mitogen-activated protein kinase signalling pathways: implications for the allergic response. *Immunology.* 2007;122(4):532-541. doi:10.1111/j.1365-2567.2007.02668.x.
166. Neis MM, Peters B, Dreuw A, et al. Enhanced expression levels of IL-31 correlate with IL-4 and IL-13 in atopic and allergic contact dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(4):930-937. doi:10.1016/j.jaci.2006.07.015.
167. Lei Z, Liu G, Huang Q, et al. SCF and IL-31 rather than IL-17 and BAFF are potential indicators in patients with allergic asthma. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2008;63(3):327-332. doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01566.x.
168. Vignola AM, Gagliardo R, Siena A, et al. Airway remodeling in the pathogenesis of asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2001;1(2):108-115. doi:10.1007/s11882-001-0077-4.
169. Voynow JA, Gendler SJ, Rose MC. Regulation of mucin genes in chronic inflammatory airway diseases. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2006;34(6):661-665. doi:10.1165/rcmb.2006-0035SF.
170. Zhu Z, Homer RJ, Wang Z, et al. Pulmonary expression of interleukin-13 causes inflammation, mucus hypersecretion, subepithelial fibrosis, physiologic abnormalities, and eotaxin production. *J Clin Invest.* 1999;103(6):779-788. doi:10.1172/JCI5909.
171. Wills-Karp M. Interleukin-13 in asthma pathogenesis. *Immunol Rev.* 2004;202:175-190. doi:10.1111/j.0105-2896.2004.00215.x.
172. Shah SA, Ishinaga H, Hou B, Okano M, Takeuchi K. Effects of interleukin-31 on MUC5AC gene expression in nasal allergic inflammation. *Pharmacology.*



- 2013;91(3-4):158-164. doi:10.1159/000346609.
173. Okano M, Fujiwara T, Higaki T, et al. Characterization of pollen antigen-induced IL-31 production by PBMCs in patients with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(1). doi:10.1016/j.jaci.2010.09.029.
174. Baumann R, Rabaszowski M, Stenin I, et al. Comparison of the nasal release of IL-4, IL-10, IL-17, CCL13/MCP-4, and CCL26/eotaxin-3 in allergic rhinitis during season and after allergen challenge. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27(4):266-272. doi:10.2500/ajra.2013.27.3913.
175. Bonanno A, Gangemi S, La Grutta S, et al. 25-Hydroxyvitamin D, IL-31, and IL-33 in children with allergic disease of the airways. *Mediators Inflamm*. 2014;2014. doi:10.1155/2014/520241.
176. Baumann R, Rabaszowski M, Stenin I, et al. The release of IL-31 and IL-13 after nasal allergen challenge and their relation to nasal symptoms. *Clin Transl Allergy*. 2012;2(1):1-8. doi:10.1186/2045-7022-2-13.
177. Di Lorenzo G, Di Bona D, Belluzzo F, Macchia L. Immunological and non-immunological mechanisms of allergic diseases in the elderly: Biological and clinical characteristics. *Immun Ageing*. 2017;14(1):1-8. doi:10.1186/s12979-017-0105-4.
178. Leccioli V, Oliveri M, Romeo M, Berretta M, Rossi P. A new proposal for the pathogenic mechanism of non-coeliac/non-allergic gluten/wheat sensitivity: Piecing together the puzzle of recent scientific evidence. *Nutrients*. 2017;9(11). doi:10.3390/nu9111203.
179. Scadding GK. Optimal management of allergic rhinitis. *Arch Dis Child*. 2015;100(6):576-582. doi:10.1136/archdischild-2014-306300.
180. Saulyte J, Regueira C, Montes-Martínez A, Khudyakov P, Takkouche B. Active or Passive Exposure to Tobacco Smoking and Allergic Rhinitis, Allergic Dermatitis, and Food Allergy in Adults and Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Med*. 2014;11(3). doi:10.1371/journal.pmed.1001611.
181. Nwaru BI, Erkkola M, Lumia M, et al. Maternal intake of fatty acids during pregnancy and allergies in the offspring. *Br J Nutr*. 2012;108(4):720-732.

doi:10.1017/S0007114511005940.

