

T.C.
ZONGULDAK KARAELMAS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**ÇOCUKLUK ÇAĞI ALLERJİK RİNİT TEDAVİSİNDE
BUDESONİD, LEVOSETİRİZİN VE MONTELUKASTIN
NAZAL HAVA AKIMI VE SEMPTOM SKORLARINA
ETKİLERİ**

Dr. Gülzade ÖNK

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ZONGULDAK

2007

T.C.
ZONGULDAK KARAELMAS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**ÇOCUKLUK ÇAĞI ALLERJİK RİNİT TEDAVİSİNDE
BUDESONİD, LEVOSETİRİZİN VE MONTELUKASTİN
NAZAL HAVA AKIMI VE SEMPTOM SKORLARINA
ETKİLERİ**

HAZIRLAYAN

Dr. Gülzade ÖNK

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Nilüfer ELDEŞ

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

ZONGULDAK

2007

TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı : Çocukluk Çağı Alerjik Rinit Tedavisinde Budesonid, Levosetirizin ve Montelukastin Nazal Hava Akımı ve Semptom Skorlarına Etkileri

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Gülzade ÖNK

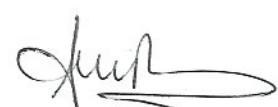
Tez Savunma Tarihi: 04/12/2007

Tez Danışmanı : Yrd. Doç. Dr. Nilüfer ELDEŞ HACİFAZLIOĞLU

Prof. Dr. Kenan KOCABAY
Jüri Başkanı



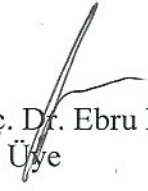
Doç. Dr. Bahri ERMIŞ
Üye



Yrd. Doç. Dr. Fatma DEMİREL
Üye



Yrd. Doç. Dr. Nilüfer ELDEŞ HACİFAZLIOĞLU
Üye



Yrd. Doç. Dr. Ebru KOLSAL
Üye

UYGUNDUR
04/12/2007



Prof. Dr. N. Aydın MUNGAN
Dekan Vekili

TEŞEKKÜR

Öncelikle tıp fakültesi eğitimim, fizyoloji uzmanlığı eğitimim ve çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanlığı eğitimim süresince benden bilgi, beceri ve ilgilerini esirgemeyen tüm değerli büyüklerime şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmam esnasında emeği ve desteği olan Tez Danışmanım Sayın Yrd. Doç. Dr. Nilüfer Eldeş Hacıfazlıoğlu'na, Sayın Yrd. Doç. Dr. Cumhuriyet Aydemir'e, Sayın Doç. Dr. Handan Ankaralı'ya ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Mehmet Birol Uğur'a teşekkürü bir borç bilirim.

Kendilerini tanımakla onurlandığım, birlikte çalışma olanağı bulduğum ve içtenliklerinden menennuniyet duyduğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri; Doç. Dr. Bahri Ermiş, Yrd. Doç. Dr. Fatma Demirel, Yrd. Doç. Dr. Nilüfer Eldeş Hacıfazlıoğlu, Yrd. Doç. Dr. Cumhuriyet Aydemir, Yrd. Doç. Dr. Ebru Kolsal, Yrd. Doç. Dr. G. Handan Üstündağ, Yrd. Doç. Dr. İbrahim Etem Pişkin'e, sevgili araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve sağlık personeline çok teşekkür ederim.

İmmünoloji Anabilim Dalı, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı ve Göz Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine, araştırma görevlilerine ve laboratuvar çalışanlarına, araştırmam sırasında gerekli laboratuvar desteğini sağladıkları için teşekkür ederim.

Ömrüm boyunca hep yanımda olan aileme ve biricik anneme sonsuz teşekkürler.

Dr. Gülzade ÖNK

ÖZET

Önk G. Çocukluk çağı allerjik rinit tedavisinde budesonid, levosetirizin ve montelukastın nazal hava akımı ve semptom skorlarına etkileri, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Zonguldak, 2007.

Allerjik rinit, klinik olarak, allerjenle temas sonrası nazal membranların IgE ilişkili inflamasyonu ile ortaya çıkan semptomatik bir burun hastalığıdır. Allerjik rinit global bir sağlık problemidir. Dünya genelinde prevalansı %10-25'dir ve insidansı giderek artmaktadır. Bu çalışmanın amacı, persistan allerjik rinitli çocukların tedavisinde budesonid, levosetirizin ve montelukast kullanılması etkinliği ve güvenilirliğini araştırmaktır. Yaşları 6-16 yaş arası değişen, 20 sağlıklı gönüllü çocuk ve 45 orta-ağır persistan allerjik rinitli çocuk bu çalışmaya dahil edildi. Hastalar randomize şekilde bu üç tedavi grubundan birine 8 haftalık tedavi periyodu için alındılar; 15 hasta budesonid, 15 hasta levosetirizin ve 15 hasta montelukast tedavi grubunda yer aldı. Bu üç ilacın etkileri, serum IgE, ECP, nazal smear ile kan eozinofil sayısı, total eozinofil sayısı değerleri, nazal ve non-nazal semptom skorları ile nazal hava akımı ölçülerek değerlendirildi. Tedavinin 4. ve 8. haftalarının sonunda testler tekrar yapıldı. Semptom kartlarının sonuçları her bir ilacın nazal ve non-nazal semptom skorlarını 4 ve 8. haftalarda etkin düzeyde azalttığını ortaya koydu ($p<0.05$). Serum IgE, ECP, nazal smear ile kan eozinofil sayısı ve total eozinofil sayısı değerleri budesonid, levosetirizin ve montelukast tedavisi sonrasında belirgin şekilde azaldı ($p<0.05$). Rinomanometre tüm katılımcılara uygulandı ve sonuçlar tedavi sonrası budesonid, levosetirizin ve montelukastın nazal hava akımını arttırdığını gösterdi. Çalışma sırasında hiçbir yan etki rapor edilmedi. Bu çalışma, çocukluk çağı allerjik rinit tedavisinde kullanılan budesonid, levosetirizin ve montelukastın, serum IgE, ECP, nazal smear ile kan eozinofil sayısı, total eozinofil sayısı değerleri, nazal ve non-nazal semptom skorları ve nazal hava akımları üzerine olumlu etkilerinin olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Allerjik rinit, rinomanometre, antihistaminikler, steroidler, antilökotrienler

ABSTRACT

Önk G., The effects of budesonide, levocetirizine and montelukast on nasal airway flow and symptom scores in the management of childhood allergic rhinitis, Zonguldak Karaelmas University School of Medicine, Thesis in Pediatrics. Zonguldak, 2007.

Allergic rhinitis is clinically a symptomatic disorder of the nose, induced after allergen exposure, by an IgE mediated inflammation of the nasal membranes. Allergic rhinitis is a global health problem. Its prevalence is 10-25% worldwide and its incidence is increasing. The purpose of the present study was to investigate the efficacy and safety of budesonide, levocetirizine and montelukast use for the treatment of children with persistent allergic rhinitis. 20 healthy volunteers children and 45 children with mild-severe persistent allergic rhinitis aged from 6 to 16 years old were included into the study. Patients were randomly assigned to one of three treatment groups for a period of 8 weeks; 15 were assigned to the budesonide group, 15 to the levocetirizine group and 15 to the montelukast group. The effects of the three agents were evaluated by serum IgE, ECP, nasal smear and blood eosinophil count, total eosinophil count values, nasal and non-nasal symptom scores and nasal airflow. The tests were re-performed at the end of the 4. and 8. weeks of the treatment. The results of the symptom charts revealed that each agent efficaciously decreased the nasal and non-nasal symptom scores for weeks 4 and 8 ($p<0.05$). Serum IgE, ECP, nasal smear and blood eosinophil count, total eosinophil count values were significantly decreased after the treatment with budesonide, levocetirizine and montelukast ($p<0.05$). Rhinomanometry was performed to all subjects and the results showed that budesonide, levocetirizine and montelukast increased the nasal airflow after the treatment. No adverse events were reported during study. This study illustrated that budesonide, levocetirizine and montelukast use for the treatment of childhood allergic rhinitis had good effects on serum IgE, ECP, nasal smear and blood eosinophil count, total eosinophil count values, nasal and non-nasal symptom score and nasal airflow.

Key Words: Allergic rhinitis, rhinomanometry, antihistamines, steroids, antileukotrienes

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. ALLERJİK RİNİT TARİHÇESİ, TANIMI VE SINIFLAMASI.....	2
2.2. EPİDEMİYOLOJİ	5
2.3. RİSK FAKTÖRLERİ.....	5
2.3.1. Genetik Yatkınlık	5
2.3.2. Çevresel Etkenler.....	6
2.3.3. İrk ve Etnik Grup.....	7
2.3.4. Allerjenler	7
2.3.5. Prenatal Faktörler ve Beslenme.....	8
2.3.6. Enfeksiyonlar.....	8
2.4. ALLERJİK RİNİT PATOFİZYOLOJİSİ	9
2.4.1. Nazal Mukoza Morfolojisi ve Fizyolojisi	9
2.4.2. Allerjik Yanıtın İmmünopatogenezi	10
2.4.3. Mast Hücre Aktivasyonu, Erken ve Geç Allerjik Reaksiyon	11
2.4.4. Allerjik Rinitte Rol Oynayan İnflamatuvar Hücreler	13
2.4.4.1. Mast Hücreleri.....	13
2.4.4.2. Bazofiller.....	14
2.4.4.3. Eozinofiller.....	14
2.4.4.4. T lenfositler	15
2.4.4.5. Makrofaj ve Dendritik Hücreler	15
2.4.4.6. Epitel Hücreleri	15
2.4.4.7. Endotel Hücreleri.....	16

2.4.4.8. İnflamasyon Mediatorleri.....	16
2.4.4.9. Histamin	17
2.4.4.10. Araşidonik Asid Metabolitleri.....	18
2.4.4.11. Prostaglandinler.....	18
2.4.4.12. Lökotrienler	19
2.4.4.13. Kininler	20
2.4.4.14. Nöropeptidler.....	21
2.4.4.15. Sitokinler	21
2.4.4.16. Kemokinler	22
2.4.4.17. Adezyon Molekülleri	22
2.4.4.18. Nitrik Oksit.....	22
2.4.4.19. Matriks Metalloproteazları	23
2.4.4.20. Lokal IgE İmmün Yanıtı	23
2.5. KLİNİK BULGULAR VE TANI.....	23
2.5.1. Öykü.....	24
2.5.2. Klinik Bulgular	24
2.5.3. Fizik İnceleme	25
2.5.4. Laboratuar	26
2.5.5. Allerjik Rinit Tanısında Temel Testlerin Değerlendirilmesi	27
2.5.6. Kanda Total Eozinofil Sayımı.....	27
2.5.7. Total Serum IgE Düzeyi	28
2.5.8. Antijen Spesifik IgE.....	28
2.5.9. Eozinofilik Katyonik Protein	29
2.5.10. Deri Testleri.....	30
2.6. RİNOMANOMETRE	33
2.6.1. Nazal Hava Akımı Ölçümü	34
2.7. ALLERJİK RİNİTE EŞLİK EDEN HASTALIKLAR VE KOMPLİKASYONLAR	36
2.7.1. Allerjik Rinit ve Astım.....	36
2.7.2. Sinüzit	37
2.7.3. Nazal Polip	37
2.7.4. Otitis Media.....	37
2.7.5. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon	38

2.8. AYIRICI TANI.....	38
2.9. TEDAVİ.....	40
2.9.1. Çevresel Korunma	41
2.9.2. Allerjenlerle Temasın Önlenmesi.....	42
2.9.3. İlaçla Tedavi	44
2.9.3.1. Klinik Şiddete Göre İlaç Tedavisi	44
2.9.3.1.1. Hafif İntermittan Allerjik Rinit	44
2.9.3.1.2. Hafif Persistan Allerjik Rinit.....	45
2.9.3.1.3. Orta Persistan Allerjik Rinit.....	45
2.9.3.1.4. Ağır Persistan Allerjik Rinit.....	46
2.9.3.2. Antihistaminikler	47
2.9.3.3. Kortikosteroidler.....	51
2.9.3.4. Lökotrien Antagonistleri	53
2.9.3.5. Dekonjestanlar	54
2.9.3.6. Antikolinerjik Ajanlar.....	56
2.9.3.7. Kromonlar	56
2.9.4. Allerjen Spesifik İmmünoterapi	57
2.10. PROGNOZ	60
3. GEREÇ VE YÖNTEM	61
3.1. ÇALIŞMA PLANI.....	61
3.2. DERİ PRİCK TESTİ.....	63
3.3. NAZAL HAVA AKIMI ÖLÇÜMÜ	63
3.4. SERUM IgE ve ECP ÖLÇÜMÜ	64
3.5. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	64
4. BULGULAR.....	65
5. TARTIŞMA.....	78
7. SONUÇLAR.....	85
EKLER.....	101

SİMGELER VE KISALTMALAR

Ig	: İmmünglobulin
Th	: T helper
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
IL	: İnterlökin
LT	: Lökotrien
IFN	: İnterferon
MHC	: Major Histokompatibilite Kompleks
PAF	: Trombosit Aktive Edici Faktör
CysLT	: Sisteinil Lökotrien
ICAM	: İntersellüler Adezyon Molekülü
LFA	: Lenfosit Fonksiyonu ile İlişkili Antijen
PG	: Prostoglandin
STAT	: Transkripsiyon Proteinin Sinyal Transdüseri ve Aktivatörü
NF-ATc	: Aktive T Hücrelerinin Nükleer Faktörü
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
GM-CSF	: Granülosit Makrofaj Koloni Stimule Edici Faktör
VCAM	: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü
RANTES	: Normal T Hücre Ekspresyon ve Sekresyon Aktivasyon Regülasyonu
MIP	: Makrofaj İnflamatuvar Protein
MCP	: Monosit Kemotaktik Protein
MBP	: Majör Bazik Protein
ECP	: Eozinofilik Katyonik Protein
EDN	: Eozinofil Kaynaklı Nörotoksin
EPO	: Eozinofilik Peroksidaz
LPS	: Lipopolisakkarid
SCF	: Kök Hücre Faktörü
EDRF	: Endotel Kökenli Gevşetici Faktör
TIMP	: Matriks Metalloproteazları İnhibitörleri
RAST	: Radioallergosorbent Test
NARES	: Allerjik Olmayan Eozinofilik Rinit

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1. Allerjik rinit sınıflaması	4
Şekil 2.2: Allerjik rinit immünopatogenezi.....	12
Şekil 2.3. Rinomanometre ile elde edilen basınç akım eğrisi örneği.....	35
Şekil 2.4. ARIA Kılavuzu: Allerjik rinit tedavisi için öneriler	44
Şekil 2.5. Antihistaminiklerin etkileri.....	48
Şekil 4.1. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 8. haftadaki serum IgE, ECP, nazal smear, kan eozinofil yüzdesi ve total eozinofil sayısı ortalama değerleri.	67
Şekil 4.2. Allerjik rinitli hastaların tedavi öncesi, tedavinin 4. ve 8. haftasındaki total nazal ve non-nazal semptom skor ortalama değerlerinde görülen değişiklikler.....	69
Şekil 4.3. Allerjik rinitli hastaların ve kontrol grubunun nazal hava akımı ortalama değerleri	74
Şekil 4.4. Allerjik rinitli hastaların tedavi süresince ortalama nazal hava akım değerlerinde görülen değişiklikler.....	76

TABLÖLER DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 2.1. Histamin fonksiyonları ve reseptörlerinin özellikleri	18
Tablo 2.2. Allerjik rinit tedavisinde kullanılan ilaçların yakınmalara etkisi.....	47
Tablo 4.1. Allerjik rinitli hastaların ve kontrol grubunun demografik özellikleri.....	65
Tablo 4.2. Allerjik rinitli hastaların ve kontrol grubunun serum IgE, ECP, nazal smear ve kan eozinofil yüzdesi ve total eozinofil sayısı değerleri..	66
Tablo 4.3. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 8. haftadaki serum IgE, ECP, nazal smear, kan eozinofil yüzdesi ve total eozinofil sayısı ortalama değerleri	67
Tablo 4.4. Allerjik rinitli hastaların tedavi öncesi, tedavinin 4.ve 8. haftasındaki total nazal ve non-nazal semptom skor ortalama değerlerinde görülen değişiklikler	69
Tablo 4.5. Allerjik rinitli hastaların tedavi süresince nazal semptom skor değerlerinde görülen değişiklikler.....	71
Tablo 4.6. Allerjik rinitli hastaların tedavi süresince non-nazal semptom skor değerlerinde görülen değişiklikler.....	72
Tablo 4.7. Allerjik rinitli hastaların ve kontrol grubunun nazal hava akımı ortalama değerleri.....	73
Tablo 4.8. Allerjik rinitli hastaların tedavi süresince ortalama nazal hava akımı değerlerinde görülen değişiklikler.....	75
Tablo 4.9. Allerjik rinitli hastaların her bir ilaçla tedavi sürecinde nazal hava akımı ortalama değerlerinde görülen değişiklikler	77

1. GİRİŞ

Allerjik rinit, allerjen olarak tanımlanan maddeler ile temas sonrasında nazal mukoza membranlarında oluşan inflamasyon nedeni ile meydana gelen, burunda konjesyon, akıntı, kaşıntı, hapşırık, göz ve boğazda kaşıntı gibi yakınmalarla seyreden oldukça sık görülen bir hastalıktır (1). Hayatı tehdit eden bir hastalık olmamasına karşın, yaşam kalitesini düşüren, okul yaşamı ve iş yaşamında üretkenliği azaltan, aktiviteyi kısıtlayan ve diğer allerjik hastalıkların gelişimine predispozisyon teşkil eden bir tablodur (2). Allerjik rinit, astım, rinosinüzit, allerjik konjonktivit ve otitis media gibi diğer allerjik hastalıklar ile yakından ilişkilidir (3). Astımlı hastaların yaklaşık %80'inde allerjik rinit vardır ve allerjik rinitli hastaların %40'dan fazlasında da bronşial hiperreaktivite ve astım öyküsü vardır (4,5,6). Nazal ve bronşial mukozaların inflamasyonuna neden olan, immünglobulin (Ig)E ilişkili sistemik bir inflamatuvar yanıtın allerjik rinit ve astımı başlattığı bilinen bir gerçektir (7,8,9).

Allerjik rinitin sık karşılaşılan yakınmaları spesifik H1 reseptörleri ile ilişkilidir ve geleneksel olarak H1 reseptör antagonistleri ile tedavi edilmektedirler (10). Allerjik rinitin gelişmesinde akut ve kronik inflamatuvar mekanizmaların etkili olması nedeni ile tedavide antihistaminikler, antiinflamatuvarlar ve dekonjestanlar kullanılmaktadır (11). Allerjik rinit tedavisi diğer allerjik hastalıkların yakınmalarını da gidermekte etkilidir (12).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ALLERJİK RİNİT TARİHÇESİ, TANIMI VE SINIFLAMASI

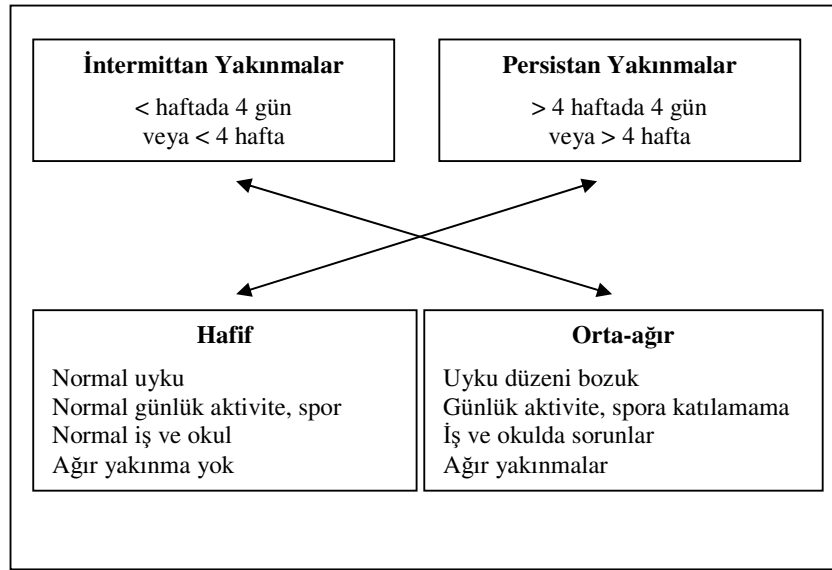
Allerji kelimesi Yunanca’da diğer anlamına gelen “allos” sözcüğünden köken alır. Allerji terimi ilk kez 1906 yılında Avusturya’lı Pediatrist Clemens von Pirquet (13) tarafından “vücudun kendine yabancı maddelere değişmiş yanıt verme kapasitesi” olarak tanımlanmıştır. 1921 yılında Prausnitz ve Küstner, balık allerjisi olan bir kişiye intradermal balık ekstresi enjekte ettiklerinde ani bir kızarıklık ve ödem gözleyip, ilk allerjik reaksiyonun tanımını yapmışlardır (14). İlk kez Cooke 1923 yılında, Yunanca’da “yerinde olmayan” anlamına gelen “atopi” terimini kullanmıştır (15). Ishizaka 1967 yılında, allerjik reaksiyonları oluşturan IgE antikorunu saman nezleli hastaların serumunda bularak, temel allerji kavramında önemli gelişmeleri başlatmıştır. 1986’da Mossmann ve Coffman (16,17) tarafından T helper (Th) hücrelerinin farklı fonksiyonel özellikleri olan sitokinler sentezlediklerinin belirlenmesi ile allerjik hastalıklarda patogeneze yönelik yapılan çalışmaların Th2 hücreler üzerinde yoğunlaşmasına neden olmuştur. Sonraki yıllarda yapılan çalışmalar allerjik hastalıkların patogenezinde major efektör hücrelerin eozinofil, bazofil, lenfosit, nötrofil, makrofaj ve mast hücrelerinden oluşan inflamatuvar hücreler olduğunu ve allerjik inflamasyonun bifazik karakterde olduğunu göstermiştir. Bugün artık, allerjik inflamasyonun gelişimi ve sonuçlarından tek bir hücre tipinin sorumlu olmadığı, allerjik inflamasyonun kemokin kontrolünde hedef dokuya göç eden inflamatuvar hücreler ile normalde o dokuda bulunan; endotel, epitel, düz kas hücreleri ve fibroblastlar arasındaki karmaşık etkileşim sonucu oluştuğu kabul edilmektedir (18).

Allerjik rinit, allerjen olarak tanımlanan maddelerle temas sonrasında nazal mukoza membranlarında oluşan inflamasyon nedeniyle meydana gelen, yaşam kalitesini düşüren, üretkenliği etkileyen, aktiviteyi kısıtlayan, sinüzit, orta kulak iltihabı ve astım gelişimine zemin hazırlayan bir hastalıktır (19). Duyarlı olunan antijen ile karşılaşma allerjik rinitlilerde nazal kaşıntı, hapsirik, burun tıkanıklığı ve burun akıntısı gibi sık görülen yakınmalar yanında damakta, kulakta ve boğazda

kaşıntı, başağrısı, halsizlik, koku alma duyusunda azalma, kulaklarda tıkanıklık gibi daha seyrek görülen yakınmalara da neden olur (19).

Allerjik rinit yaklaşık %80 oranında mevsimsel özelliktedir. Bu sık görülen şekli mevsimsel allerjik rinit ya da intermitten allerjik rinit olarak tanımlanır. Mevsimsel allerjik rinitte karşılaşılan en sık etkenler ot ve ağaç polenleridir (20). Mevsimsel allerjik rinitli olguların %85-90'ında etken tek bir allerjen olarak saptanabilir. Bu çok büyük oranda bir polen ya da nadiren bir mantar sporudur. Mevsimsel allerjik rinitin ot veya diğer bitki polenleri ile karşılaşan bireylerde burunda kaşıntı, akıntı, hapşırma ve gözlerde yanma ile karakterize klinik tabloyu oluşturan formu saman nezlesi olarak tanımlanmıştır. Hastaların %20'sinde ise allerjik rinit yıl boyu görülür ve perennial allerjik rinit ya da yılboyu devam eden allerjik rinit olarak adlandırılır. Perennial allerjik rinite neden olan allerjenler ev tozu akarları, hayvan kaynaklı proteinler, hamamböceği ve yine ev içi mantarlardır (21). Ancak duyarlı olunan allerjene göre yapılan bu sınıflama her zaman klinik görünümü yansıtmamaktadır (20). Çünkü allerjik rinitlilerde infeksiyonlar, sigara ve keskin kokular gibi nonspesifik uyaranlar da allerjenle karşılaşma olmasa dahi yakınmaların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir (20). Ayrıca bazı polenler belirli coğrafi bölgelerde atmosferde yıl boyu kalabildiğinden hastalarda mevsimselden ziyade yıl boyu süren yakınmalara yol açmaktadır (22). Duyarlılığı nedeniyle yıl boyu süren rinit grubuna giren bir hastanın yakınmaları bir yıl içinde aynı dağılımı göstermeyebilir ya da hem polen hem de mantarlara duyarlı olan bir hastada semptomatik dönemin tanımlanmasında zorluk yaşanabilir. Ayrıca hasta birden fazla allerjene karşı duyarlı olabilir ve yıl boyu devam eden yakınmaları baharda artış gösterebilir. Öte yandan inflamasyonun hafif olduğu olgularda polen döneminde mevsimsel özellik oluşturacak kadar belirgin yakınmalar olmayabilir. Bu sebeple yakın zamanda hastaları yakınmaların süresine göre persistan ve intermitten yakınmaları olanlar diye sınıflama eğilimi vardır (20). Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization) (WHO) ile işbirliği içinde yürütülen “allerjik rinit ve astım üzerine etkisi (ARIA)” başlıklı çalışmada tüm bu öne sürülen gerekçelerle allerjik rinite yeni bir sınıflama getirilmiştir. Yeni önerilen bu allerjik rinit sınıflaması; yakınmaların sürekliliği ve şiddetini esas almaktadır. Yakınmaların sürekliliğine göre intermitten ve persistan; şiddete göre hafif ve orta-ağır olarak gruplandırılması

üzerinde durulmaktadır. Bu sınıflamada intermittan hastalarda yakınmaların haftada 4 günden az veya 4 haftadan kısa sürdüğü; persistan hastalarda ise yakınmaların hem haftada 4 günden daha fazla hem de 4 haftadan uzun sürdüğü kabul edilmektedir. Ayrıca hastalık şiddetinin de hafif veya orta-ağır olmak üzere iki alt başlık altında incelenmesi önerilmektedir (20) Şekil 2.1.



Şekil 2.1. Allerjik rinit sınıflaması

Kayda değer epidemiyolojik kanıtlar allerjik rinit ve astım arasında bir bağlantı olduğunu desteklemektedir. Allerjik rinitli hastaların önemli bir kısmında havayolu aşırı duyarlılığı saptanmıştır. Bu nedenle allerjik rinitin astım gelişimi için bir risk faktörü olduğu kabul edilmektedir. Allerjik rinitli hastaların yaklaşık %40'ında astım yakınmaları, astımlı hastaların çoğunda da rinit yakınmalarının bulunması nedeni ile üst ve alt solunum yollarının ortak inflamatuvar süreçle etkilendikleri düşünülmektedir. Son yıllarda allerjik inflamasyonun tek bir hedef organı değil, tüm solunum sistemini içine alan bir klinik tablo şeklinde seyrettiği görüşü giderek yaygınlık kazanmakta ve “birleşik hava yolları” kavramı kabul görmektedir. Her iki durumda da erken ve geç faz inflamatuvar yanıtlar görülmekte, aynı efektör hücreler görev almakta ve aynı mediatörler salgılanmaktadırlar. Açıklanmaya çalışılan bu patofizyolojik bağlantı sonucu ortak mekanizmaya yönelik yeni tedavi yaklaşımları üzerinde durulmaya başlanmıştır (23).

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Allerjik rinitin global bir sağlık problemi olup dünya nüfusunun yaştan bağımsız olarak yaklaşık %10-25'ini etkilediği ve prevalansının artma eğiliminde olduğu bilinmektedir (24,25). Allerjik rinit her yıl 20-40 milyon Amerikalıyı etkilemekte olup buna erişkinlerin %30'u ve çocukların %40'ı dahildir (26, 27, 28). Allerjik rinit prevalansı değişik ülkelerde yapılan çalışmalarda %4-40 olarak saptanmıştır (29,30).

Ülkemizde rinit ile ilgili epidemiyolojik veriler çok ayrıntılı değildir. Bu konu ile ilgili ilk araştırma; 1966-67 yılında Ankara'da yapılmış ve 6-13 yaş arasındaki ilkökul çocuklarının %41.6'sında perennial allerjik rinit saptanmıştır (31). Daha sonraki yıllarda çeşitli illerde yapılan araştırmalarda çocuklarda allerjik rinit prevalansı %8.6-15.4 olarak tespit edilmiştir (32,33). Uluslararası verilerde çocuklarda allerjik rinit sıklığı 6-7 yaş grubunda %0.8-14.9, 13-14 yaş grubunda ise %1.4-39 olarak bildirilmiştir (29). Rinit prevalansı ülkemizde genelde %10 civarındadır (33). Bu oran batı ülkelerine göre düşüktür. Allerjik rinit bulguları çocuklarda sıklıkla 5 yaş üstünde görülmekle beraber her yaşta; bebeklerde bile ortaya çıkabilir. Ancak hastaların çoğunda bulgular 20 yaşından önce ortaya çıkmaktadır. Bulguların en sık görüldüğü dönem ise preadölesan ve adölesan dönemleridir. Bu yaştan sonra insidans ve prevalansta azalma gözlenir (34).

2.3. RİSK FAKTÖRLERİ

2.3.1. Genetik Yatkınlık

Allerjik rinit gelişiminde multifaktöriyel poligenik kalıtım söz konusudur. Bu nedenle pek çok farklı genetik kod olabilmektedir. Ailesel olarak atopik hastalıklara yatkınlık söz konusudur (35). Halen geçerli olan tahminlere göre bir allerjik ebeveyni olan çocuğun allerji geliştirme riski %30-50 iken, ebeveynlerinden her ikisi de allerjikse bu oran %60-80'e yükselmektedir. Son yıllarda atopinin kalıtımında annenin daha belirleyici rol oynadığı öne sürülmüştür. Ancak bunda hangi mekanizmanın rol oynadığı bilinmemekle birlikte, genetik olmayan faktörler

üzerinde de durulmaktadır (28). Atopik hastalıklarla serum IgE düzeyleri arasında da doğrusal bir ilişki saptanmıştır. Kardeşler üzerinde yapılan çalışmalarda, 5q31.1 kromozomu üzerinde bulunan en az beş belirleyicinin total serum IgE düzeyi konsantrasyonu üzerine etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca 5q31.1 ve interlökin (IL)-4 geni arasındaki bağlantı nedeni ile IL-4 veya bu kromozomdaki IL-4 genine yakın bir genin tüm IgE üretimini düzenlediği bildirilmiştir. β 2 agonist reseptör ve lökotrien (LT) biyosentez yolu enzimlerine ait genetik polimorfizm de allerjik hastalıklara yatkınlığı etkileyebilmektedir. Aile öyküsünde allerji bulunan çocuklarda 750 ng/gr akar yoğunluğu allerjik duyarlılık gelişimi için yeterli iken, aile öyküsünde allerji olmayanlarda 25000 ng/gr akar yoğunluğunun allerjik duyarlılık gelişmesi için yeterli olduğu gözlenmiştir.

2.3.2. Çevresel Etkenler

Kalıtıma ek olarak çevrenin de allerji gelişiminde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Tek yumurta ikizleri ile ilgili çalışmalar, genetik olmayan faktörlerin güçlü rolünü ortaya koymaktadır. Genetik yapıları aynı olmasına rağmen tek yumurta ikizlerinin sadece %25-50'sinde aynı allerjenlere karşı duyarlılık görülmektedir. Bu farkların esas olarak değişik çevresel faktörlerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Belli bir zaman süresince, belli bir allerjenle yüksek düzeyde karşılaşan kişinin o allerjene karşı duyarlılık kazanma şansı daha az karşılaşan kişiye oranla fazladır (36).

Çevresel etkenler hastalığın ortaya çıkmasında önemli rol oynayabilir. Çevresel etkenler arasında inhale edilen aeroallerjenler (ev tozu, ot ve ağaç polenleri, küf mantarı sporları, hayvan deri, tüy ve döküntüleri), besinsel allerjenler, viral, bakteriyel, fungal enfeksiyonlar, sigara, hava kirliliği, egzersiz, soğuk hava, ilaçlar ve böcek zehirleri sayılabilir. Bunlara özellikle yaşamın ilk yıllarında maruz kalınması allerji gelişme riskini arttırmaktadır. Henüz mekanizmaları tam olarak bilinmemekle beraber artan hava kirliliğinin, allerjik hastalık sıklığını arttırdığı düşünülmektedir (29,37,38). Hava kirliliğine neden olan endüstriyel artıklar; sülfür-dioksit, ozon, nitrojen dioksit ve havadaki partikül yoğunluğudur. Çevresel hava kirliliğinin önemi, kirliliğe neden olan partiküllerin burun mukozasına yapışmasıdır. Bu partiküller önemli bir allerjen taşıyıcı görevi görürler. Çocuklar gün içindeki

zamanının %90-95'ini kapalı ortamda geçirmektedir. Ev içi eşyalarının ısıyı izole etmesi için tüylü olması ve nem ev tozu akarlarının çok daha fazla artmasına, çocuklar tarafından yüksek oranda inhale edilmesine yol açmaktadır. Kapalı ortamda geçirilen süre ile ilgili olan diğer bir konu da sigara dumanına olan maruziyetin artışıdır. Sigara dumanı bir başka çevresel kirlenici ve allerjik rinit artışına neden olabilecek etmendir. Sigara içimi IgE düzeyini artırıcı rol oynayabilir (39,40,41,42).

Çevresel alerjenlerin çevredeki varlık ve yoğunlukları çocukta klinik bulguların ortaya çıkma yaşı ve ağırlığını değiştirir (37).

2.3.3. Irk ve Etnik Grup

Göç eden bireylerin katıldıkları toplumun risklerini paylaşmaya başladıkları gösterilmiştir. Afrika gibi sosyoekonomik açıdan geri olan bölgeler ile gelişmekte olan ülkelerin köysel alanlarında allerjik hastalıkların sıklığının az görüldüğü bildirilmiştir. Bu toplumun genetik eğilimi, çevresel şartları ve gelişmişlik düzeyi ile ilgilidir (37). Avusturalya ve Londra'da değişik etnik kökene sahip çocukların wheezing prevalanslarının benzer olduğu gözlenmiştir (43).

2.3.4. Allerjenler

Allerjenler solunum yolu, oral ya da parenteral yolla vücuda alınabilir. Allerjenlerin hayvanlar, arılar, bitkiler, mantarlar ya da küçük molekül ağırlıklı kimyasal ajanlar gibi pek çok kaynağı bulunmaktadır. Besinler, arı proteini, mesleki ajanlar, havayoluyla alınan antijenler, ilaç haptenleri ve glikanlar allerjendir (44). Genetik faktörler, hava kirliliği, sigara ve viral enfeksiyonlar gibi bir çok faktör antijenlerin immun sistem tarafından tanınmasına katkıda bulunabilir.

Duyarlı kişide allerjene maruziyet allerjik riniti de kapsayan allerjik solunum yolu hastalıklarının gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Aeroallerjenler allerjik rinite neden olan en önemli allerjen grubudur. Ev tozu akarları, hayvan allerjeni, hamamböceği allerjeni ve mantarlar iç ortam (indoor) allerjeni olarak tanımlanır. Dış ortam (outdoor) allerjenleri ise polenler, mantarlar ve hayvan allerjenlerini kapsar. Besin ve mesleki allerjenler allerjik rinitin nadir sebepleridir (45).

Allerjenler spesifik IgE antikorunu oluşumunu uyaran ve bu antikor ile reaksiyona giren antijenlerdir. Allerjenler genelde protein ya da glikoprotein yapısında olup 5-50 kDa molekül ağırlığındadır. Bir allerjen ekstraktının içinde çok sayıda antijen bulunmaktadır. Allerjenler major ve minör allerjenler olarak ikiye ayrılabilir. Bu antijenlerin tümü duyarlılığa neden olmaz. Az sayıda hastada duyarlanmaya yol açan allerjenler minör allerjenler olarak adlandırılır. Hastaların yarısından fazlasında duyarlanmaya neden olan allerjenler ise major allerjenler olarak adlandırılır ve ekstraktın toplam ağırlığının sadece %1'ini oluşturur (46,47). Genelde bir allerjen ekstraktı içinde 1 ile 4 arasında majör allerjen bulunur. Allerjenin immün duyarlanmaya neden olan, özel bir aminoasit dizilimi gösteren bölgesi “epitop” veya “antijenik determinant” olarak adlandırılır. Duyarlı kişilerde aynı allerjen molekülünün farklı epitopları yanıt oluşturabilmektedir. Bu durum genetik olarak major histokompatibilite kompleksi (MHC) Class II genlerinin kontrolü altındadır (46,47).

