



T.C.  
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

# **ALERJİK RİNİTLİ HASTALARDA KAN HOMOSİSTEİN DÜZEYİ**

**Dr. Nermin AKKAN TETİK**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Tez Danışmanı: Yard. Doç. Dr. Süleyman YILMAZ**

DÜZCE- 2009



T.C.  
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

## **ALERJİK RİNİTLİ HASTALARDA KAN**

### **HOMOSİSTEİN DÜZEYİ**

**Dr. Nermin AKKAN TETİK**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Tez Danışmanı: Yard. Doç. Dr. Süleyman YILMAZ**

Yardımcı Araştırmacı

Doç. Dr. Özlem YAVUZ

BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

DÜZCE- 2009

## TEŐEKKÜR

Asistanlığım boyunca bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren, her konuda örnek olan değerli hocalarım Doç. Dr. Özcan ÖZTÜRK ve Doç. Dr. Ender GÜÇLÜ'ye; Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve yardımlarını esirgemeyen, tez danışmanım Yard. Doç. Dr. Süleyman YILMAZ'a; Asistanlık eğitimimin kısa bir döneminde çalışma fırsatı bulduğum, her konuda bilgi ve desteklerini esirgemeyen Yard. Doç. Dr. Hüseyin YAMAN ve Uzm. Dr. Damla GÜVEN'e;

Yoğun çalışma ortamında yardım ve anlayışları ile bana destek olan asistan arkadaşlarıma;

Bugüne kadar hep yanımda olan ve beni her konuda destekleyerek güç veren annem Güldane AKKAN'a ve babam Ali AKKAN'a, tezimin başından sonuna emeği geçen ve bana katlanan biricik kardeşim Fatih AKKAN'a, son bir yıldır yaşamı paylaştığım ev arkadaşım Hamide AKKAN'a, hayatımızın yeni neşe kaynağı Ruşen Ali AKKAN'a, sevgi ve alakasını hiçbir zaman esirgemeyen, uzakta olsada varlığını hep yanıbaşımnda hissettiğim ablam Necla SİNAN'a ve abim İsmail SİNAN'a, her konuda yardımcıım, hayat arkadaşım, her şeyim, biricik eşim Mustafa TETİK'e;

Teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

**Dr. Nermin AKKAN TETİK**

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa
<b>1. Giriş ve Amaç</b> .....	1
<b>2. Genel Bilgiler</b> .....	3
2.1. Alerjik Rinit Tarihçe.....	3
2.2. Alerjik Rinit Tanım ve Epidemiyoloji.....	3
2.3. Alerjik Rinit Sınıflandırma .....	4
2.3.1. Klinik Sınıflandırma.....	6
2.4. Alerjik Rinit Etiyoloji.....	7
2.4.1. Ev Tozu.....	7
2.4.2. Polenler.....	8
2.4.3. Mantarlar.....	8
2.4.4. Hayvanlar.....	9
2.5. Alerjik Rinit Patogenez.....	9
2.5.1. Antijen Sunumu ve Sensitizasyon.....	10
2.5.2. Erken Faz Yanıtı.....	11
2.5.3. Geç Faz Reaksiyonu.....	11
2.6. Alerjik Rinit Septom ve Bulgu.....	12
2.7. Alerjik Rinit Tanı.....	13
2.7.1. Anamnez .....	13
2.7.2. Fizik Muayene.....	14
2.8. Alerjik Rinit Laboratuar.....	15
2.8.1. İn Vitro testler.....	15
2.8.2. İn Vivo testler.....	17
2.9. Alerjik Rinitte Ayırıcı Tanı.....	22
2.10. Alerjik Rinit Tedavi.....	23

2.10.1. Korunma.....	24
2.10.2. Farmakoterapi.....	24
2.10.3. İmmünoterapi.....	25
2.11. Homosistein Tanım.....	26
2.12. Homosistein ve aterotromboz.....	26
<b>3. Gereç ve Yöntem.....</b>	<b>30</b>
<b>4. Bulgular.....</b>	<b>35</b>
<b>5. Tartışma.....</b>	<b>49</b>
<b>6. Sonuç.....</b>	<b>59</b>
<b>7. Özet.....</b>	<b>60</b>
<b>8. Summary.....</b>	<b>62</b>
<b>9. Kaynaklar.....</b>	<b>64</b>
<b>10. Resimlemeler.....</b>	<b>77</b>
<b>11. Özgeçmiş.....</b>	<b>79</b>
<b>12. Ekler.....</b>	<b>81</b>
12.1. Ek 1: Çalışma projesi.....	81
12.2. Ek 2: Etik Kurul Onayı.....	87

## **SİMGE VE KISALTMALAR**

AR: Alerjik Rinit

ARIA: Allergic Rhinitis and Impact on Asthma

ASH: Antijen Sunan Hücre

BMI: Body Mass Index

CD4: Cluster of Differentiation 4

cm: Santimetre

EAACI: European Academy of Allergology and Clinical Immunology

ECF- A: Eosinophil Chemotactic Factor of Anaphylaxis

EDTA: Etilen Diamin Tetra Aset Asidi

GM- CSF: Granülosit Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör

HEPA: High Energy Particulate Air

IgE: Immünglobulin E

IL: Interlökin

Kg: Kilogram

KKH: Koroner Kalp Hastalığı

LT: Lökotrien

MHC: Major Histocompatibility Complex

mm : Milimetre

µm: Mikrometre

OUAS: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

PAF: Platelet Activating Factor

PG: Prostaglandin

RAST: Radio Allergo Sorbent Test

SRSA: Slow Reacting Substance of Anaphylaxis

Th2: T Helper 2

TNF: Tümör Nekrozis Faktör

U/ml: Ünite/ Mililitre

WHO: World Health Organization

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Alerjik rinit (AR), klinik olarak nazal mukozanın alerjenle karşılaşmasından sonra ortaya çıkan spesifik IgE (İmmünglobülin E) bağlantılı aşırı duyarlılık ile karakterize, burnun semptomatik inflamatuvar bir hastalığı olarak tanımlanabilir. Spesifik IgE'nin bazofil ve eozinofile etkisi ile birçok mediatör salınarak mukozal ödem, mukus salgısında artış, vazodilatasyon ve vasküler permeabilite artışı yoluyla burun tıkanıklığı, burun seröz akıntısı, hapşırma ve diğer sistem bulguları oluşur<sup>1</sup>.

AR en sık görülen mukozal alerjik hastalıktır. Tüm nüfusun % 10- 20'sini etkilediği bildirilmiştir<sup>2,3</sup>. AR spesifik antijenle karşı karşıya gelme sonrası perennial veya mevsimsel formda ortaya çıkar<sup>4,5,6</sup>. Bu durum patogenezdaki bir farklılığı değil sadece duyarlı olunan alerjen ile karşılaşılacak sürelerinden ileri gelen farklı klinik prezentasyonu yansıtmaktadır<sup>1</sup>.

Perennial AR genellikle ev tozu akarları, mantarlar, böcekler ve hayvan tüyleri ile gelişirken; mevsimsel AR ise polenler ve mantarlar gibi çeşitli ev dışı alerjenler nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Ancak bu ikisi arasındaki ayırım her zaman kesin olarak mümkün olmayabilir<sup>7</sup>.

AR'li hastalarda alerjenin belirlenmesi; korunma ve immünoterapi için çok önemlidir. Tedavide en önemli basamak, sorumlu alerjenlerin tespiti ve ortamdan uzaklaştırılmasıdır. Bunun yetersiz kaldığı durumlarda ilaç tedavisi veya immünoterapi alternatif olarak düşünülmelidir.

AR; toplumda yüksek prevalansda görülmesi, tedaviye rağmen düşük remisyon göstermesi (% 10– 23) ve astım ile (% 38) olan birlikteliğinden dolayı önemli bir klinik problemdir<sup>8</sup>.



Sağlıkla ilgili yaşam kalitesini araştıran çalışmalarda birçok hastalığa göre daha az gürültülü bir kliniğe sahip bu durumun günlük yaşamda önemli sıkıntılara neden olduğu ortaya konmuştur. Günümüz tedavi olanakları AR'i kr etmese bile hastaların yaşam konforunu önemli oranda düzeltebilme gücüne sahiptir<sup>9</sup>.

Homosistein ise metiyonin metabolizması sırasında oluşan ve sülfür içeren bir aminoasittir. Homosistein düzeyi; metabolizmadaki genetik bozukluklar (enzim defektleri gibi), kronik hastalıklar, vitamin ve beslenme eksiklikleri, kişisel özellikler (yaş, cinsiyet vb.) ve bazı ilaçlardan etkilenmektedir<sup>10</sup>.

Epidemiyolojik alışmalar kandaki yüksek total homosistein konsantrasyonunun kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir<sup>10,11</sup>. Artmış plazma homosistein düzeyi, arteriyel ve venöz trombozis, strok, miyokardiyal infarkt ve kronik renal yetersizlik gibi birçok hastalıklar için önemli risk faktörüdür<sup>12</sup>. Yüksek homosistein konsantrasyonu toplumumuz için de önemli bir risk faktörü olabilir. Çünkü Türk toplumu nispeten total kolesterol seviyesi düşük, buna karşılık koroner arter hastalığı sıklığı yüksek bir topluluktur. Homosistein gibi lipid dışı risk faktörleri bunda rol oynayabilir. Nitekim yapılan çalışmalarda homosisteinin toplumumuz için önemli kardiyovasküler risk faktörü olabileceği gösterilmiştir<sup>13,14</sup>.

Alerjik rinitli hastalar yaşam konforu açısından şanssız bir hasta populasyonu olup bizde çalışmamızda bu hastaların homosistein değerlerini tespit ederek, alerjik rinitli hastaların kardiyovasküler hastalık açısından riskli gruba dâhil olup olmadıklarını araştırmayı amaçladık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Alerjik Rinit Tarihçe**

AR hakkındaki ilk tanımlama II. yüzyılda Galen'in bitkiler arasına giren bazı insanların hapşırıldığını belirtmesiyle başlar. Onuncu yüzyılda ise Rhazes mevsimsel alerjik riniti tanımlamıştır<sup>15</sup>. Fakat gerçek anlamda ilk tıbbi tanımlama 1819 yılında Bostock tarafından yapılmıştır<sup>16</sup>. Rackemann'ın 1918'de astımın tarifinden sonra Ishizaka, Johanson ve arkadaşları 1966 yılında erken tip immün reaksiyondan sorumlu olan IgE antikorlarını tanımlamışlardır<sup>17</sup>.

Otolarengolojik alerji, 1936 yılında French K. Hansel'in "Burun ve paranazal Sinüslerin Allerjisi" isimli kitabıyla başlamıştır. Hansel nazal fizyoloji ve her spesifik antijen için optimum doz konusunda ilk çalışmaları yapmıştır. 1940 yılında Herbert Rinkel, Hansel'in metodunu her antijenin 1 ila 5'lik dilüsyonlarını kullanarak standardize etmiştir<sup>18</sup>.

### **2.2. Alerjik Rinit Tanım ve Epidemiyoloji**

Alerjik rinit IgE aracılığı ile ortaya çıkan, nasal mukozanın eozinofilik inflamasyonu ile giden, klinik olarak burun tıkanıklığı, burun akıntısı, hapşırma ve kaşıntı belirtilerinden bir veya birkaçının birlikte bulunması ile karakterize bir hastalıktır<sup>19,20,21</sup>.

Oluşması için herhangi bir alerjene maruz kalınması ve bu alerjene karşı immünolojik duyarlılık gelişmesi gereklidir.<sup>22</sup>.

Alerjik rinit (AR), atopik hastalıkların en sık görüleni olup tüm dünyada oldukça yaygın bir hastalıktır. Dünya nüfusunun % 10- % 25'ini etkilediği ve prevalansının özellikle son 10 yılda artma eğiliminde olduğu bilinmektedir<sup>23,24</sup>. Prevalansı % 4- 40'dır<sup>25</sup>. Kuzey Avrupa ülkelerinde % 7, Güney Amerika'da % 9– 21, Avustralya'da % 27,6 olarak bulunmuştur. Amerika'da ise kronik hastalıklar sıralamasında 6. sırada yer almaktadır<sup>25,26</sup>. Ülkemizdeki sıklığı % 9– 20 arasında değişmektedir<sup>27,28</sup>.

Ancak bu rakamların gerçeği yansıtmadığı, semptomlarını hekime başvuracak kadar ciddiye almayan hastaların varlığı da göz önüne alınırsa alerjik rinitin daha yaygın bir hastalık olduğu düşünülmektedir.

AR tipik olarak 40 yaşından önce başlar ve ortalama başlangıç yaşı 12– 15 arasındadır<sup>29,30</sup>. Alerjik rinit ilk 6 ayda ortaya çıkabilir ve tanının konması genellikle 6 yaş civarında gerçekleşir. Alerjik rinit prevalansı geç çocukluk döneminde en yüksek değerine ulaşır ve daha sonraki yaş gruplarında düşer<sup>31</sup>. Ulusal Alerji ve İmmünoloji Derneği tarafından Adana, Ankara, Bursa, İzmir ve Samsun'da 6– 14 yaş grubundaki çocuklarda yapılan çalışmada AR prevalansı % 6,3 (İzmir) ile % 13,6 (Samsun) arasında bulunmuştur<sup>32</sup>.

Alerjik rinitin bilinen en iyi risk faktörü aile bireylerinde atopi ve alerjik rinit varlığıdır. Aile öyküsü verenlerde insidans % 30– 48 arasındadır<sup>29,30,33</sup>. Bunun yanı sıra pasif sigara içiciliği, katı gıdaların erken başlanması, kardeş sayısının azlığı, batı modeli yaşam tarzı, anne sütü ile beslenmeme diğer risk faktörleri olarak sayılabilir<sup>23,33,34</sup>. Ayrıca 4 yaş altında besin alerjisi olanlarda da riskin arttığı bilinmektedir. Paradoksal olarak kedi, köpek ve endotoksinlerle erken çocukluk döneminde karşılaşmak alerjik sensitizasyonu azaltmaktadır<sup>26</sup>.

### **2.3. Alerjik Rinit Sınıflandırma**

Alerjik rinit semptomların ortaya çıkma zamanına göre mevsimsel ve yıl boyu süren (perennial) olarak sınıflandırılabilir<sup>35</sup>.

Mevsimsel alerjik rinit polenler ve mantarlar gibi dış ortam alerjenleri ile ilişkilendirilmekte, yıl boyu süren (perennial) alerjik rinit ise ev tozu akarları, hamam böceği ve ev hayvanları gibi iç ortam alerjenlerinin neden olduğu rinit olarak kabul edilmektedir<sup>20</sup>. Polenler ve küfler genellikle mevsimsel alerjenler olmalarına rağmen, dünyanın bazı bölgelerinde perennial alerjen olarak rol oynarlar. Perennial alerjik rinit belirtileri de her zaman yıl boyu bulunmayabilir<sup>19</sup>.

Dünya sağlık örgütü (WHO) ile işbirliği içinde yürütülen ‘Alerjik Rinit ve Astım Üzerine Etkisi (ARIA)’ başlıklı çalışma toplantısında bu gerekçelerle alerjik rinite yeni bir sınıflama getirilmiştir<sup>19</sup>. Yeni sınıflandırmada alerjik rinit hastalığının süresine göre aralıklı (intermittent) veya sürekli (persistent), hastalığının ciddiyetine göre ise hafif veya orta- şiddetli olarak ayrılmıştır. (Tablo– 1)<sup>36</sup>.

**Tablo– 1: AR sınıflandırılması**

<b>Aralıklı (intermittent)</b> Semptomların süresi Haftada 4 günden az ya da 4 haftadan az	<b>Persistent</b> Semptomların süresi Haftada 4 günden fazla ya da 4 haftadan uzun
<b>Hafif</b> — Normal uyku — Normal iş ve okul verimliliği — Normal günlük aktivite — Rahatsız edici belirti yok	<b>Orta –Ağır</b> Uyku bozukluğu Günlük aktivitelerin kısıtlanması İş veya okulda sorunlar Rahatsız edici belirtiler var

2000 yılında Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi (EAACI) sınıflamasında; semptom şiddetine göre; hafif, orta, ağır şeklinde sınıflandırılmıştır. Hâla mevsimsel ve perennial tanımı temel alınarak kullanılmaya devam edilmektedir<sup>37,38</sup>.

### 2.3.1. Alerjik Rinit Klinik Sınıflandırma

**a. Mevsimsel Alerjik Rinit (Hay Fever, Saman Nezlesi) :** En sık çocukluk ve genç erişkinlik döneminde ortaya çıkar. Okul ve eğitim sorunlarına yol açabilir. Etyolojisinde en sık karşılaşılan polenler, çimen ve ağaç polenleridir. Mevsimsel AR'e neden olan en sık mantar sporları ise alternaria ve hormadendrium'dur<sup>39</sup>.

Oküler ve nazal semptomlar sıklıkla bir aradadır. En karakteristik semptom daha çok sabahları ortaya çıkan ve arka arkaya 10– 20 kez tekrarlayan hapşırma. Burunda kaşıntı hissi, berrak sulu burun akıntısı ve burun tıkanıklığı diğer semptomlar arasındadır. Hapşırma atağı nazolakrimal refleks aktivasyonuna yol açarak göz yaşarmasına neden olur. Bu semptomlar duyarlı olunan bitkilerin polen dönemlerinde ortaya çıkar, polenler gün doğumundan sabahın geç saatlerine kadar olan sürede yoğun şekilde etrafa yayılır. Bu nedenle semptomlar sabah en üst düzeydedir. Polen sezonu boyunca hava kirliliği ve diğer iritanlarda semptomlar ortaya çıkabilir. Sıcak ve kuru günlerde, polen sayısının artmaya başladığı sabah saatlerinde daha belirgin olur. Yağmurlu günlerde semptomlar azalır. Burun akıntısı tipik olarak çok miktardadır, yoğunluğu az olup sürekli. Ödemli konkalar nedeniyle burun tıkanıklığı ortaya çıkar<sup>40</sup>.

**b. Perennial Alerjik Rinit (Yıl boyu süren ) :** Semptomlar yıl boyu sürer hastalığın başlama yaşı mevsimsel alerjik rinitten daha geçtir ve astım ile birlikteliği iki misli daha fazladır. Nazal obstrüksiyon ve bunun yol açtığı komplikasyonlar (ağızdan nefes alma, seröz otitis media, koku almada azalma) sık görülmektedir. En önemli nedeni akar alerjisidir. Tropik ve alt tropik ülkelerde yıl boyu süren alerjinin en sık nedeni polen alerjisidir<sup>41,42</sup>.

Perennial AR'de önde gelen semptom genellikle burun tıkanıklığıdır. Burun kaşıntısı, burun akıntısı, hapşırma şikâyetleri mevcuttur. Semptomlar, genelde değişkenlik göstermeksizin devam etmekle beraber yoğun alerjen maruziyeti ile alevlenmeler gösterebilir. Perennial AR'de sekresyonlar mevsimsel AR'e göre genellikle daha kıvamlıdır<sup>39</sup>.

## 2.4. Alerjik Rinit Etiyoloji

Alerjenler spesifik IgE antikorunu oluşumunu uyaran ve bu antikor ile reaksiyona giren antijenlerdir. Alerjenler genelde protein ve glikoprotein yapıdadır. Alerjenin immün duyarlanmaya neden olan, özel bir aminoasit dizilimi gösteren bölgesi epitop veya antijenik determinant olarak adlandırılır<sup>43,44</sup>.

Alerjenler solunum yolu, oral yol ya da parenteral yolla vücuda alınabilirler<sup>45</sup>.

Alerjik rinitte çok çeşitli etyolojik ajanlar bildirilmiştir. Alerji etiolojisinde rol alan ajanları; 1. İnhalasyon yolu ile alınan (ev tozu akarları, polenler, hayvansal alerjenler, tüy ve kıllar), 2. Sindirim yolu ile alınan alerjenler (besinler ve katkı maddeleri), 3. Kontakt alerjenler (kozmetik ürünler), 4. İlaçlar, 5. Virüs, bakteri, parazitler... vs.<sup>46</sup> şeklinde sınıflandırabiliriz. Atmosferik inhalan alerjenlerin etki gösterebilmesi için iki özelliğe sahip olması gereklidir. Birincisi spesifik antijen taşımaları, ikincisi mukozayı geçebilmelidir<sup>47</sup>.

### 2.4.1. Ev Tozu Akarları

Ev tozu aslında bir karışımdır, polen, gıda artıkları, mantar sporları, tüy, deri döküntüleri ve akar dışkıları içerir. Ev tozuna alerjen olma özelliğini kazandıran akar denilen hayvancıkların bıraktığı dışkılarıdır. Bu dışkıları polen büyüklüğündedir ve kolaylıkla solunum havasına karışırlar<sup>46</sup>.

Ev tozu akarı 0,2– 0,3 mm boyutunda, saydam kancalı bir artropottur. Başlıca besin kaynağı insan deri döküntüsüdür. Akarlar içinde en önemlileri *Dermatophagoides farinea* ve *Dermatophagoides pyterony sinus*' dur. 25°C, % 55 nem ve karanlık ortam yaşamaları için uygun koşullardır. Deniz kenarı ve nem oranı yüksek alanlarda daha yüksek orandadırlar<sup>48</sup>.

Akarlar en fazla yaz sonu ve sonbaharda görülürler. Akarlar öldüklerinde dışkıları 1 yıl ortamda kalabildiği için alerjik yakınmalarda devamlılık söz konusudur<sup>46</sup>.

#### **2.4.2. Polenler**

Çimen, ağaç ve yabani ot polenleri başlıca sorumlu alerjenlerdir. Polen tohumlu bitkinin erkek üreme organının bir parçasıdır. Boyutları 2 µ- 250 µ arasındadır. Taşınma şekillerine göre anemophilous (rüzgârla taşınan- çiçeksiz yeşil bitkilerin polenleri) ve entomophilous (böceklerle taşınan- renkli ve çiçekli bitkilerin polenleri) polenler olarak ayrılırlar<sup>49</sup>. Nemli ve yağmurlu havalarda polenler zemine çökeceği için polen miktarı azalır. Gün içinde sabah 10 ile öğleden sonra 16 arası polen sayısı artış gösterir<sup>49,50</sup>.