182. Saito S, Aoki A, Arai I, et al. Regulation of Th2 responses by different cell types expressing the interleukin-31 receptor. *Allergy, Asthma Clin Immunol.* 2017;13(1):1-11. doi:10.1186/s13223-017-0194-9.
183. Quaranta N, Milella C, Iannuzzi L, Gelardi M. A study of the role of different forms of chronic rhinitis in the development of otitis media with effusion in children affected by adenoid hypertrophy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2013;77(12):1980-1983. doi:10.1016/j.ijporl.2013.09.017.
184. Martines F, Bentivegna D, Di Piazza F, Martinciglio G, Sciacca V, Martines E. The point prevalence of otitis media with effusion among primary school children in Western Sicily. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2010;267(5):709-714. doi:10.1007/s00405-009-1131-4.
185. Cingi C, Muluk NB, Ipci K, Şahin E. Antileukotrienes in Upper Airway Inflammatory Diseases. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015;15(11). doi:10.1007/s11882-015-0564-7.
186. Hanci D, Altun H, Çetinkaya EA, Muluk NB, Cengiz BP, Cingi C. Cinnamaldehyde is an effective anti-inflammatory agent for treatment of allergic rhinitis in a rat model. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2016;84:81-87. doi:10.1016/j.ijporl.2016.03.001.
187. Bhargava D, Bhargava K, Al-Abri A, Al-Bassam W, Al-Abri R. Non Allergic Rhinitis: Prevalence, Clinical Profile and Knowledge Gaps in Literature. *Oman Med J.* 2011;26(6):416-420. doi:10.5001/omj.2011.106.
188. Chai R, Liu B, Qi F. The significance of the levels of IL-4, IL-31 and TLSP in patients with asthma and/or rhinitis. *Immunotherapy.* 2017;9(4):331-337. doi:10.2217/imt-2016-0131.
189. Nygaard U, Hvid M, Johansen C, et al. TSLP, IL-31, IL-33 and sST2 are new biomarkers in endophenotypic profiling of adult and childhood atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2016;30(11):1930-1938. doi:10.1111/jdv.13679.
190. Bonanno A, Gangemi S, La Grutta S, et al. 25-Hydroxyvitamin D, IL-31, and IL-

33 in children with allergic disease of the airways. *Mediators Inflamm.* 2014;2014. doi:10.1155/2014/520241.



## 11. EKLER

### EK-1: Alerji Takip Formu

TARİH : .....  
PROT. NO : .....

HASTANIN  
ADI, SOYADI : .....  
ADRES : .....

MESLEK : ..... DOĞUM YERİ : .....

**II. HASTALIĞI :**

Sürekli Nezle  
 Saman Nezlesi  
 Sürekli Astım  
 İlaç Alerjisi  
 Besin Alerjisi  
 Mevsimsel Astım  
 Diğer Hastalıklar

**III. AİLE ÖYKÜSÜ :**

Anne  
 Baba  
 Diğerleri .....

**IV. ÖZELLİKLERİ :**

Süresi .....

Stres  Enfeksiyon

Ev Değişikliği  
 Şehir Değişikliği  
 Diğerleri .....

Yıl Boyu Aynı  
 Muayyen Mevsimlerde  
 İlkbahar  Yaz  
 Sonbahar  Kış

**V. ŞİKAYETİN ARTIŞI :**

Evde  Yatak Odası  
 İş Yeri  Açık Hava  
 Sabah  Gece  
 Hava Değişimi  Çayırda  
  Tozlu Yerde

Evde Temizlik İşlerinde  
 Çiçekler  Deterjan  
 Hayvanlar .....

Diğerleri .....

**VI. KİŞİSEL ÇEVRE :**

Nerede Oturuyorsunuz?  
 Şehir  İlçe  Köy  
 Yeni Ev  Eski Ev  
 Bahçeli Ev  Yeni İşyeri

**VII. BESİN ALERJİSİ :**

Yemekten Sonra  Geç  
 Cilt Kaşınmaları  Ürtiker  
 Ekzema  İshal  Kusma  
 Burun Şikayetlerinde Artış

**III. İLAÇ ALERJİSİ :**

Penisilin  Sulfonamid  
 Kontrast Madde  Anestezik  
 Diğerleri .....