2.3.5. Prenatal Faktörler ve Beslenme

Prenatal dönemde annenin yoğun allerjene maruziyeti, sigara içmesi, beslenme bozukluğu allerjik hastalıkların sıklığını arttırır. Anne sütü ile beslenme allerjik duyarlılık riskini azaltması nedeni ile önemle desteklenmelidir (48,49). Omega-3 yağ asiti oranını diyetle arttırmak allerjik hastalıklardan koruyucu olabilir. En önemli doğal kaynağı yoğurt olan probiyotiklerin teorik olarak mukozal immüniteyi oluşturduğı, Th2 yanıtını baskıladığı ve antiinflamatuvar etkileri nedeniyle allerjik yanıtın gelişimini baskıladığı bildirilmiştir (50).

2.3.6. Enfeksiyonlar

Hayatın erken döneminde geçirilen enfeksiyonlar interferon (IFN)- γ salınımına yol açarak Th2 hücrelerini baskılamakta ve solunum sistemindeki dejeneratif etkilere yol açmaktadır (51). Ancak bu özellikle allerjik astım gelişiminde önemlidir. Allerjik rinit için kesin veri yoktur. Çocuklarda sık geçirilen

enfeksiyonların allerjik yanıtı azaltığı hijyen hipotezince desteklendiği varsayılırsa allerjik rinitten de koruyucu bir faktör olduğu da düşünölebilir (52,53).

2.4. ALLERJİK RİNİT PATOFİZYOLOJİSİ

Allerjik reaksiyon, organizmanın çeşitli yerlerinde lokal (astım), kombine (astım ve allerjik rinit) ya da genel (anaflaksi) olarak görölebilir. Allerjik reaksiyonların genel olarak akut ve kronik iki fazı vardır (54). Akut dönemin tipik hücresi mast hücresi, kronik dönemin ise eozinofildir. T lenfositler, allerjik reaksiyonların orkestra şefidir (55,56).

Allerjik rinit çevresel allerjenler nazal mukozaya ulaştıktan sonra mukozada inflamatuvar yanıtın ortaya çıkması, immün hücre birikimi ve mukozal hasarlanma sonucu gelişen klinik tablodur. Bu nedenle nazal mukozanın morfolojisi, fizyolojisi, allerjik yanıtın immünopatogenezi ve bunun sonucunda ortaya çıkan patofizyolojik değışikliklerin morfolojik ve hücresel etkilerinin bilinmesi gerekir (57).

2.4.1. Nazal Mukoza Morfolojisi ve Fizyolojisi

Burun mukozası burunu oluşturan kemik ve kıkırdak yapının üzerini örten, dışarıdan içeriye doğru 3 bölgeye ayrılır. İlk giriş vestiböl olup çok katlı stratifiye yassı epitel ile örtölüdür. Biraz arkada istmus vardır (58). Daha geride ise asıl nazal mukozayı oluşturan psödostratifiye epitle örtölü nazal kavite vardır. Kavitede üst, orta ve alt konka ile bunların arasından oluşın meatuslar vardır. Bunlar inhale edilen havanın temizlenmesi, nemlenmesi ve ısıtılmasından sorumludur. Havanın temizlenmesi için 5-10 mikrogram üzerindeki partiköller bu nemli mukozada tutulur. Çoğu allerjenin çapı 5-10 mikrogramdan büyük olduğu için, en çok burun mukozasında tutulur. Nazal kavite tabanında aynı zamanda koku ile ilgili olfaktör sinir uçları vardır (57). Örneğın ot poleni gibi büyük çaplı allerjenler konkalar ve mukoza üzerindeki mukus kitlesi tarafından tutulur ve bunların bir kısmı nazofarenkse drene edilirken bir kısmı da mukozaya yapışarak submukozaya ilerler, eğer birey allerjik ise allerjik rinit bulguları ortaya çıkar. Nazal mukozanın vasköler yapısı da allerjik rinit patofizyolojisini ve klinik bulgularını anlamada önemlidir.

Nazal mukozanın çok yoğun bir subepitelyal kapiller damar yapısı vardır. Bu yapıda endotelial hücrelerde fenestrasyonlar ile çok yoğun ve iyi çalışan arteriovenöz fistüller vardır. Ancak bu kadar yoğun bir vasküler ağ ve arteriovenöz fistüller allerjik inflamasyonda nazal mukozanın hızla ödematöz olmasına ve nazal pasajın tıkanmasına neden olur (58). Sekresyon artışı, koku alma yetisinde kayıp ile sinüs ve orta kulak ostiumlarının tıkanarak sinüzit ve otit gelişmesine neden olur. Burun mukozasında bulunan mukus; goblet hücreleri ile nongoblet hücreler tarafından salgılanan müköz salgı ile bu salgının viskozitesini ayarlayan seröz bezlerin salgıladığı seröz salgıdan oluşur. Seröz bezlerin salgısı daha çok parasempatik sistemin kontrol altındadır. Allerjik inflamasyon esnasında ortaya çıkan histamin, nonadrenerjik ve nonkolinerjik nöronal inflamasyon mediatörleri serbest sinir uçlarını uyarak sekresyon artışına neden olur.

Allerjik yanıt eğilimi olan bir kişide nazal mukozaya allerjen temas edince önce sistemik bir allerjik duyarlanma olur. Daha sonra allerjenlerin yineleyen nazal mukozaya ulaşmaları sonucunda allerjik nazal mukozal inflamasyon kronik hale gelerek klinik bulgular ortaya çıkar. Yani allerjik yanıt lokal bulgularla ortaya çıkan kronik sistemik bir immün yanıttır (20).

2.4.2. Allerjik Yanıtın İmmünopatogenezi

Allerjik rinitin gelişmesi için allerjene karşı atopik bir duyarlılık ve duyarlılaşan kişinin allerjenle karşılaşması gereklidir. Allerjen olarak tanımladığımız, çoğunlukla protein yapısındaki moleküllerin immün yanıtı başlatabilmesi için antijen sunan hücreler (deride Langerhans hücreleri, mukozada dendritik hücreler) tarafından alınıp lizozomal enzimlerle küçük peptidlere parçalanması ve antijen sunumunun gerçekleşeceği bölgesel lenf nodlarına getirilmesi gerekir. Başlangıçta immatür halde olan antijen sunan hücreler bu süreç sonunda olgunlaşır ve hazırlanan peptidleri MHC Class II molekülü ile birlikte hücre yüzeyinde eksprese ederek naive T hücresine sunar. Antijenin CD4(+) T hücre yüzeyindeki antijen reseptörüne bağlanması ile proliferasyon ve diferansiyasyon için gerekli olan ilk sinyal başlar. Naive T hücrelerin aktivasyonu için gerekli olan ikinci sinyal, hem T hem de dendritik hücre yüzeyinde bulunan ve kostimülatör olarak adlandırılan moleküller

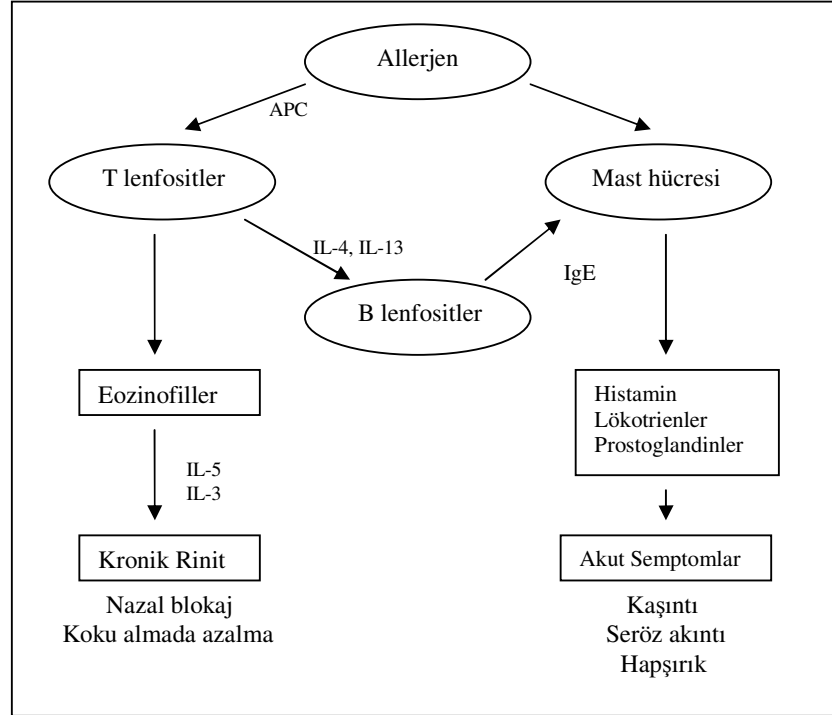
(CD28/ CD86, intersellüler adezyon molekülü ICAM-1/lenfosit fonksiyonu ile ilişkili antijen (LFA)-1, CD40L/ CD40) tarafından sağlanır. T hücre yanıtı Th1 ve Th2 yönünde farklılaştırma yeteneklerine göre matür dendritik hücreler de dendritik hücre 1 ve 2 olarak iki gruba ayrılır. Dendritik hücre 1'den salgılanan IL-12, Th hücrenin Th1 yönünde farklılaşmasına neden olurken, IL-12'nin ortamda bulunmayışı ya da prostoglandin (PG)E2 ve histamin tarafından inhibisyonu ise dendritik hücre 2 gelişimini uyarır.

T hücrelerin Th1 ve Th2 yönünde farklılaşmasında dendritik hücre tipinin yanı sıra, antijenin tipi, miktarı ve ortamda bulunan sitokinler ile transkripsiyon faktörleri rol oynar. İnterlökin-12'nin yanı sıra ortamda bulunan IFN- γ ve IL-18; Th1'in, IL-4 ise Th2'nin gelişimini uyarır. Th1 yönünde farklılaşmaya T-bet ve transkripsiyon proteinin sinyal transdüseri ve aktivatörü (STAT)-1, Th2 yönünde farklılaşma GATA-3, c-maf, aktive t hücrelerinin nükleer faktörü (NF-ATc) ve STAT-6 gibi transkripsiyon faktörleri aracılık eder (60). Th2 hücrelerinden salgılanan IL-4 ve IL-13 B hücrelerinden IgE sentezini sağlar. B hücre yüzeyinde bulunan CD40 molekülünün T hücre yüzeyinde bulunan CD40'a bağlanması da IgE sentezi için ikinci sinyali oluşturur. Böylece allerjik inflamasyonun ilk basamağında spesifik IgE'nin sentezlenmesi ile sensitizasyon gerçekleşmiş olur.

2.4.3. Mast Hücre Aktivasyonu, Erken ve Geç Allerjik Reaksiyon

Duyarlanma süreci sonunda oluşan spesifik IgE'ler mast hücre ve bazofillerin yüzeyinde bulunan eksprese yüksek afiniteli IgE (Fc ϵ RI) reseptörlerine bağlanır. Spesifik allerjen ile tekrar karşılaşılması IgE molekülleri arasında çapraz bağların oluşmasına ve çeşitli sinyal yollarının aktivasyonuna neden olur. Mast hücre aktivasyonu sonucunda hücrede hazır bulunan ve yeni sentezlenen mediatörler mast hücrelerinden degranülasyonla salgılanır. Başta histamin olmak üzere LTC4 ve PGD2, allerjik inflamasyonun ilk birkaç dakikasında oluşan ve bir-üç saat sürebilen erken faz yanıtı yol açar. Bu reaksiyon deri allerjisi olan kişilerde ödem ve eritem, allerjik rinitli kişilerde burun akıntısı, hapşırık ve kaşıntı, astımda ise wheezing ve nefes darlığı bulgularına neden olur. Erken faz yanıtın ortaya çıkmasından birkaç kaç saat sonra hedef dokuda eozinofillerin baskın olduğu inflamatuvar hücre

infiltrasyonu ile karakterize geç allerjik yanıt ortaya çıkar (61). Bu süreç deri allerjisinde ödem ve endurasyon, allerjik rinitte burun tıkanıklığı, astımda ise wheezingin devam etmesi veya yeniden ortaya çıkışı ile karakterizedir. Allerjik rinit immünopatogenezi Şekil 2.2’de gösterilmiştir (62).



Şekil 2.2: Allerjik rinit immünopatogenezi

İnflamatuvar hücrelerin hedef dokuda birikimini kemokinler ve kemotaktik sitokinler yönlendirir. Normal T hücre ekspresyon ve sekresyon aktivasyon regülasyonu (RANTES), makrofaj inflamatuvar protein (MIP)-1 α , monosit kemotaktik protein (MCP)-3, MCP-4 eozinofil ve mononükleer hücreler için, eotaksin ise selektif olarak eozinofiller için kemoatraktandır. Kemokinlerin kaynağı, mast hücreleri, makrofajlar, aktive epitel ve T hücreleridir. Tüm bu faktörlerin varlığında 2-5 gün olan eozinofil ömrü 14 güne kadar uzayarak hedef dokuda birikir. Eozinofillerin aktivasyonu ile açığa çıkan majör bazik protein (MBP), eozinofilik katyonik protein (ECP), eozinofil kaynaklı nörotoksin (EDN), eozinofilik peroksidaz (EPO), CysLT’ler, sitokinler, matriks metalloproteinazları ve reaktif oksijen metabolitleri hedef dokuda hasara neden olurlar (63).

Hastalara intranazal yolla allerjenin tekrarlayan şekilde uygulanmasıyla erken yanıt oluşturmak üzere gereken allerjen miktarı azalır. Bu etki “priming” olarak adlandırılır ve geç faz yanıt süresince oluşan inflamatuvar hücre depolanmasının bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Bu yanıt klinik açıdan önemlidir. Çünkü allerjene maruziyet bir başka allerjene abartılı yanıt oluşmasına yol açabilmektedir (19).

2.4.4. Allerjik Rinitte Rol Oynayan İnflamatuvar Hücreler

2.4.4.1. Mast Hücreleri

Mast hücreleri allerjik inflamasyonun erken fazını başlatan önemli hücrelerdir. Mast hücreleri; submukoza, bronş epiteli ve kan damarlarına yakın yerlere yerleşmiştir. Yüzeylerindeki IgE’lere antijen bağlandıktan sonra önceden oluşmuş (histamin, heparin, triptaz, kinaz), ya da hemen oluşturulan mediatörler (PGD₂, LTC₄, TXA₂), trombosit aktive edici faktör (PAF) ve sitokinleri (tümör nekrozis faktör (TNF) α , IL-4, IL-5 ve IL-6) salgılayan granülleri vardır (64,65). Allerjik rinitli hastaların burun mukozasında intraepitelyal mast hücre sayısının önemli miktarda arttığı saptanmıştır. Önceden sentezlenmiş mediatörler, akut bronkospazm, vazodilatasyon, artmış vasküler geçirgenlik ve artmış sekresyona neden olmaktadır. Hızla sentezlenen mediatörler ise bu etkiyi yaptığı gibi, geç faz inflamatuvar yanıt için proinflamatuvar bir ortam hazırlamaktadır. Mast hücresi geç faz yanıtta önemli olan IL-3, IL-4, IL-5, TNF, IFN- α ve kemokinleri de salgılamaktadır (66). Böylece mast hücrelerinin yalnızca ani allerjik reaksiyona değil, aynı zamanda geç allerjik dönemde gözlenen persistan inflamasyona da katıldıkları düşünülmektedir.

Mast hücre sayılarının kontrolü, birçok diğer hücrede olduğu gibi T hücresi tarafından yapılmaktadır. Uzun süreli in vitro inkübasyonu takiben, IL-3 kemik iliği hücreleri üzerine etki göstererek homojen mast hücre popülasyonu oluşmasını sağlamıştır (67). İnterlökin-9, IL-10’un da sırasıyla mast hücre büyüme faktörü ve kofaktörü olarak rol oynadığı tespit edilmiştir (68).

2.4.4.2. Bazofiller

Bazofiller de diğer granüositler gibi pluripotent CD34(+) hematopoetik progenitor hücrelerinden köken alır. Normal şartlar altında bazofiller normal insan dokusunda bulunmaz. Periferik kandaki tüm lökositlerin %0.5'ni oluştururlar. İnsan bazofillerinin gelişimi ve farklılaşmasını sağlayan temel faktör IL-3'tür. Allerjik rinitli hastalarda bazofillerden sitokin salınımının daha da kolaylaştığı gösterilmiştir. Allerjik hastalıklar sırasında oluşan kronik inflamasyonda bazofiller; eozinofiller ve diğer hücrelerle etkileşir. İmmünglobulin E'nin bazofillere bağlanması, bazofil tarafından bazı sitokinlerin sentezlenmesi ve salgılanmasını başlatır (68,69).

2.4.4.3. Eozinofiller

Eozinofiller de kemik iliğinde bulunan CD34(+) hematopoetik progenitor hücrelerinden köken alır. Mevsimsel allerjik rinit ve perennial allerjik rinitli hastaların burun epitel ve submukozasında eozinofiller artar (70).

Kemik iliğinde IL-3, IL-5 ve granüosit makrofaj koloni stimule edici faktör (GM-CSF) aracılığı ile olgunlaşan eozinofiller matür hücre olarak periferik kan dolaşımına salınmaktadır (71). Periferdeki eozinofiller ise hızla T hücrelerinden salgılanan sitokinler aracılığı ile dokulara geçmektedir. Kanda dolaşan eozinofiller, havayollarına intertisyel bölgeye vasküler endotelden geçerek ulaşır; bu sürece rolling (yuvarlanma) adı verilir ve oluşması eozinofillerin yüzeyindeki P-selektin tarafından sağlanır. Rolling süreci eozinofilleri aktive eder ve vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM)-1 ile ICAM-1 bağlayan integrinlerin etkilerini gerektirir. Eozinofiller aktive olduktan sonra damar geçirgenliği ve mukus sekresyonunu arttıran aminleri salgılar. Eozinofiller havayollarının intertisyel dokusuna birçok kemokinin ve sitokinin etkisi ile girerler ve bu bir kez gerçekleştiğinde, IL-5 ve GM-CSF etkisiyle yaşam süreleri uzar. Eozinofillerin yaptığı doku hasarında primer etkenler, eozinofiller tarafından salgılanan MBP, ECP, EDN, EPO ve serbest oksijen radikalleridir. Bunlar daha önceden sentezlenip granüller içinde depolanmaktadır. Yüzey epitelinde değişikliğe yol açarak allerjik rinitin kötüleşmesine neden olurlar (72). Aynı zamanda eozinofiller, hem kemotaktik bir ajan hem de güçlü bir

bronkokonstrüktör olan PAF'ü, bronkokonstrüksiyon ve vasküler geçirgenlikte rolü olan LTC₄'ü salgılamaktadırlar (73).

2.4.4.4. T lenfositler

Burundaki T hücreleri farklı inflamatuvar olaylarda değişik dağılım, farklılaşma ve aktivasyon örneği gösterir. Allerjik burun epitelinde CD4(+) hafıza T hücrelerindeki artış perennial allerjik rinitin patogeneğinde önemli rol oynamaktadır (74). Perennial allerjik rinitte intraepitelyal $\gamma\delta$ -T hücreler burun mukozasında yer alır (75,76).

2.4.4.5. Makrofaj ve Dendritik Hücreler

Mevsimsel ve perennial allerjik rinitli hastalarda burundaki makrofajların sayısı anlamlı düzeyde artar (20). Allerjik rinitte burun epitel yüzeyinde dendritik hücreler (langerhans) ile T hücrelerinin sayısında da artış oluşur. Dendritik hücrelerin T hücrelerle etkileşimi T hücrelerin IL-4 ve IL-5 üreten Th2'ye dönüşmesine, plazma hücreleri tarafından IgE üretimine ve eozinofil aktivasyonuna yol açar (77).

2.4.4.6. Epitel Hücreleri

Epitel hücreleri allerjik kişilerde aktive olduğunda ICAM-1, VCAM-1 gibi adezyon moleküllerinde artış; IL-6, IL-8, GM-CSF ve TNF α gibi inflamatuvar mediatörlerin üretimi; RANTES ve eotaksin gibi eozinofil kemoatraktanların, büyüme faktörleri ve metalloproteazların düzeyinde artış, mast hücresi için kök hücre faktörü (SCF), eozinofiller için GM-CSF gibi büyüme faktörleri ve yaşamı uzatan faktörlerde artış izlenir (78,79). Epitel hücrelerinin proteinaz aktive edici reseptör-2 (PAR-2) aracılığıyla GM-CSF salınımını arttırdığı, böylece eozinofillerin yaşamlarını sürdürmelerini ve aktive olmalarını sağladığı gösterilmiştir (80).

2.4.4.7. Endotel Hücreleri

Endotel hücreleri astım ve allerjik rinit patogeneğinde aktif rol oynamaktadır (78). Allerjik reaksiyonların erken fazında rol oynayan mast hücre mediatörlerinden histamin endotelde geçirgenlik artışına, geçici P-selektin oluşumuna ve erken mediatörlerin yüzeyde belirmesi ile salınımına yol açar. Endotel hücrelerindeki H1 reseptörlerinin histamin ile uyarılması sonucunda endotel hücrelerinden IL-6, IL-8, RANTES üretildiği gösterilmiştir. Allerjik inflamasyon sırasında hücre göçünde ilk adım lökositlerin vasküler endotel düzeyinde geçici olarak yavaşlamasıdır. Bu olay selektinler aracılığı ile gerçekleşir. P-selektin ve e-selektin endotel hücrelerinde oluşur. İkinci aşamada aktive endotel hücrelerinde bulunan VCAM-1'e bağlanan geç antijen (VLA)-4; eozinofil ve bazofillerin tutulmasını sağlar. Nonatopik kişilerle karşılaştırıldığında perennial allerjik rinitli hastaların burun biyopsilerinde burun endotel hücrelerinde ICAM-1 ve VCAM-1 oluşumunun daha fazla olduğu gösterilmiştir. Polen mevsimi süresince de endotelyal VCAM-1 oluşumu artmaktadır (20,81).

2.4.4.8. İnflamasyon Mediatörleri

İnflamatuvar mediatörler haberci moleküllerdir. Hücrelerden sentezlendikten veya salındıktan sonra, özgül hücre yüzeyi reseptörleri ile hedef hücrenin aktivitesini sağlarlar. Bu mediatörler çeşitli gruplardan oluşabilir. Bunlar; modifiye amino asitler (histamin, serotonin), yağ asitleri (LT'ler, PG'ler), modifiye fosfolipidler (PAF), peptidler (bradikinin), polipeptidler (kemokinler, IL-6) ve proteinler (sitokinler, IL-5, enzimler, triptaz) dir (82). İnflamatuvar mediatörlerin, nadiren endokrin aktiviteleri vardır; genellikle parakrin veya lokal hormonal etki gösterirler.

Mast hücre ve bazofillerin aktivasyonu ile önceden sentezlenmiş mediatörler (histamin, kemotaktik faktörler ve enzimler) ile membran kaynaklı (PG, LT ve PAF gibi) mediatörlerin yeniden sentezlenmesi ve salgılanmaları tetiklenir. Histamin ve diğer yeni oluşturulmuş mediatörler kan damarları, düz kas ve mukoz bezlerdeki yüzey reseptörlerine bağlanarak damar geçirgenliğinin artmasına, düz kasların kasılmasına ve mukus sekresyonuna neden olurlar. Önceden sentezlenmiş

kemotaktik mediatörler (LT'ler ve PAF); eozinofil, nötrofil ve mononükleer hücreleri içeren inflamatuvar hücrelerin ortamda toplanmasına neden olurlar. Mast hücreleri, bazofiller, lenfositler ve granülositlerin sentezledikleri ve salgıladıkları proinflamatuvar sitokinler, büyüme faktörleri ve düzenleyici faktörler ile inflamatuvar cevabı artırma ve devam ettirme yeteneğine sahiptir. Atopik kişilere intranazal yoldan polen allerjisi ile veya soğuk, kuru hava ile yükleme testi yapıldığında sıklıkla iki basamaklı bir mediatör salınımı görülür. Allerjen ile karşılaştıktan 15 ile 30 dakika sonra ilk erken cevap görülürken, altı ile sekiz saat sonra tekrar allerjen ile karşılaşmaya gerek kalmadan gecikmiş cevap görülmektedir (57).

2.4.4.9. Histamin

Histamin allerjik inflamasyonun esas kimyasal mediatörü olarak tanımlanmıştır. Burunda histaminin en önemli kaynağı mast hücresidir. Histamin hapşırık, kaşıntı, rinore ve daha geniş sürede nazal konjesyona neden olan erken allerjik reaksiyonun en önemli mediatörüdür. Histaminle burun provakasyonu sonrasında kaşıntı, hapşıma ve akıntı oluşur. Histaminin burun tıkanıklığı oluşturunca etkisi yüksek konsantrasyonlarda ve kısa süreli olarak ortaya çıkar (83). Kaşıntı ve hapşıma duyu sinirleri üzerine etki sonucunda gelişir (84). Histamin H1 ve H2 reseptörleri yoluyla venodilatatör etki gösterir ve bu yanıt kısmen endotel kökenli gevşetici faktör (EDRF) aracılığı ile gerçekleşir. Endotel hücreleri üzerine direkt etkiyle vazodilatasyon, plazma eksüdasyonu ve ödem oluşur (85). Histamin reseptör özellikleri ve etkileri Tablo 2.1'de gösterilmiştir.

Histamin, allerjenle burun provakasyonundan sonra oluşan erken faz yanıtının en önemli mediatörüdür, ayrıca geç faz yanıtında da rol oynar. Mast hücreleri erken faz yanıtı sırasında histamin salgılar. Bazofiller hem erken hem de geç faz yanıtı sırasında histamin salgırlar (86).

Allerjik rinitli hastalarda, histaminle indüklenen rinore 5 dakika içinde pik yapar ve 10 dakika içinde normal sınırına dönerken, hapşırık histamin salınımından 2 ile 6 dakika sonra görülür. Konjesyonda ve allerjik rinitin geç fazında histaminin rolü sınırlıdır. Nazal konjesyon, diğer mediatörlerin salınımı sonucu oluşur.

Tablo 2.1. Histamin fonksiyonları ve reseptörlerinin özellikleri

Özellik	H 1 reseptörü	H 2 reseptörü	H3 reseptörü	H4 reseptörü
Klinik kullanım için ters agonistler	>40, difenhidramin, setirizin, loratadin, levosetirizin, desloratadin, feksofenadin	Simetidin, famotidin, nizatidin, ranitidin	Yok	Yok
Histamin fonksiyonu	Kaşınma, ağrı, vasküler permeabilite artışı, hipotansiyon, flaşing, baş ağrısı, taşikardi, bronkokonstrüksiyon, havayolu vagal ve öksürük reseptörlerinin uyarılması, atrioventriküler iletim süresinde kısalma	Gastrik sekresyon ve vasküler permeabilitede artış, hipotansiyon, flaşing, baş ağrısı, taşikardi, krono- ve inotropik aktivite, bronkodilatasyon, mukus yapımı	Bronkokonstrüksiyon artışını engeller Kaşınmaya aracı olur (mast hücre aracısız)	Miyeloblast ve promiyelositlerin farklılaşması
Santral sinir sisteminde histaminin fonksiyonu	Uyuma ve uyanma döngüsü, yeme, ısı regülasyonu, duygusal ve agresif davranış, hareket, hafıza ve öğrenme	Nöroendokrin	Presinaptik heteroreseptör; histamin, dopamin serotonin, noradrenalin, asetilkolin salınımında azalma	Halen tanımlanmamış

2.4.4.10. Araşidonik Asid Metabolitleri

Araşidonik asid metabolik yolu sonucunda eikozanoidler ve prostanoidler, hydroxyeicosatetraenoic asidler, LT'ler ve lipoksinler sentezlenir. Bu proinflatuar mediatörler rinitte önemli rol oynar (87). Perennial allerjik rinitli hastaların burun lavaj sıvısında LT düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Ayrıca ragweed (Kuzey Amerika'da bulunan polenle çoğalan yabancı ot) polenlerine duyarlılığı olan hastalarda da mevsim süresince LT düzeylerinde yükselme olduğu tespit edilmiştir (88).

2.4.4.11. Prostoglandinler

Prostoglandinler mast hücrelerinden salgılanır. Prostoglandinler "eikozanoid" ailesinin siklooksijenaz (COX) yoluyla oluşan üyeleridir. İki COX izoformu vardır: 1. COX-1: Fizyolojik olayları düzenler. Aspirinle inhibe edilir ancak deksametazon ile inhibe edilmez.

2. COX-2: İnflamatuar olaylarla ilişkilidir. Normal mukozada çok az bulunur. Lipopolisakkarid (LPS), sitokinler ve büyüme faktörleri ile hızla uyarılır, deksametazonla inhibe edilebilir (83).

Bir PG formu olan PGD₂ burun provakasyonu sırasında burun akıntısı, konjesyon ve burun tıkanıklığına neden olur. Burun tıkanıklığı yanıtı dozla ilişkilidir ve histaminden 10 kat daha güçlüdür (83).

Prostaglandin E₂ ve PGI₂ vazodilatasyon ve mukozal ödemi artırır. Prostaglandin E₂ vazodilatatör olarak bilinmesine rağmen burunda vazokonstriktör etki gösterir. Prostaglandin D₂ allerjen provakasyonundan sonra erken faz yanıtında ve mevsimsel allerjik rinitte artmaktadır (20). PG'ler ayrıca kaşıntıya neden olabilir.

Trombosit aktive edici faktör immünolojik hücre uyarılması sonrasında hücre membranındaki fosfolipidlerin parçalanması ile oluşur ve allerjik rinitli hastalarda burun tıkanıklığını arttırdığı gözlenmiştir (83).

2.4.4.12. Lökotrienler

Lökotrienler, nazal yakınmalara neden olan önemli mediatörlerdendir. Lökotrien C₄ ve D₄ burunda konjesyona, nazal havayolu rezistansı ve vasküler geçirgenlikte artışa neden olur (89).

Lökotrien sentezi, eozinofillerde, mast hücrelerinde, bazofillerde, monositlerde, makrofajlarda ve diğer hava yolu hücrelerinde gerçekleşir. Hücre membranında bulunan araşidonik asit fosfolipaz A₂ enzimi ile serbestleşir. Araşidonik asitten siklooksijenaz yolu ile PG'ler ve lipooksijenaz yolu ile LT'ler sentezlenir. 5-lipooksijenaz aktive edici protein varlığında 5-lipooksijenaz, araşidonik asidi farklı pozisyonlarda aynı hidroperoksi grubu içeren bir madde dizisine metabolize eder. Bunlar hidroksiperoksieikozanotetranoik asitler olarak sınıflandırılır. 5-lipooksijenaz tarafından üretilen 5-hidroksiperoksieikozanotetranoik asid, bir hidroksi yağ asidine dönüşebilir. Lökotrien A sentaz etkisiyle LTA₄ metabolize olabilir ve bu da stabil olmayan bir molekül olup LTA hidrolaz etkisiyle LTB₄'e dönüşebilir veya glutatyonla konjuge olup LTC₄'e dönüşebilir. Lökotrien D₄, LTC₄'den glutamik asidin uzaklaştırılmasıyla oluşur ve LTE₄ glisinin ayrılması sonucunda ortaya çıkar. Glutamik asidin eklenmesi, LTF₄'ü meydana getirir (90).

Sisteinil lökotrienler allerjik inflamatuvar yanıtta önemli mediatörlerdir. Sisteinil LT'ler hava yolu inflamasyonunun devamlılığına neden olur. Vasküler permeabiliteyi artırarak, düz kas kontraksiyonuna ve mukus sekresyonuna neden olur. İki tip CysLT reseptörü tanımlanmıştır. Sisteinil LT1 reseptörleri hava yolu düz kasları, CD34 prekürsör hücreleri ile inflamatuvar yanıtta yer alan eozinofiller, monositler, makrofajlar, bazofiller ve B lenfositleri gibi birçok hücrede bulunur. Sisteinil LT2 reseptörleri ise eozinofiller, alveoler makrofajlar, hava yolu düz kas hücreleri, adrenal medülla hücreleri, kardiyak pürkinje hücreleri ve beyin dokusunda bulunur. Sisteinil LT'ler, indirekt olarak bronkonstrüksiyon, mukus oluşumu, vasküler permeabilite artışı ve eozinofil kemotaksisine katkıda bulunur (90).

2.4.4.13. Kininler

Kininler biyolojik sıvılar ve dokularda inflamasyon süresince sentezlenen güçlü vazoaaktif peptidlerdir. $\alpha 2$ -kininojenlerin kininojenaz enzimi ile proteolitik olarak parçalanması sonucu kininler sentezlenir. Allerjik inflamasyonda nonkallikrein kininojenazlar rol oynar. Mast hücrelerinin ve bazofillerin granülleri de kininojenaz aktivitesini artırır. Allerjen provakasyonundan sonra burun lavaj sıvısında hem erken hem de geç yanıtlarda kinin aktivitesi artar. Kininler aynı zamanda allerjik rinitin doğal gidişi sırasında da burun lavaj sıvısında yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Bradikinin ve prekürsörü olan kallidin ile burun provakasyonu yapıldığında burun tıkanıklığı, plazma protein eksüdasyonu ve burun akıntısında artış saptanmıştır. Burun içindeki kininlerin burun tıkanıklığı yapıcı etkisi bradikinin-2 reseptör aracılığı ile gerçekleşir. Bradikinin-2 reseptörleri burun damarlarında bulunur (83).

Bradikininin, hem burun tıkanıklığı hem de plazma protein konsantrasyonunu indüklemeye histamine göre daha güçlü olduğu ispatlanmıştır. Bradikinin provakasyonu sonrasında burun tıkanıklığı, burun akıntısı ve ağrı ortaya çıkar. Bradikinin-1 antagonistleri ile bu belirtiler ortadan kalkar. Yakın zamanda geliştirilen bir bradikinin-2 antagonisti olan "icatibant"ın ev tozu akarı provakasyonundan 2 dakika önce hastaların burunları içine verildiğinde burun tıkanıklığını tamamen önlediği gösterilmiştir (77).

Substans P buruna allerjen provakasyonunu takiben 3 dk içinde salgılanır. Substans P ile burun provakasyonu yapıldığında burun tıkanıklığı uyarılır ayrıca tekrarlayan uygulamalardan sonra burun damar geçirgenliğinde artışa neden olur. Allerjik bireylerde bradikinin ile burun provakasyonu yapılmasını takiben in vivo substans P oluştuğu gösterilmiştir (91).

Capsaicinin buruna spreyle uygulandığı zaman burunda yanma, akıntı ve göz yaşarmasına neden olduğu gösterilmiştir. Bu etkisini capsaicinin santral nöronal yanıtı uyararak yaptığı düşünülmektedir (92).

2.4.4.14. Nöropeptidler

Nöropeptidler vazodilatasyonu uyabilir ve konjesyona sebep olabilirler.

2.4.4.15. Sitokinler

Proinflamatuvar Sitokinler: Proinflamatuvar sitokinler (IL-1 β , TNF, GM-CSF, IL-6 ve IL-18) inflamasyonu farklı yollarla arttırabilirler.

Mevsimsel allerjik rinit ve perennial allerjik rinit olan bireylerin burun sekresyonlarında IL-1 konsantrasyonunun kontrol grubundan daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu yükseklik polen mevsimi süresince de devam etmektedir. Eozinofilik katyonik protein ve bazı inflamatuvar sitokinler (IL-1 β , TNF α , GM-CSF) burun mukozasında bulunan bezlerde sekresyon artışına yol açabilmektedir. Kortikosteroidlerin proinflamatur sitokinlere direkt etki ederek glandüler sekresyonu engelleyip nazal hipersekresyonu azalttığı gösterilmiştir (93).

Sitokin düzeyleri erken (IL-1 β) ve geç faz yanıtı sürelerince (IL-1 β , GM-CSF ve IL-6) semptom skorlarıyla doğru orantılıdır. İnterlökin-1 β , IL-5, IL-6 ve GM-CSF allerjik rinitin geç faz yanıtında da bulunur ve klinik bulgularla korele olması allerjik inflamasyonda rol oynadıklarını göstermektedir (94).

İnterlökin-18'in mevsim süresince IL-1 β 'dan daha uzun sürede burun sekresyonlarında saptandığı gösterilmiştir.

2.4.4.16. Kemokinler

Allerjik bireylerin burun epitel hücrelerinin atopik olmayan bireylere göre çok daha fazla düzeyde RANTES ve diğer faktörleri ürettiği bildirilmiştir. Atopik bireyler polenlere maruz kaldıkları zaman burun epitel hücrelerindeki kemokinlerin artış gösterdiği bilinmektedir (95).

Serum IL-8 düzeylerinin allerjik rinitli hastalarda allerjen provakasyonundan sonra erken ve geç faz yanıtı sırasında anlamlı düzeyde yükseldiği bildirilmiştir. İnterlökin-8 düzeyindeki artış nötrofil sayısında artışla birlikte. İnterlökin-8 diğer kemotaktik faktörlerle de etkileşir (96). Fakat allerjik rinitli hastalarda polen mevsimi süresince IL-8 düzeyinin değişmediği hatta azaldığı da bildirilmiştir. Monosit kemotaktik protein-1, mevsimsel allerjik rinit ve perennial allerjik rinitli olguların burun mukozasında saptanabilmektedir (97). Monosit kemotaktik proteinler inflamatuvar hücrelerin inflamasyon alanına göç etmelerini sağlar ve bu nedenle allerjik rinit patogenezinde rol oynamaktadırlar (98).

