

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İMMÜNOLOJİ ve ALLERJİ HASTALIKLARI BİLİM DALI

İDYOPATİK RİNİTTE LOKAL İGE YANITININ
ARAŞTIRILMASI

Uzm. Dr. Ayşe BAÇÇIOĞLU KAVUT

UZMANLIK TEZİ

KIRIKKALE

2010

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İMMÜNOLOJİ ve ALLERJİ HASTALIKLARI BİLİM DALI

İDYOPATİK RİNİTTE LOKAL IGE YANITININ
ARAŞTIRILMASI

Uzm. Dr. Ayşe BAÇÇIOĞLU KAVUT

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. A. Füsun KALPAKLIOĞLU

KIRIKKALE

2010

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İMMÜNOLOJİ ve ALLERJİ HASTALIKLARI BİLİM DALI

İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 15/Mart/2010

İmza

Prof. Dr. A. Fusun Kalpaklıoğlu
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi
İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları BD
Jüri Başkanı

İmza

Prof. Dr. A. Fuat Kalyoncu
Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları AD
Erişkin Allerji Ünitesi
Üye

İmza

Prof. Dr. Mukadder Koçak
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi AD
Dermatolojik Hastalıklar AD
Üye

TEŞEKKÜR

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İMMÜNOLOJİ ve ALLERJİ HASTALIKLARI BİLİM DALINDA YANDAL EĞİTİMİ İMKÂNI TANIYAN, EĞİTİM SÜREMCE BİLGİ VE TECRÜBESİNİ ESİRGEMEYİP, HER TÜR OLANAĞI SAĞLAYAN VE YANINDA ÇALIŞMAKTAN GURUR DUYDUĞUM SAYIN HOCAM PROF. DR. A. F. KALPAKLIOĞLU'NA,

TEZİMİN HAZIRLANMA SÜRECİNDE KATKIDA BULUNAN PATOLOJİ AD ÖĞRETİM ÜYESİ SAYIN DOÇ. DR. PINAR ATASOY'A VE PATOLOJİ KLİNİK ÇALIŞANLARINA,

TEZİME MALİ DESTEK VEREN BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ KOORDİNASYON BİRİMİNE,

TÜM ASİSTANLIĞIM BOYUNCA BİRLİKTE ÇALIŞTIĞIM ASİSTAN VE HEMŞİRE ARKADAŞLARIMA TEŞEKKÜR EDERİM.

ASİSTANLIĞIM VE TEZİMİN HAZIRLANMASI SÜRESİNCE BANA HER ZAMAN İÇİN DESTEK OLAN VE HER TÜR FEDAKÂRLIĞI GÖSTEREN AİLEME SONSUZ MİNETTARLIĞIMI SUNARIM.

UZM. DR. AYŞE BAÇÇIOĞLU KAVUT

Mart 2010

ÖZET

Baççioğlu Kavut, A, İdyopatik rinitte lokal IgE yanıtının araştırılması. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2010.

Giriş: İdyopatik rinit (İR), allerjik olmayan kronik rinit tipi olup mekanizmasının lokal immunoglobulin (Ig) E (entopi) aracılı veya nörojenik kökenli olabileceği ileri sürülmektedir. Bu çalışmada ‘İR, allerjik rinite (AR) semptomları, mekanizması, yaşam kalitesine etkisi ve tedaviye yanıtı açısından benzeyen bir AR alt tipidir’ hipotezi araştırılmıştır.

Metot: Toplam 51 vaka (43K/8E, yaş:36.10±11.22yıl) AR, İR ve kontrol grubu olarak sınıflandırıldı. Ev tozu akarı (ETA) ile nazal provokasyon testi (NPT) öncesi ve sonrası semptom skorları, nazal inspiratuvar tepe akımı (NIPF), yaşam kalitesi, nazal lavaj (Triptaz, ETA spesifik IgE:UniCAP), test sonrası nazal fırça ve kazıntı (İmmünohistokimya: triptaz, IgE, substans-p) örnekleri değerlendirildi. Hastalara nazal steroid (Triamsinolon-asetonid:TAA) tedavisi başlanarak nazal semptom skorları ve yaşam kalitesine etkisi incelendi.

Sonuçlar: NPT’ye yanıt, tüm AR’lılarda ve İR grubunun yaklaşık yarısında pozitif sonuçlanırken kontrol grubunda pozitiflik izlenmedi (p=0.001). NPT sonrası nazal semptom skorları İR’de AR’a benzer şekilde artarken, NIPF AR’da düştü, ancak İR’de değişmedi. Rinitlilerde NPT sonrası lavajda triptaz artarken, spesifik IgE’de ise fark gelişmedi. Nazal yaymalarda, inflamatuvar hücreler AR ve İR’de kontrole göre daha fazlaydı. Triptaz (+) hücreler AR’lılarda, IgE (+) mast hücreler her iki rinitte kontrol grubundan daha çoktu. IgE (+) eozinofiller AR’da, substans-p (+) nötrofil ve eozinofiller İR’de diğer gruplardan daha yüksekti. Nazal TAA tedavisi, her iki rinitte semptomlarda belirgin düzelme sağlarken, önemli yan etki gelişmedi. Tedavi öncesi birbirine benzer şekilde bozulma tespit edilen rinitlilerin yaşam kalitesi, tedavi ile bazı AR’lılarda, gerek SF-36, gerekse MiniRQLQ skorları İR’den daha çok düzeldi.

Tartışma: İdyopatik rinitli hastaların yaklaşık yarısında NPT’nin pozitif olması, semptomların ve nazal inflamasyonun benzer bulunması, yaşam kalitesinde bozulma ve nazal tedaviye yanıtın AR gibi olması entopiyi desteklerken, nazal mukozada substans-p pozitifliği nörojenik mekanizmayı düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Allerjik rinit, Entopi, İdyopatik rinit, IgE, Nazal provokasyon testi

Destekleyen Kurum: Kırıkkale Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi, KÜ-BAP No: 2007/4

ABSTRACT

Baççioğlu Kavut, A, Local IgE response in idiopathic rhinitis.

University of Kirikkale Faculty of Medicine Department of Immunology and Allergic Diseases, Speciality Thesis, Kirikkale, 2010.

Background: Idiopathic rhinitis (IR) is a chronic, non-allergic rhinitis which was suggested to have local immunoglobulin E (IgE) (entopy) or neurogenic mechanism. We aimed to test if IR was a subtype of allergic rhinitis (AR) comparable with symptoms, IgE mediated inflammation, effect on quality of life (QoL) and response to treatment.

Method: Fifty-one cases (48F/8M, age: 36.10±11.22 yr) were grouped as IR, AR and controls. Nasal provocation test (NPT) to house-dust-mite (HDM) was assessed in terms of pre-post parameters including nasal symptom scores, nasal inspiratory peak flow (NIPF), QoL, and nasal lavage (Tryptase, HDM specific IgE: UniCAP). Post-provocation nasal brush and scrubbing were performed to analyse cytology and immunocytochemistry (tryptase, IgE and substance-p). Patients were treated with nasal steroid triamcinolone-acetonide (TAA) and checked for symptom scores and QoL.

Results: NPT was positive in all AR, and in 52% of patients with IR and negative in all controls (p=0.001). After NPT, nasal symptom scores significantly increased in both rhinitis, as NIPF decreased in AR but no change in IR. Tryptase levels in nasal lavage increased significantly in-group comparison of AR and IR with no significant difference in HDM specific IgE levels. Nasal smear showed higher levels of inflammatory cells in AR and IR than controls. Tryptase (+) cells were significantly higher in AR and IgE (+) mast cells were higher in both types of rhinitis than control group. AR had more IgE (+) eosinophils, whereas IR had more substance p (+) neutrophils and eosinophils than others. Nasal TAA comparably improved nasal symptoms in both rhinitis with negligible adverse effects. Even the impairment in QoL was similar in both rhinitis, after treatment the improvement in SF-36 and MiniRQLQ was shown to be higher in patients with AR.

Discussion: Positive NPTs in almost half of IR, similar symptoms, nasal inflammation, deterioration of QoL and treatment response as seen in AR may be an indicator of entopy, whereas substance-p positivity is an evidence of neurogenic pathway.

Keywords: Allergic rhinitis, Entopy, Idiopathic rhinitis, IgE, Nasal provocation test

Supported by: University of Kirikkale, Scientific Research Projects Coordination
Unit, KU-BAP No: 2007/4

İÇİNDEKİLER

Onay sayfası	iv
Teşekkür	v
Özet	vi
Abstract	viii
İçindekiler	x
Simgeler ve kısaltmalar	xiv
Şekiller	xvi
Tablolar	xviii
Giriş bölümü	1
2. Genel Bilgiler	3
2.1. Rinit	3
2.1.1. Rinit tanımı	3
2.1.2. Rinit sınıflaması	3
2.1.3. Normal nazal anatomi ve fizyoloji	6
2.2. Allerjik rinit	7
2.2.1. Allerjik rinit tanımı	7
2.2.2. Allerjik rinit epidemiyolojisi	8
2.2.3. Allerjik rinit için risk faktörleri	9
2.2.3.1. Allerjen maruziyeti	10
2.2.3.2. Çevre kirliliğine yol açan maddeler	12
2.2.4. Allerjik rinit mekanizması	12

2.2.4.1. Erken ve geç allerjik reaksiyon	12
2.2.4.2. Mediyatörler	15
2.2.4.3. İmmunoglobulin E	15
2.2.4.4. Efektör hücreler	19
2.2.5. Allerjik rinit ve yaşam kalitesi	21
2.2.5.1. Allerjik rinitin yaşam kalitesi üzerine etkisi	21
2.2.5.2. Rinit yaşam kalitesi anketleri	21
2.2.6. Allerjik rinit tedavisi	22
2.2.7. Allerjik rinitte prognoz	26
2.3. İdyopatik rinit	27
2.3.1. İdyopatik rinit tanımı	27
2.3.2. İdyopatik rinitte patofizyolojiler	29
2.3.2.1. Entopi	29
2.3.2.2. Nörojenik mekanizma	29
2.3.3. İdyopatik rinit tedavisi	32
2.3.4. Allerjik rinit ve idyopatik rinitin karşılaştırılması	32
2.4. Rinitte tanı yöntemleri	34
2.4.1. Semptomların değerlendirilmesi ve muayene	34
2.4.2. Allerji deri testleri	35
2.4.3. Total ve spesifik IgE	36
2.4.4. Nazal provokasyon testi	37
2.4.4.1. Nazal provokasyon test teknikleri	38
2.4.4.2. Nazal provokasyon testi değerlendirme parametreleri	39

2.4.5.	Diğer testler	42
3.	Gereç ve yöntem	43
3.1.	Metot	43
3.1.1.	Vaka seçimi	44
3.1.2.	Anamnez, fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri	46
3.1.3.	Allerji deri testi	48
3.1.4.	Anketler	49
3.1.5.	Nazal provokasyon testi	49
3.1.6.	Nazal lavaj	51
3.1.7.	Histopatolojik ve immunhistokimyasal değerlendirme	52
3.1.8.	Tedavi	54
3.2.	Etik kurul ve çalışma için alınan destek	55
3.3.	İstatistik	55
4.	Bulgular	56
4.1.	Genel özellikler	56
4.2.	Nazal provokasyon testi	58
4.3.	Nazal lavaj	66
4.4.	Histopatolojik ve immunhistokimyasal değerlendirme	67
4.5.	Yaşam kalitesi anketleri	74
4.6.	İntranazal glukokortikosteroid tedavi sonuçları	77
4.6.1.	Semptom skorları, nazal muayene ve NIPF	77
4.6.2.	Yaşam kalitesi anketleri	82
4.6.3.	Yan etkiler	85

5. Tartışma	86
Sonuç ve öneriler	103
Kaynaklar	105
Ekler	131
Ek 1: Vaka kayıt formu	131
Ek 2: SF-36	132
Ek 3: MiniRQLQ	137
Ek 4: Epworth uykululuk formu	140

SİMGELER ve KISALTMALAR

AR	Allerjik rinit
ARIA	Allerjik rinit ve astım üzerine etkisi
BU	Biyolojik ünite
CGRP	Kalsitonin gen ilişkili peptid
CRP	C-reaktif protein
DC	Dentritik hücre
Der f	Dermatophagoides farinae
Der p	Dermatophagoides pteronyssinus
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ECP	Eozinofilik katyonik protein
ECRHS	Avrupa solunum sağlığı araştırma komitesi
ELISA	Enzime bağlı immünsorban testi
EPOS	Avrupa rinosinüzit ve nazal polip ilk basamak tanı ve tedavi uzlaşma raporu
FcεR2	Düşük affiniteli epsilon IgE reseptörü
FDA	Gıda ve ilaç otoritesi
GMCSF	Granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör
HEPA	Yüksek etkinlikte partikül yakalayıcı
Ig E	Immunoglobülin E
İR	İdyopatik rinit
IL	İnterlökin
IFN-γ	İnterferon gama
ISAAC	Uluslararası çocukluk çağı astım ve allerji çalışması
kU/l	Kiloünite/litre
LT	Lökotrien
MBP	<i>Major basic protein</i>
mg/ml	Miligram/mililitre
MiniRQLQ	Mini rinokonjonktivit yaşam kalitesi anketi
NARES	Eozinofilik sendromun eşlik ettiği allerjik dışı rinit

NEPF	Nazal ekspiratuvar tepe akımı
NIPF	Nazal inspiratuvar tepe akımı
PAF	Trombosit aktive edici faktör
PAP	<i>Papanicolaou</i> boyası
PedsQL	Pediyatrik yaşam kalitesi dökümü
PG	Prostaglandin
PIAMA	Astım ve akar allerjisi insidans ve önleme programı
RQLQ	Pediyatrik rinokonjonktivit yaşam kalitesi anketi
RAST	<i>Radioallergosorbent</i> test
RQLQ	Rinokonjonktivit yaşam kalitesi anketi
RSUI	Rinit semptom yararlılık indeksi
RT-PCR	Ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu
SAPALDIA	Erişkinlerde hava kirliliği ve akciğer hastalıkları İsviçre çalışması
SAT-P	Memnuniyet profili
SF-36	Kısa form 36
SİT	Spesifik immunoterapi
TCR	T hücre reseptörü
TGF-β	Dönüştürücü büyüme faktörü beta
T _H	<i>T helper</i>
T _{H0}	Farklılaşmamış T lenfositler
TNF	Tümör nekroz faktör
VAS	Görsel analog skalası
VIP	Vazoaktif intestinal peptid
μg/ml	Mikrogram/mililitre

ŞEKİLLER

Şekil		Sayfa
2.1.3.	Burun anatomisi	6
2.2.1.	Allerjik rinitin semptomların sürekliliği ve şiddetine göre sınıflandırılması	8
2.2.4.1.	Ani aşırı duyarlılık reaksiyon olayları sıralaması	14
2.2.4.3.1.	IgE ve IgG'nin şematik görünümü	15
2.2.4.3.2.	Allergen'in IgE ile Fcε R1 reseptörüne çapraz bağlanması sonucu mast hücre aktivasyonu	16
2.2.4.3.3.	Allerjenlerle oluşan izotip dönüşümü	18
2.2.4.4.	Treg hücrelerin allerjen spesifik immün yanıtı çeşitli hücreler yoluyla kontrol edişi	20
2.2.6.	Allerjik rinitte basamak tedavisi	23
2.3.2.2.	Nazal mukozada nöral refleks	31
2.4.1.	Görsel analog skala-VAS	35
3.1.	Çalışma planı	43
3.1.5.	<i>In check</i> nazal inspiratuvar akım ölçer	51
4.2.1.	Allerjik ve idyopatik rinit grupları pozitif nazal provokasyon testi basamakların karşılaştırılması	58
4.2.2.	Nazal provokasyon testinde gelişen toplam semptom skor değişiklikleri.	59
4.2.3.	Nazal provokasyon testinde gelişen tıkanıklık semptom skorlamasında gelişen değişiklikler	60
4.2.4.	Nazal provokasyon testinde gelişen akıntı semptom skorlamasında gelişen değişiklikler	61
4.2.5.	Nazal provokasyon testinde gelişen kaşıntı semptom skorlamasında gelişen değişiklikler	62

4.2.6.	Nazal provokasyon testinde hapşırık semptom skoru değişikliği	63
4.2.7.	Nazal provokasyon testinde gelişen nazal inspiratuvar tepe akımı ortalamasında gelişen değişiklikler	65
4.4.1.	Rinitli ve sağlıklı vakalardan alınan nazal yaymaların PAP boyası ile görünümü	69
4.4.2.	Allerjik ve idyopatik rinitli hastalardan alınan nazal mukoza örneklerinde immünhistoboyamalar	73
4.6.1.1.	Triamsinolon nazal sprey tedavisinde 2 ve 6 hafta sonra başlangıca göre toplam nazal semptom skorlarında iyileşme oranları	81
4.6.1.2.	Allerjik ve idyopatik rinit gruplarında tedavi öncesi ve sonrası toplam semptom skorları	81
5.	Allerjik ve nörojenik reaksiyonların birbiriyle etkileşimi	96

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1.2. Rinit sınıflaması	4
2.2.6. Allerjik rinitte ilaçların semptomlara etkisi	25
2.3.1. İdyopatik rinit tanısı için dışlanması gerekli kriterler	28
2.4.4.2. Nazal sekresyonlarda nazal provokasyon sonrası ölçümü yapılmış belirteçler	41
3.1.2. Semptomların şiddetine göre değerlendirilmesi	47
3.1.7. Nazal sitogramın derecelendirilmesi	53
4.1. Grupların genel özelliklerinin karşılaştırılması	57
4.2.1. Nazal provokasyon testi sonrası gelişen rinit dışı semptomlar	64
4.3.1. Nazal lavaj hücre sayım ortalamaları	66
4.3.2. Nazal provokasyon öncesi ve sonrası nazal lavajda triptaz düzeyi ve ev tozu akarı karışımına karşı spesifik IgE düzeylerinin karşılaştırılması	67
4.4.1. Grupların nazal yayma preparatlarında hücrelerin görülme oranları ve yoğunluğunun karşılaştırılması	68
4.4.2. Triptaz boyaması ile grupların nazal yayma preparatlarında hücrelerin görülme oranları ve yoğunluğunun karşılaştırılması	70
4.4.3. IgE boyanması ile grupların nazal yayma preparatlarında hücrelerin görülme oranları ve yoğunluğunun karşılaştırılması	71
4.4.4. Substans p ile grupların nazal yayma preparatlarında hücrelerin görülme oranları ve yoğunluğunun karşılaştırılması	72
4.5.1. Nazal provokasyon testi öncesi SF-36, MiniRQLQ ve Epworth anket sonuçlarının rinit grupları ve kontrol grubu ile karşılaştırılması	75
4.5.2. SF-36, MiniRQLQ, Epworth anket sonuçlarında nazal provokasyon testi sonrası gelişen değişikliklerin karşılaştırılması	76

- 4.6.1.1.** Triamsinolon asetonid nazal sprey ile tedavi öncesi başlangıç, 2 hafta ve 6 hafta sonra semptom skorlarının allerjik rinit ve idyopatik rinit hastaları arasında tedavi öncesine göre karşılaştırılması 78
- 4.6.1.2.** Triamsinolon asetonid nazal sprey ile tedavi öncesi, 2 ve 6 hafta sonra nazal muayene skorlarının ve NIPF'un allerjik ve idyopatik rinit hastaları arasında tedavi öncesine göre karşılaştırılması 79
- 4.6.1.3.** Allerjik ve idyopatik rinit arası, triamsinolon tedavisinin 2 ve 6 hafta sonra semptom skorlarında düzelme oranlarının karşılaştırılması 80
- 4.6.2.** AR ve İR hastalarında triamsinolon tedavisi öncesi, tedaviden 2 ve 6 hafta sonra SF-36, MiniRQLQ ve Epworth uykululuk skalası parametrelerinin karşılaştırılması. 83-84
- 4.6.3.** Triamsinolon tedavisi sonucu görülen beklenmeyen etkiler 85

GİRİŞ BÖLÜMÜ

Allerjik rinit (AR), en sık görülen rinit tipi olup, immünoglobulin (Ig) E aracılı inflamasyon sonucu gelişir ve kanıta dayalı rehberler aracılığı ile tanı ve tedavisi standardize edilmiştir. İdyopatik rinit (İR) ise yıl boyu süren rinit şikayetleri ile karakterize, sıklığı ve mekanizması kesin olarak bilinmeyen, tedavisi de netlik kazanmamış bir rinit tipidir. İR, allerjik olmayan rinit grubu içinde yer alır ve diğer rinit nedenlerinin dışlanmasıyla tanısı konur. AR'a benzer semptomlar içermesine, allerji deri testlerinin ve/veya kanda allerjen spesifik IgE'nin negatif olmasına karşın nazal lokal IgE (Entopi) yanıtı olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca İR'in nörojenik mekanizmaya bağlı gelişebileceği de öne sürülmektedir.

Bu çalışmada 'İR, AR'a semptomları, mekanizması, yaşam kalitesine etkisi ve tedaviye yanıtı açısından benzeyen bir AR alt tipidir' hipotezinin test edilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla, İR mekanizmasını ve topikal steroid tedavisine yanıtı AR ile karşılaştırmalı olarak ortaya koymayı çalıştık.

Kontrol gruplu, klinik ve laboratuvar yönleri olan ve kapsamını, nazal allerjenle provokasyon testi ve tedavi basamakları oluşturan, prospektif bir çalışma planlandı. Öncelikle AR, İR ve kontrol gruplarını oluşturmak üzere vaka alımı yapıldı. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları BD polikliniğine rinit şikâyetleri ile başvuran kadın ve erkek, erişkin hastalardan, rinit şikayetleri yılboyu ve allerji deri testlerinde ev tozu akarı duyarlılığı saptanan hastalar AR grubuna alınırken, yılboyu rinit şikayetleri olup, allerji deri testi negatif ve rinite neden olabilecek başka bir neden (sinüzit, yapısal nazal bozukluk, enfeksiyon, senil rinit, hamilelik ve ilaca bağlı rinit gibi) bulunmayan hastalar İR grubuna dahil edildi. Kontrol grubu sağlıklı gönüllülerden oluşturuldu. Son 6 hafta içinde nazal steroid/sistemik steroid/antihistaminik kullananlar ile sigara alışkanlığı, akut enfeksiyonu, hamileliği, sistemik hastalığı olanlar ve çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen toplam 51 vakaya ev tozu akarı karışımı ile yapılan nazal provokasyon testi öncesi ve sonrası semptom skorları, nazal inspiratuvar tepe akımı (NIPF), yaşam kalitesi anketleri (SF-36 ve MiniRQLQ), nazal lavaj (hücre sayısı-*flow cytometry*, triptaz ve ev tozu akarı

spesifik IgE-flüoresans immüanaliz/UniCAP) ve test sonrası nazal fırça ve kazıntı (immünhistokimya: triptaz, IgE, substans p) örnekleri açısından değerlendirildi. Nazal provokasyon testi sonrası hastalara nazal steroid tedavisi (triamsinolon asetonid 55mcg) günde 1 defa herbir burun deliğine 1 püskürtme başlandı. 2 ve 6 hafta sonra nazal semptom skorları tekrar değerlendirilerek yaşam kalitesi anketleri uygulandı.

Daha önce İR ile ilgili çalışmalarda nazal lavaj, fırça, kazıntı veya biyopsilerde IgE varlığı, immünflüoresans (UniCAP), RAST ve immünhistokimya yöntemleriyle gösterilmiş ve PCR ile hedef organda izotip dönüşümü sonucu allerjik olmayan hastalarda da allerjene karşı spesifik IgE üretildiği bulunmuştur. Ancak çalışmaların heterojen hasta gruplarında (allerjik olmayan rinitliler, vazomotor rinit, NARES, vs) yapılması, lokal allerjik yanıtın benzer şekilde tüm İR'lilerde gösterilememesi, ortaya konan allerjik yanıtın zayıf olması veya tüm klinik tabloyu açıklamaması, öteyandan nörojenik inflamasyonun da İR'de rol oynayabileceğinin öne sürülmesi nedeniyle 'İR entopi sonucu gelişir' hipotezi evrensellik kazanmamıştır.

İR'in etyopatogenezinin yayınlarda halen yalnızca idyopatik olarak geçmesi, her iki mekanizmayı karşılaştıran çalışmaların olmaması ve eğer entopi rol oynuyorsa nazal steroidin AR'daki kadar etkili olup olmadığını ortaya koymak üzere bu araştırmayı planladık. Hipotezimizin doğruluğunu incelemek üzere, allerjik inflamasyon ve normal burun mukozası ile karşılaştırmalı bir çalışma tasarladık. Bu çalışma ile İR'in mekanizması, yaşam kalitesine etkisi ve tedaviye yanıtı hakkında bilgi elde edilecek ve gerek doktor gerekse hasta tarafından hastalığın göz ardı edilmemesi, yeterli tanı sonucu doğru tedavi almaları, bu çalışmanın sağlayacağı faydalar olacaktır.

GENEL BİLGİLER

2.1. Rinit

2.1.1. Rinit tanımı

Rinit nazal mukozanın inflamasyonu sonucu gelişen, burunda akıntı, tıkanıklık, kaşıntı ve hapşırık şikayetlerinin en az bir saat sürmesi ve en az iki gün üst üste görülmesi ile karakterize olup kendiliğinden ya da ilaçlar ile düzelebilir özellikte bir hastalıktır. Rinitte kronikleşme kriteri olarak rinit ataklarının en az 2 yıldır devam ediyor olması gerekmektedir (1).

Rinit, allerji veya allerjik olmayan nedenlere bağlı gelişebilmektedir. En sık görülen AR olup, pek çok etken rinite neden olabilmektedir. Son yıllarda, heterojen bir grup olan allerjik olmayan rinit çeşitleri, rinosinüzit, mekanik ve anatomik anormallikler dışlanıp allerjik olmayan rinitler (*Nonallergic rhinitis*) adı altında değerlendirilmektedir (2).

2.1.2. Rinit sınıflaması

Allergic Rhinitis and It's Impact on Asthma (ARIA) ilk kez 1999 yılında, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) çalıştayında, o zamana kadar elde edilen geniş bir literatür değerlendirmesi sonucu kanıta dayalı bir doküman olarak oluşturularak pratisyen ile uzmanlar için AR'a ortak bir yaklaşım kılavuzu olarak geliştirilmiştir. ARIA kılavuzunda belirtildiği üzere, rinitin ayırt edici tanısında tablo 2.1.2'deki sınıflama önerilmektedir (1).

Tablo 2.1.2. Rinit sınıflaması-ARIA'dan alınmıştır (1).

Enfeksiyon
Allerjik
Mesleki
İlaca bağı (Samter triadı, rinitis medikamentoza)
Hormonal
Diğer;
NARES (<i>Nonallergic Rhinitis with Eosinophilia Syndrome</i>)
Emosyonel
Atrofik
Senil
Gıdalar (Gustatuvar)
İrritanlar (Fiziksel, kimyasal, sigara)
İdyopatik

Enfeksiyöz rinit, mikroorganizmalara bağı sinüslerin devamı olan nazal mukozanın da inflamasyonu sonucu gelişen rinit şekli olup, genellikle rinosinüzit adı altında kullanılmaktadır. AR, allerjenle maruziyete bağı immünoglobulin (Ig) E aracılı inflamasyon sonucu rinit semptomlarının geliştiği klinik tablodur. Mesleki rinit, iş yerinde solunan partiküllere maruziyet sonucu gelişen allerjik ve/veya irritan nazal inflamasyondur. Ağrı kesici, antihipertansif ve psikotropik ilaçların uzun süre kullanımı rinit nedeni olabilmektedir. Aspirin ve diğer steroid dışı anti-inflamatuvar ilaçlar yılboyu süren rinit ve astıma yol açabilmektedirler. Mekanizması kesin ortaya konmamakla birlikte, siklooksijenaz 1 ve 2 enzimlerinin inhibisyonu sonucu lökotrienlerin aşırı üretimine bağı olarak rinit ve astım semptomları gelişebilmektedir. ‘Samter triadı’ ise genellikle 4.dekatta rinit şeklinde başlayıp yaklaşık 2 yıl sonra astım, 4 yıl sonra nazal polip, en sonunda da aspirin intoleransı eklenmesi ile karakterize sendromdur. ‘Rinitis medikamentoza’, katekolamin

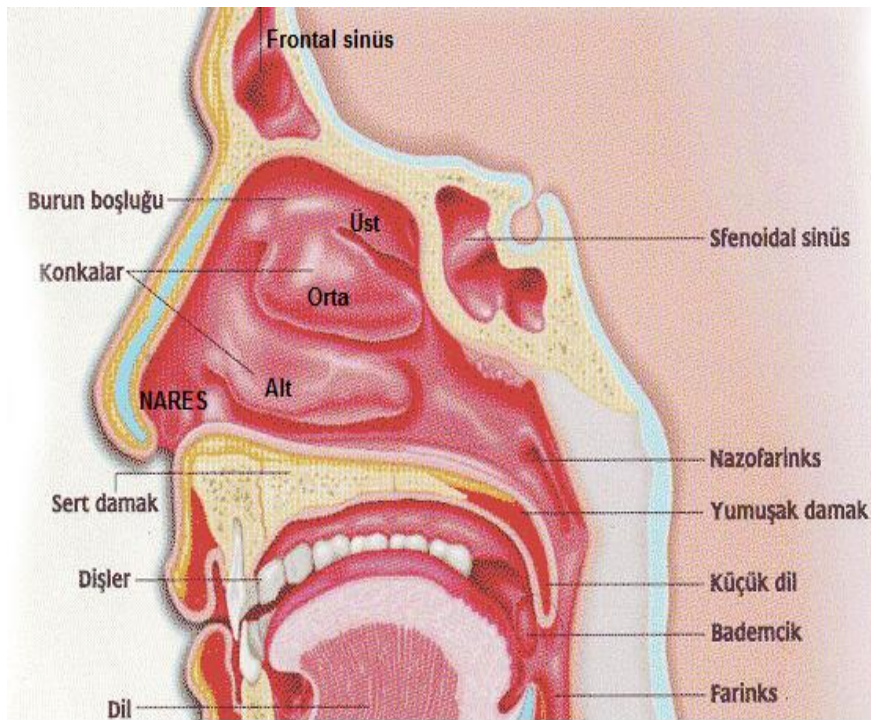
(fenilefrin) veya imidazol (oksimetazolin) gibi topikal vazokonstrüktör ajanların uzun süre kullanılması sonucu ortaya çıkan ve buna neden olan ilacın kesilmesi ile düzelen bir tablodur. Hormonal durumlar, gebelik ve puberte döneminde rinitle ilişkili olabilir. Menstrüel siklusun ortasında nazal konjesyon artışı olduğu gösterilmiştir (1).

NARES (*Nonallergic Rhinitis with Eosinophilia Syndrome*), yılboyu süren nazofaringeal kaşıntı, bol sulu burun akıntısı, hapşırık ve anozmi ile karakterize olup nazal polip, astım ya da sinüzitin eşlik etmediği tablodur. Nazal yaymalarda ve ataklarda kanda eozinofillerde artış olmakla birlikte, normal total IgE düzeyi, negatif allerji deri testleri, serum ve nazal sekresyonda spesifik IgE saptanmaması ve topikal steroidlere çok iyi yanıt görülmesi tanıda önemlidir. NARES, nazal polip ve aspirin duyarlılığı gelişimi için risk faktörü kabul edilmektedir (3,4).

Stres gibi bazı emosyonel faktörler, otonom sinir sistemi üzerinden rinite yol açabilirler. Atrofik rinit, nazal kavitenin *Klebsiella ozaenae* ile enfeksiyonu sonucu nazal koku alma duyusunun, normal sekresyon ve nemlendirme fonksiyonlarının kaybı ile karakterizedir. Ayrıca cerrahi operasyonlara sekonder olarak da normal nazal mukoza, silya ve goblet hücre kaybına bağlı gelişebilir. Ortaya çıkan koku, anozmik hasta tarafından hissedilemez. Tedavide serum fizyolojik ile nazal lavaj, krutların temizlenmesi ve topikal antibiyotik kullanılır. Senil rinit parasempatik aktivite artışı olan ve topikal ipratropium bromid (antimuskarinik ajan) ile düzelen bir rinit türüdür. Bazı yiyecekler -kuru kayısı, ucuz beyaz şarap, pişmiş kırmızı et gibi sülfid içeren gıdalar- rinite yol açabilmektedir. Baharatlı yiyeceklere bağlı gelişen rinite 'gustatuvar rinit' denir. Alkol ise nazal vazodilatasyon yaparak var olan riniti ağırlaştırabilir (1). Klorlu su, deterjan gibi kimyasallar, kuru ve soğuk hava ile çeşitli kokular rinit nedeni olabilmektedir. Sigara, mukosilier klirensi bozup eozinofilik nazal inflamasyona yol açmaktadır. Vazomotor rinit, üst solunum yollarının sigara dumanı, ani sıcaklık değişikliği gibi normal bireylerde şikayete yol açmayan değişik çevresel faktörlere karşı aşırı yanıtılık halidir (2). İR ise bazı yazarlar tarafından vazomotor rinitle sinonim kabul edilmekle beraber, genel tanımı, tüm allerjik olmayan rinit nedenlerinin dışlandığı durum olarak geçmektedir (1).

2.1.3. Normal nazal anatomi ve fizyoloji

Burun, üst solunum yolunun başlangıç noktasıdır. Vestibül burun kanatları ile çevrili cilt ile kaplı olan burnun ön kısmına verilen isimdir (Şekil 2.1.3). Septumlar nazal kaviteyi ortadan ikiye ayırır. Burun lateral duvarında bulunan üst, orta, alt olmak üzere üç adet çıkıntıya ‘konka’ adı verilir. Konkalar nazal kaviteyi meatuslara böler ve nazal mukoza yüzeyini 100–200 cm² arttırarak havanın bu engellere çarpıp daha fazla hava akımı-mukoza teması sağlarlar. Nazal mukoza çok katlı, yassı, silyalı epitelden oluşur. Epitel hücreleri arasında bulunan goblet hücreleri ve lamina propriadaki seröz bezler içerisinde Ig, albumin ve bakteriyel enzim içeren mukus üretirler. Mukus ve silyalar, solunan partikülleri nazofarinkse iletmekle görevli iken, konkalar, mukus, silya ve nazal mukoza, filtrasyon, ısı regülasyonu, nemlendirme ve dış etkenlere karşı koruma görevi görmektedirler (5).



Şekil 2.1.3. Burun anatomisi

Nazal kavite zengin bir damar ağına sahiptir ve damarların genişlemesiyle mukozal ısı artar, soğuk hava ısıtılır. Damarların daralması ile mukozal ısı düşer. Burun dokusu, trigeminal ve olfaktor sinir ile, konkalar ise otonom sinir sistemi tarafından innerve edilir. Burun tavanına yerleşik olfaktör koku hücreleri, koku

duyusunu iletirler ve buradaki patolojiler hipozmi/anozmiyle sonuçlanır. Duyu sinirlerinin tek taraflı burun boşluğunda uyarılması ile santral ileti sonucu her iki burun boşluğunda yanıt gelişmesine ‘aksonal refleks’ denir. Sempatik sistemin uyarılması ile nazal vazokonstrüksiyon, parasempatik sistemin uyarılması glandüler sekresyonların artışı, vazodilatasyon ve nazal konjesyon gelişir. Sempatik agonist ilaçlar, nazal vazokonstrüksiyon yaparak hiperemi ve ödemde azalma ile nazal obstrüksiyonda açılma yaparlar. Burnun iki tarafının sırasıyla tıkanmasına 'nazal siklus' denir. Otonom sinir sistemi tarafından kontrol edilen nazal siklusu değiştiren faktörlerin başında allerji, enfeksiyon, egzersiz, hormonlar, gebelik, korku, seksüel aktivite ve bazı ilaçlar gelmektedir. Burun boşluklarının her iki ucu arasındaki solunum havası basınç farkına ‘rezistans’ denir. Nazal rezistans, havanın nazal mukoza ile temasını arttırarak nemlenmesine, ısıtılmasına ve temizlenmesine yardımcı olur (5).

2.2. Allerjik Rinit

2.2.1. Allerjik rinit tanımı

AR, allerjene maruziyet sonucu nazal mukozanın IgE aracılı inflamasyonuna bağlı rinit semptomlarının geliştiği klinik durumdur. Klasik olarak mevsimsel ve yılboyu olarak sınıflandırılır. ARIA-2008 güncelleme raporunda, bazı coğrafyalarda polen mevsiminin yıl boyu sürmesi, yıl boyu var olan allerjenlerin sadece bazı dönemlerde semptomları tetiklemesi ve bazı hastalarda birden çok allerjen duyarlılığı olması düşünülerek rinite yeni bir sınıflama getirilmiştir. Buna göre tedavi almamış hastalarda, haftada dört günden az AR semptomlarının olması aralıklı, haftada dört günden fazla olması sürekli ve yaşam kalitesinin etkilenmesine göre hafif ve orta/ağır şeklinde sınıflandırma yapılmıştır (1) (Şekil 2.2.1).



Şekil 2.2.1. Allerjik rinitin, semptomlarının sürekliliği ve şiddetine göre sınıflandırılması-ARIA'dan alınmıştır (1).

2.2.2. Allerjik rinit epidemiyolojisi

AR, tüm etnik gruplarda ve her yaşta insanda görülebilen yaygın bir hastalık ve sakatlık olmasıyla küresel bir sağlık sorunu olup, batı toplumlarının yaklaşık dörtte birini etkilemektedir (6). GA2LEN (*The Global Allergy and Asthma European Network*), 6. Avrupa Birliği Araştırma ve Teknolojik Gelişme taslağı çerçevesinde yapılan değerlendirmede, çalışan popülasyon yaş grubunda allerjik hastalık prevalansının %35, çocuklarda ise yaklaşık %20 olduğu bildirilmiştir (7). Türkiye'de rinit prevalansı, erişkinlerde %8.9–27.7 ve çocuklarda %4.5–36.3 arasında gösterilirken 2009'da yayınlanan çalışmada AR prevalansı, kırsal kesimde %17.5-21.2, kentlerde %11.7-17 arasında bulunmuştur (8-11).

Genel olarak allerjik hastalık prevalanslarında son yıllarda artış olduğu belirtilirken, son çalışmalardan *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) çalışması faz-1 ve 3'te, çocuklarda allerjik rinokonjonktivit prevalansında artış (6), *European Community Respiratory Health Survey* (ECRHS) çalışmasında ise erişkinlerde AR prevalansında küçük bir düşüş tespit edilmiştir (12). Ankete dayalı epidemiyolojik çalışmaların duyarlılığı düşük olabilir. Örneğin ECRHS'de rinit tanısı sadece 'hiç nazal allerjiniz oldu mu?' sorusuyla konmuş ve sorumlu allerjene hastanın görüşü doğrultusunda karar verilmiştir. Anket sorularının

yanında, farklı tanı metodlarının kullanılması ile AR sıklığı değişebilmektedir. Örneğin *Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults* (SAPALDIA) çalışmasında, mevsimsel AR prevalansı anket sonuçlarına göre %14.2 iken, allerji deri testi pozitifliği ile beraber değerlendirildiğinde %9.1 bulunmuş ve allerji deri testinin pozitif prediktifite değeri %48.7, serum spesifik IgE (phadiatop) için %43.5 ve serum total IgE için %31.6 saptanmıştır. AR tanısında, objektif veriler de önemli olduğu için, ileride nazal fonksiyon ve provokasyon testleri prevalans çalışmalarına dahil edilebilir (13).

Tedavi edilmeyen rinit ileride astım, sinüzit, alt solunum yolu enfeksiyonları, otitis media, nazal polip ve dental maloklüzyona sebep olmakla kalmayıp, kişinin yaşam kalitesini, entelektüel yeteneklerini, iş ve okul performansını olumsuz yönde etkilemektedir (1). AR'ın günlük tedavi maliyeti astıma yakın olup, devlete de ekonomik yük olmaktadır. Bu yüzden hastalığın ilerlemeden erken tanısı önemlidir. Ancak, halen AR tanı ve tedavisi yeterli olmamakta, hastalığın ciddiyeti hem doktor hem hasta tarafından gözardı edilmektedir (7).

2.2.3. Allerjik rinit için risk faktörleri

AR, gen ve çevre etkileşimi sonucu gelişen multifaktöriyel bir hastalıktır. Ailede allerjik hastalık olması, yani genetik yatkınlık AR için önemli bir risk faktörüdür. Bazı genetik polimorfizmler AR'la ilişkilendirilse de, sınırlı çalışma olması nedeniyle kesinlik kazanmamıştır. Ancak ailede atopi öyküsü, allerjik semptom gelişmesi için en kuvvetli risk faktörlerinden birisidir (1). Genç yaşta doğum yapmak, sezeryan doğum, prematürite, düşük doğum ağırlığı, yetişkinlikte obez olmak, yüksek sosyoekonomik durum, batı tarzı endüstrileşmiş şehirlerde yaşamak allerjik hastalıklar veya rinitle ilişkili bulunmuştur (14,15).

İlk kez 1989'da Strachan tarafından bildirilen kardeş sayısı arttıkça allerji riskinin azalması ve son yüzyıl süresince hijyen şartlarında iyileşme, aile yapısının küçülmesi, kişisel temizlik standartlarında yükselmeye paralel atopik hastalık prevalansında artış olması 'hijyen hipotezi' olarak tanımlanmıştır (16,17). Ayrıca, kalabalık ailede büyümek, çiftlikte yaşamak ve pastörize edilmemiş süt tüketimi, allerji riskini azaltan faktörler olarak bulunmuştur. Hijyenik olmayan ortamlardaki,

gram (-) bakteri duvarı yapısında bulunan endotoksin miktarı, allerjik duyarlanma için koruyucu kabul edilmekte ve köyde yaşayanların-hayvan besleyenlerin evinde yüksek oranda bulunmuştur (18). Hijyenik olmayan ortamlarda bulunan bakteri, virüs ve endotoksinlerin, T lenfositleri T_H (*helper*)1 yönünde farklılaştırması sonucu, allerjik yanıtı açan T_H2 yanıtı baskılanmaktadır. Özellikle immün sistemin olgunlaştığı çocukluk evresindeki çevre koşullarının T_H1/T_H2 dengesini belirlediği düşünülmektedir. Bunun dışında Treg (*reguluar*) lenfositler dendritik hücreler ile etkileşerek T_H1/T_H2 dengesinde rol oynamaktadırlar (19).

Astımlı hastalardaki rinit prevalansının %100'e varan oranlarda, rinitli hastalarda ise astım prevalansının yaklaşık %10-40 bulunması, rinitin astım için risk faktörü olduğunu göstermektedir. Sadece allerjik değil allerjik olmayan rinitliler ve özellikle yılboyu özellikte olanlar ileride astım gelişme riski taşımaktadırlar (20).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise birinci dereceden atopik akraba sahibi olmak, başka bir allerjik hastalığın bulunması, gecekonduda yaşamak, rutubet, biyoyakıt gibi ev içi koşullarının olması, pasif sigara içiciliği, evcil hayvan varlığı, allerjik hastalık riskini arttıran genetik yatkınlık dışındaki çevresel etkenler olarak bulunmuştur (10,21).