Ağaç türleri tek alerjen içerdiğinden, deri testleri ot polenlerine göre daha yüksek derecede spesifiktir. Ülkemizde, zengin bitki örtüsüne sahip olması ve iklimlerarası geçiş konumu nedeniyle çok değişik türde polene rastlanabilir. En sık akçaağaç, kızılâğaç, ladin, göknar, kayın, meşe, ihlamur ve hus ağacına rastlanır<sup>51</sup>.

#### **2.4.3. Mantarlar**

Klorofil içermeyen ancak atmosfere çok sayıda alerjenik spor yayan canlılardır. Gelişimleri çok düşük ısıda ve karda engellendiği için bu bölgeler dışında hemen her yerde ve her ısıda bulunabilirler. Üremeleri için yüksek oranda neme gereksinim duyarlar<sup>49,51,52</sup>. Mantar sporları 3– 10 µm gibi çok küçük olduğu için alt solunum yollarına kadar ilerleyerek rinit ve astımı provoke edebilirler<sup>53</sup>.

Klimaların kanalları içinde ve su borularında, özellikle mutfak ve banyolarda yoğun olarak yerleşirler. Sık sulanan bitkiler, hayvan ya da bitki artıkları, mobilyalar, duvar kâğıtları, yataklar ve yumuşak oyuncaklar üzerinde de gelişirler<sup>49</sup>.

Mantar alerjisi olan hastaların semptomları ilkbahardan sonbahar sonuna kadar sürebilir. Temmuz- Ağustos aylarında pik yapar<sup>54</sup>.

#### **2.4.4. Hayvansal Alerjenler**

Birçok hayvanın sekresyonu ve tüyü ciddi hipersensitiviteye neden olacak kadar fazla alerjen içermektedir. Kedinin majör alerjeni olan Fel d 1 kedinin başlıca derisindeki sebace bezlerde, az oranda da idrarında ve tükürüğünde bulunur. Kedi alerjenlerinin boyutu 1 µ ile 20 µm arasında değişir<sup>53</sup>. Köpek alerjenleri ise başlıca köpeğin tüyünde ve tükürüğünde bulunur. Majör alerjeni Can f 1'dir<sup>53,51</sup>. Hayvan çıkartılarına karşı gelişen alerji, en az iki yıllık bir geçmişi gerektirir. Hayvanın uzaklaştırılmasından sonra da en az altı ay sürer<sup>54</sup>.

#### **2.5. Patogenez**

Alerjik rinitte temel patoloji mukozaya gelen alerjenin immün sistem tarafından tanınıp, normalden farklı yanıt verilmesidir. Verilen bu hücresel yanıtın gerçekleşmesi için çeşitli mediyatörler, sitokinler, kemokinler, nöropeptitler, adhezyon molekülleri ve hücreler karmaşık ilişkiler ağı içinde birlikte hareket ederler. Salınan mediyatörlerin etkisi ile vazodilatasyon, vasküler permeabilite artışı, mukus artışı ve birçok inflamatuvar süreç meydana gelir<sup>23,55,56</sup>.

Alerjik rinit iki fazlı alerjik reaksiyondan oluşur. Bunlar, alerjen sunumunun antikor (IgE) üretimi ve hücresel bağışıklık sistemini tetiklediği “duyarlılaşma fazı” ve tekrarlayan antijen uyarımına bağlı semptomların oluştuğu “klinik hastalık fazı”dır. Klinik hastalık fazı kendi içinde de iki ayrı faza ayrılır. Bunlar; büyük kısmı mast hücreleri tarafından yürütülen “erken faz” ve hücresel infiltrasyon ile mediyatör salgılanmasının gözlemlendiği “geç faz”dır<sup>57</sup>.



### 2.5.1. Antijen Sunumu ve Sensitizasyon

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. Mukozada depo edilen antijenler burada bulunan Langerhans hücreleri ve antijen sunan hücreler (ASH) tarafından fagosite edilerek proteolizis ile 7– 14 aminoasit uzunluğunda peptitlere bölünürler. ASH içinde hazırlanmış olan peptitler, MHC (Majör Histocompatibility Complex) Class II moleküllerine bağlanır ve hücre yüzeyine taşınır<sup>58,59</sup>. 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<sup>59</sup>.

Atopik olan kişilerde Th0 hücrelerinin reseptörleri ASH üzerindeki MHC II tarafından sunulan antijenik peptiti tanıyarak Th2 hücrelerine dönüşümü gerçekleşir<sup>60</sup>. Th (T helper) hücresi IL (interlökin) 2, IL 18 varlığında Th1, IL 4 varlığında ise Th2 hücrelerine farklılaşım gösterir. Th2 hücresi kendi karakteristik sitokinleri olan IL 4, IL 5, IL 9, IL 13, Gm- CSF (Granülosit Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör) salgılar. Sitokinler IgE sentezi, plazma hücreleri, mast hücreleri ve eozinofillerin aktifleşmesi gibi proinflamatuvar süreçleri başlatır<sup>60</sup>.

T hücre yüzeyindeki CD3 (Cluster of Differentiation) 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 hal alır. CD 28 ile B 7 arasındaki bu bağlantı Th2 hücrelerinden IL 4 salınımını da artırır<sup>60</sup>. B hücrelerinden IgE salınımının başlaması için iki uyarı gereklidir. Bunlar IL 4 ve CD 40 ligandının oluşumudur. Bu uyarılardan sonra B hücrelerinde Ig sentezi başlar. Sentezlenen özgül IgE antikorları mast hücreleri üzerindeki reseptörleri üzerine yerleşmeye başlar<sup>60</sup>.

### 2.5.2. Erken Faz Yanıtı

Erken faz reaksiyonu, alerjene maruziyetten sonra dakikalar içinde başlar. Erken faz reaksiyonunda başrolü mast hücresi oynar. Alerjen ile karşılaşma sonrası alerjen mast hücreleri üzerindeki IgE molekülleri ile köprüleşme tarzında birleşerek hücrenin aktive olmasına ve degranülasyonuna yol açar<sup>56,59</sup>. Mast hücrelerinin degranülasyonu, histamin, lökotrienler (cysteinil LT, LT C4, LT D4, LT E4), protoglandinler (PG D2, PG I2, PG E2, PG F2 $\alpha$ ), kininler ve sitokinlerin salınımı ile ortaya çıkar<sup>61</sup>. Mast hücrelerinde önceden sentezlenip depolanmış olan histamin, triptaz gibi mediyatörlerin salınımı nasal mukozada mukus sekresyonunun artmasına, miyelinsiz C liflerinin ve trigeminal sinir uçlarının uyarılmasına neden olarak alerjik rinitin aksırma, akıntı ve kaşıntıdan oluşan erken semptomlarını ortaya çıkarır. Bu dönemden sorumlu en önemli mediyatör histamindir<sup>1,59,62</sup>.

### 2.5.3 Geç Faz Reaksiyonu

Geç cevap ise alerjenle karşılaşmadan 4– 8 saat sonra gerçekleşir ve bazofillerin, eozinofillerin, nötrofillerin, mast hücrelerinin ve mononükleer hücrelerin sellüler infiltrasyonu ile gerçekleşir<sup>58</sup>. Geç fazda başrolü eozinofiller oynar<sup>58</sup>. Eozinofiller proinflamatuvar mediyatörlerin (sisteinil lökotrienler, katyonik proteinler, eozinofil peroksidaz, major basic protein, IL 1, IL 5, IL 3 ve GM- CSF) salınımını gerçekleştirirler<sup>63,64</sup>. Aktif alerjik rinitli hastaların nazal mukoza biyopsilerinde submukozada ve epitelyumda eozinofil varlığı belirgindir<sup>65</sup>.

Mast hücre aktivasyonu ile PG D2, LT C4, LT D4, LT E4, IL 4, IL 5, IL 6, IL 13 gibi yeni inflamatuvar mediyatörlerde hızla sentezlenip salınır<sup>66,67</sup>. SRS- A (anaflaksin yavaş reaksiyon veren maddesi), ECF- A (eozinofil kemotaktik faktör), PAF (trombosit agregasyonu yapan faktör) ve diğer bir kısım kininler ve vazoaaktif maddelerin etkisi ile burunda kapiller permeabilite artışı, vazodilatasyon ve mukoza salgılarında eozinofil hücre artışı olur<sup>68</sup>.

Bu dönemde en önemli klinik bulgu burun tıkanıklığıdır. Burun kaşıntısı histamin ve prostoglandinler ile aksırma ve burun akıntısı da başlıca histamin ve lökotrienler ile tetiklenir. Nasal konjesyona ise histamin, kininler, lökotrienler ve TNF alfa yol açar<sup>66,67</sup>. Mediyatörlerin burun damarları üzerine direkt etkileri yoktur, ancak burun fonksiyonlarını kontrol eden otonom sinir sistemine etki ederler<sup>69</sup>. Alerjik rinitte submukozal salgı yapılarında da artış vardır. Normal kişilerde, glandüler yapı lamina proprianın % 15'i iken, alerjik riniti olan kişilerde bu oran % 25'e yükselmektedir. Bu da alerjide hava yolu hipersekresyonunun varlığını teyit etmektedir<sup>58</sup>.

Alerjik rinitli kişilerde nazal nitrik oksit (NO) seviyesi artmaktadır. Nitrik oksit (NO) havayollarında enflamatuar bir mediyatör olarak önemli bir rol oynamaktadır. Sürekli alerjik riniti olan hastalarda nazal mukozada indüklenebilir NO sentaz uyarılır. Kortikosteroid tedavisi sonrası ise NO düzeylerinde eşzamanlı bir azalma ortaya çıkar<sup>70</sup>. Aralıklı alerjik riniti olan hastalarda oral ve nazal dışarı verilen havada NO düzeyleri artmaktadır<sup>71</sup>. NO vazodilatasyon, glandüler hipersekresyon artışına neden olur<sup>58</sup>. IgE ile uyarılan mast hücrelerinden açığa çıkan mediyatörler erken cevap ve akut rinit semptomlarını oluştururken, iltihabi hücrelerin hedef dokuda toplanmasıyla inflamasyon ve kronik rinit semptomları ortaya çıkar<sup>72,73</sup>.

## **2.6. Alerjik Rinit Semptom ve Bulgu**

Major semptom: Hapşırık, burun akıntısı, burun kaşıntısı, burun tıkanıklığıdır<sup>74,75,76</sup>. Başlangıç yakınma burun ve farenks kaşıntısı olup sıklıkla hasta burun kaşıntısından yakınıdır. Burun kaşıntısı genellikle alerjik selam şeklindedir. Hapşırık en karakteristik semptomdur. Paroksizmal 10–20 kez hapşırık epizodları burunda kaşıntı ve irritasyon olabilir.

Nasal lakrimal refleks aktivasyonu ile göz yaşı artmaktadır<sup>76</sup>. Burun akıntısı; açık renkli, sulu, bol miktardadır. Sürekli üst dudak, dış burun derisinde irritasyon olabilir. Burun tıkanıklığı aralıklı olabilir. Genellikle geceleri artar, hastanın açık ağızla solumasına neden olur<sup>75,76,77,78</sup>. Perennial alerjik rinitin predominant semptomu olabilir.

Gözde kaşıntı, sulanma ve kızarıklık olabilir. Eşlik eden diğer semptomlar damak, boğaz, kulakta kaşıntı, postnazal akıntı ve kuru öksürüktür. Koku ve tat alma bozukluğu, hafif baş ve boğaz ağrısı, yüzde rahatsızlık hissi, kulakta tıkanma hissi gibi spesifik olmayan semptomlardır.

Burun akıntısı ve hapşırık yakınmaları mevsimsel alerjik rinitte yoğun iken, burun tıkanıklığı perennial alerjik rinitte daha sık görülmektedir<sup>75,76,79,80</sup>. Semptomların zaman içinde seyri alerjik rinit nedeni olan alerjenlerin saptanması açısından önemlidir.

## **2.7. Alerjik Rinit Tanı**

### **2.7.1. Anamnez**

Alerjik rinit tanısı, üst solunum yolu enfeksiyonu veya nazal yapısal anormalliklerin yokluğunda; burun tıkanıklığı, kaşınma, hapşırma, seröz rinore ve konjunktival irritasyon gibi semptomların varlığı esas alınarak, hikâye ile konur. Yardımcı testler tanıyı destekler<sup>81,82</sup>.

Hastanın öyküsü alınırken aşağıdaki semptomların karakteri kaydedilmelidir.

- Semptomların süresi, başlangıcı, mevsimle ve yaşamla ilişkisi
- Göz semptomları; kaşıntı, akıntı, şişlik
- Farengeal semptom; damak ve boğazda kaşıntı, boğazı temizleme, hafif boğaz ağrısı
- Sistemik belirtiler; uyku bozuklukları, halsizlik, iştahsızlık
- Mevsimsel veya perennial alerjenler, sigara, soğuk hava, kimyasal maddeler, tetikleyen etkenler ayırt edilmeli
- Sık sinüzit atağı, sık otitis media atağı, geçirilmiş anaflaktik reaksiyon sorgulanmalı
- Gebelik, hipertiroidizm, adenoid hipertrofi, sinüzit gibi durumlar ayırt edilmeli
- Ailesel atopi öyküsü, atopik dermatit ve astma gibi alerjik hastalık birlikteliği
- Tedavi öyküsü<sup>76</sup>

Atopi öyküsü; alerjik rinitli hastaların ailesinde ya da kendisinde astım, atopik dermatit, egzema, ilaç ve besin alerjisi gibi atopik hastalık öyküsü sorgulanmalıdır. Alerjik rinit için en önemli risk faktörü ailesel atopidir. Perennial alerjik rinitli hastaların % 49,4'ünde, mevsimsel alerjik rinitli hastaların % 46,3'ünde ailesel atopi olup istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu belirtilmektedir<sup>83</sup>.

Alerjik rinit tedavi ve tanısı için Avrupa Uzlaş Raporu'na göre; uzmanın alerjik rinit tanısı, hastalığın klinik tanımı ile garantilenmektedir<sup>84</sup>.

### **2.7.2. Fizik Muayene**

Burun, gözler, kulaklar, deri, ağız başta olmak üzere üst ve alt solunum sistemi, akciğerlerin muayenesi önemlidir.

#### **Göz belirti ve Bulguları;**

Sıklıkla uzun, ince kirpikler, konjunktivit, gözlerde yanma, kaşınma, sulanma gözlenir.

Dennie– Morgan çizgileri: Alt göz kapağında venöz staza bağlı olarak oluşan horizontal çizgilerdir.

Alerjik shiner: Alt göz kapağının altındaki derinin renginin koyulaşmasıdır. Alt göz kapağında görülen bu koyulaşmanın nedeni kronik venöz staza sekonder epidermiste hemosiderin toplanmasıdır<sup>85</sup>.

#### **Burun Belirti ve Bulguları;**

Kaşıntı, burun solunumunda güçlük, burun ucunda maserasyon, nazal kavitede seröz sekresyon, refleks olarak, yüz ve burun buruşturmak.

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<sup>85</sup>.

Elinde mendil devamlı burnunu silen yüzünde ve burun çevresinde silmeye bağlı kızarıklık ve kabuklanma olan ve öksüren hasta ilk bakışta alerjik rinit düşündürebilir. Burun yerine ağız solunumu kronik konjesyon göstergesidir.

Burun muayenesinde anterior rinoskopi ve nazal endoskopi ile burun anatomik yapısı, septum, inferior turbinate ve orta meatus değerlendirilir. Mukoza açık mor renkten soluk renge değişen görüntüde ve ödemli, şiş sulu sekresyonla kaplı alt konka görülebilir<sup>74,75,76,77</sup>. Postnasal akıntı posterior faringeal duvarda submukozal lenfoid dokuda hipertrofiye yol açar, buda farenks mukozasında kaldırım taşı görüntüsüne sebep olur<sup>86</sup>.

**Ağız Belirti ve Bulguları:** Damak ve genizde kaşıntı, dental ark ve damakta gelişim hataları, ağız solunumu ve ağız açıklığı (Adenoid yüz) mevcuttur. Ağız açıklığına bağlı olarak tükürük asiditesinin artmasına bağlı diş çürümeleri mevcuttur<sup>85</sup>.

## **2.8. Alerjik Rinit Laboratuvar**

### **2.8.1. İnvitro Testler**

**Periferik kan sayımı;** alerjik hastalarda dolaşımda bulunan eozinofillerin sayısı artmaktadır. Periferik kanda eozinofillerin oranı % 10 ve üzerinde ise ya da 450 adet/mm<sup>3</sup> ve üzeri ise eozinofiliden söz edilir. Paraziter enfeksiyonlar, tbc, kolajen doku hastalıkları, sarkoidoz, kronik aktif hepatit ve maligniteler gibi çok farklı klinik durumlarda da yükselebileceği akılda tutulmalıdır<sup>85</sup>.

**Total IgE ölçülmesi;** IgE alerjik hastaların, yaklaşık % 50'sinde normal bulunabilir. Dolayısıyla bu testin tanısal değeri sınırlıdır. 100– 150 U/ml üzerindeki değerler yüksek kabul edilir. Total IgE yüksekliği birçok durumda ortaya çıkabilir (viral enfeksiyonlar, parazitoz vs.)<sup>87</sup>.

**Alerjen spesifik IgE;** serum içindeki alerjen spesifik IgE'nin tespitinde immünoradiometrik metodlar (RAST, F/N mRAST, ELISA vb.) kullanılır. RAST (Radio Allergo Sorbent Test) bu metodlar içinde en iyi bilinenidir. Testte kullanılan alerjen ekstraları bir protein antijeni karışımıdır. Bu karışımlar içinde 20 ile 50 arasında antijen bulunur. Antijen spesifik IgE'nin tespitinde kullanılan metodların duyarlılığı, kullanılan ekstralara bağlı olarak değişkendir. İnhalan alerjiler için RAST sisteminin duyarlılığı % 60– 80 ve spesivitesi % 90'dan fazladır. RAST testi pozitif ise, hastaların büyük bir çoğunluğu IgE sensitiftir<sup>85</sup>.

Primer alerji 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, immünosüpresif ilaç alanlar)<sup>88</sup>.

Cilt reaktivitesinden etkilenmemesi, ilaç etkileşimi olmaması, daha spesifik olması ve sistemik reaksiyon riski taşımaması avantajları arasındadır. Ancak geç sonuç vermesi, sensitivite azlığı bazı alerjenlerin eksik olması gibi dezavantajları vardır<sup>89</sup>.

**Nasal smear;** alerjik ve nonalerjik rinitlerin ayırıcı tanısında önerilen bir tanı yöntemidir. Burun akıntısı bir lam üzerine yayılarak giemsa boyası ile boyanır ve ışık mikroskobu ile incelenir. Eozinofil sayısı sayılan hücrelerin % 15'inden fazla ise nazal eozinofiliden bahsedilir. Nonalerjik rinitte de görülmesi nedeniyle patognomonik değildir. Sensitivitesi düşük fakat spesifitesi yüksek bir testtir. Eozinofili görülmemesi alerjik riniti ekarte ettirmez<sup>90</sup>. Tablo 2'de nasal smear eozinofil hücre analizi gösterilmiştir.

**Tablo- 2:** Nazal smear hücre analizi<sup>91</sup>

Nazal smearde kantitatif hücre analizi	
Derece	Eosinofil
0	0 – 1
1	1 – 5
2	6 – 15
3	16 – 20
4	>20

**Nasal lavaj sıvısı ECP düzeyi (Eosinofilik katyonik protein):** Eosinofiller alerjik reaksiyonlarda salgılanan proteinlerden biridir. Alerjik rinitte tedaviye yanıtı değerlendiren bir çalışmada tedavi öncesi nasal ECP düzeyi:  $44.86 \pm 53.67$  iken tedavi sonrası  $13.57 \pm 19.49$  IU bulunmuştur. Rutin uygulamada pahalı bir yöntemdir<sup>92</sup>.

**Nasal provokasyon testi:** Mukozanın alerjen veya nonspesifik (histamin, metakolin, kuru veya soğuk hava) ajan ile karşılaşması sonucu ortaya çıkan semptomların değerlendirilmesidir.

**Nitrik oksit ölçümü:** Nazal nitrik oksit paranasal sinüslerde yapılır. Mevsimsel AR' te artmıştır, ancak Perennial AR'li hastalarda gözlenmez<sup>74,76,78,79</sup>.

### 2.8.2. İnvivo Testler

Bu testlerin temel esası, derideki hassaslaşmış mast hücrelerinin lokal bir alerjik cevabı başlatmak için spesifik bir alerjen ile indüklenmesidir. Alerjeni cildin hemen altına yerleştirerek oluşacak kabarıklık ve eritem reaksiyonunu gözlemeye dayanır. Bu teknik spesifik antijene karşı IgE antikor varlığında etkilidir<sup>93</sup>.



Cilt testleri; alerji pratiğinde ilk akla gelen testlerdir. Alerjik bir kişinin cildinde var olan alerjen spesifik IgE, değişik test yöntemleri kullanarak, kişinin alerjik olduğu alerjenle 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>85</sup>. Pozitif deri testi sonuçları o kişide her zaman hastalık bulunduğu anlamına gelmez. Toplumda birçok kişinin deri testinde birçok alerjene karşı duyarlılık saptandığı (spesifik IgE bulunduğu) halde bu kişilerde herhangi bir alerjik hastalık olmadığı görülmektedir. Böyle kişiler “asemptomatik atopik” olarak tanımlanır. Bu nedenle negatif test sonuçları (spesifik IgE bulunmaması) hastalık olmadığı anlamına gelmemektedir. Sonuç olarak deri testleri o kişide IgE antikoru olup olmadığını başka bir deyişle kişinin atopik bünyeli olup olmadığını göstermekte, astım ya da rinitte de, hastalığın IgE aracılığı ile ortaya çıkabildiğini göstermektedir<sup>94</sup>.