2.4.4.17. Adezyon Molekülleri

Allerjik kişilerin burun epitelinde polen mevsimi süresince anlamlı düzeyde ICAM-1 olduğu gözlenmiş ancak polen mevsimi dışında saptanmamıştır (79). Duyarlı kişilerde allerjen maruziyetinden sonra IL-1 ve TNF α ile uyarıldığında 30 dakika içinde E-selektin düzeyi artar, 2-4 saatte pik yapar ve 24 saatte bazal düzeyine geri döner. Perennial allerjik rinit ve mevsimsel allerjik rinitli hastaların burun biyopsilerinin imminohistokimyasal çalışmalarında VCAM-1, perennial allerjik rinitli hastalarda ek olarak ICAM-1 oluşumunun arttığı gösterilmiştir (78).

2.4.4.18. Nitrik Oksit

Nitrik oksit renksiz, kokusuz bir gazdır ve pek çok inflamatuvar olayda rol oynar. Nitrik oksit ağız soluk havasında bulunur (99). Ancak nitrik oksit nazal havayolu ve paranazal sinüslerde daha yüksek düzeylerde bulunmaktadır (100). Allerjik rinitte nazal nitrik oksit değişikliklerinin araştırıldığı çalışmalar

yapılmaktadır (101). Allerjik rinitte nazal nitrik oksit seviyeleri bazı çalışmalarda yüksek bulunurken bazı çalışmalarda değişiklik göstermemektedir (102,103). Buruna allerjen provakasyonundan sonra mevsimsel allerjik rinitli olgularda nefeste nitrik oksit düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir (77).

2.4.4.19. Matriks Metalloproteazları

Matriks metalloproteazları normal fizyolojik doku onarımı, inflamasyon ve tümör yayılımında rol oynarlar. Matriks metalloproteazlarının ekstrasellüler aktiviteleri matriks metalloproteazları inhibitörleri (TIMP) ile düzenlenir. Burun mukozasında TIMP-1 ve TIMP-2 mRNA ve proteinlerinin büyük miktarda bulunduğu gözlenmiş ancak allerjik rinitli olguların burun mukozasında TIMP oluşumunda değişiklik ve matriks metalloproteazları üretiminde artış olmadığı saptanmıştır (104).

2.4.4.20. Lokal IgE İmmün Yanıtı

Burun mukozasında IgE lokal olarak üretilebilmektedir. Polen mevsimi süresince de allerjene spesifik IgE düzeyleri serumda artar. Buruna allerjen provakasyonundan sonra bazı bireylerde antijene spesifik serum IgE düzeylerinde artış gözlenmiştir. Burun provakasyonu sonrası oluşan allerjene spesifik IgE artışının düzeyi mevsimsel maruziyete yanıt olarak oluşan artıştan daha fazladır (20, 105).

2.5. KLİNİK BULGULAR VE TANI

Öykü ve klinik bulguların iyi bir şekilde değerlendirilmesi çocuklarda allerjik rinit tanısı için önemlidir (2). Hastalığa ait özel bazı sorularla alınan ayrıntılı öykü ve detaylı bir genel fizik muayene ile beraber laboratuvar testlerinin de yardımı ile allerjik rinit tanısı konulabilir.

2.5.1. Öykü

Yakınmalar: Hapşırık nöbetleri, burun, göz, damak ve nazofarenksde kaşıntı, burun tıkanıklığı ve akıntısı allerjik rinitte başlıca yakınmalardır (25). Sklerada batma, yanma ve kaşıntı, konjonktivada kızarıklık ile periorbital şişlik ise allerjik konjonktivitte sık karşılaşılan yakınmalardır. Erken faz cevabı sırasında histaminin etkisi ile ortaya çıkan kaşıntı allerjinin en belirgin özelliğidir.

Hastalık Özellikleri: Allerjik hastalıklar genellikle çocukluk çağında başlar. Yakınmaların erken bebeklik döneminde başlaması diğer etyolojik nedenlere işaret etse de bebekler in utero veya anne sütü ile beslenirken duyarlılık kazanabilirler. Allerjik yakınmalar kronik ve sürekli olabilirse de, mevsimsel karşılaşma yer ve gün içindeki zamanlamaya göre sıklıkla epizodik özelliktedir. Hastalarda yakınmalar allerjenler ve iritanlarla karşılaşmada, viral hastalıklar sonrasında, ortam ısısı değişikliklerinde ya da egzersiz sırasında ortaya çıkabilir.

Çevresel Öykü: Dikkatli bir çevresel öykü alınmalıdır. Ev içinde evcil hayvan ya da doldurulmuş oyuncakların olması, yatak ve nevresim takımlarından kaynaklanan akar ve mantarlarla karşılaşma, viral enfeksiyonlar ve ebeveynlerin sigara içmesi allerjik yakınmaları tetikler.

Aile Öyküsü: Anne, babanın bir veya ikisinde ya da kardeşlerde atopi varlığı allerjik hastalık gelişme riskini artırır.

2.5.2. Klinik Bulgular

Burunda kaşıntı hissi olduğundan allerjik rinitli kişilerde buna bağlı yüz hareketleri de dikkati çeker. Gözlerde kızarıklık, kaşıntı ve sulanma da tabloya eşlik edebilir. Bulgular hastalığın evresine göre farklı olur. Zamanla tıkanma belirginleşir, hapşıрма ikinci plana geçer. Burun tıkanıklığına postnazal akıntı eşlik eder. Hapşıрма gibi allerjik yakınmalar klasik olarak allerjenle karşılaştıktan hemen sonra (20 dakika içinde) oluşur. Hastalar arka arkaya 10-20 kez hapşırabilir. Sıklıkla, daha şiddetli nazal konjesyon, hapşıрма ve burun akıntısıyla sürekli reaksiyon 6-12 saat sonra oluşur. Ağaçların neden olduğu mevsimsel yakınmalar geç kış, erken ilkbaharın dönemlerinde (ılıman iklimlerde) meydana gelir; oysa otlara bağlı

yakınmalar erken ilkbahar ve yaz dönemlerinde oluşur. Yabani otların neden olduğu yakınmalar yazın geç dönemlerinde görülür. Perennial allerjik riniti olan hastalarda, allerjenin aralıklı alımından çok kronik alınması mevsimsel allerjik rinite göre daha az akut yakınmalar yaratır. Sıklıkla temas ile yakınmaların başlaması arasındaki ilişki belirgin değildir. Bu hastalardaki kalıcı yakınmalar belirgin nazal konjesyon ve horlamadır.

2.5.3. Fizik İnceleme

Allerjik hastalıklarda büyüme parametreleri genellikle normal olmakla beraber kronik, ağır astımda bozulabilir. Deri, burun ve hava yolu hastalıklarında büyüme geriliği saptandığında immün yetmezlikler, kistik fibrozis veya metabolik hastalıklar araştırılmalıdır.

Allerjik rinitli çocuk burun kaşıntısını önlemek için devamlı burnunu siler, buna allerjik selam ismi verilir (106). Karakteristik allerjik selam belirtisine bağlı olarak burun kemik kırıldak birleşim yerinde transvers çizgi gelişebilir. Bu çizgi iki yıldan daha uzun süren allerjik rinit işaretidir. Kronik burun tıkanıklığında, ağızdan solunum ile “allerjik yüz”, yüksek kavisli damak ve dişlerde ortodontik kusurlu kapanış ya da fazla aşınma gözlenebilir.

Allerjik rinitli çocuklarda kronik burun tıkanması ve venöz staza bağlı olarak infraorbital ödem ve kesecikler oluşur. Bu bölge morumsudur ve allerji halkaları (allerjik shiners) ismini alır. Skleralar kaşıntılı ve nadiren ödemli olabilir, alt göz kapakları venöz stazdan dolayı allerjik morarma ile koyu renk almış ve aralıklı ödemden dolayı Dennie çizgileri ile buruşmuştur (106). Allerjik konjonktivit olduğunda, palpebral konjonktiva kaldırım taşı şeklindedir.

Burun iç incelemesi için her zaman spekulum ile inceleme yapılmalıdır. Aktif allerjik rinit yakınmaları var olan bir hastanın burun incelemesinde soluk, bazen mavimsi, ödemli ve inflame bir nazal mukoza görülür (2,20,59). Konkalar şişdir ve seröz burun akıntısı görülebilir. Nazal konka hipertrofisi vakaların %50'sinde görülür. Burun tıkanıklığı ön planda olan hastalarda %1'lik fenilefrin ya da %0.01 ksilometazolin ile dekonjesyon sağlandıktan sonra bu incelemeler yapılabilir. Nazofarenkste açık krem renkli postnazal akıntı görülebilir. Ayrıca lenfoid

hiperplaziden dolayı posterior farinkste kaldırım taşı görünümü olabilir. Hem anterior hem posterior rinoskopi ve gerekli ise fiberoptik rinolarenoskop ile yapılan üst hava yolu incelemesinde ayrıca mekanik patolojiler gözden geçirilmeli, nazal septum deviasyonu ya da varsa nazal polipler kayıt edilmelidir. Nazal polipler daha çok büyük çocuklar ve erişkinlerde nadiren görülür (106). Allerjik rinitli çocuklarda nadir görülen nazal polip, aspirin duyarlı astımı ya da kistik fibrozisi işaret edebilir. Sinüslerin de endoskopik incelemesi yapılmalıdır.

Allerjik rinite akut otitis media ve orta kulak effüzyonları eşlik edebilir. Bu nedenle otoskop ile kulaklar incelenmelidir. Orta kulakta sıvının görülmesi, östaki tüp disfonksiyonu bulgularındandır ve kronik burun tıkanıklığı sonucunda gerçekleşebilir. İşitme bozukluklarına neden olabilir. Sıvının varlığı odyometri ve işitme testleri ile de tespit edilebilir. Bu incelemelerin yanı sıra alt hava yolu allerjik hastalıklarının da allerjik rinite eşlik edebileceği akıldan çıkarılmamalı ve iyi bir akciğer incelemesi yapılmalıdır. Akciğer incelemesinde wheezing, raller ya da ronküs duyulması, eşlik eden astımı düşündürür.

Atopik hastalarda coğrafik dil sıktır. Allerjik rinitli hastalarda ayrıca atopik dermatit bulguları da bulunabilir (106). Çocuklarda yüzde ve ekstremitelerin ekstansör yüzlerinde akut ve kronik deri lezyonlarının bulunması atopik dermatiti düşündürür.

2.5.4. Laboratuvar

Laboratuvar tetkikleri kesin tanı koydurmamakla beraber destekleyicidir. Nazal sitolojik incelemede %10'nun üzerinde eozinofil tespit edilmesi allerjiyi düşündürür ancak allerjik olmayan eozinofilik rinitte (NARES) de görülmesi nedeniyle patognomonik değildir. Allerji deri testleri ve serumda allerjene spesifik IgE ölçülmesi allerjenin belirlenmesini sağlar. Nazal provakasyon testleri özgül allerjenin tespit edilemediği durumlarda allerjenin belirlenmesinde yardımcı testlerdir.

2.5.5. Allerjik Rinit Tanısında Temel Testlerin Değerlendirilmesi

Allerjik hastaların tanısında kullanılan temel testler, iki grup altında toplanmaktadır:

1- *invitro testler*

2- *invivo testler*

Invitro testler: Hastanın venöz kan veya serum örneğinin kullanıldığı ve allerjisine neden olan allerjenin saptanmaya çalışıldığı testlerdir. Genelde *invivo* testlere göre daha sıklıkla kullanılırlar. Bunlar; total eozinofil sayımı, total serum IgE, serum spesifik IgE, allerjenle indüklenen mediatör salınım testi, histamin salınım testi, CysLT salınım testi, flow sitometrik bazofil aktivasyon testi ve nazal eozinofil (nasal smear) dir.

Invivo testler: Deri testi ve provakasyon testleridir.

2.5.6. Kanda Total Eozinofil Sayımı

Allerjik hastalıkların inflamasyon cevabında eozinofil önemli bir rol alsa da öncelikle doku yerleşimli bir hücredir. Eozinofiller, periferik kana göre kemik iliği ve dokuda 100 kat daha fazla bulunurlar. Dolaşımdaki hücreler sadece üretildikleri yer ile işlev gördükleri yer arasındaki trafiği yansıtır. Bu nedenle allerjik hastalıkların tanısında periferik eozinofillerin sınırlı bir anlamı vardır.

Periferik yaymada %5-10 arası eozinofili olarak değerlendirilmektedir. Tanıda mm^3 deki sayım daha değerlidir ve 250 hücre/mm^3 'ün üstündeki değerler patolojik olarak artmış kabul edilmektedir. Eozinofiller diurnal ritme bağlı olarak geceleri daha yüksek, sabahın erken saatlerinde düşük seviyededirler. Yine endojen ve eksojen glukokortikoid salınımı, stres, bazı viral ve bakteriyel enfeksiyonlar eozinofil sayısını süprese edebilir.

Eozinofili atopik hastalıkların tanısında kullanılan bir laboratuvar verisi olmasına karşın atopik hastalıklar dışında paraziter enfeksiyonlar, hematopoetik sistem hastalıkları ve kollagen doku hastalıkları gibi pek çok hastalıkta da saptanabilir. Bu nedenle tanıda çok değerli değildir (107).

2.5.7. Total Serum IgE Düzeyi

Serum IgE düzeylerinin yükselmesi allerjik hastalıklar için tanısal değer taşır. İmmünglobulin E'nin sentezi fetusta başlar, gestasyonun 11. haftasında fetal akciğer ve karaciğer dokusunda IgE gözlenebilir (108). İmmünglobulin E'nin sentezlenmesi çocuk büyüdükçe yavaşça artar ve 5 ile 7 yaş civarında erişkin düzeylere erişir (109). Kord serumunda IgE varlığı, ileride atopik hastalık gelişebileceğine dair bir ön habercidir. Yüksek serum IgE düzeyleri yenidoğan veya bebeklik döneminde sıklıkla klinik olarak allerjik bulguları ortaya çıkmadan önce görülür (110). Literatürde ailesinde allerjik hastalık olan çocukların %75'inin serumda, yaşa göre belirlenen değerlere göre %95'in üzerinde IgE düzeylerinin tespit edildiği bildirilmiştir (111).

Serum total IgE düzeyinin ölçülmesinin allerjik hastalık için tanısal duyarlılığı sınırlıdır. Genelde birçok farklı allerjene aşırı duyarlı çocuklarda ve çoğul allerjik hastalıklarda serum IgE düzeyi yükselir, daha az allerjene duyarlı ve son organ tutulumu (ürtiker, rinokonjonktivit, atopik dermatit gibi) sınırlı çocuklarda ise normal düzeyde olabilir. Besin ve polen allerjenlerine karşı aşırı duyarlılığı olan çocuklarda, ev tozu allerjenlerine karşı oluşandan daha yüksek IgE düzeyleri görülebilir (112). Serum total IgE'nin düzeylerinin tanıdaki prediktif değeri zayıftır. Çünkü serum total IgE düzeyi allerjik hastalıklar dışında; paraziter hastalıklar, enfeksiyonlar, neoplastik hastalıklar, immun yetmezlikler, deri hastalıkları, kollajen vasküler hastalıklar gibi pek çok hastalıkta yükselebilir. İmmünglobulin E'nin 200 IU/ml'nin üzerindeki değerlerde olması allerjiyi desteklerken, 20 IU/ml'nin altındaki değerlerde de allerji tanısı konulabilmektedir.

2.5.8. Antijen Spesifik IgE

Spesifik IgE, duyarlı kişilerde allerjenle karşılaşma sonrası oluşur. Deri, gastrointestinal sistem, solunum sistemi gibi allerjen maruziyetinin olduğu dokuların allerjik reaksiyonlarından sorumludur. Spesifik IgE, allerjeni saptayabilme olanağını sağlar. Birimi bir allerjene spesifik IgE antikor ünitesidir ($kUa/L=1 \text{ U/ml}=2.4 \text{ mikrogram/L}$).

İn vivo deri testleri ve in vitro radioallergosorbent test (RAST) antijene spesifik IgE'yi göstermek için kullanılan laboratuvar testleridir. RAST deri testindeki polen, ev tozu akarı ve hayvan tüyleri sonuçları ile %70-80 korelasyon gösterir. Kronik olarak antihistaminik tedavisi alan, ağır dermatitli ve anafilaksi öyküsü olan hastalar dışında RAST düşük duyarlılığı ve özgüllüğü ve de yüksek maliyeti nedeniyle yaygın kullanılmamaktadır.

Spesifik IgE bakılmasının avantajları; deri testi ve provakasyon testleri ile korelasyonunun iyi olması, ilaçlardan etkilenmemesi, yaygın dermatitlerde kullanılabilirliği ve anafilaksi riskinin olmayışıdır. Dezavantajları ise; deri testinden daha az duyarlı olması, allerjenlerin sınırlı seçimi, laboratuvarlar arasında değişkenlik ve pahalı olmalarıdır.

Bu test özellikle egzema, iktiyoz, dermatografizm, steroid, antihistaminik ve LT reseptör antagonistlerinin kesilemediği, anafilaksi riski yüksek hastalarda ve küçük çocuklarda tercih edilmelidir (113). Genelde RAST ile 0.35 kU/L'nin üstündeki değerler inhalan allerjenler için pozitif kabul edilmektedir.

2.5.9. Eozinofilik Katyonik Protein

Eozinofiller allerjik rinitte inflamatuvar süreçte baskın hücrelerdir. Aktive olmuş eozinofillerin granüllerinden birçok protein salgınır. Eozinofil ve onun granül ürünleri inflamasyonun seyrinin güçlü bir belirteci olarak değerlendirilir (114). Eozinofillerin spesifik granüllerinin kristalize çekirdek bölgesinden MBP salgınırken, matriksden EPO, EDN ve ECP salgılanır. Eozinofilik katyonik protein eozinofilik granüllerin en önemli bileşenidir (115). Olgun ECP molekül ağırlığı 15,5 k Da olan tek bir polipeptitten oluşur. Ayrıca glikozile halde 16-21 k Da arası ağırlıkta birçok formu da tanımlanmıştır. Eozinofilik katyonik protein pankreatik RNase A süperfamiliasındaki proteinler ile belirgin bir benzerlik gösterir (116). Eozinofilik katyonik protein düşük RNase aktivitesi gösterirken aşırı derecede katyonik ve toksiktir (117).

Eozinofilik katyonik protein bakterisidal, helmintotoksik ve trakeal epitele sitotoksik etkilidir (118). Lipid membranların stabilizasyonunu bozarak sitotoksik etki gösterdiği öne sürülse de mekanizma henüz tam olarak anlaşılamamıştır (119).

Serum ECP düzeyi astım, rinit, atopik dermatit, parazitik enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar gibi eozinofilleri etkileyen hastalıklarda artar (120). Ayrıca erken bakteriyel ve viral enfeksiyonlarda da yükselebilir (121).

2.5.10. Deri Testleri

Allerjik yakınmalarla gelen hastaların tanısının konulmasında deri testleri önemlidir. Deri testleri yardımı ile allerjik tetikleyiciler ve spesifik bir ajana karşı hassasiyetin derecesi saptanabilir (122). Özellikle immünoterapi planlanan hastada veya çevresel tedbirlerin önerilmesi açısından deri testleri yardımcıdır (123). Bu testler deriye uygulanan provakasyon testleridir. Allerjik kişilerde mast hücresi yüzeyindeki reseptöre bağlanmış spesifik IgE'ler bulunur ve deri testi sırasında uygulanan allerjen bu IgE'ye bağlanarak histamin ve diğer mediatörlerin salınmasına neden olur. Sonuçta erken reaksiyon olarak vazodilatasyon, permeabilite artımı, akson refleksine bağlı kaşıntı, kızarıklık ve kabartı oluşur. 6-8 saat sonra ise geç faz reaksiyon gelişir.

Deri testleri basit, ucuz ve hızla sonuç veren yöntemlerdir. Hastaların duyarlı olduğu allerjenin saptanmasında, deri testi sonuçları allerjenle karşılaşmaya bağlı yakınmalar ile uyumlu olmalıdır. Duyarlı kişilerde perkutan veya intradermal yoldan özgül antijen konsantrasyonlarının sulandırılarak uygulanması ile 15 ile 30 dakika içinde ödem ve eritem görülür. Deri testi reaksiyonlarındaki ödem çapı, negatif kontrolden en az 3 mm daha büyük olduğunda pozitif olarak değerlendirilir (124). Antihistaminik ilaçlar deri reaktivitesini engellediği için, bu ilaçları kullananlarda ve geniş ekzeması olan hastalarda deri testi uygulaması doğru sonuç vermeyecektir.

İnhalan allerjenlere karşı pozitif deri testi olan hastaların beraberinde allerjiyi destekleyen fizik inceleme bulguları ve öyküsü varsa, allerji yakınmalarına neden olan etken, kuvvetle deri testinde reaksiyon veren allerjendir. Negatif deri testi, beraberinde öykü olsa da allerjiden çok allerji olmayan bir nedeni destekler. Deri testinde besinlere göre inhalan allerjenler daha güvenilir sonuçlar verirler. Besinlere karşı deri testi pozitif olan hastaların ancak %40-50'sinde çift kör plasebo kontrollü oral besin yükleme testinde uyumlu sonuçlar elde edilebilmektedir. Negatif deri testi

sonuçları, bazı özel besinlere karşı olan şüpheli duyarlılığın olmadığını göstermektedir.

Allerji deri testlerinin yapılması kolaydır, çabuk uygulanır, ucuzdur ve duyarlılığı oldukça yüksek olup kolayca tekrar edilebilir olması en önemli avantajlarıdır (125). Deri testlerini etkileyebilecek yaş, dermatolojik bozukluklar, ilaçlar, testin yapıldığı bölge, immünoterapi yapıp yapılmadığı gibi faktörlerin de test sonuçlarını etkileyebileceği bilinmelidir. Testten en az 1 hafta - 10 gün önce antihistaminik, trisiklik antidepresan, dekonjestan ilaçlar kesilmelidir. Gelişmekte olan teknolojiyle birlikte yeni cihazların kullanımı da gündeme gelmektedir. Her hekim mutlaka teknisyenlerini test yöntemi konusunda denetlemelidir (126).

Deri testleri epikutan (perkutan) test şeklinde ve intradermal (intrakutanöz) olmak üzere iki farklı şekilde yapılır. Epikutan testler içinde en sık prick (delme) testi yöntemi kullanılır. Scratch (çizme) testi ise travmatik ve ağrılı olmaları sebebiyle daha az kullanılır. Dünyada en yaygın olarak kullanılan metot Pepys'in tarif ettiği modifiye prick testi metodudur. Özellikle dermografizmi olan hastalarda bu metot uygun bir seçimdir. Modifiye yöntemine göre önkolun volar yüzüne veya sırtta allerjen ekstreleri damlatılır, bir lanset ile bu damlanın içinden yüzeyle dar açı yapılacak şekilde epidermise ulaşılır, lansetin ucu epidermisin bir kısmını kaldırarak şekilde yukarı doğru kanatmadan hafifçe çekilir (127).

Intradermal testte ise allerjen ekstresi 0,5-1 ml tüberkülin enjektörü ile 26-37 Gauge iğne kullanılarak intradermal olarak uygulanmaktadır. İğnenin ucu cilde 45 derecelik açı ile tutulur, yaklaşık 0,01- 0,05 ml allerjen 2-3 mm çaplı bir kabarcık oluşturacak kadar enjekte edilir. Prick testin negatif olduğu, ancak öykünün pozitif olduğu durumlarda intradermal testlerin yapılması tavsiye edilmektedir. Intradermal testte prick testte kullanılan konsantrasyonun dilüe edilmiş formları (1,100; 1,1000) kullanılır. Prick testlerin en önemli dezavantajları yalancı negatif sonuç elde etme oranının yüksek oluşu iken, intradermal testlerde ise yalancı pozitiflik oranı prick teste göre daha fazladır. Intradermal test prick teste göre daha zordur, daha çok zaman alır ve hasta için daha fazla rahatsızlık vericidir. Her deri testinde mutlaka negatif ve pozitif kontrol kullanılmalıdır (127,128). Test için kullanılacak allerjen ekstrelerinin standardize olması gereklidir. Allerjen ekstrelerinin buzdolabında saklanması gereklidir. Allerjenler öncelikle hastanın öyküsüne göre seçilmelidir.

Ayrıca yaşanan coğrafi bölgenin özellikleri de dikkate alınmalıdır. Mevsimsel allerjik şikayetlere yol açan polenler sıklıkla ilkbaharda rüzgarla yayılan ağaç polenleri iken, yaz döneminde daha çok ot polenleri, geç yaz döneminden soğukların başlamasına kadar olan dönemde ise yabani ot polenleridir. Polenizasyon paternleri iklimsel faktörlerden etkilenebileceği gibi, aynı bölgede yıldan yıla da değişiklik gösterebilir. Çapraz reaksiyon veren polenlerle test yapılması düşünüldüğünde o grubu temsil eden tek bir allerjenle test yapılması önerilir. Aynı şekilde yüksek oranda çapraz reaksiyon vermelerinden dolayı *Dermatophagoides Farinae* ve *Dermatophagoides Pteronyssinus*un ayrı ayrı test edilmeleri yerine 50/50'lik karışımın test edilmesi önerilmektedir. Arı allerjilerinde ise aralarında çapraz reaksiyonun pek olmamasından dolayı *Polistes*, *Apis* (bal arısı) ve *Vespula* (yaban arısı) gruplarının ayrı ayrı test edilmesi önerilmektedir. Gıda allerjilerinde ise standardize test ürünlerinin olmaması sıkıntı yaratmaktadır. Endikasyon varsa gıda allerjilerinde prick test tercih edilmelidir, çünkü intradermal testlerde yalancı pozitiflik oranı yüksektir.

Hastaya hangi allerjenlere test yapılacağına karar vermeden önce hastanın dikkatli bir şekilde öyküsü alınmalı ve hastanın hangi allerjenlere maruz kalabileceği tahmin edilmeye çalışılmalıdır. En az 6, en fazla 70 allerjene kadar test yapılabilir. Hastanın öyküsü, yaşı, yaşadığı yerin coğrafi özellikleri ve polenizasyon durumu ve immünoterapi düşünülüp düşünülmemesine göre allerjen sayısı değişebilir (123). Test yapılırken negatif kontrol için fosfat ile tamponlanmış serum fizyolojik, pozitif kontrol için histamin kullanılır. Allerjen ekstreleri birbirlerinden 2 cm ara ile deri yüzeyine damlatılır. Test yapılmadan önce hastanın cildi alkolle temizlenir, kuruması beklenir, ardından test yapılır. Deri testi sonuçları uygulamadan 15-20 dakika sonra hiperemi ve endurasyon çapına göre değerlendirilir. Ödemin ve eritemin ortalama çapı okunup not edilmelidir. Prick test için ödem çapı negatif kontrolden 3 mm veya daha fazla ise, intradermal testte negatif kontrolden 5 mm veya daha fazla ise pozitif kabul edilir. Bu testler yapılırken sistemik reaksiyon gelişebilir, bu sebeple olası sistemik bir reaksiyon için gereken tedbirler alınmalıdır (127,129).

Deri testlerinin değeriendirilmesi:

0 reaksiyon yok, negatif kontrolden farksız

- 1 (+) 21 mm'den küçük eritem
- 2 (+) 21 mm'den büyük eritem
- 3 (+) eritem ve psödopotsuz endurasyon
- 4 (+) eritem ve psödopotlu endurasyon

Deri testlerinin yalancı (+) olduğu durumlar:

- Atopik dermatit
- Gıda testleri
- İyi standardize edilmemiş solüsyonlar
- Fazla volüm enjeksiyonu

Deri testlerinin yalancı (-) olduğu durumlar:

- İnfantlar ve yaşlı hastalar
- Uzun süreli steroid (sistemik, topikal), antihistaminik ve trisiklik antidepresan kullananlar
- Periferik nöropati
- 4-6 hafta önce anaflaksi geçirmiş hastalar

2.6. RİNOMANOMETRE

Rinomanometre, burundaki hava akımını ve havayolundaki basınç değışimlerini ölçmek için kullanılan bir yöntemdir (130,131).

Burun ventilasyonu rinomanometre aracılığı ile objektif olarak kayıt edilebilir. Nazal potens, nazal kavitenin değışik karakteristikleriyle tanımlanan kompleks bir fenomendir. Nazal havayolu potensinin objektif değeriendirilmesi, epidemiyolojik verileri değeriendirmede, kantitatif bilgi elde etmek için hem klinik olarak hem de bir araştırma aracı olarak kullanımı mevcuttur. 1983 yılında bu metot çeşitli merkezlerin sonuçlarının karşılaştırılabilmesi için standardize edilmiştir. Standardizasyon komitesi aktif anterior rinomanometrenin nazal ventilasyonu ölçmede tercih edilmesi gereken bir metot olduğuna karar vermiştir (132).

2.6.1. Nazal Hava Akımı Ölçümü

Burun solunumu yaparken burun boyunca var olan basınç farkı akımı oluşturur. Hava akımı ya direkt olarak nazal çıkışta ya da indirekt olarak torakstaki hacim değişikliğinin hesaplanmasıyla ölçülebilir. Nazal çıkışta hava akımını ölçmek için maske kullanılır. Rinomanometre, değişik metodlarla yapılabilmektedir. Anterior rinomanometrede, basıncı ölçen alet, nazal vestibülün ön ucuna; posterior rinomanometrede ise nazofarenks ve eksternal nazal açıklık arasındaki transnazal basıncı ölçmek amacı ile kullanılan basınç transduceri hastanın ağzına yerleştirilir (131). Posterior rinomanometrede basınçlar ince bir kateter yoluyla kaydedilmektedir. Kateter lidokain jel ile kayganlaştırılmakta ve nazal kaviteden nazofarenkse doğru, 8 cm. kadar ilerletilmektedir. Rinomanometre aktif veya pasif olarak yapılabilir. Aktif rinomanometrede, basınç ölçümü için nazal kaviteden geçmesi gereken hava akımı, hastanın kendi solunum çabasına bağlı iken pasif rinomanometrede, eksternal pozitif bir basınç kaynağından, hastanın nazal kavitesi boyunca sabit bir hava akımı geçirilerek ölçüm yapılmaktadır. Rinomanometre yapılırken ağızlık (nozzle) veya maskeler kullanılmaktadır. Maskelerin, full-face tip, anestetik tip ve scuba tip maskeler olmak üzere çeşitli tipleri vardır. Pasif yöntemde ölçüm yapılacak kişi nefesini tutar ve bilinen bir hızda hava akımı buruna pompalanır. Bazı araştırmacılara göre pasif rinomanometre esnasında nazal mukoza kalınlığında refleks değişiklikler olmaktadır (133). Aktif yöntemde hastanın kendi soluğu kullanılır. Fizyolojiye daha uygun olduğu için günümüzde tercih edilen metod budur. Aktif anterior rinomanometrede basıncı hisseden tüp bir taraf burun deliği önüne hava kaçağı olmayacak şekilde bir bantla tesbit edilir. Hastanın ağız ve burnunu içine alan bir maske hastanın yüzüne oturtulur. Hasta burundan nefes alıp verir. Basınç tüpünün olduğu taraf burun deliğinden solunum yapılamayacağından ölçüm tüpünde oluşan basınç, karşı tarafın basıncına eşittir.

Hava akımına karşı nazal direnç şu şekilde hesaplanabilir (134).

$$R = \Delta P / V$$

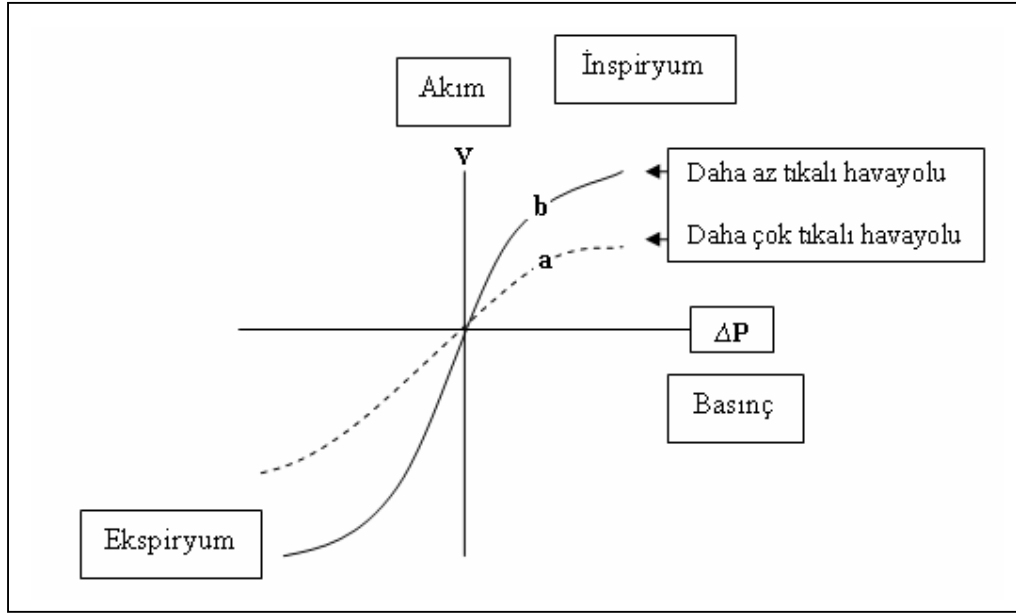
R= hava akımına karşı oluşan direnç, cmH₂O/litre/sn veya Pa/cm³/sn olarak

ΔP = transnazal basınç, cmH₂O veya Pa olarak

V= nazal hava akımı, litre/sn veya cm³/sn olarak

Bu eşitlik rinologlar tarafından kabul görmektedir. Akımın türbülant veya laminar olmasına göre değişmemektedir (135). Solunum siklusunun büyük bir kısmında nazal hava akımı türbülantdır. Bu türbülant havanın karışmasına yardım etmekte ve ayrıca ısı ile nemin karışmasını da hızlandırmaktadır. Transnazal basınç 40-80 Pa'ın üzerine çıktığı zaman akım türbülantdır.

Transnazal basınçla akım arasındaki dinamik ilişki x ve y ekseninde incelenebilir. Basınç x eksenine ve akım y eksenine yerleştirilir. Havayolu ne kadar tıkalı ise belirli bir akımı sağlamak için gerekli olan basınç da o kadar fazladır. Transnazal basınç arttıkça nazal hava akımında artar. Buradaki görüntü "S" ya da sigmoid şeklinde bir eğridir. Basınç-akım oranı ne kadar yüksek ise eğri basınç eksenine o kadar yakın olur. Dolayısıyla daha fazla tıkalı olan hava yoluna ait olan eğri, saat yönüne doğru dönerek basınç eksenine o kadar yaklaşır. İnspiryum grafiğinin sağında, ekspiryum solunda gösterilir (136). (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Rinomanometre ile elde edilen basınç akım eğrisi örneği: Çok tıkalı nazal havayoluna ait basınç akım eğrisi (a) basınç aksına, az tıkalı olan nazal havayolu eğrisinden (b), daha yakındır

Uluslararası standartlara göre direnç 150 Pa basınç altında ölçülür. En uygun metod anterior yöntemle, maske kullanarak, dekonjesyondan önce ve sonra her iki burun boşluğuna uygulanan rinomanometredir. Dekonjestan olarak oxymethazolin sprey kullanılmaktadır. Nazal vazomotor reaksiyonun, rinomanometre sonuçlarını

etkilememesi amacıyla işlem, nazal mukoza dekonjesyonu sonrası yapılmaktadır. Nazal mukozanın dekonjesyonu, semptomimetik ajanlarla veya egzersiz ile sağlanmaktadır (137). Normal bir kişide dekonjestan kullanılmadan önce burunda ölçülen inspiratuar nazal havayolu direnci $0.39 \text{ Pa/cm}^3/\text{sn}$ (ortalama $0.34\text{-}0.40$) ve dekonjestan kullanıldıktan sonra ise $0.26 \text{ Pa/cm}^3/\text{sn}$ (ortalama $0.25\text{-}0.30$)'dir (138).

Rinomanometre ile yapılan ölçümlerde değerli olan total nazal havayolu direncidir ve normal değerleri $0.12\text{-}0.33 \text{ Pa/ml/sn}$ arasında değişmektedir (139). Nazal havayolu direnci değeri, doğrudan ölçülememektedir. Direkt ölçülen hava basıncı ve hava akışı değerleri, Ohm kanununa uyarlanarak rezistans değeri ölçülebilmektedir (131).

Total nazal havayolu direnci ya direkt olarak posterior yöntemle veya indirekt olarak her iki tarafın ayrı ayrı hesaplanıp toplanmasıyla ölçülür. Bunun formülü; $1/R(\text{total}) = 1/r(\text{sol}) + 1/r(\text{sağ})$

2.7. ALLERJİK RİNİTE EŞLİK EDEN HASTALIKLAR VE KOMPLİKASYONLAR

2.7.1. Allerjik Rinit ve Astım

Allerjik rinitte en sık eşlik eden hastalık allerjik astımdır (140). Ülkemizde değişik coğrafi bölgelerde yapılan çalışmalarda, astımın çocuklardaki sıklığı %1-10 arasında saptanmıştır (50). Allerjik rinitlilerde bu sıklık 2-8 kat artarak %10-40'a yükselir. Perennial allerjik rinit sıklığı normal popülasyonda %4 iken astımlı hastalarda bu sıklık %14'e yükselir. Ayrıca astımlı hastaların %70'inde geçmişlerinde allerjik rinite sahip oldukları belirtilmektedir (50). Astım ile allerjik rinit arasındaki birlikteliğin klinik önemi astımlı olgularda var olan allerjik rinitin tedavisi ile astım bulgularının gerilemesi, ilaç ihtiyacı ve semptom skorlarının azalmasıdır. Bazı yayınlarda da astımın tedavisinin allerjik rinit bulgularını geriletmediği belirtilmektedir (141).