2.2.3.1. Allerjen maruziyeti

Hayatın erken döneminde allerjenlere maruziyet derecesi, allerjik hastalık gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Allerjen, spesifik IgE ile etkileşime giren antijendir. İnhalasyon yoluyla vücuda alınan allerjenlere 'aeroallerjenler' denir. Ev dışı aeroallerjenler (polenler, küf mantarları) mevsimsel, ev içi aeroallerjenler (ev tozu akarı, evcil hayvanlar ve hamamböceği) ise yılboyu süren AR semptomları için risk faktörüdür (22).

Ev tozu akarlarının en önemli türleri *Dermatophagoides pteronyssinus* (*Der p*) ve *Dermatophagoides farina* (*Der f*) olup, IgE yanıtı oluşturmak dışında solunum epiteline enzimatik aktivite ile de hasar verebilen sıcak ve rutubetli ortamlarda yaşayan allerjenlerdir. Evlerde tüm yıl bulunmakla beraber rutubetin arttığı dönemlerde sayıları artar. Ev tozunun 1 gr'ı 100 adet ev tozu akarı içerir ve evde toz ne kadar çoksa, o kadar erken duyarlanma ve vizing geliştiği gösterilmiştir (23). Her

ne kadar ev tozu akarına maruziyet sonucu allerjik duyarlılık gelişse de, evde ev tozu akarını azaltmaya karşı alınan önlemlerin allerjik duyarlanma üzerine etkili olmadığı gösterilmiştir (24). Polenler, en sık duyarlanma ve AR nedenidir (13). Ağaç polenleri (örneğin huş, zeytin, meşe ağacı) kış sonu-bahar başı, otlar (örneğin bermuda otu) bahar sonu-yaz başı ve yabancı otlar (örneğin pelin ve ıtır otu, hububatlar) yaz sonu-sonbahar başında ortaya çıkarlar. Hayvanlardan en sık aeroallerjen kaynağı kedi ve köpektir. Kedinin, yağ bezi ve tükrük salgısında bulunan *Fel d 1* en önemli allerjenidir ve kedi tüyleri ile yapışkan özelliğiyle kıyafetlerde taşınır. Köpeğin major allerjeni ise tükrük ve tüylerinde bulunan *Can f 1*'dir. Doğum kohort çalışmalarında, doğum esnasında evde evcil hayvan özellikle kedi bulunmasının ileride allerjik hastalık gelişimine neden olduğu, erişkinlikte kedi beslemenin atopiye yol açtığını ileri süren çalışmalar yanında (25,26), bunun tersine doğum esnasında evcil hayvan özellikle de köpek olmasının, ileri yaşamda allerjik duyarlanma ve semptomlara karşı koruyucu olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (27-29). *The Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy (PIAMA)* çalışmasında ise bebeklerin 3 aylıkken evlerinde evcil hayvan olmasının, 8 yaşında astım hariç, allerjik duyarlanma için koruyucu olduğu bulunmuştur (28). Kedi ev tozu akarı, köpek ise polen duyarlanmasında azalma yaparken (28), ECRHS'de ise çocuklukta köpek beslemenin erişkinlikte atopi için koruyucu, kedinin ise risk faktörü olduğu gösterilmiştir (12).

Küf mantarları sıcak ve nemli ortamlarda bulunur ve küçük (3-10 μ m) olmaları nedeniyle kolaylıkla alt solunum yoluna ulaşırlar. En önemlileri *Cladosporium*, *Alternaria*, *Aspergillus*, *Penicillium*'dur. Böcek atıkları da allerji nedeni olabilmektedir. Hamamböceği (*Cockroach*) özellikle gelir düzeyi düşük evlerde ve apartman ortamında görülür. Gıda allerjenleri tek başına AR'a neden olmazken, anafilaksi ve oral allerji sendromuna AR eşlik edebilir. İş yerinde solunan partiküller allerjik yanıt ve/veya iritan rinite yol açabilir. Partiküllerin bazıları haptan görevi görüp IgE yanıtını tetiklerken bazıları da klor gibi nörojenik yol üzerinden irritasyona yol açabilirler (5).

2.2.3.2. Çevre kirliliğine yol açan maddeler

Hava kirliliğine yol açan karbonmonoksit, nitrik oksit, hidrokarbonlar, sülfür ürünleri ve ozon AR sıklığında artışla ilişkilendirilmiştir. Mekanizma kesin bilinmemekle birlikte, IgE üretimini arttırdıkları, T_H2 aktivasyonu ve mevcut inflamasyonda şiddetlenmeye yol açtıkları öne sürülmüştür. Sigara ise irritan olarak semptomları arttırabilirse de direkt atopi ile ilişkisi netlik kazanmamıştır. Gebelik ve çocukluk döneminde pasif içicilik atopi riskini arttırmaktadır (14).

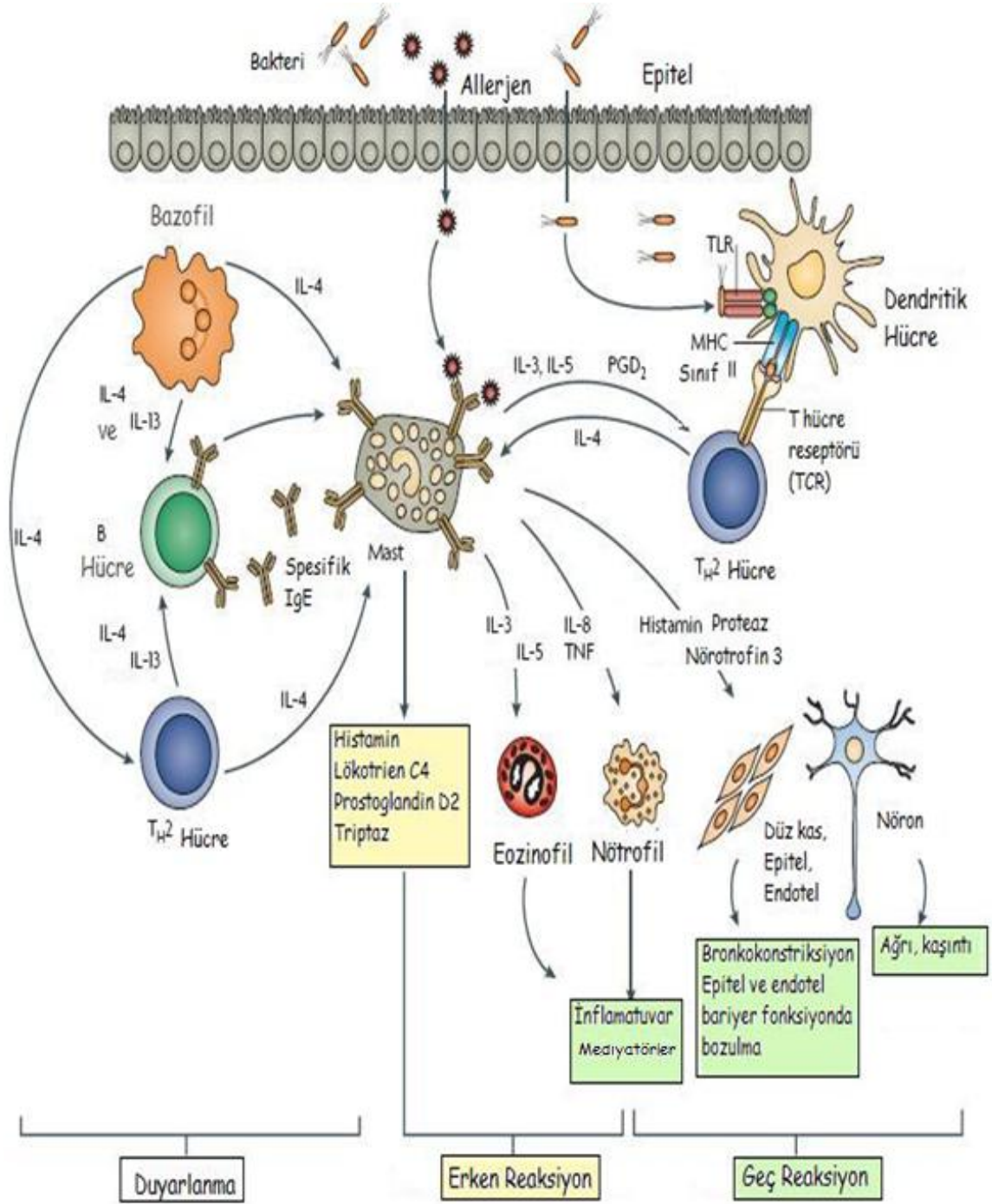
2.2.4. Allerjik rinit mekanizması

Allerji, erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonu sonucu gelişen klinik tablodur ve bu reaksiyonu geliştirmeye yatkın olan bireylere 'atopik' denir. Erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonu, çeşitli yabancı antijenlerle tekrar karşılaşma sonrasında hızla gelişen, IgE antikoru ve mast hücre aracılı damar ve düz kas tepkimesidir. AR dışında, astım ve anafilaksi bu reaksiyona örnek klinik tablolarıdır (22). Allerjik inflamasyon, B hücre, mast hücre, bazofiller ve T_H2 hücrelerin artışı ve Treg hücrelerin baskılanmasıyla çeşitli sitokinlerin birbiriyle etkileşimi sonucu, IgE'nin aşırı üretimi ile karakterizedir. Allerjik bireyde, T_H2 hücre sitokinleri ön planda iken (İnterlökin (IL)-4, IL-5, IL-13), T_H1 hücre sitokinleri (İnterferon- γ (IFN- γ) ve IL-12) düşük düzeydedir (30).

2.2.4.1. Erken ve geç allerjik reaksiyon

Erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonu allerjene duyarlanma fazı ile başlar. Allerjenle ilk karşılaşmada, yani vücutta o allerjene karşı spesifik IgE yok iken, allerjen, antijen sunan hücreler (dendritik hücre) tarafından farklılaşmamış T lenfositlere (T_H0) sunulur. Antijen sunan hücre üzerindeki MHC-II ligandına bağlı allerjen molekülü, T lenfosit reseptörü (TCR) ile birleşerek T lenfosit aktive olur ve T_H2 yönünde farklılaşır. Salınan T_H2 sitokinleri IL-4 ve IL-13, B lenfositleri uyatarak allerjene karşı spesifik IgE üretilmesini sağlarlar ve immün sistem artık allerjenle duyarlanmıştır (30).

Allerjenle tekrar karşılaşma sonrasında önceden sentezlenmiş o allerjene özel IgE, mast hücre yüzeyindeki IgE reseptörlerine (FcεRI) allerjenle çapraz bağlanarak mast hücreyi aktive edip mediyatör salınmasına neden olur. Mast hücre granüllerinde depolanmış haldeki histamin, lökotrien (LT)-C₄ ve prostaglandin (PG)-D₂ ile triptaz gibi sitokin ve enzimlerin hemen salınması, damar geçirgenliğini arttırıp düz kasları kasarak dakikalar içinde cilt veya mukozalarda kızarıklık, kaşıntı, gibi şikayetlerle karakterize ‘erken tip allerjik reaksiyona’ yol açar. Mast hücre ve bazofillerden salınan IL-4 ve diğer sitokinler (IL-3, IL-5, IL-8, tümör nekroz faktör (TNF)-α, nörotrofin-3 ve proteaz) ise ilerleyen saatlerde eozinofil ve nötrofillerin reaksiyon bölgesine toplanmasına neden olarak ‘geç tip allerjik reaksiyona’ neden olurlar. Bu fazda eozinofil, nötrofil ve T_H2 lenfosit göçü ve aynı zamanda nöron, düz kas, epitel ve endotel gibi doku hücrelerinde değişiklikler başlar. Dokuda gelişen bu değişiklikler sadece allerjik semptomlara yol açmakla kalmaz, ayrıca uzun vadede doku fonksiyon bozukluğu ile sonuçlanır. Epitel ve endotel bariyer fonksiyon bozukluğu ileride, allerjen ve bakteri, Ig gibi allerjen dışı uyaranların dokuya kolaylıkla geçip T hücrelerde uyarılma ve inflamasyona neden olabilirler (Şekil 2.2.4.1) (30).



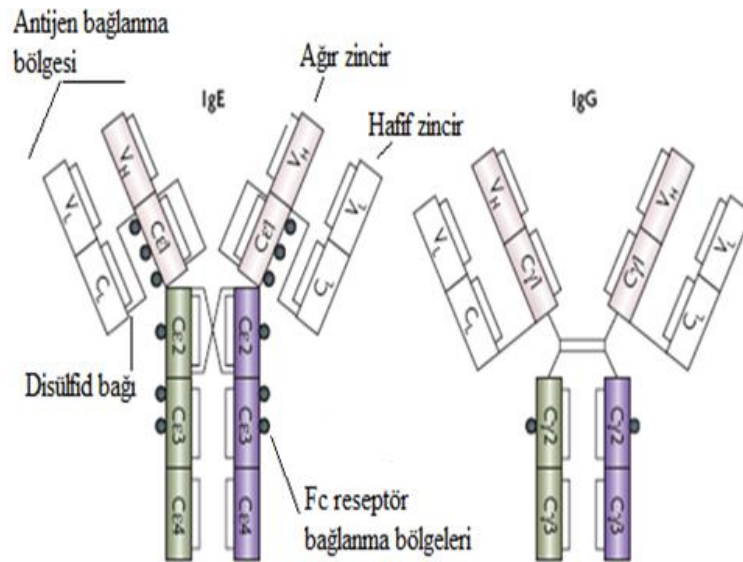
Şekil 2.2.4.1. Ani aşırı duyarlılık reaksiyon olayları sıralaması-Bischoff'dan alınmıştır (30).

2.2.4.2. Mediyatörler

Histamin, histamin-1 reseptörü üzerinden vazodilatasyon, damar geçirgenliğinde artış ve nazal tıkanıklığa yol açar. Triptaz, kendisi enzimatik aktiviteye sahiptir ve kininojeni bradikinine parçalar. Lökotrienler, mast hücre, eozinofil, bazofil ve makrofajlarda araşidonik asitten sentezlenir ve AR'da vazoaktif etkileri dışında, inflamatuvar hücre göçüne neden olurlar. Triptaz ve histamin granüllerde hazır bulunurken, lökotrienler yeni sentezlenir ve damar geçirgenliğini ve mukus sekresyonunu arttırlar. PG-D2 ise T lenfositler için kemotaktiktir (5,30).

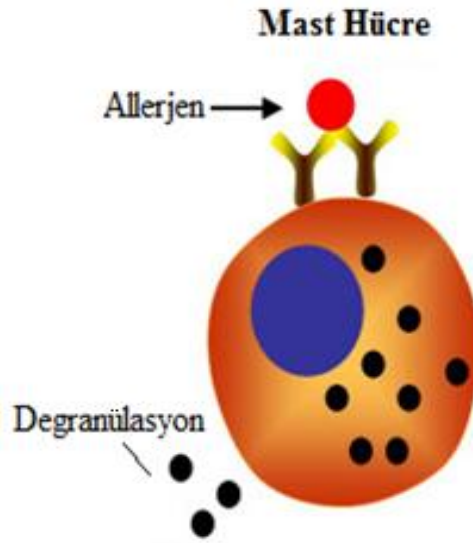
2.2.4.3. İmmunoglobulin E (IgE)

İlk kez 40 yıl önce Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) terminolojisine giren 5 tip Ig'den birisi olan IgE, patojenlere karşı savunma mekanizması olmakla beraber allerjik hastalıklara yol açabilmektedir. Diğer Ig'ler gibi iki eş ağır ve hafif zinciri olup ağır epsilon (ϵ) zinciri nedeniyle IgE ismini almıştır ve ağır zincire bağlanma bölgesi içerir (Şekil 2.2.4.3.1) (31).



Şekil 2.2.4.3.1. IgE ve IgG'nin şematik görünümü. Hafif ve ağır zincirler içinde ve arasında disülfid bağları, Fc reseptör bağlanma bölgeleri izlenmektedir-Gould'dan alınmıştır (31).

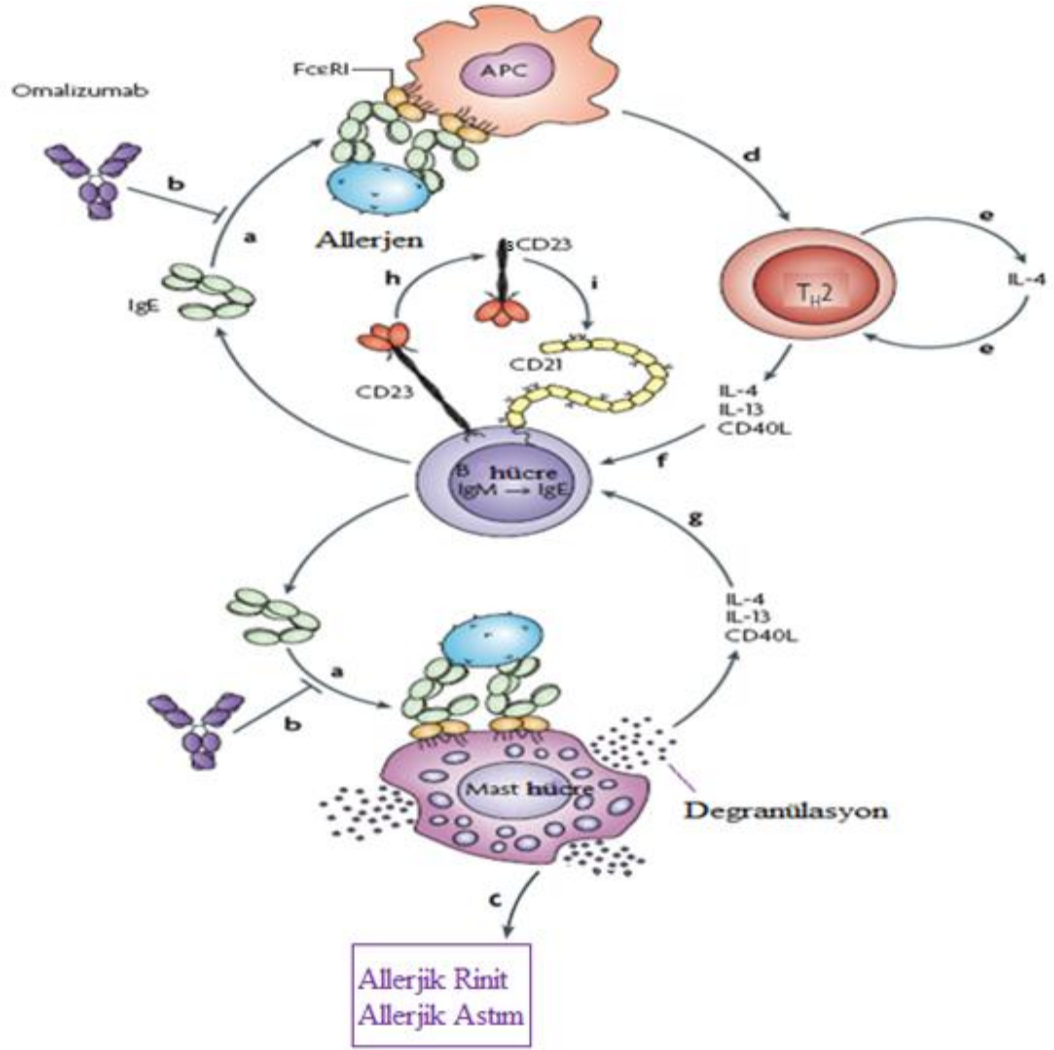
Alt tipi olmayan IgE'nin plazma yarı ömrü 2 gün olup, normalde IgE serum konsantrasyonu yaklaşık $0.1\mu\text{g/ml}$ ve IgG düzeyi ise 10mg/ml 'dir. Allerjik bireylerde serum IgE düzeyi 10 kat artabilir. IgE, yüksek affiniteli IgE reseptörü (FcεR1) ve düşük affiniteli IgE reseptörü CD23 (FcεR2) olmak üzere başlıca 2 reseptörü üzerinden protein iletim ağına bağlıdır. Bu reseptörler, sadece mast hücre, bazofil ve eozinofilde değil, ayrıca monosit/makrofaj, antijen sunan hücreler-dendritik hücre-, trombosit ve düz kas hücreler gibi pek çok hücrede bulunabilmektedir (31). IgE'nin temel işlevi mast hücre aktivasyonu olup, IgE ile duyarlılık gelişmiş bireylerde, allerjen iki IgE antikoru bağlanıp, IgE-FcεR1 reseptörü ile çapraz bağlanarak biyokimyasal sinyal iletim sonucu mast hücreler aktive olup granüller içindeki hazır ve yeni sentezlenen mediyatörlerini, sitokinlerini salgılamaktadırlar (Şekil 2.2.4.3.2) (32).



Şekil 2.2.4.3.2. Allerjenin IgE ile FcεR1 reseptörüne çapraz bağlanması sonucu mast hücre aktivasyonu-Ali'den alınmıştır (32).

IgE FcεR1'e bağlanarak, ebağlayıcı protein (artık galektin-3 olarak biliniyor) ile hücreyi aktive etmekte ancak bu konuda detaylı bilgi bulunmamaktadır. IgE sentezi, B lenfosit üzerindeki CD23'ün CD21'e bağlanmasıyla pozitif regülasyona, CD23'ün IgE'ye bağlanmasıyla negatif regülasyona uğramaktadır. CD23, düşük IgE konsantrasyonunda sentezi uyarıcı, yüksek IgE konsantrasyonunda ise baskılayıcı rol oynamaktadır. Ayrıca IgE'nin FcεR1 ekspresyonunu arttırırken, aktive mast hücrelerden salınan IL-4 ve IL-13, B hücrede CD23 sentezini uyarır. (31). Omalizumab ise IgE'yi nötralize ederek bu pozitif döngüyü kıran, hatta plazma hücre apoptozuna neden olduğu düşünülen anti-IgE antikordur (33).

B lenfositler, gelen farklı uyarılara göre farklı Ig sentezlerler. Allerjenle uyarı sonucu B lenfosit ve plazma hücreler, IgM yerine IgE sentezlemeye başlarlar. Bu olay allerjenin antijen sunan hücre ile T_H2'yi aktive etmesi ile başlar. Daha sonra T_H2'de CD40 ekspresyonu ve IL-4, IL-13 sentezi olur. Bu T_H2 sitokinleri IgE yönünde antikor sentezini uyarır. T_H2 yüzeyindeki CD40, B lenfosit yüzeyinde CD40 ligandı ile bağlanarak, IL-4/IL-13'ün de etkisiyle B lenfosit yabancı antijene allerjen olarak yanıt verir, yani IgE sentezlemeye başlar. Ig ε zincirinde gen transkripsiyonu olması sonucu sentezlenecek antikorun ağır zinciri IgM'den IgE'ye değişir ve 'izotip dönüşümü' olarak adlandırılan bu olay sayesinde farklı antijenlere karşı en elverişli yanıt sağlanır (Şekil 2.2.4.3.3). Bu olay fizyolojik olmakla beraber lokal allerjik inflamasyon ve romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklarda da rol oynamaktadır (34). İzotip dönüşümünün sadece lenfoid doku germinal merkezinde olduğu düşünülürken hedef organ dokusunda da lokalize IgE sentezlenebildiği gösterilmiş ve buna 'somatik hipermutasyon' adı verilmiştir (35). Bu hipotezler, çalışmalarda allerjik olmayan rinitlilerin nazal mukozasında, allerjik olmayan astımlıların bronşlarında ve besin allerjisi düşünülenlerin barsaklarında lokalize IgE yanıtı gösterilmesini bir ölçüde açıklamaktadır (36-38).



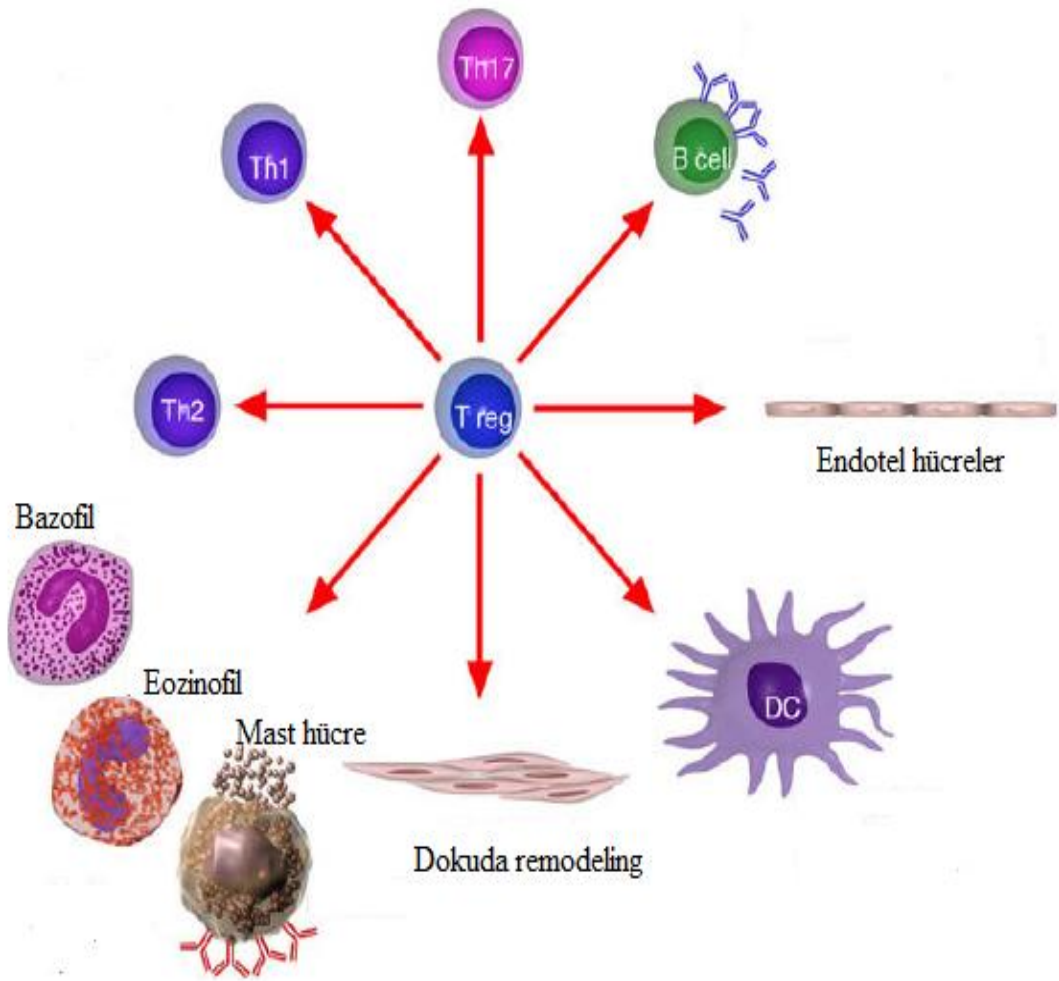
Şekil 2.2.4.3.3. Allerjenlerle oluşan izotip dönüşümü. (A) B hücreler, allerjen sinyali alınca IgM sentezini IgE yönüne çevirip IgE salarlar. (B) Anti-IgE (omalizumab), IgE'nin mast hücre ve antijen sunan hücre (APC) üzerindeki FcεRI reseptörüne bağlanmasını inhibe eder. (C) Allerjenin IgE'ye bağlanması mast hücre aktivasyonu ve degranülasyonuna, AR semptomlarına yol açar. (D) Allerjen sunan hücreye bağlanan allerjen, T_H2'ye sunulur. (E) Allerjenle aktive olan T_H2 hücreler IL-4 salgılayarak olaya daha fazla T_H'nin dahil olmasını sağlarlar. (F) T_H2 hücreler IL-4, IL-13 salgılar ve CD40 ligand ekspresyonu ile Ig ağır zincirinde izotip dönüşümü yaparak sentezin IgE yönünde olmasını sağlarlar. (G) IL-4, IL-13 ve CD40 aynı zamanda CD23 ekspresyonunu uyarıp solubl (s) CD23 salınımına neden olurlar. (H) İnsanda sCD23, IgE sentezi ve sekresyonunu CD21 yardımı ile artırır (I) Sonuç olarak allerjen, allerjik yanıtı başlatan pompa rolündedir-Gould'dan alınmıştır (31).

2.2.4.4. Efektör hücreler

Mast hücrelerin, IL-4, IL-5, IL-6 ve IL-9 varlığında sayıları artar. Mukozada triptaz (+) ve bağ dokusunda triptaz (+)-kimaz (+) olmak üzere iki tip mast hücresi bulunurken, AR'luların nazal mukozasında ise triptaz (+) mast hücreler mevcuttur. Bazofiller, mast hücreler gibi FcεR1 taşırlar, histamin ve IL-4 sentezleyebilirler. IL-3 varlığında çoğalan bazofiller, polen mevsiminde, AR'luların mukozasında sayıları artarken, spesifik immünoterapi ile azalma olduğu bulunmuştur. Eozinofiller, FcεR1, FcεR2 ve kompleman reseptörleri taşıyan, granüllerinde *major basic protein* (MBP) ve eozinofilik katyonik protein (ECP) depolayan ve ortamda IL-3, IL-5 ve *granulocyte macrophage colony stimulating factor* (GMCSF) varlığında artan allerjik reaksiyonun geç fazında rol oynayan hücrelerdir. Ayrıca paraziter enfeksiyonlara karşı fagositoz ve salgıladıkları sitokinler ile öldürme yeteneğine sahiptirler. Allerjenle provokasyon sonrası dokuda miktarları artar ve LT-C4, lipid mediatörler, IL-4, IL-5, GMCSF ile trombosit aktive edici faktör sentezlerler (30).

Dentritik hücreler (DC), antijen sunan hücreler olup, DC1 hücreler yüksek düzeyde IL-12 üretimi ile T_H1, DC2 hücreler ise düşük düzeyde IL-12 üretimi ile T_H2 yönünde farklılaşmaya sebep olurlar (39).

T lenfositler, allerjik hastalıkların merkezinde rol alan ve antijen sunan hücre ile allerjeni tanıyabilen hücre grubudur. T_H2, eozinofil sayısında ve IgE üretiminde artış, mukus hipersekresyonu ve havayolunda *remodeling*'e yol açabilen, AR ve astım için önemli hücrelerdir. T_H2 hücrelere ilaveten T_H1 hücreler, Treg ve T_H17 hücreleri de atopide rol alır. Her hücre kendine özgün sitokin salgılar. T_H1 hücreler, IFN-γ ve IL-12, T_H2 hücreler IL-4, IL-5 ve IL-13, T_H17 ise IL-17A salgırlar. AR'lılarda, allerjenle provokasyon sonrası, nazal mukozada, T_H2 sitokinlerinde artış gösterilmiştir. Mast hücre ve bazofillerden salınan IL-4, T lenfositleri T_H2 yönünde, IL-12 ise T_H1 yönünde gelişmek üzere farklılaştırır. CD4⁺CD25⁺ olan Treg hücreler, periferik dokuda T lenfosit aktivasyonunu inhibe edip, IL-10 ve/veya *transforming growth factor* beta (TGF-β) ile ya da hücre-hücre teması sonucu direkt immünosupresif etki gösterirler. Allerjen spesifik immünoterapi ile nazal mukozada T_H2'lerin azalması ve Treg tarafından salınan bir sitokin olan IL-10 artışı ile antijene karşı spesifik tolerans geliştirilebilmektedir (Şekil 2.2.4.4) (39).



Şekil 2.2.4.4. Treg hücrelerin allerjen spesifik immün yanıtı çeşitli hücreler yoluyla kontrol edişi gösterilmiştir. Treg hücreler, efektör T_H hücrelerin artışına yol açan dendritik hücreleri (DC) baskılar ve IL-10 sentezleyen DC'leri arttırlar. T_H1 , T_H2 , T_H17 'yi baskırlar. B hücrelerden allerjen spesifik IgE üretimini azaltıp, IgG4 ve IgA üretimini arttırlar. Mast hücre, bazofil ve eozinofilleri baskırlayarak, dokuda *remodeling* ve efektör T hücrelerin hedef organa göçü baskılanır-Akdiş'den alınmıştır (39).

2.2.5. Allerjik rinit ve yaşam kalitesi

2.2.5.1. Allerjik rinitin yaşam kalitesi üzerine etkisi

AR, sadece burun semptomlarının rahatsızlığından ibaret olmayıp, insanın günlük yaşantısını da etkileyebilmektedir. AR'lı hastalarda, rinit tipinden bağımsız olarak semptomların şiddetiyle ilişkili olarak çeşitli psikolojik şikayetler gelişebildiği gösterilmiştir (40). Ayrıca AR'luların semptomları olduğu dönemde mutsuzluk, sinirlilik, yorgunluk, uykuya meyil, depresyon sonucu iş ve okul hayatı performansı dolayısıyla yaşam kalitesi olumsuz yönde etkilenmektedir (41). Öte yandan rinite eşlik eden sinüzit, konjonktivit ve astım gibi hastalıkların da yaşam kalitesini etkiledikleri gösterilmiştir. AR'luların %10-40'ında astım, astımlıların ise neredeyse hepsinde rinit görülmektedir (20). Astımda genel yaşam kalitesinin AR'dan daha çok bozulduğu ve astıma rinitin eşlik etmesinin ilave bir yük getirmediği gösterilmiştir. Ayrıca, astım olmaksızın AR'luların daha çok sosyal açıdan, AR olmaksızın astımlıların ise daha çok fiziksel açıdan olumsuz etkilendiği görülürken, kadın cinsiyeti, ileri yaş, yüksek beden kitle indeksi, düşük eğitim seviyesi AR'lılarda yaşam kalitesinde bozulma ile ilişkili faktörler olarak bulunmuştur (42,43). Epworth uykululuk skalası ile yapılan çalışmalarda, AR'lılarda uyku kalitesinin rinitin şiddetine paralel bozulduğu ve artan gündüz aşırı uykululuk haline bağlı yaşam kalitesinin bozulduğu gösterilmiştir (44,45).

2.2.5.2. Rinit yaşam kalitesi anketleri

Yaşam kalitesi, günlük sosyal hayatın içindeki problemlerin fiziksel ve psikolojik özelliklerini içeren bir kavram olup, hastaların gündelik yaşamının ne derece etkilendiğini, bu etkiden hastalığın hangi özelliğinin daha çok sorumlu olduğunu ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesini sağlamaktadır (46). Yaşam kalitesi anketlerini jenerik ve spesifik diye iki gruba ayırabiliriz.

Jenerik yaşam kalitesi anketleri ile altta yatan hastalığa bakılmaksızın her tür sağlık durumunda, fiziksel, ruhsal ve psikososyal fonksiyonlar incelenebilmektedir. Jenerik yaşam kalitesi anketine örnek olarak en sık kullanılan SF-36'yı (*Medical*

Outcomes Study 36 item Short-Form Health Survey) verebiliriz (46). SF-36'nın, fiziksel fonksiyon, fiziksel rol, ağrı, genel sağlık, enerji, sosyal fonksiyon, emosyonel fonksiyon ve mental sağlık olmak üzere sekiz temel içeriği vardır. SF-36 ile yılboyu ve mevsimel rinitli hastaların (47,48), rinitli ve astımlı hastaların genel yaşam kalitesinde bozulma olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (42,43). Ayrıca SAT-P (Memnuniyet profili) denilen 32 soruluk yeni bir jenerik yaşam kalitesi anketi mevsimsel AR'lı hastalarda başarı ile kullanılmış ve SF-36 ile korele sonuçlar elde edilmiştir (49).

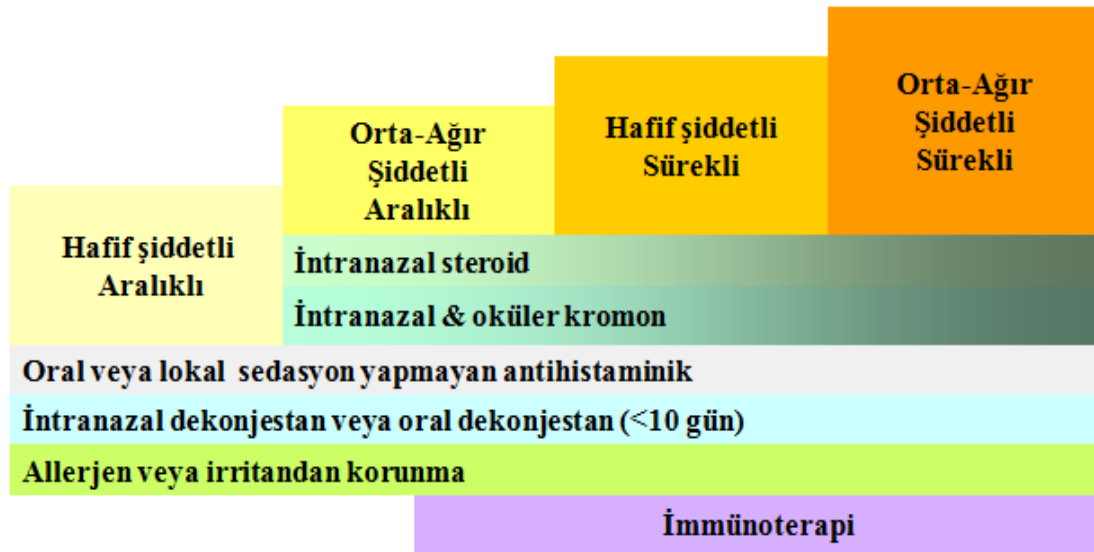
Allerjik hastalıklarda, hedef organa yönelik yaşam kalitesi anketleri son zamanlarda ön plana çıkmaktadır. Bu anketler ile hastalığa özel semptomların ne gibi problemlere yol açtığı belirlenebilmekle birlikte, allerjik hastalıkların sistemik etkilerini yansıtmamaları gibi bir dezavantajları vardır (50). Rinite spesifik yaşam kalitesi anketlerine örnek olarak *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire* (RQLQ) (51), *Rhinitis Symptom Utility Index* (RSUI) (52) ile *Mini Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire* (MiniRQLQ) verilebilir (53). *Rhinasthma* yaşam kalitesi anketi ile rinitli hastalar, ile rinit ve astımlı hastaların psikometrik özellikleri ayırt edilebilmektedir (54). Ayrıca klinik çalışmalarda kullanılmak üzere, *Pediatric Quality of Life Inventory* (PedsQL) (55), *Pediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire* (PRQLQ) (56) gibi pediatrik AR'lı hastalara özel anketler de geliştirilmiştir.

Yaşam kalitesi anketleri pek çok dile uyarlandığı gibi Türkçe'ye de çevrilenler olup geçerliliği gösterilmiş olanlara örnek olarak şunları verebiliriz; SF-36 (57), MiniRQLQ (58), *Rhinosinusitis Disability Index* (59) ve *Pediatric Rhinitis Quality of Life Questionnaire* (60). SF-36'nın ayrıca Türk popülasyonu için normal değerleri sağlıklı popülasyona uygulanarak saptanmıştır (61).

2.2.6. Allerjik rinit tedavisi

AR tedavisi hasta eğitimi, allerjenden korunma, farmakoterapi ve immünoterapi olarak sınıflandırılabilir. Bu tedavi seçenekleri basamak tedavisi adı verilen semptomların şiddeti ve sürekliliğine göre tercih edilmelidir (Şekil 2.2.6.). Kedi, köpek allerjisi varsa, bundan uzaklaşmaları, hava kirliliği olan bölgelerde

bulunmamaları tavsiye edilmektedir. Yüksek etkinlikte partikül yakalayıcı (HEPA-*High efficiency particulate arresting*) filtresi, ev tozu akarına özel yatak çarşaf takımı, akarısit deterjanları gibi ev içi allerjenden korunma yöntemlerinin etkinliği kesin kanıtlanamadığı için ARIA-2008 kılavuzunda önerilmemekte, ancak allerjenlere karşı korunma yöntemlerinin hepsinin birlikte uygulanmasının anlamlı olabileceği vurgulanmaktadır (1,62).



Şekil 2.2.6. Allerjik rinitte basamak tedavisi-ARIA'dan alınmıştır (1).

Semptomatik dönemlerde veya öncesinde profilaktik olarak ilaç tedavisine başlanabilir. Ancak ilaç kesildiğinde semptomlar nüks edebildiğinden, özellikle yılboyu riniti olan hastalara uzun süreli ilaç kullanımı, taşıfilaksi nadir olduğu için önerilmektedir. AR tedavisinde kullanılan ilaçlar, antihistaminikler (oral/topikal), dekonjestanlar (oral/topikal), topikal antikolinergikler, kromonlar ve steroidler (oral/topikal) olup, en sık oral ve intranazal yolla ilaçlar kullanılmaktadır (Tablo 2.2.6). İntranazal yol direkt hedef organda kısa sürede, yüksek konsantrasyon sağlaması ve minimal yan etkisi ile avantajlı iken, bazen burunda kanama, kabuklanma ve kötü tat hissi gibi semptomlara yol açabilmektedir. Burun tam tıkalı olduğunda topikal kullanımlar faydasızdır. AR semptomlarına konjonktivit, astım gibi hastalık semptomlarının da eşlik ettiği durumlarda sistemik yol ile ilaç kullanımı

tercih edilmelidir (5,63). Antihistaminikler, histamin (H1) reseptörü üzerinden etki göstermekte ve daha çok kaşıntı, hapsirik ve akıntı şikayetine etkili olmakla beraber, burun tıkanıklığı üzerine etkisi intranazal glukokortikosteroidlere göre daha azdır. Topikal antihistaminik olan azelastinin etkisi 20 dakika içinde başlamakta, sabah akşam kullanılması gerekmekte, ayrıca anti-inflamatuvar olduğu da belirtilmekle beraber, kötü tat hissine yol açabilir (64). AR'da, birinci kuşak antihistaminiklerin ciddi yan etkilerinden dolayı, sadece ikinci kuşak antihistaminikler önerilmektedir. Dekonjestanlar alfa reseptörler üzerinden nazal tıkanıklığa etkili olup, hapsirik ve rinoreye etkileri yoktur. Ayrıca uzun süreli kullanılmamaları gerekmektedir. Kromonlar mast hücre stabilazörü olup etkinlikleri antihistaminiklerden çok düşüktür (65). LT reseptör antagonistleri, AR'da hapsirik, burun tıkanıklığı ve akıntısına etkili bir grup ilaçtır. AR'lılarda etkinlikleri, plasebodan daha çok bulunurken, antihistaminiklerle eşit etkili, ancak steroidlerden daha az etkili oldukları gösterilmiştir. LT reseptör antagonistleri, AR'a astımın eşlik ettiği durumlarda ve çocuklarda tercih edilebilir (63).

Intranazal steroidler, AR'da en etkili ilaç türü olup, etkinlikleri, tek başına antihistaminik veya lökotrien reseptör antagonistinden ve ikisinin toplamından daha güçlüdürler. Hafif ve aralıklı rinit dışında AR'da ilk tercih olarak kullanılmalıdır. Burun semptomlarının yanı sıra göz ve astım semptomları üzerine de etki gösterirler. Nazal ve oküler etkisi 7-8 saat sonra başlasa da, maksimum etkinlik 2 haftada elde edilebilmektedir. Minimal sistemik yan etki ile burunda yüksek dozda kullanılabilirler. Yan etkiler açısından değerlendirildiğinde, hipotalomo-hipofiz aksını baskılamazlar, ancak nazal kuruluk ve epistaksis gelişebilir. Sistemik steroidler, sadece kısa süreli ağır rinit vakalarında tercih edilebilir. Ayrıca kombinasyon tedavileri uygulanabilir (66).

Tablo 2.2.6. Allerjik rinitte ilaçların semptomlara etkisi-ARIA'dan alınmıştır (1).