**IX. NAZAL ALERJİ :**

**A. ŞİKAYETLER**

	(-)	+	++	+++
<input type="checkbox"/> Burun Tıkanıklığı	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Burun Akıntısı	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Burun Kaşınması	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Göz Semptomları	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Baş Ağrısı	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Aksirik	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Öksürük	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**B. MUAYENE**

Konka Ödemi

Seröz Akıntı

Normal Mukoza  Soluk Mukoza

Leylak Mukoza  Deviasyon

Polip  Reflü

Diğerleri .....

**C. LABORATUAR**

Parazit .....

Burun Kültürü .....

Boğaz Kültürü .....

ECP ...

Sp IgE .....

## Ek-2: Diyet takip formu

1	Sabah	Öğlen	Akşam	İlaç	Şikayet	8	Sabah	Öğlen	Akşam	İlaç	Şikayet	Kaçarnak
2	Sabah	Öğlen	Akşam	İlaç	Şikayet	9	Sabah	Öğlen	Akşam	İlaç	Şikayet	
3	Sabah	Öğlen	Akşam	İlaç	Şikayet	10	Sabah	Öğlen	Akşam	İlaç	Şikayet	
4	Sabah	Öğlen	Akşam	İlaç	Şikayet	11	Sabah	Öğlen	Akşam	İlaç	Şikayet	
5	Sabah	Öğlen	Akşam	İlaç	Şikayet	12	Sabah	Öğlen	Akşam	İlaç	Şikayet	
6	Sabah	Öğlen	Akşam	İlaç	Şikayet	13	Sabah	Öğlen	Akşam	İlaç	Şikayet	
7	Sabah	Öğlen	Akşam	İlaç	Şikayet	14	Sabah	Öğlen	Akşam	İlaç	Şikayet	



### Ek-3: Semptom ve Muayene Skoruması

Hasta No:

Grup:  
Tedavi  
Tedavi + Diyet

T.Ö.  
Tarih:  
Semptomlar:

	(-)	(+)	(++)	(+++)
Burun Tıkanıkl.				
Burun Akıntısı				
Burun Kaşıntısı				
Göz semp.				
Baş Ağrısı				
Hapşırık				
Öksürük				

Endoskopik Muayene:

	(-)	(+)	(++)	(+++)
Konka Ödemi				
Seröz Akıntı				

Mukoza: Normal  
Soluk Leylak

3. Ay  
Tarih:  
Semptomlar:

	(-)	(+)	(++)	(+++)
Burun Tıkanıkl.				
Burun Akıntısı				
Burun Kaşıntısı				
Göz semp.				
Baş Ağrısı				
Hapşırık				
Öksürük				

Endoskopik Muayene:

	(-)	(+)	(++)	(+++)
Konka Ödemi				
Seröz Akıntı				

Mukoza: Normal  
Soluk Leylak

6. Ay  
Tarih:  
Semptomlar:

	(-)	(+)	(++)	(+++)
Burun Tıkanıkl.				
Burun Akıntısı				
Burun Kaşıntısı				
Göz semp.				
Baş Ağrısı				
Hapşırık				
Öksürük				

Endoskopik Muayene:

	(-)	(+)	(++)	(+++)
Konka Ödemi				
Seröz Akıntı				

Mukoza: Normal  
Soluk Leylak

1. Yıl  
Tarih:  
Semptomlar:

	(-)	(+)	(++)	(+++)
Burun Tıkanıkl.				
Burun Akıntısı				
Burun Kaşıntısı				
Göz semp.				
Baş Ağrısı				
Hapşırık				
Öksürük				

Endoskopik Muayene:

	(-)	(+)	(++)	(+++)
Konka Ödemi				
Seröz Akıntı				

Mukoza: Normal  
Soluk Leylak