2.7.2. Sinüzit

Allerjik rinitte burun mukozasında olan ödem sinüs ostiumlarını kapatarak sinüzit gelişmesine yol açar (140). Allerjik rinit hem akut hem de kronik sinüzite neden olabilir (4). Akut maksiller sinüzitin %25 nedeni allerjiktir. Kronik sinüzit nedenleri arasında en sık saptanabilen allerjik rinittir ve sıklığı %80'e kadar çıkmaktadır (32). Allerjik rinit ile bitlikte olan sinüzitlerde sinüs mukozasında allerjen ve eozinofilik infiltrasyon saptanmıştır.

2.7.3. Nazal Polip

Allerjik rinitli çocuklarda nazal polip görülme olasılığı yüksektir. Nazal polipler genelde rinosinüzal mukozadan, sıklıkla da sinüslerden köken alan infiltratif özellikte hücre içeren üzüm tanesi şeklindeki mukozal yapılardır (142). Nazal polibi olan allerjik rinitli olgularda dikkat edilmesi gereken bir durum da aspirin intoleransı ve aspirin ile indüklenen astımdır (143).

2.7.4. Otitis Media

Akut otitis media gelişmesinde önemli nedenlerden bir tanesi ostaki tüp disfonksiyonudur. Allerjik rinitte burun mukozasındaki ödem tüpün nazal kısmında inflamasyona neden olur. İnflamasyon tüpün drene olmasını engelleyerek enfeksiyona neden olabilir. Allerjik rinit daha çok effüzyonlu otitis media ile karşımıza çıkar. Effüzyonlu otitis media olguların %4-90'ında allerji saptandığı bildirilmiştir (144). Tedaviye dirençli ve adenoidin çok sorun teşkil etmediği effüzyonlu otitis media olgularında altta yatan allerjik rinit varlığı aranmalıdır. Orta kulaktaki effüzyon sıvısında %50-87 oranında allerjik inflamatuvar mediatörler, mast hücreleri, eozinofil saptanmıştır. Bu nazo-östakian devamlılık allerjenin orta kulağa ulaşmasına ve nazal mukozadaki allerjik inflamasyonun orta kulağa yayılımına neden olabilir. Çocuk hastalar başta olmak üzere uzun süre burun tıkanıklığı problemi olan, iyi tedavi edilememiş allerjik rinitte effüzyonlu otitis media, tedavide sorun yaşanan her effüzyonlu otitis mediada ise allerjik rinit altta yatan sebep olarak

araştırılmalıdır. Çünkü geç kalındığında timpanik atelektazi ve kalıcı işitme kaybı gelişebilir.

2.7.5. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon

Özellikle çocuklarda kronik üst solunum yolu obstrüksiyonu derin uykuda alveolar hipoventilasyona neden olabilir. Bu da endotelyal duyarlılık ve vazokonstriktör tonusda artış sonucu geçici bir pulmoner arteriyel basınç artışına neden olabilir. Bu patofizyolojinin en önemli sonuçlarından birisi obstrüktif uyku apne sendromuna yol açmasıdır. Bu nedenle iyi tedavi edilmemiş allerjik rinit olgularında obstrüktif uyku apne sendromu ve geçici pulmoner arteriyel hipertansiyon gelişebilir (145).

2.8. AYIRICI TANI

Allerjik rinitin ayırıcı tanısında enfeksiyöz rinitler, vazomotor rinit ve NARES düşünülmelidir. Ayrıca bazı sistemik hastalıklara rinitin eşlik edebileceği ve bazı ilaçların da rinit yakınmalarına yol açabileceği unutulmamalıdır (19). Allerjik rinitte paranasal sinüslerin mukozası da ödemlidir, radyografide etmoid sinüslerde hafif bir opalesans görülebilir. Allerjik olmayan rinitte sinüslerde enfeksiyon olasılığı vardır, ayrıca sinüs epitelinde polipler, orta meatusta pürülan bir eksüda vardır, ancak mukozada ödem belirgin değildir. Belirgin burun tıkanıklığı olan hastalarda ilaçlarla burun mukozasındaki ödem azaltılarak etmoid alanın incelenmesi uygundur (11,24).

Burun salgısında eozinofillerin görülmesi allerjik ve allerjiye benzeyen reaksiyonların enfeksiyondan ayırt edilmesini sağlar. Bakteriyel enfeksiyonlarda yaymada nötrofiller vardır.

Allerjik rinit tanısında kanda ve salgılarda eozinofil sayımı ve total serum IgE düzeyi gibi özgül olmayan testlerden yararlanılır. Özgül antijen-antikor incelemeleri olarak da deri testleri, nazal ve bronşiyal inhalasyon testleri ile RAST uygulanır.

Pozitif deri testleri hastanın atopik olduğunu gösterir. Ev tozu, polenler, küfler ve hayvan tüyleri önemli allerjenlerdendir. Polenler yöreye, hastanın yaşadığı ve çalıştığı çevreye göre seçilmelidir. Besinler ender olarak rinit nedenidir, allerjik

rinitte bu testlere nadiren başvurulur. Renkli çiçeklerin polenleri gövdeye yapışık olduğundan atmosferde nadiren anlamlı bir konsantrasyonda bulunur. Burun salgılarında IgE düzeylerinin yüksek bulunması tanıyı destekler.

Ayırıcı tanıda enfeksiyon, neoplazmalar ve diğer allerjik olmayan etkenler düşünülmelidir. Üst solunum yolu virüsleri ile olan enfeksiyonlar allerjik rinitte sık karışan durumlardandır (11,24).

İnfeksiyöz Rinit: Akut viral rinosinüzit toplumda sık karşılaşılan sağlık problemleri arasındadır. İnfeksiyöz rinitlere *Rhinovirus*, *İnfluenza* ve *Parainfluenza* gibi viral etkenler ile *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenza* gibi bakteriler neden olabilir. Daha nadir olarak *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, anaerobik bakteriler ve *Aspergillus*, *Alternaria*, *Bipolaris* gibi mantar türleri neden olabilir. Kronik formda da aynı bakteriler etken olabildikleri gibi kronik zeminde akut alevlenmelere de yol açabilirler. Kistik fibrozis gibi özel durumlarda *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa* önemli patojenleri oluştururlar. Ayrıca *Mycobacterium tuberculosis*, *Klebsiella rhinoscleromatis*, *Mycobacterium leprae* ve *Treponema pallidum* gibi mikroorganizmalar ve paraziter enfestasyonlar da rinosinüzite neden olabilmektedir.

Konjenital ve kazanılmış immün yetmezlikler, travmalar ve silier bozukluklar akut ve kronik rinosinüzite zemin hazırlamaktadırlar.

İlaçlara Bağlı Rinit: Rinit yakınmalarına yol açan birçok ilaç bildirilmiştir. Aspirin ve diğer nonsteroid antiinflatuar ilaçlar bunların başında yer almaktadır. Aspirin intoleransı olan olgularda rinit yakınmalarına sıklıkla eozinofili, nazal polipozis, sinüzit ve astım eşlik etmektedir.

Hormonal Rinit: Hormonal değişiklikler (menstrüel siklus, puberte), hipotroidizm ve akromegali gibi endokrin hastalıklarda da rinit yakınmaları görülmektedir.

Fiziksel ve Kimyasal Maddelere Bağlı Nazal Yakınmalar: Nazal mukozası duyarlı kişilerde bazı irritan ajanlar nazal yakınmaların oluşmasına yol açabilirler, hatta normal kişilerde bile yüksek konsantrasyonlara maruz kalındığında aynı tablo olabilmektedir. Soğuk kuru hava ve bazı kişilerde sıcak baharatlı yiyecekler rinite neden olabilir.

Besinlere Bağlı Rinit: Besinlere bağlı izole rinit oldukça nadirdir. Bazı yiyecekler allerjik olmayan mekanizmalar aracılığıyla rinite neden olabilir. Örneğin kırmızı biber muhtemelen içeriğindeki capsaicin aracılığıyla duyuşal sinir uçlarından taşıkininlerin salınımını uyararak rinoreye yol açmaktadır. Ayrıca besinler içindeki boya ve katkı maddeleri de nadiren rinit yakınmaları oluşturabilir.

Nonallerjik Eozinofilik Rinit: İlk olarak 1980’li yıllarda tanımlanan bu tablo idiopatik rinitlerin bir alt grubu olarak değerlendirilebilir. Atopik olmayan hastalarda nazal eozinofilinin eşlik ettiğı yıl boyu süren rinit yakınmaları ile karakterizedir. NARES’in aspirin intoleransının erken bir evresini oluşturduğu öne sürölmektedir.

Emosyonel Faktörlerle İlişkilili Rinit: Stres otonom sinir sisteminin stimölasyonu aracılığıyla nazal yakınmalara yol açmaktadır.

Atrofik Rinit: Primer atrofik rinit nazal mukoza ve kemik yapısında progresif atrofi ile karakterizedir. Etiyolojisi tam olarak bilinmemesine karşın *Klebsiella ozaenae* sorumlu tutulmaktadır. Burun tıkanıklığı, anosmi ve burunda kötü koku başlıca klinik özellikleridir. Ayrıca tanıda sekonder atrofik rinitlerin de göz önünde bulundurması gerekmektedir (11, 24).

2.9. TEDAVİ

Son 10 ile 20 yıllık süre içinde allerjik rinit mekanizmalarını anlamada belirgin ilerleme kaydedildi. Aynı zamanda, tedavisinde de anlamlı gelişmeler gerçekleşti.

Allerjik rinit prevalansındaki hızlı büyüme, finansal bir yükü de beraberinde getirmektedir. Amerika Birleşik Devletleri’nde allerjik rinit için 1990’da 1,8 trilyon dolar, 1996’da yeni tedaviler için sadece 593,2 milyon dolar harcanmıştır. Yakınmalardan kurtulmada en sık kullanılan iki ilaç, intranazal glukokortikoidler ve antihistaminiklerdir. 2001’de intranazal glukokortikoidlere 1,5 trilyon dolar, ikinci kuşak antihistaminiklere 5 trilyon dolar harcama yapılmıştır. Tedavi giderlerinin yanında allerjik rinite bağılı olarak 3,4 milyon iş günü kaybı olmaktadır (82,146).

2001 yılında WHO işbirliği ile oluşturulan ARIA çalışma raporu allerjik rinitte güncel tedaviyi belirlemiştir. Allerjik rinit tedavisi tüm allerjik hastalıklarda olduğu gibi allerjenlerden korunma ve çevre kontrolü, farmakolojik tedavi,

immünoterapi, hasta ve ailesinin eğitimi içerir. Allerjenden ve tetikleyici faktörlerden kaçınma hastaya mutlaka önerilmeli ve hasta bu konuda eğitilmelidir. Uygun ilaç tedavisi yakınmaların kontrolünü sağlar. Oral, topikal antihistaminikler, topikal glukokortikoidler, kromonlar, oral, intranazal dekonjestanlar ve topikal antikolinergikler allerjik rinit tedavisinde kullanılan ilaçlardır (20).

İlaç tedavisi ile yeterli kontrol sağlanamayan ve/veya yan etkilerin görüldüğü ve uygun korunma önlemlerine rağmen yakınmaların kontrol edilemediği seçilmiş hastalarda immünoterapi uygulanabilir.

Tedavi tüm allerjik hastalarda olduğu gibi allerjik rinitte de bölümlere ayrılır (2,20,147):

1. Allerjenden korunma
2. Medikal tedavi
3. Allerjen spesifik immünoterapi

2.9.1. Çevresel Korunma

Allerjik rinitte tedavinin en önemli basamaklarından birini allerjenden korunma oluşturur (28). Korunma üçe ayrılır:

Primer korunma: İmmünglobulin E yapımı ve IgE aracılığıyla duyarlanmayı önlemeye odaklanmıştır. Duyarlanma için yüksek risk taşıyan gruplara uygulanır. Prenatal ve postnatal allerji duyarlılık gelişmesi öncesi korunmadır.

Sekonder korunma: Duyarlanmaya rağmen hastalık ortaya çıkışını önlemeye yöneliktir. Allerjene duyarlanmış ancak üst solunum yolu hastalık riski göstermeyen bireylere uygulanır.

Tersiyer korunma: Asıl önemli olan ve klinik bulgularla gelmiş çocukta yapılacak korunmadır. Semptomları önleyici olarak kullanılmakta ve semptomlara yol açan faktörlerin kontrolünü amaçlamaktadır.

Allerjenden kaçınmanın ana basamakları:

1. Allerjen kaynağının elimine edilmesi
2. Kaynaktan yayılan allerjenlerin fiziksel bariyerlerle azaltılması
3. Allerjenin depolandığı materyallerin ortamdaki uzaklaştırılması
4. Hava filtresi kullanımı

Esas olan hastanın kendi evinde allerjen düzeyi düşük olan bir ortam yaratmaktır; ancak, çalışmaların bazılarında klinik düzelmeye yol açacak kadar allerjen yükünün azaltılmasının sağlanamadığı bildirilmiştir. Bütün astım ve rinit tedavi rehberleri allerjenden kaçınmayı önermektedir. Allerjenden korunma tedavinin önemli bir parçasıdır (50).

2.9.2. Allerjenlerle Temasın Önlenmesi

Allerjik hastalığın seyri, çevredeki allerjenlerin yoğunluğuna bağlıdır. Bu nedenle allerjenin tespiti ve bu tür allerjen maddelerden kaçınma farmakolojik tedavi ya da öncesinde düşünülmelidir. Allerjenden korunma sonucu hastaların yakınmalarında ve ilaç kullanımında azalma kaydedilmiştir (20,148).

Hasta allerjenle temas halinde olmazsa, yakınmalar ortaya çıkmayabilir. Ayrıca gelecekte allerjenden uzun süreli kaçınmayı başarılabilirse oluşacak kısa temaslarda problem yaşanmayabilir. Temas sık aralıklarla tekrarlırsa, immun sistem hafızasındaki reaksiyon tekrar oluşacaktır. Reaksiyonun oluşması için gereken temas sıklığı kişiden kişiye değişmektedir. Burundaki ödemi ve antijeni uzaklaştırmak amacı ile tuzlu su duş şeklinde buruna uygulanabilir, nazal hava akımı artar.

Allerjik rinitte 5 temel allerjen grubu tespit edilmiştir:

Polen Kontrolü: Polenlerin en yoğun şekilde ortamda olduğu mevsim, ev dışı aktivitelerin en yoğun olduğu dönemdir. Bu dönem şubat ayının başında başlar ve haziran ayına kadar devam eder. Bu mevsimde kapı ve pencerelerin kapalı tutulması önerilebilir. Günlük polen ve mantar sporu sayısının ve de duyarlı olunan allerjenin yılın hangi döneminde yüksek olduğunu bilmek önemlidir. Bu dönemlerde mümkün olduğu kadar iç ortamda kalmak, evde veya arabada pencereleri kapalı tutmak önemlidir. Polene hassasiyet gösteren hastalarda iç mekanlardaki allerjenle temas filtrasyon sistemleri ile önlenabilir. Allerjik polenler 15-50 mikron büyüklüğündedir. Bunlar herhangi bir havalandırma filtresiyle filtre edilebilirler. Allerjik hastalara önerilebilecek bir filtre tipi olan HEPA (High Efficiency Particulate Arresting) 0.3 mikronluk partikülleri bile yakalayabilir. Dış ortamda maske ve gözlük kullanılması ile, polen geçişini azaltan filtrelerin katıldığı ventilasyon sistemlerinin evde veya arabada kullanılmaları yararlı olabilir.

Ev Tozu ve Epidermal Allerjen Kontrolü: Ev tozunun en çok bilinen komponenti ev tozu akarıdır. Akarların allerjenik kısmı dışkı artıklarıdır. Akarlar insan derisi döküntüleriyle beslenirler. Deri döküntülerinin en çok bulunduğu yerler ise yatak, perde, halı, kumaş mobilyalar, tüylü oyuncaklar şeklinde sıralanabilir. Nemli ve ılık ortamlarda ise akarlar daha fazla ürer.

Ev tozu akarlarının uzaklaştırılabilmesi için çeşitli yöntemler mevcuttur. Ev tozu akarlarından korunmak için ev tozu akarları hakkında hastanın bilgilendirilmesi, temel önlemlerin alınması, yastık, yorgan, yatak için özel dokunmuş kılıflar kullanmak, yatak çarşaflarının 55-60 derecede yıkanması (her hafta), halıları muşamba ya da tahta döşeme ile değiştirmek, değiştirilemeyen halıların akarisidlerle temizlenmesi, evin her hafta çift kat torbalı süpürgelerle süpürülmesi, perdelerin kolay yıkanır kumaşlardan seçilmesi veya jaluzi tipi perde kullanmak, toz tutan malzemelerin kapalı dolaplarda tutulması, yumuşak tüylü oyuncakların sıcak suyla yıkanması, derin dondurucuda tutulması, iç ortam nem oranını azaltmak, bodrumlarda yaşamaktan kaçınmak önerilebilir. Akarisid olarak adlandırılan benzil benzoat ve akar temizleyici olarak bilinen tannik asitin düzenli kullanımı, akar sayısını azaltacaktır. Ancak etkileri uzun süreli olmamaktadır.

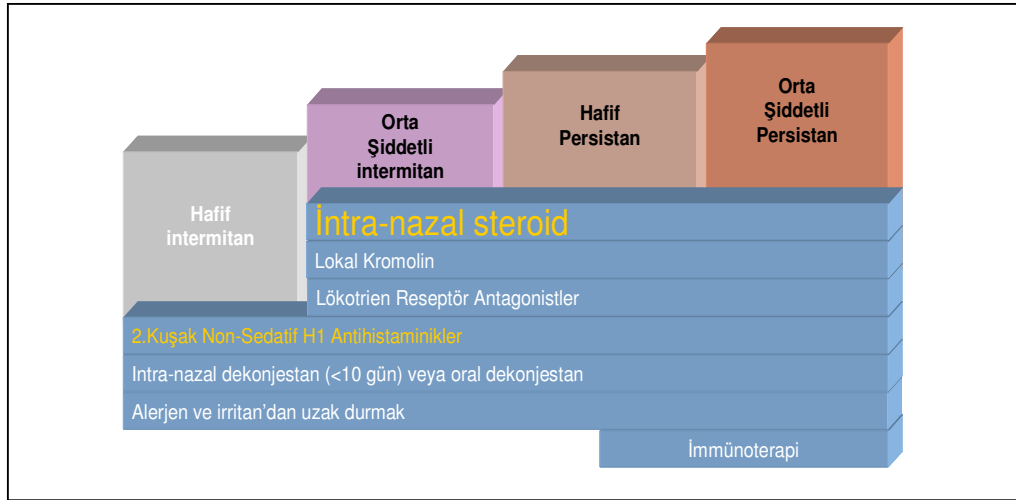
Mantar (küf) Kontrolü: Mantar, tüm yıl boyunca hem iç hem de dış mekanda mevcuttur. Mantar sporları polen tanelerine göre daha büyük olduğu için filtrasyon ile uzaklaştırılmaları daha zordur. Mantarlar hem taze hem de çürük bitkilerin üzerinde ürerler, nemli ortamı severler. İç mekanda bitkilerin uzaklaştırılması mantar problemini azaltacaktır. Hastalara bahçede fazla zaman geçirmemeleri önerilmelidir. Görülen küfler dilüe edilmiş beyazlatıcılarla temizlenebilir.

Hayvan Tüyleri: Hayvan tüylerinden korunmanın tek yolu hayvanın evden uzaklaştırılmasıdır. Evdeki tüm kullanım alanları vakumla temizlenmelidir. Kedi allerjenlerinin tam olarak temizlenebilmesi güçtür, en az 20 hafta gereklidir.

Böcekler: Özellikle hamamböceği allerjik rinitte önemli bir etkindir. Ortamın temiz tutulması yiyeceklerin açık tutulmaması ve insektisitlerin kullanılması hamamböceklerine karşı kullanılabilecek başlıca tedbirlerdir (20).

2.9.3. İlaçla Tedavi

Allerjik rinitin medikal tedavisi planlanırken diğer tüm hastalıklarda olduğu gibi öncelikle hastalığın aktivitesi ve süresi göz önüne alınmalıdır. Bu nedenle öncelikle allerjik rinit kliniğinin şiddetinin belirlenmesi gerekir. Bu konuda henüz tam olarak fikir birliğine varılamamıştır. En sık kullanılan sınıflama dünya sağlık örgütü tarafından yapılmış olan sınıflamadır. Her zaman ağırlık derecesine göre tedavi düzenlenmesi zorunlu değildir ve hastanın bireysel özellikleri tedavinin şeklini belirlemektedir. Ancak yine de ortak dil kullanmak için yaygın olarak son zamanlarda bu sınıflama kullanılmaktadır. Bu klinik sınıflamaya göre WHO ile beraber yapılandırılmış tedavi şeması şekil 2.4’de gösterilmiştir (20,50).



Şekil 2.4. ARIA Kılavuzu: Allerjik rinit tedavisi için öneriler

2.9.3.1. Klinik Şiddete Göre İlaç Tedavisi

2.9.3.1.1. Hafif İntermittan Allerjik Rinit

Hafif intermittan allerjik rinitli olgularda klinik bulgular oldukça kısa süreli olduğu için oral antihistaminik ile beraber kısa süreli nazal topikal ya da sistemik dekonjestan yeterlidir, ancak nazal dekonjestan kullanım süresi, 10 günü geçmemelidir. Dekonjestanların kullanımı çocuklarda kısa süreli ve uygun dozda olmalıdır. Eğer bulgular kısa süreli ancak şiddetli ise hekimin tercihinine bağlı olarak

kısa süreli ve düşük doz nazal topikal antiinflamatuvar ilaçlar kullanılabilir. Bu nazal topikal ilaçlar kromolin, nonsteroid ya da steroidler olabilir (50).

2.9.3.1.2. Hafif Persistan Allerjik Rinit

Hafif persistan allerjik rinitli olgularda ise oral ve topikal antihistaminikler ile dekonjestanlar semptom giderici olarak kullanılabilirler. Bu hastalarda düşük doz nazal topikal steroidler oldukça etkilidir. Bazı olgularda ise nazal topikal kromolin ve benzeri nonsteroid antiinflamatuvarlar ilaçlar da etkili olabilir. Genel olarak hastanın tedavisinde basamak tedavisi kullanılır. Hasta 2-4 hafta aralıklarla izlenerek antihistaminik, dekonjestan ve nazal topikal steroidler kullanılır. Eğer şiddetli semptom var ise sistemik steroidler de kullanılabilir. Ancak sistemik steroidlerin ciddi yan etkileri vardır. Bu nedenle çok zorunlu olmadıkça sistemik steroidler kullanılmamalıdır. Zaten bu hastalarda nazal topikal steroidler oldukça etkili olduğu için sistemik steroidlere artık pek ihtiyaç hissedilmemektedir. Nazal topikal steroidler düşük dozda oldukça etkilidir ve günlük toplam 50-100 µg genellikle yeterlidir. Mevsimsel allerjik rinitli vakalarda yakınmalar biraz daha şiddetli ancak kısa süreli olduğu için doz yüksek olmalı ancak perennial allerjik rinitli vakalarda ise yakınmalar daha hafif ve uzun süreli olduğu için doz daha düşük ve uzun süreli olmalıdır. Doz başlangıçta bir miktar yüksek başlanılabilir. Flutikazon, mometazon ve triamsinolon kullanılacak nazal topikal steroid ilaçlardır. Nazal steroidler önerilirken yaş grubu dikkate alınmalıdır. Pediatrik yaş grubunda budesonid 6 yaş, flutikazon 4 yaş, mometazon 3 yaş üstünde güvenilir preparatlardır (50).

2.9.3.1.3. Orta Persistan Allerjik Rinit

Orta persistan allerjik rinitli olgularda ise basamak tedavisi daha önemlidir. Bu hastalarda oral antihistaminik, dekonjestan veya bunların topikal preparatları ile tedaviye başlanır. Nazal sekresyonun çok şiddetli olduğu durumlarda nazal topikal antikolinergikler de semptomatik olarak kullanılabilir. Nazal topikal steroidler orta-yüksek dozda başlanılıp devam edilir. Kromon, nedokromil ve benzeri nonsteroidler bu hastalarda yeterince etkili olmazlar. Nazal steroidler başlandıktan sonra

yakınmalara yanıt alınamıyorsa ya da yakınmalarda artış varsa bir üst basamak tedaviye geçilir. Bu hastalarda semptomları azaltmada ve eşlik eden diğer allerjik hastalıkların tedavisinde LT antagonistlerden de faydalanılabilir. Hasta 2-4 haftalık aralıklarla görülür ve semptom skorlarında azalma gözlenirse nazal steroid dozu %25-50 oranında azaltılır. Toplam tedavi süresi allerjenin tipine ve klinik şiddetine göre belirlenir. Eğer bulgularda gerileme yoksa yüksek allerjen maruziyeti, nazal mukozal ödem nedeniyle topikal steroidin mukozaya yeterince yayılamadığı ya da hasta tarafından ilacın yeterli doz ve sürede kullanılmadığı düşünülebilir. Bu nedenle orta persistan allerjik rinitli hastalar semtom skorları azalma eğilimine girinceye kadar yakından izlenmelidir. Aynı zamanda bu hastalarda eşlik eden diğer solunum yolu hastalıklarının da sık olarak gözlenmesi nedeni ile fiziksel ve sosyal performansları düşüktür. Eşlik eden diğer solunum yolu hastalıklarının başında çocuklarda sinüzit, otit ve astım gelmektedir. Bu hastalarda burun tıkanıklığı nedeni ile geceleri uyku düzenleri bozuk, gündüzleri mental performansları düşük olabilir ve kronik yorgunluk sendromu da sıktır (149).

Tedavi amacı ile kullanılan antihistaminikler de bu fiziksel ve sosyal performans düşüklüğünü daha da arttırmırlar. Bu nedenle tedavide nonsedatif antihistaminikler tercih edilmelidir (50).

2.9.3.1.4. Ağır Persistan Allerjik Rinit

Ağır persistan allerjik rinitli olguların sayısı göreceli olarak hafif ve orta persistan allerjik rinitli hastalara göre çok daha azdır. Ancak tedavinin izlemi ve başarısında sıkça problem yaşanır. Bu hastalarda nazal pasajı açmak için mutlaka nazal ve sistemik dekonjestan ajanlar ile tedaviye başlanır. Topikal antihistaminikler başlangıçta faydasızdır. Bu nedenle dekonjestan tedaviye hemen nonsedatif bir antihistaminik eklenmelidir. Bunun yanında yüksek doz nazal topikal steroid başlanır. Hastaların yakınmaları başlangıçta haftalık aralarla daha sonra 2-4 haftada bir takip edilir. Eğer yakınmalar azaltılamazsa kısa süreli ve düşük dozda sistemik steroid tedavisi başlanır. Hem allerjik rinit hemde astım yakınmalarını azaltmak için LT antagonistlerinden de faydalanılabilir. Bazı olgularda nonspesifik hava yolu aşırı duyarlılığı bulguları ön planda olabilir. Bunlar nefes almada zorluk ve öksürük

yakınmalarıdır. Bu hastalar sıklıkla birden çok mevsimsel allerjisi olan çocuklardır. Hastaların uygun tedaviye rağmen yakınmalarında azalma olmazsa çocuk hastalarda ilaç kullanımında problem olduğu, erişkin hastalarda ise nazal anatomik değişiklikler, nazal polip gibi ek komplikasyonlar ya da her iki grupta da yanlış tanı düşünülmelidir.

Allerjik rinit tedavisinde kullanılan ilaçlar oral veya nazal olarak uygulanabilir. Uygulama yollarının kendilerine özgü olumlu ya da olumsuz yönleri vardır. Nazal yol ile uygulanan ilaçlar doğrudan hedef bölgeye uygulanabilir, ancak daha az doz ilaç kullanmak, sistemik yan etkilerden sakınmak ve daha çabuk etki elde etmek mümkün olur. Oral yol ile uygulamalarda ise ilacın sistemik etkisi allerjik konjonktivit gibi diğer yakınmaların da kontrolüne katkı sağlamakta, ilaç nazal mukozanın tüm bölgelerine daha iyi ulaşmakta, nazal ilaçların neden olduğu irritasyon ve burun kanaması gibi yan etkilere neden olmamaktadır (20).

Allerjik rinit tedavisinde kullanılan ilaç grupları antihistaminikler, topikal kortikosteroidler, kromonlar, dekonjestanlar, antikolinerjikler ve lökotrien reseptör antagonistleridirler. Bunların yakınmaları kontrol edebilme özellikleri Tablo 2.2’de özetlenmiştir (20).

Tablo 2.2. Allerjik rinit tedavisinde kullanılan ilaçların yakınmalara etkisi

	Hapşırık	Burun akıntısı	Burun tıkanıklığı	Burun kaşıntısı
<i>Kortikosteroidler</i>				
intranazal	+++	+++	+++	++
<i>Antihistaminikler</i>				
oral	++	++	++	+++
intranazal	++	++	++	+++
<i>Lökotrien antagonistleri</i>	-	+	++	-
<i>Antikolinerjikler</i>	-	++	-	-
<i>Dekonjestanlar</i>				
oral	-	-	+	-
intranazal	-	-	++++	-
<i>Kromonlar</i>	+	+	-	+

2.9.3.2. Antihistaminikler

Allerjik rinit patofizyolojisinde rolü olan pek çok mediatör içinde en önemlisi histamindir. Etkisini H1 reseptörlerine bağlanarak gösterir ve akıntı, kaşıntı ve

hapşırık yakınmalarına neden olur. Mast hücre aktivasyonu ve histamin salınımı allerjik hastalıkların ortak özelliği olduğundan, antihistaminikler, allerjik rinit ve diğer allerjik hastalıkların tedavisinde 50 yıldan daha fazla süredir kullanılmaktadırlar (150). Antihistaminiklerin etkileri Şekil 2.5 'de gösterilmiştir.



Şekil 2.5. Antihistaminiklerin etkileri

H1 antagonistleri gastrointestinal sistemden hızla emilirler ve ortalama 2 saat içinde serumda zirve konsantrasyonuna ulaşırlar. Oral alımdan ortalama 5-7 saat sonra maksimum etkilerini gösterirler. Birinci kuşak ve ikinci kuşak antihistaminiklerin büyük bölümü (setirizin ve feksofenadin dışında) karaciğerde sitokrom p 450 sistemi tarafından metabolize edilirler. Karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlarda ve bazı ilaçlar ile birlikte kullanıldığında (imidazol türevi antifungaller ve makrolid antibiotikler) serum yarılanma süreleri uzar. Loratidin, feksofenadin ve setirizin ile 5-12 hafta süreli kronik kullanım çalışmaları taşiflaksi yapmadıklarını göstermiştir. Azelastin ve levokabastinin nazal olarak kullanılan topikal preparatları vardır (20). Birinci kuşak antihistaminikler klinik bulgulara etkilidirler, ancak kullanılmaları antikolinerjik ve sedatif yan etkilerinin olması nedeniyle sınırlıdır (20,151). İkinci kuşak antihistaminikler sedatif etkilerinin daha az

olması nedeni ile birinci kuşak antihistaminiklerin yerini almışlardır. Antihistaminikler, genel olarak nazal kaşıntı, sulu göz, burun akıntısı ve hapşırma sıklığını azaltırlar. Ancak bu ajanlar, nazal konjesyon semptomlarına çok az etkilidirler (152). Pratikte çoğunlukla ihtiyaç oldukça kullanılmalarına karşın en iyi etkiyi yakınmalar ortaya çıkmadan önce alındıklarında gösterirler. Bu nedenle allerjen ile karşılaşma riskinin olduğu dönemde sürekli olarak kullanılmalarının daha etkili olduğu belirtilmektedir (20,153). Yapılan çalışmalarda, bu ilaçların yakınmaları azaltmada kendi aralarında eşit oldukları, anlamlı istatistiksel farkları olmadıkları tespit edilmiştir (154). Allerjen türüne göre oluşan yakınmalarda da bu ilaçlar arasında birinin diğerine üstün olduğunu gösterir kanıt yoktur. Bazı çalışmalarda, gece yatmadan önce birinci kuşak, gündüz ise ikinci kuşak ile kombinasyon yapmış, buna rağmen etkinlik ve yan etkiler net bir şekilde değerlendirilememiştir (155).

Birinci Kuşak Antihistaminikler: Klasik olarak birinci kuşak antihistaminikler etanolaminler, etilendiaminler, arilalkilaminler, piperazinler, piperidinler ve fenotiazinler olmak üzere altı grupta incelenmelerine karşın birçok ikinci kuşak antihistaminik bu sınıflamaya uymaz. Klasik antihistaminikler terfenadin ve benzeri yeni antihistaminikler hariç, çoğunun molekülünde, histamininkinde olduğu gibi, bir sübstitüe etilamin grubu bulunur. Yapı benzerliği nedeniyle klasik antihistaminiklerin çoğu parasempatolitik etki gösterirler. Bu ilaçlar küçük dozlarda veya düşük konsantrasyonlarda selektif olarak H1 reseptörlerini bloke ederler. Yüksek dozda veya konsantrasyonda ise selektiflikleri azalır; bazıları muskarinik tipteki asetilkolin reseptörlerini de bloke ederler. Sedasyon yapmayan antihistaminiklerin antimuskarinik etkinliği zayıftır. Beyindeki nöronların H1 reseptörlerini bloke etmeleri nedeniyle, ikinci kuşak antihistaminikler hariç genellikle sedasyon oluştururlar (156). Birinci kuşak H1 antagonistleri mevsimsel allerjik rinitli hastalarda kaşıntı, hapşırık ve nazal sekresyonları belirgin şekilde azaltır ancak nazal konjesyonu etkilemezler. Yüksek lipofilik özellik nedeniyle kan beyin bariyerini belirgin geçebilme özellikleri bu ajanların antikolinerjik ve santral sinir sistemi ilişkili antihistamin yan etkilerinin (kuru ağız, sedasyon, uyuklama ve ileri yaşta üriner retansiyona neden olma eğilimi) ortaya çıkmasında rol oynarlar. Bu ajanların kısa plazma yarılanma ömürleri allerjik hastalıkların tedavilerinde

kullanılmalarını sınırlamıştır. Bu özellikleri nedeni ile birinci kuşak antihistaminiklerin allerjik rinit tedavisinde kullanılmaları sınırlıdır.

İkinci Kuşak Antihistaminikler: Son 15 yıldır, daha az santral sinir sistemi ve antikolinerjik yan etkileri olan gelişmiş ikinci kuşak H1 antagonistleri üretilmiştir. Bunlar astemizol, terfenadin, akrivastin, azelastin, setirizin, feksofenadin ve loratidindir. Birinci kuşak H1 antagonistleri ile karşılaştırıldığında antiallerjik etkilerini, inflamatuvar yanıtın supresyonunu da içeren çeşitli mekanizmalarla gösterirler. İkinci kuşak H1 antagonistleri etkin bir şekilde nazal kaşıntı, hapşırık ve nazal sekresyonları azaltsa da nazal konjesyonu azaltmamaktadırlar. Bu nedenle allerjik rinit tedavisinde ikinci kuşak antihistaminiklere ek olarak dekonjestan ajanlara ihtiyaç duyulur. Yeni kuşak antihistaminiklerden setirizin, loratadin ve feksofenadin oral olarak kullanılır. Loratidinin sedatif etkisi yoktur. Akrivastin hariç etki süreleri uzundur. Günde bir kez verildiklerinden ilaca uyumda iyi olmaktadır. İkinci kuşak antihistaminikler bazı özellikleri ile birinci kuşak antihistaminiklerden üstündürler. Birincisi santral sinir sistemi yan etkileri yoktur veya çok az görülür. Bu durumun bu moleküllerin yapısal özelliklerinden dolayı kan beyin bariyerini aşamamaları ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır. İkinci kuşak antihistaminikler birinci kuşaktan farklı olarak antikolinerjik yan etki göstermezler. Ayrıca hem etkileri 24 saat sürer, hem de H1 reseptörlere daha büyük bir selektivite gösterirler. Bu dört nedenle allerjik rinit tedavisinde, ikinci kuşak antihistaminikler daha çok tercih edilmektedir (20,153).

Yeni Antihistaminikler: Bu preparatlar normal dozlarda nonsedatif olarak bilinmekle beraber yüksek dozlarda sedasyona neden olmaktadır. Kardiyotoksik etkileri yoktur. Yeni preparatlar levosetirizin ve desloratidin olarak sıralanabilir.

Levosetirizin, setirizin (R)-enantiomeridir. Levosetirizin, Batı Avrupa'da allerjik hastalıkların tedavisinde kullanılma onayı almıştır ve Amerika Birleşik Devletleri'nde prelinik çalışmalarda denenmektedir.

Topikal Antihistaminikler: Topikal formların avantajı hızlı etki (15 dakikada etkileri başlar) göstermeleri ve sistemik yan etkilerinin olmamasıdır. Ayrıca ılımlı antiinflamatuvar etkileri de vardır (157). Azelastin ve levokabastin nasal sprey formunda kullanılmaktadırlar. Günde 3-4 doz kullanımları 24 saat etkinlik göstermektedir. Ancak nazal sekresyonla temizlenmeleri, sık kullanım

gerektirmeleri, topikal kullanımın verdiği rahatsızlık ve tad nedeniyle kullanılmaları pek sık değildir.