	Hapşırık	Akıntı	Tıkanıklık	Kaşıntı	Göz semptomları
Antihistaminikler					
- Oral	+++	+++	0/+	+++	++
- İntranazal	++	+++	+	++	0
- İntraoküler	0	0	0	0	+++
Kortikosteroidler					
	+++	+++	++	++	+
Kromonlar					
- İntranazal	+	+	+	+	0
- İntraoküler	0	0	0	0	++
Dekonjestanlar					
- İntranazal	0	0	++	0	0
- Oral	0	0	+	0	0
Antikolinergikler					
	0	+++	0	0	0
Antilökotrienler					
	+	++	++	?	++

AR'da başka bir tedavi seçeneği olan allerjen spesifik immünoterapi (SİT), allerji deri testi veya serum spesifik IgE ile IgE aracılı allerji tanısı kanıtlanmış vakalara dilaltı, oral veya subkutanöz yollarla uygulanabilir. AR'da SİT endikasyonları, semptomlar ile ilişkili belirgin allerjen olması, allerjenle temasta alt solunum yolu şikayeti gelişmesi, farmakoterapinin yetersiz kaldığı ve hastanın uzun süreli ilaç kullanımını istemediği durumlar olarak sayabiliriz (67). SİT başlangıcında, allerjen spesifik IgE artsa da bu artış uzun sürmez ve IgG4 düzeyinde artış belirgin olarak devam eder. IgG4, allerjen-IgE kompleksinin B hücrelere bağlanmasını, allerjen spesifik T lenfosit ve bazofil aktivasyonunu bloke eder (39). SİT ile periferik kanda IgG4 üretimini arttıran IL-10, IgA üretimini arttıran TGF- β , T_H2 cevabını T_H1 yönüne çeviren Treg hücrelerde artış olduğu gösterilmiştir (68). SİT, AR'ın doğal gidişatına etkili tek tedavi olup, etkisi yıllarca sürmektedir (69). SİT'in, rinitin astıma ilerlemesini (70) ve yeni allerjenlere karşı duyarlanma gelişmesini de önleyebildiği gösterilmiştir (71). Yan etkiler lokalize inflamasyon dışında nadir görülen anafilaksi, astım, ürtiker gibi sistemik reaksiyonlardır (67). Yan etkilerin, yanlış uygulamalar sonucu arttığı yapılan anketlerde görülmüş ve SİT'in sadece allerji uzmanı tarafından

yapılması gerektiği önemle vurgulanmaktadır (72).

Omalizumab, hem dolaşımdaki serbest IgE'leri bağlayan, hem de mast hücre ve bazofil üzerindeki reseptörlere bağlı IgE'yi bloke eden anti-IgE antikorudur. Omalizumab tedavisi ile serum spesifik IgE düzeyi ve allerjen deri testi duyarlılığı azalmakla beraber, tedavi kesildiğinde eski haline dönmektedir (73). Mevsimsel veya yılboyu AR'lılarda omalizumaba bağlı nazal semptomların ve nazal hiperreaktivitenin azalıp yaşam kalitesinin arttığı gösterilmiştir (74,75). Ayrıca, omalizumab-SİT kombinasyon tedavisinin tek başına SİT'e göre daha faydalı olduğu gösterilmiştir (74). AR'lı hastalarda omalizumab tedavisi ile serum ve nazal lavaj IgE düzeyinde azalma bulunurken, IgE üreten B hücreler üzerine etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır (73). Tüm bu sonuçlara rağmen, diğer tedavilerle etkinliğini karşılaştıran çalışma bulunmaması ve pahalı olması nedeniyle, omalizumabın AR'da kullanımı sadece eşlik eden ağır astım varlığında ve *rush immünoterapi* sırasında yan etkileri azaltmak için önerilmektedir (1,76). Yan etkileri açısından güvenli bulunsa da, omalizumab sonrası anafilaksi gelişen vakalar yayınlanmıştır (77).

Rinit tedavisi, etyolojiye yönelik olmalıdır. Topikal steroidler tedavinin esasını oluştururlar, ancak gerekli durumlarda başka ilaç eklenebilir. Rinitte nazal polip ve konka hipertrofisi dışında cerrahinin yeri yoktur. Eşlik eden sinüzit ve enfeksiyonlar da tedavi edilmelidir (5,63).

2.2.7. Allerjik rinitte prognoz

AR gelişmesi için atopik bireylerin allerjenle karşılaşp duyarlanmaları gerekmekte, ancak her duyarlanan allerjene karşı semptom gelişmemektedir. Allerjik yürüyüş kavramı içinde atopik dermatit ve besin allerjisi gelişmiş çocuklarda ileride solunum allerjenleri ile AR ve astım gelişme riski bulunmaktadır. AR kliniği gelişen hastalarda, remisyon nadir olup semptomların şiddeti yıllar geçtikçe artabilmektedir (69). Bazı AR'lı hastalarda ise ileride astım gelişebilmektedir. Bu nedenle, rinitin tek başına astım için bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir. İki hastalık semptomatik ve immünopatolojik olarak bağlantılıdır ve rinitin tedavisi astım gelişmesini veya astım şiddetini azaltabilir. AR'da hastalığın doğal gidişatına etkili tek tedavi allerjen SİT'dir (1,20).

2.3. İdyopatik Rinit

2.3.1. İdyopatik rinit tanımı

İR, tüm allerjik olmayan rinit nedenleri dışlandığında tanı konulan rinit tipidir. İR tanısı için en az 2 haftadır, haftanın en az 5 günü, günde en az 1 saat süren nazal akıntı, hapşırık ve/veya tıkanıklık olması gereklidir. Allerji deri testleri ve serum spesifik IgE sonuçları negatif, eozinofil düzeyi normaldir. Mevsimsel ya da yılboyu olabilir. Semptomları tetikleyen kesin bir neden yoktur. Allerjik olmayan rinitler için çalışmalarda allerjik ve enfeksiyöz olmayan rinit (*Non-infectious Non-allergic Rhinitis-NINAR*), allerjik olmayan rinit gibi tanımlar kullanılmakta olup bazı yazarlar vazomotor riniti İR'le aynı kabul etmekte iken, ARIA kılavuzuna bu patolojiyi en iyi yansıtan tanım olarak İR gösterilmiştir (1,78).

Tüm kronik rinit nedenlerini dışlamak için detaylı anamnez (son 6 ayda sigara içimi, ilaç kullanımı, mesleki ortam gibi), allerji deri testi ve/veya serum spesifik IgE negatifliği, anterior rinoskopi veya endoskopi ile belirgin nazal anatomik bozukluk ve polip varlığının araştırılması gereklidir. Sinüs mukozası, nazal mukoza ile devam ettiği için sinüzit nazal şikayetlere yol açabilir. Bu nedenle kronik sinüzitten şüphelenildiği zaman paranazal bilgisayarlı tomografi (BT) çekilmelidir. Ancak anamnez ve muayene sinüzitten şüphelendirmiyorsa, BT İR tanısı için şart değildir. Vazomotor rinit ise su gibi burun akıntısı, ipratropiuma iyi yanıt vermesi, kapsaisine karşı nazal hiperreaktivite ve semptomların devamlılık göstermemesi ile İR'den ayrılır (Tablo 2.3.1) (79).

Tablo 2.3.1. İdyopatik rinit tanısı için dışlanması gerekli kriterler-van Rijswijk'den ve Powe'dan alınmıştır (36,79).

➤	Allerji deri testi ve/veya serum spesifik IgE pozitifliği
➤	Nazal pürülan sekresyon
➤	Son 6 ayda sigara içimi
➤	Nazal polip
➤	Nazal fonksiyon bozukluğu yapacak derecede anatomik bozukluk
➤	Paranasal sinüs enfeksiyon
➤	Hamilelik veya lohusalık
➤	Nazal fonksiyonları etkileyecek ilaçlar kullanımı
➤	Kardiyopulmoner ve sistemik hastalık
➤	Vazomotor rinit
➤	NARES

İR'de semptomları tetikleyici neden kesinlik kazanmamıştır. Tozlu ortam, sıcaklık değişimi ve belki allerjenlere karşı nazal hiperreaktivite mevcuttur. Nonspesifik nazal hiperreaktivite bir rinit tipine özel olmayıp AR dahil pek çok rinite eşlik edebilir. İR'lilerde yapılan nazal provokasyon testlerinde, histamin İR'lileri, kontrol grubundan ayırt edemezken, metakolin burun akıntısı semptomu ön planda olan İR'lileri kontrolden ayırt edebilmiştir (80). Kapsaisin nazal provokasyon testi, allerjik ve vazomotor rinitlilerde pozitif çıkarken İR için ayırt edici değildir (81). Son dönemde standardize edilen intranasal soğuk hava ile nazal provokasyon testi, İR'lilerde kontrolden farklı olarak mukus üretimi ve burun tıkanıklığına yol açmış ama hapsirik ve akıntı yapmamıştır (82).

2.3.2. İdyopatik rinitte patofizyolojiler

İdyopatik rinitte lokal allerji veya nörojenik inflamasyonun rol aldığı öne sürülmektedir.

2.3.2.1. Entopi

Sistemik bulgu olmaksızın sadece nazal mukozaya lokalize atopi olması ‘entopi’ (entopos yunancada lokal demek) olarak tanımlanmaktadır (83). Ancak lokalize IgE yanıtı rinite spesifik olmayıp atopik olmayan astımlıların bronş lavajı ve mukozasında (37,84) ve besin allerjisi düşünülenlerin gastrointestinal sisteminde artmış IgE ekspresyonu gösterilmiştir (38). Nazal mukozada IgE sentezlenebildiği, allerjen nazal provokasyon testine reaktif yanıt (85-87) ve allerjen spesifik IgE’nin nazal lavajda (85,86), nazal fırça sitolojilerinde, biyopsi materyalinde (36) ve invitro ortamda gösterilmesiyle kanıtlanmıştır (34,88). Ancak pozitiflik, allerjik olmayan rinitlilerde %50’yi aşmazken, AR’lılarda bile tüm vakaları içine almamaktadır.

AR’lıların nazal mukozasında B hücreler yaklaşık %4, plazma hücreler ise %12-19 oranında IgE sentezlerken, bu oran sağlıklı bireylerde sırasıyla %1 ve <%1’dir. IgE sentezleyen plazma hücrelerin kemik iliğinde de seyrek olması, rinitlilerde IgE kaynağının başlıca nazal mukoza olduğunu düşündürmektedir (89). Her ne kadar bazı çalışmalar lokal IgE üretiminin nazofarinksteki lenf nodları olduğunu önesürse de (90), nazal mukozanın allerjenin giriş yerindeki stratejik konumu nedeniyle lokal IgE sentezinde daha etkili olacağı açıktır (91). IgE sentezi için gerekli antijen sunan hücreler, aktif lenfositler, B hücreler ve mediyatörler nazal dokuda bulunmaktadır (92).

2.3.2.2. Nörojenik mekanizma

Burun duyu ve otonom sinir sistemi açısından zengin bir organ olup, bu sayede fiziksel ve kimyasal uyarılara karşı hızlı savunma yapabilmektedir. Duyu sinirleri uyarılınca kaşıntı, motor refleks sonucu hapşırık, parasempatik ve sempatik

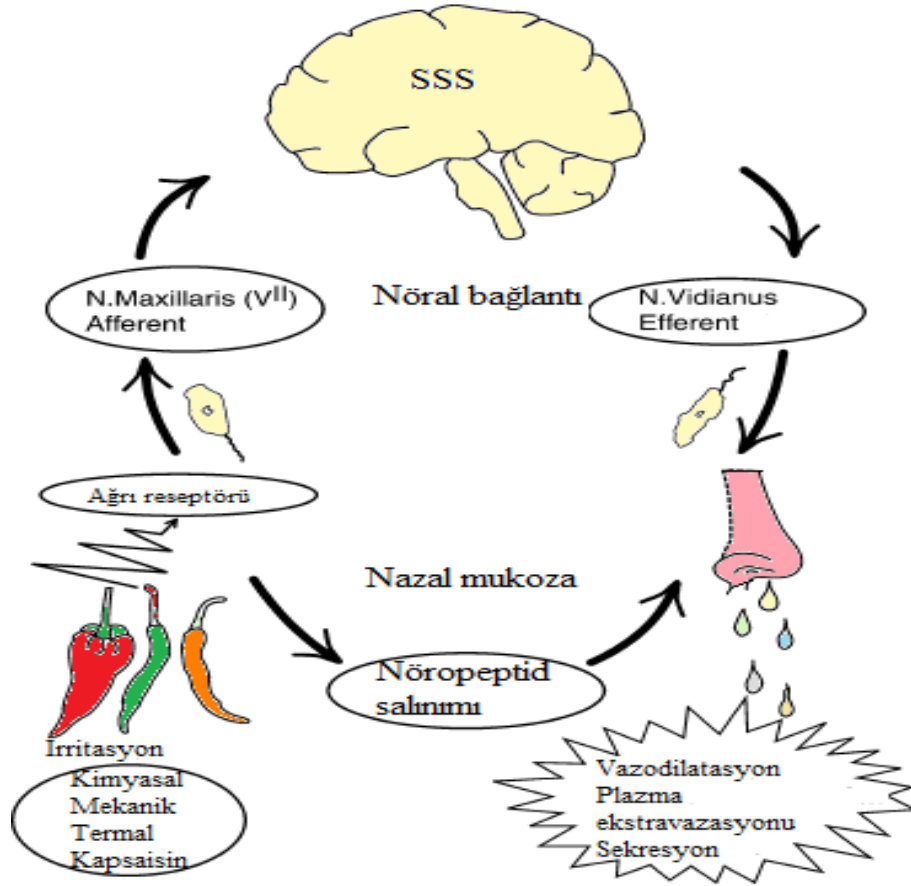
refleks sonucu burunda akıntı veya tıkanıklık gelişir. Nöron yolu devamlı uyarılırsa reseptörler artar, mukozal inflamasyon ve rinit gelişebilir. Nöropeptidler, nöronlardan salınan mediyatörlerdir (5,93).

Parasempatik/semptomik nöral dengesizlik:

Buruna kan akışını düzenleyen arteriyovenöz anastomoz ve sinüzoidlerde semptomik reseptörler yoğundur ve submukozal bezler parasempatik yol ile uyarılırlar. Normalde damarlarda semptomik sistem hakimiyeti olup, parasempatik sistem kan damarları tonusunda aktif yanıtı yol açmaz, ancak uyarıldıkları zaman vazodilatasyon ve hipersekresyona yol açabilirler. Nazal nöral aktiviteye bağlı, semptomik yanıtın azalması burun tıkanıklığı, parasempatik yanıtın artması ise submukozal glandlardaki muskarinik (M)-3 reseptörleri üzerinden burun akıntısına yol açar (93).

Peptiderjik nöral sistem:

Buruna hipertonic salin gibi iritanlar verildiğinde önce nosiseptif reseptörlerden hızlı myelinli A sinirlerinin uyarılmasıyla aniden ağrı, daha sonra damar çevresi ve epitel hücreler arasında bulunan miyelinsiz, C tipi duyu sinirlerinin (*nonadrenergic noncholinergic sensory C-fiber*) uyarılmasıyla nöropeptidler salınarak direkt reseptörleri üzerinden semptomlara yol açarlar (antidromik refleks). Ayrıca trigeminal sinir üzerinden santral yanıt sonucu parasempatik aktivite artışı da gelişir (ortodromik refleks). Nöropeptidlerden substans P, submukozal bezlerdeki NK1 reseptörleri üzerinden burun akıntısına, vazointestinal peptid (VIP), kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) de rinit semptomlarına neden olmaktadır (Şekil 2.3.2.2) (79,93).



Şekil 2.3.2.2. Nazal mukozada nöral refleks. İrritanlar, afferent sinyal olarak myelinsiz C lifleriyle santral sinir sistemine iletilir ve efferent sinyal parasempatik aktivasyona yol açıp vazodilatasyon, plazma ekstravazasyonu ve mukozal glandlarda sekresyona yol açar-ortodromik refleks-. İrritanlar aynı zamanda nöronlardan nöropeptid salınımına da yol açarak benzer bulgulara yol açar –antidromik refleks- Van Rijwzsk’den alınmıştır (79).

Myelinsiz duyu C-fiberleri diğer adıyla ağrı reseptörleri acı biberde bulunan kapsaisin maddesine özel reseptörleri (TRPV1) üzerinden duyarlıdır. Vazomotor rinitte, nazal kapsaisin provokasyon testi rinit şikayetlerine yol açarken (94), kapsaisin tedavisi, TRPV1 reseptörleri bloke olup semptomlar azalmaktadır. Ayrıca kapsaisinin santral disesteziye yol açarak peptiderjik duyu C-fiberlerinin fonksiyonunu baskıladığı düşünülmektedir (79).

Nöropeptidlerin nitrik oksit sentetazı uyarabileceği ve bunun üzerinden vazodilatasyon ve nazal tıkanıklık yapabilecekleri de bir başka hipotez olup endotel nitrik oksit sentetaz düzeyleri vazomotor rinit ve kontrolde farklı bulunmamıştır (95).

2.3.3. İdyopatik rinit tedavisi

Patofizyolojisi kesin bilinmeyen İR'de etkinliği kesinlik kazanmış, kılavuzlara girmiş tedavi seçeneği bulunmamaktadır. Çalışmalar daha çok allerjik olmayan rinit adı altında yapılmış ve pek çok ilaç farklı semptomda başarılı bulunmuştur (96). Burun tıkanıklığı ön plandaysa, topikal sempatomimetiklerden fayda alınabilir, ama uzun süre kullanımı rinitis medikamentozaya yol açabilir. Antikolinerjik ajanlar, rinorenin ön planda olduğu allerjik olmayan rinitte ve yaşlılarda önerilmektedir. Ayrıca nazal kaviteye botulinum toksini İR hastalarının nazal akıntı şikayetine etkili bulunmuştur (97). Hapşırık şikayetinin ön planda olduğu vakalar antihistaminiklerden fayda görebilir. Çalışmalarda intranazal azelastin, allerjik olmayan yılboyu rinitlilerde ve vazomotor rinitlilerde semptomlarda azalmaya yol açmıştır (98,99). Topikal steroidler, muhtemelen allerjik olmayan rinitte en sık reçete edilen ilaçlardır ama NARES hariç topikal steroidden faydanın AR'a göre az olduğu görülmektedir (100). İntranazal kapsaisin, vazomotor rinite özel tedavi seçeneği olmakla beraber, İR'li hastalarla da çalışmalar yapılmış ve faydalı ya da etkisiz olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (101,102). İR'de cerrahi seçeneği, sık kullanılan bir yöntem değildir. Kimyasal sklerozan ajan, elektrokoter ile denervasyon ve vidian nöronektomi ile preganglionik nöron harabiyeti yapılabilmektedir, ancak renervasyon olasılığı vardır (79).

2.3.4 Allerjik rinit ve idyopatik rinitin karşılaştırılması

AR ve allerjik olmayan rinitin toplumdaki sıklığı, Amerika Birleşik Devletlerinde 60 milyona karşılık 30 milyon (103), Avrupada 3:1, (104), ülkemizde ise Kırıkkale ÜTF İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları BD'nda yapılan çalışmada 2:1 oranında bulunmuştur (48). Allerjik olmayan rinitlilerin yaklaşık %71'i kadın iken, AR'lılarda bu oran yaklaşık %55'tir. AR şikayetleri, çocuklukta veya erişkinlikte

başlayabilirken, allerjik olmayan rinitler daha çok erişkin çağın hastalığıdır ve çocuklukta adenoid hipertrofi gibi anatomik bozukluklara bağlı görülebilir (103).

AR'ın etyolojisi multifaktöriyel olup atopik genetik yapı ve çevresel faktörler rol oynamakta iken, İR dahil allerjik olmayan rinitlerin farklı etyolojileri ve kesin kanıtlanmamış mekanizmaları vardır. Allerjik olmayan rinitlerin büyük çoğunluğunu vazomotor rinit ve İR oluşturmaktadır (105). AR'da tetikleyici ajan allerjenlere karşı IgE aracılı inflamasyon gelişirken, İR'de tetikleyici ve semptomların gelişme mekanizması kesinlik kazanmamıştır. Ancak sıcaklık, rutubet, toz gibi farklı tetikleyicilere karşı hem allerjik hem allerjik olmayan rinitlilerde nazal hiperreaktivite olabilir. AR'lıların sadece %43'ünün saf allerjik olduğu, allerjik olmayan rinitlilerin %23'ünün saf ve %34 hastanın hem allerjik hem allerjik olmayan rinit özellikleri taşıdığı gösterilmiştir (79).

AR gibi İR semptomları yılboyu/mevsimsel, aralıklı/sürekli ve hafif/orta-ağır şiddetli olabilir. Konjonktivit, boğazda kaşıntı daha çok AR'a eşlik eder (105). Astım, sinüzit gibi komorbiditeler hem allerjik hem de allerjik olmayan rinite eşlik edebilmekte (48), ama İR'de tanımı gereği bu tür hastalar dahil edilmemektedir.

AR tanısı öykü, fizik muayene ve IgE yanıtının allerji deri testi veya serumda gösterilmesi ile konurken, İR'e özel bir tanı testi yoktur ve diğer rinit formlarını dışlamak için öykü ve gerekli görülen testler (allerji deri testi veya serumda spesifik IgE, nazal sitoloji, nazal provokasyon testi, serum immün belirteçleri gibi) uygulanmaktadır (105).

AR'da allerjenden korunma, farmakoterapi, allerjen spesifik immünoterapi tedavi seçenekleri iken, İR'de faydası kanıtlanmış, kılavuzlara girmiş bir öneri bulunmamaktadır (1). Nazal steroidler etyolojiden bağımsız anti-inflamatuvar etki gösterirler ve AR'da etkinlikleri kanıtlanmış olmakla beraber allerjik olmayan rinitler içinde NARES, vazomotor rinitte etkinlikleri çalışılmış, ama İR'de çalışılmamıştır. Oral antihistaminikler AR'da etkili bir tedaviyken, allerjik olmayan rinitte histamin rol almadığı için etkileri zayıftır. Oral antihistaminiklerden 1.kuşaklar, antikolinergic etkisi nedeniyle rinoreye etkili ve 2. kuşakta bu etki az olduğu için allerjik olmayan rinitte etkileri daha az olabilmektedir. Ayrıca intranazal antihistaminikler (azelastin) sadece AR'da değil, allerjik olmayan rinitte de FDA (*Food and drug authority*) onayı almıştır (106). Antikolinergicler ise senil rinit ve vazomotor rinitte önerilirken,

AR'da kullanımı yaygın değildir. Dekonjestanlar ise her iki rinitte de kullanılabilir. LT reseptör antagonistleri ise AR ve samter triadında önerilmektedir. Vazomotor rinit için en çok çalışmış ve etkinliği gösterilmiş tedavi kapsaisindir (1,105). Görüldüğü gibi İR tedavisi AR gibi netlik kazanmamıştır.

AR ve allerjik olmayan rinitlilerin yaşam kalitesinde bozulma olduğu gösterilmiş (48), ama İR'de bu konuda çalışma yapılmamıştır. İR'in diğer rinitler kadar önemli olduğu ancak üzerinde yeterince çalışılmadığı görülmektedir.

2.4. Rinitte Tanı Yöntemleri

Rinit tanısı, semptomlar ve tanısal testlerin beraber değerlendirilmesi sonucu konur. Serbest veya hücreye bağlı IgE'yi göstermek için *in vivo in vitro* testler kullanılabilir. Tanının doğruluğu, rinit tedavisini yönlendireceği için önemlidir.

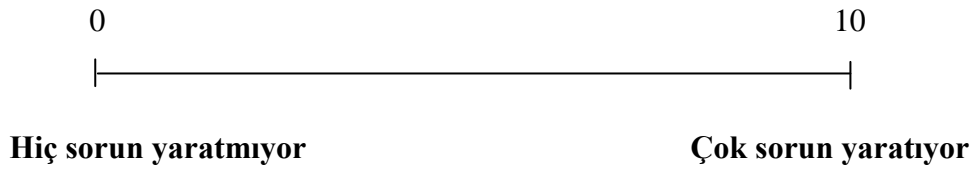
2.4.1. Semptomların değerlendirilmesi ve muayene

Rinit semptomları olan burun akıntısı, tıkanıklığı, kaşıntısı ve hapşırık semptomlarının süresi, şiddeti, devamlılığı ve tetikleyici nedenler sorgulanmalıdır. Semptomlar, her rinit tipinde değişik derecelerde görülmektedir. AR'da bu semptomlara göz şikayetleri de eşlik ederken, tek taraflı burun tıkanıklığı, pürülan akıntı, postnazal akıntı, ağrı ve hipozmi allerjik olmayan rinitlerde sık görülmektedir. Ayrıca, uyku sorunları, kronik öksürük rinitli hastalarda sorgulanmalıdır (Tablo 2.4.1) (107).

Rinit semptomlarının şiddetini ölçmek için objektif ölçümler kullanılabilir;

- Semptom skorları: yok-0, hafif-1, orta-2, şiddetli-3 şeklinde olabilir (108).

- Görsel analog skalası (*Visual analogue scale-VAS*): Pek çok hastalıkta kullanılan bu skala rinit semptomlarının kantitatif değerlendirilmesini sağlayan basit bir yöntemdir. Hastaya 'rinit şikayetleriniz sizi ne kadar rahatsız ediyor?' sorusunun cevabını 0-10cm'lik çizelgede göstermesi istenir. Hafif rinit ≤ 5 , orta-ağır rinit ≥ 6 cm olarak değerlendirilmektedir (109). Ancak her semptom için ayrı ayrı alınan sonuçların genel değerlendirilmesinin olmaması dezavantajdır (Şekil 2.4.1).



Şekil 2.4.1. Görsel analog skalası (VAS).

Nazal muayenede anterior rinoskop ile nazal mukozada hiperemi, osteomeatuslardan sekresyon varlığı, konka hipertrofisi, septumda deviasyon ve polipoid değişiklikler araştırılır. Nazal endoskopi ile daha detaylı değerlendirme yapılabilir (107).

2.4.2. Allerji deri testleri

AR tanısında ilk basamak tanı metodu olan allerji deri testleri, sonuç klinik öykü ile korele ise anlam taşır. En sık kullanılan allerji deri testleri *prick* ve intradermal testler olup erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonunu yani IgE aracılı allerjiyi göstermektedirler. İlk kez *Pepsy* tarafından kullanılan *prick* deri testleri semptomlar ve provokasyon testi sonuçları ile kuvvetli korelasyon gösterirken, intradermal deri testleri *prickten* daha sensitif ama daha az spesifik olmakla beraber semptomlarla korelasyonun az olması, yanlış pozitif sonuç verme ve sistemik reaksiyon riskinin daha yüksek olması nedeniyle daha az tercih edilmektedir (110).

Allerji deri testlerinde mutlaka negatif (Fenollü gliserol-salin) ve pozitif kontrol (Histamin dihidroklorid, 1mg/ml) kullanılmalıdır. Negatif kontrol, dermografizmi, pozitif kontrol ise hastanın test sonucunu baskılayacak ilaç kullanımını göstermek için kullanılır. Kullanılacak allerjenler standardize edilmiş olmalıdır. Pozitiflik kriteri, test yapıldıktan 15-20 dakika sonra endürasyonun 3mm ve üzerinde olması ve negatif kontrolde reaksiyon olmamasıdır. Test öncesinde sistemik antihistaminik ve steroid kullanımı en az 10 gün öncesinden kesilmelidir. Dermografizmi ve yaygın cilt lezyonu olanlara allerji deri testleri yapılamaz (111).

2.4.3. Total ve spesifik IgE

Serum total IgE düzeyi, erişkinler için 100-150 kU/l üzeri yüksek kabul edilir. Ancak total IgE düzeyi yaş, cinsiyet, ırk, serum kotinin düzeyi, vücut ölçüleri ve paraziter hastalık geçirmek gibi pek çok nedenden etkilendiği için allerji tanısında tek başına faydalı değildir (112). Atopik hastalarda total IgE düzeyi, allerjen deri pozitifliği veya spesifik IgE ile pozitifliği ile korele bulunmuş ve 100kU/l üzeri değerlerin allerjiyi düşündürebileceği, 20kU/l altı değerlerin ise allerji tanısından uzaklaştıracağı vurgulanmıştır (113).

Serum spesifik IgE ilk olarak *radioallergosorbent* test (RAST) yöntemi ile ölçülmeye başlanmıştır. Daha sonra *radiolabeled* veya *enzymelabeled* IgE ölçümleri geliştirilmiştir. Birim olarak *radioactive count bounds* (cpm), *arbitrary unit* (RAST *class*) veya IgE birimi (IU/ml, kU/L) kullanılabilir (113). Yapılan çalışmalarda Pharmacia CAP System (Pharmacia Diagnostics AB, Uppsala, Sweden) ile spesifik IgE'nin allerji tanısında sensitivitesi %94 iken, RAST yönteminin %88, her iki testte spesifite %96 oranında bulunmuş ve CAP sistemi ile daha çok allerji tanısı yakalanabileceği sonucuna varılmıştır (114).

Spesifik IgE düzeyi, ilaç veya cilt hastalıklarından etkilenmez. Aynı allerji deri testlerinde olduğu gibi, spesifik IgE'nin pozitif veya negatif çıkması ancak semptomlarla uyumlu ise rinitle ilişkilidir. Çünkü asemptomatik pek çok insanda pozitiflik görülebilir. Spesifik IgE için 0.35kU/L ve altı normal kabul edilmektedir. Serum spesifik IgE düzeyi, bazı çalışmalarda AR semptom şiddeti ile korele bulunurken (115), bazı çalışmalarda böyle bulunmaması rinitin sadece IgE düzeyi değil pek çok mediyatöre bağlı oluştuğuna bağlanabilir. Maliyeti allerji deri testlerine göre çok yüksek olan bu testlerde bu nedenle allerjen paneli seçerken sınırlı sayıda bakılmalıdır (111). AR tanısında allerji deri testleri, hem maliyet hem de tanı değeri açısından spesifik IgE'den önce yer almalıdır. Allerji deri testlerinin ev içi allerjen tanısında RAST ile ölçülen spesifik IgE'den daha spesifik ve sensitif olduğu gösterilmiştir (116).

2.4.4. Nazal provokasyon testi

Nazal provokasyon testi, nazal mukoza fonksiyon ve immün yanıtını gösteren bir yöntem olup allerjenler, lizin-aspirin ve nonspesifik uyarılar (metakolin, kapsaisin, soğuk hava gibi) ile yapılabilir. Nazal allerjen provokasyonu sonrası dakikalar içinde hapşırık, nazal kaşıntı, akıntı ve tıkanıklığı içeren erken yanıtla ilaveten 6–12 saat içerisinde geç faz yanıt da gelişebilmektedir. Nazal provokasyon testinin doğal allerjen maruziyetinden farkı, kullanılan solüsyonların allerjen konsantrasyonunun, doğal inhalasyon havasından çok daha fazla olmasıdır. Kısa sürede yanıt almak için, günler veya haftalar içinde solunan allerjenin kümülatif miktarı kullanılır (117).

1-Allerjen nazal provokasyon test endikasyonu;

- Hastanın öyküsü ile testlerde duyarlı bulunan allerjen arasında ilişki kurulamaması durumunda allerjenin rinit semptomlarından sorumlu olup olmadığını anlamak için (örneğin polen duyarlılığı olan hastada yılboyu süren rinit olması),
- İmmunoterapi için allerjen seçiminde (Nadiren yapılsa da pek çok allerjen duyarlılığı olduğunda, hangisinin rinite en çok neden olduğunu bulmayı sağlar),
- Mesleki AR tanısı için uygulanabilir.

2-Lizin-aspirin nazal provokasyon testi endikasyonu;

Oral aspirin provokasyonu yapılması tehlikeli olan hastalarda tercih edilir, testin pozitifliği anlamlı ancak negatifliği aspirin intoleransı olmadığını ekarte ettirmez.

3-Nonspesifik nazal hiperreaktivite endikasyonu;

Nonspesifik nazal hiperreaktivite, bir rinit tipine özel olmayıp histamin, metakolin, soğuk hava, kinin, kapsaisin gibi uyarılar ile yapılabilir (5,118).

Nazal provokasyon testi güvenilir bir test olmakla beraber şu durumlarda kontrendikedir; 1- Burun veya paranazal sinüslerde akut inflamasyon, 2- Kontrolsüz astım, 3- Allerjen ile anafilaksi öyküsü olması, 4- Oral/orofaringeal anjiödem öyküsü olması, 5-Hamilelik, 6-Kardiyopulmoner hastalığı olması, 7-Alt solunum yolu şikayetlerini arttırabilen (ACE inhibitörleri, β bloker gibi) veya test sonuçlarını etkileyen ilaç kullanımının olması (antihistaminik, allerjen immünoterapi,

immünsüpresif ve trisiklik antidepresan). Testten en az 48 saat önce sodyum-kromoglikat, 7 gün önceden nazal glukokortikosteriodler ve oral/nazal antihistaminikler, 2 hafta önceden oral glukokortikosteroidler (>10mg/gün ise), 1 hafta önceden trisiklik antidepresanlar kesilmelidir. Dekonjestanlar, nazal hava akımını etkiler ama nazal mediyatör salınımını ve hapşırık semptomunu etkilemezler. Allerjen SİT ise nazal allerjene duyarlılığı azaltır. Viral enfeksiyonlar, histamin ve proinflatuvar mediyatör salınımına neden olduğu için, testler enfeksiyondan en az 2-4 hafta sonra yapılmalıdır (117).

Nazal provokasyon testi günlük nazal siklus, rinosinüzit atağı, test öncesi nonspesifik iritanlara maruz kalmaya bağlı yanlış pozitif, önerilen ilaçların hasta tarafından kesilmemesi, standart olmayan solüsyonların kullanılması ve önceki nazal operasyon sonucu yanıt oluşturacak nazal doku kalmamasına bağlı yanlış negatif çıkabilir (117,118) .

2.4.4.1. Nazal provokasyon test teknikleri

Nazal provokasyonda kullanılacak allerjenler, su bazlı formda, standardize edilmiş olmalı ve çalışma boyunca aynı tip solüsyon kullanılmalıdır. Normal salin ile nazal hiperreaktivite varlığı test öncesi kontrol edilmelidir. Nazal provokasyon testi, için pek çok teknik tanımlanmıştır. Buruna lokal yolla (nazal sprey, pipet, damlalık, kağıt disk, pamuklu çubuk) veya odaya allerjen veren aletler (daha doğal bir yöntem ama alt solunum yolunu içeren daha şiddetli allerjik yanıt gelişebilir ve hastalar çok iyi monitorize edilmelidir) yolu ile yapılabilir. Çok nadiren toz veya granül halinde allerjen direkt buruna mukozasına uygulanabilir (5,118).

Tek taraflı burun boşluğuna nazal provokasyonun avantajı diğer burun deliği kontrol olarak kullanılabilir. Ama sprey gibi bazı aletler tek tarafa uygulansa bile diğer burun boşluğu da kontamine olmaktadır. Ayrıca tek taraf burun boşluğunun provokasyonunda nazonöral refleks yoluyla diğer burun deliğinde semptomlar oluşabilmektedir. Ancak nazal direncin sadece provoke edilen burun boşluğunda azaldığı gösterilmiştir (119). Histamin nazal refleks sonucu her iki nazal kavitede yanıtı yol açarken, metakolinin nazal nöral refleksi aktive etmediği gösterilmiştir (80).

2.4.4.2. Nazal provokasyon testi değerlendirme parametreleri

Nazal provokasyon testi sonrası allerjene yanıt, semptomlar, nazal akım, nazal sekresyonlar ve nazal mukoza örnekleri aracılığıyla değerlendirilebilir.

1. Semptomlar:

Test sonrası nazal semptomlar (hapşırık, burunda akıntı, tıkanıklık, kaşıntı), göz, sistemik semptomlar gelişebilir ve subjektif oldukları için mutlaka derecelendirilerek objektif hale getirilmelidir. Allerjik semptomların şiddeti, VAS ve çeşitli puanlama yöntemleri ile değerlendirilebilir (109). Meltzer ve ark.'nın önerdiği nazal skorlama ile tedaviye yanıt takip edilmiş ve buna göre her nazal semptom 0-yok, 1-az, 2-orta, 3-şiddetli şeklinde skorlanıp semptom ortalaması (0:asemptomatik, 1-4:hafif semptomatik, 5-12:orta-ağır semptomatik) ile değerlendirilmiştir (108,120). Uluslararası nazal provokasyon testi standartlarında skorlama, sekresyon olması (0-yok, 1-az, 2-çok), hapşırık (0:0-2 kez, 1:3-5 kez, 2:≥5 kez) ve burun dışı semptomlar (0-yok, 1-kaşıntı, göz sulanması, 2-konjonktivit/ürtiker/öksürük/dispne) şeklindedir (117).

2. Nazal akım:

Nazal inspiratuvar pik akım (NIPF) ve nazal ekspiratuvar pik akım (NEPF) ile nazal akım değerlendirilebilir. NIPF, anterior rinomanometri ile, NEPF ise posterior rinomanometri ile korelasyon gösteren, efor ve normal ventilator kapasite gerektiren ölçümlerdir. Bu nedenle akciğer hastalığı olmayanlarda yapılmalıdır (121). NIPF, rinit muayene bulguları ile korele olup özellikle nazal tıkanıklığın yaygınlığını değerlendirilmesinde etkili bulunmuştur. Tekrarlanabilir olması yanında ucuz, basit ve hızlı bir methoddur (122).

Rinomanometri, normal nefes alma esnasında burunda oluşan basınç ve akım ilişkisini ölçer. Aktif anterior rinomanometride burun deliğinin birisine basınç diğerine, akım tüpü yerleştirilir. Bunun sakıncası ise burun tıkanıklığı olduğu durumda akımın ölçülememesidir. Aktif posterior rinomanometride, yüz maskesi ile nazal akım ölçülürken ağıza yerleştirilen basınç sensörlü tüple arka nazal basınç ölçülür. Yalnız bazı hastalarda yumuşak damak açıklığı sağlanamayabilir. Çalışmalarda nazal tıkanıklık hissiyle, nazal rezistans sonuçlarının paralel olmadığı ve bunun nedeni olarak burunda tıkanıklık hissinin akım dışındaki alanlardaki

konjesyona bağı olabileceği belirtilmiştir. Akustik rinometri ise nazal pasajın tek tarafından gönderilen ses sinyalinin burun duvarlarından eko olarak yansımalarının analizidir. Nazal kavite hacmi ve istenildiği genişlikte ölçüm yapılabilir. Basit bir yöntem olup, burundan hava kaçağı olmaması önemlidir. Nazal rezistansta olduğu gibi soğuk hava, egzersiz ve nazal siklutan etkilenebilir. Akustik rinometri sonuçları, posterior rinomanometri, NIPF ve nazal provokasyon sonuçlarıyla koreledir (121).

3. Nazal sekresyonlar:

Nazal sekresyonların büyük kısmı nazal mukozadan salgılanırken çok azı sinüsler ve lakrimal bezlerden kaynaklanır. Nazal provokasyon testi sonrası AR'lılarda histamin, duyu sinirlerini uyararak santral refleks, parasempatik uyarıya yol açarak nazal mukoza bezleri ve goblet hücrelerden sekresyon artışına neden olur. Nazal sekresyonu nazal mukoza, kan damarı ve sinirlere ait yapısal ve fonksiyonel elementler ve infiltratif hücreler oluşturur. Bunun içinde peptit, amin, şeker, protein ve mukopolisakkaridler bulunur. Nazal sekresyon toplama yöntemleri sonuçları etkileyebilir. Nazal sekresyonlar dilüe edilerek analiz edilir ve ilk alınan sekresyonların içeriği çok yoğun olabilir. Bunun nedeni solunan havanın nazal mukoza yüzeyinde suyu buharlaştırmasıdır. Bunu önlemek için nazal kavite önceden serum fizyolojikle yıkanır. Nazal sekresyonların biyokimyasal değerlendirmesi immünolojik hücreler ve sitokinler hakkında bilgi sağlar (Tablo 2.4.4.2) (123).

Nazal sekresyon toplamak için nazal yıkama (lavaj), emdirme (absorbsiyon), çekme (*suction*) yöntemleri kullanılır. Toplanan nazal yıkama suyu santrifüj edilip hemositometri ile hücreler sayılabilir ya da santrifüj sonrası sitospinli kesitlere dönüştürülebilir (123). Nazal sekresyon toplama yöntemleri aşağıda anlatılmıştır;

I. Nazal lavaj: Hasta oturur pozisyonda boynu 30° arkaya yatık şekilde, ağzı açık nefesini tutar ve yutkunmadan her iki burun boşluğuna 2.5-5 ml verilen solüsyonu 10 saniye tutup geri çıkarır ve dönen solüsyon hacmi kaydedilir. Yıkama solüsyonu olarak fizyolojik salin, vücut ısısında kullanılır. Kolay, tekrarlanabilir bir yöntem olup, çalışmak için bol sekresyon elde edilir. Tekniğin dezavantajı burun tıkanıklığı durumunda etkili yapılamaması ve lavajın ölçüm öncesi ne kadar dilüe edilmesi gerektiğinin kesin bilinmemesidir (123).

II. Katater yerleştirilmesi

III. Filtreli kağıt disk

IV. Diğer: Pamuk çubuklar, sinus tamponları, açık boşluk içine uyan poliüretan süngerler (124).

Tablo 2.4.4.2. Nazal sekresyonlarda nazal provokasyon sonrası ölçümü yapılmış belirteçler-Adkinson'dan alınmıştır (5).

Kaynağı	Belirteç
Mukozal salgı bezleri	Lizozim, laktoferrin, fukoz, solunum glikokonjugatları
Plazma ekstrasvasyonu	Albümin, kininojen, fibrinojen
Mast ve bazofil aktivasyon belirteçleri	Histamin, triptaz, lökotrien, prostaglandin, trombosit aktive edici faktör (PAF), bradikinin
Eozinofil aktivasyon belirteçleri	MBP, ECP
Sitokinler	IL-4, IL-13, IL-5, IL-6, IL-1, IL-10, tümör nekroz faktör, GMCSF
Kemokinler ve büyüme faktörleri	Eotaksin, monosit kemotaktik protein, <i>nerve growth factor</i> , IL-8, makrofaj inflamatuvar protein 1 alfa, RANTES
Nöropeptidler	Substans p, kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP), vazoaktif intestinal peptid (VIP)

Nazal sekresyonlarda, IgE ölçümü de yapılabilmektedir. (125-128). Örneğin ev tozu akarına karşı spesifik IgE'ye CAP metodu ile nazal lavajda bakılmış ve serum ile aynı olan 0.35kU/L değerini üst sınır almışlardır (85). Ancak nazal IgE, seruma göre daha düşük değerlerde olmaktadır.

4. Nazal mukoza doku örneği:

Nazal provokasyon testi sonrası nazal dokuda meydana gelen değişiklikler

sitokimya, akımsitometri, immünohistoloji, elektronmikroskopi, insitu hibridizasyon, hücre kültürü ve PCR ile değerlendirilebilir. Nazal mukoza dokusu şu yöntemleri kullanarak elde edilebilir;

- Mukozal imprint
- Nazal pamuk
- Nazal fırçalama
- Nazal mukoza döküntüsü
- Nazal biyopsi

2.4.5. Diğer testler

Basit ve kolay bir yöntem olarak, nazal nitrik oksit ölçümü, özellikle Kartagener sendromu ve kistik fibrozis tanısında kullanırken, AR'da nazal inflamasyonu yansıtsa da AR tanı ve tedavisinde yeri kesinlik kazanmamıştır. Histamin, prostaglandin, lökotrien, kinin, triptaz ve ECP gibi immün belirteçler, nazal sekresyon, serum veya idrarda ölçülebilmektedir (123).

GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Metot

Bu çalışma vaka kontrollü, prospektif bir araştırmadır. Çalışmanın birinci aşaması vakaların seçimi ile başladı. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Polikliniği'ne rinit şikayeti ile başvuran hastaların rutin değerlendirilmesi-anamnez, fizik muayene, kan tetkiki ve sinüs radyolojisi-sonucunda allerji deri testi uygulandı (Şekil 3.1). Aşağıda belirtilen uygun koşulları taşıyan vakalar içerisinde çalışmaya katılmayı kabul edenler, allerji deri testi sonuçlarına göre allerjik rinit (AR), idyopatik rinit (İR) ve kontrol grubu olmak üzere üç gruba ayrıldı. Demografik verileri ve rinit özelliklerini içeren anket formu (Bkz. EK 1) doktor tarafından dolduruldu. Ayrıca hastalar, ekte belirtilen yaşam kalitesi anketlerini (Bkz. EK 2, 3, 4) doldurdular.

Vaka seçimi tamamlandıktan sonra, nazal provokasyon testi için çağrıldılar. Nazal provokasyon testi öncesi ve sonrası, semptom skorları, nazal muayene, nazal inspiratuvar tepe akımı (NIPF), yaşam kalitesi anketleri değerlendirildi ve nazal lavaj yapıldı. Test sonrası fırça ve kazıntı ile nazal mukoza doku örnekleri alındı. Nazal provokasyon testi sonrası rinitli hastalara nazal steroid tedavisi başlandı. Tedavinin 2. ve 6. haftasında kontrole çağrılan hastaların semptom skorları, nazal muayeneleri, NIPF ve yaşam kalitesi anketleri değerlendirildi.



Şekil 3.1. Çalışma planı (NIPF, Nazal inspiratuvar tepe akımı; NPT, Nazal provokasyon testi).

3.1.1. Vaka seçimi

Hasta seçimi:

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1. Yaşları 18–60 arası, kadın veya erkek olmak,
2. En az iki yıldır rinit şikayetlerinin olması,
3. Rinitin yılboyu özellikte olması,
4. Ev içi ve tozlu ortamda rinit şikayetlerinin gelişmesi,
5. En az altı haftadır rinit tedavisi almıyor olması,
6. Çalışmaya katılmayı kabul etmesi.

İR grubu aşağıdaki özellikleri taşıyan hastalardan seçildi (36);

1. Allerji deri testlerinin negatif olması,
2. Mevsimsel yakınmalarının olmaması,
3. Sinüs radyolojisinde sinüzit ve yapısal bozukluk olmaması (nazal polip, septum deviasyonu, konka bülloza, konka hipertrofisi, vb),
4. Vazomotor riniti olmaması (sıcaklık değişimi ile ortaya çıkan su gibi nazal akıntı),
5. Pürülan nazal sekresyonu olmaması,
6. Yaşlılığa bağlı senil rinit olmaması,
7. Sigara içiminin olmaması,
8. Eozinofilik riniti (NARES) olmaması (nazal eozinofilinin >%25 ve nazal steroidlere iyi yanıt),
9. İlaça bağlı rinit olmaması (rinitis medikamentoza, vb),
10. Hamilelik veya laktasyon döneminde olmaması,
11. Sistemik hastalığı, astım veya herhangi bir solunum yolu hastalığı bulunmaması.

AR grubu, aşağıdaki özellikleri taşıyan hastalardan seçildi;

1. Allerji deri testinde ev tozu akarına karşı pozitiflik olması,
2. Rinit şikayetlerinin ev tozu akarı olan ortamlarda şiddetlenmesi,
3. Allerjen SİT almamış veya halen almıyor olması,
4. Sinüs radyolojisinde sinüzit ve yapısal bozukluk olmaması (nazal polip,

septum deviasyonu, konka bülloza, konka hipertrofisi),

5. Sistemik hastalığı, astım veya herhangi bir solunum yolu hastalığı bulunmaması.

Kontrol grubu şu özellikleri olan gönüllülerden seçildi:

1. Yaşları 18–60 arası, kadın veya erkek olması,
2. Rinit ve sinüzit dahil herhangi bir allerjik şikayeti olmaması,
3. Sinüs radyolojisinde sinüzit ve yapısal bozukluk olmaması (nazal polip, septum deviasyonu, konka bülloza, konka hipertrofisi),
4. Sistemik hastalığı, astım veya herhangi bir solunum yolu hastalığı bulunmaması,
5. Allerji deri testlerinin negatif olması,
6. Çalışmaya katılmayı kabul etmesi.

Çalışmaya alınmama ve çıkarılma kriterleri;

Çalışmadan çıkarılma kriteri nazal provokasyon testine uyum sağlayamamak olarak belirlendi. Hasta ve sağlıklılardan şu kriterleri olanlar çalışma dışı bırakıldı;

1. Yaşı 18 altı ve 60 üzeri olmak,
2. Allerjen ile anafilaksi, oral/orofaringeal anjioödem öyküsü olması,
3. Burunda tıkanıklık yapan yapısal bozukluk olması,
4. Sigara içme alışkanlığının olması,
5. Son 4 hafta içinde enfeksiyon öyküsü olması,
6. Hamilelik veya laktasyon döneminde olması,
7. Kardiyopulmoner hastalığı (astım dahil) olması,
8. Nazal cerrahi öyküsü olması,
9. Alt solunum yolu şikayetlerini arttırabilen (ACE inhibitörleri, β -bloker gibi) veya test sonuçlarını etkileyen ilaç (antihistaminik, allerjen SİT, immünsüpresifler ve trisiklik antidepresan) kullanımı olması,
10. Çalışmaya katılmayı kabul etmemek.

3.1.2. Anamnez, fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri

Vakaların yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, ailede atopi öyküsü, rinit süresi ve özellikleri (sıklık: aralıklı/sürekli, şiddet: hafif/orta-ağır, görülme zamanı: mevsimsel/yılboyu), horlama, burun operasyonu, konjonktivit varlığı (gözde sulanma, kaşıntı, kızarıklık) ve süresi, ilaç kullanımı, enfeksiyon belirtileri (ateş, baş ağrısı, pürülan nazal/postnazal akıntı, kırgınlık, öksürük, vb.) sorgulandı ve bu soruları içeren EK 1'deki form doktor tarafından dolduruldu. Baroody ve ark.'nın önerdiği semptom skoruna nazal provokasyon testi kılavuzunda önerildiği üzere rinit dışı semptomlar eklendi (108,117). Hastaların burun akıntısı, tıkanıklık, kaşıntı, hapşırık ve rinit dışı semptomları 0-3 arasında skorlandı (yok-0, hafif-1, orta-2 ve şiddetli-3 şeklinde) (Tablo 3.1.2). Toplam semptom skoru bu beş semptomdan oluşmaktaydı.

Tablo 3.1.2. Semptomların şiddetine göre değerlendirilmesi (semptom olmaması: 0)-Baroody ve Gosepath'dan modifiye edildi (108,117).

Semptom	Derece	Kriter
Burun tıkanıklığı	1-Hafif	Bazen tıkanıyor, ama rahatsız etmiyor.
	2-Orta	Bir veya iki burun deliği tıkanabiliyor ama rahatsız etmiyor.
	3-Şiddetli	Burun deliği devamlı tıkalı, burundan nefes alamıyor.
Burun akıntısı	1-Hafif	Günde 1–6 defa burun çekme/ silme.
	2-Orta	Günde 7–12 defa burun çekme/ silme.
	3-Şiddetli	Burun sürekli akıyor, çok rahatsız ediyor, burun kanatları tahriş olmuş.
Burun kaşıntısı	1-Hafif	Arada oluyor ama rahatsız etmiyor.
	2-Orta	Sık oluyor ama rahatsız etmiyor.
	3-Şiddetli	Çok sık oluyor ve rahatsız ediyor.
Hapşırık	1-Hafif	1-3 kez
	2-Orta	4-8 kez
	3-Şiddetli	>8 kez
Diğer şikayetler:	1-Hafif	Arada oluyor ama rahatsız etmiyor.
Ürtiker/ Öksürük/	2-Orta	Sık oluyor ama rahatsız etmiyor.
Konjonktivit/ Dispne/	3-Şiddetli	Çok sık oluyor ve rahatsız ediyor.
Faringeal pruri		

Rinit tanısı burunda akıntı, tıkanıklık, kaşıntı ve hapşırık şikayetlerinden en az ikisinin çoğu gün en az bir saat sürmesi, en az iki gün üst üste olması ve kendiliğinden ya da ilaçlar ile düzelmesi ve bu rinit ataklarının en az 2 yıldır sürmesi kriterlerine göre değerlendirildi. AR tanısı, allerji deri testlerinde pozitif çıkan allerjenle, uyumlu klinik hikaye eşliğinde ve İR tanısı, yukarıda belirtilen allerji dışı rinit nedenlerinin dışlanmasıyla kondu (1).

Nazal muayenede, nazal mukozada hiperemi, osteomeatuslarda sekresyon varlığı, konka hipertrofisi, septum deviasyonu ve polipoid değişiklikler gibi nazal tıkanıklık yapacak yapısal ve patolojik bulgular araştırıldı (107).

Sinüzit tanısı, EPOS (*European Position Paper on the Primary Care Diagnosis and Management of Rhinosinusitis and Nasal Polyps*) kılavuzunda belirtildiği üzere burun tıkanıklığına, baş ağrısı, geniz akıntısı ve hipozmi semptomlarından en az iki tanesi eşlik ediyorsa kondu. Ayrıca, nazal mukopürülan akıntı, ödemli nazal mukozaya yanında waters ve/veya paranazal sinüs tomografisinde sinüzit bulguları açısından değerlendirildi (107). Astım tanısını dışlamak için, GINA kılavuzuna göre nefes darlığı, hışıltılı solunum ve öksürük ataklarının sorgulanması, akciğer muayenesinde ronküs varlığı sorgulandı ve bu semptomlar-muayene bulguları varsa solunum fonksiyon testi ve/veya bronş provokasyon testleri ile değerlendirildi (129).

Alınan periferik kan örneklerinde, hücre sayımı (*Flow cytometry*, Beckman Coulter, Fullerton, CA, ABD), total IgE (*Electrochemiluminescence Immünoassay ECLIA*, Roche, ABD) (total IgE için normal değer: 0-240IU/mL) ve C-reaktif protein (CRP) (*Immünoturbidimetric Assays*, Roche Diagnostics, GmbH, Mannheim) (CRP için normal değer: 0-0.5mg/dL) çalışıldı.

3.1.3. Allerji deri testi

Her vakaya standardize edilmiş inhalen allerjenler (ALK, Madrid, İspanya) ile allerji deri testleri (*Skin Prick Test*=SPT) uygulandı. Test esnasında gelişebilecek allerjik reaksiyonlara karşı adrenalin içeren acil müdahale seti İmmünoloji ve Allerji Polikliniğinde hazır bulunduruldu. SPT için dermografizmi olmayan, en az 10 gündür antihistaminik, steroid ve trisiklik antidepresan almamış olmak şartı arandı. Genel inhalen allerjenler, ev tozu akarı (*Der p* ve *Der f*), kedi (*Felis domesticus*), köpek (*Canis familiaris*), hamamböceği (*Blatella germanica*), mantarlar (*Alternaria*, *Cladosporium*, *Aspergillus*), polen karışımları (ağaç, yabani ot, çimen ve hububat) ve lateksten oluşmaktaydı. Pozitif kontrol olarak histamin hidroklorid (10mg/mL) ve negatif kontrol olarak fenol gliserol-salin kullanıldı. 2 mm uçlu lanset ile ön kol volar yüze delme (*prick*) yöntemi uygulandı. Uygulamadan 20 dakika sonra negatif kontrolde reaksiyon olmaması, pozitif kontrolde ≥ 3 mm endürasyon olması testin çalıştığını gösterirken, ≥ 3 mm endürasyon oluşan allerjene karşı duyarlılık pozitif kabul edildi (111).

3.1.4. Anketler

Çalışmada jenerik yaşam kalitesi anketi olarak SF-36 (*36-item Short Form Health Survey*) (46), rinite spesifik yaşam kalitesi anketi olarak MiniRQLQ (*Mini Rhinitis Quality of Life Questionnaire*) (53) ve gündüz uykululuk durumunu değerlendirmek için Epworth uykululuk skalası (US) kullanıldı (130) ve anketler hastalar tarafından dolduruldu.

SF-36, sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini değerlendirmeyi sağlayan 36 soruluk jenerik bir anketti (46) (Bkz. EK 2). Bu anket, fiziksel (genel sağlık algılaması: 6 soru, fiziksel fonksiyon kısıtlılığı: 10 soru, fiziksel rol kısıtlılığı: 4 soru ve ağrı: 2 soru) ve mental (Emosyonel rol: 3 soru, sosyal fonksiyon: 2 soru, enerji: 4 soru, mental sağlık: 5 soru) olmak üzere iki alt gruptan ve toplam 8 sağlık komponentinden oluşmaktadır. Puanlama 0–100 arasında olup, yüksek puanlar iyi durumu gösterirken, düşük puanlar sağlık durumunda kötüleşme lehinedir.

MiniRQLQ anketi, rinite özel 14 soruluk yaşam kalitesi anketidir ve aktivite kısıtlaması: 3 soru, pratik problemler: 2 soru, burun: 3 soru, göz: 3 soru ve diğer semptomlar: 3 soru, olmak üzere beş komponent ve genel ortalamadan oluşmaktadır (Bkz. EK 3). Sorular 0–6 arasında puanlanıp (0:şikayeti yok, 6:çok şiddetli şikayeti var), yüksek puan rinit semptomlarında kötüleşmeyi göstermektedir (53).

Epworth uykululuk skalası (EUS), 8 sorudan oluşan, 0–24 arası puanlı bir ankettir (Bkz. EK 4). Yüksek puanlar gündüz uyku semptomunun çok olduğunu gösterir ve 10 üzeri puanlar anormal kabul edilir (130).

SF-36, MiniRQLQ ve EUS türkçeye çevrilmiş ve geçerlilik çalışmaları yapılmıştır (57,58,131).

3.1.5. Nazal provokasyon testi

Nazal provokasyon testi, allerjene karşı nazal reaktivitenin kalitatif ölçümü için yapıldı. Bunun için yılboyu, ev içi ve tozlu ortamda riniti olan hastalarda ev tozu akar karışımı şüpheli allerjen olarak seçildi. Test için kontrendike durumlar (akut sinüzit, allerjik semptomların alevlendiği zamanlar, allerjene karşı anafilaksi öyküsü, solunum kapasitesini azaltacak kardiyopulmoner hastalıklar, hamilelik ve nazal operasyon) vakalarımızda yoktu. Test sonucunu etkileyebilecek ilaçlar önceden

kesildi (Testten en az 48 saat önce sodyum-kromoglikat, 7 gün önceden nazal glukokortikosteriod, antilökotrien ve oral antihistaminik, 2 hafta önceden oral glukokortikosteroid (>10mg/gün ise), 1 hafta önce trisiklik antidepresan, 1 hafta önceden α -agonist). Test öncesinde hastaların nazal kavimleri muayene edilerek, nazal mukozanın durumu değerlendirildi ve nazal tıkanıklığa yol açacak anormallikler (nazal polip, septum deviasyonu, konka hipertrofisi veya akut nazal/sinüs inflamasyonu) dışlandı (117).

Test günü hastalar, oda ısısında en az 30 dakika dinlendirildikten sonra klinik semptom skorları, muayene ve diğer işlemlere başlandı. %0.9 NaCl (SF) ile kontrol basamağı ve ev tozu akar karışımı (Der p ve Der f) (ALK, Madrid, İspanya) ile nazal allerjen provokasyonu yapıldı. Firmanın önerdiği üzere, toz halindeki allerjen 2 BU/mL, 4 BU/mL ve 8 BU/mL olarak dilüe edildi. Ev tozu akarı solüsyonu, ölçülü doz pompa sprey ile her iki burun boşluğuna, yukarı ve konkalara doğru 1 püskürtme şeklinde uygulandı. 1 püskürtme, 100 μ L partikül sağlarken, partiküller 30 μ m'dan büyük olup alt solunum yollarına ulaşamayacak büyüklükteydi. Hastaya test öncesi, sprey sıkıldıktan sonra allerjenin alt solunum yollarına gitmemesi için nefesini tutması gerektiği anlatıldı. Önce nonspesifik uyarana cevabı belirlemek için allerjen içermeyen ve nötral pH'lı solüsyon (SF) verildi. Eğer semptom gelişmez ise allerjenle nazal provokasyon testi uygulandı. Her allerjen uygulamasından sonra semptom skorlaması, NIPF tekrarlandı (117). Nazal provokasyon testi, SF ve allerjen kullanılarak (2,4,8 BU/mL) 15 dakika ara ile olmak üzere 1 saatte tamamlandı. Test esnasında oluşacak komplikasyonlara karşı adrenalin dahil acil müdahale tedbirleri alındı ancak hiçbir vakada herhangi bir komplikasyon gelişmedi.

Nazal allerjen provokasyon testi öncesi ve sonrası semptom skorlaması, NIPF ve nazal lavaj yapıldı. Nazal mukoza doku örnekleri test bittikten 1 saat sonra nazal fırça-kazıntı ile alındı.

In check nazal inspiratuvar akım ölçer (Clement Clarke International Ltd, London, England), nazal tıkanıklığın objektif göstergesi olarak kullanıldı (Şekil 3.1.5). Bunun için hem ağız hem burnu içine alan maske yardımı ile hasta dudaklarını sıkıca kapatıp burundan kuvvetli inspirasyon yaptı. Hatalı sonuçlara karşı hastanın ağızından kaçak olmaması, nazal sekresyonların bulunmaması, burunda tam tıkanıklık olmamasına dikkate edildi. Yine sonuçları olumsuz etkileyecek, akciğer

kapasitelerinde düşüklük, sigara içimi vakalarımızda bulunmamaktaydı. 20-350 ünite (L/dk) arası skalada birbirini izleyen üç ölçümden en yüksek olanı sonuç olarak kabul edildi. NIPF için normal değerlerin bulunmaması nedeniyle kontrol grubu referans alındı (121).



Şekil 3.1.5. *In check* nazal inspiratuvar akım ölçer

Nazal provokasyon testi şu kriterlerden en az biri varsa pozitif kabul edildi;

1. Tek başına toplam semptom skorunun başlangıca göre %50 artması,
2. Tek başına NIPF'da %40 veya daha çok azalma olması,
3. Toplam semptom skorunda %30 artışa NIPF'da %20'lik düşüş eşlik etmesi (117).

3.1.6. Nazal lavaj

Nazal provokasyon testi öncesi ve sonrası, nazal lavaj daha önce anlatıldığı şekilde toplandı (123). Hastalara oturur pozisyonda boynu 30° arkaya yatık şekilde ağzı açık pozisyonda sırayla her iki burun boşluğuna şırınga ile önceden ısıtılmış ılık (37°C) 5'er cc, toplam 10 cc verilen fizyolojik salin (%0.9 NaCl)-solüsyonu 5 saniye tutup kaba geri çıkartması istenildi. İşlem esnasında nefes almaması önerilerek yumuşak damak ile nazofarinksin kapanması sağlandı. Solüsyon hacminin yaklaşık %80'i geri döndü ve gruplar arasında nazal lavaj hacimleri benzerdi. Nazal lavaj materyali alındıktan sonra polipropilen tüpe konarak buz üzerine yerleştirildi. Nazal lavajın 4cc'sinde hücre sayımı yapıldı (*Flow cytometry, Beckman Coulter, Fullerton, CA, ABD*). Kalanı santrifüj edilip (400g, 5dk, 4°C) supernatanlar alıgotlanarak -20°C'de saklandı ve literatürde belirtildiği gibi ev tozu akarı karışımına karşı spesifik IgE (hx2, kU/l) ve total triptaz (ng/mL) *in vitro* flüoresans immünoanaliz olan

UniCAP (Phadia AB, Uppsala, Sweden) ile kantitatif olarak tayin edildi (117,123). Üretici firmanın serum standart aralığı triptaz için 1-200ng/mL, spesifik IgE için 0.35-100kU/l idi.

3.1.7. Histopatolojik ve immünohistokimyasal değerlendirme

Nazal mukoza;

1. Native preparat (PAP),
2. Triptaz antikoru,
3. IgE antikoru,
4. Substans p antikoru kullanılarak değerlendirildi.

Nazal provokasyon testine başladıktan 2 saat sonra, alt konkanın orta 1/3'ünün 3 mm'lik metal küret ile kazınması ile alınan materyal sitospin içeren epandorf tüplerde patoloji laboratuvarına götürüldü. Lama yayılan preparatlar, aynı patolog tarafından tek kör yöntemle incelendi. Ayrıca, mukozanın kazınması sonrası alt konka ve septum arası nazal mukozadan küçük plastik fırçayla alt konka orta 1/3'ü ve septum arası fırçalanarak elde edilen materyal lama yayıldı. Fikse edilip *Papanicolaou* (PAP) ile boyandı. Preparatlar x40 büyütmede en az 100 hücre sayılarak epitel, nötrofil, mast hücre, eozinofil, plazma hücre ve goblet hücre değerlendirildi. Epitel hücreler, şekilleri, nükleusları ve silyalı olması, inflamatuvar hücreler ise düzgün hücre membranları, nükleus ve granülasyonlarına göre ayırt edildi. Daha önce belirtildiği gibi yeterli örnek demek için silyalı ve goblet hücrelerin görülmesi kriter alındı ve örnekler alt konkadan alındığı için az sayıda bakterinin görülmesinin doğal olduğu öngörüldü (123).

Nazal sitoloji hücre yoğunluğu Howarth ve ark.'nın (123) önerdiği 0-4 arası derecelendirme, bazı derecelerde hiç örnek olmaması nedeniyle yerine, 0-3 arası şeklinde yapıldı. %10 eozinofil sayısı yaklaşık 3. dereceye denk geliyordu (Tablo 3.1.7).

Tablo 3.1.7. Nazal sitogramın derecelendirilmesi- Howarth'tan alınmıştır (123).

Kantitatif analiz	Semikantitatif analiz	Derece
Epitel hücreler	Normal morfoloji	N
	Anormal morfoloji	A
Eozinofil, nötrofil, mast hücre	0	0
	0.1-1.0	1+
	1.1-5.0	2+
	≥5.1	3+
Bazofil ve plazma hücreler	0	0
	0.1-1.0	1+
	1.1-3.0	2+
	3.1	3+
Bakteri§	Yok	0
	Nadir küme	1+
	Orta miktarda	2+
	Çok sayıda	3+
Goblet hücreler¥	0	0
	% 1-%24	1+
	%25-49	2+
	≥%50	3+

*, her alanda ortalama hücre sayısı; §, hücre içi bakteri; ¥, goblet hücrelerin epitel hücrelere oranı

Sitospin içindeki nazal kazıntı materyali, immünohistokimyasal olarak IgE (*Epsilon heavy chain rabbit polyclonal antibody-1, Thermo-LabVision, Fremont, CA, USA*), triptaz (*Clone AAI mouse monoklonal antibody-2, Thermo-LabVision, Fremont, CA, USA*), substans p (*pig polyclonal anti-substans P, Littleton, CO*) antikorları uygulanarak değerlendirildi. İmmünohistokimyasal boyamalar streptavidin-biotin-peroksidaz yöntemi ile yapıldı (*UltraVision Polyvalent rabbit-mouse, HRP kit*). İmmünohistokimyasal boyalamaların rehidratasyon aşamalarından sonra uygulanacak lamlara sitrat tampon (pH 6.0) ile retrieval işlemi yapıldı. Bu

işlemden sonra boyanan alanlara hidrofobik ortam sağlamak için özel kalem (PAP pen) ile çevreleri çizildi. Bundan sonraki tüm işlemler oda sıcaklığında ve kapalı nemli ortamda (*Humidity chamber*) gerçekleştirildi. Kesitler, yaklaşık olarak 5 dakika %3'lük hidrojen peroksit ile inkübe edilerek endojen peroksidaz aktivitesi ortadan kaldırıldı. Yaklaşık olarak 15 dakikalık PBS (*Protein Blocking Solution*) uygulamasından sonra kesitler primer antikorlarla oda ısısında 2 saat inkübe edilip, lamlar sırası ile biotinle konjuge polivalan sekonder antikor ve streptavidin peroksidaz kompleksi ile 15 dakika inkübe edildi ve kromojen olarak Amino-Etil-Carbazol (AEC & Substrat sistemi-LabVision) uygulandı. Primer antikorun uygulandığı işlem basamağının öncesi dışında bütün işlemlerin arasında kesitler PBS ile beşer dakika yıkandı. Zemin boyası olarak Mayer'in hematoksileni kullanıldı. Hemen sonrasında lamlar musluk suyu ile yıkanıp '*aqueous mounting medium*' ile kapatıldı. Ticari firmanın önerisi doğrultusunda, pozitif kontrol olarak IgE ve triptaz için tonsil dokusu, substance p için spinal doku örnekleri kullanıldı. Negatif kontrol olarak primer antikor basamağı yerine PBS uygulanarak diğer basamakların aynen yapıldığı bir kesit kullanıldı. İmmünohistokimyasal boyaların değerlendirilmesi sırasında kırmızı-kahverengi boyanma pozitif kabul edildi (120) .

3.1.8. Tedavi

Nazal provokasyon testi sonrası allerjik ve İR'li hastalara triamsinolon asetonid (55µg) nazal sprey (Sanofi-Aventis) günde bir kez, sabahları her burun deliğine bir püskürtme şeklinde önerildi. Toplam 6 hafta boyunca hastalar 2 kez (2 ve 6 hafta sonra) kontrole çağrıldı. 2. hafta sonu erken, 6. hafta sonu geç dönem etkileri değerlendirmek amacıyla seçildi. Tedaviye yanıt için başlangıç (nazal provokasyon testi öncesi), 1. (2 hafta sonra) ve 2. vizitte (6 hafta sonra) nazal semptom skorlaması, nazal muayene, yaşam kalitesi ve NIPF ile değerlendirildi. Nazal semptom skorlaması burun akıntısı, tıkanıklık, kaşıntı ve hapşırıktan oluşmaktaydı (108). Bunun dışında anozmi, geniz akıntısı, horlama ve göz yakınmaları sorgulandı ve nazal muayene yapıldı. Nazal muayene skoru, burunda tıkanıklık, hiperemi ve sekresyon varlığına göre 0 (normal), 1 (hafif), 2 (orta/ağır) olarak derecelendirildi.

3.2. Etik Kurul ve Çalışma için Alınan Destek

Çalışma 21.06.2007 tarihli yerel tıp etik kurul kararı (Karar No: 2007/028) alındıktan sonra Bilimsel Araştırmalar Birimi (BAP) tarafından sağlanan mali destek ile yürütülmüştür (KÜ-BAP No:2007/4). Tüm hastalardan yazılı onam formu alınmıştır.

3.3. İstatistik

İstatistik değerlendirilmesi SPSS-15 programı ile yapıldı. Kantitatif veriler ortalama \pm standart sapma, niteleyici veriler ise yüzde oran olarak verildi. $P < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

AR, İR ve kontrol grupları arası nominal (sınıflandırılmış) değişkenler χ^2 bağımsızlık testi ile analiz edildi. Sayısal verilerin önce normalitesi *Shapiro-Wilk* testi ile değerlendirildi. Varyans analizi, normal dağılım gösteren veriler için tek yönlü ANOVA ve normal dağılım göstermeyenler için *Kruskal-Wallis* testi kullanılarak yapıldı. Gruplar arası karşılaştırmada *Tukey-ANOVA* testi ile posthoc analiz yapıldı.

Nazal provokasyon testi, beş basamaktan (1-Başlangıç, 2-SF, 3-Ev tozu akarı 2BU, 4-Ev tozu akarı 4BU, 5-Ev tozu akarı 8BU) oluşuyordu ve her basamakta değerlendirilen nazal semptom skorları ve NIPF normal dağılım göstermediği için, çok eşli analizler aynı grup içinde *Friedman* testi ve ikili analizler (başlangıç ile diğer basamak skorları) *Wilcoxon* testi ile değerlendirildi. Grupların semptom skoru değişiklikleri, anormal dağılım gösterdiği için *Kruskal-Wallis* testi ile karşılaştırıldı.

Tedaviye bağlı değişiklikler normal dağılım göstermediği için grup içi ikili analizler *Wilcoxon* testi ile değerlendirilirken, AR ve İR arası sayısal veriler *Mann-Whitney U* testi ile değerlendirildi.

BULGULAR

4.1. Genel Özellikler

Çalışmaya alınan 51 vakanın, yaş ortalaması 36.1 ± 11.2 yıl (18-56 yaş arası), kadın/erkek oranı % 84.3/15.7, eğitim düzeyi 8.5 ± 3.5 yıl idi.

Çalışma popülasyonu, AR (n:16), İR (n:25) ve kontrol grubundan (n:10) oluşmaktaydı. Üç grubun yaş ortalaması, cinsiyet dağılımı, eğitim düzeyi benzer olup, ailede atopi öyküsü, kontrol grubunda negatif bulunurken, AR (%50) ve İR'de (%40) benzer sıklıktaydı ($p=0.53$) (Tablo 4.1). AR ve İR gruplarının, rinit semptomlarının süresi (9.4 ± 6.5 yıl ve 6 ± 4.3 yıl), rinit semptomlarının devamlılığı (aralıklı; %68.7 ve %56), rinit şiddeti (orta-ağır; %44.7 ve %56) ve konjonktivit oranı (%68.8 ve %56) benzerlik göstermekteydi. Kanda eozinofil sayısı, total IgE ve CRP düzeyi ortalamaları gruplar arasında istatistiksel olarak benzerdi.

Allerji deri testleri sadece AR'lılarda pozitif ve hepsinde ev tozu akarı pozitifken ayrıca %25'ine polen duyarlılığı da eşlik etmekteydi.

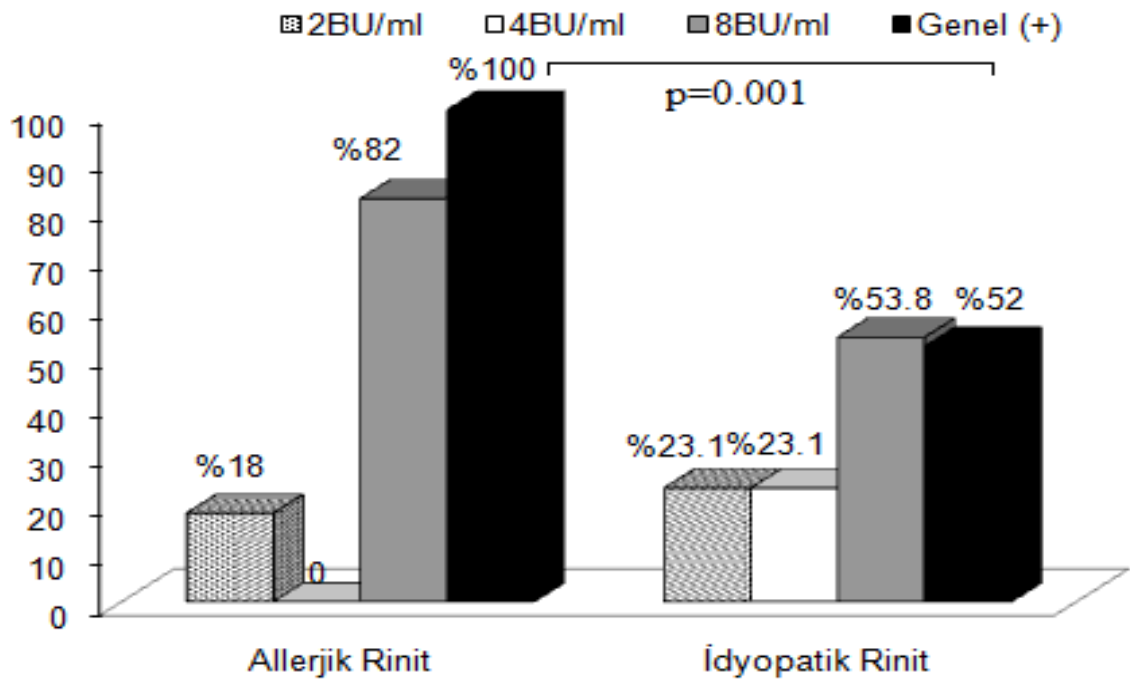
Tablo 4.1. Grupların genel özelliklerinin karşılaştırılması.

	Toplam	AR	İR	Kontrol Grubu	P
N (%)	51 (100)	16 (31.4)	25 (49)	10 (19.6)	
Yaş (yıl),*	36.1±11.2	37±10.1	34.4±11.8	38.9±11.7	0.53
Kadın/Erkek,%	84.3/15.7	87.5/12.5	92/8	60/40	0.06
Eğitim (yıl),*	8.5±3.5	7.6±3.5	9.1±3.8	8.30±2.9	0.52
Ailede atopi,§	18 (35.3)	8 (50)	10 (40)	-	0.53 ^δ
Rinit özellikleri;					
Süre (yıl),*	7.5±5.9	9.4±6.5	6±4.3	-	0.20 ^δ
Aralıklı/sürekli,%	60.9/39.1	68.7/31.3	56/44	-	0.51 ^δ
Hafif/orta-ağır,%	48.8 /51.2	55.3/44.7	44/56	-	0.53 ^δ
Konjonktivit,§	25 (49)	11 (68.8)	14 (56)	-	0.51 ^δ
% Eozinofil,*	2.8±0.3	2.9±0.4	2.8±0.4	2.6±0.2	0.61
Total IgE (IU/mL),*	139.2±25	170.9±39.6	126.9±32.8	120.2±6.9	0.65
CRP (mg/dL),*	0.2±0.1	0.4±0.1	0.2±0.1	0.1±0.1	0.06

CRP, C-reaktif protein; *, Ortalama ± standart sapma; §, n (%);^δ, p AR ve İR arasındadır.

4.2. Nazal Provokasyon Testi

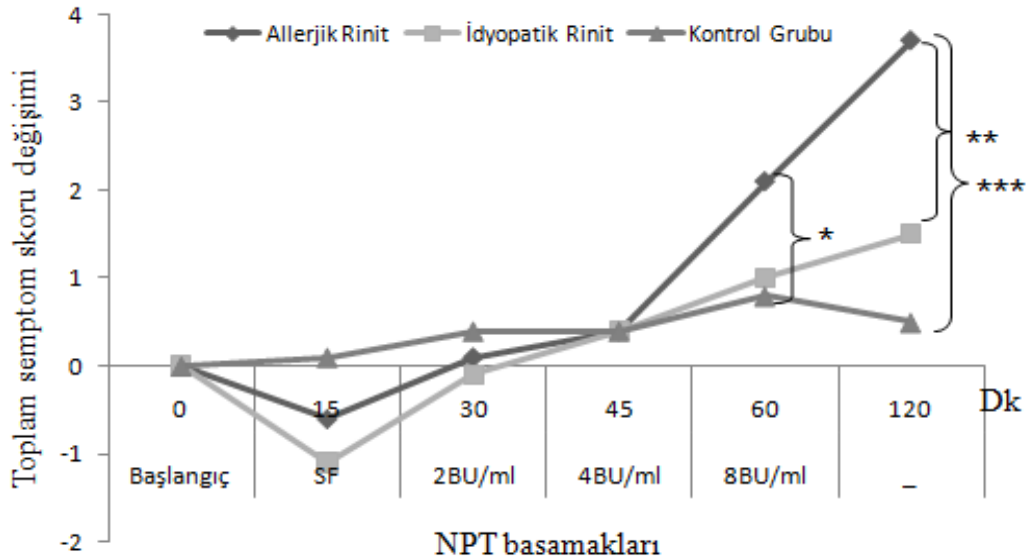
Nazal provokasyon testi, tüm AR'lılarda ve İR'li grubun %52'sinde (n:13) pozitif sonuçlanırken (p=0.001), kontrol grubunda pozitiflik izlenmedi (p=0.001). Nazal provokasyon testi pozitifliği AR'lılarda ev tozu akarı allerjen dozu 2BU/mL'de %18, 8BU/mL'de %82 iken, İR'lilerde 2BU/mL ve 4BU/mL'de %23.1, 8BU/mL'de %53.8 oranında gelişti (p=0.001) (Şekil 4.2.1).



Şekil 4.2.1. AR ve İR grupları pozitif nazal provokasyon testi basamaklarının karşılaştırılması (kontrol grubunda pozitiflik olmadığı için şekilde yer almıyor).

Nazal provokasyon testi öncesi ve her provokatif allerjen dozu sonrası değerlendirilen toplam semptom skorları grupların kendi içinde karşılaştırıldı. Toplam semptom skorunda AR'lılarda 8BU/mL provokatif allerjen dozundan sonra ($p=0.001$), İR'lilerde ise teste başladıktan 2 saat sonra başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı artış gözlemlendi ($p=0.03$).

Gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında, toplam semptom skoru değişiklikleri (provokasyon sonrası değer-başlangıç değeri) 8BU/mL provokatif allerjen dozundan sonra AR ile kontrol grubu arasında (*) ve test başlangıcından 2 saat sonra AR ile İR (***) ve AR ile kontrol grubu arasında (***) istatistiksel fark gelişti (Şekil 4.2.2).



Şekil 4.2.2. Nazal provokasyon testinde toplam semptom skoru ortalamasında gelişen değişiklikler, (Dk, dakika; NPT, Nazal provokasyon testi; SF, Serum fizyolojik).

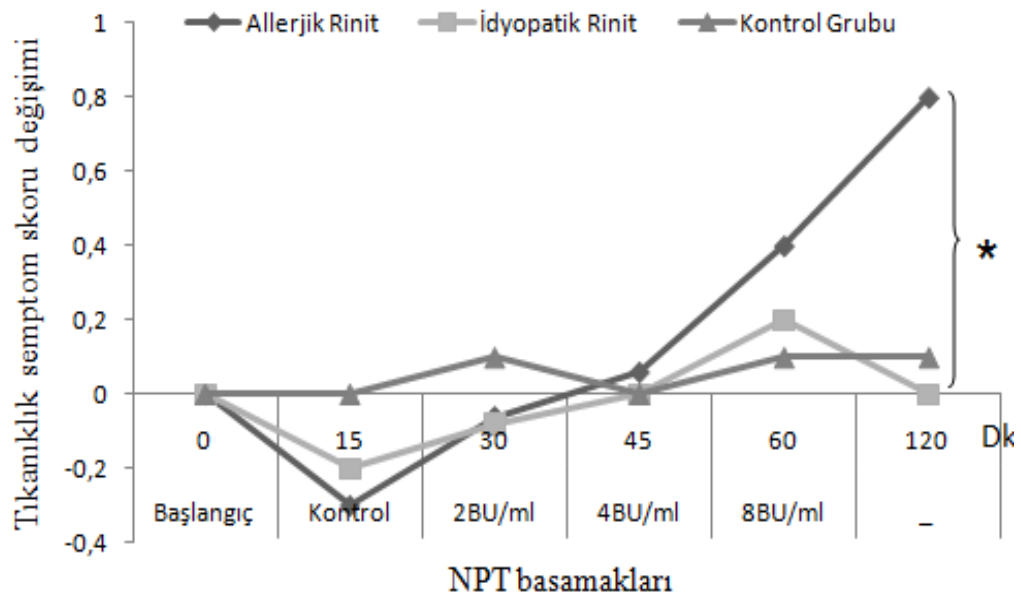
*, AR (2.1 ± 0.1) & Kontrol Grubu (0.8 ± 0.2) arası $p=0.03$, (8BU/mL'den sonra);

**, AR (3.7 ± 0.7) & İR (1.5 ± 0.6) arası $p=0.03$, (test başlangıcından 2 saat sonra);

***, AR (3.7 ± 0.7) & Kontrol Grubu (0.5 ± 0.3) arası $p=0.01$, (test başlangıcından 2 saat sonra).

Semptomlar tek tek incelendiğinde, grup içi karşılaştırmada nazal tıkanıklık skoru, AR grubu içinde 8BU/mL provokatif allerjen dozundan ve test başlangıcından 2 saat sonra ($p=0.03$ ve $p=0.003$), İR grubu içinde de 8BU/mL provokatif allerjen dozundan sonra başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak derecede arttı ($p=0.05$).

Nazal tıkanıklık skoru değişikliği gruplar arasında karşılaştırıldığında, test başlangıcından 2 saat sonra AR ile İR grubu arasında (*) istatistiksel fark gelişti (Şekil 4.2.3).

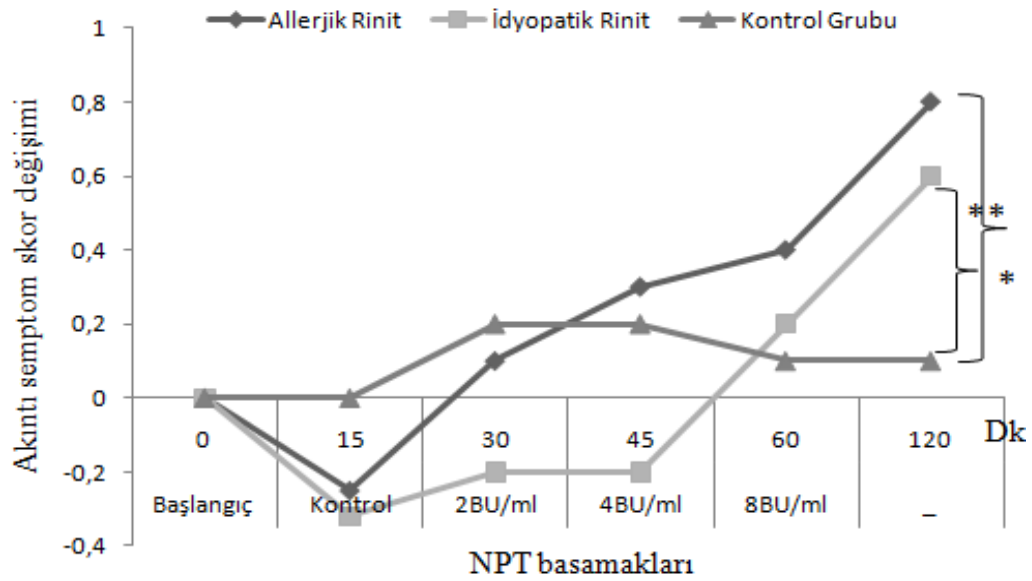


Şekil 4.2.3. Nazal provokasyon testinde tıkanıklık semptom skoru ortalamasında gelişen değişiklikler, (Dk, dakika; NPT, Nazal provokasyon testi; SF, Serum fizyolojik).

*, AR (0.8 ± 0.3) & İR (0.1 ± 0.2) arası $p=0.04$, (test başlangıcından 2 saat sonra).

Nazal akıntı semptom skoru grup içi değerlendirildiğinde, 8BU/mL provokatif allerjen dozundan sonra ve test başlangıcından 2 saat sonra hem İR ($p=0.04$ ve $p=0.03$), hem de AR grubunda başlangıca göre istatistiksel fark gelişti ($p=0.04$, $p=0.003$).

Gruplar arasında nazal akıntı skoru değişikliği, test başlangıcından 2 saat sonra, hem İR'de (*) hem de AR (**) kontrole göre istatistiksel farka ulaştı (Şekil 4.2.4).