#### **a. Epikütan Testler;**

Scratch Test: Bu yöntemde oldukça konsantre antijen solüsyonundan deri üzerine bir damla damlatılır ve sivri uçlu bir alet ile damlanın içinden geçilerek, cildin yüzeysel tabakasında bir çizik yapılır. Derideki reaksiyon, 0’ dan 4’ e kadar olan bir skala ile değerlendirilir<sup>85,95</sup>.

Prick test: Uygulama ön kolun iç yüzüne yapılır. Çocukluk yaşı grubunda genellikle sırt bölgesi tercih edilir<sup>94</sup>. Uygun bir dezenfeksiyondan sonra test uygulanacak yerler bir kalemle aralarında 2– 3 cm mesafe olacak şekilde işaretlenir. Test uygulanmasında, derinin üst tabakası, ucu sivri ve keskin olan bir alet, sık olarak bir iğne ile bir noktasından kaldırılır. Bu işlem için standart iğneler kullanılmalıdır. Bunlar; Morrow Brown standardize iğne, Allergy Pricker, Stallerpointe ve Phazet markaları ile tüm dünyada kullanılmaktadır. MultiTest ya da Combion test olarak kullanıma sokulan ve aynı anda birden fazla antijen ile testin yapılmasını sağlayan aletlerin iğneleri epidermisin ötesinde dermisi de penetre edecek kadar uzundur. Bunlar her zaman diğer prick test iğneleri ile aynı sonucu vermeyebilir<sup>94</sup>.

Yaklaşık 45 derece açıyla cildin 1 mm kadar altına gidecek şekilde epidermis delinir. Burada amaç cildi delip geçmek değil, cildin yüzeysel tabakasında bir çizik oluşturmaktır. Prick test ile antijenin epidermis ile teması sağlanır. Bu işlem sırasında derinin kanaması yalancı pozitif sonuçlara neden olabilir. İğnenin deriye yeteri kadar penetre olmaması da yalancı negatif sonuçlara yol açar<sup>94</sup>. 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 değerlendirilir<sup>85,95</sup>.

Prick testinin okunup raporlanmasında halen tek bir metod yoktur. Ödem reaksiyonunun en büyük ve en küçük çapı cetvel ile ölçülmelidir. Sağlıklı bir değerlendirme için negatif kontrol reaksiyonunun tamamen negatif olması gerekir.

Klinik pratikte ödem reaksiyonunun 3 mm'den büyük olması testin pozitif olduğunu gösterir<sup>94</sup>. Bir yönteme göre (scherman sınıflaması) 3 mm' den küçük olan kabarıklık (endurasyon) negatif kabul edilirken, 3 ile 5 mm arası (+), 5 ile 7 mm arası (++), 7- 10 mm arası (+++) ve 10 mm'den büyük olan kabartılar da (++++) olarak değerlendirilmektedir. İkinci bir yol olan karşılaştırma yönteminde ise, reaksiyon histamin yanıtına eşit ise (+++), salin reaksiyonuna eşitse negatif kabul edilir. Histamin reaksiyonunun yarısı kadar ise (++), negatif kontrolden büyük ise (+) olarak değerlendirilir. Bu testler sırasında sistemik yan etki ortaya çıkmaz, ölüm bildirilmemiştir. Buna rağmen anafilâksi önlemleri alınmadan test yapılmamalıdır<sup>96</sup>.

Epikutan Testlerin Avantajları: Duyarlılıkları yüksektir, hızlı sonuç alınır, ucuzdurlar, teknikleri kolaydır, çok çeşit alerjenle çalışılabilir.

Epikutan Testlerin Dezavantajları: Rahatsız edicidirler, cildin durumuna bağlıdırlar (dermatografizm), bazı ilaçların kullanımından etkilenirler, sistemik reaksiyon riski taşırlar<sup>85</sup>.

Cilt testi yapılmadan önce kullanılan bazı ilaçlar test sonuçlarını olumsuz etkileyebilir. Cilt testlerini olumsuz etkileyen ilaçlar ve son kullanıldığı zaman ile cilt testi arasında olması gereken en az süreler Tablo- 3'te verilmiştir<sup>97</sup>.

**Tablo- 3:** Cilt testlerini olumsuz etkileyen ilaçlar ve en son kullanıldığı zaman

• *H1 antihistaminikler	1 hafta
• *H2 antihistaminikler	24 saat
• *Astemizole	6-8 hafta
• *Test bölgesindeki topik steroid	Testi etkilemez
• *Disodyumkromoglikat	12-24 saat
• *Beta-2-adrenostimulanlar	12-18 saat
• *Alfa-agonistler	24 saat
• *Antikolinergikler	24 saat

#### **b. İntradermal Test**

Ön kolun volar yüzü veya sırtın üst bölgesine uygulanabilir. Steril dispoziibl tüberkülin enjektör ucu ile 0,02 ml'lik ekstrat intrakütanöz olarak enjekte edilir<sup>85</sup>. Alerjen ekstresinin konsantrasyonu prick testlerde kullanılanlardan 1000- 30.000 kere daha düşüktür<sup>94</sup>. Yalnız iğnenin ucu 45 derece açı ile cilde girmelidir. Enjeksiyon sonrası yaklaşık 3 mm'lik kabarcık (endürasyon) oluşmalıdır. Enjeksiyon yerleri birbirinden 4- 5 cm uzaklıkta olmalı, sonuçlar 15 dk. sonra okunmalı, 30 dk. sonra tekrar kontrol edilmelidir. Negatif kontrol yanında 0,1 mg/ml'lik histamin pozitif kontrol olarak uygulanmalıdır<sup>85,94</sup>.

- Endürasyon 5 mm' den küçük ise negatif,
- Eritem 11- 20 mm ve 5- 10 mm arası (+),
- Eritem 21- 30 mm ise (++),
- Endürasyon 10- 15 mm ve psödopodlar oluşursa veya eritem 31- 40 mm ise (+++),
- 15 mm' den büyük endürasyon veya psödopodların olması ve 40 mm'den büyük eritem (++++) olarak değerlendirilir.

İntradermal test, spesifik alerjik duyarlılığın tespitinde, scratch ve prick testlere oranla daha kesin sonuçlar verir<sup>85</sup>. Sensitivitesi daha yüksektir, fakat daha fazla zaman alır, ağrı verir, yalancı pozitif reaksiyon riski ve anaflaksi riski fazladır. Enjeksiyon subkütan yapılmışsa kabarcık oluşmaz ve yalancı negatif sonuç alınır. Subepidermal kapiller damarları penetre etmemek gerekmektedir. Bu testler çok ağrılıdır. Öncesinde lokal anestezi kremler kullanılması sonuçları etkilemektedir<sup>94</sup>. Bronş hiperreaktivitesi olan hastalarda, çok düşük dozlar bile astım atağını başlatabilir. Arteriol ve venüllere girme riski unutulmamalıdır<sup>88</sup>.

Bazı fataliteler bildirilmiştir. Bu nedenle test sonuçlanana kadar hastanın başında beklemek gerekir. Her hastaya öncelikle prick test yapılması ve sadece negatif sonuç alınan hastalara intradermal test uygulanması bu tür yan etkileri önleyecektir. Son yıllarda intradermal testler kullanımdan kalkmıştır. Bunun yerine, ilaç ve venom alerjisi dışında IgE ile ilişkili alerjik hastalıkların tanısında sadece prick testlerin kullanılması önerilmektedir<sup>94</sup>.

### **Deri testlerini etkileyen faktörler;**

Testlerde kullanılan alerjen ekstralarının standardize olması şarttır. Ülkemizde tüm dünyada kullanılan güvenilir birkaç firmaya ait alerjen ekstraları bulunmaktadır.

Deri testinin yeri sonuçları etkileyebilir. Ön kol volar yüzün alt bölümüne test yapılmalıdır. Antekübital fossadan 3 cm aşağıda el bileğinden 5 cm yukarıda yer alan bölge kullanılmamalıdır. Özellikle çocukluk yaş grubunda en sağlıklı sonuç sırt bölgesine yapılan testlerden elde edilir. Deri testi her yaşta yapılır. Ancak kullanılacak alerjenler farklıdır. İnfantil dönemde ve beş yaşından küçük çocuklarda deri reaktivitesi düşüktür. Bu yaşlarda özellikle ev dışı ortam alerjenlerine duyarlılık saptanamayabilir<sup>94</sup>.

Şiddetli atopik egzeması olan hastalarda normal deri bölgesi yoksa test yapılmaz. Dermografizmi olan hastalara da prick test yapılamaz.

Kronik böbrek yetmezliği, kronik hemodiyaliz hastaları, spinal kord yaralanmaları, diyabetik nöropati gibi periferik sinir anormallikleri ve kanserli bazı hastalarda deri reaktivitesi düşük olabilir ve yalancı negatif sonuçlar alınabilir. Anafilâksi geçiren hastalarda deri testi en erken bir hafta sonra yapılmalıdır<sup>94</sup>.

## 2.9. Ayırıcı Tanı

Avrupa Allergoloji ve Klinik İmmünoloji Akademisi 2000 yılı Uzlaşma Raporu'nun Rinit Sınıflandırması<sup>98</sup>:

1. Alerjik Rinit
2. Alerjik Olmayan Rinitler

- Enfeksiyöz; viral, bakteriyel, mantar
- İlaç ile ilgili
- Mesleki; zirai ürünler, tahta tozu, lâteks, kimyasal maddeler
- Hormonal; puberte, hamilelik, menstrasyon, endokrin bozukluklar
- Diğer nedenler; yiyecekler, iritanlar, emosyonel nedenler, gastroösefagial reflü, atrofik, eozinofilik nonallerjik rinit (NARES), idyopatik

NARES “Non- Alerjik Rinitis with Eosinophilia Syndrome” yani alerjik olmayan ve burunda bol eosinofil varlığı ile karakterize bir sendromdur. Hastalar genellikle orta yaşlı kişilerdir ve hapşırma, kaşıntı, rinore gibi perennial belirtiler gösterirler. Ancak yapılan deri testleri ve IgE seviyeleri tayininde hiçbir alerjik hastalık bulgusu göstermezler. Hormonal rinitler ile ilgili olarak hamilelik, puberte, hipotroidi, akromegali sayılabilir.

Mesleksel rinit çalışma ortamında havada bulunan ajanların (laboratuar hayvanları, tahıl ve zirai ürünler, tahta tozu, lâteks ve kimyasal maddeler (asid anhidrid, platin tuzları, yapıştırıcı maddeler ve bazı soventler)'in) neden olduğu rinittir.

Fiziksel aktivite burunda vazokonstiktör etki yapar. Bu etki noradrenalin salınımına bağlıdır ve yaklaşık bir saat kadar sürer. Daha sonra normale döner. Emosyonel faktörler arasında stres ve seksüel uyarı (balayı riniti) sayılabilir. Bu muhtemelen otonomik uyarıya bağlıdır. 65 yaş üzeri hastalarda otonomik dengenin bozulması, muskarinik reseptörlerde değişiklik gibi nedenler sonucu rinit ortaya çıkabilir.

İlaca bağlı rinitlere ihmal edilemeyecek ölçüde sık rastlanır<sup>99</sup>. Rinite neden olan başlıca ilaçlar<sup>99</sup>; antihipertansif ilaçlar (Reserpin, Guanetidin, Metildopa, ACE inhibitörleri), alfa Adrenoreseptör antagonistleri, topikal oftalmik beta blokörler, aspirin ve diğer steroid olmayan antiinflamatuvar ajanlar, oral kontraseptifler, uzun süreli dekonjestan burun damlaları, kokain kullanımı (rhinitis medikamentoza)'dır.

Primer atrofik rinit burun mukozası ve kemik konkaların atrofisi ile birlikte giden burunda konjesyon, hiposmi, kötü koku, baş ağrısı ve kronik sinüzit belirtileri gösteren bir durumdur. Muayenede burun içini dolduran kötü kokulu krutlar görülür. Klebsiella ozaenae bakterisi enfeksiyonuna bağlı olarak ortaya çıktığı ile sürülmüştür. Kronik granümatöz enfeksiyonlar, sinüzit, radyasyon, radikal burun cerrahisi ve travma sonrası oluşan sekonder atrofik rinitten ayırt edilmelidir<sup>79,81</sup>.

Rinitlerin ayırıcı tanısında polipler, septum deviasyonu, konka hipertrofileri, adenoid hipertrofisi, osteomeatal kompleksin anatomik bozuklukları, yabancı cisimler ve koanal atrezi gibi mekanik nedenler ile iyi ve kötü huylu tümörler, tüberküloz ve lepra gibi enfeksiyöz hastalıklar, beyin omurilik sıvısı kaçağı gibi hastalıklar akılda tutulmalıdır<sup>99</sup>.

## **2.10. Alerjik Rinitte Tedavi**

Tedavi temel olarak üç basamaktan oluşur. İlki ve en önemlisi alerjenden korunmadır. Diğer tedavi yöntemleri farmakoterapi ve immunoterapidir.

### **2.10.1. Alerjenden Korunma**

Alerjenden korunma, gerek her alerjen için test yapılamaması, gerekse bazen hastaların birden fazla alerjene hassas olmaları nedeniyle her zaman mümkün olmamaktadır. Ev tozu alerjisi olanlar, evi temiz tutmalı, evden hayvanları uzaklaştırmalıdır. Hayvanlar hemen uzaklaştırılsa bile alerjen partiküller 3– 6 ay boyunca ev halısında veya giyeceklerde bulunabilir.

Polen mevsiminde dış ortamdaki aktiviteler minimuma indirilmeli, eve döndükten sonra duş alınarak saç ve ciltteki polen artıkları temizlenmelidir. Ev tozu akarlarına karşı alerjisi olan hastaların, oturma ve yatak odalarında halı olmamalıdır. Eğer halı varsa akarid veya tanik asit ile temizlenmelidir. Ev temizliklerini kendi yapan hastalar, temizlik sırasında ve takip eden 10– 15 dakika süresince maske takmalıdır. Klimalarda HEPA (high energy particulate air) filtresi olmalıdır<sup>100</sup>.

### **2.10.2. Farmakoterapi**

Alerjik rinit semptomlarını kontrol altına almak için kullanılan iki temel ilaç grubu H1 antihistaminikler ve intranazal kortikosteroidlerdir. Bu ajanlar hastanın tedaviye cevabına ve semptomların şiddetine göre birlikte veya tek başına kullanılabilir. Bazı hastalarda kromolin sodyum, Lökotrien reseptör antagonistleri gibi alternatif ajanlar da kullanılabilir<sup>31,101</sup>.

Antihistaminikler histamin reseptörlerini yarışmalı olarak bloke ederler. Bu nedenle alerjene maruz kalmadan önce kullanıldıklarında daha etkili olurlar. Özellikle kaşıntı, hapşırma ve burun akıntısı üzerinde etkilidirler. En önemli yan etkileri sedasyon, ağız kuruluğu, hipertansiyon ve göz içi basıncının artmasıdır.

Kromolin sodyum antijen- antikor birleşmesine engel olarak mast hücresinden mediyatör salgılanmasına engel olur. Bilinen alerjene, maruz kalmadan 45 dakika önce kullanıldığında semptomları belirgin şekilde önler.

İntranazal kortikosteroidler alerjik rinitin ciddi semptomlarında ilk tedavi seçeneğidir. Bu moleküller arasında mometazone furoate, budesonide, beclamethasone dipropionate, fluticasone propionate ve triamcinolone acetone yer alır<sup>102</sup>. Kortikosteroidler alerjik sürecin enflamatuvar mekanizmalarını hedef alır. Böylece kortikosteroidler kronik alerjik rinitin en belirgin şikâyeti olan nazal konjesyonu tedavi ederler. Ayrıca burun akıntısı, hapşırma ve burun kaşınması gibi şikâyetleri de baskırlar<sup>102.103</sup>. Lökotrien reseptör antagonistleri ise burun tıkanıklığı üzerine, diğer semptomlara göre daha etkilidirler. Tek başına veya antihistaminik ilaçlarla birlikte kullanılabilirler.

**Tablo- 4.** Alerjik rinit tedavisinde kullanılan ilaçların semptomlar üzerine etkileri<sup>104</sup>

	Hapşırık	Rinore	Nazal obstruksiyon	Nazal kaşıntı
Antihistaminikler				
Oral	++	++	+	+++
İntranazal	++	++	+	++
Steroidler				
İntranazal	+++	+++	+++	++
Kromolinler				
İntranazal	+	+	+	+
Antikolinergikler	0	++	0	0

### 2.10.3. İmmünoterapi

Alerjik rinitli hastaların birçoğu immünoterapiye ihtiyaç duymazken, kesin tedavi için tek seçenek olduğu iddia edilmektedir. İmmünoterapi, ciddi semptomları olan ve semptomlara yol açan alerjenleri temin edebilen hastalara uygulanmalıdır. Pulmoner ve kardiyovaskuler problemi olan hastalar ve okul öncesi çocuklar bu tedavi seçeneği için uygun değildir.

İmmünoterapide, RAST testi sonucuna göre minimum dozda başlayıp, artan oranlarda verilen antijen, alerjene özgü IgE'yi azaltırken, IgG'yi artırır. Alerjen spesifik T hücreleri aktive olur. IgG stimülasyonu alerjen reaksiyonuna engel olan antikor oluşumunu sağlar.



İmmünoterapi, enjeksiyonların etkisi görülene kadar haftada iki kez uygulanabilir. İdame olarak 1 yıl boyunca, haftada 1 kez uygulanır. Koruma tedavisi 2– 3 haftada bir uygulanır. Tüm tedavi 5 seneyi geçmez. Anafilaksinin de dâhil olduğu sistemik reaksiyon en korkulan komplikasyon olup, bu tedavi seçeneğinin kullanımını sınırlar<sup>102</sup>.

### **2.11. Homosistein**

30 yılı aşkın süredir yapılan klinik ve deneysel çalışmalar, farklı nedenlerden dolayı kan homosistein düzeyindeki artışın, erken yaşlarda başlayan ve tekrarlayıcı nitelikte olan tıkaçıcı damar hastalıkları (tromboembolik hastalıklar) için ‘tek başına’ bir risk faktörü oluşturduğunu göstermektedir. Bu durumdaki damar hastalıkları, genellikle 40 yaşın altındaki bireylerde oluşmaktadır<sup>105</sup>.

Hiperhomosisteineminin ateroskleroz ve aterotromboz gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğu son yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur. Ağır hiperhomosisteinemi nadir olmasına karşın hafif vakalar toplumun yaklaşık % 5 ile % 7’sinde görülmektedir<sup>105</sup>. Hafif homosisteineminin koroner, serebral ve periferik vasküler yatakta bağımsız bir risk faktörü olduğuna dair pek çok epidemiyolojik veri bulunmaktadır.<sup>106</sup>

### **2.12. Homosistein ve Aterotromboz**

Homosistein; diyet ile alınan metiyoninin demetilasyonu sonucu oluşan protein yapısına katılmayan, yapısında sülfidril grubu bulunduran bir aminoasittir<sup>107</sup>. Plazmada yaklaşık % 70 oranında proteine bağlı olarak bulunurken, % 25’i dimer halinde geriye kalan kısmı ise serbest tiol bileşikleri halinde bulunur. Tüm bu formların toplamı total homosistein olarak adlandırılmaktadır<sup>107</sup>.

Normal bireylerde açlık plazma total homosistein düzeyi 4,3– 14,1  $\mu\text{mol/L}$  arasında değişmektedir<sup>107</sup>. Hiperhomosisteinemi plazma homosistein düzeyine göre hafif 15– 20  $\mu\text{mol/L}$ , orta 25– 50  $\mu\text{mol/L}$  ve ağır >50  $\mu\text{mol/L}$  olmak üzere değerlendirilir<sup>107,109</sup>.

Homosistein ölçümü için kan alınırken bazı hususlara dikkat etmek gerekmektedir. Proteinden zengin bir öğünden 6– 8 saat sonrasında plazma homosisteini % 10– 15 artar. Kan alınırken uzun süre turnike kullanımı veya venöz staz plazma düzeyini etkilemez<sup>110</sup>. EDTA (Etilen Diamin Tetra Aset Asidi) ve heparinli plazma ile ölçülenlere göre sitratlı plazmalar ile ölçülen değerler % 5– 15 oranında daha düşüktür. Kan alındıktan sonra plazma 1 saat içinde ayrıştırılmalıdır. Çünkü eritrositlerden salgılanan homosistein nedeniyle her saat homosistein konsantrasyonunda yaklaşık % 10 artış olmaktadır<sup>110,111</sup>. Eritrositlerden ayrıştırıldıktan sonra plazma oda sıcaklığında 4 gün, buzdolabı rafında haftalarca ve  $-20^{\circ}\text{C}$ 'de yıllarca saklanabilir<sup>107</sup>.

İlk olarak 1969 yılında Mc Cully'nin artmış homosistein konsantrasyonunun ateroskleroza yol açabileceğini öne sürmesinden sonra 2000'den fazla hastanın üzerinde yapılan, yaklaşık 20 tane vaka- kontrollü ve kesitsel epidemiyolojik çalışma bu hipotezi desteklemiştir<sup>112,113</sup>.

Ayrıca Clark ve arkadaşları hiperhomosisteinemisi olan hastalarda koroner kalp hastalığı gelişme riskinin normal popülasyona göre 24 kat fazla olduğunu bulmuşlardır<sup>114</sup>. Selhup ve arkadaşları karotit arter stenozu prevalansının plazma homosistein konsantrasyonu ile arttığını göstermişlerdir. Karotit arter stenozu riski ile homosistein arasında bir eşik değeri saptanmamış buna karşılık homosistein arttıkça risk artmıştır. Karotit arter stenozu riskinin daha önce normal kabul edilen 11,4 ve 14,3  $\mu\text{mol/L}$  arasındaki homosistein değerlerinde de artmış olduğu gösterilmiştir<sup>115</sup>.

Hiperhomosisteinemisinin vasküler hastalık için sigara ve arteryel hipertansiyon gibi bağımsız bir risk faktörü olduğu bulunmuş, sigara içen ve hipertansif hastalarda risk katlanmasına yol açtığı gösterilmiştir<sup>116</sup>.