2.9.3.3. Kortikosteroidler

Sistemik Kortikosteroidler: Sistemik kortikosteroidlerin allerjik hastalıklar tedavisindeki etkinliği uzun yıllardır bilinmesine karşın yan etkileri nedeni ile yaygın olarak kullanılmamaktadırlar. Kortikosteroidlerin etki mekanizması, sistemik formda özellikle geç allerjik reaksiyonu engelleyerek olur. Bu preparatlar allerjik olayı birden fazla basamakta baskırlar. Vasküler geçirgenliği azaltır, membranları stabilize eder, mediatör sentezini inhibe ederler. Araşidonik asit yolunu bloke ederek etkilerini gösterirler. Kortikosteroidlerin klinik etkileri, allerjik rinitin yol açtığı burun tıkanıklığı, hapşırma, burun akıntısı gibi yakınmaların giderilmesidir.

Topikal Nazal Kortikosteroidler: Topikal kortikosteroid preparatları hem uygulandıkları bölgede iyi bir etkinlik göstermeleri, hem de dar yan etki profilleri nedeni ile büyük avantajlar sağlamaktadırlar. Bugün ülkemizde ve dünya piyasasında topikal nazal kortikosteroid olarak budesonid, flutikazon, triamsinolon, mometazon, beklametazon ve flunizolid içeren preparatlar mevcuttur. Glukokortikoidler etkilerini reseptörlerine bağlandıktan sonra geldikleri nükleusda çeşitli genlerin transkripsiyonunu etkileyerek gösterirler. Antiinflamatuvar etki tek bir mekanizmanın baskılanması ile değil değişik mekanizmaların inhibe edilmesine dayanmaktadır. Bunlar arasında sitokin ve mediatör sekresyonunun inhibisyonu en önemli rolü oynamaktadır. Ayrıca araşidonik asid metabolitlerinin salgılanmasının baskılanması, katekolaminlerin yanıtına olan permissif etkiler de sayılabilir. Bu sebeplerle nazal steroidlerin etkileri 12 saatten önce pek başlamamakta, maksimum etkilerini görmek için de günler veya bir iki hafta gerekmektedir. Topikal kortikosteroid önerilecek hastalara tedaviye uyumun sağlamaları için dekonjestanlarda olduğu gibi ilacın etkisinin hemen başlamayacağı anlatılmalıdır. Budesonid, flutikazon, mometazon ve triamsinolon önerilen dozlarda topikal kullanımlarının sistemik yan etkilere neden olmadığı ve hipotalamo-hipofizer-adrenal aksı baskılamadıkları bildirilmiştir (20,153). İntranazal olarak verilen kortikosteroidler hem allerjik, hem de allerjik olmayan rinitlerde klinik düzelme sağlamaktadırlar. Sistemik kortikosteroidler

özellikle geç fazı etkilerken topikal steroidler hem akut, hem de geç fazda etkilidirler. Nazal kortikosteroidler, orta-ağır allerjik rinitlerin tedavisinde ilk tercih olarak önerilmektedirler (20). Hafif allerjik rinitlerde ise ikinci kuşak antihistaminikler, güvenilirlikleri ve kolay kullanılabilirlikleri nedeniyle tercih edilmektedirler, ancak nazal kortikosteroidler de kullanılabilirler. Topikal nazal kortikosteroidler allerji reaksiyonunu engelleme özelliğine sahip değillerdir. Sadece salınan mediatörlerin etkisini azaltırlar. Bu ilaçlar inflamasyonu azaltır, nötrofil ve eozinofil birikmesini önler ve vazokonstriksiyon yaparlar. Ayrıca mast hücresi kaynaklı geç faz reaksiyonunu da baskırlarlar. Günde bir veya iki dozda spreyler şeklinde kullanılırlar. Burun tıkanması, akıntı ve koku alma üzerine etkileri diğer ilaçlardan üstündür. Yapılan bir çalışmada, yakınmaların, nazal konjesyon da dahil olmak üzere plaseboya göre nazal kortikosteroidlerle daha iyi giderildiği gözlenmiştir (20). Ayrıca astımla birlikte giden vakalarda bronş hiperreaktivitesini de azaltıcı etkileri vardır. Genelde çok iyi tolere edilen bu grup ilaç mukoza atrofisine neden olmadan uzun süreler kullanabilmektedir. Topikal nazal steroidler lokal yanma hissi, irritasyon ve epistaksis gibi komplikasyonlara, nadiren aşırı kullanılırlarsa nazal septumda ülserasyon veya perforasyona neden olabilirler. Çoğunlukla kullanım tekniğinin düzeltilmesi veya başka bir preparata geçilmesi ile düzelir. Septum perforasyonunun spreyin septuma doğru püskürtülmesinden ileri geldiği öne sürüldüğünden kullanım tekniği konusunda hastalara gerekli eğitimin verilmesi büyük önem taşır. Oral antihistaminiklerle nazal kortikosteroidlerin allerjik rinit yakınmalarına göre karşılaştırıldığı bir çalışma yapılmıştır. Nazal konjesyon ve hapşıрма için klinik ve istatistiksel olarak nazal kortikosteroidlerin antihistaminiklere göre belirgin yararları bulunmuştur. Ancak allerjik konjonktivite bağlı yakınmaların tedavisinde nazal kortikosteroidler ile antihistaminikler arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (158). Nazal antihistaminiklerle nazal kortikosteroidlerin karşılaştırıldığı bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir (159).

Budesonid: karaciğerde ileri derecede ilk-geçiş eliminasyonuna uğradığından, lokal uygulanma yerinden absorbe edilse bile sistemik yan etki yapma potansiyeli düşüktür (160). Budesonid genellikle çok iyi tolere edilir ve mukoza atrofisine neden olmadan uzun süre kullanılabilir. Burun mukozasında kabuklanma, kuruma ve minör epistaksis en sık görülen istenmeyen etkileridir. Çoğunlukla kullanım tekniğinin

düzeltilmesi veya başka bir preparata geçilmesi ile düzelir. Nadiren de olsa uzun süre kullanımlarının nazal septum perforasyonuna neden olduğu bildirilmiştir ve sık olarak genç bayanlarda görüldüğü rapor edilmiştir. Sistemik yan etkilere neden olmadığı ve hipotalamo-hipofizer-adrenal aksı baskılamadığı bildirilmektedir (161).

Flutikazon propionat: Androstan 17β -karbotiol türevidir. Lokal kullanılmaya özgü glukokortikoidler içinde oral biyoyararlanımı en düşük olanıdır (Flutikazon propionat; %1'den az, budesonidin; %11 ve flunisolidin; %20). Diğer mukoza yüzeylerinden ve ciltten de en az absorbe edilen ilaçtır. Bu nedenle topikal nazal kortikosteroidler lokal uygulandığında adrenal baskılanma riski çok düşüktür (160).

2.9.3.4. Lökotrien Antagonistleri

Lökotrien antagonistleri yaklaşık iki dekattır allerjik rinit tedavisinin yeni nesil ilaçlarıdır. Montelukast, pranlukast, zafirlukast gibi lökotrien antagonisti ajanlar allerjik rinit patofizyolojisinde önemli rol oynayan proinflamatuvar biyoaktif mediatörler olan CysLT'lerin sentezini ya da etkilerini bloke ederler. Sisteinil LT'ler bronkokonstruksiyona, mukus sekresyonuna, vasküler permeabilitenin artmasına, havayoluna eozinofil göçüne ve de düz kas proliferasyonunun artmasına neden olurlar (162). Montelukast ve zafirlukast lipooksijenaz ürünü eikozanoid yapılı otakoid olan LTD₄ ve LTE₄'ün bronş düz kasları ve kapiler endotelinde bulunan reseptörlerini bu maddelerle yarışmaya girerek bloke ederler. Bu maddeler CysLT'ler grubuna girer ve etkiledikleri reseptörler CysLT₁ reseptörleri diye adlandırılırlar (163). Montelukast etkili, spesifik CysLT₁ reseptör antagonistidir. Montelukast barsaktan yaklaşık %75 oranında absorbe edilir, absorpsiyonu besinler tarafından azaltılır, plazma proteinlerine yüksek oranda (%99) bağlanır, karaciğerde metabolize edilir, metabolitleri ve değişmemiş ilaç safra ile barsağa atılır. Eliminasyon yarılanma ömrü 3-5 saattir. Başlıca yan etkileri baş ağrısı, karın ağrısı, ishal, sersemlik ve yorgunluktur. Karaciğerdeki CYP3A4 enzimini inhibe eden ketakonazol, itrakonazol ve eritromisin gibi ilaçlar toksisitesini artırır. Teofilin ve kortikosteroidlerle ise farmokokinetik etkileşme göstermez (163). Montelukastın günde tek doz akşamları alınmasıyla mevsimse allerjik rinite bağlı yakınmalar belirgin şekilde düzeldiği bildirilmiştir (164,165). Montelukast gün boyu

yakınmaların giderilmesini sağlar ve farmakokinetik profil tedavinin sabah veya akşam alınması ile benzerdir (166).

Monoterapi olarak LT reseptör antagonistleri, inflamasyonun azaltılmasında ve allerjik rinit semptomlarının giderilmesinde yararlı olmaktadır (82). Örneğin, Japonya’da kullanılması kabul edilmiş olan LT reseptör antagonisti pranlukast allerjik rinitli hastalarda nazal mukozal sulanmayı azaltmıştır (167). Akut mevsimsel allerjik rinit semptomları üstünde, tek doz LT reseptör antagonisti zafirlukastın terapötik etkileri çalışılmıştır. Ragweed polenlerine tedavi gerektirecek şekilde hassas olan 164 hastanın ragweed sezonu pik yaptığında bir parkta ard arda iki gün günlük 8 saat polenlere maruz kalması sağlanmıştır. Plasebo ile karşılaştırıldığında, zafirlukast’ın allerjik rinitin esas yakınmalarını (konjesyon, rinore ve hapsirik) düzelttiği tespit edilmiştir. Hastaların nazal konjesyonu, hapsirik ve rinoresi ikinci günde düzelmiştir. Sekonder yakınmalar (kaşıntılı burun, boğaz ve damak) plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düzelmiştir. Doz alımının ikinci saatinde yakınmaların azalmaya başlaması, zafirlukastın etkisinin çok hızlı başladığını göstermektedir (168).

Lökotrien reseptör antagonisti montelukast, akut mevsimsel allerjik rinitli hastalarda primer ve sekonder yakınmaları, inflamasyonu ve yaşam kalitesini düzeltmiştir. Tedavi, nazal konjesyon, rinore, kaşıntı ve hapsirmada belirgin ve anlamlı düzelme sağlanmıştır (169). Gece uykuya bağlı sekonder semptomlarda da anlamlı düzelme olmuştur. Hastalığa özgül yaşam kalitesi tüm parametrelerde (aktivite, uyku, burun dışı/göz yakınmaları, pratikte problemler, nazal yakınmalar, göz yakınmaları ve emosyonel yakınmalar) anlamlı düzelme saptanmıştır (169,170). Sonuçta, montelukast tedavisi periferik kanda eozinofiliyi de azaltmıştır (169).

2.9.3.5. Dekonjestanlar

Alfa reseptörlerinin alfa-1 ve alfa-2 olmak üzere iki alt grubu vardır. Etkilerini hücre içinde yer alan G-proteinler aracılığı ile gösterirler. Alfa-1 reseptörler postsinaptik membranlarda, arteriol ve venlerde bulunur; uyarılmaları ile vazokonstriksiyon oluşur. Alfa-2 reseptörler ise hem presnaptik sinir uçlarında (uyarılmaları ile norepinefrin sekresyonu inhibe olur), hem de santral sinir sisteminde

postsnaptik membranlarda (uyarılmaları ile sempatik tonus azalır) bulunur. Dekonjestanlar oral veya topikal olarak nazal mukozaya uygulandıklarında venöz sinüzoidlerdeki kan volümü ve nazal ödem azalır.

Fenilefrin direkt, fenilpropanolamin ise indirekt olarak alfa-1 reseptörleri üzerinden etki ederler. Psödoefedrin ise nonselektif (hem alfa, hem beta reseptörler) adrenerjik agonistidir. Fenilefrin topikal kullanılırken, fenilpropanolamin ve psödoefedrin sistemik olarak kullanılır. İmidazolinlerden ksilometazolin ve onun hidroksi deriveleri olan oksimetazolin, nafzolin ve antazolin yalnızca topikal olarak kullanılır ve hem alfa-1, hemde alfa-2 reseptörler üzerinden etki ederler (20,153).

Oral kullanılan alfa adrenerjik ajanların nazal obstrüksiyonu gidermede etkili oldukları rezistans ölçümleri ile objektif olarak gösterilmiştir. Fenilpropanolamin ve psödoefedrin oral olarak alındıklarında dozun 6 saatte bir tekrarlanması gerekir. Ancak yavaş salınımı sağlayan kapsüllerin yardımı ile 12 saatte bir uygulanması yeterli olan formları geliştirilmiştir. Her iki ilacın da antihistaminikler ile kombine formları bulunmaktadır. Topikal kullanılan fenilefrin ve imidazoller, sistemik kullanılan dekonjestanlar gibi yalnız nazal obstrüksiyon üzerine etkilidirler, ancak etkileri sistemiklerden daha fazladır. Rinoskopik inceleme öncesi ve nazal obstrüksiyonun ağırlıkta olduğu hastalarda topikal steroid tedavisinin ilk günlerinde steroid tedavisinden önce uygulanmaktadır (20, 153).

Fenilpropanolamin ve psödoefedrin yüksek dozda kullanılması ile hipertansiyon, kardiyak aritmi, konvülsiyon, psikoz, böbrek yetmezliği ve ölümler bildirilmiştir. Önerilen dozlarda kullanıldığında çocuklarda gece kabusları, ağızda kuruluk, sinirlilik ve insomnia neden olabilmektedirler (20,153). Topikal dekonjestanların uzun süreli kullanımları ile (10 günden fazla) rebound konjesyon, kronik rinit, taşifilaksi ve nazal mukoza irritasyonu ile karakterize rinitis medikamentoza gelişebilmekte ve bu durum ilacın kesilmesi ile kaybolmaktadır. Bebeklerde ve süt çocuklarında (2 yaşından önce) topikal dekonjestanlar kullanıldıklarında ilaçların sistemik absorpsiyonu sonucu santral sinir sistemi depresyonu, koma, hipotermi ve apne gelişebileceği akılda tutulmalıdır (20,153).

Burun tıkanmasının fazla olduğu durumlarda alfa adrenerjik dekonjestanlar kullanılır. Genellikle dekonjestanlar antihistaminiklerle birlikte kullanıldığında daha iyi sonuç elde edilir. Rebound vazodilatasyon oluşabileceğinden nazal dekonjestanlar

7 günden fazla kullanılmamalıdır. Gecikmiş allerjik yanıtta oluşan nazal konjesyon tedavisine dekonjestan eklemek gerekir. Antihistaminiklerle en çok kombine edilen ilaç pseudoefedrin'dir. Total dozu erişkin birey için 180-240 mg dır. Diğer bir sistemik dekonjestan fenilpropolaminin günlük dozu 150 mg dır. Bu preparatlar etkilerini alfa adrenerjik sistem üzerinden alt konkada vazokonstrüksiyon yaparak gösterirler.

2.9.3.6. Antikolinerjik Ajanlar

Burunda parasempatik uyarılar seröz bir akıntıya neden olurlar. Salgı bezlerindeki muskarinik reseptörlerin atropin ile bloke edilmeleri durumunda nazal akıntının azaldığı gösterilmiştir. Ancak atropin nazal mukozada emildiğinden sistemik istenmeyen etkiler görülebilir. İpratropium bromid ise izopropil nörotropinin quarternar derivativesidir. Ayrıca yağda düşük oranda çözünülebilir olduğundan kan-beyin bariyerini geçememekte ve istenmeyen etkilere neden olmamaktadır. Yalnızca nazal hipersekresyon üzerine etkilidir. Burun akıntısının ön planda ve diğer tedavilere yanıt vermeyen hastalarda kullanılabilir (20). İpratropium bromid nazal sprey şeklinde özellikle aşırı burun salgısı olan hastalarda kullanılır. Aşırı kullanıldığında burunda kanama, irritasyon veya kabuklaşma yapabilir.

2.9.3.7. Kromonlar

Etkilerini mast hücre duvarını stabilize ederek veya klor kanallarını bloke ederek gösterirler. Çalışmalar hem kromolin, hem de nedokromilin mevsimsel allerjik rinit ve perennial allerjik rinite bağlı gelişen hapşırtma, rinore ve kaşıntıyı baskılamada plasebodan daha etkin olduklarını göstermiştir. Antihistaminikler ile karşılaştırıldıklarında daha zayıf etkili oldukları görülmüştür. Kromolin ve nedokromilin birbirlerine klinik olarak üstünlüğü yoktur. Ancak etkileri hem zayıf derecededir, hem de her zaman tüm hastalarda etkili olmayabilir. Maksimal etkilerini allerjen ile karşılaşmadan önce kullanılmaya başlanması ve allerjen mevsimi boyunca kullanılmaları durumunda göstermektedirler. Günde 3-4 sefer uygulanma gereklilikleri ve antienflamatuar etkileri 4-6 haftada başlaması, hasta uyumunu

olumsuz etkilemektedir (20). Güvenirlikleri nedeniyle gebe ve çocuklarda kullanılabilecekleri bildirilmiştir (147,153). Profilaktik amaçla kullanılır. Hapşırma, rinore ve burun kaşıntısını azaltır. Etkili olabilmesi için allerjenle karşılaşılmadan önce kullanılmalıdır. Polen mevsimi öncesi kullanılmaya başlanmalıdır.

2.9.4. Allerjen Spesifik İmmünoterapi

Allerjik rinitin tedavisinde çocuklar için öncelikle allerjenden kaçınma daha sonra farmakoterapi ve spesifik immünoterapi yer almaktadır. Allerjenlerden her zaman sakınmak mümkün olmayıp, ilaç tedavisi ise hastaların bir kısmında faydalı olabilmektedir. Bu nedenle çocukta eşlik eden diğer hastalıkları önlemek açısından spesifik immünoterapi daha erken endike olabilir. Ayrıca ortaya çıkan yan etkiler nedeniyle bazen ilaç tedavisi uygulanamayabilir. Bu durumlarda spesifik immünoterapi bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilebilir.

Allerjen immünoterapisi, allerjik bir hastaya spesifik allerjenlerin belli bir doza ulaşıncaya kadar giderek artan dozlarda enjeksiyonu sonucu, zaman içinde hastanın bu allerjenlere toleransını arttıran ve hastalığa bağlı yakınmaların azalmasını sağlayan bir tedavi yöntemidir. Allerjen immünoterapisi ilk kez 1911 yılında çim polenlerine bağlı allerjik yakınmaları olan bir hastaya uygulanmış ve etkinliği gösterilmiştir. Bu bildiriye izleyerek, allerjen immünoterapisinin allerjik rinit, allerjik konjonktivit, allerjik astım ve arı venomu allerjisi olan hastalarda etkili olduğunu gösteren kontrollü çalışmalar yapılmıştır (171). Allerjik rinitli çocuklar ise immünoterapiden en çok yararlanan gruptur. İmmünoterapi ile allerjenlere karşı vücutta reaginik IgE yerine blokan IgE antikorunun yapılması sağlanır, ayrıca süpresör T lenfositleri uyarılır. İmmünoterapi allerjik hastalara hassas oldukları allerjenin giderek artan dozlarda verilerek immünolojik tolerans sağlamasını amaçlar. İmmünoterapi diğer tedavi yöntemlerinden farklı olarak, immün sisteme direkt etki ile hastanın allerjik problemlerinden tümüyle veya kısmi olarak kurtulmasını sağlayabilecek bir tedavi potansiyeline sahiptir. Serumdaki allerjene spesifik IgE zamanla azalırken, spesifik IgG artar ve IgE ile yarışır. İnflamatuvar hücre göçü ve mediatör salınımı azalır.

Pratikte spesifik immünoterapi subkutan, nazal, sublingual veya oral olarak uygulanabilir. Klinik etkinliğe bakıldığında, sublingual spesifik immünoterapinin düşük dozlarda güvenli olduğu bilinmesine rağmen, etkinliği olmadığı gösterilmiştir. Buna rağmen yüksek doz uygulamalar oldukça etkin olup, sistemik yan etkilerinde ise artış olmaktadır. Subkutan spesifik immünoterapide birçok allerjen için etkin optimal doz 5-20 µg'dır. İntranasal spesifik immünoterapinin yüksek allerjen dozlarında etkin olabileceğine dair çalışmalar vardır. Düşük dozlar etkisizdir. Sublingual spesifik immünoterapinin de subkutan spesifik immünoterapinin kümülatif dozlarından 50 ile 100 kat fazla dozlarda kullanıldığında etkin olduğu da bildirilmiştir (172). Oral immünoterapinin ise daha etkisiz olduğu bilinmektedir. Son yıllarda ortaya çıkan ve çocuklarda daha da önemli olan “tek hava yolu-tek hastalık” teorisinin çıkış noktası olan; allerjik rinitlerde allerjik astım gelişme riski spesifik immünoterapi ile azalmaktadır (173). Bunun yanında spesifik immünoterapinin yeni gelişebilecek allerjen duyarlılığını engellediği gösterilmiştir (174). Bugün için allerjik hastalığın doğasını, seyrini değiştirebilecek ve astımdan korunma sağlayabilecek tek tedavi yöntemi spesifik immünoterapidir. En az 3 yıl uygulanması gereklidir. Klinik etkinlik ilk 1 yıl içinde sağlanır. Spesifik immünoterapi kesildikten sonra etkinliğin 2-9 yıl sürdüğü bilinmektedir. Yan etki olarak spesifik immünoterapide lokal ve sistemik yan etkilerden söz edilebilir. Yan etkilerin en aza indirilmesi için immünoterapinin anafilaksi gibi bir durumda müdahale edebilecek çocuk allerji uzmanları tarafından uygulanması önerilmektedir (175).

Hasta Seçimi: Allerjen immünoterapisi uygulanması düşünülen hastada, yakınmaların IgE'ye bağlı, erken tip (Tip-1) aşırı duyarlılık reaksiyonu ile ilişkili olduğu gösterilmelidir. Bu amaçla sıklıkla epidermal veya intradermal deri testleri kullanılır. Elde edilen pozitif bir yanıt, hastada test edilen allerjene karşı oluşmuş spesifik IgE antikorlarının var olduğunun göstergesidir. Genel olarak, in vitro yöntemlerle serumda yapılan spesifik IgE antikor ölçümleri ise deri testlerine göre daha az duyarlı testlerdir. Arı venomu, polenler, kedi epiteli, ev tozu akarları ve mantar sporları ile yapılan allerjen immünoterapilerinin etkili olduğu gösterilmiştir (176). Allerjen immünoterapisinin temel endikasyonları aşağıda sunulmuştur:

İmmünoterapi Endikasyonları:

- Allerjik rinit, allerjik konjonktivit, allerjik astım
- Arı sokmasına bağlı sistemik reaksiyon öyküsü ile birlikte venom spesifik IgE pozitifliği
- Yakınmaların eliminasyon önlemleri ve ilaçlarla yeterince kontrol edilememesi
- İlaçların uzun süre kullanılmasına bağlı istenmeyen etkilerinden kaçınma
- İmmünoterapinin maliyetinin ilaçların uzun süre kullanım maliyetinden düşük olması

İmmünoterapi Kontrendikasyonları:

- Ciddi immun yetmezliği veya immünolojik rahatsızlığı olan hastalar
- Malign hastalıklar
- 5 yaş altı çocuklar
- Ciddi psikolojik bozukluklar
- Adrenalin kullanamayacak hastalar
- Beta- blokür kullanımı
- Ağır astım
- Uyumsuz hasta

Allergen immünoterapisi atopik dermatit ve ürtiker tedavisinde etkili değildir.

Ciddi anaflaksi riski nedeniyle gıda allerjilerinde uygulanmamalıdır.

Yararları: 3-4 yıl süreyle uygulanan immünoterapi sonucunda, allerji semptom skorlarında ve antiallerjik ilaç kullanımında belirgin azalmanın yanı sıra, hastalığın doğal seyrinde de bir değişme olduğu ortaya konmuştur. Allerjik rinit nedeniyle immünoterapi uygulanan çocuklarda, astım gelişme riskinin azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca, sadece ev tozu akarı duyarlılığı olan çocuklarda, erken dönemde uygulanan immünoterapi sonucu diğer allerjenlere duyarlanma gelişiminin azaldığı ortaya konmuştur.

İmmünoterapinin eritem, ödem ve kaşıntı gibi lokal reaksiyonları, anaflaktik şok, astım krizi, larengeal ödem, ürtiker veya serum hastalığı gibi sistemik yan etkileri olabilir. Anaflaksi riski nedeniyle, immünoterapi enjeksiyonları anaflaksi, tanı ve tedavisi konusunda deneyimli hekimler tarafından ve gelişebilecek ciddi bir reaksiyonun tedavisinin yapılabileceği merkezlerde uygulanmalıdır. Sistemik

reaksiyonların çoğu enjeksiyonu izleyen ilk yarım saatte ortaya çıkar. Bu nedenle hastalar enjeksiyondan sonra 20-30 dakika süreyle gözlem altında tutulmalıdır.

Allergen immünoterapisi yüz yıla yakın bir süredir uygulanan ve yapılan kontrollü çalışmalarda allerjik rinit, allerjik astım ve arı allerjilerinin tedavisinde etkinliği gösterilmiş bir tedavi yöntemidir. İçerdiği potansiyel riskler nedeniyle, allerji uzmanları tarafından planlanmalı ve gelişebilecek sistemik bir reaksiyonun tedavisinin yapılabileceği şartlarda hekim gözetiminde uygulanmalıdır (175).

2.10. PROGNOZ

Tam iyileşme nadirdir. Allerjik rinitli çocukların izlenmesinde 5-10 yıl sonra yalnız %10-20'sinin asemptomatik olduğu, %10-20'sinde astım geliştiği saptanmıştır. Perennial allerjik rinitte iyileşme oranı mevsimsel allerjik rinite göre daha azdır (177).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA PLANI

Bu çalışma Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Allerji ve Astım Bilim Dalı Polikliniği'ne başvuran orta-ağır persistan allerjik rinitli hastalarda Aralık 2005 ile Ocak 2007 tarihleri arasında yapıldı. Çalışma için ZKÜ Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 21 Eylül 2006 tarihli toplantısında 2006-06 sayılı onay kararı alınmıştır.

Çalışma çocukluk çağı orta-ağır persistan rinit tedavisinde kullanılan budesonid, levosetirizin ve montelukastın nazal ve non-nazal semptom skorları, total IgE, ECP, kan eozinofil yüzdesi, total eozinofil sayısı, nazal smear eozinofil yüzdesi ve nazal hava akımları üzerine etkilerini araştırmak üzere planlanmıştır.

Çalışmaya 6-16 yaş arası orta-ağır persistan allerjik rinit tanısı ile hastanemizde izlenen 19 erkek (%42,2), 26 kız (%57.8) yaş ortalamaları 10.95 ± 2.46 yıl olan toplam 45 hasta dahil edildi. Allerjik rinit tanısı öykü ve fizik inceleme bulguları ile konuldu. Aynı yaş grubundan 11 erkek (%55), 9 kız (%45) yaş ortalamaları 10.95 ± 2.72 yıl olan toplam 20 çocuk ise kontrol grubu olarak alındı.

Hastaların Çalışmaya Alınma Kriterleri:

- 1) Öyküde en az 1 yıldır devam eden burun akıntısı, tıkanıklık, kaşıntı ve hapşırık gibi tipik allerjik rinit yakınmalarının varlığı
- 2) Ailede atopi öyküsü
- 3) Allerjik rinite ait fizik inceleme bulguları
- 4) Üst hava yollarında obstrüksiyona nedeni olabilecek nazal polip, anatomik patolojiler ve rinosinüziti olmayanlar
- 5) Son 8 hafta içinde solunum yolu enfeksiyonu geçirmeyenler
- 6) Allerjik rinit nedeniyle ilaç (antihistaminik, nazal steroid, dekonjestan ya da montelukast) kullanmayanlar

Kontrol grubunun çalışmaya alınma kriterleri:

- 1) Akut ya da kronik enfeksiyonu olmayanlar
- 2) Çalışmaya alındıkları dönemde herhangi bir ilaç kullanmayanlar
- 3) Solunum sistemi yakınması ve allerjik hastalık hikayesi olmayanlar

Kriterlere uygun hastalar tedavi öncesinde bir hafta ve tedavi sonrasında sekiz hafta olmak üzere toplam 9 hafta takibe alındı. Gönüllüler bilgilendirildi, kabul edenler çalışmaya alındı. Tedavi öncesinde hasta formu dolduruldu, ailelere semptom skor kartları verildi, fiziki incelemeler ve total Ig E, ECP, nazal smear ve kan sayımında eozinofil yüzdesi, deri prick testi yapıldı ve hastalar Kulak Burun Boğaz Anabilin Dalı tarafından değerlendirilerek, rinomanometre ile nazal hava akımları ölçüldü. Konjonktivit varlığı Göz Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından araştırıldı. Daha sonra randomize olarak 15 hastaya oral montelukast (Singulair® çiğneme tablet, MSD, 5 ve 10 mg) 1x1 tablet, 15 hastaya oral levosetirizin (Xyzal® tablet, USB, 5 mg) 1x1 tablet ve 15 hastaya nazal budesonid (Rhinocort® nazal sprey, AstraZeneca, 50 µg/doz) 2 x 100 µg/gün başlandı. Tedavinin 4. ve 8. haftalarının sonunda hastaların kontrol fizik incelemeleri yapılarak, inspiratuar ve ekspiratuar nazal hava akımları ve günlük semptom skorları ile hastalar tekrar değerlendirildi. Tedavi sonrası 8. hafta sonunda serum IgE, serum ECP, kan eozinofil yüzdesi, total eozinofil sayısı ve nazal smear değerlendirmeleri yapıldı. Kontrol grubunda yer alan çocuklara kontrol formu dolduruldu, fiziki incelemeler yapıldı ve total Ig E, ECP, nazal smear ve kan eozinofil yüzdesi, total eozinofil sayısı değerleri ölçüldü. Kulak Burun Boğaz Anabilin Dalı tarafından değerlendirilerek, rinomanometre ile nazal hava akımları ölçüldü.

Allerjik rinitli hastalara, hasta ve ailesi tarafından nazal ve non-nazal yakınmalarının şiddetini değerlendirmek üzere semptom skor skalaları verildi. Bu skalalarda 4'er nazal ve non-nazal yakınma için 0-3 arası yakınma şiddetine göre skorlama yapıldı. Nazal yakınmalar; burun akıntısı, kaşıntısı, tıkanıklığı ve hapsiriktir. Non-nazal yakınmalar ise; göz kaşıntısı, yaşarması, kızarıklığı ve kulak/damak kaşıntısıdır. Semptom skorları, tedavi öncesi 7 günlük dönem, tedavinin 4. ve 8. haftaları sonundaki ortalama günlük değerler tespit edilerek hesaplandı.

Nazal ve non-nazal semptom skorları:

0 = Yakınma yok

1 = Hafif yakınma, rahatsız etmiyor

2 = Orta derece yakınma, ara sıra rahatsız ediyor

3 = Ciddi yakınma, çok sık rahatsız ediyor olarak puanlama yapıldı.

Çalışma sırasında üst solunum yolu enfeksiyonu veya tedaviye ara veren hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma esnasında tedavi gruplarının güvenliği ve tolerabiliteleri; kontrollerde hastalara yan etkiler sorularak ve vital bulgularında olabilecek değişiklikler fizik incelemelerle gözlemlenip önceki kontrolü ile karşılaştırılarak araştırıldı, sonuçlar not edildi.

3.2. DERİ PRİCK TESTİ

Bu testler deriye uygulanan provakasyon testleridir. Allerjik kişilerin derisinde bulunan mast hücrelerinin yüzeyindeki reseptörlere bağlanmış antijene spesifik Ig E'ler deriye verilen alerjenlere bağlanarak mast hücrelerinden histamin ve diğer mediatörlerin salınımına neden olur. Bu mediatörlerin etkisi ile erken reaksiyon olarak vazodilatasyon ve damar geçirgenliğinde artış, akson refleksine bağlı olarak kaşıntı, kızarıklık ve kabartı oluşur (178). 6-8 saat sonra ise geç faz reaksiyon görülür (179). Sonuçlar 5-15 dakika sonra hiperemi ve endurasyon çapına göre değerlendirilir. Uygun teknik ve taze standardize antijenlerle (D. Pteronyssinus, D. Farinae, Salicaceae, Triticum sativum, Mixture of 12 grass, Papulus Alba, Qercus Rocur, Corylus Avellena, Selix Caprea, Aspergillus, alterneria, Feather mix ve Cockroach mix) yapılmış deri testleri antijene spesifik Ig E tayininde çok duyarlı bir yöntemdir.

3.3. NAZAL HAVA AKIMI ÖLÇÜMÜ

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda aynı doktor tarafından aktif anterior rinomanometre ile Hortmann Neurootometre cihazı ile Rhinosoft bilgisayar programı (RHINOsoft, HortMann Neuro-Otometrie, Masterstadt, GERMANY) kullanılarak 150 Pa basınç altında inspiratuar ve ekspiratuar nazal hava akımları ölçüldü.

3.4. SERUM IgE ve ECP ÖLÇÜMÜ

Serum örnekleri Zonguldak Karaelması Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda UNİCAP 100 Pharmacia cihazında ELISA yöntemi ile çalışılmıştır.

Hasta ve kontrol grubundan sabah saat 12:00 den önce vakumlu enjektör ile Becton Dickinson jelli seperatör tüplere alınan kandan 3500 rpm de 5 dakika santrifüj edilerek ayrılan serum örnekleri analiz yapılana kadar -80°C'de bekletildi.

3.5. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Elde edilen ölçümlere ilişkin tanımlayıcı istatistiksel analiz ortalama $\pm$ standart sapma (SD) ve frekans olarak verilmiştir. Demografik ölçümler ve tedavi öncesi ölçümleri bakımından dört grubun karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi ve farklı grupların belirlenmesinde Bonferroni post-hoc testi kullanılmıştır. Cinsiyet, konjonktivit varlığı ve ailede allerji varlığı ile gruplar arasında ilişkiler Pearson chi-kare testi ile belirlenmiştir. Ayrıca tedavi öncesi ve tedavi sonrası ölçümleri alınan değişkenler açısından grupların ve ölçüm zamanlarının karşılaştırılmasında ve gruplar ile ölçüm zamanlarının interaksiyonun belirlenmesinde iki faktörlü tekrarlanan ölçümlü varyans analizi kullanılmıştır. Sadece hastalarda ölçülen ölçümler bakımından tedavi etkinliğini görmek amacıyla üç ilaç birleştirilmiş ve tedavi öncesi ile tedavi sonrası basit tekrarlanan ölçümlü varyans analizi ile karşılaştırılmıştır. Ayrıca sadece tedavi öncesi ölçümler ve demografik ölçümler dikkate alınarak kontrol grubuyla hasta grubunun karşılaştırılmasında independent t-testi kullanılmıştır. Tedavi öncesi inspiratuar sağ-sol nazal ve ekspiratuar sağ-sol nazal ölçümleriyle tedavi öncesi nazal yakınma değerleri arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon analizi ile belirlenmiştir. Tüm hesaplamalar SPSS (sürüm 11.5) programında gerçekleştirilmiştir. I. tip hata yapma olasılığı 0.05 olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya 6-16 yaş arası orta-ağır persistan allerjik rinit tanısı ile Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Allerji ve Astım Bilim Dalı Polikliniği'nde izlenen yaş ortalamaları 10.95 ± 2.46 yıl olan 26'sı kız (%57.8), 19'u erkek (%42.2) toplam 45 hasta dahil edildi. Allerjik rinitli hastaların 15'ine budesonid, 15'ine levosetirizin, 15'ine de montelukast tedavisi başlandı. Yaş ortalamaları 10.95 ± 2.72 yıl olan 9'u kız (%45), 11'i erkek (%55) toplam 20 sağlıklı çocuk ise kontrol grubu olarak alındı.

Çalışmaya alınan allerjik rinitli hastalar ile kontrol grubundaki hastalar arasında yaş, kilo, boy ve BMI açısından istatistiksel olarak fark izlenmedi. Hastaların demografik özellikleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Allerjik rinitli hastaların ve kontrol grubunun demografik özellikleri (ortalama $\pm$ SD)

	Hasta (n=45)	Kontrol (n=20)	p değeri
Yaş (yıl) $\pm$ SD	10.95 ± 2.46	10.95 ± 2.72	p = 0.994
Kilo (kg) $\pm$ SD	39 ± 12.34	37.72 ± 15.86	p = 0.726
Boy (cm) $\pm$ SD	142.16 ± 0.14	140.33 ± 0.14	p = 0.65
BMI (kg/m ²) $\pm$ SD	18.85 ± 3.56	18.38 ± 4.12	p = 0.641

Allerjik rinitli hastaların hastalık süresi ortalama 4.41 ± 2.45 yıl, 26 (%57.8)'sında allerjik konjonktivit ve 26 (%57.8)'sının aile öyküsünde ise allerji varlığı tespit edildi. Kontrol grubundaki hastalarda allerjik konjonktivit ve ailelerinde allerji öyküsü yoktu.