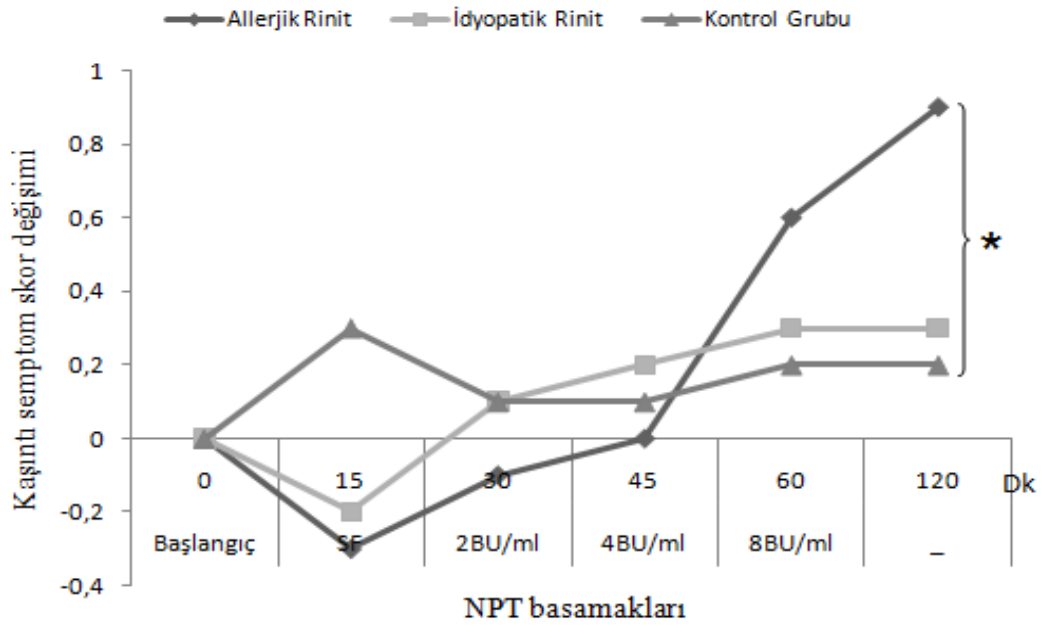
Şekil 4.2.4. Nazal provokasyon testinde akıntı semptom skoru ortalamasında gelişen değişiklikler, (Dk, dakika; NPT, Nazal provokasyon testi; SF, Serum fizyolojik).

*, İR (0.6 ± 0.2) & Kontrol Grubu (0.1 ± 0.1) arası $p=0.04$ (test başlangıcından 2 saat sonra);

**, AR (0.8 ± 0.2) & Kontrol Grubu (0.1 ± 0.1) arası $p=0.04$ (test başlangıcından 2 saat sonra).

Nazal kaşıntı semptom skorunda 8BU/mL provokatif dozdan sonra ve test başlangıcından 2 saat sonra, hem AR'lılarda ($p=0.01$ ve $p=0.001$), hem de İR'lilerde başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı fark gelişti ($p=0.02$ ve $p=0.03$).

Gruplar arası değerlendirmede, nazal kaşıntı skor değişikliği, AR ve kontrol grubu arasında (*) test başlangıcından 2 saat sonra istatistiksel fark yarattı (Şekil 4.2.5).

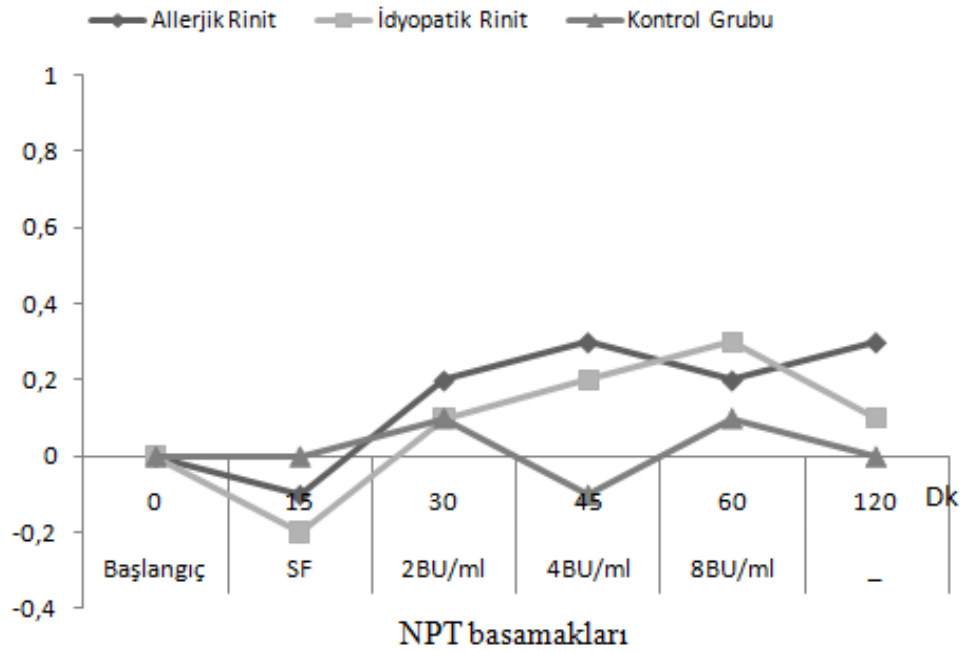


Şekil 4.2.5. Nazal provokasyon testinde kaşıntı semptom skoru ortalamasında gelişen değişiklikler, (Dk, dakika; NPT, Nazal provokasyon testi; SF, Serum fizyolojik).

*, AR (0.9 ± 0.2) & Kontrol Grubu (0.2 ± 0.1) arası $p=0.04$ (test başlangıcından 2 saat sonra).

Hapşırık semptom skoru, AR grubu içinde 4BU/mL, 8BU/mL ve teste başladıktan 2 saat sonra ($p=0.03$, $p=0.04$, $p=0.03$), İR'lilerde 4BU/mL ve 8BU/mL provokatif dozdan sonra istatistiksel olarak önemli derecede arttı ($p=0.04$, $p=0.03$).

Hapşırık semptom skor değişiklikleri gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel fark saptanmadı (Şekil 4.2.6).



Şekil 4.2.6. Nazal provokasyon testinde hapşırık semptom skoru ortalamasında gelişen değişiklikler, (Dk, dakika; NPT, Nazal provokasyon testi; SF, Serum fizyolojik).

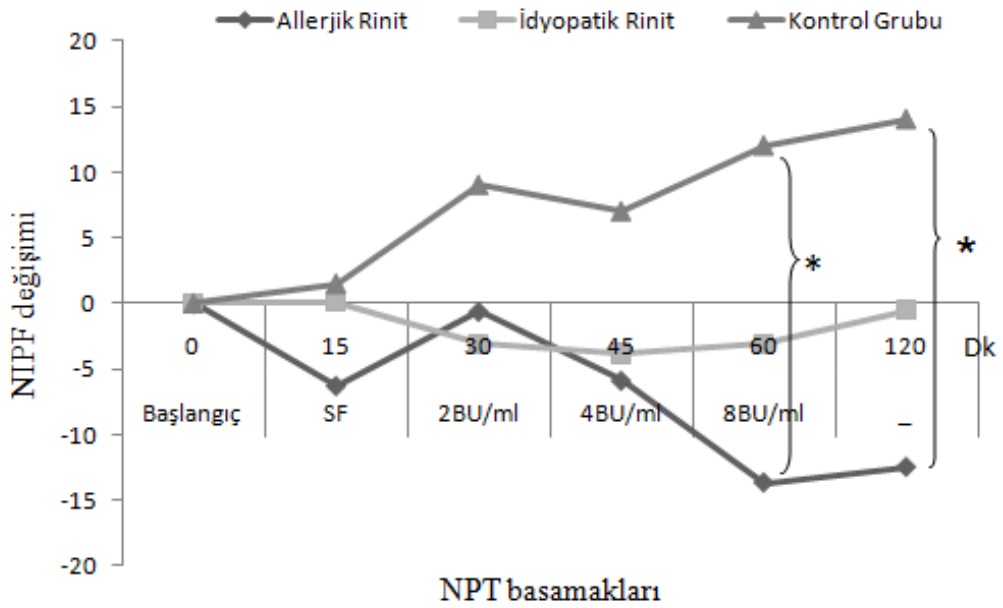
Rinit dışı gelişen semptom skoru başlangıca göre, 8BU/mL provokatif dozdan ve test başlangıcından 2 saat sonra hem AR ($p=0.04$ ve $p=0.02$) hem İR grubu içinde artış gösterdi ($p=0.04$ ve $p=0.03$).

Nazal provokasyon testi sonrası gelişen rinit dışı semptomlar gruplar arasında karşılaştırıldığında, AR ve İR grubunda benzer sıklıkta (~%50) görülürken kontrol grubunda daha azdı ($p=0.03$). AR grubunda en sık geniz akıntısı, İR'lilerde en sık öksürük gelişirken kontrol grubunda yalnızca bir kişide gözde yanma şikâyeti ortaya çıktı (Tablo 4.2.1).

Tablo 4.2.1. Nazal provokasyon testi sonrası gelişen rinit dışı semptomlar

N(%)	AR	İR	Kontrol
Toplam	7 (43.8)	13 (52)	1 (10)
Nefes darlığı	0	1 (7.6)	0
Öksürük	0	6 (46.2)	0
Geniz akıntısı	4 (57.1)	0	0
Göz şikayeti	2 (28.6)	3 (23.1)	1 (10)
Ciltte kaşıntı	1 (14.3)	0	0
Baş ağrısı	0	3 (23.1)	0

Nazal inspiratuvar tepe akımı (NIPF), başlangıç değerine göre sadece AR grubu içinde 8BU/mL provokatif allerjen dozundan sonra ve nazal provokasyon testi başlangıcından 2 saat sonra istatistiksel olarak anlamlı düşüş gösterdi ($p=0.03$ ve $p=0.03$). Şekil 4.2.7’de grupların NIPF değişiklikleri gösterilmekte olup, AR ile kontrol grubu arasında 8BU/mL provokatif allerjen dozundan itibaren istatistiksel fark gelişti.



Şekil 4.2.7. Nazal provokasyon testinde nazal inspiratuvar tepe akımı (NIPF) ortalamasında gelişen değişiklikler, (Dk, dakika; NPT, Nazal provokasyon testi; SF, Serum fizyolojik).

*, AR (-13.8 ± 5.5) & Kontrol Grubu (12 ± 6.7) arası $p=0.03$, (8 BU/mL’den sonra),

**, AR (-12.5 ± 5.7) & Kontrol Grubu (14 ± 6.8) arası $p=0.04$, (teste başladıktan 2 saat sonra).

4.3. Nazal Lavaj sonuçları

Nazal lavajda, nazal provokasyon testi öncesi, sonrası ve fark (sonrası-öncesi) hücre sayıları grup içlerinde karşılaştırıldı (Tablo 4.3.1). İR’de eozinofil sayısı $18.7 \pm 13.4/\text{mm}^3$ ’ten $22.5 \pm 14.7/\text{mm}^3$ ’e yükselirken ($p=0.01$), kontrol grubunda nötrofil sayısı $47.7 \pm 10.2/\text{mm}^3$ ’ten, $32.1 \pm 16.2/\text{mm}^3$ ’e düştü ($p=0.03$). Bunun dışında, nazal provokasyon testi sonrası hücre sayılarındaki değişim istatistiksel olarak farklı değildi.

Tablo 4.3.1. Nazal lavaj hücre sayım ortalamaları ($/\text{mm}^3$). Nazal provokasyon testi öncesi (1), sonrası (2) ve gelişen fark. (* $p=0.01$, ** $p=0.03$).

	AR	İR	Kontrol
Lökosit (1)	0.2 ± 0.2	0.3 ± 0.3	0.2 ± 0.2
Lökosit (2)	0.3 ± 0.3	0.2 ± 0.1	0.4 ± 0.7
Fark lökosit	0.1 ± 0.1	-0.1 ± 0.2	0.2 ± 0.5
Nötrofil (1)	37.3 ± 14.5	39.2 ± 23	47.7 ± 10.2
Nötrofil (2)	36 ± 19.7	39.4 ± 20.2	32.1 ± 16.2
Fark Nötrofil	-1.3 ± 5.2	0.2 ± 2.8	$-15.6 \pm 6^{**}$
Lenfosit (1)	23.5 ± 11.1	25.3 ± 15.5	18.5 ± 8.6
Lenfosit (2)	31.7 ± 16.5	28.3 ± 12.9	18.3 ± 20
Fark lenfosit	8.2 ± 5.4	3 ± 2.6	-0.2 ± 11.4
Eozinofil (1)	28.5 ± 18.6	18.7 ± 13.4	26.4 ± 14.4
Eozinofil (2)	25.3 ± 13.6	22.5 ± 14.7	30.3 ± 20.9
Fark eozinofil	-3.2 ± 5	$3.8 \pm 1.3^*$	0.9 ± 6.5
Monosit (1)	8.5 ± 11.5	13.5 ± 13.4	10.7 ± 16
Monosit (2)	10 ± 12.6	10.6 ± 10.5	7.4 ± 9.1
Fark monosit	1.5 ± 1.1	-2.9 ± 2.9	-3.3 ± 6.9
Epitel (1)	1.1 ± 1	3.7 ± 5.5	4.2 ± 6
Epitel (2)	1.8 ± 1.7	6.2 ± 14	3.8 ± 6.3
Fark epitel	0.7 ± 0.7	2.5 ± 8.5	-0.4 ± 0.3

Değerler, Ortalama \pm standart sapma.

Nazal lavajda ölçülen triptaz, hem AR'da ($p=0.01$) hem İR'de ($p=0.01$) nazal provokasyon testi öncesine göre test sonrası arttı (Tablo 4.3.2.). Nazal lavajda ev tozu akarı spesifik IgE, AR'da test öncesi ve sonrası diğerlerinden istatistiksel fark olmaksızın daha yüksekti ($p=0.68$ ve $p=0.05$) ve gruplar içinde anlamlı değişiklik olmadı. Her iki parametre için değerler serum için verilen normal sınırlar içindeydi. Sadece AR'lı bir hastada nazal spesifik IgE=37kU/l'den 40kU/l'a, İR'li bir hastada ise nazal triptaz=4.7ng/mL'den 11.7ng/mL'e çıktı.

Tablo 4.3.2. Nazal provokasyon testi öncesi ve sonrası nazal lavajda triptaz düzeyi (ng/mL) ve ev tozu akarı (ETA) karışımına karşı spesifik IgE düzeylerinin (kU/l) karşılaştırılması.

	AR	İR	Kontrol Grubu	P
Triptaz (1)	0.11 ± 0.2	0.26 ± 0.19	0.08 ± 0.05	0.14
Triptaz (2)	0.49 ± 0.55	0.78 ± 0.48	0.18 ± 0.08	0.33
ETA spesifik IgE (1)	2.45 ± 2.30	0.09 ± 0.01	0.1 ± 0.01	0.68
ETA spesifik IgE (2)	2.58 ± 2.49	0.08 ± 0.01	0.09 ± 0.01	0.05

(1), Nazal provokasyon öncesi; (2), Nazal provokasyon sonrası; Değerler, Ortalama ± standart sapma

4.4. Histopatolojik ve İmmunhistokimyasal Değerlendirme

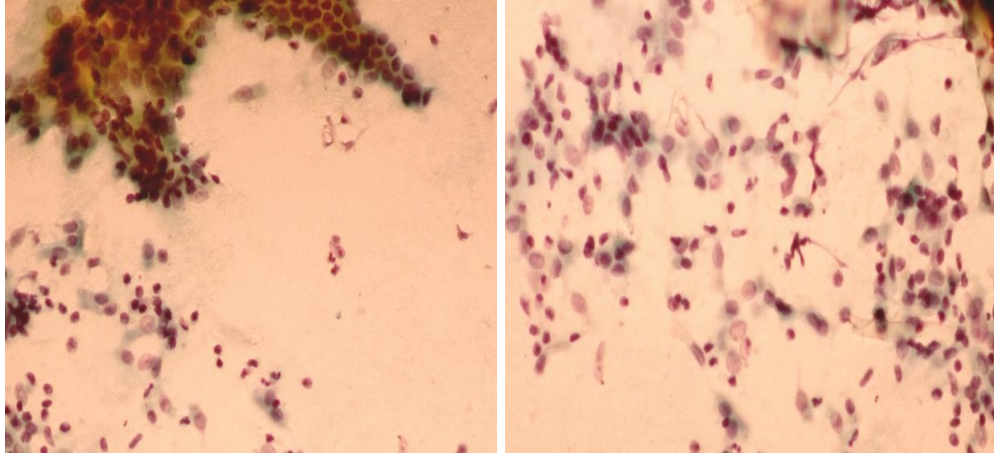
Toplam 51 hastada nazal provokasyon testi bitiminden 1 saat sonra yapılan nazal yayma (firça) ve kazıntı örnekleri patoloji tarafından değerlendirildi. İki preparat yetersiz materyal sayıldı ve bu iki yayma İR grubuna aitti. Native preparatların incelenmesinde, anormal morfolojide epitel hücre görülmedi ve her yaymada değişen yoğunlukta goblet, plazma hücreleri görülürken, sadece idyopatik rinit grubundan bir hastada bir adet bakteri görüldü ve yayma genelinde enfeksiyon olmadığı belirtildi. Yaymalarda inflamatuvar hücreler AR ve İR grupları arasında benzer oranlarda ve yoğunlukta, kontrol grubunda nötrofil, eozinofil, mast ve

bazofil hücreler diğer iki gruba göre daha az sayı ve yoğunlukta bulundu (sırasıyla $p=0.002$, $p<0.001$, $p=0.01$, $p=0.001$) (Tablo 4.4.1 ve şekil 4.4.1).

Tablo.4.4.1. Grupların provokasyon sonrası nazal yayma preparatlarındaki hücre oranları ve yoğunluğunun karşılaştırılması (n=49).

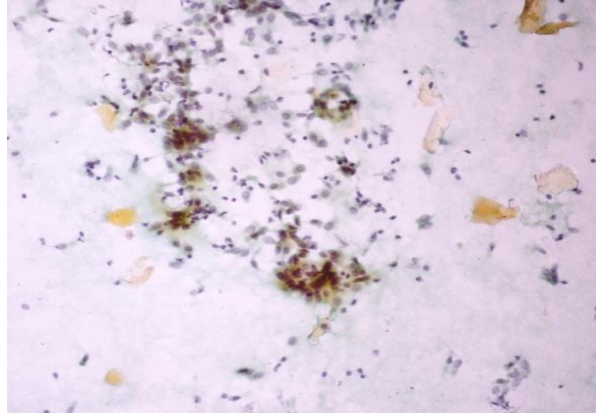
N (%)	AR	İR	Kontrol Grubu	P
Epitel hücre (N)	16 (100)	23 (100)	10 (100)	0.99
Nötrofil	16 (100)	23 (100)	7 (70)	0.002
Az	6 (37.5)	10 (43.5)	6 (86)	0.01
Orta	4 (25)	7 (30.4)	0	
Çok	6 (37.5)	6 (26.1)	1 (14)	
Eozinofil	15 (93.8)	18 (78.3)	1 (10)	<0.001
Az	4 (26.7)	9 (50)	1 (100)	<0.001
Orta	7 (46.6)	9 (50)	0	
Çok	4 (26.7)	0	0	
Mast hücre	13 (81.3)	14 (60.9)	2 (20)	0.01
Az	2 (15.4)	6 (42.8)	2 (100)	0.01
Orta	9 (69.2)	8 (57.2)	0	
Çok	2 (15.4)	0	0	
Bazofil	12 (75)	14 (60.9)	0	0.001
Az	10 (83.3)	12 (85.7)	0	0.01
Orta	2 (16.7)	2 (14.3)	0	
Goblet hücre	16 (100)	20 (87)	10 (100)	0.16
Az	16 (100)	20 (87)	10 (100)	0.16
Plazma	9 (56.3)	8 (34.8)	2 (20)	0.15
Az	6 (66.6)	6 (75)	2 (100)	0.35
Orta	3 (33.4)	2 (25)	0	

N, normal morfoloji



A

B



C

Şekil 4.4.1. AR, İR ve kontrol grubu vakalarından alınan nazal yaymaların PAP boyası ile görünümü. AR (A, x100 büyütme-sol üst köşede inflamatuvar hücreler) ve İR (B, x100 büyütme-sağ üst köşe inflamatuvar hücreler) nazal mukozasında epitel hücrelerin yanında bol inflamatuvar hücre kümeleri izlenirken, sağlıklı nazal mukozada epitel hücre dışında 1-2 adet goblet ve lenfosit dışında inflamatuvar hücre izlenmemektedir (C, x40 büyütme).

AR'lılarda triptaz ile boyanan nazal kazıntı örneklerinde triptaz (+) eozinofiller ve mast hücreler kontrol grubundan daha sık ve yoğundu ($p=0.03$ ve $p=0.002$, tabloda yer almıyor). İR'de de triptaz (+) eozinofil ve mast hücre kontrolden fazla olmasına rağmen istatistiksel fark görülmedi ($p=0.42$ ve $p=0.08$, tabloda yer almıyor). Ayrıca AR ve İR arasındaki tek fark triptaz pozitif goblet hücrelerin sadece AR'lı grupta bulunmasıydı ($p=0.04$). Plazma hücreler kontrol grubunda görülmeyip AR grubunda %25, İR grubunda %4.3 oranında izlendi ($p=0.05$) (Tablo 4.4.2).

Tablo 4.4.2 Triptaz boyaması ile grupların nazal yayma preparatlarında hücrelerin görülme oranları ve yoğunluğunun karşılaştırılması (n=49).

N (%)	AR	İR	Kontrol Grubu	P
Epitel hücre	6 (37.5)	9 (39.1)	3 (30)	0.88
Nötrofil	9 (56.3)	14 (60.9)	4 (40)	0.53
Az	8 (88.8)	12 (85.7)	4 (100)	0.78
Orta	1 (11.1)	2 (14.3)	0	
Eozinofil	10 (62.5)	10 (43.5)	2 (20)	0.03
Az	5 (50)	7 (70)	2 (100)	0.31
Orta	4 (40)	3 (30)	0	
Çok	1 (10)	0	0	
Mast hücre	13 (81.3)	12 (52.2)	2 (20)	0.01
Az	5 (38.5)	1 (8.4)	2 (100)	0.01
Orta	8 (61.5)	11 (91.6)	0	
Goblet hücre	3 (18.8)	0	0	0.04
Az	1 (33.4)	0	0	0.16
Orta	2 (66.6)	0	0	
Plazma	4 (25)	1 (4.3)	0	0.05
Az	3 (75)	1 (100)	0	0.19
Orta	1 (25)	0	0	

IgE ile yapılan boyamalarda epitel, nötrofil, goblet ve plazma hücreleri üç grup arasında benzer bulunurken, eozinofil ve mast hücreler gruplar arasında farklı çıktı (Tablo 4.4.3). AR'lılarda IgE (+) eozinofiller, İR'lilerden ve kontrol grubundan daha fazla idi (p=0.001 ve p=0.001, tabloda yer almıyor). IgE (+) mast hücreler, hem AR'lılarda (%68.8) hem de İR'lilerde (%47.8) kontrol grubundan (%10) istatistiksel olarak daha fazla oranda görüldü (p=0.003 ve p=0.04, tabloda yer almıyor).

Tablo 4.4.3. IgE boyanması ile grupların nazal yayma preparatlarında hücrelerin görülme oranları ve yoğunluğunun karşılaştırılması (n=49).

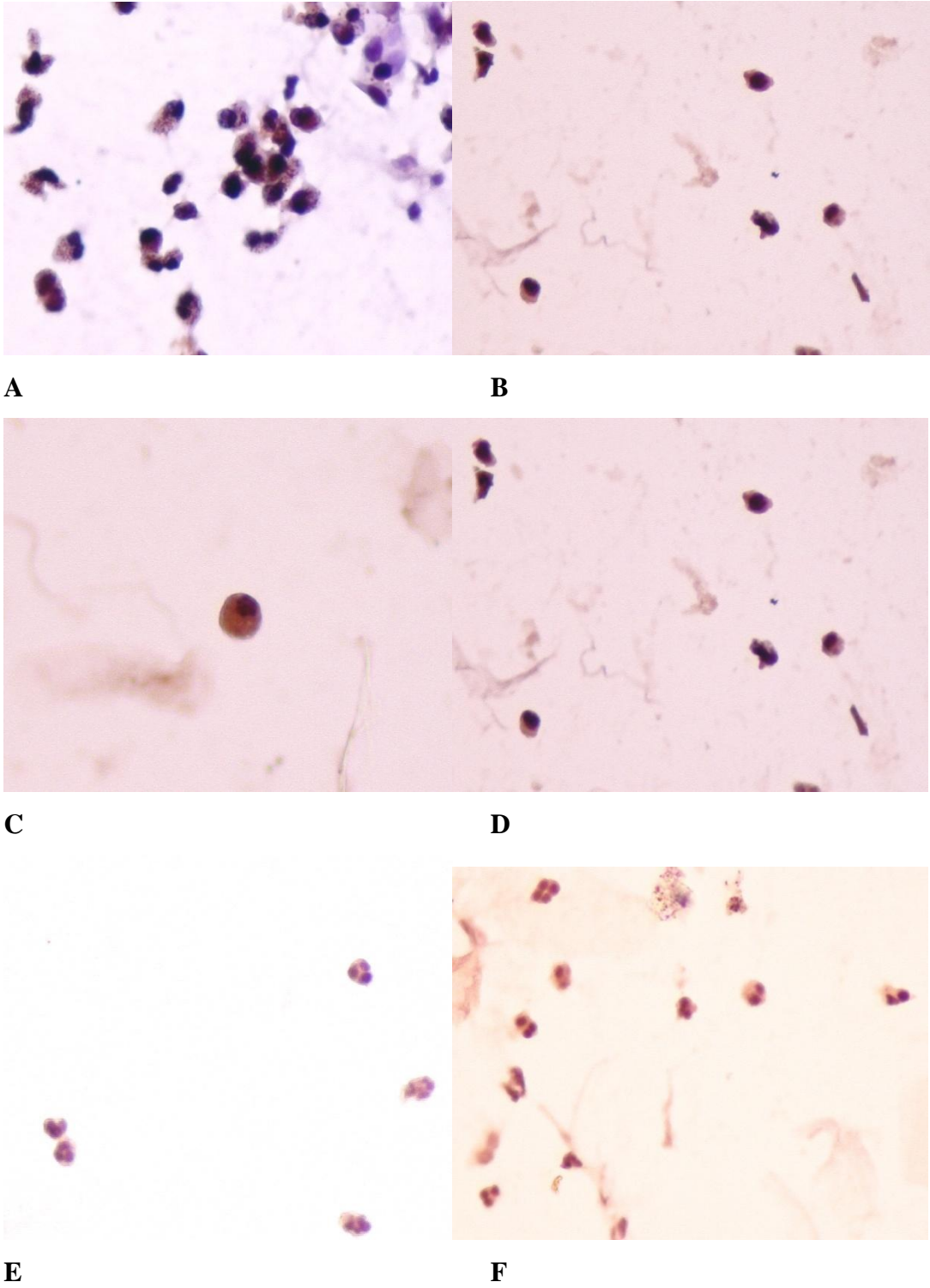
N (%)	AR	İR	Kontrol Grubu	P
Epitel hücre	3 (18.8)	6 (26.1)	4 (40)	0.48
Nötrofil	10 (62.5)	12 (52.2)	4 (40)	0.53
Az	8 (80)	10 (83.4)	4 (100)	0.73
Orta	2 (20)	2 (16.6)	0	
Eozinofil	15 (93.8)	9 (39.1)	3 (30)	0.001
Az	6 (40)	2 (22.3)	2 (66.6)	0.003
Orta	9 (60)	7 (77.7)	1 (33.4)	
Mast hücre	11 (68.8)	11 (47.8)	1 (10)	0.01
Az	6 (54.5)	9 (81.8)	1 (100)	0.02
Orta	5 (45.5)	1 (9.1)	0	
Çok	0	1(9.1)	0	
Goblet hücre	0	1 (4.3)	0	0.56
Az	0	1 (4.3)	0	0.56
Plazma hücre	9 (56.3)	7 (30.4)	3 (30)	0.21
Az	7 (77.7)	2 (8.7)	2 (66.6)	0.12
Orta	2 (22.3)	5 (21.7)	1 (33.4)	

Substans p antikoru ile epitel hücreleri sadece AR (%12.5), plazma hücreler ise hem AR (%6.3) hem de İR (%4.3) gruplarında izlenirken, goblet hücreler hiçbir grupta izlenmedi (Tablo 4.4.4). Substansp ile nötrofiller ve eozinofiller gruplar arasından farklı sıklıkta çıktı (Sırasıyla, p=0.01 ve p=0.01). Nötrofiller, İR'lilerde (%69.6), AR'dan (%31.3) ve kontrol grubundan (%20) daha çok izlenirken (p=0.02 ve p=0.01, tabloda yer almıyor), tüm gruplarda az yoğunlukta idi. Substans p ile boyanan eozinofil sayısı da İR'lilerde (%78.3), AR (%43.8) ve kontrol (%20) gruplarından daha yüksek orandaydı (p=0.03 ve p=0.002, tabloda yer almıyor). Buna karşın AR'ın ve İR'in substans p eozinofil yoğunluğu benzer ve kontrol grubundan fazlaydı (p=0.02).

Tablo 4.4.4. Substans p ile grupların nazal yayma preparatlarında hücrelerin görülme oranları ve yoğunluğunun karşılaştırılması (n=49).

n (%)	AR	İR	Kontrol Grubu	P
Epitel hücre (az)	2 (12.5)	0	0	0.11
Nötrofil (az)	5 (31.3)	16 (69.6)	2 (20)	0.01
Eozinofil	7 (43.7)	18 (78.3)	2 (20)	0.01
Az	6 (85.7)	13 (72.2)	1 (50)	0.02
Orta	1 (14.3)	5 (27.8)	1 (50)	
Mast hücre (az)	4 (25)	12 (52.2)	2 (20)	0.11
Goblet hücre	-	-	-	-
Plazma hücre (az)	1 (6.3)	1 (4.3)	0	0.73

Şekil 4.4.2'de, nazal kazıntı ile alınan mukoza örneklerinde triptaz, IgE ve substans p antikoru ile boyanma gösteren inflamatuvar hücre örnekleri izlenmektedir.



Şekil 4.4.2. AR ve İR'li hastalardan alınan nazal mukoza örneklerinde immünohistoboyamalar izlenmektedir. IgE (+)'liği sonucu sitoplazması kırmızı renkte olan eozinofiller (A) ve mast hücreler (B), triptaz (+)'liği sonucu sitoplazması kahve-kırmızı renkte olan plazma (C) ve mast hücreler (D) ve substans p (+)'liği sonucu sitoplazması kahverengi renkte olan nötrofil (E) ve mast hücreler (F) izlenmektedir.

4.5. Yaşam Kalitesi Anketleri

Nazal provokasyon testi öncesi anket sonuçları:

Tablo 4.5.1’de nazal provokasyon testi öncesi yaşam kalitesi anket sonuçları verilmektedir. Nazal provokasyon test öncesi bu anketlerde AR ve İR arasında istatistiksel fark yoktu.

SF-36 anketinde AR ve kontrol arasında sosyal skorlar farklı iken ($p=0.04$), İR grubunda kontrole göre fiziksel rol, emosyonel rol ve sosyal komponent belirgin düşüktü ($p=0.02$, $p=0.02$, $p=0.02$).

MiniRQLQ anketinde ise, AR grubunun genel ortalama ve burun semptomu skorları ($p=0.04$ ve $p=0.01$), İR grubunun genel ortalama, aktivite kısıtlaması, pratik problemler ve burun semptomu skorları kontrol grubuna göre daha kötüydü ($p=0.01$, $p=0.05$, $p=0.02$ ve $p=0.03$).

Epworth uykululuk skorları tüm çalışma grubunda normal sınır olan 10’un altında bulundu. Rinitli hastalarla kontrol grubu arasında fark yoktu.

Tablo 4.5.1. Nazal provokasyon testi öncesi SF-36, MiniRQLQ ve Epworth anket sonuçlarının rinit grupları ve kontrol grubu ile karşılaştırılması.

Ortalama±standart sapma	AR (N=16)	İR (N=25)	Kontrol (N=10)	AR&K P	İR&K P
SF-36:					
Genel sağlık	56.4 ± 4.2	51.6 ± 4.6	50.9 ± 6.3	0.78	0.99
Fiziksel kısıtlama	81.2 ± 4.5	73.0 ± 5.1	77.0 ± 8.9	0.90	0.80
Fiziksel Rol	65.6 ± 10.4	46.1 ± 8.1	85.1 ± 10	0.44	0.02
Emosyonel Rol	54.1 ± 10.5	55.6 ± 8.2	89.9 ± 7.1	0.06	0.02
Sosyal	64.7 ± 6.7	63.8 ± 5.7	90.1 ± 5.8	0.04	0.02
Ağrı	67.6 ± 6.6	58.5 ± 6.1	69.1 ± 9.5	0.99	0.60
Enerji	46.8 ± 4.3	54.2 ± 4.4	55.9 ± 8.1	0.55	0.97
Mental Sağlık	59.2 ± 3.9	58.3 ± 4.4	65.6 ± 4.7	0.69	0.57
MiniRQLQ:					
Genel ortalama	2.3 ± 0.4	2.7 ± 0.3	1.1 ± 0.3	0.04	0.01
Aktivite kısıtlaması	1.9 ± 0.4	2.3 ± 0.4	0.7 ± 0.3	0.21	0.05
Pratik problemler	2.1 ± 0.3	2.9 ± 1.9	1.2 ± 0.4	0.42	0.02
Burun semptomları	2.8 ± 0.4	2.5 ± 0.3	0.8 ± 0.3	0.01	0.03
Göz semptomları	2.5 ± 2.2	2.2 ± 0.4	1.5 ± 0.6	0.44	0.59
Diğer semptomlar	2.5 ± 0.4	2.5 ± 0.3	1.7 ± 0.5	0.51	0.43
Epworth US:					
	6.8 ± 1.1	6.3 ± 4.8	8.7 ± 3.1	0.53	0.31

US, Uykululuk skalası; MiniRQLQ, mini rinokonjonktivit yaşam kalitesi anketi; SF-36, jenerik yaşam kalitesi anketi.

Nazal provokasyon testi sonrası anket sonuçları;

SF-36, MiniRQLQ ve Epworth US sonuçlarının, gruplar arası ve grup içi karşılaştırmasında genel olarak istatistiksel fark yoktu. Sadece, SF-36'nın enerji boyutu İR grubunda (-9.2 ± 3.5) test sonrası düşüş gösterirken, AR (5 ± 4.7) ve kontrol (8.4 ± 9.4) gruplarında belirgin değişiklik olmadı ($p=0.02$) (Tablo 4.5.2).

Tablo 4.5.2. SF-36, MiniRQLQ, Epworth uykululuk skalası sonuçlarında nazal provokasyon testi sonrası gelişen değişikliklerin karşılaştırılması.

	AR	İR	Kontrol grubu	P
SF-36:				
Genel sağlık	2.2 ± 4.1	2.4 ± 3.2	5.8 ± 8.7	0.83
Fiziksel limitasyon	-9.3 ± 5.5	-5.7 ± 26.3	-5.5 ± 22.7	0.90
Fiziksel rol	-12.5 ± 10.4	5.9 ± 10.1	-20 ± 6.2	0.20
Emosyonel rol	2 ± 10.7	1.3 ± 9.8	-17.5 ± 10.7	0.41
Sosyal	2 ± 7	1.9 ± 6.1	-19.2 ± 11.5	0.12
Ağrı	-2.6 ± 5.4	-3.5 ± 7.2	-2.9 ± 12.6	0.99
Enerji	5 ± 4.7	-9.2 ± 3.5	8.4 ± 9.4	0.02*
Mental sağlık	-0.4 ± 3.9	-3.9 ± 3.6	3.6 ± 8.6	0.48
MiniRQLQ:				
Genel ortalama	-0.2 ± 0.4	-0.1 ± 0.2	0.1 ± 0.5	0.83
Aktivite kısıtlaması	0.1 ± 0.3	0.1 ± 0.3	0.5 ± 0.4	0.73
Pratik problemler	0.5 ± 0.4	0.3 ± 0.4	0.4 ± 1.7	0.54
Burun semptomları	-0.4 ± 0.5	0.2 ± 0.3	0.1 ± 0.3	0.77
Göz semptomları	-0.5 ± 0.5	0.2 ± 0.2	-0.1 ± 0.7	0.91
Diğer semptomlar	-0.4 ± 0.3	0.2 ± 0.3	-0.5 ± 0.6	0.25
Epworth US:	-1.2 ± 1.1	0.4 ± 0.6	-3.3 ± 1.2	0.06

US, Uykululuk skalası; MiniRQLQ, mini rinokonjonktivit yaşam kalitesi anketi; SF-36, jenerik yaşam kalitesi anketi; Değerler, ortalama \pm standart sapma.

4.6. İntranazal Glukokortikosteroid Tedavi Sonuçları

4.6.1. Semptom skorları, nazal muayene ve NIPF

Rinit grubundaki hastalara intranazal glukokortikosteroid (Triamsinolon asetonid) sprey sabahları her iki burun deliğine 1 püskürtme şeklinde başlandı. 2. ve 6. hafta sonunda nazal semptom skorlarında, tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında düzelme gözlemlendi. AR'lı grupta bir çok semptomda 2. hafta sonunda düzelme olsa da, istatistiksel fark genellikle tedavi başlangıcından 6 hafta sonra gelişti. İR'de semptomlarda düzelme, AR'a göre daha erken oldu (Tablo 4.6.1.1). Değişmeyen tek semptom olan anozmi başlangıçta da çok az olduğu için düzelme istatistiksel anlamlılığa erişmedi.

Tedavi ile AR'da nazal muayene ve NIPF'de istatistiksel fark gelişmedi. İR'de tedaviden 6 hafta sonra nazal muayene skorlarında istatistiksel olarak anlamlı düşüş olurken, NIPF'de 2 hafta sonra istatistiksel olarak anlamlı artış oldu ($p=0.02$) (Tablo 4.6.1.2).

Tablo 4.6.1.1. Triamsinolon asetonid nazal spreye başladıktan 2 ve 6 hafta sonraki semptom skorlarının başlangıç değerleriyle karşılaştırılması.

Ortalama \pm standart sapma	AR	p	İR	p
Tıkanıklık (Başlangıç)	1.2 \pm 0.9		1.2 \pm 1.5	
Tıkanıklık (2 hf sonra)	0.7 \pm 0.7	0.06	0.8 \pm 0.6	0.01
Tıkanıklık (6 hf sonra)	0.4 \pm 0.5	0.05	0.1 \pm 0.7	0.004
Akıntı (Başlangıç)	1.3 \pm 1.1		1.1 \pm 1.4	
Akıntı (2 hf sonra)	0.6 \pm 0.8	0.03	0.5 \pm 0.4	0.001
Akıntı (6 hf sonra)	0.3 \pm 0.6	0.01	0.6 \pm 0.4	0.01
Kaşıntı (Başlangıç)	1.3 \pm 0.8		0.9 \pm 0.9	
Kaşıntı (2 hf sonra)	0.8 \pm 0.8	0.07	0.8 \pm 0.5	0.08
Kaşıntı (6 hf sonra)	0.3 \pm 0.6	0.02	0.5 \pm 0.5	0.02
Hapşırık (Başlangıç)	1.0 \pm 0.9		0.8 \pm 1.1	
Hapşırık (2 hf sonra)	0.4 \pm 0.6	0.80	0.7 \pm 0.6	0.02
Hapşırık (6 hf sonra)	0.3 \pm 0.6	0.03	0.6 \pm 0.6	0.03
Geniz akıntısı (Başlangıç)	0.8 \pm 0.9		0.8 \pm 0.7	
Geniz akıntısı (2 hf sonra)	0.4 \pm 0.6	0.05	0.5 \pm 0.3	0.06
Geniz akıntısı (6 hf sonra)	0.2 \pm 0.3	0.01	0.4 \pm 0.1	0.01
Göz (Başlangıç)	0.5 \pm 0.7		0.7 \pm 0.3	
Göz (2 hf sonra)	0.2 \pm 0.4	0.09	0.5 \pm 0.2	0.20
Göz (6 hf sonra)	0.1 \pm 0.0	0.03	0.2 \pm 0.06	0.04
Horlama (Başlangıç)	0.4 \pm 0.5		0.4 \pm 0.2	
Horlama (2 hf sonra)	0.1 \pm 0.2	0.01	0.2 \pm 0.1	0.02
Horlama (6 hf sonra)	0.1 \pm 0.2	0.02	0.0 \pm 0.0	0.01
Anozmi (Başlangıç)	0.3 \pm 0.6		0.8 \pm 0.2	
Anozmi (2 hf sonra)	0.0 \pm 0.0	0.06	0.4 \pm 0.1	0.25
Anozmi (6 hf sonra)	0.0 \pm 0.0	0.18	0.3 \pm 0.1	0.70

Tablo 4.6.1.2. Triamsinolon asetonid nazal sprey ile tedaviden 2 ve 6 hafta sonraki nazal muayene skorları ve NIPF'nin, başlangıç değerleriyle karşılaştırılması.

	AR	P	İR	P
Nm (Başlangıç)	0.7 ± 0.4		0.8 ± 0.6	
Nm (2 hf sonra)	0.4 ± 0.5	0.16	0.4 ± 0.4	0.28
Nm (6 hf sonra)	0.3 ± 0.4	0.15	0.3 ± 0.3	0.01
NIPF (Başlangıç)	67.0 ± 13.9		62.0 ± 19.5	
NIPF (2 hf sonra)	66.3 ± 11.4	0.84	74.0 ± 22.1	0.02
NIPF (6 hf sonra)	72.5 ± 17.6	0.50	65.3 ± 25.9	0.90

Hf, Hafta; Nm, Nazal muayene; NIPF, Nazal inspiratuvar tepe akımı (L/dk); Değerler, ortalama ± standart sapma.

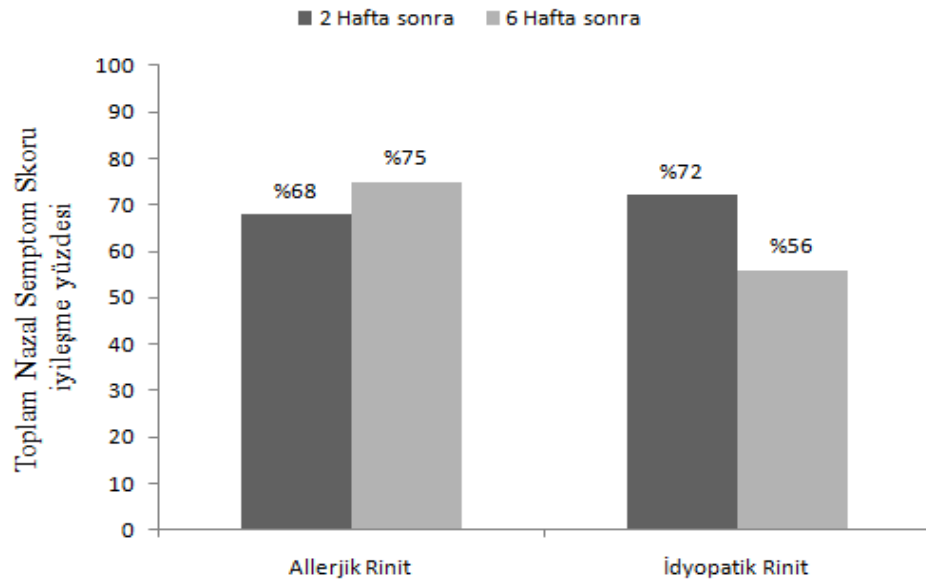
Triamsinolon asetonid nazal spreye başladıktan 2 ve 6 hafta sonra semptom skorlarındaki düzelme oranları AR ve İR arasında benzerdi. NIPF 2. hafta İR grubunda AR'a göre daha çok artarken, bu fark 6. haftada kayboldu (sırasıyla $p=0.04$ ve $p=0.87$) (Tablo 4.6.1.3). 6 haftalık tedavi sonunda, AR grubunda en çok düzelen semptomlar nazal akıntı, kaşıntı ve geniz akıntısı olurken (%66.7, %66.7 ve %66.7), İR grubunda ise nazal tıkanıklık ve akıntı idi (%68.8 ve %68.8).