Amerikan Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü 1995 yılında kandaki homosistein yüksekliğinin KKH, felç ve periferik damar hastalığı için yüksek risk faktörü olduğunu yayınlamıştır<sup>116,117</sup>. Hiperhomosisteinemi aynı zamanda venöz ve arteriyel tromboembolizm riskini de arttırır<sup>118,119</sup>.

Homosisteinin neden olduğu vasküler hasarın birkaç olası mekanizması bilinmekte olup deneysel modellerde homosistein uygulamasının endotel hasarına yol açtığı gösterilmiştir<sup>108</sup>. Homosistein endotelyumda oksidatif strese neden olmakta, NO düzeylerini düşürmekte, serbest radikaller oluşturmakta ve diğer antioksidanların üretimini azaltmaktadır<sup>108</sup>. Endotel hasarını trombosit agregasyonu ve trombüs oluşumu izlemektedir.

Harker ve arkadaşları homosisteine bağlı endotel hasarının subendotelyal matriksi açığa çıkardığını ve trombosit aktivasyonuna yol açtığını ileri sürmüşlerdir<sup>120,121</sup>. Homosistein plazma ile karıştırıldığında hızla kendi kendine okside olarak homosistin, mikst disülfidler ve homosistein tiolaktona dönüşür<sup>120</sup>.

Homosistein'in oto- oksidasyonu esnasında açığa çıkan superoksit ve hidrojen peroksit gibi oksijen serbest radikallerinin hiperhomosisteineminin vasküler toksisitesinde rol aldıkları sanılmaktadır<sup>122</sup>. Homosistein'in in vitro endotel hasarının superoksit dismutaz aracılığıyla oluştuğuna dair birçok bulgu saptanmıştır<sup>122</sup>. Süperoksitide bağlı oluşan hidroksil radikallerinin endotel plazma membranında ve lipoprotein partiküllerinde lipid peroksidasyonunu başlattığı gösterilmiştir<sup>123,124</sup>.

Tam olarak mekanizması bilinmemekle beraber homosistein birçok düzeyde endotel hasarına sebep olur. Homosistein endotelin normal antirombotik fenotipini faktör XII'nin ve faktör V'in aktivitesini arttırarak ve protein C'nin aktivasyonunu azaltarak değiştirir<sup>125</sup>. Homosistein ayrıca trombomodülün ekspresyonunu, doku faktörü ekspresyonunu ve endotelden heparan sülfat ekspresyonunu arttırır<sup>126</sup>. Tüm bu etkiler sonucunda trombin oluşumu kolaylaşır ve protrombotik bir ortam oluşur.

Endotele bağlı nitrik oksitte homosistein tarafından olumsuz yönde etkilenir. Normal endotel hücreleri oksijen varlığında nitrik oksit üreterek homosisteini, S- nitroso- homosisteine çevirerek non- toksik hale getirir<sup>127</sup>. Homosisteinin sülfidril gruplarının nitrozillenmesiyle slfidrile bağlı hidrojen peroksit üretimi engelenir<sup>127</sup>. S- nitroso- homosistein ayrıca güçlü bir trombosit inhibitörü ve vazodilatatördür<sup>127</sup>. Bu koruyucu etki hiperhomosisteineminin endoteli hasara uğratmasıyla ortadan kaybolur. Nitrik oksidin azalmasıyla endotel savunmasız kalır<sup>127</sup>. Ayrıca homosistein nitrik oksidin sentezini de bozarak biyoyararlanımı azaltır. Oluşan lipid peroksidasyonu, nitrik oksit sentaz yapımı azalır ve nitrik oksit yıkılır<sup>128,129,130</sup>.

Toksik endotelyal hasar, düz kas hücrelerinin proliferasyonuna ve LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein) partiküllerinin oksidasyonuna neden olmakta, bununda ateroskleroza hızlandırdığı düşünülmektedir. Ayrıca elastin lif hasarı kollajen yapımının artışına ve düz kas hücre aktivitesini de arttırarak arteriyel sertliğe neden olmaktadır. Bununda hipertansiyon gelişiminde rolü olabileceği düşünülmektedir<sup>131</sup>. Birçok prospektif ve retrospektif çalışma hiperhomosisteinemi ve kardiyovasküler hastalık veya mortalite arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir.

Hiperhomosisteineminin kardiyovasküler hastalığın total riskinin yaklaşık % 10'undan sorumlu olduğu dşnlmş ve plazma homosistein düzeyinin düşürülmesi ile kardiyovasküler olayların % 25 oranında azaltılabileceği ne srlmştir. Homosisteineminin nemi sigara ve hiperlipidemi ile eşit oranda kardiyovasküler riske neden olduğunun düşünülmesinden ileri gelmektedir<sup>132</sup>.

### **3. GEREÇ ve YÖNTEM**

Bu çalışma Düzce Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Eylül 2009- Ekim 2009 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

#### **Çalışma Grupları**

Kliniğimize alerjik rinit şikayetleri nedeniyle başvuran, çalışmaya katılmayı kabul eden, 18– 45 yaş arası anamnez, fizik muayene, endoskopik değerlendirme, prick test ile alerjik rinit tanısı konulan, Koroner arter hastalığı, sistemik ve kardiyak problemleri olmayan, sigara kullanmayan, Mallampatisi I- II olan, apne, uykuda nefes durması şikayeti olmayan hastalar dahil edilmiştir.

Gebeliği, aktif enfeksiyonu olan, özgeçmiş ve soygeçmişinde koroner arter hastalığı bulunan, sistemik problemleri olan, hiperlipidemi ve hiperkolesterolemisi olan, Prick test sonrası sistemik reaksiyon gelişen hastalar, OSAS (Obstrüktif sleep apne sendromu)'ı olan hastalar, astımı olanlar, Vitamin B12, B6, folik asit gibi replasman tedavisi alanlar, hipotroidi, malignensi, pernisiyöz anemi, KBY gibi hastalıkları olanlar dahil edilmemiştir.

Bu kriterlere sahip 20 vaka ve 20 kontrol grubu olmak üzere toplam 40 olgu çalışmaya dahil edilmiştir.

Tüm olgulara öncelikle alerjik rinit tanısına yönelik standart bir anket formu uygulandıktan sonra hastaların fizik muayeneleri ve endoskopik muayeneleri yapılmıştır.

Hastalar alerjik rinitli olup olmamalarına göre 2 ana gruba ayrıldı. Bu iki grup ise kendi arasında obstrüksiyon açısından nasal patolojisi olup olmamasına göre 4 gruba ayrıldı;

- Ia: Alerjisi olan- nasal patolojisi olan,
- Ib: Alerjisi olan- nasal patolojisi olmayan,
- IIa: Alerjisi olmayan- nasal patolojisi olan,
- IIb: Alerjisi olmayan- nasal patolojisi olmayan

Tüm hasta grubuna cilt prick testi yapıldı. Hastaların yaş, boy, kilo değerleri saptandı. BMI (Body Mass İndeks)'leri hesaplandı. Saat 08.00– 09.00 arasında açlık venöz kan örnekleri alındı. Açlık venöz kan örneğinde Homosistein düzeylerine bakıldı.

### **Prick Test**

Çalışmaya dahil edilen AR ön tanılı 20 hastanın hepsine cilt prick testi yapıldı. Hastalara AR ön tanısı, öykü ve fizik muayene bulgularına dayanılarak konuldu.

Öykülerinde; ard arda hapsirik nöbetleri, sık ve sulu burun akıntısı, burun tıkanıklığı, burunda ve gözlerde kaşıntı, atopik bünye, alerjik konjunktivit, fizik muayenede ise; soluk ve hipertrofik konka, soluk nazal kavite mukozası, serö-müköz sekresyonlar AR lehine yorumlandı.

Prick testleri hastaların son 10 gün içinde antihistaminik, lokal ve sistemik kortikosteroid ve immünsüpressif ilaç kullanmadıkları öğrenildikten ve akut bir enfeksiyon olmadığı belirlendikten sonra günün aynı saatinde ve aynı kişi tarafından yapıldı.

Test için “Allergopharma allerjen ekstreleri” kullanıldı. Test uygulamadan önce ön kol bölgesi alkol püskürtülerek bastırmadan silindi. Ön kolun iç kısmı üzerine, onaltı nokta, birbirinden ortalama 2 cm mesafe ile iki sıra halinde karşılıklı ve alt alta olacak şekilde işaretlendi.

İşaretlenen noktalarda lanset ile cildin yüzeysel tabakası kaldırıldı ve bu esnada cildi kanatmamaya dikkat edildi. Birinci işarete serum fizyolojik (negatif kontrol), ikinci işarete histamin (pozitif kontrol) damlatıldı. Diğer alerjenler de sırası ile birer damla olarak damlatıldı. Her alerjen için; cross- kontaminasyonu önlemek amacıyla ayrı bir lancet kullanıldı ve değerlendirme için 20 dakika beklendi.

Değerlendirmede endurasyon olup olmaması ve çapına bakıldı. Endurasyon yoksa veya negatif kontrole yakın endurasyonlar (-), endurasyonun çapı pozitif kontrolün endurasyon çapının yarısından küçükse (+), yarısı kadar ise (++), tamamı kadar ise (+++), pozitif kontrolün endurasyon çapının iki katı kadar ve daha büyük ise (++++) kabul edildi.

Pozitif ve negatif kontroller birbirine yakınsa test yenilendi. Dermografizm hastaları çalışmaya alınmadı.

Testlerde kullanılan allerjen ekstreleri şunlar idi; 1) Histamin (pozitif kontrol), 2) Serum fizyolojik (negatif kontrol), 3) Akar 1 (Dermatophagoides pteronyssinus), 4) Akar 2 (Dermatophagoides farinae), 5) Otlar karışım, 6) Otlar tahıllar, 7) Yabani otlar, 8) Ağaçlar 1 (Erken dönemde çiçek açanlar), 9) Ağaçlar 2 (Geç dönemde çiçek açanlar), 10) Mantar 1, 11) Mantar 2, 12) Tüylar karışım, 13) Lâteks, 14) Koyunyünü, 15) Köpek epiteli, 16) Kedi epiteli

### **Biyokimyasal İncelemeler**

Düzce Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarında çalışmaya dahil edilen 40 olgunun açlık venöz kan örneğinde Homosistein düzeylerine bakıldı.

Jelli kuru tüpe alınan venöz kan örnekleri 10 dakika süre ile 4000 devir/dk santrifüj edildi. Homosistein için alınan örneklerin serumları alınarak ayrıldıktan sonra çalışma gününe kadar -20 derecede dondurularak saklandı.

Plazma homosistein düzeyleri Immulite 1000 cihazında homosistein kiti kullanılarak kompetitif immünokimyasal prensiple ölçüldü.

Hasta serumu veya plazması bir reaksiyon tüpünde S-Adenozil- L- Homosistein (SAH) hidrolaz ve didiotreitol (DDT) çözeltisi ile ön muameleye tabi tutulur. 30 dk'lık inkübasyondan sonra, muameleye tabi tutulmuş numune SAH kaplı polistiren boncuklar ve alkalin fosfatazla işaretli SAH için spesifik antikor içeren ikinci tübe alınır. 30 dk'lık ikinci bir inkübasyon sırasında dönüşmüş SAH, immobilize SAH ile alkalin fosfatazla işaretlenmiş anti- SAH antikorlarına bağlanmak için yarışır. İkinci inkübasyonun sonunda enzim ile bağlı olmayan enzim santrifügal yıkama ile uzaklaştırılır. Substrat eklenir ve deney tipik immünoassay prensibi ile devam eder.

30 dk'lık 1. döngü bağlı homosisteinin ayrılması ve SAH' a dönüşmesiyle sonuçlanmakta, 30 dk'lık ikinci döngüde ise immünoreaksiyon gerçekleşmektedir.

Üretici firmanın erkek ve kadında verdiği referans aralık 5- 12  $\mu\text{mol/L}$ 'dir.

### **İstatistiksel İncelemeler**

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı.

Çoklu grupların karşılaştırmalarında parametrik test varsayımlarını sağlayan parametreler için varyans analizi ve parametrik test varsayımlarını sağlamayan parametreler için Mann Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı.



İki değişken arasındaki ilişkilerin incelenmesinde ise Pearson korelasyon testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık  $P<0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışma Eylül 2009- Ekim 2009 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda ortalama yaşı  $28,4 \pm 1,22$  olan, 27'si kadın (% 67,5) ve 13'ü erkek (% 32,5) olmak üzere toplam 40 olgu üzerinde yapılmıştır.

Olgular AR'li olup olmamalarına göre iki ana gruba ayrıldı:

I. Grup: Alerjisi olanlar (20 kişi),

II. Grup: Alerjisi olmayan (kontrol grubu) (20 kişi)

Bu iki grup ise;

- Ia: Alerjisi olan- nasal patolojisi olan 10 kişi,
- Ib: Alerjisi olan- nasal patolojisi olmayan 10 kişi,
- IIa: Alerjisi olmayan- nasal patolojisi olan 10 kişi,
- IIb: Alerjisi olmayan- nasal patolojisi olmayan 10 kişi şeklinde 4 gruba ayrıldı.

40 olgunun 27'si kadın, 13'ü erkek idi. Kadın/ Erkek oranı 2,07: 1 olarak bulundu.

**Tablo- 5:** Gruplar arası cinsiyet dağılımı

Grup	Cinsiyet		Toplam
	Erkek	Kadın	
Ia: alerji- deviasyon var	3	7	10
Ib: alerji var- deviasyon yok	4	6	10
IIa: alerji yok- deviasyon var	5	5	10
IIb: alerji yok- deviasyon yok	1	9	10
<b>Toplam</b>	13	27	40

40 olguda minimum yaş 18, maksimum yaş 45 idi. Yaş ortalaması  $28.4 \pm 1, 22$  olarak bulundu. Yaş aralıkları açısından 3 ana grup oluşturuldu:

1. Grup 18– 25 yaş aralığı,
2. Grup 26– 35 yaş aralığı,
3. Grup 36– 45 yaş aralığı olarak kabul edildi.

**Tablo 6:** Gruplar arası yaş dağılımı

Grup	Yaş Grupları			Toplam
	1	2	3	
Alerji var- deviasyon var	3	5	2	10
Alerji var- deviasyon yok	5	2	3	10
Alerji yok- deviasyon var	7	3	1	11
Alerji yok- deviasyon yok	-	6	3	9
<b>Toplam</b>	15	16	9	40

Hastalık başlangıç yaşı minimum 12 maksimum 30 idi.

AR’i olan olguların tamamında (% 100) AR başlangıcına ilişkin bir etken söz konusuydu.

Olguların boy aralığı 1,53 ile 1,91 cm idi. Kilo aralığı 44 kg ile 114 kg idi. BMI minimum 18,3 maksimum 36,8 idi.

- Grup Ia BMI ortalaması;  $25,04 \pm 0,93$ ,
- Grup Ib BMI ortalaması;  $24,52 \pm 1,84$ ,
- Grup IIa BMI ortalaması;  $23,95 \pm 0,74$ ,
- Grup IIb BMI ortalaması;  $26,06 \pm 2,06$

40 olgunun 9’u öğrenci, 17’si ev hanımı, 1’i şoför, 2’si doktor, 1’i çiftçi, 1’i memur, 9 kişide diğer meslek grubuna dâhildi. % 42,5 oranla en fazla ev hanımları mevcuttu.

**Tablo 7:** Mesleksel dağılım

MESLEK	Sayı	%
Öğrenci	9	22,5
Evhanımı	17	42,5
Şoför	1	2,5
Doktor	2	5,0
Çiftçi	1	2,5
Diğer	9	22,5
Memur	1	2,5
<b>Toplam</b>	<b>40</b>	<b>100,0</b>

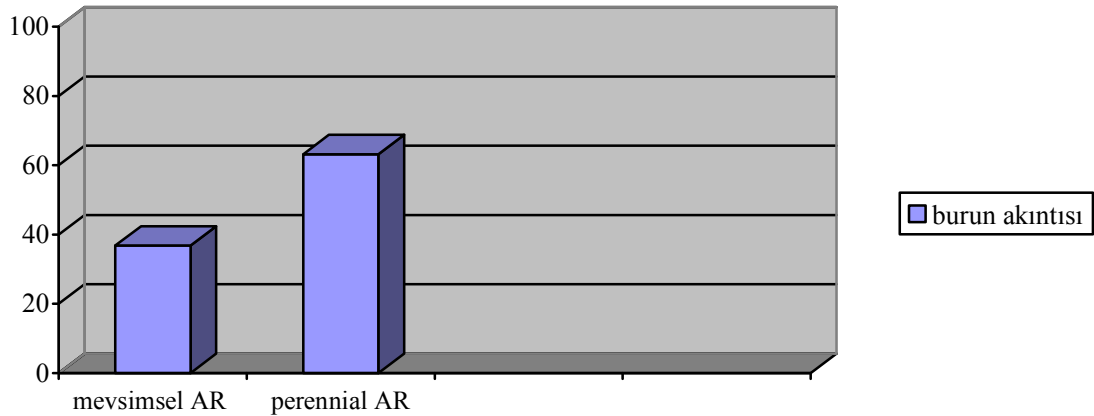
**Tablo 8:** Gruplar arası mesleksel dağılım

Grup	MESLEK							Toplam
	öğrenci	evhanımı	şoför	doktor	çiftçi	diğer	memur	
Ia	2	5	1	1	1		-	10
Ib	3	5	-	-	-	2	-	10
IIa	4	2	-	-	-	4	1	11
IIb	-	5	-	1	-	3	-	9
<b>Toplam</b>	9	17	1	2	1	9	1	<b>40</b>

Burun akıntısı şikâyeti olguların tamamında % 52,5 hiç yokken, % 7,5 hafif, % 10 orta , % 12,5 şiddetli, % 17,5 çok şiddetli şeklinde mevcuttu.

Burun akıntısı şikâyeti 19 hastanın % 36,8'inde mevsimsel , % 63,2'sinde ise yıl boyu mevcuttu. Burun akıntısı şikâyeti açısından gruplar arası (ki-kare 43, 1, P>0,05) anlamlı farklılık saptanmamıştır.

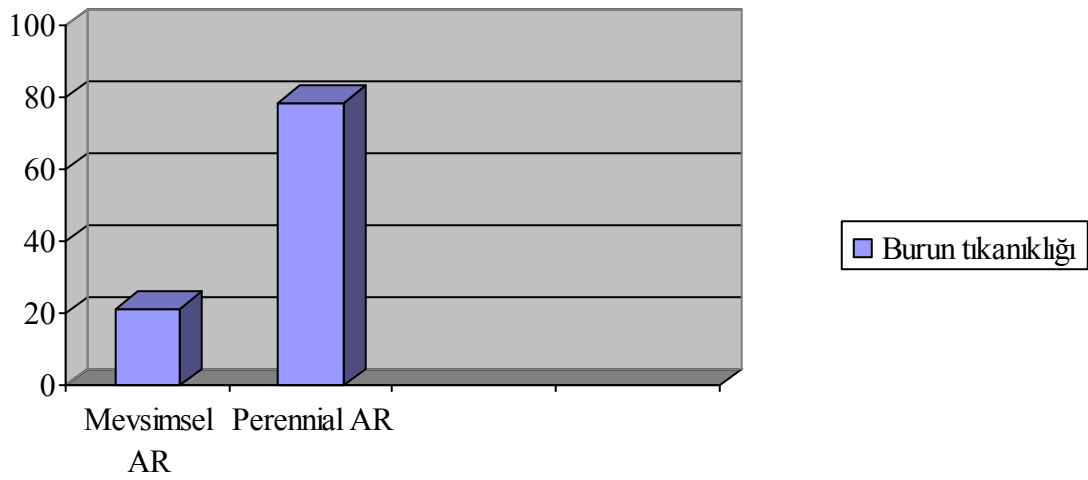
**Tablo 9:** Burun akıntısı- AR



Burun tıkanıklığı şikâyeti olguların tamamında % 30 hiç yokken, % 2,5 hafif, % 30 orta , % 12,5 şiddetli, % 25 çok şiddetli şeklinde mevcuttu.

Burun tıkanıklığı şikâyeti 28 hastanın % 21,4'ünde mevsimsel , % 78,6'sında ise yıl boyu mevcuttu. Burun tıkanıklığı şikâyeti açısından gruplar arası (ki-kare 56,5, 1, P>0,05) anlamlı farklılık saptanmamıştır.

**Tablo 10:** Burun tıkanıklığı- AR



Burun kaşıntısı şikâyeti olguların tamamında % 42,5 hiç yokken, % 10 hafif, % 17,5 orta , % 10 şiddetli, % 20 çok şiddetli şeklinde mevcuttu.

Burun kaşıntısı şikâyeti 23 hastanın % 34,8'inde mevsimsel , % 65,2'sinde ise yıl boyu mevcuttu. Burun kaşıntısı açısından gruplar arası (ki-kare 53,2, 1, P>0,05) anlamlı farklılık saptanmamıştır

Hapşırma şikâyeti olguların tamamında % 45 hiç yokken, % 2,5 hafif, % 7,5 orta , % 20 şiddetli, % 25 çok şiddetli şeklinde mevcuttu.

Hapşırma şikâyeti 22 hastanın % 31,8'inde mevsimsel, % 68,2'sinde ise yıl boyu mevcuttu. Hapşırma şikâyeti açısından gruplar arası (ki-kare 57,9, 1,  $P>0,05$ ) anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Geniz akıntısı şikâyeti olguların tamamında % 55 hiç yokken, % 7,5 hafif, % 15 orta, % 10 şiddetli, % 12,5 çok şiddetli şeklinde mevcuttu. Geniz akıntısı şikâyeti 18 hastanın % 38,9'unda mevsimsel, % 68,2'sinde ise yıl boyu mevcuttu.

Baş ağrısı şikâyeti olguların tamamında % 57,5 hiç yokken, % 5 hafif, % 15 orta, % 5 şiddetli, % 17,5 çok şiddetli şeklinde mevcuttu.