Çalışmanın başlangıcında allerjik rinitli hastaların ortalama serum IgE, ECP, nazal smear eozinofil yüzdesi, kan eozinofil yüzdesi ve total eozinofil sayısı değeri 384.27 ± 772.73 U/ml, 32.12 ± 18.38 μ g/L, 24.44 ± 22.51 , 5.97 ± 3.26 , 518.91 ± 286.39 ; kontrol grubunun ortalama serum IgE, ECP, kan eozinofil yüzdesi ve total eozinofil sayısı değeri ise 41.40 ± 21.79 , 5.84 ± 4.65 μ g/L, 1.55 ± 1.04 , 89.75 ± 50.66 olarak tespit edildi. Kontrol grubundaki hastaların nazal smearlerinde ise eozinofil görülmedi. Allerjik rinitli hastalar ve kontrol grubu arasında ortalama serum IgE (p=0.05), ECP,

nazal smear eozinofil yüzdesi ve periferik eozinofil yüzdesi ve total eozinofil sayısı açısından farklılık saptandı ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.0001$) (Tablo 4.2).

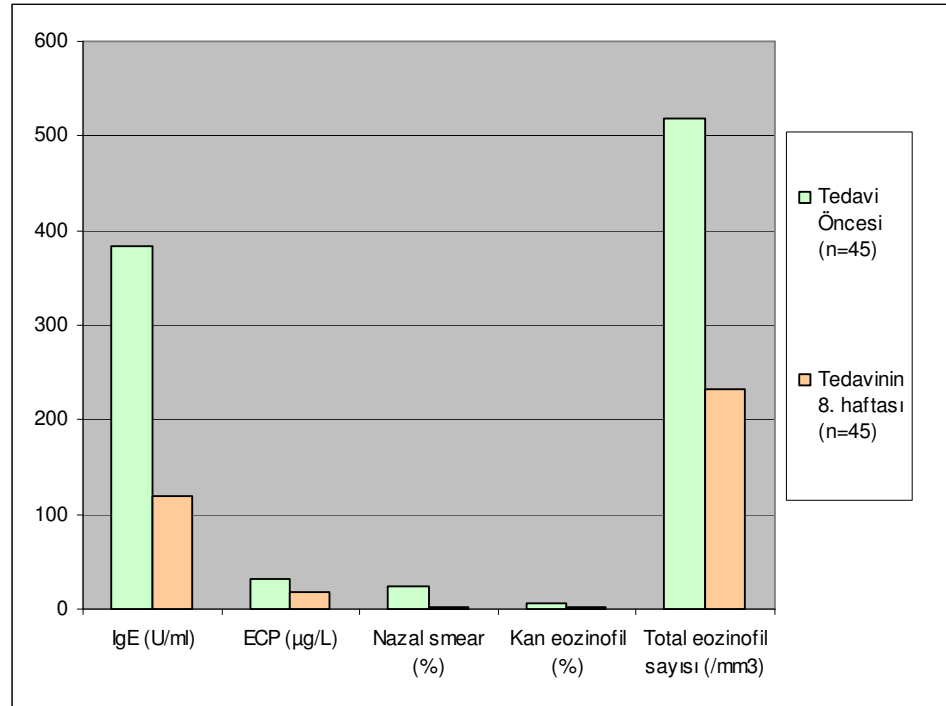
Tablo 4.2. Allerjik rinitli hastaların ve kontrol grubunun serum IgE, ECP, nazal smear ve kan eozinofil yüzdesi ve total eozinofil sayısı değerleri (ortalama $\pm$ SD)

	Hasta (n=45)	Kontrol (n=20)	p değeri
IgE (U/ml) $\pm$ SD	384.27 $\pm$ 772.73	41.40 $\pm$ 21.79	p = 0.050
ECP (μ g/L) $\pm$ SD	32.12 $\pm$ 18.38	5.84 $\pm$ 4.65	p <0.0001
Nazal smear (%) $\pm$ SD	24.44 $\pm$ 22.51	0	p <0.0001
Kan eozinofil (%) $\pm$ SD	5.97 $\pm$ 3.26	1.55 $\pm$ 1.04	p <0.0001
Total eozinofil sayısı (/mm ³) $\pm$ SD	518.91 $\pm$ 286.39	89.75 $\pm$ 50.66	p <0.0001

Allerjik rinitli hastaların tedavi öncesi ortalama serum IgE, ECP değeri, ortalama nazal smear eozinofil yüzdesi, kan eozinofil yüzdesi ve total eozinofil sayısı 384.27 $\pm$ 772.73 U/ml, 32.12 $\pm$ 18.38 μ g/L, 24.44 $\pm$ 22.5, 5.97 $\pm$ 3.26, 518.91 $\pm$ 286.391 iken tedavi sonrası 8. haftadaki ortalama serum IgE, ECP değeri, ortalama nazal smear eozinofil yüzdesi, kan eozinofil yüzdesi, total eozinofil sayısı değeri ise 119.03 $\pm$ 119.38 U/ml, 17.20 $\pm$ 13.46 μ g/L, 2.44 $\pm$ 4.84, 2.96 $\pm$ 1.81, 231.80 $\pm$ 135.48 olarak tespit edildi. Allerjik rinitli hastaların tedavi öncesi ile tedavi sonrası 8. haftadaki ortalama serum IgE (p=0.022), ECP, nazal smear eozinofil yüzdesi ve periferik eozinofil yüzdesi ve total eozinofil sayıları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0.0001$) (Tablo 4.3) (Şekil 4.1).

Tablo 4.3. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 8. haftadaki serum IgE, ECP, nazal smear, kan eozinofil yüzdesi ve total eozinofil sayısı ortalama değerleri (ortalama $\pm$ SD)

	Tedavi Öncesi (n=45)	Tedavi Sonrası (n=45)	p değeri
IgE (U/ml) $\pm$ SD	384.27 $\pm$ 772.73	119.03 $\pm$ 119.38	$p = 0.022$
ECP (μ g/L) $\pm$ SD	32.12 $\pm$ 18.38	17.20 $\pm$ 13.46	$p < 0.0001$
Nazal smear (%) $\pm$ SD	24.44 $\pm$ 22.51	2.44 $\pm$ 4.84	$p < 0.0001$
Kan eozinofil (%) $\pm$ SD	5.97 $\pm$ 3.26	2.96 $\pm$ 1.81	$p < 0.0001$
Total eozinofil sayısı (/mm ³) $\pm$ SD	518.91 $\pm$ 286.39	231.80 $\pm$ 135.48	$p < 0.0001$



Şekil 4.1. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 8. haftadaki serum IgE, ECP, nazal smear, kan eozinofil yüzdesi ve total eozinofil sayısı ortalama değerleri

Allerjik rinitli tüm hastaların tedavi öncesi, tedavi sonrası 4. ve 8. haftadaki total nazal semptom skorları sırasıyla 7.17 ± 2.31 , 2.35 ± 2.38 , 0.75 ± 1.26 , total non-nazal semptom skorları ise sırasıyla 2.64 ± 2.4 , 0.7 ± 1.15 , 0.33 ± 0.86 olarak tespit edilmiştir. Allerjik rinitli tüm hastaların tedavi öncesi ile tedavi sonrası 4. hafta, tedavi öncesi ile tedavi sonrası 8. hafta ve tedavi sonrası 4 ile 8. haftadaki total nazal ve non-nazal semptom skorları karşılaştırıldığında gruplar arasında farklılık tespit edildi ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.0001$).

Allerjik rinitli hastaların tedavi öncesi, tedavi sonrası 4. ve 8. haftadaki total nazal semptom skorları sırasıyla montelukastla 6.9 ± 2.49 , 2.07 ± 2.76 , 0.66 ± 1.44 , levosetirizinle 7.31 ± 2.26 , 2.31 ± 2.16 , 1.05 ± 1.79 , budesonidle 7.31 ± 2.18 , 2.67 ± 2.22 , 0.53 ± 0.57 olarak tespit edildi.

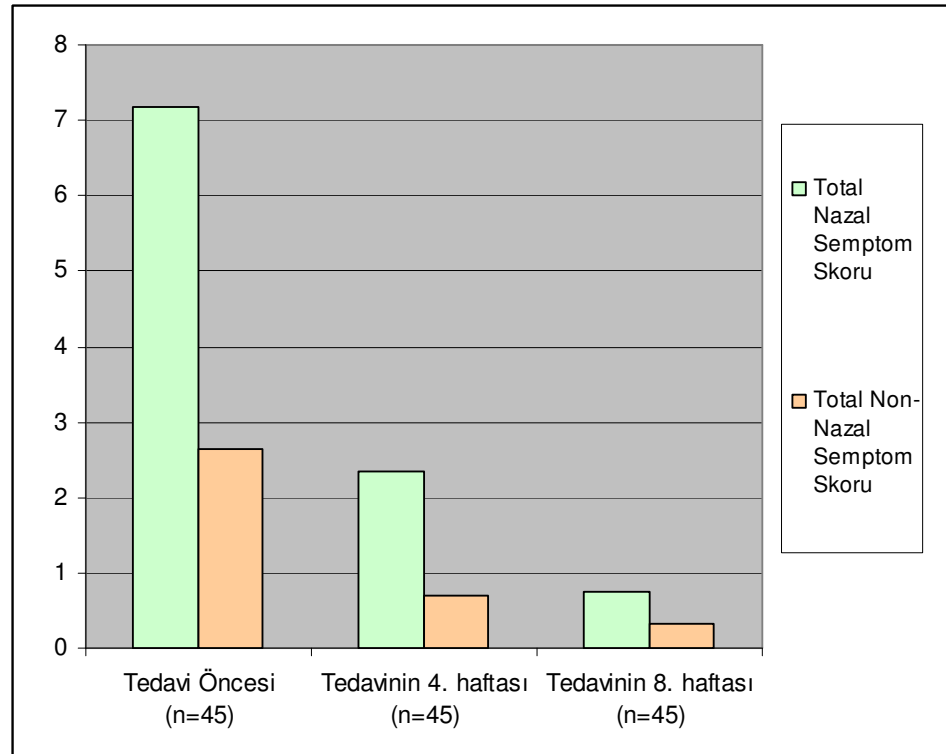
Allerjik rinitli hastaların tedavi öncesi, tedavi sonrası 4. ve 8. haftadaki total non-nazal semptom skorları sırasıyla montelukastla 2.4 ± 2.42 , 0.52 ± 0.85 , 0.46 ± 1.39 , levosetirizinle 2.9 ± 2.58 , 0.88 ± 1.45 , 0.45 ± 1.06 , budesonidle 2.62 ± 2.2 , 0.68 ± 1.15 , 0.08 ± 0.14 olarak tespit edildi.

Allerjik rinitli hastaların montelukast, levosetirizin ve budesonidle tedavi öncesi ile tedavi sonrası 4. hafta ile tedavi öncesi ve tedavi sonrası 8. hafta total nazal ve total non-nazal semptom skorları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p < 0.0001$). Allerjik rinitli hastaların montelukast, levosetirizin ve budesonidle tedavi sonrası 4 ile 8. haftadaki total nazal semptom skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenirken ($p < 0.0001$), total non-nazal semptom skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p > 0.05$). Allerjik rinitli hastaların tedavi öncesi ve tedavi süresince semptom skor değerlerinde görülen değişiklikler Tablo 4.4. ve Şekil 4.2.'de verilmiştir.

Tablo 4.4. Allerjik rinitli hastaların tedavi öncesi, tedavinin 4.ve 8. haftasındaki total nazal ve non-nazal semptom skor ortalama değerlerinde görülen değişiklikler (ortalama $\pm$ SD)

		Tedavi Öncesi	Tedavinin 4. haftası	Tedavinin 8. haftası	p değeri
Total Nazal Semptom Skoru $\pm$ SD (n=45)		7.17 $\pm$ 2.31	2.35 $\pm$ 2.38	0.75 $\pm$ 1.26	$p<0.0001$
Total Nazal Semptom Skoru $\pm$ SD	Montelukast (n=15)	6.9 $\pm$ 2.49	2.07 $\pm$ 2.76	0.66 $\pm$ 1.44	$p<0.0001$
	Levosetirizin (n=15)	7.31 $\pm$ 2.26	2.31 $\pm$ 2.16	1.05 $\pm$ 1.79	
	Budesonid (n=15)	7.31 $\pm$ 2.18	2.67 $\pm$ 2.22	0.53 $\pm$ 0.57	
Total Non-Nazal Semptom Skoru $\pm$SD (n=45)		2.64 $\pm$ 2.4	0.7 $\pm$ 1.15	0.33 $\pm$ 0.86	$p<0.0001$
Total Non-Nazal Semptom Skoru $\pm$ SD	Montelukast (n=15)	2.4 $\pm$ 2.42	0.52 $\pm$ 0.85 *	0.46 $\pm$ 1.39*	$p<0.0001$
	Levosetirizin (n=15)	2.9 $\pm$ 2.58	0.88 $\pm$ 1.45 *	0.45 $\pm$ 1.06*	
	Budesonid (n=15)	2.62 $\pm$ 2.2	0.68 $\pm$ 1.15 *	0.08 $\pm$ 0.14*	

* $p>0,05$



Şekil 4.2. Allerjik rinitli hastaların tedavi öncesi, tedavinin 4. ve 8. haftasındaki total nazal ve non-nazal semptom skor ortalama değerlerinde görülen değişiklikler

Allerjik rinitli hastaların tedavi öncesi, tedavinin 4. ve 8. haftalarındaki nazal semptom skorları üzerine montelukast, levosetirizin ve budesonidin etkileri ayrı ayrı incelendi. Hastaların tedavi öncesi, tedavi sonrası 4. ve 8. haftadaki nazal akıntı semptom skorları sırasıyla montelukastla 1.39 ± 0.72 , 0.44 ± 0.78 , 0.10 ± 0.27 ; levosetirizinle 1.63 ± 0.75 , 0.58 ± 0.61 , 0.32 ± 0.76 ; budesonidle 1.60 ± 0.92 , 0.87 ± 0.68 , 0.11 ± 0.18 olarak tespit edildi.

Allerjik rinitli hastaların tedavi öncesi, tedavi sonrası 4. ve 8. haftadaki nazal tıkanıklık semptom skorları sırasıyla montelukastla 2.03 ± 0.89 , 0.54 ± 0.91 , 0.18 ± 0.56 ; levosetirizinle 2.38 ± 0.43 , 0.57 ± 0.64 , 0.19 ± 0.23 ; budesonidle tedavi öncesi, tedavi sonrası 4. ve 8. haftadaki nazal tıkanıklık semptom skorları sırasıyla 1.96 ± 0.87 , 0.65 ± 0.68 , 0.22 ± 0.33 olarak tespit edildi.

Allerjik rinitli hastaların tedavi öncesi, tedavi sonrası 4. ve 8. haftadaki nazal kaşıntı semptom skorları sırasıyla montelukastla 1.50 ± 1.21 , 0.48 ± 0.90 , 0.11 ± 0.27 ; levosetirizinle 1.66 ± 0.92 , 0.47 ± 0.68 , 0.15 ± 0.30 ; budesonidle 1.67 ± 0.97 , 0.38 ± 0.56 , 0.09 ± 0.19 olarak tespit edildi.

Allerjik rinitli hastaların tedavi öncesi, tedavi sonrası 4. ve 8. haftadaki hapsirlik semptom skorları sırasıyla montelukastla 1.99 ± 0.83 , 0.62 ± 0.75 , 0.27 ± 0.44 ; levosetirizinle 1.47 ± 0.98 , 0.69 ± 0.69 , 0.39 ± 0.76 ; budesonidle 1.96 ± 0.92 , 0.77 ± 0.85 , 0.10 ± 0.18 olarak tespit edildi.

Allerjik rinitli hastaların montelukast, levosetirizin ve budesonidle tedavi öncesi ile tedavi sonrası 4. hafta; tedavi öncesi ile tedavi sonrası 8. hafta ve tedavi sonrası 4. ile 8. hafta nazal akıntı, tıkanıklık, kaşıntı ve hapsirlik skorları karşılaştırıldığında her üç ilaç içinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p < 0.0001$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Allerjik rinitli hastaların tedavi süresince nazal semptom skor değerlerinde görülen değişiklikler (ortalama $\pm$ SD)

Nazal Semptom Skoru $\pm$ SD		Tedavi Öncesi	Tedavinin 4. haftası	Tedavinin 8. haftası	p değeri
Akıntı	Montelukast (n=15)	1.39 $\pm$ 0.72	0.44 $\pm$ 0.78	0.10 $\pm$ 0.27	$p<0.0001$
	Levosetirizin (n=15)	1.63 $\pm$ 0.75	0.58 $\pm$ 0.61	0.32 $\pm$ 0.76	
	Budesonid (n=15)	1.60 $\pm$ 0.92	0.87 $\pm$ 0.68	0.11 $\pm$ 0.18	
Tıkanıklık	Montelukast (n=15)	2.03 $\pm$ 0.89	0.54 $\pm$ 0.91	0.18 $\pm$ 0.56	$p<0.0001$
	Levosetirizin (n=15)	2.38 $\pm$ 0.43	0.57 $\pm$ 0.64	0.19 $\pm$ 0.23	
	Budesonid (n=15)	1.96 $\pm$ 0.87	0.65 $\pm$ 0.68	0.22 $\pm$ 0.33	
Kaşıntı	Montelukast (n=15)	1.50 $\pm$ 1.21	0.48 $\pm$ 0.90	0.11 $\pm$ 0.27	$p<0.0001$
	Levosetirizin (n=15)	1.66 $\pm$ 0.92	0.47 $\pm$ 0.68	0.15 $\pm$ 0.30	
	Budesonid (n=15)	1.67 $\pm$ 0.97	0.38 $\pm$ 0.56	0.09 $\pm$ 0.19	
Hapşırık	Montelukast (n=15)	1.99 $\pm$ 0.83	0.62 $\pm$ 0.75	0.27 $\pm$ 0.44	$p<0.0001$
	Levosetirizin (n=15)	1.47 $\pm$ 0.98	0.69 $\pm$ 0.69	0.39 $\pm$ 0.76	
	Budesonid (n=15)	1.96 $\pm$ 0.92	0.77 $\pm$ 0.85	0.10 $\pm$ 0.18	

Allerjik rinitli hastaların tedavi öncesi, tedavinin 4. ve 8. haftalarındaki non-nazal semptom skorları üzerine montelukast, levosetirizin ve budesonidin etkileri ayrı ayrı incelendi.

Allerjik rinitli hastaların tedavi öncesi, tedavi sonrası 4. ve 8. haftadaki gözde kaşıntı semptom skorları sırasıyla montelukastla 0.84 $\pm$ 0.89, 0.28 $\pm$ 0.51, 0.18 $\pm$ 0.56; levosetirizinle 0.90 $\pm$ 0.86, 0.24 $\pm$ 0.49, 0.27 $\pm$ 0.77; budesonidle 0.93 $\pm$ 0.89, 0.14 $\pm$ 0.21, 0.02 $\pm$ 0.05 olarak tespit edildi.

Allerjik rinitli hastaların tedavi öncesi, tedavi sonrası 4. ve 8. haftadaki gözde yaşarma semptom skorları sırasıyla montelukastla 0.56 $\pm$ 0.76, 0.06 $\pm$ 0.15, 0.01 $\pm$ 0.04; levosetirizinle 0.49 $\pm$ 0.58, 0.23 $\pm$ 0.40, 0.10 $\pm$ 0.21; budesonidle 0.41 $\pm$ 0.46, 0.11 $\pm$ 0.24, 0.02 $\pm$ 0.05 olarak tespit edildi.

Allerjik rinitli hastaların tedavi öncesi, tedavi sonrası 4. ve 8. haftadaki gözde kızarıklık semptom skorları sırasıyla montelukastla 0.44 $\pm$ 0.56, 0.06 $\pm$ 0.13, 0.13 $\pm$ 0.30; levosetirizinle 0.62 $\pm$ 0.72, 0.12 $\pm$ 0.19, 0.03 $\pm$ 0.08; budesonidle 0.46 $\pm$ 0.52, 0.16 $\pm$ 0.24, 0.03 $\pm$ 0.08 olarak tespit edildi.

Allerjik rinitli hastaların tedavi öncesi, tedavi sonrası 4. ve 8. haftadaki kulak/damak kaşıntısı semptom skorları sırasıyla montelukastla 0.57 ± 0.87 , 0.13 ± 0.29 , 0.14 ± 0.55 ; levosetirizinle 0.84 ± 0.86 , 0.30 ± 0.68 , 0.06 ± 0.15 ; budesonidle 0.84 ± 1.0 , 0.27 ± 0.55 , 0.01 ± 0.04 olarak tespit edildi.

Allerjik rinitli hastaların montelukast, levosetirizin ve budesonidle tedavi öncesi ile tedavi sonrası 4. hafta ve tedavi öncesi ile tedavi sonrası 8. hafta arasında gözde kaşıntı, yaşarma, kızarıklık, kulak/damak kaşıntısı ve total non-nazal semptom skorları açısından her üç ilaç için istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p < 0.0001$). Montelukast, levosetirizin ve budesonidle tedavi sonrası 4. ve 8. haftadaki göz kaşıntısı, yaşarması, kızarıklığı ve kulak/damak kaşıntısı açısından her üç ilaç grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p > 0.05$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Allerjik rinitli hastaların tedavi süresince non-nazal semptom skor değerlerinde görülen değişiklikler (ortalama $\pm$ SD)

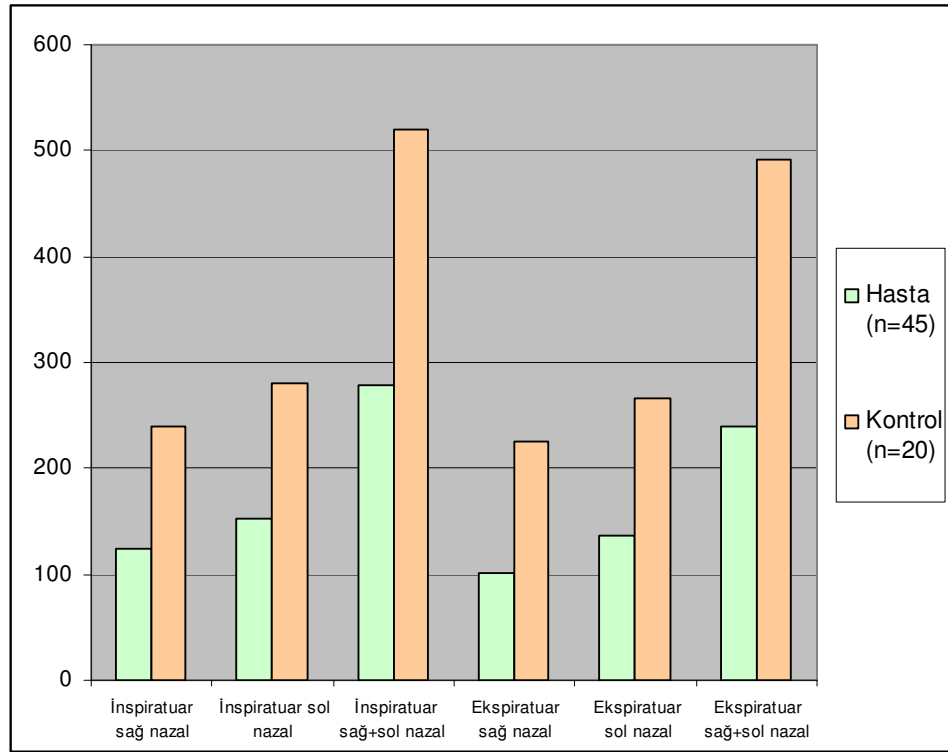
Non-Nazal Semptom $\pm$ SD		Tedavi Öncesi	Tedavinin 4. haftası	Tedavinin 8. haftası	p değeri
Göz kaşıntısı	Montelukast (n=15)	0.84 ± 0.89	$0.28 \pm 0.51^*$	$0.18 \pm 0.56^*$	$p < 0.0001$
	Levosetirizin (n=15)	0.9 ± 0.86	$0.24 \pm 0.49^*$	$0.27 \pm 0.77^*$	
	Budesonid (n=15)	0.93 ± 0.89	$0.14 \pm 0.21^*$	$0.02 \pm 0.05^*$	
Göz yaşarması	Montelukast (n=15)	0.56 ± 0.76	$0.06 \pm 0.15^*$	$0.01 \pm 0.04^*$	$p < 0.0001$
	Levosetirizin (n=15)	0.49 ± 0.58	$0.23 \pm 0.40^*$	$0.10 \pm 0.21^*$	
	Budesonid (n=15)	0.41 ± 0.46	$0.11 \pm 0.24^*$	$0.02 \pm 0.05^*$	
Göz kızarıklığı	Montelukast (n=15)	0.44 ± 0.56	$0.06 \pm 0.13^*$	$0.13 \pm 0.30^*$	$p < 0.0001$
	Levosetirizin (n=15)	0.62 ± 0.72	$0.12 \pm 0.19^*$	$0.03 \pm 0.08^*$	
	Budesonid (n=15)	0.46 ± 0.52	$0.16 \pm 0.24^*$	$0.03 \pm 0.08^*$	
Kulak/damak kaşıntısı	Montelukast (n=15)	0.57 ± 0.87	$0.13 \pm 0.29^*$	$0.14 \pm 0.55^*$	$p < 0.0001$
	Levosetirizin (n=15)	0.84 ± 0.86	$0.30 \pm 0.68^*$	$0.06 \pm 0.15^*$	
	Budesonid (n=15)	0.84 ± 1.00	$0.27 \pm 0.55^*$	$0.01 \pm 0.04^*$	

$p > 0,05$

Allerjik rinitli hastaların ve kontrol grubunun 150 Pa basınç altında nazal hava akımı ortalama değerleri Tablo 4. 7 ve Şekil 4. 3’de verilmiştir. Ortalama inspiratuar sağ nazal hava akımı değeri allerjik rinitli hastaların $124.96 \pm 59.89 \text{ cm}^3/\text{sn}$ iken kontrol grubunun $239.6 \pm 68.75 \text{ cm}^3/\text{sn}$, ortalama inspiratuar sol nazal hava akımı değeri allerjik rinitli hastaların $152.86 \pm 99.00 \text{ cm}^3/\text{sn}$, kontrol grubunun $280.55 \pm 65.49 \text{ cm}^3/\text{sn}$, ortalama inspiratuar sağ+sol nazal hava akımı değeri allerjik rinitli hastalarda $278.26 \pm 113.42 \text{ cm}^3/\text{sn}$ iken kontrol grubunun $520.15 \pm 66.23 \text{ cm}^3/\text{sn}$, ekspiratuar sağ nazal hava akımı değeri allerjik rinitli hastaların $101.66 \pm 61.77 \text{ cm}^3/\text{sn}$ iken kontrol grubunun $225.80 \pm 79.56 \text{ cm}^3/\text{sn}$, ortalama ekspiratuar sol nazal hava akımı değeri allerjik rinitli hastaların $137.51 \pm 106.20 \text{ cm}^3/\text{sn}$ iken kontrol grubunun $265.85 \pm 63.61 \text{ cm}^3/\text{sn}$, ortalama ekspiratuar sağ+sol nazal hava akımı değeri allerjik rinitli hastaların $239.17 \pm 117.55 \text{ cm}^3/\text{sn}$ iken kontrol grubunun $491.65 \pm 68.75 \text{ cm}^3/\text{sn}$ olarak tespit edildi. Allerjik rinitli hastalar ile kontrol grubu arasında ortalama inspiratuar sağ nazal, inspiratuar sol nazal, inspiratuar sağ+sol nazal, ekspiratuar sağ nazal, ekspiratuar sol nazal ve ekspiratuar sağ+sol nazal hava akımı değerleri açısından farklılık saptanmıştır ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.0001$).

Tablo 4.7. Allerjik rinitli hastaların ve kontrol grubunun nazal hava akımı ortalama değerleri (ortalama $\pm$ SD)

Nazal Hava Akımı (cm^3/sn) $\pm$ SD		Hasta (n=45)	Kontrol (n=20)	p değeri
İnspiratuar	sağ nazal	124.96 ± 59.89	239.6 ± 68.75	$p < 0.0001$
	sol nazal	152.86 ± 99.00	280.55 ± 65.49	$p < 0.0001$
	sağ+sol nazal	278.26 ± 113.42	520.15 ± 66.23	$p < 0.0001$
Ekspiratuar	sağ nazal	101.66 ± 61.77	225.80 ± 79.56	$p < 0.0001$
	sol nazal	137.51 ± 106.20	265.85 ± 63.61	$p < 0.0001$
	sağ+sol nazal	239.17 ± 117.55	491.65 ± 68.75	$p < 0.0001$



Şekil 4.3. Allerjik rinitli hastaların ve kontrol grubunun nazal hava akımı ortalama değerleri

Allerjik rinitli hastaların tedavi süresince 150 Pa basıncında nazal hava akımı ortalama değerleri Tablo 4.8 ve Şekil 4. 4'de verilmiştir. Allerjik rinitli hastaların tedavi öncesi, tedavi sonrası 4 ve 8. haftadaki ortalama hava akımı değerleri sırasıyla inspiratuar sağ nazal $124.96 \pm 59.89 \text{ cm}^3/\text{sn}$, $171.29 \pm 114.61 \text{ cm}^3/\text{sn}$, $307.29 \pm 196.42 \text{ cm}^3/\text{sn}$; inspiratuar sol nazal $152.86 \pm 99.00 \text{ cm}^3/\text{sn}$, $238.33 \pm 136.39 \text{ cm}^3/\text{sn}$, $328.36 \pm 188.36 \text{ cm}^3/\text{sn}$; inspiratuar sağ+sol nazal $278.26 \pm 113.42 \text{ cm}^3/\text{sn}$, $409.62 \pm 209.43 \text{ cm}^3/\text{sn}$, $635.65 \pm 319.93 \text{ cm}^3/\text{sn}$; ekspiratuar sağ nazal $101.66 \pm 61.77 \text{ cm}^3/\text{sn}$, $153.44 \pm 123.28 \text{ cm}^3/\text{sn}$, $309.56 \pm 221.03 \text{ cm}^3/\text{sn}$; ekspiratuar sol nazal $137.51 \pm 106.20 \text{ cm}^3/\text{sn}$, $233.82 \pm 137.56 \text{ cm}^3/\text{sn}$, $338.27 \pm 209.74 \text{ cm}^3/\text{sn}$; ekspiratuar sağ+sol nazal $239.17 \pm 117.55 \text{ cm}^3/\text{sn}$, $385.04 \pm 217.94 \text{ cm}^3/\text{sn}$, $647.82 \pm 371.52 \text{ cm}^3/\text{sn}$ olarak tespit edildi.

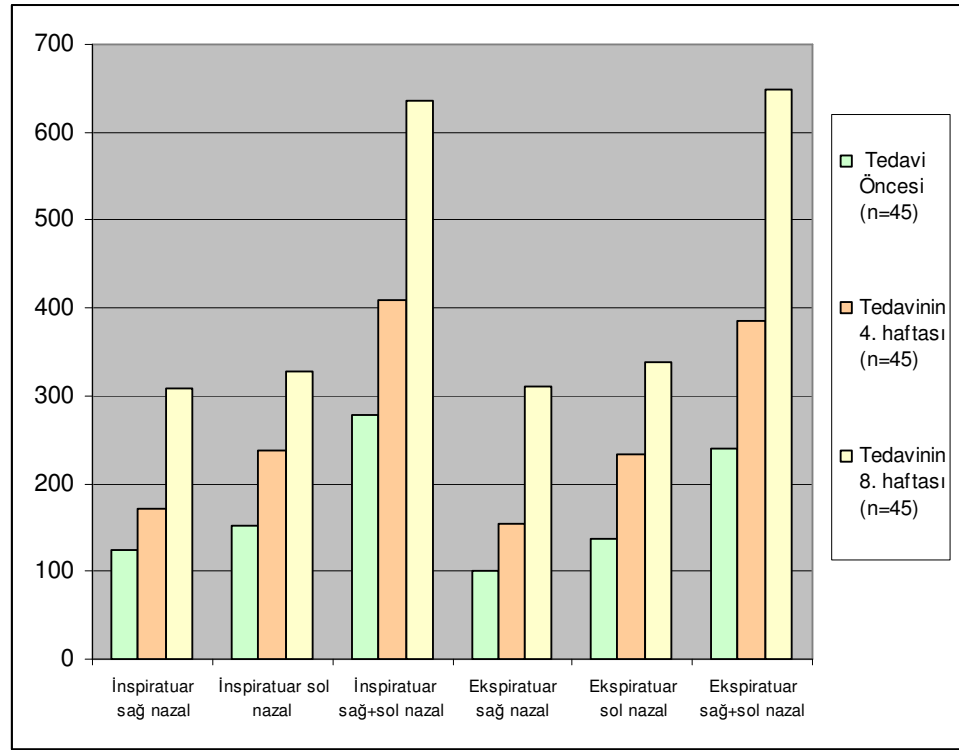
Allerjik rinitli hastaların tedavi öncesi ile tedavi sonrası 4. haftadaki ortalama inspiratuar sol nazal, inspiratuar sağ+sol nazal, ekspiratuar sol nazal ve ekspiratuar sağ+sol nazal hava akımları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenirken ($p < 0.0001$), inspiratuar sağ nazal ve ekspiratuar sağ nazal hava akımı

değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Allerjik rinitli hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası 8. haftadaki ortalama inspiratuar sağ nazal, inspiratuar sol nazal, inspiratuar sağ+sol nazal, ekspiratuar sağ nazal, ekspiratuar sol nazal ve ekspiratuar sağ+sol nazal hava akımı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0.0001$). Allerjik rinitli hastaların tedavi sonrası 4 ve 8. haftadaki ortalama inspiratuar sağ nazal, inspiratuar sol nazal, inspiratuar sağ+sol nazal, ekspiratuar sağ nazal, ekspiratuar sol nazal ve ekspiratuar sağ+sol nazal hava akımı değerleri açısından farklılık saptanmıştır ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.0001$).

Tablo 4.8. Allerjik rinitli hastaların tedavi süresince ortalama nazal hava akımı değerlerinde görülen değişiklikler (ortalama $\pm$ SD)

Nazal Hava Akımı (cm ³ /sn) $\pm$ SD		Tedavi Öncesi (n=45)	Tedavinin 4. haftası (n=45)	Tedavinin 8. haftası (n=45)	p değeri
İnspiratuar	sağ nazal	124.96 $\pm$ 59.89*	171.29 $\pm$ 114.61 *	307.29 $\pm$ 196.42	p<0.0001
	sol nazal	152.86 $\pm$ 99.00	238.33 $\pm$ 136.39	328.36 $\pm$ 188.36	p<0.0001
	sağ+sol nazal	278.26 $\pm$ 113.42	409.62 $\pm$ 209.43	635.65 $\pm$ 319.93	p<0.0001
Ekspiratuar	sağ nazal	101.66 $\pm$ 61.77*	153.44 $\pm$ 123.28 *	309.56 $\pm$ 221.03	p<0.0001
	sol nazal	137.51 $\pm$ 106.20	233.82 $\pm$ 137.56	338.27 $\pm$ 209.74	p<0.0001
	sağ+sol nazal	239.17 $\pm$ 117.55	385.04 $\pm$ 217.94	647.82 $\pm$ 371.52	p<0.0001

* $p>0,05$



Şekil 4.4. Allerjik rinitli hastaların tedavi süresince ortalama nazal hava akım değerlerinde görülen değişiklikler

Allerjik rinitli hastaların her bir ilaçla tedavi sürecinde nazal hava akımı ortalama değerleri Tablo 4.9’da verilmiştir. Allerjik rinitli hastaların tedavi öncesi, tedavi sonrası 4 ve 8.haftalardaki ortalama inspiratuar sağ+sol nazal hava akımı değerleri sırasıyla montelukastla $293.73 \pm 98.85 \text{ cm}^3/\text{sn}$, $489.80 \pm 433.91 \text{ cm}^3/\text{sn}$, $823.80 \pm 631.09 \text{ cm}^3/\text{sn}$; levosetirizinle $264.67 \pm 105.28 \text{ cm}^3/\text{sn}$, $351.07 \pm 91.96 \text{ cm}^3/\text{sn}$, $517.67 \pm 147.31 \text{ cm}^3/\text{sn}$; budesonidle $276.40 \pm 138.20 \text{ cm}^3/\text{sn}$, $388.00 \pm 102.42 \text{ cm}^3/\text{sn}$, $565.47 \pm 181.39 \text{ cm}^3/\text{sn}$ olarak tespit edildi. Allerjik rinitli hastaların montelukastla tedavi öncesi, tedavi sonrası 4 ve 8. haftadaki ortalama ekspiratuar sağ+sol nazal hava akımı değerleri sırasıyla montelukastla $262.33 \pm 96.41 \text{ cm}^3/\text{sn}$, $461.27 \pm 477.61 \text{ cm}^3/\text{sn}$, $837.47 \pm 641.20 \text{ cm}^3/\text{sn}$; levosetirizinle $223.93 \pm 101.29 \text{ cm}^3/\text{sn}$, $331.13 \pm 67.76 \text{ cm}^3/\text{sn}$, $511.80 \pm 203.77 \text{ cm}^3/\text{sn}$; budesonidle $231.27 \pm 151.60 \text{ cm}^3/\text{sn}$, $362.73 \pm 108.45 \text{ cm}^3/\text{sn}$, $594.20 \pm 269.60 \text{ cm}^3/\text{sn}$ olarak tespit edildi.