Tablo 4.6.1.3. AR ve İR arası, nazal triamsinolon asetonid tedavisinden 2 ve 6 hafta sonra semptom skorlarında düzelme yüzdelerinin karşılaştırması.

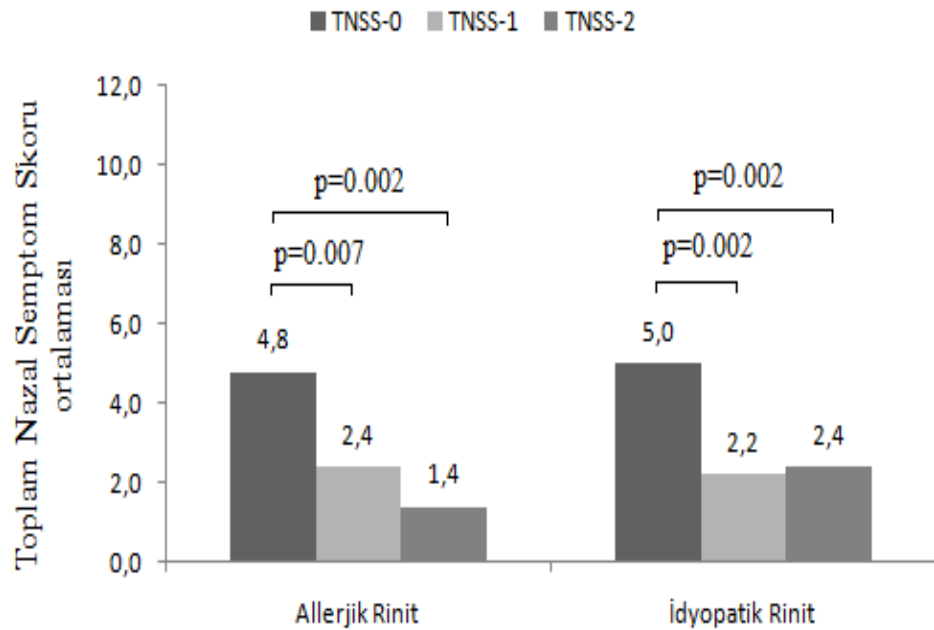
%Düzelme	AR		İR	
	2 Hf sonra	6 Hf sonra	2 Hf sonra	6 Hf sonra
Tıkanıklık	37.5	50	64	68.8
Akıntı	50	66.7	60	68.8
Kaşıntı	56.3	66.7	44	50
Hapşırık	43.8	50	56	46.7
Geniz akıntısı	37.5	66.7	40	50
Göz şikayeti	31.3	41.7	20	31.3
Horlama	37.5	41.7	20	43.8
Anozmi	25	16.7	12.5	13.3
Nazal muayene	37.5	50	36	50
NIPF	31.3	58.3	64	50

NIPF, Nazal inspiratuvar tepe akımı.

Triamsinolon asetonid nazal sprey ile tedavinin 2. ve 6. haftası sonunda, başlangıca göre toplam nazal semptom skorlarında (TNSS) azalma (iyileşme) oranları AR ve İR arasında benzerdi (Şekil 4.6.1.1). Buna karşın, her iki grupta da TNSS ortalamaları tedavi sonrası başlangıca göre istatistiksel olarak önemli derecede azaldı (Şekil 4.6.1.2).



Şekil 4.6.1.1. Triamsinolon asetonid nazal sprey tedavisinden 2 ve 6 hafta sonra başlangıca göre TNSS iyileşme oranları izlenmektedir.



Şekil 4.6.1.2. AR ve İR gruplarında, triamsinolon asetonid nazal sprey tedavi öncesi (TNSS-0), tedaviden 2 hafta (TNSS-1) ve 6 hafta sonra (TNSS-2) TNSS ortalamaları izlenmektedir (TNSS: Toplam semptom skoru).

4.6.2. Yaşam kalitesi anketleri

AR ve İR gruplarında tedavi öncesi ve sonrası yaşam kalitesi anket sonuçları tablo 4.6.2.1’de karşılaştırmalı olarak verilmektedir. AR ve İR gruplarının, bazal SF-36, MiniRQLQ ve Epworth US skorları farklı değildi.

SF-36 skorları triamsinolon asetonid tedavisi sonrası her iki rinit grubunda artarken, istatistiksel fark sadece AR’lıların 2 hafta sonra fiziksel rol, 6 hafta sonunda enerji ve mental sağlık ($p=0.05$, $p=0.01$ ve $p=0.02$) ile, İR’lilerin 2 hafta sonra genel sağlık skorlarında gözlendi ($p=0.02$). Tedavi sonrası SF-36’nın fiziksel kısıtlanma hariç fiziksel komponenti (genel sağlık 6 hafta, fiziksel rol 2 hafta, ağrı 6 hafta sonra), AR hastalarında İR hastalarına göre istatistiksel olarak daha belirgin düzeldi (Tablo 4.6.2).

MiniRQLQ anketi skorlarında düşüş ile ortaya konan rinit semptomlarının azalması, pratik problemler hariç hemen hepsinde 2. hafta sonundan itibaren başladı. MiniRQLQ skorlarından burun semptomları, diğer semptomlar ve genel ortalama AR grubunda, İR grubuna göre istatistiksel olarak daha çok düzelme gösterdi.

Epworth US skorlarındaki düzelme hem grupların kendi içinde hem de iki grup arasında farklı bulunmadı.

Tablo 4.6.2. AR ve İR hastalarında triamsinolon tedavisi öncesi, tedaviden 2 ve 6 hafta sonra SF-36, MiniRQLQ ve Epworth uykululuk skalası (US) parametrelerinin karşılaştırılması.

	AR&İR				
	AR	P	İR	P	P
SF-36					
Genel sağlık (Başlangıç)	56.4 ± 4.2		51.6 ± 4.6		0.54
Genel sağlık (2 hf sonra)	60.5 ± 3.6	0.21	62.4 ± 4.1	0.02	0.77
Genel sağlık (6 hf sonra)	67.2 ± 4.3	0.07	49.3 ± 6.1	0.85	0.03
Fiziksel kıs. (Başlangıç)	81.2 ± 4.5		73.0 ± 5.1		0.40
Fiziksel kıs. (2 hf sonra)	77.3 ± 7.1	0.68	78.0 ± 5.1	0.36	0.92
Fiziksel kıs. (6 hf sonra)	80.5 ± 7.5	1.00	72.5 ± 7.1	0.93	0.39
Fiziksel rol (Başlangıç)	65.6 ± 10.4		46.1 ± 8.1		0.16
Fiziksel rol (2 hf sonra)	90.0 ± 7.2	0.05	59.2 ± 8.3	0.24	0.01
Fiziksel rol (6 hf sonra)	70.4 ± 12.6	0.83	62.5 ± 10.4	0.24	0.66
Emosyonel (Başlangıç)	54.1 ± 10.5		55.6 ± 8.2		0.97
Emosyonel (2 hf sonra)	64.5 ± 9.9	0.33	61.1 ± 7.6	0.55	0.72
Emosyonel (6 hf sonra)	63.8 ± 13.8	0.23	50.8 ± 11.4	0.62	0.45
Sosyal (Başlangıç)	64.7 ± 6.7		63.8 ± 5.7		0.94
Sosyal (2 hf sonra)	72.3 ± 5.5	0.25	69.2 ± 4.7	0.39	0.95
Sosyal (6 hf sonra)	84.3 ± 3.8	0.06	64.8 ± 8.6	0.81	0.19
Ağrı (Başlangıç)	67.6 ± 6.6		58.5 ± 6.1		0.35
Ağrı (2 hf sonra)	64.2 ± 6.4	0.95	58.2 ± 5.3	0.77	0.73
Ağrı (6 hf sonra)	81.4 ± 4.6	0.37	53.1 ± 6.4	0.57	0.003
Enerji (Başlangıç)	46.8 ± 4.3		54.2 ± 4.4		0.27
Enerji (2 hf sonra)	53.0 ± 4.2	0.34	54.1 ± 4.7	0.96	0.81
Enerji (6 hf sonra)	67.5 ± 4.7	0.01	52.5 ± 7.5	0.44	0.08
Mental sağlık (Başlangıç)	59.2 ± 3.9		58.3 ± 4.4		0.89
Mental sağlık (2 hf sonra)	62.5 ± 4.4	0.43	61.2 ± 5.1	0.46	0.95
Mental sağlık (6 hf sonra)	73.1 ± 4.5	0.02	54.5 ± 7.6	0.64	0.10

Tablo 4.6.2. Devamı

	AR&İR				
	AR	p	İR	p	p
MiniRQLQ:					
Genel (Başlangıç)	2.3 ± 0.4		2.7 ± 0.3		0.60
Genel (2 hf sonra)	1.4 ± 0.3	0.02	1.7 ± 0.2	0.01	0.32
Genel (6 hf sonra)	1.1 ± 0.2	0.06	2.1 ± 0.3	0.15	0.02
Aktivite kısı. (Başlangıç)	1.9 ± 0.4		2.3 ± 0.4		0.57
Aktivite kısı. (2 hf sonra)	1.1 ± 0.3	0.05	1.6 ± 0.2	0.15	0.11
Aktivite kısı. (6 hf sonra)	0.8 ± 0.2	0.04	1.6 ± 0.3	0.22	0.09
Pratik prob. (Başlangıç)	2.1 ± 0.3		2.9 ± 0.3		0.17
Pratik prob. (2 hf sonra)	1.8 ± 0.4	0.63	2.1 ± 0.3	0.08	0.63
Pratik prob. (6 hf sonra)	1.3 ± 0.3	0.53	2.2 ± 0.4	0.13	0.18
Burun semp. (Başlangıç)	2.8 ± 0.4		2.5 ± 0.3		0.45
Burun semp. (2 hf sonra)	1.8 ± 0.4	0.03	1.6 ± 0.3	0.03	0.57
Burun semp. (6 hf sonra)	1.2 ± 0.3	0.04	2.2 ± 0.4	0.37	0.06
Göz semp. (Başlangıç)	2.5 ± 0.5		2.2 ± 0.4		0.71
Göz semp. (2 hf sonra)	1.4 ± 0.4	0.03	1.7 ± 0.3	0.12	0.48
Göz semp. (6 hf sonra)	1.1 ± 0.3	0.04	1.7 ± 0.3	0.17	0.11
Diğer semp. (Başlangıç)	2.5 ± 0.4		2.5 ± 0.3		0.96
Diğer semp. (2 hf sonra)	1.3 ± 0.4	0.03	2.1 ± 0.3	0.33	0.15
Diğer semp. (6 hf sonra)	1.5 ± 0.3	0.38	2.8 ± 0.4	0.46	0.03
Epworth US (Başlangıç)	6.8 ± 1.1		6.3 ± 0.9		0.57
Epworth US (2 hf sonra)	4.9 ± 0.8	0.12	5.7 ± 0.7	0.56	0.59
Epworth US (6 hf sonra)	5.5 ± 0.9	0.81	6.3 ± 1.1	0.81	0.83

Değerler, Ortalama ± standart sapma; Hf, hafta; Kısı, kısıtlama; Prob, problem; Semp, semptom.

4.6.3. Yan etkiler

Triamsinolona bağlı yan etki oranı AR ve İR grupları arasında benzerdi (%37.5 ve %16, p=0.15) (Tablo 4.6.3). En sık görülen yan etki ağızda acı tat ve baş ağrısıydı. Ayrıca, hastaların ifadesiyle tedaviden fayda görme oranları benzerdi.

Tablo 4.6.3. Triamsinolon tedavisi sonucu görülen beklenmeyen etkiler.

N (%)	Genel	AR	İR	p
Yan etki oranı	10 (24.4)	6 (37.5)	4 (16)	0.15
Bildirilen yan etkiler;				0.08
Acı tat	3 (30)	1 (16.7)	2 (50)	
Yanma	2 (20)	2 (33.3)	0	
Ağız kuruluęu	1 (10)	0	1 (25)	
Baş ağrısı	3 (30)	3 (50)	0	
Baş dönmesi	1 (10)	0	1 (25)	
Fayda görme oranı	32 (78)	13 (81.3)	19 (76)	0.69

TARTIŞMA

Bu çalışmada ‘idyopatik rinit, allerjik rinite semptomları, mekanizması, yaşam kalitesine etkisi ve tedaviye yanıtı açısından benzeyen bir allerjik rinit alt tipidir’ hipotezinin test edilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla İR, AR ve kontrol grubu ile karşılaştırılarak, nazal provokasyon testi, nazal sekresyon ve mukoza örnekleri ile yaşam kalitesi ve tedaviye yanıt eşliğinde değerlendirildi.

Bu konuda daha önceden yapılan çalışmalarda, İR’lilerde allerji deri testleri ve spesifik IgE düzeyleri negatif olmakla beraber nazal mukozada entopi olabileceği (83,89) veya İR’in nazal hiperreaktivitenin bir parçası olan nörojenik mekanizmaya bağlı olabileceği öne sürülmüştür (132,133). Aslında entopi yeni bir kavram olmayıp ilk olarak 1975’lerde söz edilmeye başlanmış ve günümüze dek allerjik ve allerjik olmayan rinitlilerin nazal lavajında spesifik IgE veya nazal dokusunda allerjik inflamasyon çeşitli metodlarla gösterilmiştir (36,85,125-127). Pek çok çalışmaya rağmen lokal allerjik yanıtın tüm İR’lilerde bulunmaması, gösterilen allerjik yanıtın zayıf olması ve tüm klinik tabloyu açıklayamaması ve çalışmaların heterojen hasta gruplarında yapılması nedeniyle ‘İR lokal allerjik yanıtı bağlıdır’ hipotezi evrensellik kazanmamıştır. Öte yandan İR’in nörojenik yola bağlı gelişebileceği hipotezi ortaya atılmıştır. ‘Mast hücreler IgE dışı yollarla da degranüle olabilmekte ve bunlardan birisi de nörojenik yol olabilir’ denmiştir (132,133). Tüm bilinenlerin ışığında, bu çalışmayı yapmamızdaki amaç, İR’in etyopatogenezinin halen yayınlarda ‘idyopatik’ olarak geçmesi ve entopi gösterilemeyen İR’lilerde hangi mekanizmanın etkili olduğunun bulunması, öte yandan literatürde iki mekanizmayı karşılaştıran bir çalışmanın olmaması ve nazal glukokortikosteroidin İR’de AR’daki kadar etkili olup olmadığının ortaya konmasıydı.

Etyopatogenezi bilinmeyen bir hastalık olan İR’in tanımı da karışıklıklar içermektedir. Öyle ki çalışmalarda benzer hasta grupları, İR, vazomotor, NARES (allerjik olmayan eozinofilik rinit), allerjik olmayan *perennial* rinit (*nonallergic perennial rinit*), NANIPER (allerjik ve enfeksiyöz olmayan rinit) gibi farklı isimlendirmeler ile incelenmiştir. Ayrıca hasta seçim kriterlerinde de farklılıklar bulunmakta ve bu da çalışma sonuçlarının karşılaştırılabilirliğini etkilemektedir.

Geniş bir literatür taraması sonucu, İR'in diğer tanımlamalardan farklı olduğunu gördük. Örneğin NANIPER, İR dışında hormonal ve ilaca bağlı gibi diğer rinit tiplerini de içermektedir (91). Vazomotor rinit, İR'den etyolojisinin kapsaisin reseptör hiperreaktivitesine bağlı olduğunun bilinmesi, su gibi nazal akıntı bulunması, semptomlarının sürekli olmaması ve ipratropiuma iyi yanıt vermesi ile farklılık göstermektedir (36). NARES ise İR'den farklı olarak eozinofili ile ilişkilendirilen, anozmi varlığının yanısıra ileride nazal polip gelişme riski taşıyan ve nazal kortikosteroidlere dramatik iyi yanıt veren rinit tipidir (3,4). Bu ayırıcı özellikleri nedeniyle heterojen gruplar yerine, seçici özellikleri arttırarak homojen bir grup oluşturmaya çalıştık ve İR'i alternatif isimlendirmelerden ayrı kabul edip inceledik. Benzer amaçla DSÖ, 2009 yılında allerjik olmayan rinitlerle ilgili bir uzlaşma raporu yayımlayarak (78), bu konuda ortak tanım ve kriterler belirlemiştir. Buna göre allerjik olmayan ve nedeni bilinmeyen rinitler 'allerjik olmayan rinopati' adı altında toplanmış ve çalışmamızda kullandığımız İR seçme kriterlerini önermişlerdir. Çalışmamızın bu uzlaşma raporundan önce planlanıp başlaması isim değişikliğini önlerken, bazı noktaların altını çizmek gerekir. Allerjik olmayan rinopatinin nörojenik anormallikler sonucu gelişen inflamasyonsuz bir rinit olduğu, tetikleyicisinin bilinmesinin önemli olmadığı, vazomotor rinit ile idyopatik rinitin beraber değerlendirilebileceği iddaa edilirken, entopi tamamen gözardı edilmiştir. Tetikleyicisi bilinmeyen İR ile vazomotor rinitin bir tutularak, ortak bir tanımlamaya gidilmesi allerjik olmayan rinopati içinde heterojenliğe yol açmıştır.

Çalışma grubumuz yaş, cinsiyet dağılımı, eğitim düzeyi benzer özellikte olan erişkinlerden oluşmaktaydı. Hastalar ortalama 7.5 yıllık rinit süresine sahip, benzer sıklıkta konjonktivit ve benzer şiddette yılboyu rinit özellikleri taşımaktaydı. Allerjik rinit için önemli bir risk faktörü kabul edilen ailede atopi öyküsü, AR'da ve İR'de benzer sıklıkta iken kontrol grubunda negatifti. Önceki çalışmalarda ailede atopi öyküsünün, AR ile allerjik olmayan rinitte benzer (86) veya AR'da belirgin daha sık olduğu bildirilirken (48), ilk çalışmada allerjik olmayan rinitlilerde entopi gösterilmesi bu farkı açıklayabilir. Ailede atopi öyküsünün objektif göstergesi olarak allerjik hastalıklarda tanımlanan genetik polimorfizmlerin allerjik olmayan rinitte de araştırılması gereklidir. Bunun dışında kanda çalışılan CRP ve lökosit dağılımı ile enfeksiyon, normal eozinofil sayısı ile de hipereozinofilik durum olmadığını

gösterdik. Total IgE düzeyi ortalaması AR'lı grupta yüksek olmakla beraber diğerlerine göre istatistiksel fark yoktu.

Allerjik olmayan rinitlilerde nazal lokal IgE yanıtı olduğu çeşitli çalışmalarda şu şekilde desteklenmiştir;

1. İR, AR ile nazal semptomlar ve hiperreaktivite açısından benzerlik göstermektedir. Allerjenle nazal provokasyon testinde hem yılboyu hem de mevsimsel allerjenlere karşı semptomlarda artış, rinomanometri/nazal akım ölçümlerinde düşüş kaydedilmiştir (85-87).

2. Nazal sekresyonda allerjen spesifik IgE hem AR'lılarda (125,134), hem de allerjik olmayan rinitlilerde (85,86) RAST, uniCAP gibi immünfluorasan yöntemleriyle gösterilmiştir. Ancak pozitiflik, tüm AR'lıları bile içine almazken allerjik olmayan rinitte %50'yi geçmemektedir. Ayrıca inflamatuvar hücreler (85) ve immün belirteçler (ECP, mast hücre triptaz, IgE hafif zinciri gibi) de allerjik olmayan rinitlilerin nazal sekresyonlarında tespit edilmiştir (135).

3. İR'lilerin nazal mukozasında yapılan histolojik çalışmalarda allerjik inflamasyonda görülen mast hücre triptaz, IgE (+) hücreler, plazma hücreleri (36), epitelde kalınlaşma ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu tespit edilirken (136), nazal B hücrelerin hücre kültür ortamında allerjenle stimülasyonu ile IgE yapımı gösterilmiştir (34,88).

Biz de çalışmamızda İR'de entopi varlığını göstermek amacıyla allerjenle nazal provokasyon testi yaptık. Çünkü allerjenle nazal provokasyon testi, allerjik semptomların tespiti ve dolayısıyla AR tanısı için altın standart kabul edilmektedir (83). Allerji kliniğinin, IgE dışı yollarla da gelişebileceği ortaya konmuştur (137). Örneğin IgE *knockout* fare modellerinde IgG'ye bağlı anafilaksi geliştiği gösterilirken (138), fiziksel iritanların ozmolarite değişikliği sonucu (139) veya nörojenik yol ile allerjen gibi mast hücre degranülasyonu yapabileceği de kanıtlanmıştır (132). Dolayısıyla allerjik olmayan tetikleyiciler, IgE dışı mekanizmalar ile allerjenin sebep olacağı kliniği oluşturabilmektedirler. Biz de IgE aracılı yolu uyararak allerjik semptomlara yol açmak amacıyla, ev tozu akarı allerjeni ile nazal provokasyon yapıp, entopi ve nörojenik mekanizmaları araştırdık.

Çalışmamızda nazal provokasyon testi sonrası ilk 1 saatte gelişen erken yanıt değerlendirildi. Geç fazı değerlendirmememizin nedeni, AR'lılarda bile geç faz

allerjik yanıtın allerjen provokasyonundan sonra sadece %30-%40 gibi düşük oranlarda görülmesi (140), İR'lilerde ise allerjene karşı tek başına geç yanıtın gösterilememiş olmasıdır (85,86). Ayrıca allerjenle provokasyon sonrası erken yanıtın mast hücre, geç yanıtın IL-13'e bağlı geliştiği ve nörojenik yolun sadece erken yanıtta yol açtığı bilinmektedir (141). Böylelikle biz de çalışmamızda erken yanıtı değerlendirerek hem lokal allerjik hem de nörojenik reaksiyon hakkında bilgi edinmeyi amaçladık.

Çalışmamızda toplam semptom skoru ve NIPF'ye göre belirlenen nazal provokasyon testine yanıt, tüm AR'lılarda ve İR grubunun yaklaşık yarısında pozitif sonuçlanırken, kontrol grubunda pozitiflik izlenmedi. İR'lilerde allerjenle nazal provokasyon testi pozitifliği çalışmalarda birbirine yakın oranlarda bulunmuştur. İR'lilerde polenle %50 (142), ev tozu akarıyla %54 (85), çimenle %62.5 oranında nazal provokasyon testi pozitifliği tespit edilirken (86), bu oran herhangi bir allerjenle %62 olarak bulunmuş ve bunların da %85'inin ev tozu akarıyla pozitiflik gösterdiği ortaya konmuştur (87). Bu sonuçlar, bizim çalışmamızdaki gibi İR hastalarının tümünde değil, ancak yaklaşık yarısında allerjene karşı pozitiflik olduğunu desteklemektedir. Nazal provokasyon testinde İR'de düşük allerjen dozundan itibaren, AR'lılarda ise daha çok yüksek dozda pozitiflik görüldü. Benzer sonuç başka bir çalışmada da yer alırken, buna bir yorum getirilmemiştir. Bize göre her ne kadar İR'lilerin yarısında provokasyon testi pozitifliği entopiye çağırırsa da, AR'lılardan farklı dozlarda yanıt gelişmesi IgE dışı mekanizmaların da entopiye katkıda bulunduğunu düşündürmektedir.

Nazal provokasyon testi sonrası toplam semptom skorunun yanısıra, nazal semptomlar tek tek incelendiğinde, İR'de AR gibi test öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı artış görüldü. Test sonrası toplam semptom skorunun AR'da İR'e göre daha çok artmasının başka çalışmalarda da gösterildiği üzere nazal tıkanıklığın AR'lılarda sık görülmesinden kaynaklandığını düşünüyoruz (143). Öte yandan nazal akıntı İR'lilerde kontrol grubundan istatistiksel olarak yüksek olan tek semptom olup, akıntının İR'de sık olması literatür sonuçlarıyla uyumlu idi (86). Gerek yılboyu gerekse mevsimsel İR'in tipik AR semptomları sergilemesi çeşitli çalışmalarda gösterilirken (48,142), bizim çalışmamızda da allerjenle nazal provokasyon sonrası tıkanıklık dışında semptomlarda fark olmaması her iki rinitin benzerliğini

düşündürmektedir.

Nazal provokasyon testinde gelişen rinit dışı semptomlar AR ve İR'in yaklaşık yarısında ve benzer sıklıkta bulunurken, kontrol grubundan istatistiksel olarak fazlaydı. AR grubunda geniz akıntısı, İR'de ise öksürük görülürken göz şikâyetleri her dört hastadan birinde olup bunların hiçbiri müdahale gerektirecek şiddette değildi.

Nazal provokasyon testini değerlendirmekte kullanılan bir ölçüm olan NIPF, sadece AR grubunda anlamlı düşüş gösterirken, İR grubunda belirgin değişmedi ancak kontrol grubunda arttı. Çalışmamızda İR'lilerde NIPF artışının belirgin olmaması tıkanıklık semptomunun çok şiddetli olmamasına bağlı olabileceği gibi NIPF'nin çok güvenilir olmamasıyla da ilgili olabilir. Çünkü İR'lilerde, nazal provokasyon sonrası rinomanometri ile nazal rezistans artışı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (87). Literatürde, NIPF'in nazal tıkanıklık semptomu ile çok iyi korele olduğunu belirten çalışmaların yanısıra (122) akustik rinometri ve rinomanometrinin aksine korele olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (144). Bu zıt sonuçlar, tıkanıklığın sadece nazal akım azalmasına bağlı olmayıp, aynı zamanda konjesyona sekonder hacimdeki azalmayla da ilişkili olmasından kaynaklanmaktadır.

Çalışmamızda nazal lavaj sitoloji sonuçları incelendiğinde inflamatuvar hücre profili hasta ve sağlıklılar arasında benzerdi. Allerjik rinitte aktivasyon belirteci olarak kabul edilen eozinofil (123) sayılarının sadece İR grubunda artması beklenmeyen bir durumdu. Ancak, eozinofillerin geç yanıtta inflamasyona katılmaları, AR'lilerin nazal lavajında yer almamalarının açıklaması olsa da İR'de gösterilmeleri allerjik olmayan bir mekanizmanın sonucu arttıklarını düşündürmektedir. Öte yandan rinitlilerin ve sağlıklıların nazal lavaj sitolojilerinde fark olmaması, nazal lavaj tekniğinin duyarlılığı ile ilgili olabilir. Çünkü nazal lavajın bir dezavantajı ölçüm öncesi ne kadar dilüe edilmesi gerektiğinin kesin bilinmemesidir.

Nazal sekresyon, içerdiği çeşitli inflamatuvar hücreler, plazma eksudasyonu ve mukus salgısı ile mukozanın inflamatuvar aktivitesini yansıtır. Nazal sekresyon profilindeki farklılıklar inflamatuvar yanıtı gösterdiği için hem rinitin patofizyolojisini hem de tedaviye yanıtı değerlendirmemizi sağlar (145). Biz de

provokasyon sonrası gelişen inflamasyonun özelliklerini ortaya koymak için nazal lavajda triptaz ve spesifik IgE'yi inceledik. Erken allerjik yanıtta histamin ilk 10 dakikada artıp 15-20 dakikada normal sınırlara indiği, yani yarı ömrü kısa olduğu için, onun yerine düzeyi 15dk sonra pik yapan ve yaklaşık 24 saat yüksek kalan triptazı seçtik (146). Nazal lavajda triptaz, test öncesine göre her iki rinit grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde artsa da, daha önce yapılan çalışmalara benzer olarak nazal triptaz değerleri serum değerlerine göre çok düşüktü (142,147). Çalışmamızda triptaz birimi olarak duyarlılığı arttırmak için serumda kullanılan $\mu\text{g/l}$ yerine ng/mL kullanılmıştır. Ölçülen en yüksek değer İR'li hastada nazal provokasyon sonrası 11.7ng/mL idi. Öte yandan, kullandığımız test olan UniCAP ile yapılan bir başka çalışmada, allerjik rinitlilerde allerjenle provokasyon sonrası nazal lavajda triptaz artışı ancak en yüksek provokasyon dozundan sonra tespit edilirken, triptaz için ortalama değer 15ng/mL bulunmuştur (148). Sonuç olarak, nazal triptaz için serumun aksine mast hücre aktivasyon sınırının belirlenmemiş olması ve mast hücrenin özel belirteci olan beta yerine toplam triptazın ölçülmesi nazal lavajda triptaz ölçümü için bir dezavantaj olmuştur.

Nazal lavajda ev tozu akarı spesifik IgE, AR'lılarda hem nazal provokasyon öncesi hem de sonrası diğer gruplardan istatistiksel fark olmaksızın daha yüksekti. İR'de spesifik IgE kontrol grubundaki olgular gibi değişiklik gösterirken, nazal lavajda spesifik IgE değerleri bir hasta hariç tüm rinitlilerde serum için verilen sınır değerlerin altındaydı. Sadece AR'lı bir hastada spesifik IgE için üst sınır olan 0.35kU/l 'yi aştı. AR'lılarda spesifik IgE üretimi olduğu nazal sekresyonlarda gösterilmiştir (85,126). Ancak çalışmalar incelendiğinde nazal spesifik IgE sonuçlarının düşük düzeyde olduğu ve her vakada tespit edilmediği görülmektedir. Örneğin, nazal ev tozu akarı spesifik IgE pozitifliği AR'lıların %83'ünde ($0.6\pm 1.3\text{kU/l}$), allerjik olmayan rinitlilerin %22'sinde ($0.1\pm 0.3\text{kU/l}$) artmış bulunurken, sekiz AR'lıda ise nazal spesifik IgE pozitifliğine karşın serumda negatif çıkmıştır (85). Başka bir çalışmada ise İR'lilerin %21.8'de nazal polen spesifik IgE ($0.6\pm 0.4\text{kU/l}$) yüksek bulunurken, AR'la ($0.7\pm 0.8\text{kU/l}$) aralarında fark bulunmamıştır (86). Çalışmamızda da rinitliler ve sağlıklılar arasında nazal spesifik IgE sonuçları farklı bulunmama ile birlikte, AR'lılarda nazal spesifik IgE ortalamasının yayınlarda bulunan sonuçlardan yüksek olması yöntemin çalıştığını

düşündürmektedir. Nazal mukoza, IgE üretimi için gerekli tüm hücre ve sitokinlere sahip iken (88), tespit edilen nazal IgE'nin düşüklüğü, testlerin duyarlılığının düşük olması veya nazal mukozada üretilen IgE'nin az olmasına bağlı olabilir. Bu sebeplerden dolayı, allerjik rinit tanısında nazal lavajda spesifik IgE tespitinin her zaman mümkün olmadığı ve rutin kullanıma girmediği düşünülebilir.

Nazal fırçalama ile yapılan yaymalarda, allerjenle nazal provokasyon testi sonrası goblet ve plazma hücreleri dışında diğer tüm inflamatuvar hücreler, her iki rinit grubunda benzer sıklık ve yoğunlukta bulundu. İR'lilerin biyopsi materyalinde kontrolden daha fazla ve AR'a yakın inflamasyon ve epitel kalınlaşması bulunurken (36,136), bunun aksine bazı çalışmalarda hiç inflamasyon bulunmadığı da görülmektedir (149,150). Ayrıca vazomotor rinit ve gebelik riniti gibi allerjik olmayan rinitlilerin nazal mukoza hücre profilinde de kontrolle karşılaştırıldığında bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir (151). Bu farklılıkların nedeni, bazı çalışmalarda nazal provokasyon yapılmadan örnekleme alınması, farklı doku örnekleme teknikleri, inflamatuvar hücre profilinin atopik duyarlanmanın derecesine bağlı değişebilmesi ve farklı hasta seçim kriterleri olabilir (123). İnflamatuvar hücreler fokal toplandığı için biyopsi boyutu ne kadar büyükse o kadar görülme şansı artar. Ayrıca hasta seçim kriterleri her çalışmada farklılık gösterip NARES ve vazomotor gibi tüm allerjik olmayan rinitlilerin çalışmaya alınması sonuçlarda heterojenliğe yol açmaktadır. Çalışmamızda, allerjenle nazal provokasyon sonrası AR'a benzer nazal inflamatuvar hücre artışının görülmesi İR için atopik duyarlanmanın bir kanıtı olarak düşünülebilir.

Nazal mukoza örneklerinde inflamatuvar hücreler her iki rinit tipinde de kontrolden fazla iken, daha önceden bahsettiğimiz üzere nazal lavajda bu fark görülmemiştir. Nazal lavaj sitoloji sonuçlarının nazal mukoza örnekleriyle korele bulunmaması, örnekleme tekniğine veya sitoloji testinin duyarlılığının düşüklüğüne bağlı olabilir. Literatürlerde de hücre profilini değerlendirmekte nazal kazıntı/fırça örneklerinin nazal lavajdan daha değerli olduğu belirtilmiştir (123,152). Çünkü nazal kazıntı örneklerinde daha çok inflamatuvar hücre görülürken, nazal lavajda ise daha çok dokudan kopmuş, ölü ve deforme hücreler olduğu, ayrıca içerdiği granüler mediyatörler nedeniyle yaklaşık %20 hücrenin tanımlanamadığı bildirilmiştir. Özellikle eozinofiller lavajda çok az vakada izlenirken aynı vakaların doku

örneklerinde bol miktarda eozinofil tespit edilmiştir (152). Sonuçta, nazal mukoza örneklerinin lavaja göre semptomlarla daha uyumlu olması ve beraberinde literatür sonuçları da göz önüne alındığında biz de fırça ve kazıntı tekniğinin daha güvenilir olduğunu düşünüyoruz.

Nazal kazıntı örnekleri immünohistokimyasal yöntemle değerlendirildi, ancak yaymalarda görülen her hücre immün boyanma göstermedi. Örneğin epitel hücre ve nötrofil popülasyonunun yaklaşık yarısı boyanma gösterirken, goblet hücrelerde boyanma çok düşüktü. Bunun nedeni, her hücrenin immün belirteçleri ekspres etmemesi ve aynı tip hücrelerin aynı derecede ekspresyon göstermemesi olabilir. Bazofil sayısı çok düşük miktarda bulunduğundan değerlendirmemizde yer almadı. Ayrıca bazofillerin geç faz allerjik yanıtta ancak %0.2-%0.7 gibi çok düşük oranlarda olduğu da göz önüne alınmalıdır (123).

İmmünohistokimyasal değerlendirmede, allerjik yanıtın erken fazında IgE aracılı inflamasyon ve mast hücre aktivasyon belirteci triptaz ön planda olduğu için (31) çalışmamızda bu belirteçleri seçtik. Triptaz ekspresyonu AR'luların eozinofil, mast ve goblet hücrelerinde kontrole göre istatistiksel olarak yüksek bulunurken, İR grubunda triptaz (+) hücrelerin yoğunluğu AR'la istatistiksel olarak farklı değildi. IgE (+) hücre oranı eozinofil hariç AR ve İR arasında benzerdi. IgE (+) eozinofiller AR'da İR'den daha sık ve yoğun iken, IgE (+) mast hücreler her iki rinitte kontrolden daha fazlaydı. Literatürde, çalışma sonuçlarımıza benzer şekilde, İR'de AR kadar triptaz (+) mast hücre gösterilmiş ve IgE (+) hücre oranı AR>İR>kontrol şeklinde bulunmuştur (36). Başka bir çalışmada ise provokasyon testi olmaksızın AR'lı hastaların 8/11'inde, İR'lilerde ise 3/10'unda nazal dokuda allerjen spesifik IgE gösterilmiştir (83). Ayrıca, AR'lılarda sistemik IgE üretimi yanında nazal mukozada da IgE sentezi olduğu ortaya konmuştur (89). Buna karşın iki nazal biyopsi çalışmasında nazal mukozada triptaz ve IgE (+) hücreler, İR ve kontrol grupları arasında farklı bulunmamıştır (149,150). Yani İR'de lokal allerjik yanıtı destekleyen çalışmalar olduğu gibi bunun aksini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Bu farklılık, her çalışmada farklı hacimde biyopsi alınması, biyopsili çalışmalara nazal provokasyon testinin eşlik etmemesi yalancı negatiflik nedeni ve biyopsi tekniğinin kendisinin dokuda inflamasyona yol açarak tam tersine yalancı pozitiflik nedeni olmasından kaynaklanabilir.

Her ne kadar çalışmalarda allerjik olmayan vakaların yaklaşık yarısında entopi gösterilebilse de, nazal mukozanın IgE üretebilme kapasitesi olduğuna kesin gözüyle bakılmaktadır. Bunun gelişme mekanizması olarak şu görüşler ileri sürülmektedir;

1. Sistemik allerjik yanıt olmaksızın dokularda lokalize IgE yanıtının olması daha önce bahsedildiği üzere izotip dönüşümü hipotezi ile açıklanmaktadır. Bu hipotez, *in vitro* nazal mukoza hücre kültür deneylerinde, allerjenle provokasyon sonucu 24 saat içinde ϵ -germline ve IL-4 transkripsiyonu geliştiği, ayrıca, RT-PCR (*reverse transcription-polymerase chain reaction*) ile biyopsilerde ve ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) ile hücre kültürü ortamında 3-7 gün içinde IgE düzeyinde artış tespit edilerek kanıtlanmıştır (34).

2. Allerjik yanıtın devamı için IgE'nin mukozada IgE reseptörü olan Fc ϵ RI sayısını arttırması gerekmekte olup bunun için gerekli yüksek IgE konsantrasyonunu lokal olarak sağlaması, sistemik olarak sağlamasından çok daha etkili olacağı için allerjik inflamasyon nazal mukozaya lokalize başlamakta ve belki devam etmektedir (92).

3. Bir başka açıklama ise allerjen sunan hücreler (langerhans, dendritik hücre) allerjeni yakaladıktan sonra en yakın lokal lenf noduna gidip buradaki T_H hücrelere sunup, B hücreler tarafından IgE sentezinin o bölgede başlamasına neden olmaktadır (34).

4. B hücreler, T_H hücrelere antijen sunabilir ve bu sunumu IgE aracılığıyla ya da CD23 eksprese ederek yaptıkları için bu olay kolaylaştırılmış antijen sunumu (*facilitated antigen presentation*) olarak tanımlanmıştır (153). B hücreler daha çok allerjen, ama diğer antijenleri de sunabilirler ve bu olaya 'epitop genişlemesi' denir. Böylece T_H'lardan sitokin salınımı sonucu allerjik inflamasyona neden olabilirler. Özellikle ortamda önceden sentezlenmiş IgE olması yani duyarlanmış bireylerde diğer allerjen ve antijenlere karşı allerjik yanıt gelişmesinde bu yol pozitif *feedback* yapmaktadır. Bu fenomen allerjik olmayanların nazal mukozasında IgE yanıtı gelişmesini izah edebileceği gibi bir allerjene karşı duyarlılığı olan bireylerde daha sonra pek çok allerjene karşı duyarlılık gelişmesini ve multiallerji tablosunu da açıklayabilir (154).

5. Bir başka tez ise, somatik hipermutasyon olarak adlandırılan lokal IgE

üretimini sadece hedef organın lenf nodunda gelişmediği ve bizzat hedef organ dokusunda olabileceğidir. Bronş ve nazal mukoza dokusunda bulunan B hücrelerin klonal genişlemesi ve afinite maturasyonu olması, o bölgede allerjik inflamasyon oluşması için gerekli hücre repertuarının hazır olduğunu göstermektedir (35,92).

6. Serumda yüksek düzeyde IgE olması allerji kliniğini tetikleyebileceği için, vücut savunma mekanizması olarak IgE'nin anatomik dağılımını sağlayarak IgE'nin dokularda daha yüksek çıkmasına yol açabilir (31).

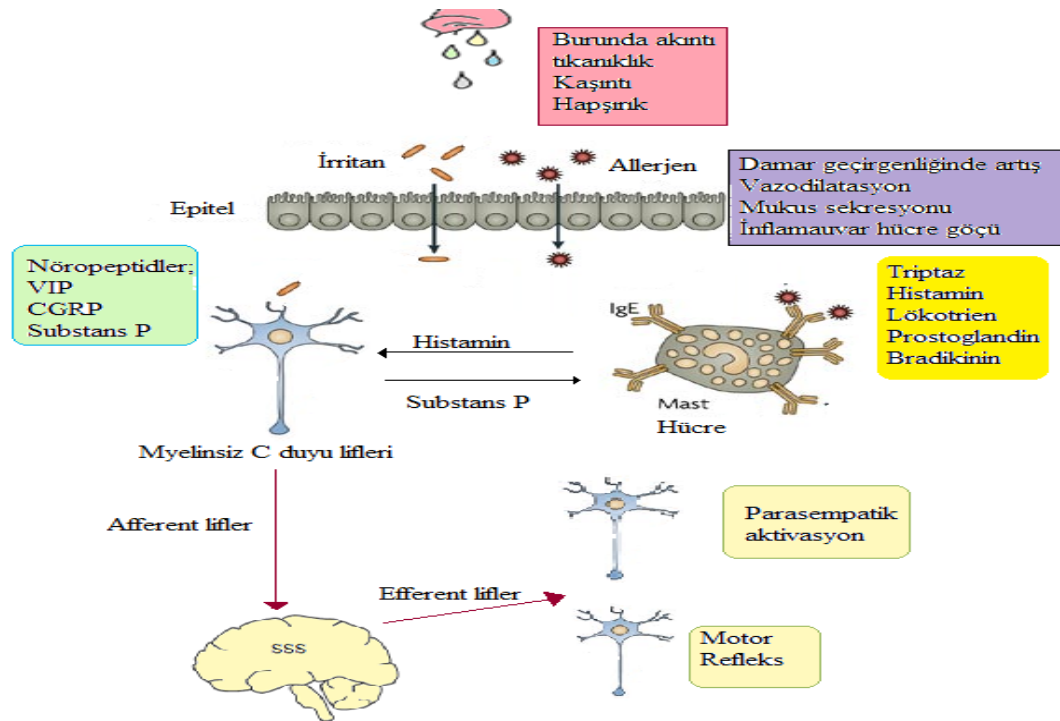
7. Kronik rinosinüzitte ve nazal polipi olanların nazal mukozasına kolonize *Staphylococcus aureus* enterotoksininin süperantijen gibi davranarak lokal IgE sentezi ve steroid dirençli inflamasyona yol açtığı gösterilmiştir (155).

8. Ayrıca İR'lilerin yapılan allerji deri testlerinde veya spesifik IgE panelinde yer almayan bir allerjene karşı duyarlılığı olabilir. Testlerin uygun şekilde yapılmaması da sistemik IgE yanıtının gösterilememesi ile sonuçlanabilir.