Baş ağrısı şikâyeti 17 hastanın % 29,4'ünde mevsimsel, % 70,6'sında ise yıl boyu mevcuttu. Baş ağrısı şikâyeti açısından gruplar arası (ki-kare 36,5,  $P>0,05$ ) anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Koku bozukluğu şikâyeti olguların tamamında % 67,5 hiç yokken, % 7,5 hafif, % 10 orta, % 5 şiddetli, % 10 çok şiddetli şeklinde mevcuttu.

Koku bozukluğu şikâyeti 13 hastanın % 23,1'inde mevsimsel, % 61,5'inde ise yıl boyu mevcuttu. Koku bozukluğu açısından gruplar arası (ki-kare 19,8,  $P>0,05$ ) anlamlı farklılık saptanmamıştır.

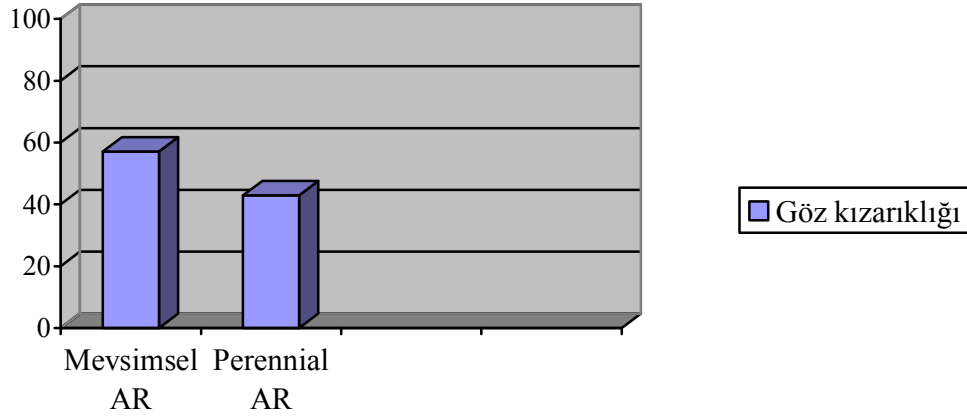
Göz kaşıntısı şikâyeti olguların tamamında % 57,5 hiç yokken, % 5 hafif, % 17,5 orta, % 10 şiddetli, % 10 çok şiddetli şeklinde mevcuttu.

Göz kaşıntısı şikâyeti 17 hastanın % 41,2'sinde mevsimsel, % 52,9'unda ise yıl boyu mevcuttu. Göz kaşıntısı açısından gruplar arası (ki-kare 34,6,  $P<0,05$ ) anlamlı farklılık saptanmıştır.

Göz kızarıklığı şikâyeti olguların tamamında % 65 hiç yokken, % 7,5 hafif, % 10 orta, % 12,5 şiddetli, % 5 çok şiddetli şeklinde mevcuttu.

Göz kızarıklığı şikâyeti 14 hastanın % 57,1'inde mevsimsel, % 42,9'unda ise yıl boyu mevcuttu. Göz kızarıklığı şikâyeti açısından gruplar arası (ki-kare 23,3, P<0,05) anlamlı farklılık saptanmıştır.

**Tablo 11:** Göz Kızarıklığı- AR



Nefes darlığı şikâyeti 9 hastada mevcuttu ve % 44 oranında yıl boyu olduğu gözlenmiştir.

Öksürük şikâyeti 9 hastada mevcuttu ve % 33 oranında yıl boyu gözlenmiştir.

Ciltte döküntü 9, ciltte kaşıntı ise 10 hastada gözlenmiştir.

Ciltte döküntü şikâyeti olan hastaların bu şikâyetlerinin % 40 oranında yıl boyu olduğu gözlenmiştir. Ciltte kaşıntı şikâyeti olan 10 hastanın ise % 30 oranında yıl boyu olduğu gözlenmiştir.

40 olgunun hiçbirinde gıda, yiyecek ve böcek alerjisine (% 0) rastlanmamıştır.

40 olgunun sadece 1 (% 2,5)'inde egzema, 2 (% 5) tanesinde konjunctivit mevcuttu.

Ailede alerji öyküsü 40 olgunun sadece 4 (% 10)'ünde mevcuttu.



40 olgunun sadece 2 (% 5) tanesinde hayvan besleme öyküsü mevcuttu.

Olguların 20 (% 50)'si şehir-apartman, 12 (% 30)'si şehir- müstakil ve 8 (% 20)'i köy- müstakil şeklinde ikametleri mevcuttu.

Riniti olan 20 olgunun 13 (% 65)'ünde yıl boyu rinit, 7 (% 35)'sinde mevsimsel rinit mevcuttu.

**Tablo- 12:** Alerjik rinit mevsimsel- perennial

<b>Yıl boyu</b>	<b>sıklık</b>	<b>%</b>	<b>Total %</b>
<b>Evet</b>	13	32,5	65,0
<b>Hayır</b>	7	17,5	35,0
<b>Total</b>	20	50,0	100,0
<b>Kontrol</b>	20	50,0	
<b>Toplam</b>	40	100,0	

20 olgunun % 15'inde yaz ve ilkbaharda daha çok rinit semptomları mevcuttu.

Riniti olan 20 olgunun 6 (% 30)'sında tetikleyici faktör ev işiydi. Hasta popülasyonundaki mesleki dağılımda ev hanımlarının baskın olması ve alerjen olarak ev tozlarının ağırlıklı olması bu tetikleyici faktörün nedenlerini açıklamaktadır. Alerjik riniti olan tüm hastalarda tetikleyici faktör mevcuttu.

**Tablo- 13:** Rinit şikâyetlerini tetikleyen etkenler

	<b>sıklık</b>	<b>%</b>	<b>%</b>
<b>Evişi</b>	6	15,0	30,0
<b>Meslek</b>	1	2,5	5,0
<b>Çevre</b>	3	7,5	15,0
<b>Mevsim</b>	3	7,5	15,0
<b>Yok</b>	3	7,5	15,0
<b>Evişi –çevre</b>	1	2,5	5,0
<b>Çevre –mevsim</b>	1	2,5	5,0
<b>Evişi mevsim-çiçek</b>	1	2,5	5,0
<b>Gıda –evşi-çevre- mevsim</b>	1	2,5	5,0
<b>Toplam</b>	20	50,0	100,0
<b>Kontrol</b>	20	50,0	
<b>Genel</b>	40	100,0	

Rinoskopik muayene ve nasal endoskopide 40 olgudan 20 (% 50)'sinde nasal mukozalar soluk, 21 (% 52,5)'inde seröz sekresyon, 26 (% 65)'sında konka hipertrofisi, 20 (% 50)'sinde nasal septum deviasyonu saptandı.

Ağız boğaz muayenesinde 22 (% 55) olgu Mallampati I, 18 (% 45) olgu Mallampati II idi.

Cilt prick test 20 hastanın 11 (% 55)'inde pozitif idi.

Pozitif olan hastalar içinde % 66,7 oranında en sık Akar I- II (Dermatophagoides pteronyssinus ve Dermatophagoides farinae) etken olarak tespit edildi.

**Tablo- 14:** Prick test sonucu

	<b>Sıklık</b>	<b>% (genel )</b>	<b>%</b>
<b>Negatif</b>	9	22,5	45,0
<b>Pozitif</b>	11	27,5	55,0
<b>Toplam</b>	20	50,0	100,0
<b>Kontrol</b>	20	50,0	
<b>Genel</b>	40	100,0	

Alerjisi olan hastalar ve kontrol grubu arasında kan homosistein düzeyi karşılaştırıldı. Alerjisi olan grupta 1(% 5) kişide kan homosistein seviyesi 15 µmol/L'nin üzerinde saptanırken, alerjisi olmayan grupta 4 kişide (% 20) 15 µmol/L'nin üzerinde değerler saptandı.

Homosistein seviyesi;

1. Normal sınırlarda (4– 14,9 µmol/L ),
2. Hafif yüksek (15,0 µmol/L ve üzeri) şeklinde tanımlandı.

Alerjisi olan hastalar ve kontrol grubu arasında kan homosistein düzeyi açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (P>0,05).

**Tablo 15.** Gruplar arası homosistein düzeyi

	Grup		Toplam
	Alerji var (I)	Alerji yok (II)	
Normal Homosistein	19	16	35
Yüksek Homosistein	1	4	5
<b>Toplam</b>	<b>20</b>	<b>20</b>	<b>40</b>

4 olgu grubunda da kan homosistein değerleri açısından (ki-kare 102,3,  $P>0,05$ ) anlamlı farklılık saptanmamıştır.

13 erkek olgunun sadece 3 tanesinde, 27 kadın olgunun sadece 2 tanesinde homosistein düzeyi yüksek olarak tespit edilmiştir. Cinsiyetler ile homosistein düzeyi arası anlamlı farklılık saptanmamıştır. ( $P>0,05$ )

**Tablo- 16:** Cinsiyet ve homosistein düzeyi

Homosistein grup	Cinsiyet		Toplam
	Erkek	Kadın	
Normal Homosistein	10	25	35
Yüksek Homosistein	3	2	5
<b>Toplam</b>	<b>13</b>	<b>27</b>	<b>40</b>

Mevsimsel riniti olan 7 hastanın sadece 1 tanesinde, yıl boyu riniti olan 13 hastanın ise hiçbirinde homosistein yüksekliği saptanmamıştır. Mevsimsel alerjik rinit ve perennial alerjik rinit arasında homosistein değerleri açısından (ki-kare 25,8,  $P>0,05$ ) anlamlı farklılık saptanmamıştır.

**Tablo- 17:** Rinit –homosistein düzeyi

Homosistein grup	Rinit (Yıl Boyu)		Toplam
	Evet	Hayır	
Normal Homosistein	13	6	19
Yüksek Homosistein	-	1	1
<b>Toplam</b>	13	7	20

Yaş grupları ve homosistein değerleri açısından ( $P>0,05$ ) anlamlı farklılık saptanmamıştır. Fakat yaş arttıkça homosistein değerlerinde artış olduğu gözlenmiştir.

**Tablo- 18:** Yaş grupları-homosistein düzeyi

Homosistein düzeyi	YAŞGRUP			Toplam
	1	2	3	
Normal Homosistein	14	14	7	35
Yüksek Homosistein	1	2	2	5
<b>Toplam</b>	<b>15</b>	<b>16</b>	<b>9</b>	<b>40</b>

Homosistein düzeyi ile BMI arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır( $P>0,05$ ).

Homosistein düzeyi ile prick test pozitifliği açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $P>0,05$ ).

**Tablo- 19:** Prick test– homosistein düzeyi

Homosistein	PRICK TEST		Toplam
	negatif	pozitif	
Normal Homosistein	9	10	19
Yüksek Homosistein	-	1	1
<b>Toplam</b>	9	11	20

Nasal septal deviasyonu, konka hipertrofisi olan hastalarda homosistein değerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $P>0,05$ ).

**Tablo- 20:** Septum deviasyonu- homosistein düzeyi

Homosistein	Saptum Deviasyonu		Toplam
	normal	devie	
Normal Homosistein	17	18	35
Yüksek Homosistein	3	2	5
<b>Toplam</b>	20	20	40

**Tablo- 21:** Konka hipertrofisi- homosistein düzeyi

<b>Homosistein</b>	<b>Konka Hipertrofisi</b>		<b>Toplam</b>
	<b>normal</b>	<b>hipertrofik</b>	
<b>Normal Homosistein</b>	23	12	35
<b>Yüksek Homosistein</b>	3	2	5
<b>Toplam</b>	26	14	40

Mallampati sınıflaması ile homosistein değeri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $P>0,05$ ). Fakat Mallampatisi I olan 22 hastanın sadece 1 tanesinde yükseklik saptanırken, mallampatisi II olan 18 hastadan 4 tanesinde yükseklik saptanmıştır.

**Tablo- 22:** Mallampati- homosistein düzeyi

<b>Homosistein</b>	<b>MALLAMPATI</b>		<b>Toplam</b>
	<b>I</b>	<b>II</b>	
<b>Normal Homosistein</b>	21	14	35
<b>Yüksek Homosistein</b>	1	4	5
<b>Toplam</b>	22	18	40

## 5. TARTIŞMA

AR, duyarlı alerjenle karşılaştığı zaman plazma hücresi tarafından üretilen spesifik IgE aracılığı ile ortaya çıkan tip I aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Alerjenle ilk karşılaşmada hiçbir klinik bulgu ortaya çıkmaz, çünkü henüz spesifik IgE üretilmemiştir ve madde alerjen olarak tanımlanmamıştır. Alerjen immün sistem ile karşılaştınca, immün hücreler IgE üretirler. Üretilen IgE'ler bu belirli antijene özgüdür ve yalnız bu alerjenle karşılaştınca reaksiyon verir. Bu nedenle bunlar "spesifik IgE" olarak adlandırılır. Üretilen IgE'ler mast hücrelerinin üzerine yerleşirler. İlk temastan sonra spesifik IgE üretildiği için ancak ikinci temasta alerjik reaksiyon ortaya çıkar<sup>133</sup>.

Alerjik rinit, dünyadaki teknolojik gelişmeye paralel olarak insidansı giderek artan atopik hastalıklar arasında en sık görülenidir. Genel popülasyonun % 10- 30'unu etkilemektedir<sup>134,135</sup>. AR tipik olarak 40 yaşından önce başlar ve ortalama başlangıç yaşı 12– 15 arasındadır<sup>29,30</sup>. Bizim çalışmamızda hastalık semptom ve şikayetlerinin başlangıç yaşı literatürle uyumlu olarak bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda cinsiyet ve mesleksi anlamda alerjik riniti olan hastalar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Kadın / erkek oranı; 2,07:1 iken Öztürk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu oran 1,4: 1 olarak bulunmuştur<sup>1</sup>.

Ailede alerji öyküsü verenlerde insidans % 30– 48 arasındadır<sup>29,30,33</sup>. Bizim çalışmamızda bu oran % 10 olarak tespit edilmiş olup vaka sayısının azlığı ve hasta seçimindeki kriterler göze alınırsa literatür uyumsuzluğu anlamlı kabul edilebilir.



Alerjik riniti olan hastalarda yıl boyu rinit % 65 oranında saptanmıştır. Literatürde bununla ilgili geniş seriler mevcuttur. Çalışılan popülasyon ve test sonuçları dikkate alınırca anlamlı bir sonuç olarak kabul edilebilir.

Alerjik rinit tedavisinde sorumlu spesifik alerjenden korunma ilk ve en önemli adımdır. Eğer korunma mümkün değilse veya yetersiz kalıyorsa, ilaç tedavisine geçilir<sup>136</sup>. Uygun ilaç ve çevre kontrolünün yetersiz kaldığı durumlarda immünoterapi kullanılır.

Tedavinin temel basamağını oluşturması sebebiyle alerjik rinite sebep olan etkenlerin tespiti çok daha fazla önem arz etmektedir. Alerjenin belirlenmesinde öykü, serumda IgE spesifik alerjen aranması ve deri testleri kullanılabilir. Bunlar içinde en güvenilir yöntem prick testleridir<sup>1</sup>.

Biz AR tanısı koyarken iyi bir öykü ve fizik muayeneyi takiben; laboratuvar tetkiki olarak prick testini uyguladık. Prick testi yapılan ve alerjik rinit tanısı konulan 20 hastada en çok karşılaştığımız semptom ve şikayetler; ard arda gelen hapşırma, burunda devamlı seröz akıntı ve burun tıkanıklığı ile burun kaşıntısı idi. Fizik muayenede % 65 oranında konka hipertrofisi , % 50 oranında nasal mukozal solukluk mevcuttu.

Uygur ve ark.'nın yaptığı çalışmada perennial AR sıklığı tüm cilt testi pozitif olan olguların % 11'ini oluşturmaktaydı<sup>137</sup>. Bizim çalışmamızda riniti olan olguların % 65'inde yıl boyu rinit mevcuttu. Yasan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu oran % 29 olarak belirlenmiştir.

Uygur ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada en sık sorumlu alerjenler sırasıyla çimen karışımı, ağaç karışımı ve ot karışımı olarak tespit edilmiş. Yasan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise çimen karışımı, ot karışımı ve ev tozu akarları olarak değişmiştir<sup>137</sup>. Bizim çalışmamızda en sık etken Akar I- II (*Dermatophagoides pteronyssinus* ve *Dermatophagoides farinae*) olarak tespit edilmiştir.

Uygur ve ark. çalışmasında AR ön tanısı alan olguların % 68,6'sında cilt testi pozitifliği saptanırken Yasan ve ark. çalışmasında % 82 oranında cilt testi pozitifliği saptanmıştır. Bizim çalışmamızda AR olan hastaların cilt testi pozitifliği % 55 oranında tespit edilmiştir. Bu fark, testi negatif veya yalancı negatif çıkaracak faktörlerin daha titiz irdelenip bertaraf edilmesi ile açıklanabilir<sup>137</sup>.

Ev içi alerjenlerin en önemlilerinden biri, ev tozu akarlarının dışkılarında bulunan bir proteindir. Akarlar sıcak ve nemli ortamlarda daha çok, kuru iklimlerde ve yüksek rakımlı yerlerde ise daha az bulunurlar<sup>138</sup>.

Bütün dünyada ise çimen polen duyarlılığı alerjik hastalıkların en yaygın nedeni olarak gösterilmekte<sup>139</sup> ve ülkemizin değişik bölgelerinde yapılan çalışmalar da bunu destekler niteliktedir<sup>1,138,140,141,142</sup>.

Ancak diğer bazı çalışmalarda ev tozu akarlarına karşı daha fazla duyarlılık tespit edilmiştir<sup>143,144</sup> ki bizim çalışmamızda % 66,7 oranında oranında en sık Akar I- II (Dermatophagoides pteronyssinus ve Dermatophagoides farinae) etken olarak tespit edilmiştir. Öztürk ve ark. yaptığı çalışmada Akar 1 pozitif cevabı % 72,5, Akar 2 pozitif cevabı % 63,7 olarak tespit edilmiştir<sup>1</sup>.

En sık tespit edilen alerjen bölgelere göre farklılıklar göstermektedir. Bursa gibi nem oranı yüksek illerde ev tozu akarları en sık tespit edilen alerjen olarak görülmekte iken, Erzurum gibi rakımı yüksek illerde çimen polenleri en sık alerjen olarak görülmektedir.

Yasan ve ark. Erzurum civarında yaptığı çalışmada en sık tespit edilen alerjen % 70,5'lik oran ile çimen karışımı olarak bulunmuş. Çimen karışımı içinde de en sık alerjen olarak delice otu bulunmuştur. Bu sonuç bir önceki çalışmalar ile benzerlik göstermiştir<sup>137</sup>.

Düzce bölgesinin coğrafi konum açısından denize yakın ve nemli olması, ev tozu akarları için iyi bir ortam oluşturmaktadır. Özellikle 1999 Düzce depreminden sonra inşa edilen yeni deprem konutlarının hepsinde standart olarak zemin kaplama halı kullanılması da ev tozu akarlarının barınması için uygun bir ortam sağlamaktadır. Bu nedenlerle, Düzce bölgesinde AR'e en sık neden olan alerjenin ev tozu akarları olması beklenen bir sonuçtur.

Ayrıca kullanılan prick testi alerjenleri yurtdışında üretilmeleri nedeniyle Türkiye için spesifik değildir. Türkiye'nin her bölgesinde iklim, bitki örtüsü ve çevre şartlarının farklı olması nedeniyle, her bölgenin kendine özgü sık görülen alerjenlerinin belirlenmesinin ardından yapılacak prick testleri daha başarılı ve güvenilir sonuçlar verecektir.

Homosistein metiyonin metabolizması sırasında oluşan ve sülfür içeren bir aminoasittir. 1969 yılında homosisteinin KAH'na neden olabileceğini ilk kez dile getiren Kilmer Mc Cully olmuştur. Teşhisleri tamamıyla farklı metabolik hastalıkları olan iki hastasında homosistinüri ve damarlarda ileri derecede aterosklerotik değişiklikler saptamıştır.

1990 yılında Mc Cully 194 vakalık otopsi incelemesinde Diabet Mellitus, Hipertansiyon, yüksek kolesterol düzeyi gibi ateroskleroza yol açtığı bilinen risk faktörlerinin oranını araştırmıştır. Vakaların %74'ünde kolesterol düzeylerinin normal olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda Diabet Mellitus, Hipertansiyon veya kolesterol düzeyleri söz konusu olmadan da KAH'nın ortaya çıkabileceği gerçeğidir<sup>112</sup>.

Ayrıca Clark ve arkadaşları hiperhomosisteinemisi olan hastalarda koroner kalp hastalığı gelişme riskinin normal popülasyona göre 24 kat fazla olduğunu bulmuşlardır<sup>114</sup>.

1955 yılında Robinson'un yaptığı çalışmada homosistein düzeyleri ile KAH risk artışı arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır<sup>112</sup>.

Serebrovasküler ve periferel vasküler hastalığı olanlarda serum homosistein düzeylerinin (ortalama 15– 25  $\mu\text{mol/L}$  olduğu) % 23– 47 oranında artış gösterdiği bildirilmiştir.

Şiddetli serum hiperhomosisteinemi düzeylerinin ( $>100\mu\text{mol/L}$ ) arterioskleroz ve serebral tromboemboli oluşması ile yakın ilişki olduğu belirlenmiştir. Orta hiperhomosisteineminin (20– 100  $\mu\text{mol/L}$ ) ise vasküler risk faktörü olabileceği ve tıkaçıcı damar hastalıklarına, koroner ve serebral hastalıklara yol açabileceğini öne sürülmüştür<sup>145</sup>.

Ubbink ve ark.'ı ateroskleroz ve homosistein düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmak üzere yaptıkları çalışmada 163 KAH olan vakada homosistein düzeylerindeki yükselme ile tıkalı koroner damar sayısı arasında doğru orantılı bir ilişki olduğunu göstermişlerdir.

Homosisteinin kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve her 5 mol/L'lik artışın kardiyovasküler hastalık riskini erkeklerde 1.35, kadınlarda ise 1.42 kat arttırdığı bildirilmiştir<sup>146</sup>.

Ayrıca bu değerler, sigara içen ve hipertansif hastalarda daha yüksek bulunduğundan, özellikle bu hastalarda hiperhomosisteinemi tedavisinin gerektiği vurgulanmıştır<sup>146,147,148,149</sup>.