Allerjik rinitli hastaların montelukast, levosetirizin ve budesonidle tedavi öncesi ve tedavi sonrası 4. haftadaki ortalama inspiratuar sağ+sol, ekspiratuar sağ+sol nazal hava akımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi

($p<0.0001$). Montelukast, levosetirizin ve budesonidle tedavi öncesi ve tedavi sonrası 8. haftadaki ortalama inspiratuar sağ+sol, ekspiratuar sağ+sol nazal hava akımı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0.0001$). Montelukast, levosetirizin ve budesonidle tedavi sonrası 4. ve 8. haftadaki ortalama inspiratuar sağ+sol, ekspiratuar sağ+sol nazal hava akımı değerleri her üç ilaç için istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0.0001$).

Tablo 4.9. Allerjik rinitli hastaların her bir ilaçla tedavi sürecinde nazal hava akımı ortalama değerlerinde görülen değişiklikler (ortalama $\pm$ SD)

Sağ+Sol Nazal Hava Akımı (cm ³ /sn) $\pm$ SD		Tedavi Öncesi	Tedavinin 4. haftası	Tedavinin 8. haftası	p değeri
İnspiratuar	Montelukast (n=15)	293.73 $\pm$ 98.85	489.80 $\pm$ 433.91	823.80 $\pm$ 631.09	$p<0.0001$
	Levosetirizin (n=15)	264.67 $\pm$ 105.28	351.07 $\pm$ 91.96	517.67 $\pm$ 147.31	
	Budesonid (n=15)	276.40 $\pm$ 138.20	388.00 $\pm$ 102.42	565.47 $\pm$ 181.39	
Ekspiratuar	Montelukast (n=15)	262.33 $\pm$ 96.41	461.27 $\pm$ 477.61	837.47 $\pm$ 641.20	$p<0.0001$
	Levosetirizin (n=15)	223.93 $\pm$ 101.29	331.13 $\pm$ 67.76	511.80 $\pm$ 203.77	
	Budesonid (n=15)	231.27 $\pm$ 151.60	362.73 $\pm$ 108.45	594.20 $\pm$ 269.6	

Ayrıca, 3 ilaç grubunda ayrı ayrı ve gruplar birleştirilerek korelasyonlar incelenmiş ve şu sonuçlara ulaşılmıştır. Tedavi öncesi, tedavinin 4. ve 8. haftasındaki semptom skorları ile inspiratuar sağ nazal, inspiratuar sol nazal, ekspiratuar sağ nazal, ekspiratuar sol nazal ölçümleri arasında anlamlı bir doğrusal ilişki tespit edilememiştir.

5. TARTIŞMA

Allerjik rinit, allerjenlerle temas sonucunda burun mukoza membranında inflamasyon gelişmesi ile karakterize, mortalitesi olmayan ancak morbiditesi giderek artan bir hastalıktır (180). Allerjik rinit, çocukluk çağı kronik hastalıkları içinde sık görülen bir hastalıktır. Tanı ve tedavideki gecikmeler çocuğun öğrenme kapasitesini azaltabilir, fiziksel ve psikososyal gelişim yeteneğini ciddi biçimde bozabilir, yaşam kalitesini düşürebilir (140).

Tüm dünyada ortalama beş kişiden birini etkileyen ve sıklığı giderek artmakta olan allerjik rinitin ülkemizde çocukluk çağındaki prevalansı %6 ile %15 arasında olduğu bildirilmiştir (181). Çocukluk ve ergenlik döneminde allerjik rinit prevalansı giderek artmaktadır. Bu nedenle çocukların sosyal ve emosyonel gelişimini olumsuz yönde etkilemeyecek; yeni, etkin ve güvenilir tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi zorunlu hale gelmiştir. Allerjik rinit tedavisinde sık kullanılan ilaçlar olan antihistaminiklerin sedasyon gibi istenmeyen etkileri vardır. Sedasyon çocukların sosyal gelişimini ve okul başarısını azaltır. Bu nedenle çocuklarda allerjik rinit tedavisinde sedasyon yapıcı etkisi çok az olan antihistaminik ilaçlara ihtiyaç vardır (12, 182). Allerjik rinitte tedavinin hedefi, yakınmaların en düşük yan etki sağlanarak etkin biçimde tedavi edilmesidir. Levosetirizin, budesonid ve montelukast allerjik rinitin semptomatik tedavisinde günümüzde yaygın olarak kullanılan ilaçlardır.

Allerjik rinit gelişmesinde, aile atopi öyküsü olması ile çocuğun geçirdiği diğer allerjik hastalıklar (astım gibi) önemli risk faktörleridir (183,184). Mısırlıoğlu ve Cengizlier (185) 2003 yılında Ankara’da yaptıkları retrospektif bir çalışmada allerjik rinit tanısı ile izlenmekte olan 543 hastanın, 227 (%21.8)’sinin mevsimsel; 316 (%58.2)’sinin da perennial allerjik rinit olduğu, ailesel atopi sıklığını ise %50 olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda bu değer %57.8 olup literatür ile uyumludur.

Bousquet ve ark. (20) tarafından allerjik rinitli hastalara konjonktivit eşlik etme sıklığı %70-80 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise allerjik rinitli hastaların %57.8’ne konjonktivit eşlik ettiği tespit edilmiştir.

Serum IgE düzeyinin yüksek olduğunun belirlenmesi, allerjik hastalıkların varlığının araştırılmasında önemli bir tanı yöntemidir (9). Ahlstedt (186) ve Yman

(9) yaptıkları iki ayrı çalışmada; IgE antikorları varlığının test edilmesinin, allerjik hastalıkların tanısında özgül bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir. Henry ve ark. (111) ailesinde allerjik hastalık öyküsü olan çocukların %75'inde, serum IgE düzeylerinin yaşa göre belirlenen değerlerin %95'inin üzerinde olduğunu bildirmişlerdir. Chen ve ark. (187) perennial allerjik rinitli çocuklarda, yüksek serum IgE düzeylerinin tanısai değeri olduğunu ve Winther ve ark. (188) mevsimsel allerjik rinitli hastalarda serum IgE düzeylerinin allerjik rinit şiddetiyle korelasyon gösterdiğini ortaya koymuşlardır. Bizim çalışmamızda ise orta-ağır persistan allerjik rinitli hastalarda, serum IgE düzeylerinin tedavi öncesinde yüksek olduğu; levosetirizin, budesonid ve montelukast tedavileri sonrasında ise belirgin olarak düştüğü tespit edildi. Bu sonuç literatür ile uyumludur ve bize serum IgE düzeyinin tayininin, çocukluk çağındaki persistan allerjik rinitli hastalarda, hastalığın tanısında, takibinde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde etkili olduğunu düşündürmüştür.

Allerjik rinitli hastaların tanı ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde serum ECP düzeyinin rolü çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. Chen ve ark. (187) perennial allerjik rinitli çocuklarda serum ECP düzeylerinin allerjik rinit şiddetiyle ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Hsu ve ark. (189) çalışmalarında, serum ECP düzeyinin allerjik rinitte hastalık aktivitesini takip etmede yararlı olduğunu vurgulamışlardır. Bu çalışmada, orta-ağır persistan allerjik rinit tanısı ile izlenmekte olan çocuk hastalarda, serum ECP düzeylerinin tedavi öncesinde yüksek olduğu ve tedavi sonrasında belirgin düşüş gösterdikleri tespit edildi. Bu nedenle serum ECP düzeyinin çocukluk çağı persistan allerjik rinitli hastalarda, hastalık aktivitesinin takibinde kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Hsieh ve ark. (190) kan, sekresyon ve bronşial mukoza eozinofil seviyelerinin, allerjik hastalıkların şiddeti ile doğru orantılı olarak değişkenlik gösterdiğini vurgulamışlardır. Philip ve ark. (169) mevsimsel allerjik rinitli hastalarda, montelukast tedavisi sonrasında kan eozinofil düzeylerinde anlamlı azalma tespit etmişlerdir. Pizzichini ve ark. (191) günde bir kez 4 hafta boyunca alınan montelukast tedavisinin nazal ve kan eozinofillerini azalttığını göstermişlerdir. Chen ve ark. (187) perennial allerjik rinitli çocuklarda, kan ve nazal eosinofil sayısı düzeylerinin allerjik rinit şiddetiyle ilişkili olduğunu göstermişler ve nazal eosinofil sayısını bir organ spesifik allerjik inflamasyon belirleyicisi olarak tesbit etmişlerdir.

Benzer sonuçlar Borish ve ark. (192) tarafından da bildirilmiştir. Levosetirizin, histamin blokajı sebebi ile allerjik yanıtta anti-inflamatuar etki gösterir. Bazı çalışmalarda, levosetirizin tarafından, IL-5'in uyardığı eozinofil kemotaksisi, in vitro olarak akciğer ve dermal endotelial hücrelerinde eotaksin ile uyarılan eozinofil transmigasyonunu süprese etme kapasitesini ortaya koymuşlardır (193,194). Çalışmamızda montelukast, levosetirizin ve budesonid ile dolaşımdaki eozinofillerin sayısında anlamlı bir düşüş saptandı. Bu sonuç allerjik inflamasyona karşı sistemik olarak etkili olduklarını düşündürmektedir.

Bu çalışmada kontrol grubu ve tedavi öncesi allerjik rinitli hastalar ile allerjik rinitli hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası nazal smear eozinofil yüzdesi, kan eozinofil yüzdesi ve total eozinofil sayısı değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edildi. Bu nedenle literatürle uyumlu olarak nazal smear eozinofil yüzdesi, kan eozinofil yüzdesi ve total eozinofil sayısı değerlerinin allerjik rinitli hastaların tanısı ve tedavilerinin izlenmesinde yararlı olabileceklerini düşünmekteyiz. Montelukast, levosetirizin ve budesonid ile dolaşımdaki eozinofillerin sayısında anlamlı düşüş saptanması her üç ilacın da allerjik inflamasyona karşı hem lokal hem de sistemik olarak etkili olduklarını düşündürmektedir.

Nazal mukozada eozinofil miktarını, montelukast ve setirizin gibi bazı ilaçların azaltıp azaltmadığı hakkında çelişkili sonuçlar mevcuttur (195,196,197). Ancak Ciprandi ve ark.(194) levosetirizinin, nazal mukozada eozinofil miktarını azalttığını bildirmişlerdir. Levosetirizinin, histamin blokajı sebebi ile allerjik yanıtta anti-inflamatuar etki gösterdiğini düşünmekteyiz.

Perennial allerjik rinitte en önemli yakınma burun tıkanıklığıdır. Gentile ve ark.'nın (198) da çalışmalarında belirttiği gibi, allerjik rinitin semptomatik tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilaçlar olan antihistaminikler hapşırık, burun akıntısı ve kaşıntısı yakınmalarını azaltmada çok etkili iken, burun tıkanıklığı üzerine etkilerinin yetersiz olduğu bilinmektedir. Ancak son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda, yeni kuşak antihistaminiklerin (levosetirizin, desloratidin) burun tıkanıklığını azalttığı ve dekonjestan etkilerinin muhtemelen antiinflamatuvar özelliklerinden kaynaklanabileceği bildirilmiştir (194,199). Yine bu çalışmalarda, levosetirizinin, hem mevsimsel allerjik rinit hem de perennial allerjik rinitli

hastalarda nazal semptomları ve nazal hava akımlarını düzelttiği, inflamatuvar belirleyicileri azaltarak immün modülatuar ve antiinflamatuvar etkisi olduğu bildirilmiştir (194,199). Bu çalışmada da benzer şekilde levosetirizin tedavisi ile nazal semptom skorları ve hava akımlarında belirgin düzelme olduğu görülmüştür.

Lökotrien reseptör antagonistleri allerjik rinitte lökotrienlerin neden olduğu nazal konjesyonu bloke ederek semptomları düzeltirler. Montelukast, CysLT1 reseptör antagonistidir ve iyi tolere edilen, etkili ve çocukluk çağı astımı tedavisinde kullanılan güvenilir bir ilaçtır (200,201). Burun tıkanıklığı üzerine önemli etkisi olduğu farklı çalışmalarda gösterilmiş olmakla beraber, burun akıntısı, hapşırık ve burun kaşınması yakınmalarını azaltmada yetersiz olduğu da bildirilmektedir. Literatürde montelukastın mevsimsel allerjik rinitli hastaların tedavisinde hem tek başına etkili olduğunu hem de yetersiz olduğunu bildiren çalışmalar vardır. Van Adelsberg ve ark. (202) montelukastın veriliş zamanından bağımsız olarak mevsimsel allerjik rinitli hastalarda nazal ve non-nazal semptomların tedavisinde belirgin yarar sağladığını bildirmişlerdir. Storms ve ark. (82), montelukastın mevsimsel allerjik rinitli hastalarda nazal ve non-nazal semptomları azalttığını ve yaşam kalitesini arttırdığını göstermiştir. Haberal ve ark. (90) montelukast tedavisi ile nazal ve non-nazal semptom skorlarının düzeldiği ve montelukastın iyi tolere edildiğini bildirmişlerdir.

Hsieh ve ark. (203) 6-12 yaş grubu çocuklarda montelukast ve setirizin ile yaptıkları bir çalışmada, her iki ilacın da nazal hava akımları, total semptom skorları ve yaşam kalite skorları üzerine benzer şekilde yararlı etkileri olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca setirizin nazal tıkanıklık, akıntı, hapşırık ve göz kızarıklığı yakınmalarının giderilmesinde montelukasta göre daha üstün iken, montelukastın ise kan eozinofil seviyelerinde belirgin düşüş sağlaması ve gece uyku kalitesini artırması bakımından setirizine göre üstün olduğunu tespit etmişlerdir. Ancak bir başka çalışmada 2-6 yaş grubu çocuklarda bu iki ilacın karşılaştırılması sonucu setirizinin perennial allerjik rinitteki çoğu semptomu montelukasta göre daha etkili olduğu ve montelukast tedavisinin 6 yaş altındaki çocuklarda daha çok diğer tedavileri destekleyici olabileceği ve gece uyku kalitesini arttırdığı bildirilmiştir (204).

Budesonid, uygun dozda kullanıldığında zaman belirgin yan etki olmaksızın, allerjik rinit yakınmalarını kontrol eden güçlü ve etkili bir nazal steroiddir (205). Budesonid perennial allerjik rinitli hastalarda allerjik rinit yakınmalarını kontrol etmede etkin olan topikal nazal steroiddir; hastaların gece ve gündüz uyku problemlerini azaltıp, uyku kalitesini artırır (206). Ciprandi ve ark. (207) budesonidin mevsimsel allerjik rinitli hastaların semptomlarını azaltmada, nazal semptomların ve özellikle de göz semptomlarının gerilemesinde yararlı olduğunu bildirmişlerdir.

Montelukast, levosetirizin ve budesonid allerjik rinit tedavisi için etkili ilaçlardır ve hastalar tarafından iyi tolere edilirler (190). Çalışmamızda tedavi gruplarının güvenliği ve tolerabiliteleri; kontrollerde hastalara yan etkiler sorularak ve vital bulgularında olabilecek değişiklikler fizik incelemeler önceki kontrolü ile karşılaştırılarak araştırıldı. İlaçların kullanımına bağlı hiçbir olumsuzluk ve yan etki gözlenmedi. Çalışmamızda her üç ilaç ile hastaların ayrı ayrı nazal semptom ve total nazal semptom skorları değerleri tedavinin 4. ve 8. haftasında sonunda belirgin azalma gözlenirken, non-nazal semptom ve total non-nazal semptom skorları değerlerinde tedavinin ilk 4 haftasında gözlenen anlamlı azalma, 4. ve 8. hafta arasında gözlenmedi. Bu sonuçlar bize, nazal semptomların tedavisi süresi uzunluğuna paralel olarak azalmaya devam ettiğini ve non-nazal semptomların kontrol altına alınabilmesi için 4 haftalık tedavi süresinin yeterli olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda her üç ilacın, 8 haftalık tedavi süresi boyunca, allerjik rinitin nazal ve non-nazal yakınmalarını gidermede belirgin şekilde etkili oldukları tesbit edildi.

Klinisyenlerin hedefi olan hastaların nazal konforlarını arttırmanın değerlendirilmesi çeşitli subjektif ve objektif yöntemlerle yapılabilir. Perennial allerjik rinitte en önemli semptomlar burun tıkanıklığı sonucu ortaya çıkar ve tıkanıklık rinomanometre ile objektif olarak değerlendirilebilir (208). Burun tıkanıklığının nedeni; allerjik inflamasyon, mukozal konjesyon ve artmış mukus üretimidir. Rinomanometrenin klinik olarak yararını ve subjektif değerlendirmelerle olan korelasyonunu araştırmak için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Yaniv ve ark. (201) rinomanometrenin ile hastanın semptomları ve bulguları arasında her zaman korelasyon olmadığını bildirmişlerdir. Hardcastle ve ark (209) rinoskopik bulgularla

rinomanometre sonuçlarını kıyasladıklarında, bazı durumlarda semptomlarla rinomanometrik sonuçlar arasında anlamlı bir ilişki olduğu halde, rinoskopik olarak bu bulguların desteklenmediği belirtilmiştir. Clement ve ark. (210) ise allerjik reaksiyonun erken ve geç fazı sırasında nazal allerjenle uyarılan burunda hava yolu direncinin artışının ölçülmesinde rinomanometrenin ideal olduğunu belirtmiştir. Suzina ve ark. (211) da rinomanometrenin nazal rezistansın kantitatif ölçülmesi ve kayıt edilmesi için değerli bir klinik metot olduğunu vurgulamışlardır. Wilson ve ark. (158) rinomanometre ile elde edilen nazal akım değerlerinin nazal semptomlarla yakın korelasyon gösterdiğini ve montelukast ve budenosid tedavisinin mevsimsel allejik rinitli hastalarda nazal semptomları belirgin düzelttiğini bildirmişlerdir. Ciprandi ve ark. (194) yaptıkları çalışmada, levosetirizinin nazal semptomları azaltması yanında rinomanometrik olarak nazal hava akımlarını düzelterek nazal obstrüksiyonu azalttığını bildirmişlerdir. Allerjik rinitli çocuklarda rinomanometre ile yapılan çalışmalar erişkinlere göre daha azdır. Lelong ve ark. (212) ev tozu akarı allerjili 76 çocuğu dahil ettikleri çalışmada rinomanometrenin çocukluk çağında kronik veya rekürren rinopatilerin araştırılmasında kolay ve yararlı bir metot olduğunu bildirmişlerdir. Fernandes ve ark. (213) 7-17 yaş arası 32 çocukta yaptıkları bir çalışmada nazal provokasyon testi sırasında aktif anterior rinomanometri ile değerlendirme yapmışlar ve rinomanometrik ölçümler ile yapılan nazal provokasyon testinin güvenli bir yöntem olduğunu saptamışlardır. Zapletal ve Chalupova (214) 192 sağlıklı Kafkas çocukta normal rinomanometrik parametreleri göstermeyi amaçladıkları çalışmalarında ayrıca nazal obstrüksiyonlu çocuklarla karşılaştırmayı daha objektif hale getirecek tablolar oluşturmuşlardır. Suzina ve ark. (211) Malezya halkında ve Zapletal ve Chalupova (266) Kafkas halkında yaptıkları çalışmalarda rinomanometrenin, major etnik gruplarda karakteristik anatomik yüz yapısıyla nazal hava yolu rezistansının değişiklik gösterdiğini bildirmişlerdir. Biz de çalışmamızda ülkemizde çocukluk çağında yapılacak gelecek araştırmalarda referans olabilecek normal rinomanometrik ölçümleri gerçekleştirdik. Ayrıca çalışmamızda montelukast, levosetirizin ve budesonid tedavisi ile literatürle uyumlu olarak hastaların inspiratuar ve ekspiratuar nazal hava akımlarında anlamlı düzelme olduğunu tespit ettik.

Sonuç olarak, bu çalışmada allerjik rinitli çocukların inspiratuar ve ekspiratuar nazal hava akımları sağlıklı çocuklardan düşük olarak bulunmuş olup, montelukast, levosetirizin ve budesonid tedavilerinin nazal hava akımı ve semptom skorlarını düzeltmekte etkili oldukları gösterilmiştir. Üç ilaç grubunda ayrı ayrı ve gruplar birleştirilerek elde edilen korelasyonların analizinde tedavi öncesi, tedavinin 4. ve 8. haftasındaki semptom skorları ile inspiratuar ve ekspiratuar nazal ölçümleri arasında anlamlı bir doğrusal ilişki tespit edilememiştir. Çalışmamız, rinomanometrenin, çocuklarda nazal fizyolojinin öğrenilmesi ve allerjik rinitin tanısı ve takibinde etkin ve objektif bir test yöntemi olarak kullanılabilineceğini göstermiştir. Ancak daha geniş serilerle yapılacak fazla sayıda çalışmalara ihtiyaç olduğu muhakkaktır.

7. SONUÇLAR

Orta-ağır persistan allerjik rinitli 6-16 yaş çocuk hastalarda yaptığımız çalışmada;

1. Ailesel atopi öyküsü %57.8 ve konjonktivit varlığı %57.8 olarak tespit edildi.
2. Orta-ağır persistan allerjik rinitli hastalarda serum IgE ve ECP düzeylerinin tedavi öncesi yüksek olduğu ve levosetirizin, budesonid ve montelukast tedavileri sonrası belirgin düşüş gösterdikleri tespit edildi. Serum IgE ve ECP düzeyi tayininin, çocuklarda allerjik rinit tanısında ve hastalığın takibinde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılabileceği düşünülmektedir.
3. Çalışmamızda montelukast, levosetirizin ve budesonid ile kan eozinofil yüzdesi ve total eozinofil sayısında anlamlı bir düşüş sağlanmış olup, bu sonuç allerjik inflamasyona karşı etkili olduklarını düşündürmektedir.
4. Her üç ilacın çocukluk çağı orta-ağır persistan allerjik rinitte nazal smear eozinofil oranı üzerine aynı düzeyde iyileştirici etkinlik göstermeleri nazal mukozada da antiinflamatuvar etkili olduklarını düşündürmüştür.
5. Çalışmamızda her üç ilacın, 8 haftalık tedavi süresi boyunca, allerjik rinitli hastaların nazal semptomların tedavisinde belirgin şekilde etkili oldukları, non-nazal semptomların tedavisinde ise 4 haftalık sürenin yeterli olduğu saptandı. Günlük semptom skorlamalarının allerjik rinitli hastalarda tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılabilecek güvenilir bir yöntem olduğunu düşünmekteyiz.
6. Allerjik rinitli çocuklarda kullanılan montelukast, levosetirizin ve budesonid tedavileri ile inspiratuvar ve ekspiratuvar nazal hava akımlarında düzelme olduğu görülmüş olup, hastalığın tanısı ve tedavinin etkinliğinin izleminde rinomanometrenin güvenilir bir yöntem olduğu sonucuna varılmıştır.
7. Rinomanometrenin çocukluk çağında kolayca uygulanabilir olduğu tespit edilmiştir. Ülkemizde çocukluk çağında yapılacak araştırmalarda referans olabilecek normal nazal hava akımı değerleri rinomanometrik olarak saptanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Bousquet, J., Neukirch, F., Bousquet, P.J., Gehano, P., Klossek, J.M., Le Gam, M. ve Allaf, B. (2006), Severity and impairment of allergic rhinitis in patients consulting in primary care. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 117, 158-162.
2. Blaiss, M. (2004), Current concept and therapeutic strategies for allergic rhinitis in school age children. *Clin. Ther.*, 26, 1876-1889.
3. Aberg, N., Sundell, J., Eriksson, B., Hesselmar, B. ve Aberg, B. (1996), Prevalence of allergic disease in schoolchildren in relation to family history, upper respiratory tract infections, and residential characteristics. *Allergy*, 51, 232-237.
4. Braunstahl, G.J. ve Fokkens, W. (2003), Nasal involvement in allergic asthma. *Allergy*, 58, 1235-1243.
5. Danielsson, J. ve Jessen, M. (1997), The natural course of allergic rhinitis during 12 years of follow-up. *Allergy*, 52, 331-334.
6. Greisner, W.A. 3rd, Settipane, R.J. ve Settipane, G.A. (1998), Co-existence of asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. *Allergy Asthma Proc.*, 19, 185-188.
7. Söderström, L., Kober, A., Ahlstedt, S., de Groot, H., Lange, C.E., Paganelli, R., Roovers, M.H. ve Sastre, J. (2003), A further evaluation of the clinical use of specific IgE antibody testing in allergic diseases. *Allergy*, 58, 921-928.
8. Yunginger, J.W., Ahlstedt, S., Eggleston, P.A., Homburger, H.A., Nelson, H.S., Ownby, D.R., Platts-Mills, T.A., Sampson, H.A., Sicherer, S.H., Weinstein, A.M., Williams, P.B., Wood, R.A. ve Zeiger R.S. (2000), Quantitative IgE antibody assays in allergic diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 105, 1077-1084.
9. Yman, L. (2001), Standardization of in vitro methods. *Allergy*, 56, 70-74.
10. De Blic, J., Wahn, U., Billard, E., Alt, R. ve Pujazon, M.C. (2005), Levocetirizine in children: evidenced efficacy and safety in a 6-week randomized seasonal allergic rhinitis trial. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 16, 267-275.
11. Rosenwasser, L.J. (2002), Treatment of allergic rhinitis. *Am. J. Med.*, 113, 17-24.
12. Fireman, P. (2000), Therapeutic approaches to allergic rhinitis: treating the child. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 105, 616-621.
13. Clemens, V.P. (1906), *Allergie*. *Munch. Med. Wochenschr.*, 53, 1457.
14. Leung, D.Y.M. (1996), Allergic immune response. In; *Allergy, asthma and immunology from infancy to childhood*. Bierman CW, Pearlman DS, Shapiro GG, Buse WW (eds). 3th ed. WB Saunders Co, Philadelphia, 68.
15. Centner, J. ve Weck, A.L. (1995), *Maladies allergiques courantes*. In; *Atlas immuno-allergologie*. J Centner, AL Weck (eds). Hogrefe and Huber Publishers, 99.

16. Mossmann, R.T. ve Coffman, L.R. (1989), Th1 and Th2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu. Rev. Immunol.* 7, 145–173.
17. Mossmann, R.T. ve Coffman, L.R. (1989), Heterogeneity of cytokine secretion patterns and functions of helper T cells. *Adv. Immunol.*, 46, 111–147.
18. Bousquet, J., Jacot, W., Vignola, A.M., Bachert, C. ve Van Cauwenberge, P. (2004), Allergic rhinitis: A disease remodeling the upper airways? *J. Allergy Clin. Immunol.*, 113, 43-49.
19. Skoner, D.P. (2001), Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection and diagnosis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 108, 2-8.
20. Bousquet, J., Van Cauwenberge, P. ve Khaltaev, N.; Aria Workshop Group, World Health Organization. (2001), Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA). *J. Allergy Clin. Immunol.*, 108, 147-334.
21. Von Mutius, E., Weiland, S.K., Fritzsch, C., Duhme, H. ve Keil, U. (1998), Increasing prevalence of hay fever and atopy among children in Leipzig. *Lancet*, 351, 862-866.
22. D'Amato, G., Ruffili, A., Sacerdoti, G. ve Bonini, S. (1992), Parieteria pollinosis: a review. *Allergy*, 47, 443-449.
23. Borish, L. (2003), Allergic rhinitis: systemic inflammation and implications for management. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 112, 1021-1031.
24. Salib, R.J., Drake-Lee, A. ve Howarth, P.H. (2003), Allergic rhinitis: past, present and the future. *Clin. Otolaryngol. Allied Sci.*, 28, 291-303.
25. Guadano, E.M., Serra-Batlles, J., Meseguer, J., Castillo, J.A., de Molina, M., Valero, A. ve Picado C. (2004), Rupatadine 10 mg and ebastine 10 mg in seasonal allergic rhinitis: a comparison study. *Allergy*, 59, 776-771.
26. O'Connell, E.J. (2004), The burden of atopy and asthma in children. *Allergy*, 59, 7–11.
27. Malone, D.C., Lawson, K.A., Smith, D.H., Arrighi, H.M. ve Battista, C.A. (1997), A cost of illness study of allergic rhinitis in the United States. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 99, 22-27.
28. D'Alonzo, G.E. Jr. (2002), Scope and impact of allergic rhinitis. *J. Am. Osteopath. Assoc.*, 102, 2-6.
29. Strachan, D., Sibbald, B., Weiland, S., Ait-Khaled, N., Anabwani, G., Anderson, H.R., Asher, M.I., Beasley, R., Björkstén, B., Burr, M., Clayton, T., Crane, J., Ellwood, P., Keil, U., Lai, C., Mallol, J., Martinez, F., Mitchell, E., Montefort, S., Pearce, N., Robertson, C., Shah, J., Stewart, A., von Mutius, E. ve Williams, H. (1997), Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the International Study on Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr. Allergy Immunol.*, 8, 161-176.

30. Lee, J.T., Lam, Z.C.M., Lee, W.T., Kuo, L.C.T., Jayant, V., Singh, G., Lee, J. (2004), Familial Risk of Allergic Rhinitis and Atopic Dermatitis among Chinese Families in Singapore. *Ann. Acad. Med. Singapore.*, 33, 71-74.
31. Özkaragöz, K. ve Çakın, F. (1969), Atopic children in Turkey. *Ann. Allergy*, 27, 13-17.
32. Demirel, Y. (2002), Rinit ve astım ilişkisi. *Türkiye Klinikleri Allergy-Asthma*, 4, 65-68.
33. Kendirli, G.S., Altıntaş, D.U., Alparslan, N., Akmanlar, N., Yurdakul, Z. ve Bolat, B. (1998), Prevalence of childhood allergic diseases in Adana, Southern Turkey. *Eur. J. Epidemiol.*, 14, 347-350.
34. Yüksel, H., Şakar, A., Dinç, G., Gözmen, S., Yurttaş, Ö., Ürk, V. ve ark. (2003), Manisa ilinde çocuklarda allerjik hastalıklar ve astım sıklığı. 11. Ulusal Allerji ve İmmünoloji Kongresi Özet Kitabı., 55.
35. Dold, S., Wjst, M., von Mutius, E., Reitmeir, P. ve Stiepel, E. (1992), Genetic risk for asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis. *Arch. Dis. Child.*, 67, 1018-1022.
36. Edfors-Lubs, M.L. (1974), Allergy in 7,000 twin pairs. *Acta. Allergologica.*, 26:249-285.
37. Barnes, K.C., Freidhoff, L.R., Nickel, R., Chiu, Y-F., Juo, S-H., Hizawa, N., Naidu, R.P., Ehrlich, E., Duffy, D.L., Schou, C., Levett, P.N., Marsh, D.G. ve Beaty, T.H. (1999), Dense mapping of chromosome 12q13.12-q23.3 and linkage to asthma and atopy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 104, 485-491.
38. Lee, C.S., Tang, R.B. ve Chung, R.L. (2000), The evaluation of allergens and allergic diseases in children. *J. Microbiol. Immunol. Infect.*, 33, 227-232.
39. Garrett, M.H., Abramson, M.J., Hooper, B.M., et al. (1998), Indoor environmental risk factors for respiratory health in children. *Indoor Air*, 8, 236-243.
40. Johanning, E. (2004), Indoor moisture and mold related health problems. *Allergy Immunol.*, 36, 182-185.
41. Sexton, K., Adgate, J.L., Church, T.R., et al. (2004), Children's exposure to environmental tobacco smoke: using diverse exposure metrics to document ethnic/racial differences. *Environ. Health Perspect.*, 112, 392-397.
42. Wallace, L.A. (2001), Human exposure to volatile organic pollutants: implications for indoor air studies. *Annu. Rev. Energy Environ.*, 26, 269-301.
43. Clarke, C.W. ve Aldons, P.M. (1979), The nature of asthma in Brisbane. *Clin. Allergy*, 9, 147-152.
44. Bousquet and the ARIA Workshop Group. (2001), Allergens and trigger factors. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 108, 162-170.
45. Carrer, P., Maroni, M., Alcini, D. ve Cavallo, D. (2001), Allergens in indoor air: environmental assessment and health effects. *Sci. Total Environ.*, 270, 33-42.

46. Solomon, W.R. ve Platts-Mills, T.A.E. (1998), Aerobiology and inhalant allergens. In Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Buse WW eds. Allergy Volume II. 5 th edition. St Louis, Missouri: Mosby-Year Book Inc, 367-403.
47. Mygind, N., Dahl, R., Pederson, S. ve Pedersen, K.T. (1996), Allergens: Characteristics and determination. Second edition Blackwell Science limited in Essential Allergy, 81-99.
48. Platts-Mills, T.A., Wheatley, L.M. ve Aalberse, R.C. (1998), Indoor versus outdoor allergens in allergic respiratory disease. Curr. Opin. Immunol., 10, 634-639.
49. Braback, L. ve Hedberg, A. (1998), Perinatal risk factors and atopic disease in conscripts. Clin. Exp. Allergy, 28, 936-942.
50. Yüksel, H. (2005), Çocukluk çağında allerjik rinit. Türkiye Klinikleri J. Pediatri Sci., 1, 16-26.
51. Strachan, D.P. (1994), Is allergic disease programmed in early life? Clin. Exp. Allergy, 24, 603-605.
52. Baldini, M., Vercelli, D. ve Martinez, F.D. (2002), CD14: an example of. gene by environment interaction in allergic disease. Allergy, 57, 188-192.
53. Martinez, F.D. (1994), Role of viral infections in the inception of asthma and allergies during childhood: could they be protective? Thorax. 49, 1189-1191.
54. Naclerio, R.M. (1997), Pathophysiology of perennial allergic rhinitis. Allergy, 52, 7-13.
55. Barnes, P.J. (1998), Pathophysiology of allergic inflammation. In; Allergy. E Middleton, EF Ellisi JW Yunginer, CE Reed, NF Adkinson, WW Buse (Eds). 5th. Ed. Mosby-Year Book Inc. Missouri 1. volume, 356.
56. Bellanti, J.A. ve Kadlec, J.V. (1993), Overview of immune-mediated disease: Structure, function and regulation of the immune response. In Bronchial Asthma: E:B: Weiss, M. Stein (eds) 3th ed. Little Brown Comp. Boston, 50-56.
57. Van Cauwenberge, P., Watelet, J.B., Verhoye, C., Wang, D. ve Bachert, C. (1999), The clinical expression of allergy in the nose. Allergy, 54, 93-102.
58. Widdijombe, C. (1997), Microvascular anatomy of the nose. Allergy, 52, 7-11.
59. Peat, J.K. ve Li, J. (1999), Reversing the trend: Reducing the prevalence of asthma. J. Allergy Clin. Immunol., 102, 1-10.
60. Larche, M., Robinson, D.S. ve Kay, A.B. (2003), The role of T lymphocytes in the pathogenesis of asthma. J. Allergy Clin. Immunol., 111, 450-463.
61. Klementsson, H., Venge, P., Andersson, M. ve Pipkorn, U. (1991), Allergen-induced changes in nasal secretory responsiveness and eosinophil granulocytes. Acta Otolaryngol, 111, 776-784.
62. Doğu, F. ve İkinciogulları, A. (2004), Allerjik rinit. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları. Ş.Cin (ed) Antıp AŞ, Baran Ofset Matbaacılık Ankara, 871-873.

63. Humbert, M., Ying, S., Corrigan, C., et al. (1997), Bronchial mucosal expression of the genes encoding chemokines RANTES and MCP-3 in symptomatic atopik and nonatopik astmatics: relationship to the eosinophil-active cytokines IL-5, GM-CSF and IL-3. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*, 16, 1-8.
64. Bradding, P., Mediawake, R., Feather, I.H., et al. (1995), TNF-alpha is localised to nasal mucosal mast cells and is released in acute allergic rhinitis. *Clin. Exp. Allergy*, 25, 406-415.
65. Marone, G., Casolaro, V., Patella, V., Floria, G. ve Triggiani, M. (1997), Molecular and cellular biology of mast cells and basophils. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 114, 207-217.
66. Horwitz, R.J. ve Buse, W.W. (1995), Inflammation and asthma. *Clinics in chest Medicine*, 16, 583-602.
67. Kirshenbaum, A.S., Goff, J.P., Dreskin, S.C., et al. (1989), IL-3 dependent growth of bazofil-like cells and mast like cells from human bone mallow. *J. Immunol.*, 142, 2427.
68. Moore, K.W., Viera, P., Fiorentino, D.F., et al. (1990), Homology of cytokine synthesis inhibitor factor (IL-10) to the Ebstein-Barr Virus Gene BCRF-1. *Science.*, 248, 1230.
69. Bascom, R., Wachs, M., Naclerio, R.M., et al. (1988), Basophil influx occurs after nasal antigen challenge: effects of topical corticosteroid pretreatment. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 81, 580-589.
70. Fokkens, W.J., Godthelp T., Holm, A.F., Blom, H. ve Klein-Jan, A. (1997), Allergic Rhinitis and inflammation the effect of nasal corticosteroid therapy. *Allergy*, 52, 29-32.
71. Clutterbuck, E.J., Hirst, E.M. ve Sanderson, C.J. (1989), Human interleukin-5 regulates the production of eosinophils in human bone marrow cultures: comparison and interaction with IL-1, IL-3, IL-6 and GMCSF. *Blood*, 73, 1504-1512.
72. Abbas, A.K., Lichtman, A.H. ve Pober, J.S. (2000), Cellular and molecular Immunology. W.B. Saunders Company, 235-269.
73. Adelroth, E., Rosenhall, L., Johansson, S.A., Linden, M. ve Venge, P. (1990), Inflammatory cells and eosinophilic activity in asthmatics investigated by bronchoalveolar lavage: The effects of antiasthmatic treatment with budesonide or terbutaline. *Am. Rew. Respir. Dis.*, 142, 91-99.
74. Hussain, I., Randolph, D., Brody, S.L., Song, S.K., Hsu, A., Kahn, A.M., Chaplin, D.D. ve Hamilos D.L. (2001), Induction, distribution and modulation of upper airway allergic inflammation in mice. *Clin. Exp. Allergy*, 31, 1048-1059.
75. Pawankar, R.U., Okuda, M., Okubo, K. ve Ra, C. (1995), Lymphocyte subsets of the nasal mucosa in perennial allergic rhinitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 152, 2049-2058.