Çalışmamızda nazal mukozanın immünohistokimyasal incelemelerinde, substans p (+) nötrofil ve eozinofiller İR'de AR ve kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Literatürde İR'de nöropeptidlerle ilgili çok az çalışma bulunmakta olup, bu çalışmalar da bizim sonuçlarımızı desteklemektedir. Bunlardan birisinde nazal biyopsilerde AR ve İR'de benzer ve sağlıklılardan çok olarak aksonlarda substans p boyanması gözlenirken (156), diğerinde ise vazomotor ve hiperreflektör rinitlilerin nazal biyopsilerinde substans p, VIP ve CGRP pozitifliği gösterilmiştir (157,158). Substans p, trigeminal sinir kaynaklı C tipi duyu nöronlarından salınan (159,160), reseptörü ise başlıca mukozal bezlerde, C tipi duyu nöronlarında, epitel hücrelerde, düz kas hücrelerinde, interstisyel, inflamatuvar ve endotel hücrelerinde bulunan bir nöropeptittir (161). Nöropeptitlerden substans p ve CGRP pro-inflamatuvar, VIP ise anti-inflamatuvar bir etki gösterirken (159), hava yollarında bu nöropeptitlerde oluşan dengesizlik astım ve rinite yol açabilmektedir (162). Substans p ve CGRP'e bağlı plazma ekstravazasyonu, mukus hipersekresyonu, vazodilatasyon ve kolinerjik aktivasyon sonucu rinit gelişebilmektedir (160). Benzer şekilde çalışmamızda provokasyon testi sonucu İR'de kontrole göre en çok artış gösteren semptomun kolinerjik bir semptom olan nazal akıntı olması ve nazal yaymalarda belirgin substans p pozitifliğinin eşlik etmesi, İR'de nörojenik yolun önemli rol oynadığını düşündürmektedir.

Öte yandan, AR'lılarda istatistiksel fark olmaksızın sağlıklılarından çok substans p (+) hücre varlığı saptadık. AR'da İR'in aksine nörojenik yol ile ilgili pek çok çalışma yer almakta ve bunlarda, AR'lılarda allerjenle nazal provokasyon sonrası 1 saat içinde (163) hem nazal lavajda hem de bronkoalveolar lavajda substans p benzeri immünreaktivite (164), nazal yaymada (165) ve biyopside ise nöropeptidler gösterilirken (166), nörojenik yolu uyaran kapsaisin reseptörü ise sağlıklılarından farklı bulunmamıştır (167). AR'da İR kadar olmamakla birlikte kontrolden yüksek substans p pozitifliğinin olması, bir miktar nörojenik mekanizmanın da devreye girdiğini düşündürülebilir.

Bu çalışmada, allerjenle provokasyonun, İR'de öncelikle nöropeptid artışı ve daha az olarak allerjik inflamasyona, AR'da ise yoğun olarak allerjik inflamasyon ve bir miktar nöropeptid artışına yol açtığını gösterdik. Bu sonuçlara göre nöropeptidler ve allerjik reaksiyon rinit oluşumunda beraber yer almaktadır (Şekil 5). Nasıl IgE allerjik olmayan rinitlilerde saptanabiliyorsa, büyük olasılıkla substans p de hem allerjik hem de allerjik olmayan reaksiyonlarda yer alıyor olabilir.



Şekil 5. Allerjik ve nörojenik reaksiyonların birbiriyle etkileşimi izlenmektedir.

Nörojenik yanıtın allerjik inflamasyonu uyarması, substans p'nin bazofil aktivasyonu (168), barsak mukozasında (132) ve deride mast hücre degranülasyonu ve dokuda histamin artışı yapması sonucu olabilir (169). Ayrıca substans p'nin mast hücre degranülasyonunu uyarak ortaya çıkan mediyatörler ile dokuya inflamatuvar hücre infiltrasyonu yaptığı gösterilmiştir (132,170,171). Bu sonuçlara göre çalışmamızda idyopatik rinitlilerde yüksek bulunan substans p, İR'de allerjik hastalar kadar inflamatuvar hücre ve nazal lavajda AR'dan fazla eozinofil bulunmasından sorumlu olabilir. Ayrıca, *in vitro* kültür ortamında substans p ile indüklenen nazal hücrelerden histamin salınımı AR>allerjik olmayan rinit>kontrol şeklinde bulunması, nörojenik yolun allerjik inflamasyona yol açabileceğinin bir başka kanıtıdır (172). Bu çalışmadan farklı olarak, çalışmamızda nazal lavajda İR'de istatistiksel önemi olmasızın triptazın AR'dan yüksek olması hem nörojenik hem de IgE aracılı uyarıya bağlı mast hücre aktivasyonu olduğunu düşündürebilmektedir.

Allerjik inflamasyonun nörojenik yanıtı uyarması, nikotin, kapsaisin gibi iritanlar yanında allerjenlerin de nörojenik yolu aktive etmesi sonucu olmaktadır (133). Allerjenin IgE aracılı mast hücre degranülasyonu yapması ile salınan histamin, myelinsiz C sinir liflerindeki H1 reseptörlerini uyarak substans p salınımına, santral sinir sistemini uyarıp lokal parasempatik aktivasyona, hapsirik refleksine ve kaşıntının hissedilmesine yol açmaktadır (173) (Şekil 5). Ayrıca yüksek affiniteli IgE reseptörünün (FcεRI), mast ve bazofillerde olduğu kadar duyu sinirleri üzerinde de gösterilmesi IgE aracılı nörojenik aktivasyonu düşündürmektedir (141). Her iki yolun mediyatörlerinin birbirinin salınımını tetiklemesi, erken faz allerjik yanıtta IgE kadar nörojenik yola bağlı gelişen nonspesifik nazal hiperreaktivitenin de önemli olduğunu göstermiştir. Bu birlikteliğe bağlı nörojenik yolun allerjen duyarlanmasını tetikleyebileceği de öne sürülmüştür . Bu sonuca göre, İR'de nörojenik yanıtın lokal IgE sentezini tetikleyebileceği öngörülebilir.

İrritanlara karşı nörojenik yanıt fizyolojik bir olay iken, bu yolun devamlı uyarılması nazal hiperreaktiviteye yol açmaktadır. Nazal hiperreaktivitenin otonom sinir sistemindeki dengesizliğe bağlı olabileceğini iddaa eden çalışmalar bulunmaktadır. Bunlardan birisinde İR'lilerde izometrik egzersize karşı azalmış sempatik nazal yanıt bulunmuş ama AR'la karşılaştırılmamıştır (174). Ayrıca İR'de nazal hiperreaktivitenin otonom sistemdeki dengesizliğe bağlı olduğu hipotezi

otonom reseptör affinite ve yoğunluğunda farklılık bulunmaması nedeniyle kanıtlanamamıştır (175).

Biz İR’de sadece nörojenik yolun rol oynamadığını gösterdik. Halbuki İR ile bir tutulan vazomotor rinitte nörojenik yola bağlı semptomlar gelişmektedir. Vazomotor rinitte kapsaisin reseptörlerinin, İR’de ise bunun dışında pek çok reseptörün uyarılması rinite yol açmaktadır. Acı biberde bulunan kapsaisin maddesi, nazal mukoza hücrelerindeki kapsaisin reseptörüne bağlanarak nöropeptid ve sitokin salınımına yol açarak veya myelinsiz duyu C fiberleri üzerinden parasempatik aktivite artışı yaparak immün dışı yollarla inflamasyonsuz rinite yol açmaktadır (94).

Tüm rinitlerin %36’sı, allerjik olmayanların ise %60’ı gibi yüksek sıklıkta görülen İR’lilerin yaşam kalitesindeki bozulma önemli sonuçlar doğurabilir (103). Çalışmamızda her iki rinitte SF-36 ile gösterilen jenerik yaşam kalitesinde mental sağlığın olumsuz etkilendiğini, buna ilaveten İR’lilerin fiziksel açıdan da günlük hayatta güçlükler yaşayabileceklerini bulduk. MiniRQLQ ile gösterilen spesifik yaşam kalitesi sonuçlarına göre ise, her iki rinitte yaşam kalitesi nazal altgrubu ve genel ortalama açısından benzer şekilde bozulurken, İR’liler aktivite kısıtlaması ve pratik problemler de yaşıyorlardı. Kısacası, hem AR hem İR benzer şekilde jenerik ve rinite özel yaşam kalitesi açısından negatif yönden etkilenmişti. Literatürde allerjik ve allerjik olmayan riniti karşılaştıran tek bir çalışmada SF-36 ile değerlendirilen jenerik yaşam kalitesinin tüm komponentlerinin toplumun genel yaşam kalitesine ait norm değerlerden düşük olduğu saptanmıştır (48). Ancak iki riniti ayrı ayrı ele alan çalışmalarda, AR ve İR’de yaşam kalitesinin konsantrasyon ve sinirlilik açısından yani ağırlıklı olarak mental yönden etkilendiği gösterilmiştir (176,177).

Nazal provokasyonun yaşam kalitesine etkisi, test sonrası tekrarlanan SF-36, MiniRQLQ ile değerlendirildi. Sadece, İR’lilerin yorgunluk ve bitkinliği gösteren SF-36’nın enerji komponentinde test öncesine göre düşüş olduğu bulunurken, AR ve kontrol gruplarında etkilenme gözlenmedi. Bu konuda yapılan önceki çalışmalarda, nazal provokasyon testinin hemen sonrasında kognitif fonksiyonların kısa vadeli etkilendiği gösterilirken (178), test sonrası 2 haftalık değerlendirmede, nazal hiperreaktivitenin nazal semptomlar ve rinit yaşam kalitesi ile korele olduğu ortaya konmuştur (179). Bizim çalışmamızda nazal provokasyon testinin yaşam kalitesine

çok önemli bir etkisi olmadığı bulundu. Bu anketlerin kısıdan çok uzun vadede gelişen değişiklikleri yansıttıkları belirtilmekle birlikte, idyopatik rinitli hastalarda görülen SF-36'nın enerji komponentindeki bozulmanın kısa zamanda semptomlara bağlı etkilenmeyi yansıttığı düşünülebilir.

Nazal maksimum etkinliğin ortaya çıkması için önerilen 6 hafta süreyle kesintisiz tedavi uyarınca (180), rinitli hastalarımıza 6 hafta boyunca topikal triamsinolon asetonid verildi. Bu süre sonunda her iki rinit grubunda semptom skorlarında benzer şekilde düzelme olurken, hastaların ifadesiyle tedaviden fayda görme oranları da yine benzerdi. AR'da istatistiksel olarak düzelme daha geç (6 haftanın sonuna doğru) , İR'de ise daha çok sayıda semptomun çok daha kısa sürede (2 hafta sonra) iyileştiği gözlemlendi. AR'da nazal akıntı, kaşıntı ve geniz akıntısı, İR'de ise nazal akıntı ve tıkanıklık tedaviyle en çok düzelen semptomlardı. AR'da nazal tıkanıklık semptom skoru ve NIPF'deki düzelme istatistiksel olarak anlamlı değilken, İR'de ikisinde de belirgin düzelme bulundu. Allerjik rinitte nazal tıkanıklık semptomu ile NIPF sonuçlarının kısmen uyumlu olduğu düşünülebilir. İdyopatik rinitte ise tıkanıklık semptomunun 2. haftadan itibaren düzelmesine karşın NIPF'in 6. haftada tekrar bozulması daha önce literatürde belirtildiği gibi hastaların koopere olamamasından kaynaklanmış olabilir (121). Triamsinolon her iki rinit grubunda da iyi tolere edilirken, en sık görülen yan etki baş ağrısı ve acı tattı.

Eskiden bilinen 'NARES hariç allerjik olmayan rinitlilerde steroid tedavisi etkili değildir' düşüncesinin yerini, 'nazal steroidler allerjik olmayan rinitlilerde ilk tercih edilen ilaçlardır' görüşü almıştır (96). Flutikazon propiyonat bu konuda FDA tarafından önerilen bir moleküldür. Ayrıca diğer steroidlerin de etkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (105). Çalışmamızdaki gibi AR ve İR karşılaştırmalı bir yayında, nazal flutikazon propiyonat tedavisi her iki rinitte eşit etkili bulunmuştur (180). Allerjik olmayan rinitlilerde plasebo kontrollü çalışmalarda, nazal mometazon furuat 11 hafta sonra (100), budenosid 2 hafta sonra (181), flutikazon 28 gün sonra (182) ve triamsinolon 2 hafta sonra (64) nazal semptomlarda belirgin iyileşme sağlamıştır. Steroidler etyolojiden bağımsız olarak, damar permabilitesinde azalma, mast hücre stabilizasyonu ve inflamatuvar hücre göçünün engellenmesiyle anti-inflamatuvar etki göstermektedirler. İR'in nörojenik olduğunu, dolayısıyla inflamasyon bulunmadığı için anti-inflamatuvar tedavinin yeri olmadığını bildiren

yayınlar vardır (105). Örneğin İR’lilere nazal flutikazon verilen bir çalışmada, nazal lavajda inflamatuvar hücreler azalmasına rağmen, semptomlarında düzelme kaydedilmemiş (183), vazomotor rinitlilerde 4 haftalık flutikazon tedavisi etkisiz bulunmuştur (184). Hasta seçim kriterlerindeki farklılık sonuçlara da yansıyor olabilir. Ancak nöropeptidlerin vazodilatasyon, plazma ekstrasvazasyonu, granüler hücre infiltrasyonu, mast hücre degranülasyonu sonucu histamin ve lökotrien salınımı ve mukozal sekresyon artışına yola açarak nazal dokuda inflamasyona yol açtığına ortaya konması (160), anti-inflamatuvar tedavilerin etkili olabileceğinin kanıtıdır. Çalışmamızda da İR’de hem nörojenik hem de allerjik yol sonucu gelişmiş olduğu düşünülen inflamasyonunun ortaya konması, hastaların anti-inflamatuvar topikal steroidden fayda görmelerini açıklayabilir.

İR’in mekanizması kesinlik kazanmadığı için tedavisi spekülatif olup hemen her çeşit ilaç denenmiştir. Antihistaminiklerin nörojenik inflamasyonu baskılaması yüksek dozlarda antikolinergik özellik göstermeleri, nöropeptidlerin yol açabileceği mast hücre degranülasyonunu inhibe etmeleri ve ayrıca azelastinin anti-inflamatuvar etkisi ile açıklanabilir (96,105). Öte yandan, rinitlilerde oral setirizin tedavisinin, nazal histamin düzeyini etkilemeksizin substans p’yi düşürerek nörojenik inflamasyonu baskıladığı gösterilmiştir (185). Topikal bir antihistaminik olan azelastin allerjik olmayan rinitler için FDA onayı olan bir ilaç olup, AR’da histamin reseptör blokajı ile etkili olurken, allerjik olmayan rinitte anti-inflamatuvar ve nöropeptid blokajı yaparak etkili olmaktadır (105).

Vazomotor rinite özel olan kapsaisin tedavisi İR’de de denenmiş olup (101,186,187), nazal semptomları azaltsa bile inflamatuvar mediyatör ve hücrelerde değişiklik yapmadığı öne sürülmüştür (102). Kapsaisinin, steroid ve azelastinle karşılaştırmalı çalışma olmaması nedeniyle yukarıda sayılan standart rinit tedavisine bir yanıt olmadığı durumlarda denenebileceği bildirilmiştir. Ancak kapsaisinin İR ve AR üzerindeki etkisinin yayınlarda değişiklik göstermesi sadece kapsaisin reseptörleri üzerinden nörojenik yolu baskılaması, diğer nörojenik reseptörlere ve IgE aracılı inflamasyona etkili olmamasına bağlanabilir.

İR’de sadece topikal steroid ve azelastin, onaylanan tedaviler olup bunun dışında değişik derecelerde etkili olan tedavi seçenekleri de bulunmaktadır (96). İR için gelecek vaad eden anti-substans p reseptör tedavisinin AR’lı farelerde nazal

hiperreaktiviteyi baskımlarken hapşırık ve nazal tıkanıklığa etkisiz olduğu bulunmuştur (163). Ayrıca, nazal presinaptik duyu sinirlerinde bulunan histamin-3 reseptörü agonistleri, substans p ve histamin salınımını inhibe ederek İR tedavisi için adaydırlar (188-190).

İntranazal steroid semptomlarda subjektif ve objektif düzelmeye ek olarak yaşam kalitesinde de olumlu etkiler yapmıştır. Tedavi öncesi yaşam kalitesinde birbirine benzer şekilde bozulma tespit edilen rinitlilerin yaşam kalitesinde topikal triamsinolon asetonid tedavisi ile bazı düzelmeler saptandı. Allerjik rinit grubunda, gerek SF-36 gerekse MiniRQLQ skorları İR'den daha çok düzeldi ve bu sonuç AR'da yaşam kalitesinin topikal steroidden daha çok fayda gördüğünü düşündürmektedir. MiniRQLQ anketi ile gösterilen spesifik yaşam kalitesinin özellikle AR'da tedaviye yanıtı daha iyi yansıttığı görülmektedir. Bir çalışmada, topikal triamsinolon tedavisinin, allerjik olmayan rinitlilerin yaşam kalitesinde AR kadar düzelmeye sağladığı bildirilmiştir (64). Bu çalışmamızda İR'de jenerik yaşam kalitesinde genel olarak bir iyileşme gösterilememekle birlikte, semptomlardaki düzelmeye paralel olarak rinite özel yaşam kalitesinde bazı skorlardaki istatistiksel düzelmeye AR ile benzerlik gösteriyordu. Kullanılan yaşam kalitesi anketlerinin etkinlikleri farklıydı. MiniRQLQ'nun rinokonjonktivit için ayırt edici ve bilgi verici olduğu, SF-36'nın ise genel olarak yaşam kalitesini değerlendirmede kullanılabileceği, ama riniti ayırt edici özelliğinin olmaması nedeniyle daha az güvenilir olduğu gösterilmiştir (191-193). Biz de çalışmamızda her iki tip anketi kullanarak, topikal steroid tedavisinin İR ve AR'da yaşam kalitesi üzerindeki etkisini gösterdik.

Her ne kadar rinitin burunda tıkanıklığın yanısıra kullanılan antihistaminiklerin sedatif etkisi sonucu uyku bozukluklarına yol açtığı bilinse de (45), bu çalışmada gündüz aşırı uykululuğu gösteren Epworth anketinde rinitlilerde kontrol grubuyla karşılaştırıldığında bir etkilenme bulunmadığı gibi nazal provokasyon testi sonrası ve tedavi sonrası da değişiklik gelişmedi. Bunun sebebi çalışmamızda ağır şiddette rinitli hastaların az sayıda bulunmasıyla açıklanabilir. Literatürde uyku bozukluğu için AR'ın potansiyel bir risk faktörü olduğunu gösteren yayımlar olmakla birlikte (45,194), İR konusunda sınırlı sayıda çalışma vardır. Bu açıdan çalışmamız her iki rinit tipini tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmalı olarak

değerlendirdiği için önemlidir.

Çalışmamızın sınırlayıcı noktası, tek bir allerjenle yapılan provokasyonun rinite neden olan mekanizmaları tamamen ortaya koyamayacağıdır. Ancak seçilen allerjenle uyumlu klinik öyküsü olanların çalışmaya alınması bu etkiyi biraz azaltmış olabilir. Bir diğer nokta ise vazomotor rinitin, İR tanımının dışında tutulması nedeniyle sonuçlarımızla karşılaştırma yapacağımız literatür sayısının çok az olmasıdır. Her iki tanımı eş kabul eden çalışmalar olsa da mevcut bilgilerimizle vazomotor rinitin klinik semptomlar, allerji deri testi negatifliği, nazal hiperreaktivite ve nörojenik mekanizmaya bağlı gelişmesi gibi özellikleri ile İR'le ortak olmakla birlikte, kapsaisin reseptörü (TPRV-1) dışındaki nörojenik reseptörleri uyarmaması, nazal inflamasyonun olmaması, mast hücre degranülasyonuna yol açmaması ve allerjenlere yanıtız olması ile İR'den farklılık gösteren bir rinit olduğu düşünülebilir (150,160).

Özetle allerji belirteçlerinden triptaz ve IgE AR'da, bir nörojenik yanıt belirteci olan substans p'nin ise İR'de daha çok ekprese edildiği görüldü. İR'de AR'la benzer oranda hem triptaz (+) hem de IgE (+) hücrelerin olması, nörojenik inflamasyonun yanı sıra allerjik inflamasyonun da etyopatogeneizde yer aldığını düşündürmektedir. İntranazal steroid ise her iki rinit grubunda iyi tolere edilmiş ve İR hastalarında AR kadar, semptomlar ve yaşam kalitesinde düzelmeye sağlamıştır.

Bu çalışmada İR'lilerde sağlıklılarda olmayan hem lokal allerjik hem de nörojenik yanıt olabileceğine dair kanıtlar bulunmakla beraber, bu sonuçlara dayanarak hangi mekanizmanın ne dereceye kadar etkili olduğunu kestirmek zordur. Çalışmamız İR'de devam eden olaylar zincirinin bir kısmını göstermekte olup, bu sonuçlar İR'in inflamatuvar hücreler içerdiğini ve AR'la ortak bazı özellikler taşıdığı ama aynı zamanda AR'dan daha çok nörojenik yanıt olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla İR'e neden olan nörojenik reaksiyonun zamanla allerjik duyarlanmaya neden olabileceği ve buna bağlı lokal IgE yanıtı geliştiği speküle edebilir.

SONUÇ ve ÖNERİLER

➤ Ev tozu akarı allerjini ile nazal provokasyon testi, tüm AR'lılarda ve İR'lilerin yaklaşık yarısında pozitif sonuçlanırken kontrol grubunda pozitiflik görülmedi. AR'da daha çok yüksek allerjen dozundan itibaren, İR grubunun yarısında ise düşük dozlardan itibaren pozitiflik geliştiği görüldü.

➤ Allerjenle nazal provokasyon testi, toplam semptom skoru, nazal tıkanıklık, akıntı, kaşıntı, hapşırık ve rinit dışı semptom skorlarında hem AR hem İR'de belirgin artışa neden oldu. Nazal tıkanıklık İR'lilerde testten 1 saat sonra tamamen gerilerken, AR'lılar ile aralarında belirgin fark oluştu. Toplam semptom skoru, nazal akıntı, kaşıntı skoru, nazal provokasyon testi sonrası AR'da kontrole göre oldukça artarken, İR'de kontrolden istatistiksel farklı olan sadece akıntı semptomuydu. Geniz akıntısı AR'da, öksürük İR'lilerde en sık gelişen rinit dışı semptomlardı.

➤ NIPF, nazal provokasyon testi sonrası sadece AR grubunda belirgin düşüş gösterirken, İR grubunda değişiklik olmadı.

➤ Nazal lavajda hücreler açısından, nazal provokasyon testi öncesi ve sonrası rinitliler ile sağlıklılar arasında fark görülmedi. Nazal lavajda triptaz her iki rinit grubunda provokasyon öncesine göre istatistiksel olarak artarken, ev tozu akarı spesifik IgE, AR'lılarda istatistiksel fark olmaksızın daha yüksekti.

➤ Nazal provokasyon testi sonrası yapılan nazal yaymalarda, inflamatuvar hücreler, AR ve İR arasında benzer sıklık ve yoğunlukta artarken kontrolde inflamatuvar hücre çok az/yoktu.

➤ Triptaz (+) eozinofil, mast ve goblet hücreler, AR grubunda kontrolden istatistiksel farklı olarak daha fazla iken, İR grubunda AR kadar triptaz (+) eozinofil ve mast hücreler vardı.

➤ IgE (+) eozinofil ve mast hücreler, AR grubunda kontrolden istatistiksel farklı daha fazla iken, İR grubunda IgE (+) mast hücreler, AR ile benzer ve kontrol grubundan fazlaydı.

➤ Substans p (+) nötrofiller ve eozinofiller İR'lilerde AR ve kontrol grubundan daha çok izlenirken, substans p (+) eozinofiller AR'lılarda istatistiksel fark olmaksızın kontrolden fazla bulundu.

➤ Nazal provokasyon testi öncesi, İR'lilerde SF-36'nın fiziksel rol ve mental sağlık, AR'lılarda ise yalnızca mental sağlık kontrol grubundan daha düşük idi. MiniRQLQ anketinde ise, AR'lıların genel ortalama ve nazal skorları kontrol grubundan daha düşüktü. İR'lilerin buna ek olarak aktivite kısıtlaması ve pratik problemleri etkilenmişti.

➤ Nazal provokasyon testi sonrasında, SF-36, MiniRQLQ ve Epworth US anket sonuçlarında tek fark olarak SF-36'nın enerji komponenti İR grubunda düşüş gösterdi.

➤ Nazal glukokortikosteroid tedavisi, AR ve İR gruplarının semptomlarında belirgin düzelme sağlarken, AR'daki düzelme daha geç oldu (6 hafta sonra). İR'de ise pek çok semptom daha erken (2 hafta sonra) düzelmeye başladı. AR'da en çok düzelme gösteren semptomlar nazal akıntı, kaşıntı ve geniz akıntısı iken, İR'de en çok nazal tıkanıklık ve akıntı düzeldi. NIPF İR'de tedavi ile artarken, AR'da istatistiksel fark gözlenmedi.

➤ Tedavi öncesi yaşam kalitesinde benzer şekilde bozulma tespit edilen rinitlilerin yaşam kalitesinde topikal triamsinolon asetonid tedavisi ile bazı düzelmeler saptandı. Allerjik rinit grubunda, gerek SF-36, gerekse MiniRQLQ skorları ile gösterilen iyileşme İR'den daha fazlaydı. Bu sonuç AR'da yaşam kalitesinin topikal steroidden daha çok fayda gördüğünü düşündürmektedir.

➤ Epworth uykululuk skorları, tedavi öncesi her iki rinitte sağlıklılardan farklı değil iken, tedavi sonrası da belirgin değişiklik olmadı.

➤ Nazal triamsinolon asetonid tedavisi ile hiçbir hastada tedaviyi kesmeyi gerektirecek, ciddi yan etki bulunmadı. AR ve İR'liler tarafından iyi tolere edilen triamsinolona karşı gelişen yan etki oranı benzerdi ve en sık olarak AR'lılarda baş ağrısı, İR'lilerde acı tat görüldü.

➤ İR'lilerin yaklaşık yarısında NPT'nin pozitif olması, semptomların ve nazal inflamasyonun benzer bulunması, yaşam kalitesinde bozulma ve nazal tedaviye yanıtın AR gibi olması entopiyi desteklerken, nazal mukozada substans-p pozitifliği nörojenik mekanizmayı düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, Zuberbier T, Baena-Cagnani CE, Canonica GW, van Weel C, Agache I, Ait-Khaled N, Bachert C, Blaiss MS, Bonini S, Boulet LP, Bousquet PJ, Camargos P, Carlsen KH, Chen Y, Custovic A, Dahl R, Demoly P, Douagui H, Durham SR, van Wijk RG, Kalayci O, Kaliner MA, Kim YY, Kowalski ML, Kuna P, Le LT, Lemiere C, Li J, Lockey RF, Mavale-Manuel S, Meltzer EO, Mohammad Y, Mullol J, Naclerio R, O'Hehir RE, Ohta K, Ouedraogo S, Palkonen S, Papadopoulos N, Passalacqua G, Pawankar R, Popov TA, Rabe KF, Rosado-Pinto J, Scadding GK, Simons FE, Toskala E, Valovirta E, van Cauwenberge P, Wang DY, Wickman M, Yawn BP, Yorgancioglu A, Yusuf OM, Zar H, Annesi-Maesano I, Bateman ED, Ben Kheder A, Boakye DA, Bouchard J, Burney P, Busse WW, Chan-Yeung M, Chavannes NH, Chuchalin A, Dolen WK, Emuzyte R, Grouse L, Humbert M, Jackson C, Johnston SL, Keith PK, Kemp JP, Klossek JM, Larenas-Linnemann D, Lipworth B, Malo JL, Marshall GD, Naspitz C, Nekam K, Niggemann B, Nizankowska-Mogilnicka E, Okamoto Y, Orru MP, Potter P, Price D, Stoloff SW, Vandenplas O, Viegi G, Williams D. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008; 63 (86): 8-160.
- 2- Kaliner MA. Classification of Nonallergic Rhinitis Syndromes With a Focus on Vasomotor Rhinitis, Proposed to be known henceforth as Nonallergic Rhinopathy. *WAO Journal*. 2009; 2(6): 98-101.
- 3- Jacobs RL, Freedman PM, Boswell RN. Nonallergic rhinitis with eosinophilia (NARES syndrome). Clinical and immunologic presentation. *J Allergy Clin Immunol*. 1981; 67(4): 253-262.
- 4- Ellis AK, Keith PK. Nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2006; 6(3): 215-220.

- 5- Adkinson NF, Bochner BB, Buse WW, Holgate ST, Lemanske RF, Simons FE. Middleton's Allergy Principles and Practise. 9th ed. Volume 2. Philadelphia: Elsevier, 2009:973-1293.
- 6- Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, Williams H. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006; 368(9537): 733-743.
- 7- Bousquet J, Burney PG, Zuberbier T, Cauwenberge PV, Akdis CA, Bindslev-Jensen C, Bonini S, Fokkens WJ, Kauffmann F, Kowalski ML, Lodrup-Carlsen K, Mullol J, Nizankowska-Mogilnicka E, Papadopoulos N, Toskala E, Wickman M, Anto J, Auvergne N, Bachert C, Bousquet PJ, Brunekreef B, Canonica GW, Carlsen KH, Gjomarkaj M, Haahtela T, Howarth P, Lenzen G, Lotvall J, Radon K, Ring J, Salapatas M, Schunemann HJ, Szczeklik A, Todo-Bom A, Valovirta E, von Mutius E, Zock JP. GA2LEN (Global Allergy and Asthma European Network) addresses the allergy and asthma 'epidemic'. *Allergy*. 2009; 64(7): 969-977.
- 8- Celik G, Mungan D, Bavbek S, Sin B, Ediger D, Demirel Y, Misirligil Z. The prevalence of allergic diseases and atopy in Ankara, Turkey: a two-step population-based epidemiological study. *J Asthma*. 1999; 36(3): 281-290.
- 9- Kalyoncu AF, Demir AU, Ozcakar B, Bozkurt B, Artvinli M. Asthma and allergy in Turkish university students: Two cross-sectional surveys 5 years apart. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2001; 29(6): 264-271.
- 10- Kurt E, Metintas S, Basyigit I, Bulut I, Coskun E, Dabak S, Deveci F, Fidan F, Kaynar H, Kunt Uzaslan E, Onbasi K, Ozkurt S, Pasaoglu Karakis G, Sahan S, Sahin U, Oguzulgen K, Yildiz F, Mungan D, Yorgancioglu A, Gemicioglu B, Fuat Kalyoncu A. Prevalence and Risk Factors of Allergies in Turkey (PARFAIT): results of a multicentre cross-sectional study in adults.

Eur Respir J. 2009; 33(4): 724-733.

- 11- Kuyucu S, Saraclar Y, Tuncer A, Geyik PO, Adalioglu G, Akpinarli A, Sekerel BE, Sumbuloglu V. Epidemiologic characteristics of rhinitis in Turkish children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase 2. *Pediatr Allergy Immunol.* 2006; 17(4): 269-277.
- 12- Janson C, Anto J, Burney P, Chinn S, de Marco R, Heinrich J, Jarvis D, Kuenzli N, Leynaert B, Luczynska C, Neukirch F, Svanes C, Sunyer J, Wjst M. The European Community Respiratory Health Survey: what are the main results so far? European Community Respiratory Health Survey II. *Eur Respir J.* 2001; 18(3): 598-611.
- 13- Tschopp JM, Sistek D, Schindler C, Leuenberger P, Perruchoud AP, Wuthrich B, Brutsche M, Zellweger JP, Karrer W, Brandli O. Current allergic asthma and rhinitis: diagnostic efficiency of three commonly used atopic markers (IgE, skin prick tests, and Phadiatop). Results from 8329 randomized adults from the SAPALDIA Study. *Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults. Allergy.* 1998; 53(6): 608-613.
- 14- von Mutius E, Schmid S. The PASTURE project: EU support for the improvement of knowledge about risk factors and preventive factors for atopy in Europe. *Allergy.* 2006; 61(4): 407-413.
- 15- Rasanen M, Kaprio J, Laitinen T, Winter T, Koskenvuo M, Laitinen LA. Perinatal risk factors for hay fever--a study among 2550 Finnish twin families. *Twin Res.* 2001; 4(5): 392-399.
- 16- Strachan DP, Harkins LS, Johnston ID, Anderson HR. Childhood antecedents of allergic sensitization in young British adults. *J Allergy Clin Immunol.* 1997; 99(1): 6-12.

- 17- Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*. 1989; 299(6710): 1259-1260.
- 18- von Mutius E, Braun-Fahrlander C, Schierl R, Riedler J, Ehlermann S, Maisch S, Waser M, Nowak D. Exposure to endotoxin or other bacterial components might protect against the development of atopy. *Clin Exp Allergy*. 2000; 30(9): 1230-1234.
- 19- Wang DY. Risk factors of allergic rhinitis: genetic or environmental? *Ther Clin Risk Manag*. 2005; 1(2): 115-123.
- 20- Leynaert B, Neukirch C, Kony S, Guenegou A, Bousquet J, Aubier M, Neukirch F. Association between asthma and rhinitis according to atopic sensitization in a population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113(1): 86-93.
- 21- Celik G, Sin B, Keskin S, Ediger D, Bavbek S, Mungan D, Ozer F, Demirel YS, Gurbuz F, Misirligil Z. Risk factors determining allergic airway diseases in Turkish subjects. *J Asthma*. 2002; 39(5): 383-390.
- 22- Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, Kowalski ML, Mygind N, Ring J, van Cauwenberge P, van Hage-Hamsten M, Wuthrich B. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*. 2001; 56(9): 813-824.
- 23- Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TA, Cogswell JJ. Exposure to house-dust mite allergen (Der p I) and the development of asthma in childhood. A prospective study. *N Engl J Med*. 1990; 323(8): 502-507.
- 24- Corver K, Kerkhof M, Brussee JE, Brunekreef B, van Strien RT, Vos AP, Smit HA, Gerritsen J, Neijens HJ, de Jongste JC. House dust mite allergen reduction and allergy at 4 yr: follow up of the PIAMA-study. *Pediatr Allergy*

- Immunol. 2006; 17(5): 329-336.
- 25- Linneberg A, Nielsen NH, Madsen F, Frolund L, Dirksen A, Jorgensen T. Pets in the home and the development of pet allergy in adulthood. The Copenhagen Allergy Study. *Allergy*. 2003; 58(1): 21-26.
- 26- Bornehag CG, Sundell J, Hagerhed L, Janson S. Pet-keeping in early childhood and airway, nose and skin symptoms later in life. *Allergy*. 2003; 58(9): 939-944.
- 27- Oryszczyn MP, Annesi-Maesano I, Charpin D, Kauffmann F. Allergy markers in adults in relation to the timing of pet exposure: the EGEA study. *Allergy*. 2003; 58(11): 1136-1143.
- 28- Kerkhof M, Wijga AH, Brunekreef B, Smit HA, de Jongste JC, Aalberse RC, Hoekstra MO, Gerritsen J, Postma DS. Effects of pets on asthma development up to 8 years of age: the PIAMA study. *Allergy*. 2009; 64(8): 1202-1208.
- 29- Waser M, von Mutius E, Riedler J, Nowak D, Maisch S, Carr D, Eder W, Tebow G, Schierl R, Schreuer M, Braun-Fahrlander C. Exposure to pets, and the association with hay fever, asthma, and atopic sensitization in rural children. *Allergy*. 2005; 60(2): 177-184.
- 30- Bischoff SC. Role of mast cells in allergic and non-allergic immune responses: comparison of human and murine data. *Nat Rev Immunol*. 2007; 7(2): 93-104.
- 31- Gould HJ, Sutton BJ. IgE in allergy and asthma today. *Nat Rev Immunol*. 2008; 8(3): 205-217.
- 32- Ali H, Panettieri RA, Jr. Anaphylatoxin C3a receptors in asthma. *Respir Res*. 2005; 6: 19.

- 33- Chang TW. The pharmacological basis of anti-IgE therapy. *Nat Biotechnol.* 2000; 18(2): 157-162.
- 34- Takhar P, Smurthwaite L, Coker HA, Fear DJ, Banfield GK, Carr VA, Durham SR, Gould HJ. Allergen drives class switching to IgE in the nasal mucosa in allergic rhinitis. *J Immunol.* 2005; 174(8): 5024-5032.
- 35- Snow RE, Djukanovic R, Stevenson FK. Analysis of immunoglobulin E VH transcripts in a bronchial biopsy of an asthmatic patient confirms bias towards VH5, and indicates local clonal expansion, somatic mutation and isotype switch events. *Immunology.* 1999; 98(4): 646-651.
- 36- Powe DG, Huskisson RS, Carney AS, Jenkins D, Jones NS. Evidence for an inflammatory pathophysiology in idiopathic rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2001; 31(6): 864-872.
- 37- Takhar P, Corrigan CJ, Smurthwaite L, O'Connor BJ, Durham SR, Lee TH, Gould HJ. Class switch recombination to IgE in the bronchial mucosa of atopic and nonatopic patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 119(1): 213-218.
- 38- Berin MC, Li H, Sperber K. Antibody-mediated antigen sampling across intestinal epithelial barriers. *Ann N Y Acad Sci.* 2006; 1072: 253-261.
- 39- Akdis CA, Akdis M. Mechanisms and treatment of allergic disease in the big picture of regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 123(4): 735-746.
- 40- Bavbek S, Kumbasar H, Tugcu H, Misirligil Z. Psychological status of patients with seasonal and perennial allergic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2002; 12(3): 204-210.
- 41- Szeinbach SL, Seoane-Vazquez EC, Beyer A, Williams PB. The impact of allergic rhinitis on work productivity. *Prim Care Respir J.* 2007; 16(2): 98-

- 105.
- 42- Leynaert B, Neukirch C, Liard R, Bousquet J, Neukirch F. Quality of life in allergic rhinitis and asthma. A population-based study of young adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162(4): 1391-1396.
- 43- Kalpaklioglu AF, Baccioglu A. Evaluation of quality of life: impact of allergic rhinitis on asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2008; 18(3): 168-173.
- 44- Leger D, Annesi-Maesano I, Carat F, Rugina M, Chanal I, Pribil C, El Hasnaoui A, Bousquet J. Allergic rhinitis and its consequences on quality of sleep: An unexplored area. *Arch Intern Med.* 2006; 166(16): 1744-1748.
- 45- Kalpaklioglu AF, Kavut AB, Ekici M. Allergic and nonallergic rhinitis: the threat for obstructive sleep apnea. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009; 103(1): 20-25.
- 46- Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992; 30(6): 473-483.
- 47- Bousquet J, Bullinger M, Fayol C, Marquis P, Valentin B, Burtin B. Assessment of quality of life in patients with perennial allergic rhinitis with the French version of the SF-36 Health Status Questionnaire. *J Allergy Clin Immunol.* 1994; 94: 182-188.
- 48- Kalpaklioglu AF, Kavut AB. Allergic and nonallergic rhinitis: can we find the differences/similarities between the two pictures? *J Asthma.* 2009; 46(5): 481-485.
- 49- Majani G, Baiardini I, Giardini A, Senna GE, Minale P, D'Ulisse S, Ciprandi G, Canonica GW. Health-related quality of life assessment in young adults

with seasonal allergic rhinitis. *Allergy*. 2001; 56(4): 313-317.

- 50- Kremer B. Quality of life scales in allergic rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004; 4(3): 171-176.
- 51- Juniper EF, Guyatt GH. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy*. 1991; 21(1): 77-83.
- 52- Revicki DA, Leidy NK, Brennan-Diemer F, Thompson C, Togias A. Development and preliminary validation of the multiattribute Rhinitis Symptom Utility Index. *Qual Life Res*. 1998; 7(8): 693-702.
- 53- Juniper EF, Thompson AK, Ferrie PJ, Roberts JN. Development and validation of the mini Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire. *Clin Exp Allergy*. 2000; 30(1): 132-140.
- 54- Baiardini I, Pasquali M, Giardini A, Specchia C, Passalacqua G, Venturi S, Braido F, Bonini S, Majani G, Canonica GW. Rhinasthma: a new specific QoL questionnaire for patients with rhinitis and asthma. *Allergy*. 2003; 58(4): 289-294.
- 55- Hallstrand TS, Curtis JR, Aitken ML, Sullivan SD. Quality of life in adolescents with mild asthma. *Pediatr Pulmonol*. 2003; 36(6): 536-543.
- 56- Juniper EF, Howland WC, Roberts NB, Thompson AK, King DR. Measuring quality of life in children with rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1998; 101(2): 163-170.
- 57- Koçyiğit H, Aydemir O, Ölmez N, Memiş A. Kısa form-36 (KF-36)'nın Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. *Turk J Drugs Therapy*. 1999; 12: 102-106.

- 58- Yuksel H, Yilmaz O, Alkan S, Bayrak Degirmenci P, Kirmaz C. Validity and reliability of Turkish version of rhinitis and mini-rhinitis quality of life questionnaires. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2009; 37(6): 293-297.
- 59- Erbek SS, Budakoglu I, Erbek S, Akgun S, Cakmak O. Reliability and validity of the Turkish version of the Rhinosinusitis Disability Index. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg*. 2007; 17(5): 265-271.
- 60- Yuksel H, Yilmaz O, Sogut A, Eser E. Validation and reliability study of the Turkish version of the Pediatric Rhinitis Quality of Life Questionnaire. *Turk J Pediatr*. 2009; 51(4): 361-366.
- 61- Demiral Y, Ergor G, Unal B, Semin S, Akvardar Y, Kivircik B, Alptekin K. Normative data and discriminative properties of short form 36 (SF-36) in Turkish urban population. *BMC Public Health*. 2006; 6: 247.
- 62- Custovic A, Wijk RG. The effectiveness of measures to change the indoor environment in the treatment of allergic rhinitis and asthma: ARIA update (in collaboration with GA(2)LEN). *Allergy*. 2005; 60(9): 1112-1115.
- 63- Cingi C, Kayabasoglu G, Nacar A. Update on the medical treatment of allergic rhinitis. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2009; 8(2): 96-103.
- 64- Kalpaklioglu AF, Kavut AB. Comparison of azelastine versus triamcinolone nasal spray in allergic and nonallergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2010; 24(1): 29-33.
- 65- Baiardini I, Braido F, Tarantini F, Porcu A, Bonini S, Bousquet PJ, Zuberbier T, Demoly P, Canonica GW. ARIA-suggested drugs for allergic rhinitis: what impact on quality of life? A GA2LEN review. *Allergy*. 2008; 63(6): 660-669.
- 66- Derendorf H, Meltzer EO. Molecular and clinical pharmacology of intranasal corticosteroids: clinical and therapeutic implications. *Allergy*. 2008; 63(10):

1292-1300.