750 vakalık bir çalışmada ise 60 yaşın altında, kalp, beyin ve ekstremitel damarlarında daralma saptanan 750 vaka ile aynı yaş gruplarındaki 800 sağlıklı kişi karşılaştırılmış. Homosistein düzeyi yüksek olan % 20'lik grubun ateroskleroz riskinin diğer % 80'lik gruba göre 2.2 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur. Sigara içen kişilerde homosistein düzeyleride yüksek olduğunda arter tıkanma riski 4 katna çıkmakta ve Hipertansiyon eşlik eden vakalarda 11 kata varan risk artışı görülmektedir<sup>112</sup>.

Yüksek homosistein konsantrasyonu toplumumuz için de önemli bir risk faktörü olabilir. Çünkü Türk toplumu nisbeten total kolesterol seviyesi düşük, buna karşılık koroner arter hastalığı sıklığı yüksek bir topluluktur. Homosistein gibi lipid dışı risk faktörleri bunda rol oynayabilir.

Nitekim yapılan çalışmalarda homosisteinin toplumumuz için önemli kardiyovasküler risk faktörü olabileceği gösterilmiştir<sup>13,14</sup>. Bizde çalışmamızda alerjik riniti olan hastaların kardiyak açıdan risk faktörü taşıyıp taşımadıklarını tespit edebilmek amacıyla kan homosistein düzeylerine baktık.

Rasmussen ve arkadaşları<sup>150</sup> yaş ve cinsiyete bağlı total homosistein düzeylerinin dağılımını araştırmışlardır.

182 normal olgunun 0.95 intervalde bulguları değerlendirildiğinde elde edilen veriler aşağıdaki normal değer aralıklarını oluşturmaktadır. Bu değerler diğer araştırmacıların bulguları ile uyumludur.

- 2 ay–10 yaş 3,3– 8,3  $\mu\text{mol/L}$
- 11–15 yaş 4,7– 10,3  $\mu\text{mol/L}$
- 16–65 yaş 4,45– 12,4  $\mu\text{mol/L}$
- 66–99 yaş 5,0- 20  $\mu\text{mol/L}$

Bizde çalışmamızda bu esasları baz alarak 18– 45 yaş arası 40 olguda serum homosistein değerini 4.45– 12.4  $\mu\text{mol/L}$  normal sınırlar olarak kabul ettik.

Bizim çalışmamızda vaka ve kontrol grubu arasında kan homosistein değerleri açısından (ki-kare 102,3,  $P>0,05$ ) anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hasta seçim kriterlerimiz göze alınırsa yaş, sistemik problemler gibi seçici bir popülasyonda çalışmamızı yapmış olmamız ve kısıtlı sayıda olgu üzerinde gerçekleştirmiş olmamız verilerimizin literatürle uyumsuzluğunu açıklamaktadır.

Çalışmamızda mevsimsel veya perennial alerjik riniti olan hastaların kan homosistein değerleri açısından da (ki-kare 25,8,  $P>0,05$ ) anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Aksoy ve arkadaşlarının yaptığı 126 kişilik bir çalışmada yaş, erkek cinsiyet ve BMI değerleri ile kan homosistein değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır<sup>150</sup>. Bizim çalışmamızda ise yaş ve cinsiyet ile homosistein düzeyi arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak yaş arttıkça bu ilişkinin doğru orantılı olarak arttığı gözlenmiştir.

Aynı şekilde BMI ile de doğru orantılı olarak homosistein düzeylerinde artış olduğu gözlenmiştir. Fakat daha geniş vaka grupları ile çalışmanın desteklenmesi gereklidir.

Homosistein ile yaş arasındaki ilişki çok sayıda çalışmada gösterilmiştir<sup>151,152</sup>. Framingham'ın çalışmasında, 65 yaşın üzerindeki kişilerin homosistein düzeyi 45 yaş altındaki kişilerden % 23 daha yüksek bildirilmiştir<sup>153,154</sup>. Lindgren ve arkadaşları çalışmalarında, genç serebral iskemililerde serum homosistein düzeylerini, yaşlı olgulara göre yüksek bulmuştur<sup>155</sup>.

Plazma homosistein düzeyininin obezlerde normal kilolu kişilere göre hafif derecede daha yüksek olduğu gözlenmiştir. BMI ile homosistein arasındaki ilişki Panagiotakos ve ark. tarafından da gösterilmiş ve BMI'daki her 5 kg/m<sup>2</sup> homosistein konsantrasyonunu % 10 yükselttiği bildirilmiştir<sup>156</sup>. Bizim çalışmamızda tüm olguların Homosistein düzeyi ile BMI arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $P>0,05$ ).

Yaşa bağlı olarak homosistein plazma seviyesi hafif artma eğilimi gösterir ve erkeklerde homosistein kadınlara göre daha yüksek olabilir<sup>146,157</sup>. Bizim çalışmamızda 18– 45 yaş arası 40 olguda yaş grupları, cinsiyet ve homosistein değerleri açısından (ki-kare 25,8,  $P>0,05$ ) anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Aksoy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada erkeklerin kadınlara göre homosistein düzeyi 1,2 µmol/L daha yüksek bulunmuştur. Ganji ve ark. NHANES III çalışmasında erkeklerde kadınlara göre 1,9 µmol/L daha yüksek homosistein düzeyi bildirmişlerdir<sup>151</sup>.

Literatürde yer alan diğer çalışmalarda da benzer şekilde homosistein konsantrasyonunun erkek cinsiyette daha fazla olduğu gösterilmiştir<sup>152,158,159</sup>. Bu fazlalığı açıklayan çeşitli nedenler ileri sürülmektedir. Genetik ve antropometrik farklılıklar<sup>151</sup> seks hormonlarının etkisinden bahsedilmiştir<sup>152</sup>. Bizim çalışmamızda gerek olgu sayısının yetersizliği gerek kadın erkek oranındaki farklılık nedeniyle cinsiyetler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Alerjik riniti olup alerjeni belirlenen olguların kontrol grubuna oranla kan homosistein değerlerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır (P>0,05). Alerjisi olup prick testi negatif olan hasta grubu ile prick testi pozitif olan hasta grubu arasında homosistein düzeyi açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Çalışmamızda nasal septal deviasyonu, konka hipertrofisi, olan hastalarda homosistein değerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. (P>0,05) Yani nasal pasaj problemi olan, obstrüktif pateni olan olgular ile hiçbir obstrüksiyon şikâyet ve pasaj patolojisi olmayan olgular arasında kan homosistein düzeyi açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

OUAS ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki geniş serili epidemiyolojik çalışmalarla gösterilmiştir. OUAS kardiyovasküler hastalıklar için yaş, cinsiyet, obezite ve sigara alışkanlığından bağımsız bir risk faktörüdür<sup>160,161,162</sup>.

Tekrarlayan hipoksi, hiperkapni, arousallar, sempatik tonus artışı, azalmış baroreseptör duyarlılığı, artmış trombosit agregasyonu, artmış plazma fibrinojen düzeyleri ve hiperhomosisteinemi, OUAS'ta aterosklerozun sıklığındaki artışın olası mekanizmaları olarak ileri sürülmektedir<sup>163</sup>.

Homosistein diğer tiol grupları gibi reaktif bir moleküldür. Plazmada homosisteinin otooksidasyonu ile ortaya çıkan hidrojen peroksit ve serbest oksijen radikalleri damar endoteline zarar vererek, ateroskleroz gelişiminde rol oynar<sup>164</sup>.

Lavie ve arkadaşlarının çalışmasında, KAH'ın eşlik ettiği uyku apne sendromlu olgularda homosistein seviyesi sadece KAH olan olgulara kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur<sup>165</sup>.

Köktürk ve arkadaşları yaptıkları OUAS'da homosistein düzeyleri ve kardiyovasküler morbiditeyi araştırdıkları başka bir çalışmada yine kardiyovasküler hastalığı olan ve olmayan OUAS'lılarda sadece kardiyovasküler hastalığı olanlara göre homosistein düzeyinin belirgin olarak yüksek olduğu ve OUAS ağırlık derecesi ile homosistein düzeyinin ilişkili olduğu görülmüştür<sup>166</sup>.

Bizim çalışmamızda ise alerjisi olan- nasal patolojisi olan, alerjisi olan- nasal patolojisi olmayan, alerji ve nasal patolojisi olmayan, alerjisi olmayan- nasal patolojisi olan 4 grup olgu arasında kan homosistein düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Alerjik riniti olan hastalarda burun tıkanıklığı, nefes almada zorluk şikâyetleri özellikle perennial alerjik rinitte ön plana çıkan semptomlardır. Bu şikâyetler hastanın yaşam konforunu etkilemesinden ziyade OUAS'lı hastalarda olduğu gibi ciddi obstrüksiyon paternide yaratabilmektedir.

OUAS'lı hastalarda obstrüksiyon genelde hasta popülasyonuna ve özelliklerine bağlanılarak açıklanabilirken, alerjik rinitli hastalar OUAS'lıların aksi fiziksel özellikler ve nitelikler taşımaktadır.

OUAS'lılarda homosistein seviyesindeki artışın kardiyak patolojiler için zemin olabileceği birçok çalışmada ortaya konmuşken, kardiyak problemi olmayan sadece AR'e bağlı obstrüksiyonu olan hastalarda bu anlamda bir bilgi bulunmamaktadır. Bu yüzden biz olgularımızı toplamda 4 gruba ayırarak sadece alerji bağımlı obstrüksiyonu olanlar ve nasal patolojinin AR'e eşlik ettiği hastalar olarak sınıflandırma gereği duyduk. Çalışmamıza orta ve ciddi OUAS'lı olan olguları dahil etmedik.



Lavie ve ark. 345 hasta üzerinde yaptıkları OUAS'da plazma homosistein düzeylerini araştırdıkları çalışmada; Ayrıca OUAS'lı olan ve herhangi bir kardiyovasküler hastalığı olmayan hasta grubu ile kontrol grubu homosistein düzeyleri benzer düzeylerde bulunmuştur<sup>167</sup>.

Can ve ark. 62 hasta üzerinde yaptıkları OUAS ile ilişkili serum kardiyak risk faktörlerini inceledikleri çalışmada; Kontrol grubuna göre OUAS'ı olan grupta homosistein düzeyi istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur<sup>165</sup>.

Stavikova ve ark. yaptıkları çalışmada ise; yeni teşhis edilmiş orta ve ağır dereceli OUAS'lı hastalar ile tamamen sağlıklı aynı yaş ve vücut kitle indeksine sahip obstrüktif uyku apne sendromu olmayan kontrol grubu karşılaştırılmıştır. OUAS'lu olgularla kontrol grubu arasında homosistein düzeyi yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır<sup>168</sup>.

Bu çalışmalardan yola çıkarak OUAS ile ilişkili kardiyovasküler riskin, plazma homosistein düzeyinin artışı ile kısmi olarak ilişkili olabileceği belirtilebilir.

AR'li hastalarda homosistein seviyesi yüksekliği anlamlı olarak değerlendirilmemiştir. AR'i olan, OSAS'ı olmayan, fakat nasal patolojisi olan hastalarda da anlamlı değerler saptanmamıştır.

## 6. SONUÇ

Alerjik rinit; toplumda yüksek prevalansda görülmesi, tedaviye rağmen düşük remisyon göstermesi (% 10– 23) ve astım ile (% 38) olan birlikteliğinden dolayı önemli bir klinik problemdir. Epidemiyolojik çalışmalar ise kandaki yüksek total homosistein konsantrasyonunun kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda alerjisi olan hastalar ve kontrol grubu arasında homosistein seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamamıştır. Çalışmanın kısa süre ve az sayıda olguda yapılması ve gruplar için sayının düşük oranda olması çalışma sonuçlarını etkilemiş olup daha geniş çalışma serilerine ihtiyaç duyulmaktadır.

## 7. ÖZET

**Amaç:** Alerjik riniti olan hastalarda kan homosistein düzeyinin belirlenmesi

**Yöntem:** Prospektif çalışma, Eylül 2009 – Ekim 2009 tarihleri arasında Düzce Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda alejik rinit tanısı alan 20 hasta ve 20 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere 18– 45 yaş arası 40 olguda yapılmıştır. Anamnez, muayene ve prick test ile alerjik rinit tanısı düşünülen hastalardan ve sağlıklı kontrol grubundan periferik kan örneği alınarak Homosistein düzeyi bakılmıştır. Olgular alerjik rinitli olup olmamalarına göre 2'ye ve nasal patolojilerinin olup olmamasına göre 4 gruba ayrılmıştır. Varyans analizi ve Ki-Kare testi istatistiksel analizde kullanılmıştır.

**Bulgular:** Olguların 27'si kadın (% 67,5) ve 13'ü erkek (% 32,5) idi. Riniti olan 20 olgunun 13 (% 65)'ünde yıl boyu rinit, 7 (% 35)'sinde mevsimsel rinit mevcuttu. Cilt prick test 20 hastanın 11 (% 55)'inde pozitif idi. Pozitif olan hastalar içinde % 66,7 oranında en sık Akar I-II (Dermatophagoides pteronyssinus ve Dermatophagoides farinae) etken olarak tespit edildi. Vaka ve kontrol grupları arasında kan homosistein değerleri açısından (ki-kare 102,3, P>0,05) anlamlı farklılık saptanmamıştır. Mevsimsel alerjik rinit ve perennial alerjik rinitli hastalar arasında homosistein değerleri açısından (ki-kare 25,8, P>0,05) anlamlı farklılık saptanmamıştır.

**Sonuçlar:** Alerjik rinit; toplumda yüksek prevalansda görülmesi, tedaviye rağmen düşük remisyon göstermesi (%10– 23) ve astım ile (% 38) olan birlikteliğinden dolayı önemli bir klinik problemdir. Ayrıca epidemiyolojik çalışmalar kandaki yüksek total homosistein konsantrasyonunun kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda alerjisi olan hastalar ve sağlıklı bireyler arasında homosistein seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamamıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Alerjik rinit, homosistein, Akar I- II (*Dermatophagoides pteronyssinus* ve *Dermatophagoides farinae*)

## 8.SUMMARY

**Background:** The aim of the study is determination of blood homocysteine levels in patients with allergic rhinitis.

**Methods:** This prospective study was conducted between September and October 2009 at Düzce University Faculty of Medicine, Department of Otolaryngology on a total of 40 cases between the ages of 18–45; of whom 20 patients were diagnosed as allergic rhinitis and 20 as healthy control group. Peripheral blood samples were taken from patients with a diagnosis of allergic rhinitis which was based on history, physical examination, and prick test and from the healthy control group in order to determine the blood homocysteine level. Each group was further divided into two groups depending on the presence or absence of nasal pathologies. For statistical analysis, analysis of variance and Chi-square were used.

**Results:** 27 cases (67,5 %) were female and 13 cases (32,5 %) were men. Of the 20 cases, allergic rhinitis were present in 13 patients (65 %) year-round and in 7 patients (35 %) as seasonal rhinitis. Skin prick test was positive in 11 patients (55 %). Factor *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Dermatophagoides farinae* were detected as the most frequent causative agent (66,7 %) in the skin pin prick test positive patients. No statistically significant difference was detected between cases and control groups regarding the blood homocysteine levels (chi-square 102,3;  $P > 0.05$ ). No statistically significant difference was detected between seasonal allergic rhinitis and perennial allergic rhinitis patients regarding the blood homocysteine levels (chi-square 25,8;  $P > 0.05$ ).

**Conclusion:** Allergic rhinitis is an important clinical problem because of its high prevalence in the population, lower remission rates (10–23 %) despite of therapy, and its association with asthma (38 %). In addition, epidemiological studies showed that high total homocysteine concentration in the blood was an independent risk factor for cardiovascular diseases. In our study, no statistically significant results were found between patients with allergic rhinitis and healthy people regarding their blood homocysteine levels.

**Keywords:** Allergic rhinitis, homocysteine, *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Dermatophagoides farinae*

## 9. KAYNAKLAR

- 1) Öztürk ve ark. Allerjik Rinitte Prick Testi Sonuçları Düzce Tıp Fakültesi Dergisi 2005; 1: 11– 14
- 2) Uslu C. Erzurum’da alerjik rinitli hastalarda prik testi sonuçları. KBB Klinikleri. 5: P 22– 5, 2003.
- 3) Gordon BR. Allergy skin tests and immunotherapy: coparison of methods in common use. Ear Nose Throat J. 69: P 47- 54, 57- 62, 1990.
- 4) Wright E.D.,Christodouloupoulos P.,Small P.,Frenkiel S.:Th-2 type cytokine receptors in allergic rhinitis and in response to topical steroids.Laryngoscope 1998; 108: 1528- 33
- 5) Meltzer E.O.,Jalowsky A.A.,Orgel H.A.,Haris A.G.:Subjective nad objective assessments in patients with seasonal allergic rhinitis:effects of therapy with mometasone furoate nasal spray.J Allergy Clin Immunol 1998; 102: 39- 49
- 6) Kublik H.,Vidgren M.T.:Nasal delivery systems and their effect on deposition and absorbtion.Advanced Drug Delivery Reviews 1998;29: 157- 77
- 7) International Rhinitis Working Management Group. International Consensus Report on the diagnosis and management of rhinitis. Allergy. 49 Suppl 9: 5- 34, 1994.
- 8) Henry M, Donald YML. Allergic Rhinitis. İn Robert MK, Richard EB, Hal BJ, Bonita F ST, editors. 18nd ed. Nelson Textbook of Pediatrics Saunders Elsevier 2008. P.949- 92.
- 9) Aktürk T. Moderatör, Çanakçıoğlu S., Kalyoncu F., İmmünoterapi mi? Farmakoterapimi? Uludağ 2000 KBBB Günleri Otorinolarenolojik Alerji, 2–5 Mart 2000, Bursa.
- 10) Montalescot G. (1996) Homocysteine: the new player in the field of coronary risk. Heart. 76, 101- 102.
- 11) Eikelboom JW, Lonn E, Genest J Jr, Hankey G, Yusuf S. (1999) Homocysteine and cardiovascular disease. Ann Intern Med.131, 363-3 75.

- 12) Dikmen M, Homosistein Metabolizması ve Hastalıklarla İlişkisi. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2004; 24: 645- 652.
- 13) Tokgözoğlu SL, Alikashifoğlu M, Atalar E. (1999) Homosistein ve MTHFR genotipinin koroner arter hastalığı risk ve yaygın- lığının belirlenmesindeki önemi. Türk Kardiyol Dern Arş. 27,
- 14) Aksoy M, Öç M, Aksoy ŞN, Koldaş M, Mihmanlı MB, Yazıcıoğlu MV, Gürsürer M, Emre A, Er A, Öz İ, Ersek B. (2000) Bir Türk kohortunda plazma homosistein, folat ve B12 vitamini düzeyinin koroner arter hastalığı risk faktörü olarak önemi. Türk Kardiyol Dern Arş. 28, P 481- 488.
- 15) Aydılek R, Kartaloğlu, Z, Alerjik rinit. Türk otolarenoloji 1987; 25(1): P 29-35.
- 16) Sly RM. Textbook of Pediatric Allergy. New York: Hyde Park, 1985; P 168- 87
- 17) Demirel YS, Turan A, Kalpaklıoğlu F ve ark. 1983-1993 yılları arasında takip edilen 997 bronş astımı ve rinitli olgunun IgE, eozinofil, cilt testleri açısından değerlendirilmesi. Tüberkuloz ve Toraks 1994; 42(1): P 1- 5.
- 18) Corey J. In vitro Alerji Testing. Uludağ 2000 KBB Günleri Otorinolarenolojik Alerji, 2- 5 Mart 2000, Bursa.
- 19) Bousquet J, Cauwenberge VP, Khaltaer N, Allergic Rhinitis and its impact on asthma (ARIA Workshop report), Allergy Clin Immunol 2001; 108; S147- 334
- 20) International Consensus Report on Diagnosis and Management of Rhinitis International Rhinitis Management Working Group , Allergy 1994; 49; P 1- 34
- 21) Scadding GK, Churc MK, Rhinitis, Allergy 2. baskı Holgate ST, Churc KM, Linchenstein LM(eds) Mosby International Ltd, London 2001, 55-76 Holgate S.T, djukanovic R, casale T, bousquet J. Anti-immunoglobulin E treatment with omalizumab in allergic diseases: an update on anti-inflammatory activity and clinical efficacy. Clin Exp Allergy 2005; 35: P 408- 416)
- 22) Berger WE, Allergic rhinitis in children: diagnosis and management strategies, Paediatr Drugs 2004; 6: P 233-250
- 23) Scadding GK, Churc MK, Rhinitis, Allergy 2. baskı Holgate ST, Churc KM, Linchenstein LM(eds) Mosby International Ltd, London 2001, P 55- 76
- 24) Van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, Bousquet J, Canonica GW. Et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. Allergy 2000; 55: P 1- 19