76. Pawankar, R.U., Okuda, M., Suzuki, K., Okumura, K. ve Ra, C. (1996), Phenotypic and molecular characteristics of nasal mucosal gamma-delta T cells in allergic and infectious rhinitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 153, 1655-1665.
77. Scadding, G.K. ve Church, M.K. (2001), Rhinitis. In: Holgate ST, Church MK, Lichtenstein LM. *Allergy China: Mosby International Ltd.*, 55-76.
78. Montefort, S., Holgate, S.T. ve Howarth, P.H. (1993), Leucocyte-endothelial adhesion molecules and their role in bronchial asthma and allergic rhinitis. *Eur. Respir. J.*, 6, 1044-1054.
79. Ciprandi, G., Pronzato, C., Rica, V., Bagnasco, M. ve Canonica, G.W. (1994), Evidence of intercellular adhesion molecule-1 expression on nasal epithelial cells in acute rhinoconjunctivitis caused by pollen exposure. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 94, 738-746.
80. Villagofitis, H., Befus, A.D., Hollenberg, M.D. ve Moqbel, R. (2001), Airway epithelial cells release eosinophil survival promoting factors (GM-CSF) after stimulation of proteinase activated receptor 2. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 107, 679-685.
81. Tonnel, A.B., Gosset, P.H., Molet, S., Tillie-Leblond, I., Jeannin, P. ve Joseph, M. (1996), Interactions between endothelial cells and effector cells in allergic inflammation. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 796, 9-20.
82. Storms, W.W. (2003), Minimal persistent inflammation, an emerging concept in the nature and treatment of allergic rhinitis; the possible role of leukotrienes. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 91, 131-140.
83. Howarth, P.H. (1997), Mediators of nasal blockage in allergic rhinitis. *Allergy*, 52, 12-8.
84. Gerth-van-Wijk, R. (1991), Nasal hyperreactivity: its pathogenesis and clinical significance. *Clin. Exp. Allergy*, 21, 661-667.
85. Dachman, W.D., Bedarida, G., Blaschke, T.F. ve Hoffman, B.B. (1994), Histamin-induced venodilatation in human beings involves H1 and H2 receptor subtypes. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 93, 606-614.
86. Naclerio, R.M., Proud, D., Togias, A.G., Adkinson, N.J.R., Meyers, D.A., et al. (1985), Inflammatory mediators in late antigen-induced rhinitis. *N. Engl. J. Med.*, 313, 65-70.
87. Peters-Golden, M. (2001), Regulation of the leukotriene biosynthetic pathway. *Clin. Exp. Allergy Rev.*, 1, 128-132.
88. Israel, E. (2001), Leukotrienes and rhinitis. *Clin. Exp. Allergy Rev.*, 1, 160-162.
89. Knapp, H.R. ve Murray, J.J. (1994), Leukotrienes as mediators of nasal inflammation. *Adv. Prostaglandin Thromboxane Leukot. Res.*, 22, 279-288.
90. Haberal, I. ve Corey, J.P. (2003), The role of leukotrienes in nasal allergy. *Otolaryngol. Head and Neck Surg.*, 129, 274-279.

91. Baumgarten, C.R., O'Connor, A., Dokie, D., Schultz, K.D. ve Kunkel, G. (1997), Substans P is generated in vivo following nasal challenge of allergic individuals with bradikinin. *Clin. Exp. Allergy*, 27, 1322-1327.
92. Philip, G., Baroody, F.M., Proud, D., Naderio, R.M. ve Togias, A.G. (1994), The human nasal response to capsaicin. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 94, 1035-1045.
93. Bachert, C., Van Koppen, M. ve Van Cauwenberge, P. (1999), Regulation of proinflammatory cytokines in seasonal allergic rhinitis. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 118, 375-379.
94. Sim, T.C., Grant, J.A., Hilsmerer, K.A., Pakuda, Y. ve Alam, R. (1994), Proinflammatory cytokines in nasal secretions of allergic subjects after antigen challenge. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.*, 149, 339-344.
95. Calderon, M.A., Devalia, J.L., Prior, A.J., Sapsford, R.J. ve Davies, R.J. (1997), A comparison of cytokine release from epithelial cells cultured patients with and without rhinitis and nonatopic subjects without rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 99, 65-76.
96. Gosset, P., Tillie-Leblond, I., Malaquin, F., Durieu, J., et al. (1997), Interleukin 8 secretion in patients with allergic rhinitis after an allergen challenge interleukin 8 is not the main chemotactic factor present in nasal lavages. *Clin. Exp. Allergy*, 27, 379-388.
97. Kuna, P., Lazarovich, M. ve Kaplan, A.P. (1996), Chemokines in seasonal allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 97, 104-112.
98. Christodouloulopoulos, P., Wright, G., Frenkiel, S., Luster, A. ve Hamid, Q. (1999), Monocyte chemotactic proteins in allergen-induced inflammation in the nasal mucosal effect of topical corticosteroids. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 103, 1036-1044.
99. Gustafsson, L.E., Leone, A.M., Persson, M.G., Wiklund, N.P. ve Moncada, S. (1991), Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, guinea pigs and humans. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 181, 852-857.
100. Alving, K., Weitzberg, E. ve Lundberg, J.M. (1993), Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Eur. Respir. J.*, 6, 1368-1370.
101. Palm, J.P., Alving, K. ve Lundberg, J.O. (2003), Characterization of airway nitric oxide in allergic rhinitis: The effect of intranasal administration of L-NAME. *Allergy*, 58, 885-892.
102. Arnal, J.F., Didier, A., Rami, J., et al. (1997), Nasal nitric oxide is increased in allergic rhinitis. *Clin. Exp. Allergy*, 27, 358-362.
103. Maniscalco, M., Sofia, M., Carratù, L. ve Higenbottam, T. (2001), Effect of nitric oxide inhibition on nasal airway resistance after nasal allergen challenge in allergic rhinitis. *Eur. J. Clin. Invest.*, 31, 462-466.
104. Shaida, A., Kenyon, G., Devalia, J., Davies, R.J., et al. (2001), Matrix metalloproteases and their inhibitors in the nasal mucosa of patients with perennial allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 108, 791-796.

105. Naclerio, R.M., Adkinson, N., Jr., Moylan, B., Baroody, F.M., et al. (1997), Nasal provocation with allergen induces a secondary serum IgE antibody response. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 100, 505-510.
106. TePas, E.C. ve Umetsu, D.T. (2003), İmmünoloji ve Allerji. *Nelson Essentials of Pediatrics*, IV. Baskı, Tavaslı Matbaacılık, İstanbul, 328.
107. Tefferi, A. (2005), Blood Eosinophilia: A new paradigm in disease classification, diagnosis and treatment. *Mayo Clin. Proc.*, 80, 75-83.
108. Kimpen, J., Callaert, H., Embrechts, P. ve Bosmans, E. (1989), Influence of sex and gestational age on cord blood IgE. *Acta. Paediatr. Scand.*, 78, 233-238.
109. Homburger, H.A. (1986), Diagnosis of allergy: In vitro testing. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 23, 279-314.
110. Kjellman, N.I. ve Croner, S. (1984), Cord blood IgE determination for allergy prediction-a-follow-up to seven years of age in 1651 children. *Ann. Allergy*, 53, 167-171.
111. Henry, John Bernard, et al., eds. (2001), *Allergic Diseases. Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 20th ed. Philadelphia: Saunders, 1016-1027.
112. Berg, T. ve Johansson, S.G. (1969), IgE concentration in children with atopic disease: A clinical study. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 36, 219-232.
113. Agata, H., Yomo, A., Hanashiro, Y., Muraki, T., Kondo, N. ve Orii T. (1993), Comparison of the MAST chemiluminescent assay system with RAST and skin test in allergic children. *Ann. Allergy*, 70, 153-157.
114. Smith, H. (1992), Asthma inflammation, eosinophils and bronchial hyperresponsiveness. *Clin. Exp. Allergy*, 22, 187-97.
115. Maeda, T., Kitazoe, M., Tada, H., de Llorens, R., Salomon, D.S., Ueda, M., Yamada, H. ve Seno, M. (2002), Growth inhibition of mammalian cells by eosinophil cationic protein. *Eur. J. Biochem.*, 269, 307-316.
116. Gerald, J.G., David, A.L., Michael, P.B., James, L.H., et al. (1986), Biochemical and functional similarities between human eosinophil-derived neurotoxin and eosinophil cationic protein: homology with ribonuclease. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 83, 3146-3150.
117. Snyder, M.R. ve Gleich, G.J. (1997), Eosinophil-associated ribonucleases. In *Ribonucleases: Structures and Functions* (D'Alessio, G.&Riordan, J.F., eds), 425-514.
118. Motojima, S., Frigas, E., Loegering, D.A. ve Gleich, G.J., (1989), Toxicity of eosinophil cationic proteins for guinea pig tracheal epithelium in vitro. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 139, 801-805.
119. Young, J.D., Peterson, C.G., Venge, P. ve Cohn, Z.A. (1986), Mechanism of membrane damage mediated by human eosinophil cationic protein. *Nature*, 321, 613-616.

120. Beppu, T., Ohta, N., Gon, S., Sakata, K., Inamura, K., Fukase, S., Kimura, Y. ve Koike, Y. (1994), Eosinophil and ECP in allergic rhinitis. *Acta Otolaryngol.*, 511, 221-223.
121. Karawajczyk, M., Pauksen, K., Peterson C.G., Eklund, E. ve Venge, P. (1995), The differential release of eosinophil granule proteins. Studies on patients with acute bacterial and viral infections. *Clin. Exp. Allergy*, 25, 713-719.
122. Finnerty, J.P., Summerell, S. ve Holgate, S.T. (1989), Relationship between skin-prick tests, the multiple allergosorbent test and symptoms of allergic disease. *Clin. Exp. Allergy*, 19, 51-56.
123. Esch, R.E. (2001), Selection of allergen products for skin testing. *Immunol. Allergy Clin. North Am.*, 21, 251-261.
124. Kiniker, W.T. (1989), Is the choice of allergy skin testing versus in vitro determination of specific IgE no longer a scientific issue? *Ann. Allergy*, 62, 373-374.
125. Demoly, P., Michel, F.B. ve Bousquet, J. (1998), In vivo methods for study of allergy skin tests, techniques and interpretation. In Middleton EJ, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Buse W, eds. *Allergy: Principles and Practice*. 5th ed. St. Louis: Mosby Year Book, 430-437.
126. Carr, W.W. (2006), Improvements in skin-testing technique. *Allergy Asthma Proc.*, 27, 100-103.
127. Dolen, W.K. (2001), Skin testing techniques. *Immunol, Allergy Clin. North Am.*, 21, 273-279.
128. Mungan, D. (2004), Allerji Deri Testleri. In Mısırlıgil Z ed. *Allerjik Hastalıklar*. 1. basım. Antip A.Ş. Tıp Kitapları ve Bilimsel Yayınları, 88-98.
129. Demirel, Y. (2004), Allerjik Hastalıklarda Tanı Yöntemleri. In Mısırlıgil Z ed. *Allerjik Hastalıklar*. 1. basım. Antip A.Ş. Tıp Kitapları ve Bilimsel Yayınları, 83-97.
130. Cole, P., Roithmann, R. ve Roth, Y. (1997), Measurement of Air Way Patency. A Manual For Users Of the Toronto Systems and Others Interested In Nasal Patency Measurement. *Ann. Otol. Laryngol. Suppl.*, 171, 1-21.
131. Kern, E.B. (1973), Rhinomanometry. *Otolaryngol. Clin. North Am.*, 6, 863-874.
132. Clement, P.A.R. (1984), Committee report on standardisation of rhinomanometry. *Rhinology*, 22, 151-155.
133. Malm, L. (1992), Rhinomanometric assessment for rhinologic surgery. *Ear Nose Throat J.*, 71, 11-16, 19.
134. Brain, D.J. (1997), The nasal septum: Scott- Brown's Otolaryngology 6th Edition Reed Educational and Professional Publishing Ltd Great Britain, Bath., 1-25.
135. Clement, P.A.R., Kaufman, L. ve Rousseeuw, P. (1983), Active Anterior Rhinomanometry in Pre-and Postoperative Evaluation, use of Broms' Mathematical Model. *Rhinology*, 21, 121-133.

136. Cummings, C.W., Fredrickson, J.M. ve Harker, L.A. eds: (1998), Otolaryngology-Head & Neck Surgery. Vol 2. 3rd ed. St Louis, Mo: Mosby.
137. Cole, P. (1989), Rhinomanometry 1988: Practice and Trends. Laryngoscope, 99, 311-315.
138. Huizing, E.H. ve de Groot, J.A.M. (2003), Functional Reconstructive Nasal Surgery. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany, 103-104.
139. Yarıktaş, M., Karaoğlu, İ., Doğru, H., Tüz, M., Yasan, H. ve Döner, F. (2004), KBB Klinikleri, 6, 1-3.
140. Gelfand, E.W. (2005), Pediatric allergic rhinitis: factors affecting treatment choice. Ear Nose Throat J., 84, 163-168.
141. Luskin, A., Bukstein, D., Kocevar, V.S. ve Yin, D.D. (2005), Asthma rescue and allergy medication use among asthmatic children with prior allergy prescriptions who initiated asthma controller therapy. Ann. Allergy Asthma Immunol., 95, 129-136.
142. Spector, S.L. (1997), Overview of comorbid associations of allergic rhinitis. J. Allergy Clin. Immunol., 99, 773-780.
143. Szczeklik, A. ve Stevenson, D.D. (1999), Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management. J. Allergy Clin. Immunol., 104, 5-13.
144. Lazo-Saenz, J.G., Aguilera, A.A.G., Ordaz, V.A.C., Rodriguez, V.M.V., Renteria, A.N. ve Castaneda, C.R. (2005), Eustachian tube dysfunction in allergic rhinitis. Otolaryngol Head Neck Surg., 132, 626-631.
145. Meltzer, E.O. (2001), Quality of life in adults and children with allergic rhinitis. J. Allergy Clin. Immunol., 108, 45-53.
146. McMenamin, P. (1994), Costs of hay fever in the United States in 1990. Ann. Allergy, 73, 35-39.
147. International Concensus Report on Diagnosis and Management of Rhinitis. (1994), International Rhinitis Management Working Group. Allergy, 49, 1-34.
148. Host, A. ve Halken, S. (2002), Can we apply clinical studies to real life? Evidence-based recommendations from studies on development of allergic disease and allergy prevention. Allergy, 57, 389-397.
149. Lack, G. (2001), Pediatric allergic rhinitis and comorbid disorders. J. Allergy Clin. Immunol., 108, 9-15.
150. Simons, F.E.R. (2004), Advances in H1-antihistamines. N. Engl. J. Med., 351, 2203-2217.
151. Bender, B.G., Berning, S., Dudden, R., Milgrom, H. ve Tran, Z.V. (2003), Sedation and performance impairment of diphenhydramine and second generation antihistamine: a meta-analysis. J. Allergy Clin. Immunol., 111, 770-776.

152. Dykewicz, M.S., Fineman, S., Skoner, D.P., et al. (1998), Diagnosis and management of rhinitis: complete guidelines of the joint task force on practice parameters in allergy, asthma and immunology. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 81, 478-518.
153. Druce, H.M. (1993), Allergic and nonallergic rhinitis. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF eds. *Allergy: Principles and Practice.*, Mosby, St Louis, USA, 1433-1454.
154. Casale, T.B., Blaiss, M.S., Gelfand, E., et al. (2003), First do no harm: managing antihistamine impairment in patients with allergic rhinitis. *J. Allergy Clinical Immunol.*, 111, 835-842.
155. Kay, G.G., Plotkin, K.E., Quig, M.B., Starbuck, V.N. ve Yasuda, S. (1997), Sedating effects of AM/PM antihistamine dosing with evening chlorpheniramine and morning terfenadine. *Am. J. Managed Care.*, 3, 1843-1848.
156. Kayaalp, S.O. (2002), Histamin ve antihistaminikler. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. SO Kayaalp (ed). X. Baskı, Feryal Matbaası, Ankara, 1405.
157. Bachet, C., Brostoff, J. ve Scadding, G. (1998), Mizolastine therapy also has an effect on nasal blockade in perennial allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*, 53, 969-975.
158. Wilson, A.M., O'Byrne, P.M. ve Parameswaran, K. (2004), Leukotriene receptor antagonists for allergic rhinitis a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Med.*, 116, 338-344.
159. Yanez, A. ve Rodrigo, G.J. (2002), Intranasal corticosteroids versus topical H1 receptor antagonists for the treatment of allergic rhinitis: a systemic review with meta-analysis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 89, 479-484.
160. Kayaalp, S.O. (2002), Kortikosteroidler, kortikosteroid antagonistler ve ACTH. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. SO Kayaalp (ed). X. Baskı, Feryal Matbaası, Ankara, 1235.
161. Şekerel, B.E. (2002), Allerjik rinit farmakoterapisi. *T. Klin. Allerji-Astım*, 4, 78-80.
162. Dworski, R., Fitzgerald, G.A., Oates, J.A. ve Sheller, J.R. (1994), Effect of oral prednisone on airway inflammatory mediators in atopic asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 149, 953-959.
163. Kayaalp, S.O. (2002), Bronkodilatör ilaçlar ve diğer antiastmatik ilaçlar. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. SO Kayaalp (ed). X. Baskı, Feryal Matbaası, Ankara, 713.
164. Meltzer, E.O., Malmstrom, K., Lu, S., et al. (2000), Concomitant montelukast and loratadine as treatment for seasonal allergic rhinitis: a randomised placebo-controlled clinical trial. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 105, 917-922.

165. Nayak, A., Philip, G., Lu, S., et al. and the Montelukast Fall Rhinitis Investigator Group. (2002), Efficacy and tolerability of montelukast alone or in combination with loratadine in seasonal allergic rhinitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial performed in the fall. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 88, 592-600.
166. Knorr, B., Larson, P., Nguyen, H.H., et al. (1999), Montelukast dose selection in 6- to 14-year-olds: comparison of single-dose pharmacokinetics in children and adults. *J. Clin. Pharmacol.*, 39, 786-793.
167. Numata, T., Konno, A., Yamakoshi, T., Hanazawa, T., Terada, N. ve Nagata, H. (1999), Comparative role of peptide leukotrienes and histamine in the development of nasal mucosal swelling in nasal allergy. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 108, 467-473.
168. Donnelly, A.L., Glass, M., Minkwitz, M.C. ve Casale, T.B. (1995), The leukotriene D[4]-receptor antagonist, ICI 204,219, relieves symptoms of acute seasonal allergic rhinitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 151, 1734-1739.
169. Philip, G., Malmstrom, K., Hampel, F.C., Weinstein, S.F., LaForce, C.F., Ratner, P.H., Malice, M.P. ve Reis, T.F. (2002), Montelukast for treating seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial performed in the spring. *Clin. Exp. Allergy*, 32, 1020-1028.
170. Philip, G., Malmstrom, K., LaForce, C.F., Malice, M.P. ve Reis, T.F. (2001), Montelukast in the treatment of nighttime symptoms associated with spring allergic rhinitis in a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Paper presented at: The XXth Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology; May 9-13, Berlin, Germany. *Allergy*, 56.
171. Polosa, R., Li Gotti, F., Mangano, G., Paolino, G., Mastruzzo, C., Vancheri, C., Lisitano, N. ve Crimi, N. (2004), Effect of immunotherapy on asthma progression, BHR and sputum eosinophils in allergic rhinitis. *Allergy*, 59, 1224-1228.
172. Yuksel, H., Tanac, R., Huseyinov, A. ve Demir, E. (1999), Sublingual immunotherapy and influence on urinary leukotrienes in seasonal pediatric allergy. *J. Investing Allergol. Clin. Immunol.*, 9, 305-313.
173. Grossman, J. (1997), One airway, one disease. *Chest.*, 111, 11-16.
174. Polosa, R. (2002), Can immunotherapy prevent progression to asthma in allergic individuals? *J. Allergy Clin. Immunol.*, 10, 672-673.
175. Bousquet, J., Lockey, R. ve Mallng, H.J. (1998), Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 102, 531-542.
176. Pichler, C.E., Helbling, A. ve Pichler, W.J. (2001), Three years of specific immunotherapy with house-dust-mite extracts in patients with rhinitis and asthma: significant improvement of allergen specific parameters and of nonspecific bronchial hyperreactivity. *Allergy*, 56, 301-306.

177. Neyzi, O. ve Ertuğrul, T. (2002), Allerjik hastalıklar. Pediatri. III Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, 614-625.
178. Nelson, H.S. (1983), Diagnostic procedures in allergy. Allergy skin testing. *Ann. Allergy*, 51, 411-416.
179. Dolovitch, J., Hargreave, F.E. ve Chalmers, R. (1984) Late cutaneous allergic responses in isolated IgE dependent reactions. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 73, 311-312.
180. Zeiger, R.S. ve Schatz, M. (2000), Effect of allergist intervention on patient-centered and societal outcomes: allergists as leaders, innovators, and educators. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 106, 995-1016.
181. Kalyoncu, A.F., Selçuk, Z.T., Karakoca, Y., Emri, A.S., Çöplü, L., Sahin, A.A. ve Baris, Y.I. (1994), Prevalance of childhood asthma and allergic diseases in Ankara, Turkey. *Allergy*, 49, 485-488.
182. Simons, F.E. (1996), Learning impairment and allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.*, 17, 185-189.
183. Sly, R.M. (1999), Changing prevalance of allerjic rhinitis and asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 82, 233-252.
184. Tariq, S.M. (1998), The prevalance of and risk factors for atopy in early childhood. A whole population birth cohort study. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 101, 587-593.
185. Mısırlıoğlu, E.D. ve Cengizlier, R. (2003), Perennial ve mevsimsel allerjik rinitli çocukların değerlendirilmesi. *Astım Allerji İmmünoloji*, 1, 11-16.
186. Ahlstedt, S. (2002), Understanding the usefulness of spesific IgE blood tests in allergy. *Clin. Exp. All.*, 32, 11-16.
187. Shuei-Tu Chen, Ko-Hsiu Lu, Hai-Lun Sun, Wen-Tung Chang, Ko-Huang Lue, Ming-Chih Chou. (2006), Correlation of immunoglobulin E, eosinophil cationic protein, and eosinophil count with the severity of childhood perennial allergic rhinitis. *J. Microbiol. Immunol. Infect.*, 39, 212-218.
188. Winther, L., Reimert, C.M., Skov, P.S., Kaergaard Poulsen, L. ve Moseholm, L. (1999), Basophil histamine release, IgE eosinophil counts, ECP, and EPX are related to the severity of symptoms in seasonal allergic rhinitis. *Allergy*, 54, 436-445.
189. Hsu, P.Y., Yang, Y.H., Lin, Y.T. ve Chiang, B.L. (2004), Serum eosinophil cationic protein level and disease activity in childhood rhinitis. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.*, 22, 10-24.
190. Hsieh, J.C., Lue, K.H., Lai, D.S., Sun, H.S. ve Lin, Y.H. (2004), A comparison of cetirizine and montelukast for treating childhood perennial allergic rhinitis. *Pediatr. Asthma Allergy Immunol.*, 17, 59-67.
191. Pizzichini, E., Leff, J.A., Reis, T.F., et al. (1999), Montelukast reduces airway eosinophilic inflammation in asthma: a randomized, controlled trial. *Eur. Respir. J.*, 14, 12-18.

192. Borish, L. (2002), The role of leukotrienes in upper and lower airway inflammation and the implications for management. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 88, 16-22.
193. Salmun, L.M. (2002), Antihistamines in late-phase clinical development for allergic disease. *Expert. Opin. Investig. Drugs*, 11, 259-273.
194. Ciprandi, G., Cirillo, I., Vizzaccaro, A., Civardi, E., Barberi, S., Allen, M. ve Marseglia, G.L. (2005), Desloratadine and levocetirizine improve nasal symptoms, airflow, and allergic inflammation in patients with perennial allergic rhinitis: A pilot study. *Int Immunopharmacol.*, 5, 1800-1808.
195. Pullerists, T., Praks, L., Skoogh, B.E., et al. (1999), Randomized placebo-controlled study comparing a leukotriene receptor antagonist and a nasal glucocorticoid in seasonal allergic rhinitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 159, 1814-1818.
196. Klementsson, H., Andersson, M., Pipkorn, U. (1990), Allergen-induced increase in nonspecific nasal reactivity is blocked by antihistamines without a clear-cut relation-ship to eosinophil influx. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 86, 466-472.
197. Chen, S.T., Lu, K.H., Sun, H.L., Wen-Tung Chang, W.T., Ko-Huang Lue, K.H. ve Chou, M.C. (2006), Randomized placebo-controlled trial comparing montelukast and cetirizine for treating perennial allergic rhinitis in children aged 2-6 yr. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 17, 49-54.
198. Gentile, D.A., Friday, G.A. ve Skoner, D.P. (2000), Management of allergic rhinitis: antihistamines and decongestants. *Immunol. Clin. North Am.*, 20, 355-368.
199. Ciprandi, G., Cirillo, I., Vizzaccaro, A. ve Tosca, M.A. (2004), Levocetirizine improves nasal obstruction and modulates cytokine pattern in patients with seasonal allergic rhinitis: a pilot study. *Clin. Exp. Allergy*, 34, 958-964.
200. Meltzer, E.O. (2000), Role for cysteinyl leukotriene receptor antagonist therapy in asthma and their potential role in allergic rhinitis based on the concept of "one linked airway disease". *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 84, 176-185.
201. Yaniv, E., Hadar, T., Shvero, J. ve Raveh, E. (1997), Objective and subjective nasal airflow. *Am. J. Otolaryngol.*, 18, 29-32.
202. Van Adelsberg, J., Philip, G., Pedinoff, A.J., Meltzer, E.O., Ratner, P.H., Menten, J. ve Reiss, T.F. (2003), Montelukast improves symptoms of seasonal allergic rhinitis over a 4-week treatment period. *Allergy*, 58, 1268-1276.
203. Hsieh, J.C., Lue, K.H., Lai, D.S., Sun, H.L. ve Lin, Y.H. (2004), A comparison of cetirizine and montelukast for treating childhood perennial allergic rhinitis. *Pediatr. Asthma Allergy Immunol.*, 17, 59-69.
204. Chen, S.T., Lu, K.H., Sun, H.L., Chang, W.T., Lue, K.H. ve Chou, M.C. (2006), Randomized placebo-controlled trial comparing montelukast and cetirizine for treating perennial allergic rhinitis in children aged 2-6 yr. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 17, 49-54.

205. Andersson, M., Svensson, C., Persson, C., Akerlund, A. ve Greiff, L. (2000), Dose-dependent effects of budesonide aqueous nasal spray on symptoms in a daily nasal allergen challenger model. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 85, 279-283.
206. Hughes, K., Glass, C., Ripchinski, M., Gurevich, F., Weaver, T.E., Lehman, E., Fisher, L.H. ve Craig, T.J. (2003), Efficacy of the topical nasal steroid budesonide on improving sleep and daytime somnolence in patients with perennial allergic rhinitis. *Allergy*, 58, 380-385.
207. Ciprandi, G., Canonica, W.G., Grosclaude, M., Ostinelli, J., Brazzola, G.G. ve Bousquet, J. (2002), Effects of budesonide and fluticasone propionate in a placebo-controlled study on symptoms and quality of life in seasonal allergic rhinitis. *Allergy*, 57, 586-591.
208. Wilson, A.M., Sims, E.J., Orr, L.C., Coutie, W.J.R., White, P.S., Gardiner, Q. ve Lipworth, B. (2001), Effects of topical corticosteroid and combined mediator blockade on domiciliary and laboratory measurements of nasal function in seasonal allergic rhinitis. *Annals of Allergy, Asthma Immunol.*, 87, 344-349.
209. Hardcastle, P.F., White, A. ve Prescott, R.J. (1988), Clinical or rhinometric assessment of the nasal airway- which is better? *Clin. Otolaryngol.*, 13, 381-385.
210. Clement, P.A.R. (1997), Rhinomanometry. *Allergy*, 52, 26-27.
211. Suzina, A.H., Hamzah, M. ve Samsudin, A.R. (2003), Active anterior rhinomanometry analysis in normal adult Malays. *J. Laryngol. Otol.*, 117, 605-608.
212. Lelong, M., Henard, J., Wattre, P., Duprey, J., Thelliez, P. ve Miersman, R. (1986), Role of rhinomanometry in childhood mite allergy apropos of 76 cases. *Allerg. Immunol. (Paris)*, 18, 5, 7-8.
213. Fernandez, F.R., Sole, D., Naspitz, C. ve Munoz-Lopez, F. (1996), Diagnostic value of nasal provocation testing and rhinomanometry in allergic rhinitis. *J. Invest. Clin. Immunol.*, 6, 184-188.
214. Zapletal, A. ve Chalupová, J. (2002), Nasal airflow and resistance measured by active anterior rhinomanometry in healthy children and adolescents. *Pediatr. Pulmonol.*, 33, 174-180.

EKLER**EK 1. ALLERJİK RİNİT HASTA FORMU****ALLERJİK RİNİT HASTA FORMU**

Adı soyadı:

Telefon No:

Tarih:

Doğum tarihi:

Barkot no:

Yaş:

Cinsiyet:

Hasta No:

Başlangıç yaşı, zamanı:

Şikayetlerin mevsimi, sıklığı:

Şikayetleri arttıran etkenler:

Astım hikayesi:

Anne sütü:

İnek sütü başlama zamanı ve süresi:

Pasif sigara içimi:

Aşıları: kızamık: BCG: BCG skarı:

Geçirdiği hastalıklar:

Atopik dermatit:

Ailede allerji, atopi:

Yaşanılan yer:

Isınma şekli: Nem: Halı:

Evde hayvan var mı?:

Sinüzit tanısı aldı mı?:

Tonsilektomi ?-yaş-cevap:

Adenektomi ? -yaş-cevap:

Kullandığı ilaç? süre ve dozu:

Grip aşısı ? -yaş-cevap:

FİZİK İNCELEME:

Genel durumu: Boy: Ağırlık:
 Nabız: /dk Solunum: /dk Kan basıncı:/ mmHg
 Nazal bulgular:
 KZ muayenesi: Otoskopik muayene: Rinoskopi anterior:
 Orofarinks muayesi: Boyun muayenesi:
 Göz muayenesi: Papiler hipertrofi: Konjoktival hiperemi:
 Akciğer sesleri:
 Sistemler:
 ppd:

Tedavi Öncesi Tetkikler:

Total Ig E: (0. gün)
 Serum ECP: (0.gün)
 Nazal smear: (0. gün)
 CBC de eozinofil: (0. gün)
 Periferik yayma: Eozinofil %, Total eozinofil sayısı: (0.gün)
 Deri prick test: tarama (0.gün): cocroac mix (0. gün):
 Kulak Burun Boğaz konsültasyonu (0. gün)
 Göz konsültasyonu (0. gün)
 Rinomanometre (0. gün)

Tedavi öncesi semptom skorları

Nazal semptom skoru
 Non-nazal semptom skoru

Tedavinin 4. hafta Tetkikler:

Rinomanometre (4. hf)

Tedavi sonrası 4. hafta semptom skorları:

Nazal semptom skorları

Non-nazal semptom skorları

Tedavi 8. hafta Tetkikler:

Total Ig E: (8. hf)

Serum ECP: (8. hf)

Nazal smear: (8. hf)

CBC de eozinofil: (8. hf)

Periferik yayma: Eozinofil %, Total eozinofil sayısı: (8. hf)

Deri prick test: tarama (8.hf): cocroac mix (8. hf)

Göz konsültasyonu(0-(+) olanlar tedavi sonrası tekrarlanacak)

Rinomanometre (8. hf)

Tedavi sonrası 8. hafta semptom skorları

Nazal semptom skorları

Non-nazal semptom skorları

EK 2. KONTROL FORMU

KONTROL FORMU

Adı soyadı:

Tarih:

Doğum tarihi:

Barkot no:

Yaş:

Cinsiyet:

Hasta No:

Başlangıç yaşı, zamanı:

Şikayetlerin mevsimi, sıklığı:

Şikayetleri arttıran etkenler:

Astım hikayesi:

Anne sütü:

Pasif sigara içimi:

Aşıları: kızamık:

BCG:

BCG skarı:

Geçirdiği hastalıklar:

Deri şikayetleri:

Ailede allerji, atopi:

Yaşanılan yer:

Isınma şekli: :

Nem:

Halı:

Evde hayvan var mı?:

Sinüzit tanısı aldı mı?:

Tonsilektomi ?-yaş-cevap:

Adenektomi ? -yaş-cevap:

Kullandığı ilaç? süre ve dozu:

Grip aşısı ? -yaş-cevap:

FİZİK İNCELEME:

Genel durumu: Boy: Ağırlık:
Nabız: /dk Solunum: /dk Kan basıncı:/ mmHg
Nazal bulgular:
KZ muayenesi: Otoskopik muayene: Rinoskopi anterior:
Orofarinks muayesi: Boyun muayenesi:

Akciğer sesleri:

Sistemler:

ppd:

Tetkikler:

Total Ig E:

Serum ECP:

Nazal smear:

CBC de eozinofil:

Periferik yayma: Eozinofil %, Total eozinofil sayısı:

Deri prick test: tarama: cocroac mix:

Kulak Burun Boğaz konsültasyonu:

Rinomanometre:

EK 3. HASTA BİLGİLENDİRME VE ONAM FORMU

HASTA BİLGİLENDİRME FORMU

Allerjik rinit (nezle), burun mukozanın allerjik iltihaplanması ve bunun sonucu ortaya çıkan hapşıрма, burun akıntısı, burun kaşıntısı, burun tıkanıklığı, gözlerde sulanma ve bunlara bağlı olarak gelişen algılama ve performans düşüklüğü gibi yakınmalarla hastanın yaşam kalitesini düşüren bir hastalıktır. Burun boşluğu, sinüsler, göz ve alt solunum yolları ile devamlılık gösterdiği için konjunktivit, sinüzit, otit, ve astım klinik tabloya eşlik edebilmektedir. Bu nedenle allerjik rinitli çocuklarda erken tanı ve tedavi önemlidir. Tedavide ana hedef, allerjiden korunma ve ilaç tedavisidir.

Çalışmamızda allerjik rinit tedavisinde kullanılan 3 ilacın semptom, klinik, laboratuvar ve yaşam kalitesi skorları üzerine etkilerinin ve tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Üniversitemiz etik kurul onayı ile yapmakta olduğumuz bu araştırmaya katılma veya katılmama konusunda serbestsiniz. Bu konuda vereceğiniz karar çocuğunuzun tedavi ve takibini hiç bir şekilde etkilemeyecektir.

Allerjik rinit tanı, tedavi ve takibinde yapacağımız kan ve laboratuvar tetkiklerin (Doppler EKO, rinomanometre, akustik rinomanometre, timpanometri, otoakustik emisyon, sefalogram, solunum fonksiyon testi) çocuğunuza getirdiği bir risk söz konusu değildir.

HASTA ONAM FORMU

Hasta bilgilendirme formunu okudum/dinledim. Hiçbir etki altında kalmadan çocuğumun bu çalışmaya dahil edilmesini kabul ediyorum.

Tarih:

Hastanın Adı, Soyadı:

Velinin Adı, Soyadı:

İmza:

Tanık Adı, Soyadı:

İmza

Tarih:

Doktor Adı, Soyadı:

İmza:

EK 4. GÜNLÜK SEMPTOM SKOR FORMU

TEDAVİ ÖNCESİ

	1. HAFTA						
gün	1	2	3	4	5	6	7
Burun akıntısı							
Burun tıkanıklığı							
Burun kaşınması							
Hapşırık							
Gözde kaşıntı							
Gözde yaşarma							
Gözde kızarıklık							
Kulak/damak kaşınması							

GÜNLÜK SEMPTOM SKOR FORMU

- 0 – şikayeti yok
1- şikayeti var fakat rahatsız etmiyor
2- şikayeti var, ara sıra rahatsız ediyor
3- şikayeti var, sürekli rahatsız ediyor

TEDAVİ SONRASI

	1. HAFTA							2. HAFTA							3. HAFTA							4. HAFTA						
gün	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
Burun akıntısı																												
Burun tıkanıklığı																												
Burun kaşınması																												
Hapşırık																												
Göz kaşınması																												
Göz yaşarması																												
Göz kızarıklığı																												
Kulak/damak kaşınması																												