- 67- Joint task force of AAAAI, ACAAI and CAAI. Allergen immunotherapy: a practice parameter second update. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120(3): 25-85.
- 68- Jutel M, Akdis M, Budak F, Aebischer-Casaulta C, Wrzyszczyk M, Blaser K, Akdis CA. IL-10 and TGF-beta cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. *Eur J Immunol.* 2003; 33(5): 1205-1214.
- 69- Niggemann B, Jacobsen L, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, Koivikko A, Koller D, Norberg LA, Urbanek R, Valovirta E, Wahn U, Moller C. Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children. *Allergy.* 2006; 61(7): 855-859.
- 70- Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, Jacobsen L, Koivikko A, Koller DY, Niggemann B, Norberg LA, Urbanek R, Valovirta E, Wahn U. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 109(2): 251-256.
- 71- Purello-D'Ambrosio F, Gangemi S, Merendino RA, Isola S, Puccinelli P, Parmiani S, Ricciardi L. Prevention of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not. A retrospective study. *Clin Exp Allergy.* 2001; 31(8): 1295-1302.
- 72- Aaronson DW, Gandhi TK. Incorrect allergy injections: allergists' experiences and recommendations for prevention. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113(6): 1117-1121.
- 73- Corren J, Diaz-Sanchez D, Saxon A, Deniz Y, Reimann J, Sinclair D,

- Davancaze T, Adelman D. Effects of omalizumab, a humanized monoclonal anti-IgE antibody, on nasal reactivity to allergen and local IgE synthesis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004; 93(3): 243-248.
- 74- Kopp MV, Hamelmann E, Zielen S, Kamin W, Bergmann KC, Sieder C, Stenglein S, Seyfried S, Wahn U. Combination of omalizumab and specific immunotherapy is superior to immunotherapy in patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis and co-morbid seasonal allergic asthma. *Clin Exp Allergy.* 2009; 39(2): 271-279.
- 75- Ogino S, Nagakura T, Okubo K, Sato N, Takahashi M, Ishikawa T. Re-treatment with omalizumab at one year interval for Japanese cedar pollen-induced seasonal allergic rhinitis is effective and well tolerated. *Int Arch Allergy Immunol.* 2009; 149(3): 239-245.
- 76- Casale TB, Busse WW, Kline JN, Ballas ZK, Moss MH, Townley RG, Mokhtarani M, Seyfert-Margolis V, Asare A, Bateman K, Deniz Y. Omalizumab pretreatment decreases acute reactions after rush immunotherapy for ragweed-induced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117(1): 134-140.
- 77- Price KS, Hamilton RG. Anaphylactoid reactions in two patients after omalizumab administration after successful long-term therapy. *Allergy Asthma Proc.* 2007; 28(3): 313-319.
- 78- Kaliner MA, Baraniuk JN, Benninger M, Bernstein JA, Lieberman P, Meltzer EO, Naclerio RM, Settiple RA, Farrar JR. Consensus definition of nonallergic rhinopathy, previously referred to as vasomotor rhinitis, nonallergic rhinitis, and/or idiopathic rhinitis. *WAO Journal.* 2009; 2(6): 119-120.
- 79- van Rijswijk JB, Blom HM, Fokkens WJ. Idiopathic rhinitis, the ongoing quest. *Allergy.* 2005; 60(12): 1471-1481.

- 80- Baroody FM, Wagenmann M, Naclerio RM. Comparison of the secretory response of the nasal mucosa to methacholine and histamine. *J Appl Physiol.* 1993; 74(6): 2661-2671.
- 81- Sanico AM, Philip G, Proud D, Naclerio RM, Togias A. Comparison of nasal mucosal responsiveness to neuronal stimulation in non-allergic and allergic rhinitis: effects of capsaicin nasal challenge. *Clin Exp Allergy.* 1998; 28(1): 92-100.
- 82- Braat JP, Mulder PG, Fokkens WJ, van Wijk RG, Rijntjes E. Intranasal cold dry air is superior to histamine challenge in determining the presence and degree of nasal hyperreactivity in nonallergic noninfectious perennial rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157(6): 1748-1755.
- 83- Powe DG, Jagger C, Kleinjan A, Carney AS, Jenkins D, Jones NS. 'Entropy': localized mucosal allergic disease in the absence of systemic responses for atopy. *Clin Exp Allergy.* 2003; 33(10): 1374-1379.
- 84- Balzar S, Strand M, Rhodes D, Wenzel SE. IgE expression pattern in lung: relation to systemic IgE and asthma phenotypes. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 119(4): 855-862.
- 85- Rondon C, Romero JJ, Lopez S, Antunez C, Martin-Casanez E, Torres MJ, Mayorga C, R RP, Blanca M. Local IgE production and positive nasal provocation test in patients with persistent nonallergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 119(4): 899-905.
- 86- Rondon C, Dona I, Lopez S, Campo P, Romero JJ, Torres MJ, Mayorga C, Blanca M. Seasonal idiopathic rhinitis with local inflammatory response and specific IgE in absence of systemic response. *Allergy.* 2008; 63(10): 1352-1358.
- 87- Carney AS, Powe DG, Huskisson RS, Jones NS. Atypical nasal challenges in

patients with idiopathic rhinitis: more evidence for the existence of allergy in the absence of atopy? *Clin Exp Allergy*. 2002; 32(10): 1436-1440.

- 88- KleinJan A, Godthelp T, van Toornenenbergen AW, Fokkens WJ. Allergen binding to specific IgE in the nasal mucosa of allergic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 1997; 99(4): 515-521.
- 89- KleinJan A, Vinke JG, Severijnen LW, Fokkens WJ. Local production and detection of (specific) IgE in nasal B-cells and plasma cells of allergic rhinitis patients. *Eur Respir J*. 2000; 15(3): 491-497.
- 90- Ganzer U, Bachert C. Localization of IgE synthesis in immediate-type allergy of the upper respiratory tract. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 1988; 50(4): 257-264.
- 91- Powe DG, Jones NS. Local mucosal immunoglobulin E production: does allergy exist in non-allergic rhinitis? *Clin Exp Allergy*. 2006; 36(11): 1367-1372.
- 92- Smurthwaite L, Walker SN, Wilson DR, Birch DS, Merrett TG, Durham SR, Gould HJ. Persistent IgE synthesis in the nasal mucosa of hay fever patients. *Eur J Immunol*. 2001; 31(12): 3422-3431.
- 93- Baraniuk JN. Neural regulation of mucosal function. *Pulm Pharmacol Ther*. 2008; 21(3): 442-448.
- 94- Seki N, Shirasaki H, Kikuchi M, Himi T. Capsaicin induces the production of IL-6 in human upper respiratory epithelial cells. *Life Sci*. 2007; 80(17): 1592-1597.
- 95- Ruffoli R, Fattori B, Giambelluca MA, Soldani P, Giannessi F. Ultracytochemical localization of the NADPH-d activity in the human nasal respiratory mucosa in vasomotor rhinitis. *Laryngoscope*. 2000; 110(8): 1361-

1365.

- 96- Lieberman P. Treatment update: nonallergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2001; 22(4): 199-202.
- 97- Sapci T, Yazici S, Evcimik MF, Bozkurt Z, Karavus A, Ugurlu B, Ozkurt E. Investigation of the effects of intranasal botulinum toxin type A and ipratropium bromide nasal spray on nasal hypersecretion in idiopathic rhinitis without eosinophilia. *Rhinology.* 2008; 46(1): 45-51.
- 98- Banov CH, Lieberman P. Efficacy of azelastine nasal spray in the treatment of vasomotor (perennial nonallergic) rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001; 86(1): 28-35.
- 99- Gehanno P, Deschamps E, Garay E, Baehre M, Garay RP. Vasomotor rhinitis: clinical efficacy of azelastine nasal spray in comparison with placebo. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2001; 63(2): 76-81.
- 100- Lundblad L, Sipila P, Farstad T, Drozdiewicz D. Mometasone furoate nasal spray in the treatment of perennial non-allergic rhinitis: a nordic, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Acta Otolaryngol.* 2001; 121(4): 505-509.
- 101- Ciabatti PG, D'Ascanio L. Intranasal Capsicum spray in idiopathic rhinitis: a randomized prospective application regimen trial. *Acta Otolaryngol.* 2009; 129(4): 367-371.
- 102- Blom HM, Severijnen LA, Van Rijswijk JB, Mulder PG, Van Wijk RG, Fokkens WJ. The long-term effects of capsaicin aqueous spray on the nasal mucosa. *Clin Exp Allergy.* 1998; 28(11): 1351-1358.
- 103- Settipane RA, Charnock DR. Epidemiology of rhinitis: allergic and nonallergic. *Clin Allergy Immunol.* 2007; 19: 23-34.

- 104- Molgaard E, Thomsen SF, Lund T, Pedersen L, Nolte H, Backer V. Differences between allergic and nonallergic rhinitis in a large sample of adolescents and adults. *Allergy*. 2007; 62(9): 1033-1037.
- 105- Scarupa MD, Kaliner MA. Non-allergic rhinitis, with a focus on vasomotor rhinitis. *WAO Journal*. 2009; 2: 20-25.
- 106- Kaliner MA. A novel and effective approach to treating rhinitis with nasal antihistamines. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007; 99(5): 383-390; quiz 391-382, 418.
- 107- Thomas M, Yawn BP, Price D, Lund V, Mullol J, Fokkens W. EPOS Primary Care Guidelines: European Position Paper on the Primary Care Diagnosis and Management of Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2007 - a summary. *Prim Care Respir J*. 2008; 17(2): 79-89.
- 108- Baroody FM, Mucha SM, Detineo M, Naclerio RM. Nasal challenge with allergen leads to maxillary sinus inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 121(5): 1126-1132.
- 109- Bousquet PJ, Combescure C, Neukirch F, Klossek JM, Mechin H, Daures JP, Bousquet J. Visual analog scales can assess the severity of rhinitis graded according to ARIA guidelines. *Allergy*. 2007; 62(4): 367-372.
- 110- Liccardi G, D'Amato G, Canonica GW, Salzillo A, Piccolo A, Passalacqua G. Systemic reactions from skin testing: literature review. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2006; 16(2): 75-78.
- 111- Cox L, Williams B, Sicherer S, Oppenheimer J, Sher L, Hamilton R, Golden D. Pearls and pitfalls of allergy diagnostic testing: report from the American College of Allergy, Asthma and Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Specific IgE Test Task Force. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008; 101(6): 580-592.

- 112- Gergen PJ, Arbes SJ, Jr., Calatroni A, Mitchell HE, Zeldin DC. Total IgE levels and asthma prevalence in the US population: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 447-453.
- 113- Zetterstrom O, Johansson SG. IgE concentrations measured by PRIST in serum of healthy adults and in patients with respiratory allergy. A diagnostic approach. *Allergy.* 1981; 36(8): 537-547.
- 114- Pastorello EA, Incorvaia C, Pravettoni V, Marelli A, Farioli L, Ghezzi M. Clinical evaluation of CAP System and RAST in the measurement of specific IgE. *Allergy.* 1992; 47(5): 463-466.
- 115- Rolinck-Werninghaus C, Keil T, Kopp M, Zielen S, Schauer U, von Berg A, Wahn U, Hamelmann E. Specific IgE serum concentration is associated with symptom severity in children with seasonal allergic rhinitis. *Allergy.* 2008; 63(10): 1339-1344.
- 116- Chinoy B, Yee E, Bahna SL. Skin testing versus radioallergosorbent testing for indoor allergens. *Clin Mol Allergy.* 2005; 3(1): 4.
- 117- Gosepath J, Amedee RG, Mann WJ. Nasal provocation testing as an international standard for evaluation of allergic and nonallergic rhinitis. *Laryngoscope.* 2005; 115(3): 512-516.
- 118- Bonini S, Rasi G, Brusasco V, Carlsen KH, Crimi E, Popov T, Schultze-Werninghaus G, Gramiccioni C, Bonini M, Passali D, Bachert C, van Cauwenberge PB, Bresciani M, Calonge M, Montan PG, Serapiao Dos Santos M, Belfort R, Jr., Lambiase A, Sacchetti M. Nonspecific provocation of target organs in allergic diseases: EAACI-GA(2)LEN consensus report. *Allergy.* 2007; 62(6): 683-694.
- 119- Wagenmann M, Baroody FM, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM, Naclerio

- RM. The effect of terfenadine on unilateral nasal challenge with allergen. *J Allergy Clin Immunol.* 1994; 93(3): 594-605.
- 120- Meltzer EO. Evaluating rhinitis: clinical, rhinomanometric, and cytologic assessments. *J Allergy Clin Immunol.* 1988; 82(5): 900-908.
- 121- Nathan RA, Eccles R, Howarth PH, Steinsvag SK, Togias A. Objective monitoring of nasal patency and nasal physiology in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 115(3): 442-459.
- 122- Starling-Schwanz R, Peake HL, Salome CM, Toelle BG, Ng KW, Marks GB, Lean ML, Rimmer SJ. Repeatability of peak nasal inspiratory flow measurements and utility for assessing the severity of rhinitis. *Allergy.* 2005; 60(6): 795-800.
- 123- Howarth PH, Persson CG, Meltzer EO, Jacobson MR, Durham SR, Silkoff PE. Objective monitoring of nasal airway inflammation in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 115(3): 414-441.
- 124- Malm L, Gerth van Wijk R, Bachert C. Guidelines for nasal provocations with aspects on nasal patency, airflow, and airflow resistance. International Committee on Objective Assessment of the Nasal Airways, International Rhinologic Society. *Rhinology.* 2000; 38(1): 1-6.
- 125- Johansson SG, Deuschl H. Immunoglobulins in nasal secretion with special reference to IgE. I. Methodological studies. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1976; 52(1-4): 364-375.
- 126- Huggins KG, Brostoff J. Local production of specific IgE antibodies in allergic-rhinitis patients with negative skin tests. *Lancet.* 1975; 2(7926): 148-150.
- 127- Platts-Mills TA. Local production of IgG, IgA and IgE antibodies in grass

- pollen hay fever. *J Immunol.* 1979; 122(6): 2218-2225.
- 128- Merrett TG, Hourri M, Mayer AL, Merrett J. Measurement of specific IgE antibodies in nasal secretion--evidence for local production. *Clin Allergy.* 1976; 6(1): 69-73.
- 129- Global strategy for asthma management and prevention. Global Initiative for Asthma (GINA). Date last updated, 2009 ed, 2009.
- 130- Johns MW. Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep.* 1992; 15(4): 376-381.
- 131- Izci B, Ardic S, Firat H, Sahin A, Altinors M, Karacan I. Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep Breath.* 2008; 12(2): 161-168.
- 132- Shanahan F, Denburg JA, Fox J, Bienenstock J, Befus D. Mast cell heterogeneity: effects of neuroenteric peptides on histamine release. *J Immunol.* 1985; 135(2): 1331-1337.
- 133- Sarin S, Undem B, Sanico A, Togias A. The role of the nervous system in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 118(5): 999-1016.
- 134- Miadonna A, Leggieri E, Tedeschi A, Zanussi C. Clinical significance of specific IgE determination on nasal secretion. *Clin Allergy.* 1983; 13(2): 155-164.
- 135- Powe DG, Kormelink TG, Sisson M, Blokhuis BJ, Kramer MF, Jones NS, Redegeld FA. Evidence for the involvement of free light chain immunoglobulins in allergic and nonallergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 125(1): 139-145.
- 136- Powe DG, Keightley A, Chester M, Sisson M, Jones NS. Mucosal thickening

- in allergic and idiopathic rhinitis mucosa and its probable mechanism. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009; 103(1): 14-19.
- 137- Puxeddu I, Piliponsky AM, Bachelet I, Levi-Schaffer F. Mast cells in allergy and beyond. *Int J Biochem Cell Biol.* 2003; 35(12): 1601-1607.
- 138- Oettgen HC, Martin TR, Wynshaw-Boris A, Deng C, Drazen JM, Leder P. Active anaphylaxis in IgE-deficient mice. *Nature.* 1994; 370(6488): 367-370.
- 139- Togias A, Naclerio RM, Proud D, Baumgarten C, Peters S, Creticos PS, Warner J, Kagey-Sobotka A, Adkinson NF, Jr., Norman PS, et al. Mediator release during nasal provocation. A model to investigate the pathophysiology of rhinitis. *Am J Med.* 1985; 79(6): 26-33.
- 140- Naclerio RM, Hubbard W, Lichtenstein LM, Kagey-Sobotka A, Proud D. Origin of late phase histamine release. *J Allergy Clin Immunol.* 1996; 98(4): 721-723.
- 141- Miyahara S, Miyahara N, Lucas JJ, Joetham A, Matsubara S, Ohnishi H, Dakhama A, Gelfand EW. Contribution of allergen-specific and nonspecific nasal responses to early-phase and late-phase nasal responses. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 121(3): 718-724.
- 142- Wedback A, Enbom H, Eriksson NE, Moverare R, Malcus I. Seasonal non-allergic rhinitis (SNAR)--a new disease entity? A clinical and immunological comparison between SNAR, seasonal allergic rhinitis and persistent non-allergic rhinitis. *Rhinology.* 2005; 43(2): 86-92.
- 143- Nathan RA. The pathophysiology, clinical impact, and management of nasal congestion in allergic rhinitis. *Clin Ther.* 2008; 30(4): 573-586.
- 144- Numminen J, Ahtinen M, Huhtala H, Rautiainen M. Comparison of rhinometric measurements methods in intranasal pathology. *Rhinology.* 2003;

- 41(2): 65-68.
- 145- Watelet JB, Gevaert P, Holtappels G, Van Cauwenberge P, Bachert C. Collection of nasal secretions for immunological analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2004; 261(5): 242-246.
- 146- James LK, Durham SR. Rhinitis with negative skin tests and absent serum allergen-specific IgE: more evidence for local IgE? *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 124(5): 1012-1013.
- 147- Rasp G, Hochstrasser K. Tryptase in nasal fluid is a useful marker of allergic rhinitis. *Allergy.* 1993; 48(2): 72-74.
- 148- Jacobi HH, Skov PS, Poulsen LK, Malling HJ, Mygind N. Histamine and tryptase in nasal lavage fluid after allergen challenge: effect of 1 week of pretreatment with intranasal azelastine or systemic cetirizine. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 103(5): 768-772.
- 149- van Rijswijk JB, Blom HM, KleinJan A, Mulder PG, Rijntjes E, Fokkens WJ. Inflammatory cells seem not to be involved in idiopathic rhinitis. *Rhinology.* 2003; 41(1): 25-30.
- 150- Blom HM, Godthelp T, Fokkens WJ, Klein Jan A, Holm AF, Vroom TM, Rijntjes E. Mast cells, eosinophils and IgE-positive cells in the nasal mucosa of patients with vasomotor rhinitis. An immunohistochemical study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1995; 252 (1): 33-39.
- 151- Lans DM, Alfano N, Rocklin R. Nasal eosinophilia in allergic and nonallergic rhinitis: usefulness of the nasal smear in the diagnosis of allergic rhinitis. *Allergy Proc.* 1989; 10(4): 275-280.
- 152- Piacentini GL, Kaulbach H, Scott T, Kaliner MA. Evaluation of nasal cytology: a comparison between methods. *Allergy.* 1998; 53(3): 326-328.

- 153- Carlsson F, Hjelm F, Conrad DH, Heyman B. IgE enhances specific antibody and T-cell responses in mice overexpressing CD23. *Scand J Immunol.* 2007; 66(2-3): 261-270.
- 154- Mudde GC, Bheekha R, Bruijnzeel-Koomen CA. Consequences of IgE/CD23-mediated antigen presentation in allergy. *Immunol Today.* 1995; 16(8): 380-383.
- 155- Zhang N, Gevaert P, van Zele T, Perez-Novo C, Patou J, Holtappels G, van Cauwenberge P, Bachert C. An update on the impact of *Staphylococcus aureus* enterotoxins in chronic sinusitis with nasal polyposis. *Rhinology.* 2005; 43(3): 162-168.
- 156- Knipping S, Holzhausen HJ, Riederer A, Schrom T. Allergic and idiopathic rhinitis: an ultrastructural study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009; 266(8): 1249-1256.
- 157- Heppt W, Peiser C, Cryer A, Dinh QT, Zweng M, Witt C, Fischer A, Groneberg DA. Innervation of human nasal mucosa in environmentally triggered hyperreflectoric rhinitis. *J Occup Environ Med.* 2002; 44(10): 924-929.
- 158- Shi G, Li X. The roles of three peptides in the pathogenesis of vasomotor rhinitis. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi.* 2006; 20(17): 777-779.
- 159- Reynolds PN, Holmes MD, Scicchitano R. Role of tachykinins in bronchial hyper-responsiveness. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1997; 24(3-4): 273-280.
- 160- Salib RJ, Harries PG, Nair SB, Howarth PH. Mechanisms and mediators of nasal symptoms in non-allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2008; 38(3): 393-404.
- 161- Tan YR, Yang T, Liu SP, Xiang Y, Qu F, Liu HJ, Qin XQ. Pulmonary

- peptidergic innervation remodeling and development of airway hyperresponsiveness induced by RSV persistent infection. *Peptides*. 2008; 29(1): 47-56.
- 162- Wu H, Guan C, Qin X, Xiang Y, Qi M, Luo Z, Zhang C. Upregulation of substance P receptor expression by calcitonin gene-related peptide, a possible cooperative action of two neuropeptides involved in airway inflammation. *Pulm Pharmacol Ther*. 2007; 20(5): 513-524.
- 163- Nabe T, Tsuzuike N, Ohtani Y, Mizutani N, Watanabe S, Fujii M, Yoshimura M, Nagasawa M, Kohno S. Important roles of tachykinins in the development of allergic nasal hyperresponsiveness in guinea-pigs. *Clin Exp Allergy*. 2009; 39(1): 138-146.
- 164- Nieber K, Baumgarten CR, Rathsack R, Furkert J, Oehme P, Kunkel G. Substance P and beta-endorphin-like immunoreactivity in lavage fluids of subjects with and without allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1992; 90(4): 646-652.
- 165- Chalastras T, Nicolopoulou-Stamati P, Patsouris E, Eleftheriadou A, Kandiloros D, Yiotakis I, Gonidi M, Athanassiadou P. Expression of substance P, vasoactive intestinal peptide and heat shock protein 70 in nasal mucosal smears of patients with allergic rhinitis: investigation using a liquid-based method. *J Laryngol Otol*. 2008; 122(7): 700-706.
- 166- Heppt W, Dinh QT, Cryer A, Zweng M, Noga O, Peiser C, Melvan M, Witt C, Fischer A, Groneberg DA. Phenotypic alteration of neuropeptide-containing nerve fibres in seasonal intermittent allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2004; 34(7): 1105-1110.
- 167- O'Hanlon S, Facer P, Simpson KD, Sandhu G, Saleh HA, Anand P. Neuronal markers in allergic rhinitis: expression and correlation with sensory testing. *Laryngoscope*. 2007; 117(9): 1519-1527.

- 168- Cima K, Vogelsinger H, Kahler CM. Sensory neuropeptides are potent chemoattractants for human basophils in vitro. *Regul Pept.* 160(1-3): 42-48.
- 169- Okabe T, Hide M, Koro O, Nimi N, Yamamoto S. The release of leukotriene B4 from human skin in response to substance P: evidence for the functional heterogeneity of human skin mast cells among individuals. *Clin Exp Immunol.* 2001; 124(1): 150-156.
- 170- Yano H, Wershil BK, Arizono N, Galli SJ. Substance P-induced augmentation of cutaneous vascular permeability and granulocyte infiltration in mice is mast cell dependent. *J Clin Invest.* 1989; 84(4): 1276-1286.
- 171- Matsuda H, Kawakita K, Kiso Y, Nakano T, Kitamura Y. Substance P induces granulocyte infiltration through degranulation of mast cells. *J Immunol.* 1989; 142(3): 927-931.
- 172- Hanf G, Schierhorn K, Brunnee T, Noga O, Verges D, Kunkel G. Substance P induced histamine release from nasal mucosa of subjects with and without allergic rhinitis. *Inflamm Res.* 2000; 49(10): 520-523.
- 173- Kim D, Baraniuk JN. Neural aspects of allergic rhinitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007; 15(4): 268-273.
- 174- Wilde AD, Cook JA, Jones AS. The nasal response to isometric exercise in non-eosinophilic intrinsic rhinitis. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1996; 21(1): 84-86.
- 175- van Megen YJ, Rodrigues de Miranda JF, Klaassen AB. Alterations of neuroreceptors in nasal hyperreactivity. *Br J Clin Pharmacol.* 1990; 30: 162-164.
- 176- Stuck BA, Czajkowski J, Hagner AE, Klimek L, Verse T, Hormann K, Maurer JT. Changes in daytime sleepiness, quality of life, and objective sleep

- patterns in seasonal allergic rhinitis: a controlled clinical trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113(4): 663-668.
- 177- Hellgren J. Quality of life in nonallergic rhinitis. *Clin Allergy Immunol.* 2007; 19: 383-387.
- 178- Hartgerink-Lutgens I, Vermeeren A, Vuurman E, Kremer B. Disturbed cognitive functions after nasal provocation in patients with seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2009; 39(4): 500-508.
- 179- de Graaf-in 't Veld T, Koenders S, Garrelds IM, Gerth van Wijk R. The relationships between nasal hyperreactivity, quality of life, and nasal symptoms in patients with perennial allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1996; 98(3): 508-513.
- 180- Scadding GK, Lund VJ, Jacques LA, Richards DH. A placebo-controlled study of fluticasone propionate aqueous nasal spray and beclomethasone dipropionate in perennial rhinitis: efficacy in allergic and non-allergic perennial rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 1995; 25(8): 737-743.
- 181- Day JH, Andersson CB, Briscoe MP. Efficacy and safety of intranasal budesonide in the treatment of perennial rhinitis in adults and children. *Ann Allergy.* 1990; 64(5): 445-450.
- 182- Webb DR, Meltzer EO, Finn AF, Jr., Rickard KA, Pepsin PJ, Westlund R, Cook CK. Intranasal fluticasone propionate is effective for perennial nonallergic rhinitis with or without eosinophilia. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002; 88(4): 385-390.
- 183- Blom HM, Godthelp T, Fokkens WJ, KleinJan A, Mulder PG, Rijntjes E. The effect of nasal steroid aqueous spray on nasal complaint scores and cellular infiltrates in the nasal mucosa of patients with nonallergic, noninfectious perennial rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1997; 100(6): 739-747.

- 184- Jacobs R, Lieberman P, Kent E, Silvey M, Locantore N, Philpot EE. Weather/temperature-sensitive vasomotor rhinitis may be refractory to intranasal corticosteroid treatment. *Allergy Asthma Proc.* 2009; 30(2): 120-127.
- 185- Shirasaki H, Watanabe K, Kanaizumi E, Sato J, Konno N, Narita S, Himi T. Effects of cetirizine on substance P release in patients with perennial allergic rhinitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2004; 113(12): 941-945.
- 186- Van Rijswijk JB, Boeke EL, Keizer JM, Mulder PG, Blom HM, Fokkens WJ. Intranasal capsaicin reduces nasal hyperreactivity in idiopathic rhinitis: a double-blind randomized application regimen study. *Allergy.* 2003; 58(8): 754-761.
- 187- van Rijswijk JB, Gerth van Wijk R. Capsaicin treatment of idiopathic rhinitis: the new panacea? *Curr Allergy Asthma Rep.* 2006; 6(2): 132-137.
- 188- Ohkubo T, Shibata M, Inoue M, Kaya H, Takahashi H. Regulation of substance P release mediated via prejunctional histamine H3 receptors. *Eur J Pharmacol.* 1995; 273(1-2): 83-88.
- 189- Yokota E, Kuyama S, Ogawa M, Kamei C. Substance P is involved in the effect of histamine H3 receptor agonist, Sch 50971 on nasal allergic symptoms in mice. *Int Immunopharmacol.* 2008; 8(8): 1083-1088.
- 190- Ichinose M, Barnes PJ. Inhibitory histamine H3-receptors on cholinergic nerves in human airways. *Eur J Pharmacol.* 1989; 163(2-3): 383-386.
- 191- Juniper EF, Thompson AK, Roberts JN. Can the standard gamble and rating scale be used to measure quality of life in rhinoconjunctivitis? Comparison with the RQLQ and SF-36. *Allergy.* 2002; 57(3): 201-206.
- 192- Walter Canonica G, Bousquet J, Van Hamme G, Bachert C, Durham SR,

Klimek L, Mullol J, Van Cauwenberge PB. Levocetirizine improves health-related quality of life and health status in persistent allergic rhinitis. *Respir Med.* 2006; 100(10): 1706-1715.

- 193- Bachert C, Meltzer EO. Effect of mometasone furoate nasal spray on quality of life of patients with acute rhinosinusitis. *Rhinology.* 2007; 45(3): 190-196.
- 194- Hiraki N, Suzuki H, Udaka T, Shiomori T. Snoring, daytime sleepiness, and nasal obstruction with or without allergic rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008; 134(12): 1254-1257.

EKLER

EK 1: Vaka kayıt formu

1. Adı soyadı: Dosya no:
2. Telefon: Yaş:
3. Eğitim: Boy/kilo:
4. Tanı: Allerjik Rinit () İdyopatik Rinit () Kontrol ()
5. Allerji deri testi sonucu:
6. Riniti kaç yıldır var?
7. Rinit: Yılboyu () Mevsimsel ()
 Aralıklı () Devamlı ()
 Hafif () Orta-ağır ()
8. Konjonktivit: var () yok ()
9. Ailede atopi: var () yok ()
10. Burun ameliyatı: var () yok ()
11. Serum eozinofili: Total IgE: CRP:
12. Nazal Provokasyon Testi:

BASAMAK	1	2	3	4	5	6
ZAMAN	0	15. dk	30. dk	45. dk	60. dk	120. dk
Nazal muayene						
Tıkanıklık						
Akıntı						
Hapşırık						
Kaşıntı						
Diğer şikayetler						
Toplam puan						
NIPF						
Pozitif yanıt						

Test sonucu: Negatif () Pozitif ()

Yapılan müdahale:

EK 2: SF-36-2 - Jenerik yaşam kalitesi anketi

1. Genel olarak sağlığınız nasıldır? (Genel Sağlık)

Mükemmel	Çok iyi	İyi	Vasat	Kötü zayıf
O100	O 75	O 50	O 25	O 0

2. Bir yıl öncesi ile karşılaştırdığınızda, şimdi genel sağlığınızı nasıl derecelendirirsiniz?

Şimdi 1 yıl öncesine göre çok iyi	Şimdi 1 yıl öncesine göre şöyle böyle	1 yıl öncesi ile yaklaşık olarak aynı	Şimdi 1 yıl öncesine göre şöyle böyle kötü	Şimdi 1 yıl öncesine göre çok kötü
O100	O 75	O 50	O 25	O 0

Aşağıdaki sorular sıradan bir günde yapabileceğiniz aktivitelerle ilgilidir. Sağlığınız bu aktiviteleri yapmanızda sizi şimdi sınırlıyor mu? Sınırlıyorsa ne kadar? (Fiziksel limit)

	Evet çok engel oluyor	Evet çok az engel oluyor	Hayır asla engel olmuyor
3) Sağlığınız koşma,ağır eşyaları kaldırma veya yorucu spor yapmaya engel oluyor mu?	O 0	O 50	O 100
4) Sağlığınız masa çekmek veya elektrikli süpürge ile süpürmek gibi işler yapmanıza engel oluyor mu?	O 0	O 50	O 100
5) Sağlığınız kese kağıdı kaldırmak veya taşımaya engel oluyor mu?	O 0	O 50	O 100
6) Sağlığınız birkaç kat merdiven çıkmaya engel oluyor mu?	O 0	O 50	O 100

7) Sağlığınız bir kat merdiven çıkmaya engel oluyor mu?	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 50	<input type="radio"/> 100
8) Sağlığınız eğilmek veya diz çökmek ve tekrar doğrulmaya engel oluyor mu?	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 50	<input type="radio"/> 100
9) Sağlığınız birbuçuk kilometreden fazla yürümeye engel oluyor mu?	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 50	<input type="radio"/> 100
10) Sağlığınız birkaç yüz adım yürümeye engel oluyor mu?	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 50	<input type="radio"/> 100
11) Sağlığınız yüz adım yürümeye engel oluyor mu?	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 50	<input type="radio"/> 100
12) Sağlığınız banyo yapmak veya kendi kendine giyinmeye engel oluyor mu?	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 50	<input type="radio"/> 100

Geçtiğimiz son 4 hafta süresinde bedensel sağlığınızın sonucu olarak işinizle veya diğer düzenli günlük aktivitelerinizle ilgili aşağıdaki problemlerden herhangi birini ne sıklıkta yaşadınız? (Fiziksel sağlık)

	Evet	Hayır
13) Bedensel sağlığınızdan dolayı işe veya diğer aktivitelere harcadığınız zamanda kısıtlama oldu mu?	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 100
14) Bedensel sağlığınızdan dolayı umduğunuzdan daha az verimli çalıştığınız oldu mu?	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 100
15) Bedensel sağlığınızdan dolayı yaptığınız iş veya diğer aktivitelerin çeşitinde sınırlanma oldu mu?	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 100
16) Bedensel sağlığınızdan dolayı iş veya diğer aktiviteleri yaparken zorluk çektiniz mi?	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 100

Geçtiğimiz son 4 hafta süresinde herhangi bir ruhsal probleminiz sonucu olarak, işinizle veya diğer düzenli günlük aktivitelerinizle ilgili aşağıdaki problemlerden herhangi birini ne sıklıkta yaşadınız? (Emosyonel limit)

Geçtiğimiz son 4 haftada;	Evet	Hayır
17) Herhangi bir ruhsal probleminiz sonucu işe veya diğer aktivitelere harcadığınız zamanda kısıtlama oldu mu?	O 0	O 100
18) Herhangi bir ruhsal probleminiz sonucu beklediğinizden, umduğunuzdan daha az verimli çalıştığınız oldu mu?	O 0	O 100
19) Herhangi bir ruhsal probleminiz sonucu iş veya diğer aktiviteleri normalden daha az dikkatli yaptınız mı?	O 0	O 100

20) Geçtiğimiz son 4 hafta süresinde bedensel sağlığınız veya ruhsal problemlerinizi aileniz, arkadaşlarınız veya komşularınızla yaptığınız toplantı, ev gezmesi gibi faaliyetlerinize ne derecede engel oldu? (Sosyal fonksiyon)

Asla	Hafif	Orta	Biraz fazla	Aşırı
O 100	O 75	O 50	O 25	O 0

21) Geçtiğimiz son 4 hafta süresinde ne sıklıkta vücudunuzda ağrınız oldu? (Ağrı)

Hiç	Çok hafif	Hafif	Orta	Şiddetli	Çok şiddetli
O 100	O 80	O 60	O 40	O 20	O 0

22) Geçtiğimiz son 4 hafta süresinde bu vücut ağrısı ne sıklıkta işinize engel oldu? (Ev dışındaki ve ev işleri dahil) (Ağrı)

Asla	Hafif	Orta	Biraz fazla	Aşırı
O 100	O 75	O 50	O 25	O 0

Bu sorular geçtiğimiz son 4 hafta süresinde kendinizi nasıl hissettiğiniz ve olayların sizinle ilişkisi ile ilgilidir. Her bir soru için sizin hissettiklerinize en yakın bir cevap veriniz.

Geçtiğimiz son 4 haftada;	Her zaman	Çoğu zaman	Yeterli zaman	Bazı zaman	Çok az zaman	Hiçbir zaman
23) Kendinizi hayat dolu ve neşeli hissettiniz mi? (Enerji)	O 100	O 80	O 60	O 40	O 20	O 0
24) Çok sınırlı miydiniz? (Emosyon)	O 0	O 20	O 40	O 60	O 80	O 100
25) Kendinizi öyle çökmüş hissedip de hiçbirşeyin sizi neşelendiremeyeceğini düşündünüz mü? (Emosyon)	O 0	O 20	O 40	O 60	O 80	O 100
26) Kendinizi sakin ve huzurlu hissettiniz mi? (Emosyon)	O 100	O 80	O 60	O 40	O 20	O 0
27) Çok enerjik miydiniz? (Enerji)	O 100	O 80	O 60	O 40	O 20	O 0
28) Kendinizi depressif hissettiniz mi? (Emosyon)	O 0	O 20	O 40	O 60	O 80	O 100
29) Kendinizi bitkin hissettiniz mi? (Enerji)	O 0	O 20	O 40	O 60	O 80	O 100
30) Mutlu muydunuz? (Emosyon)	O 100	O 80	O 60	O 40	O 20	O 0
31) Kendinizi yorgun hissettiniz mi? (Enerji)	O 0	O 20	O 40	O 60	O 80	O 100

32) Geçtiğimiz son 4 hafta süresinde bedensel sağlığınız veya ruhsal problemleriniz ne kadar süre sosyal aktivitelere (arkadaş ve akraba ziyareti gibi) engel oldu? (Sosyal fonksiyon)

Her zaman	Çoğu zaman	Bazı zaman	Çok az zaman	Hiç bir zaman
O 0	O 25	O 50	O 75	O 100

Aşağıdaki ifadelerin her biri sizin için ne derecede doğru veya yanlıştır? (Genel sağlık)

	Kesinlikle doğru	Çoğu doğru	Bilmiyorum	Çoğu yanlış	Kesinlikle yanlış
33) Kendimi diğer insanlardan daha kolay hasta oluyor gibi görüyorum	O 0	O 25	O 50	O 75	O 100
34) Bildiğim diğer insanlar kadar sağlıklıyım	O 100	O 75	O 50	O 25	O 0
35) Sağlığımın kötüleşeceğini bekliyorum	O 0	O 25	O 50	O 75	O 100
36) Sağlığım mükemmeldir	O 100	O 75	O 50	O 25	O 0

EK 3: MiniRQLQ - Burun ve gözlerinde allerjisi olan yetişkinler için yaşam kalitesi mini soru formu

Lütfen burun/göz belirtileriniz yüzünden geçtiğimiz 7 gün boyunca ne ölçüde sıkıntı çektiğinizi en iyi tanımlayan numarayı yuvarlak içine alarak bütün soruları tamamlayınız.

Faaliyetler

1. Evdeki ve işteki düzenli faaliyetler (evinizde ve/veya bahçede, işinizde düzenli olarak yürütmeniz gereken görevler veya işler)

Sıkıntı çekmedim	Sıkıntı çektim sayılmaz	Biraz sıkıntı çektim	Orta derecede sıkıntı çektim	Epey sıkıntı çektim	Çok sıkıntı çektim	Çok fazla sıkıntı çektim
0	1	2	3	4	5	6

2. Dinlenme ve eğlenme faaliyetleri (arkadaşlar ve aile ile ev içi ve açık hava faaliyetleri, spor yapma, piknik yapma, sosyal faaliyetler, meraklar)

Sıkıntı çekmedim	Sıkıntı çektim sayılmaz	Biraz sıkıntı çektim	Orta derecede sıkıntı çektim	Epey sıkıntı çektim	Çok sıkıntı çektim	Çok fazla sıkıntı çektim
0	1	2	3	4	5	6

3. Uyku (iyi bir gece uykusu almada ve/veya gece uykuya dalmada güçlük)

Sıkıntı çekmedim	Sıkıntı çektim sayılmaz	Biraz sıkıntı çektim	Orta derecede sıkıntı çektim	Epey sıkıntı çektim	Çok sıkıntı çektim	Çok fazla sıkıntı çektim
0	1	2	3	4	5	6

Genel sorular

4. Gözünü/burnunu silme ihtiyacı

Sıkıntı çekmedim	Sıkıntı çektim sayılmaz	Biraz sıkıntı çektim	Orta derecede sıkıntı çektim	Epey sıkıntı çektim	Çok sıkıntı çektim	Çok fazla sıkıntı çektim
0	1	2	3	4	5	6

5. Burnunu sürekli çekme ihtiyacı

Sıkıntı çekmedim	Sıkıntı çektim sayılmaz	Biraz sıkıntı çektim	Orta derecede sıkıntı çektim	Epey sıkıntı çektim	Çok sıkıntı çektim	Çok fazla sıkıntı çektim
0	1	2	3	4	5	6

Burun belirtileri

6. Hapşırma

Sıkıntı çekmedim	Sıkıntı çektim sayılmaz	Biraz sıkıntı çektim	Orta derecede sıkıntı çektim	Epey sıkıntı çektim	Çok sıkıntı çektim	Çok fazla sıkıntı çektim
0	1	2	3	4	5	6

7. Tıkalı burun

Sıkıntı çekmedim	Sıkıntı çektim sayılmaz	Biraz sıkıntı çektim	Orta derecede sıkıntı çektim	Epey sıkıntı çektim	Çok sıkıntı çektim	Çok fazla sıkıntı çektim
0	1	2	3	4	5	6

8. Burun akması

Sıkıntı çekmedim	Sıkıntı çektim sayılmaz	Biraz sıkıntı çektim	Orta derecede sıkıntı çektim	Epey sıkıntı çektim	Çok sıkıntı çektim	Çok fazla sıkıntı çektim
0	1	2	3	4	5	6

Göz belirtileri

9. Göz kaşınması

Sıkıntı çekmedim	Sıkıntı çektim sayılmaz	Biraz sıkıntı çektim	Orta derecede sıkıntı çektim	Epey sıkıntı çektim	Çok sıkıntı çektim	Çok fazla sıkıntı çektim
0	1	2	3	4	5	6

10. Göz ağrısı

Sıkıntı çekmedim	Sıkıntı çektim sayılmaz	Biraz sıkıntı çektim	Orta derecede sıkıntı çektim	Epey sıkıntı çektim	Çok sıkıntı çektim	Çok fazla sıkıntı çektim
0	1	2	3	4	5	6

11. Göz sulanması

Sıkıntı çekmedim	Sıkıntı çektim sayılmaz	Biraz sıkıntı çektim	Orta derecede sıkıntı çektim	Epey sıkıntı çektim	Çok sıkıntı çektim	Çok fazla sıkıntı çektim
0	1	2	3	4	5	6

Öteki belirtiler

12. Yorgunluk ve/veya bitkinlik

Sıkıntı çekmedim	Sıkıntı çektim sayılmaz	Biraz sıkıntı çektim	Orta derecede sıkıntı çektim	Epey sıkıntı çektim	Çok sıkıntı çektim	Çok fazla sıkıntı çektim
0	1	2	3	4	5	6

13. Susuzluk

Sıkıntı çekmedim	Sıkıntı çektim sayılmaz	Biraz sıkıntı çektim	Orta derecede sıkıntı çektim	Epey sıkıntı çektim	Çok sıkıntı çektim	Çok fazla sıkıntı çektim
0	1	2	3	4	5	6

14. Tedirginlik hissetme

Sıkıntı çekmedim	Sıkıntı çektim sayılmaz	Biraz sıkıntı çektim	Orta derecede sıkıntı çektim	Epey sıkıntı çektim	Çok sıkıntı çektim	Çok fazla sıkıntı çektim
0	1	2	3	4	5	6

EK 4: *Epworth* uykululuk formu

Aşırı yorgun olduğunuz durumlar dışında aşağıdaki durumlarda uykuya dalarmısınız?

Hiçbir zaman Nadiren Bazen Genellikle

1. Oturarak gazete veya kitap okurken

Hiçbir zaman Nadiren Bazen Genellikle

2. Televizyon seyrederken

Hiçbir zaman Nadiren Bazen Genellikle

3. Toplantı, tiyatro, sinema gibi umumi yerlerde pasif şekilde otururken

Hiçbir zaman Nadiren Bazen Genellikle

4. Bir arabada bir saat yolcu olarak giderken

Hiçbir zaman Nadiren Bazen Genellikle

5. Öğleden sonra uzandığınızda

Hiçbir zaman Nadiren Bazen Genellikle

6. Birisi ile oturup konuşurken

Hiçbir zaman Nadiren Bazen Genellikle

7. Alkol alınmamış öğle yemeğinden sonra sessiz ortamda otururken

Hiçbir zaman Nadiren Bazen Genellikle

8. Trafik bir kaç dakika durduğunda arabada beklerken

Hiçbir zaman Nadiren Bazen Genellikle