- 25) Corey J, Kemker BJ, Branca JT et al. Health Status in Allergic Rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 122: 681- 682
- 26) Osguthorpe JD. Evolution to current otolaryngic allergy techniques. *Otolaryngol Clin North Am.* 31: 1- 10, 1998.
- 27) Çelik G, Mungan D, Bavbek S, Sin B, Ediger D, Demirel Y, Mısırlıgil Z. The prevalence of allergic diseases and atopy in Ankara Turkey: a two-step population based epidemiological study. *J Asthma.* 36: 281- 290, 1999.
- 28) Çanakçıoğlu S, Tahami RV: Alerjik rinit. *Medikal Dergi* 1994: 100: 36- 40.
- 29) Ömer KEPEKÇİ AH: Kulak burun boğaz ve alerji. *KBB Postası* 1993: 2: 15-20
- 30) Rosenwasser L.J.:Treatment of allergic rhinitis. *Am Jour Med* 2002; 113: 17- 24
- 31) Kalyoncu FK, Allerjik rinitin Türkiye'deki epidemiyolojisi: Rinitler, Önerci M( ed) Kutsan Ofset, Ankara 1999; S: 83- 94
- 32) Bener A, Janahi IA, Sabbah A. Genetics and environmental risk factors associated with asthma in school children. *Allergy Immunol* 2005; 37: 163- 168.
- 33) Halken S. Prevention of allergic disease in childhood: clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention. *Pediatre Allergy Immunol* 15 Suppl 2004; 16: 4-5.
- 34) Aberg N., Sundel J., Eriksson B.: Prevalence of allergic diseases in schoolchildren in relation to family history, upper respiratory tract infections, and residential characteristics. *Allergy* 1996; 51: 232-3 7)
- 35) Allergic rhinitis and its impact on Asthma. ARIA workshop reports. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 147- 334.
- 36) Quillen DM, Feller DB. Diagnosing Rhinitis: Allergic vs. Nonallergic *Am Fam Physician* 73:9 1583-1590 2006
- 37) Bousquet J, Cauwenberge PV, Khaltaev N (WHO) and ARIA Workshop Group. Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma ARIA WORKSHOP REPORT, 108:59A-Sup147-334, 2001.
- 38) Önerci M, Rinitler. Ankara. Kutsal Ofset, 1999.
- 39) Kalyoncu A. F. Mevsimsel ve perennial allerjik rinit. İn: Önerci M editor. Rinitler: Kutsal Ofset; 1999, s. 199- 118

- 40) Kalaycı C. Ö. alerjik Rinit Patogenezi, in: Önerci M. Editor. Rinitler Kutsan ofset; 1999, s. 29 – Gerek M. Alerjik Rinitte Nazal Sitoloji, in: Önerci M editor. Rinitler: Kutsan Ofset; 1999, s. 61- 62.
- 41) Karaşen M. Alerjik rinit fizyopatolojisi. İn: Doğru H. Topuz B. KBB'de Alerjik Hastalıklar, Ağustos 2001, Isparta, 75– 80
- 42) Solomon WR, Platta-Mills Tae. Aerobiology and inhalant allergens. In Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Buse WW eds. Allergy, Volume II. 5th edition. St Louis, Missouri: Mosby-Year Book Inc, 1998; 367- 403.
- 43) Mygind N, Dahl R, Pederson S, Pedersen KT. Allergens: Characteristics and determination. Second edition Blackwell Science limited in Essential Allergy. 1996; 81-99.
- 44) Thompson PJ, Stewart GA, Samet JM. Allergens and pollutants. Holgate ST, Church MK, Lichtenstein LW Allergy, Second edition. London, Edinburg, New york, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto; Mosby International Ltd. 2001; 213- 42.
- 45) Kepekçi AH. Kulak Burun Boğaz ve Allerji. KBB Postası 1993; 2(3): 15- 20.
- 46) Ausdenmoor RW: Aeroallergens and enviromental factors. Lawlor GJ, Fischer TJ: In manual of allergy and Immunology. Second edition. Little Brown and Company. Boston/Toronto 1988: 36- 46
- 47) Luczynska CM. Idetification and quantification of mite allergens. Allergy 1998; 53 (Supp 48): 54- 7.
- 48) Bousquet and the ARIA Workshop Group. Allergens and trigger factors. J Allergy Clin Immunol 2001; 108: 162- 70.
- 49) Bakır, M. Başaran, M. Atopik hastalıkların immünopatogenezinde yeni görüşler. Aydılek R.(ed), Alerjik hastalıklar ve Bronşial Astma, İstanbul 56–68, 1998
- 50) Guttman AA, Bush RK. Allergens and other factors important in atopic disease, Patterson R (Ed) Allergic disease diagnosis and management, Philedelphia; J.B. Lippincott Company, 93-158, 1993.
- 51) Platts-Mills Tae. The role of allergens in allergic airway disease. J Allergy Clin Immunol 1998; 101: 364- 6.
- 52) Paşaoğlu G, Çelik G. Alerjenler. Türkiye Klinikleri 4 (1): 24-35; 2002

- 53) Topuz B. Alerjenler In: Doğru H, Topuz B. Kulak Burun Boğazda Alerjik Hastalıklar.Birinci baskı, İstanbul 20-24;2001.
- 54) Lierberman P, A pathophysiologic link between Allergic rhinitis and asthma. *Pediatr Ann*2000;29(7):405-410
- 55) Vingola AM, Bousquet J, rhinitis and asthma: a continuum of disease? *Clin Exp Allerg* 2001;31:674-677
- 56) Naclerio R.M.: Pathophysiology of perennial allergic rhinitis. *Allergy* 1997;52:7-13
- 57) Karaşen M. Alerjik rinit fizyopatolojisi In: Doğru H, Topuz B. Kulak Burun Boğazda Alerjik Hastalıklar. Birinci baskı, İstanbul 3-8; 2001.
- 58) Holgate ST.Today's science-tomorrow's practise:basicmechanisms of allergyand their clinical implications.*Clin Exp All Rev* 2002;2:48-54
- 59) Yücel T. Alerjik rinit fizyopatolojisi In: Önerci M. Alerjik rinosinüzitler. Ankara 116-122; 2002.
- 60) Peters-Golden M, Gleason M.M, Togias A. Cysteinyl leukotrienes: multi- functional mediators in allergic rhinitis. *Clin and Exp Allergy* 2006; 36: 689-703.
- 61) Lee DK, Currie GP.Modern histamine H1-receptor antagonists in the unified airway.*J Allergy Clin Immunol* 2004; 114-:698.
- 62) Gold MS, Kemp AS. Atopic disease in childhood. *Med J Aust.* 2005; 182: 298-304.
- 63) Busse W, Kraft M. Cysteinyl leukotrienes in allergic inflammation strategic target for therapy. *Chest.* 2005; 127: 1312- 26.
- 64) Klementsson H.,Venge P.,Andersson M.:Allergen induced changes in nasal secretory responsiveness and eosinophil granulocytes;1998 111: 776- 84
- 65) Naclerio RM,Proud D,Topias AG,Adkinson N,Meyers DA,Kagey Sobotka A,Plaut M,Norman PS,Lichtenstein LM,Inflammatory mediators in late antigen induced rhinitis *N Engl J Med* 1995; 313: 65- 70.
- 66) Togias AG.Systemic immunologic and inflammatory aspect of allergic rhinitis.*J allergy Clin Immunol* 2000; 106: 247-250.
- 67) Rosenwasser LJ. Treatment of allergic rhinitis. *Am J Med* 2002; 16: 113 9A17- 24.

- 68) Aktürk T. Moderatör, Çanakçıoğlu S., Kalyoncu F., İmmünoterapi mi? Farmakoterapimi? Uludağ 2000 KBBB Günleri Otorinolarenolojik Alerji, 2–5 Mart 2000, Bursa.
- 69) Hanazawa T,antuni J.D, Kharitonov S.A.:Intranasal administration of eotaxin increases nasal eosinophils and nitric oxide in patients with allergic rhinitis.J. Allergy Clin. Immunol 2000: 105; 58– 64
- 70) Liebert M.A.:Final report on the safety assessment of benzalkonium chloride.J Am Coll Toxicoll 1998;8: 589- 625
- 71) Henry M, Donald YML. Allergic Rhinitis. İn Robert MK, Richard EB, Hal BJ, Bonita F ST, editors. 18nd ed. Nelson Textbook of Pediatrics Saunders Elsevier 2008. P.949-92.
- 72) Ülker Ö. Allerjik Rinit. in Olcay N, Türkan E, editors. 3rd ed. Pediatri. Nobel Kitapevi 2002. P.614- 6.
- 73) Quillen DM, Feller DB. Diagnosing Rhinitis: Allergic vs. Nonallergic Am Fam Physician 2000 73:9 1583-1590
- 74) Bousquet J, Cauwenberge PV, Khaltaev N (WHO) and ARIA Workshop Group.Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma ARIA WORKSHOP REPORT, 108:59A-Sup147-334, 2001.
- 75) Ricketti AJ. Allergic Rhinitis,in Allergic Diseases Diagnosis and Management eds : Patterson R, Grammer LC, Greenberger PA)Lippincott Williams and Wilkins Comp Philadelphia 2002,159-182.
- 76) Tanaç R. Alerjik rinit Klin Çocuk Form 3:3 20- 25, 2003
- 77) Mungan D.Alerjik Rinit; Giriş ve sınıflama T Klin Alerji-Astım 4:1-5 2002.
- 78) Gentile DA, Shapiro GG, Skoner DP. Allergic Rhinitis İn Pediatric Allergy Principles and Practice Eds: Leung DYM, Sampson HA, Geha RS, Szeffler SJ (Section E:Leung DYM: Upper Airway Disease) Chapter: 28 St Louis Mosby 2003, 287–297.
- 79) Cauwenberge van P, Bachert C, Passlaqua G, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Fokkens WJ, Howarth PH, Lund V et al. Position paper. Consensus statement on the treatment of Allergic rhinitis. Allergy 55:116-134 2000.
- 80) Walls RS, Jeddle RJ, Tang MLK, Basger BJ, Soley GO, Yeo TG. Clinical update optimising the management of allergic rhinitis: an Australian perspective The Med J Austral, 182 (1):28-33, 2005.

- 81)** Kontou-Karakitsos K., Salvaggio J.E., Mathews K.P.: Comparative nasal absorption of allergens in atopic and nonatopic subjects. *J. Allergy Clin. Immunol* 1995;55:241-248
- 82)** Mısırlıoğlu ED, Cengizlier R. Perennial ve Mevsimsel Alerjik Rinitli Çocukların değerlendirilmesi, *Astım Aller immunol* 1(1): 11-12 2003
- 83)** Maesano AI, Didier A, Klossek M, Chanal I, Moreau D, Bousquet J. The score for allergic rhinitis (SFAR): a simple and valid assessment method in population studies *Allergy* 57:1007-114 2002.
- 84)** Şahin F, Şahin A. Alerjik rinitte tanı In: Önerci M. Alerjik rinosinüzitler. Ankara 62-107; 2002.
- 85)** Şahin F, Şahin A. Alerjik rinitte Muayene Bulguları Alerjik Rinitte Tanı ve Alerjik Rinosinüzitler Ed(Önerci M) Reymak Ltd Ankara 2002 62- 107
- 86)** Novak N, Bieber T. Allergic and nonallergic forms of atopic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112(2): 252- 262.
- 87)** Topuz B. Alerjik rinit tanısında kullanılan testler In: Doğru H, Topuz B. Kulak Burun Boğazda Alerjik Hastalıklar. Birinci baskı, İstanbul 25-40; 2001.
- 88)** Van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, Bousquet J, Canonica GW. Et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *Allergy* 2000;55:1-19
- 89)** Crobach M, Hermans J, Kaptein A, Ridderikhoff J, Mulder J. Nasal smear eosinophilia for the diagnosis of allergic rhinitis and eosinophilic non-allergic rhinitis. *Scand J Prim Health Care* 1996; 14(2):116-21.
- 90)** Dunagan DP, Georgitis JW. Intranasal Disease and Provocation Diagnostic Testing of Allergic Disease 2000, 151-170
- 91)** Yenigün A, Tanaç R, Demir E, Gülen F, Can D, Aksakaloğlu K. Evaluation of treatment response in patients with seasonal allergic rhinitis using nasal lavage liquid and serum eosinophilic cationic protein levels, Abstract Book XXII Congress of EAACI 7-11 June 2003 Paris Poster 996.
- 92)** Bronky Ea, Dockhom 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 Apr; 97:915-21.

- 93) Demoly P, Piette V, Bousquet J. In vivo methods for study of allergy. Skin tests, techniques, and interpretation. In: Adkin -son SF, et al. Middleton's Allergy Principles&Practice. 6th ed.Philadelphia, Mosby; 2003, 631-43.
- 94) YAŞAR H, SARIKAHYA İ. Alerjik rinitli hastalarda Prick test ile Multi-Test cilt testinin karşılaştırılması. Türk Otolarengoloji Arşivi 2000; 38 (2): 87- 90.
- 95) Nazal Polipozisli Hastalarda Semptomatoloji Venazal Polipozisin Alerji İle İlişkisinin Araştırılması(Uzmanlık Tezi)Dr.Numan Kökten istanbul – 2005
- 96) PIPKORN U. Pharmacological influence of antiallergic medication in vivo allergen testing.Allergy 1988; 43: 81- 86.
- 97) Consensus Statement on the Treatment of Allergic Rhinitis, European Academy of Allergology and Clinical Immunology.Allergy, 55:116-134,2000
- 98) Önerci, M.Catarrhalis: Rinitlerin tanımı ve sınıflandırılması. Rinitler (Derleme) M.Önerci. 1991, 76-78
- 99) Salib R.J.,Lee A.D.,Howarth P.H.:Allergic Rhinitis:past,presen and the future.ClinOtolaryngol 2003;28: 291- 303
- 100) .Hallen H., Enderdal J., Graf P.: Flutikasone propionate nasal spray is more effective and has a faster onset of action than placebo in the treatment of rhinitis medicamentosa.Clin Exp Allergy 1997; 27:552-8.
- 101) Mygind N.Lund V.Topical corticosteroid therapy of rhinitis. Clin Immunother 1996;5:122–136
- 102) Perennial allerjik Rinitte benzalkonyum Klorür İçeren İntranazal Steroidli Spreylerin Mukosiliyer Klirens Ve Semptomlar Üzerine Etkisi( Uzmanlık Tezi) Dr.Burak Ülkümen 2004
- 103) S. Güneşer KENDİRLİ Dirim Tıp Gazetesi 2008; sayı: 83 (132–138) Alerjik rinit tedavisinde kullanılan ilaçların semptomlar üzerine etkileri
- 104) Ueland PM, Refsum H, “Plasma homocysteine, a risk for vasculer disease: plasma levels in health, disease, and drug therapy”. J Lab Clin Med 1989; 114: 473-501
- 105) Kang SS, Wong PW, Malinow MR, “Hyperhomocysteinemia as a risk factor for occlusive vascular disease”. Ann Rev Nutr 1992; 12: 279-298.
- 106) Makris M. Hyperhomocysteinemia and thrombosis. Clin Lab Haematol 2000; 22 (3):133-143.

- 107)** Lim U Cassano PA. Homocysteine and blood pressure in the third national health and nutrition examination survey, 1988–1994 *Am. J. Epidemiol.* 2002 156:1105-1113.
- 108)** Carmel R, Green R, Rosenblatt DS, Watkins D. Update on cobalamin, folate, and homocystein. *American Society of Hematology Education Program Book, Hematology* 2003:62-81.
- 109)** McKinley MC, Strain JJ, McPartlin J, Scott JM, McNulty H. Plasma homocysteine is not subject to seasonal variation *Clin Chem.* 2001; 47:1430-1436.
- 110)** Refsum H, Smith AD, Ueland PM, Nexø E, Clarke R, McPartlin J, Johnston C, Engbaek F, Schneede J, McPartlin C, and Scott JM. Facts and Recommendations about total homocysteine determinations: An Expert Opinion *Clin. Chem* 2004; 50:3-32.
- 111)** Abohatab W. Hormon replasman tedavisinde kardiyovasküler risk belirteci olarak homosistein düzeyi ve kanın reolojik değerlerinin analizi. İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A. B. D, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2000
- 112)** Ueland PM, Refsum H, Brattstrom L, “Plasma homocysteine and cardiovascular disease”, Francis RB Jr, ed. *Atherosclerotic cardiovascular disease, hemostasis, and endothelial function.* New York: Marcel Dekker, 1992: 183-236.
- 113)** Clarke R, Daly L, Robinson K, et al. “Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease”, *N Engl J Med* 1991; 324: 1149-1155.
- 114)** Selhub J, Jacques PF, Bostom AG, et al, “Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid - artery stenosis”, *N Engl J Med* 1995; 332: 286-291.
- 115)** Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al, “Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease”: the European Concerted Action Project. *JAMA* 1997; 277:177581.
- 116)** Obwegeser R, Hohlagschwandtner M, Sinzinger H. Homocysteine – pathophysiological cornerstone in obstetrical and gynaecological disorders? *Hum Reprod Update* 1999; 5:64-72.
- 117)** McCully KS. Homocysteine, Folate, Vitamin B6, and Cardiovascular Disease *JAMA.* 1998; 279:392-393.
- 118)** Moustapha A, Killian R. Homocysteine: An emerging age-related cardiovascular risk factor. *Geriatrics Duluth* 1999; 54:41-51.
- 119)** Mc Cully KS. “Homocysteine and vascular disease”, *Nat Med*; 2: 386-9, 1996.

- 120)** Harker LA, Slichter SJ, Scott CR, Ross R, “Homocysteinemia: vascular injury and Arterial thrombosis”, *N Engl J Med* 1994; 291: 537-543
- 121)** Anderson A, Lindgren A, Hultberg B, “Effect of thiol oxidation and thiol export from erythrocytes on determination of redox status of homocysteine and other thiols in plasma from healthy subjects and patients with cerebral infarction”, *Clin Chem* 1995;41:361-3
- 122)** Heinecke JW, Kawamura M, Suzuki L, Chait A, “Oxidation of low density lipoprotein by thiols: superoxide - dependent and - independent mechanisms”, *J lipid Res* 1993; 34: 2051-2061.
- 123)** Loscalzo J, “The oxidant stress of hyperhomocysteinemia”, *J Clin Invest.*1996; 98:5-7.
- 124)** Rodgers GM, Conn MT, “Homocysteine, an atherogenic stimulus, reduces protein C activation by arterial and venous endothelial cells”, *Blood* 1990; 75: 895 - 901.
- 125)** Nishinaga M, Ozawa T, Shimada K, “Homocysteine, a thrombogenic agent, suppresses anticoagulant heparan sulfate expression in cultured porcine aortic endothelial cells”, *J Clin Invest* 1993; 92: 1381- 1386.
- 126)** Stamler JS, Osborne JA, Jaraki O, et al, “Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium - derived relaxing factor and related oxides of nitrogen”, *J Clin Invest* 1993; 91: 308 - 318.
- 127)** Chin JH, Azhar S, Hoffman BB, “Inactivation of endothelial derived relaxing factor by oxidized lipoproteins”, *J Clin Invest* 1992; 89: 10
- 128)** Bloom HJ, Kleinvelde HA, Boers GH, et al, “Lipid peroxidation and susceptibility of low-density lipoprotein to in vitro oxidation in hyperhomocysteinemia”, *Eur J Clin Invest* 1995; 25: 149 -154.
- 129)** Upchurch GR Jr, Welch GN, Fabian AI, et al, “Homocysteine decreases bioavailable nitric oxide by a mechanism involving glutathione peroxidase”, *J Biol Chem* 1997; 272: 1701
- 130)** Eikelboom JW, Lonn E, Genest Jr J, et al. Homocysteine and cardiovascular disease: a critical review of epidemiological evidence. *Ann Intern Med.* 1991 31:363-375.
- 131)** Winnicki M, Palatini P. Obstructive sleep apnoea and plasma homocysteine: an overview. *Eur Heart J* 2004; 25:1281-1283.
- 132)** Şahin F, Şahin A: Alerjik rinitte tanı. Önerci M. *Allerjik Rinosinüzitler’de Nisan* 2002. s.93.



- 133)** Doğru H, Topuz B. Kulak Burun Boğazda Alerjik Hastalıklar. Birinci baskı, İstanbul 1–2;2001.
- 134)** Canonica G.W, Tarantini F, Compalati E, Penagos M. Efficacy Of Desloratadine In The Treatment Of Allergic Rhinitis: a meta-analysis of randomized, doubleblind, controlled trials. *Allergy* 2007; 62: 359–366
- 135)** Nagai H, Teremachi H, Tuchiya T. Recent advances in the development of antiallergic drugs. *Allergology International* 2006; 55: 35–42
- 136)** Dr. Hasan YASAN ve Ark. Alerjik Rinitten Sorumlu Alerjen Profilinin Değişimi Ve Semptomlarla Korelasyonu KBB-Forum 2006;5(4) 158–160
- 137)** Gedikli O, Doğru H, Akkaya A. Alerjik rinitli hastalarda deri testi sonuçları. *Türk Otolarengoloji Arşivi*.34.161–4,1996.
- 138)** Erbudak H, Topuz B, Bayramoğlu İ. Denizli yöresinde alerjik rinitli hastalarda alerjen dağılımı. *KBB Klinikleri*.1: 48–51, 1999
- 139)** M.Önerci: Allerji nedir. *Allerjik Rinosinüzitler*'de Nisan 2002. s.11.
- 140)** Aydılek R, Kartaloğlu Z. Atopik alerjenler. In: Aydılek R, ed. *Allerjik hastalıklar ve bronşial astma*. İstanbul: Aktuel Tıp Dergisi.51–62, 1998.
- 141)** Erel F, Karaayvaz M, Çalışkaner Z, Ozanguc N. The allergen spectrum in Turkey and relationships between allergens and age, sex, birth month, birthplace, blood groups and family history of atopy. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 8: 226–33, 1998
- 142)** Mirici A, Girgiç M, Tutar Ü, Kaynar H. Erzurum'da astımlı hastalarda atopi sıklığı. *Akciğer Arşivi*. 11: 64- 8, 2001.
- 143)** Çanakcioğlu S, Papila İ. Sivas yöresindeki allerjik rinitli hastalarda prik test sonuçları. *Karadeniz Tıp Dergisi*.4: 164–6, 1991.
- 144)** Lindgren A, Brattström I, Norrving B, et al. Plasma Homocysteine in Acute and Convalescent Phases After Stroke. *Stroke*,1995; 26.795–802.
- 145)** Sucu M, Karadere A, Toprak N. Homosistein ve kardiyovasküler hastalıkları. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001; 29: 181–190.

- 146)** Schmitz C, Lindpainter K, Verhoef P, et al. Genetic polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase and myocardial infarction. *Circulation* 1996; 94: 1812-1814.
- 147)** Tice JA, Ross E, Coxson PG, Rosenberg I. Costeffectiveness of vitamin therapy to lower plasma homocysteine levels for the prevention of coronary heart disease effect of grain fortification and beyond. *Jama* 2001; 286(8):22- 29.
- 148)** Fallon UB, Ben-Shlomo Y, Elwood P, et al. Homocysteine and coronary heart disease in the caerphilly cohort. *Heart* 2001; 85: 153–158.
- 149)** Türk Biyokimya Dergisi [Turkish Journal of Biochemistry–Turk J Biochem] 2006; 31 (4) ; 175–181. Araştırma Makalesi [Research Article] Sağlıklı kişilerde plazma homosistein düzeyinin belirleyicileri Nur Aksoy, İclal Geyikli, İlker Saygılı
- 150)** Ganji V, Kafai MR. (2003) Demographic, health, and blood vitamin determinants of serum total homocysteine concentrations in the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Am J Clin Nutr.* 77, 826– 833.
- 151)** Nygard O, Vollset SE, Refsum HM. (1995) Total homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study. *JAMA.* 274 (19), 1526– 1533.
- 152)** Norlund L, Grubbb A, Flex. (1998) The increase of plasma homocysteine concentrations with age is partly due to the deterioration of renal function as determined by plasma cystatin C. *Clin Chem Lab Med.* 36, 175–178.
- 153)** Gartler SM, Hornung SK, Motulsky AG. (1991) Effect of chronologic age on induction of cystathione synthase, uroporphyrinogen I synthase, and glucose–6-phosphate dehydrogenase activities in lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 78, 1916– 1919.
- 154)** Türkan Gezici, Akut İskemik ve Akut Hemorajik İnmede Risk Faktörü Olarak Homosistein İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 15 (3) 181– 185 (2008)
- 155)** Hustad S, Ueland PM, Vollset SE, et al. (2000) Riboflavin as a determinant of plasma total homocysteine: effect modification by the methyl-enetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism. *Clin Chem.* 46, 1065–1071
- 156)** Lindgren A, Brattstrom L, Norrving B, Hultberg B, Andersson A, Johansson BB. Plasma homocysteine in the acute and convalescent phases after stroke. *Stroke* 1995; 26:795- 800.

- 157)** Panagiotakos DB, Pitsavos C, Zeimbekis A, Chrysohoou C, Stefanadis C. (2005) The association between lifestyle- related factors and plasma homocysteine levels in healthy individuals from the “ATTICA” Study. *Int J Cardiol.* 98, 471- 477
- 158)** Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al. for The European Concerted Action (1997) Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA.* 277, 1775- 1781.
- 159)** Andreas S, Schulz R, Werner G, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 1996; 7: 541–5.
- 160)** Peker Y, Hedner J, Norum J, et al. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: A 7-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 159- 65.
- 161)** Ursavaş A, Göktaş K, Sütçügil L, Özgen F. Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda obezite ve kardiyovasküler hastalıkların değerlendirilmesi. *Toraks Dergisi* 2004;5: 79–83.
- 162)** Hatipoğlu U, Rubinstein I. Inflammation and obstructive sleep apnea syndrome pathogenesis: A working hypothesis. *Respiration* 2003; 70: 665–71.
- 163)** Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome- an oxidative stress disorder. *Sleep Medicine* 2003; 7: 35- 51
- 164)** Lavie L, Perelman A, Lavie P. Plasma homocysteine levels in obstructive sleep apnea association with cardiovascular morbidity. *Chest* 2001; 120: 900–8.
- 165)** Köktürk O, Çiftçi Ulukavak T, Mollarecep E, Çiftçi B. Serum homocysteine levels and cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea syndrome. *Respiratory Medicine* 2006; 100:536-541.
- 166)** Lavie L, Perelman A, Lavie P. Plasma Homocysteine Levels in Obstructive Sleep Apnea: Association with Cardiovascular Morbidity *Chest* 2001; 120:900-908.
- 167)** Svatikova A, Wolk R, Magera MJ, Shamsuzzaman AS, Phillips BG, Somers VK. Plasma homocysteine in obstructive sleep apnoea. *Eur Heart J* 2004; 25:132

## 10. RESİMLEMELER

Tablo 1: AR sınıflandırılması.....	5
Tablo 2: Nazal smear hücre analizi.....	17
Tablo 3: Cilt testlerini olumsuz etkileyen ilaçlar ve en son kullanıldığı zaman.....	20
Tablo 4:AR tedavisinde kullanılan ilaçların semptomlara etkisi.....	25
Tablo 5: Gruplar arası cinsiyet dağılımı.....	36
Tablo 6: Gruplar arası yaş dağılımı.....	36
Tablo 7: Mesleksel dağılım.....	37
Tablo 8: Gruplar arası mesleksel dağılım.....	38
Tablo 9: Burun akıntısı- AR.....	38
Tablo 10: Burun tıkanıklığı- AR.....	39
Tablo 11: Göz kızarıklığı-AR.....	41
Tablo 12: AR mevsimsel- perennial.....	42
Tablo 13: AR şikâyetlerini tetikleyen etkenler.....	43
Tablo 14: Prick test sonucu.....	44
Tablo 15: Gruplar arası homosistein düzeyi.....	45
Tablo 16: Cinsiyet– homosistein düzeyi.....	45
Tablo 17. Rinit– homosistein düzeyi.....	46
Tablo 18:Yaş grupları homosistein düzeyi.....	46
Tablo 19: Prick test homosistein düzeyi.....	47

Tablo20: Septum deviasyonu– homosistein düzeyi.....	47
Tablo 21: Konka Hipertrofisi– homosistein düzeyi.....	48
Tablo 22: Mallampati- homosistein düzeyi.....	48

## 11.ÖZGEÇMİŞ

**Adı- soyadı:** Nermin AKKAN TETİK

**Doğum Yeri:** Gerede

**Doğum Tarihi:** 7 Şubat 1981

**Medeni hali:** Evli

**Telefon:** 0506 882 14 00

**E-Posta:** nerminakkan81@hotmail.com

**Eğitim: İlköğretim:** Karacakaya İlköğretim Okulu

**Lise:** Özel Çağrı Kız Lisesi

**Yüksek Öğretim:** Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Düzce Tıp Fakültesi

**Yabancı Dil:** İngilizce

## **YAYIN ÇALIŞMALARI**

### **Uluslar arası dergilerde yayınlanmış bilimsel çalışmalar:**

1. Süleyman Yılmaz, Yavuz Demiraran, Nermin Akkan, Hüseyin Yaman, Abdulkadir İskender, Ender Güçlü, Özcan Öztürk The effects of topical levobupivacaine on morbidity in pediatric tonsillectomy patients International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology September 2009 (Vol. 73, Issue 9, Pages 1208–1210)
2. Ender Güçlü, Abdurrahman Coskun, Abdurrahman Tokmak, Sadik Duran, Ozcan Oztürk, Nermin Akkan, Erol Egeli Does pregnancy-associated plasma protein A have a role in allergic rhinitis? American journal of rhinology. 22(3):219–22.

### **Ulusal Dergilerde yayınlanmış çalışmalar:**

1. Süleyman YILMAZ, Emin KARAMAN, Ender GÜÇLÜ, Hüseyin YAMAN, Nermin AKKAN Type 1 Tympanoplasty Results Düzce Medical Journal Sayı 2009- 3, 33– 36

## 12.EKLER

### 12.1. Araştırma Protokolü

( Alerjik Rinitli Hastalarda Kan Homosistein Düzeyi -28.08.2009)

## ALERJİK RİNİTLİ HASTALARDA KAN HOMOSİSTEİN DÜZEYİ ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ

**Araştırmanın önemi:** Alerjik rinitli hastalar yaşam konforu açısından şanssız bir hasta popülasyonunu oluşturmaktadır. Burun tıkanıklığı ve nasal semptomları yaşamlarını kısıtlayıcı boyutlara ulaşabilmektedir. Daha önceki çalışmalarda Obstrüktif sleep apne sendromu olan hastalarda kan homosistein düzeylerinin yükselmeye meyilli olduğu gözlenmiştir. Yüksek homosistein düzeyleri kardiyovasküler problemlerle birlikte görülebilmekte ve homosisteinin ateroskleroz gelişimindeki rolü de bilinmektedir. Yüksek homosistein konsantrasyonu toplumumuz için de önemli bir risk faktörü olabilir. Çünkü Türk toplumu nispeten total kolesterol seviyesi düşük, buna karşılık koroner arter hastalığı sıklığı yüksek bir topluluktur. Homosistein gibi lipid dışı risk faktörleri bunda rol oynayabilir. Bizde çalışmamızda sadece Alerjik rinite bağlı obstrüksiyon paterni olan hastaların normal popülasyondakilere oranla kan homosistein düzeylerinde anlamlı bir yükseklik olup olmayacağını araştırmayı amaçladık.

**Araştırmanın yapılacağı birim ve süre:** Çalışmanın Düzce Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda Ekim 2009- Kasım 2009 tarihleri arasında gerçekleştirilmesi planlanmaktadır.



### **Çalışma Grupları:**

Kliniğimize alerjik rinit şikayetleri nedeniyle başvuran, çalışmaya katılmayı kabul eden, 18–45 yaş arası anamnez, fizik muayene, endoskopik değerlendirme, prick test ile alerjik rinit tanısı konulan, Koroner arter hastalığı, sistemik ve kardiyak problemleri olmayan, sigara kullanmayan, Mallampatisi I-II olan, apne, uykuda nefes durması şikayeti olmayan hastalar dahil edilecektir.

Gebeliği, aktif enfeksiyonu olan, özgeçmiş ve soy geçmişinde koroner arter hastalığı bulunan, sistemik problemleri olan, hiperlipidemi ve hiperkolesterolemisi olan, Prick test sonrası sistemik reaksiyon gelişen hastalar, OSAS' olan hastalar (Obstrüktif sleep apne sendromu),Astımı olanlar, Vitamin B12, B6, folik asit gibi replasman tedavisi alanlar, Hipotroidi, malignensi, pernisiyöz anemi, KBY gibi hastalıkları olanlar dahil edilmeyecektir.

### Araştırmaya dahil olma kriterleri

- 1.18–45 yaş arası alerjik rinit şikâyetleri olan
- 2.Fizik muayene, endoskopik değerlendirme, prick test ile alerjik rinit tanısı konulan
- 3.Koroner arter hastalığı,sistemik ve kardiyak problemleri olmayan
- 4.Sigara kullanmayan
- 5.Mallampatisi I-II olan
- 6.Apne, uykuda nefes durması şikayeti olmayan hastalar dahil edilmiştir.

### Araştırmaya dahil olmama kriterleri

1. Özgeçmiş ve soy geçmişinde Koroner arter hastalığı bulunan
2. Sistemik problemleri olan
3. Hiperlipidemi ve Hiperkolesterolemisi olan
4. Prick test sonrası sistemik reaksiyon gelişen hastalar
5. OSAS'ı olan hastalar (Obstrüktif sleep apne sendromu)
6. Vitamin B12, B6, folik asit gibi replasman tedavisi alanlar
7. Gebeliği ve aktif enfeksiyonu olan, obesitesi olan
8. Hipotroidi, malignensi, pernisiyöz anemi, KBY gibi hastalıkları olanlar dahil edilmemiştir.

Bu kriterlere sahip 20 hasta ve 20 kontrol grubu olmak üzere toplam 40 olgu ele alınacaktır. Tüm olguların anamnez, alerjik rinit formları, muayene, prick testleri aynı kişi tarafından yapılacak ve periferik kan örnekleri aynı kişi tarafından alınacaktır. (Dr. Nermin AKKAN)

Tüm olgulara öncelikle alerjik rinit tanısına yönelik kliniğimizde uyguladığımız standart bir anket formu uygulandıktan sonra hastaların fizik muayeneleri ve endoskopik muayeneleri yapılacaktır. Hastalar alerjik rinitli olup olmamalarına göre 2 ana gruba ayrılacaktır. Bu iki grup ise kendi arasında;

Ia - alerjisi olan-nasal patolojisi olan,

Ib- alerjisi olan-nasal patolojisi olmayan,

IIa-alerjisi olmayan-nasal patolojisi olan,

IIb- alerjisi olmayan-nasal patolojisi olmayan şeklinde 4 gruba ayrılacaktır.

**Araştırmanın gereç ve yöntemi:** Prospektif tek kör bir çalışma planlanmaktadır. Tüm hasta grubuna cilt prick testi yapılacaktır. Alerjik rinitli hastalara endoskopik muayene ve cilt prick testi rutin olarak kliniğimizde uygulanmaktadır.

Hastaların yaş, boy, kilo değerleri saptanacaktır. BMI(Body mass İndeks)'leri hesaplanacaktır.

Tüm olgulardan saat 08.00–09.00 arasında açlık venöz kan örnekleri alınacak, yaklaşık 10–20 ml (1–2 tüp) kan alınacaktır. Açlık venöz kan örneğinde Homosistein düzeylerine bakılacaktır. Hastalardan alınan kan örnekleri Düzce Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim dalı Biyokimya Laboratuvarında biyokimya teknisyenleri yardımıyla değerlendirilecektir. Homosistein alerjik rinitli hastalarda rutin olarak istenmeyen bir tetkik olup araştırmaya özel olarak istenmektedir.

### **Prick Test**

Çalışmaya dahil edilen 20 hasta grubunun tamamına cilt prick testi yapılacaktır. Hastalara Alerjik Rinit ön tanısı, öykü ve fizik muayene bulgularına dayanılarak konulacaktır. Öykülerinde ard arda hapşırık nöbetleri, sık ve sulu burun akıntısı, burun tıkanıklığı, burunda ve gözlerde kaşıntı, atopik bünye, allerjik konjonktivit, fizik muayenede ise soluk ve hipertrofik konka, soluk nazal kavite mukozası, serö-müköz sekresyonlar Alerjik rinit lehine yorumlanacaktır. Prick testleri hastaların son 10 gün içinde antihistaminik, lokal ve sistemik kortikosteroid ve immünsüpressif ilaç kullanmadıkları öğrenildikten ve akut bir enfeksiyon olmadığı belirlendikten sonra günün aynı saatinde ve aynı kişi tarafından yapılacaktır. (Dr. Nermin AKKAN)

Test için “Allergopharma allerjen ekstraları” kullanılacaktır. Test uygulamadan önce ön kol bölgesi alkol püskürtülerek bastırmadan silinecek, ön kolun iç kısmı üzerine, onaltı nokta, birbirinden ortalama 2 cm mesafe ile iki sıra halinde karşılıklı ve alt alta olacak şekilde işaretlenecektir. İşaretlenen noktalarda lanset ile cildin yüzeysel tabakası kaldırılıp, bu esnada cildi kanatmamaya dikkat edilecektir.

Birinci işarete serum fizyolojik (negatif kontrol), ikinci işarete histamin (pozitif kontrol) damlatılıp, diğer allerjenler de sırası ile birer damla olarak damlatılacaktır. Her allerjen için; cross-kontaminasyonu önlemek amacıyla ayrı bir lancet kullanılacak ve değerlendirme için 20 dakika beklenecektir. Değerlendirmede endurasyon olup olmaması ve çapına bakılacaktır. Endurasyon yoksa veya negatif kontrole yakın endurasyonlar (-),endurasyonun çapı pozitif kontrolün endurasyon çapının yarısından küçükse (+), yarısı kadar ise (++), tamamı kadar ise (+++), pozitif kontrolün endurasyon çapının iki katı kadar ve daha büyük ise (++++) kabul edilecektir. Pozitif ve negatif kontroller birbirine yakınsa test yenilenecektir. Dermografizm hastaları çalışmaya alınmamıştır.

Testlerde kullanılacak allerjen ekstraları şunlar :

- 1) Histamin (pozitif kontrol), 2) Serum fizyolojik (negatif kontrol), 3) Akar 1 (Dermatophagoides pteronyssinus), 4) Akar 2 (Dermatophagoides farinae), 5) Otlar karışım, 6) Otlar tahıllar, 7) Yabani otlar, 8) Ağaçlar 1 (Erken dönemde çiçek açanlar), 9) Ağaçlar 2 (Geç dönemde çiçek açanlar), 10) Arpa, 11) Küfler, 12) Mantar 1, 13) Mantar 2, 14) Tüyler karışım, 15) Lateks, 16) Koyun yünü, 17) Köpek epiteli, 18) Kedi epiteli

### **Biyokimyasal İncelemeler**

Çalışmaya dahil edilen 40 olgunun açlık venöz kan örneğinde Homosistein düzeylerine bakılacaktır. Jelli kuru tüpe alınan venöz kan örnekleri 10 dakika süre ile 4000 devir/dk santrifüj edilecektir. Homosistein için alınan örneklerin serumları alınarak ayrıldıktan sonra çalışma gününe kadar -20 derecede dondurularak saklanacaktır. Plazma homosistein düzeyleri Immulite 1 000 cihazında homosistein kiti kullanılarak kompetitif immünokimyasal prensiple ölçülecektir. Üretici firmanın erkek ve kadında verdiği referans aralık 5 -12  $\mu\text{mol/L}$ ' dir.

## **İstatistiksel İncelemeler**

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10,0 programı kullanılacaktır. Çoklu grupların karşılaştırmalarında parametrik test varsayımlarını sağlayan parametreler için varyans analizi ve parametrik test varsayımlarını sağlamayan parametreler için Mann Whitney U testi kullanılacaktır. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanılacaktır. İki değişken arasındaki ilişkilerin incelenmesinde ise Pearson korelasyon testi kullanılacaktır. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p<0.05$  düzeyinde değerlendirilecektir.

Çalışmanın Düzce Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda 05.10.2009- 05.11.2009 tarihleri arasında yaklaşık bir aylık bir sürede gerçekleştirilmesi planlanmaktadır. Yukarıdaki kriterleri taşıyan çalışma için belirtilen sayıda hastanın tamamlanması halinde araştırma sonlandırılacaktır.

Çalışmaya katılan gönüllü hasta ve kontrol grubunda yer alan tüm olgular istemeleri halinde herhangi bir aşamada çalışmadan çıkarılabileceklerdir.

**KLİNİK ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ETİK KURUL DEĞERLENDİRME FORMU**

ETİK KURULUN ADI	ANKARA 1 NOLU KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	PINARBAŞI MAHALLESİ ARDAHAN SOKAK NO:25 KEÇİÖREN /ANKARA
TELEFON	0312 356 90 31-0312 356 90 00 / 2054-1146
FAKS	0312 356 90 31
E-POSTA	keahetikkurul@gmail.com

<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Alerjik Rinitli Hastalarda Kan Homosistein Düzeyi		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜNÜN KODU			
	EUDRACT NUMARASI			
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Yrd. Doç. Dr. Süleyman YILMAZ		
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kulak Burun Boğaz		
	KOORDİNATÖRÜN ÜNVANI/ADI/SOYADI			
	KOORDİNATÖRÜN UZMANLIK ALANI			
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	Düzce Tıp Fakültesi		
	ARAŞTIRMA MERKEZİNİN AÇIK ADRESİ	Düzce Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz A.D. DÜZCE		
	BAŞVURULAN ETİK KURULUN ADI	ANKARA 1 NOLU KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU		
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ			
	UZMANLIK TEZİ/AKADEMİK AMAÇLI	UZMANLIK TEZİ <input checked="" type="checkbox"/>	AKADEMİK AMAÇLI <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>	
FAZ 2		<input type="checkbox"/>		
FAZ 3		<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>		
BÉ/BY		<input type="checkbox"/>		
DİĞER		<input type="checkbox"/>	Diğer ise belirtiniz:	
İLAÇ DIŞI ARAŞTIRMA		<input checked="" type="checkbox"/>	Belirtiniz: Klinik Çalışma	
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>

	Belge Adı		Açıklama
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>	
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>	
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	<input type="checkbox"/>	
	İLAN	<input type="checkbox"/>	
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>	
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>	
GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>		

Etik Kurul Değerlendirme Formu  
28 Nisan 2009 Versiyon No:1

DİĞER

Karar No:2009/29-32

Tarih: 30.09.2009

## KARAR BİLGİLERİ

Yrd. Doç. Dr. Süleyman YILMAZ sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına / bulunduğuna ve Kurulumuz kararının başvuru sahibi tarafından Sağlık Bakanlığı'na arzına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy çokluğu ile karar verilmiştir.

## ETİK KURUL BİLGİLERİ

## ÇALIŞMA ESASI

Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik , İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu, ve Etik Kurul SOP

ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI: Uz.Dr. K.Okhan AKIN

## ETİK KURUL ÜYELERİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		İlişki *		Katılım **		İmza
Uz.Dr.K.Okhan AKIN-BAŞ.	Biyokimya	K.E.A.H.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>K. Okhan</i>
Uz.Dr.H.Ekmel OLCAY BAŞ.YRD.	Farmakoloji	R.S.H.M.B.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>E. Olcay</i>
Prof. Dr. Deniz ERBAŞ-ÜYE	Fizyoloji	G.Ü.T.F.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<i>Katılmadı</i>
Prof.Dr. Meral TUNÇBİLEK-ÜYE	Farmasötik Kimya	A.Ü.E.F.	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>M. Tunçbilek</i>
Doç.Dr. Mustafa NİLHAN-ÜYE	Halk Sağlığı	G.Ü.T.F.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<i>Katılmadı</i>
Doç.Dr.Serap ŞAHİNOĞLU-ÜYE	Deontolog	A.Ü.T.F.	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<i>Katılmadı</i>
Doç.Dr.Mehmet Fatih TAŞAR-ÜYE	Eğitim	G.Ü.E.F.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<i>Katılmadı</i>
Uz.Dr.Ayşe Serap KARADAĞ-ÜYE	Cildiye	K.E.A.H.	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>A. Karadağ</i>
Uz. Dr. Şamil HIZLI-ÜYE	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	K.E.A.H.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>S. Hizli</i>
Uz. Dr. Baran ACAR-ÜYE	K.B.B.	K.E.A.H.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>B. Acar</i>
Ecz.Neriman BULUT-ÜYE		K.E.A.H.	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>N. Bulut</i>
Av.Nazmiye DOĞAN-ÜYE	Hukuk	R.S.H.M.B.	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>N. Doğan</i>
Dr.Fersin KESKİN-ÜYE	İstatistik	H.Ü.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>F. Keskin</i>
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

\* :Araştırma ile ilişki

Etik Kurul Değerlendirme Formu  
28 Nisan 2009 Versiyon No:1

ANKARA İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ  
ETİK KURUL BAŞKANLIĞI  
ASLI GİBİDİR.