

T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MEVSİMSEL ALLERJİK RİNİTLİ HASTALARIN
NAZAL LAVAJ SIVILARINDA EOZİNOFİL, ECP
VE IL-18 DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

(UZMANLIK TEZİ)

DR. ERMAN ÖZTÜRK

İSTANBUL 2005

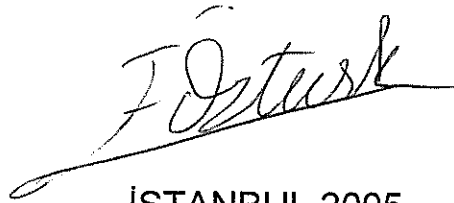
T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MEVSİMSEL ALLERJİK RİNİTLİ HASTALARIN
NAZAL LAVAJ SIVILARINDA EOZİNOFİL, ECP
VE IL-18 DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

(UZMANLIK TEZİ)

DR. ERMAN ÖZTÜRK

TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. SUNA BÜYÜKÖZTÜRK



İSTANBUL 2005

Bu çalışmanın yapılması için olanak sağlayan, sonsuz yardımlarını esirgemeyen ve tezimi yöneten Sayın Doç. Dr. Suna BÜYÜKÖZTÜRK'e, beraber çalışma fırsatı bulduğum Allerji Bilim Dalı hemşire ve personeline, tabii ki çalışmamda beni motivasyonuyla ve desteğiyle ayakta tutan eşime sonsuz teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

• 1- KISALTMALAR.....	3
• 2- GİRİŞ VE AMAÇ.....	4
• 3- GENEL BİLGİLER.....	5
• 3a- EPİDEMİYOLOJİ.....	6
• 3b- PATOFİZYOLOJİ.....	8
• 3c- ERKEN FAZ ALLERJİK YANITIN MEDIATÖRLERİ	
HİSTAMİN.....	9
NÖTRAL PROTEZ VE PROTEOGLİKANLAR.....	10
LÖKOTRIENLER.....	11
PROSTAGLANDİNLER.....	11
TROMBOSİT AKTİVE EDİCİ FAKTÖR.....	12
NÖROPEPTİTLER VE NÖROTROFİNLER.....	12
SİTOKİNLER.....	13
• 4- İNTERLÖKİN 18.....	15
• 5- MATERYOL VE METOD	
5a- HASTA SEÇİMİ.....	20
5b- ALLERJİ DERİ TESTLERİ.....	21
5c- BURUN LAVAJ SIVISINDA ECP VE IL-18 TAYİNİ.....	23
5d- NAZAL EOZİNOFİL SAYIMI.....	23
• 6- BULGULAR.....	25
• 7- TARTIŞMA.....	31
• 8- ÖZET.....	35
• 9- KAYNAKLAR.....	36

1-KISALTMALAR

TNF	: Tümör nekroz faktörü
IL	: İnterlökin
NK	: Naturel killer
Th	: T helper
IFN	: İnterferon
LTB₄	: Lökotrien B ₄
LTC₄	: Lökotrien C ₄
mRNA	: Messenger RNA
PGD₂	: Prostaglandin D ₂
VCAM-1	: "Vascular cell adhesion molecule-1"
IL-18R	: İnterlökin 18 reseptörü
IL-1R	: İnterlökin 1 reseptörü
TIR	: Toll/IL-1 reseptörü
IL-18BP	: İnterlökin 18 bağlayıcı protein
GM-CSF	: Granülosit/makrofaj koloni stimülan faktör
APC	: Antijen sunan hücreler
NO	: Nitrik oksit
MCP-1	: Monosit kemotaktik protein 1
MIP-1α	: Makrofaj inflamatuvar protein 1 α
PG	: Prostaglandin
HRF	: Histamin salgılatıcı faktörler
VLA-4	: "Very late activation antigen-4"
LO	: Lipooksijenaz

2-GİRİŞ VE AMAÇ

Allerjik hastalıklar bütün dünyada gün geçtikçe artmaktadır. Bunların arasında allerjik rinit %20'lere varan prevalansıyla toplumun önemli bir kısmını ilgilendiren bir morbidite nedenidir. Gerek iş gücü kaybı, gerekse tedavi giderleri nedeniyle yüksek oranda maliyete yol açan bu hastalığın nedenleri, oluşum mekanizması ve tedavisi konusunda tüm dünyada çok geniş araştırmalar yapılmaktadır.

Allerjik rinit spesifik alerjenlere karşı nazal mukozanın immunolojik aşırı duyarlılığına bağlı olarak oluşan yani IgE aracılı bir hastalıktır (1,2). İmmunolojik aşırı duyarlılık reaksiyonu bir çok inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile karakterizedir. Bazofillerle beraber eozinofiller baş rolü oynayan hücreler olmakla birlikte monositler, nötrofiller ve lenfositlerin de bu reaksiyonda katkısı vardır (3-6). IgE'ye bağlı allerjik rinitte Th2 hücreleri inflamasyonu yönlendirmekte, Th2 sitokinlerinin etkisiyle allerjik cevabı başlatmakta ve sürdürmektedir.

IL-1 β , TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler endotelial hücreler ve lenfositler üzerine etki ederek inflamasyona katkıda bulunmaktadır (7). Mevsimsel allerjik rinitte polen mevsimi sırasında ve sonrasında hastalarda IL-1 β miktarının arttığı saptanmıştır (8). IL-18, IL-1 ailesine yapısal ve proinflamatuvar özellikleriyle benzeyen proinflamatuvar bir sitokindir. IL-18 ve IL-1 β analog bir sinyal yoluna sahip olup her iki sitokin de inaktif olarak üretilirler ve IL-1 β konverting enzim tarafından aktive edilirler (9,10).

IL-18, T hücreleri, B hücreleri ve NK'lardan IFN- γ salgılatarak Th1 cevabını düzenlemektedir (11,12). Bu etkileriyle IL-18 otoimmün hastalıklar, infeksiyon hastalıkları ve inflamatuvar hastalıklarda önemli rol oynamaktadır. Yeni bulunan reseptörler ise IL-18'in hem Th1 hem de Th2 cevabı üzerine pleitropik etkisi olduğunu göstermektedir (13,14). Buna göre, IL-18 muhtelif şartlarda IL-13, IL-10, IL-4 gibi Th2 sitokinlerini de indükleyebilmekte (15-17) ve IgE aracılı allerjik hastalıklarda inflamasyonu arttırabilmektedir (16-18).

Bu çalışmanın amacı mevsimsel allerjik rinitli hastaların burun salgılarında eosinofillerin miktarı ve eozinofilik katyonik protein (ECP) düzeyleri ile paralel olarak IL-18 düzeylerini araştırarak allerjik inflamasyonda IL-18'in katkısının olup olmadığını tespit edebilmektir.

3-GENEL BİLGİLER

Rinit, burun akıntısı, kaşıntı, burun tıkanıklığı ile seyreden ve bir çok etyolojiye bağlı olabilen bir hastalıktır. Allerjik rinit ise nazal mukozanın IgE'ye bağlı mekanizmayla oluşan inflamatuvar bir hastalıdır ve yukarıdaki semptomlarla karakterizedir (19). Allerjik rinit sadece belirli mevsimlerde ortaya çıktığında mevsimsel allerjik rinit, yıl boyu devam ettiğinde ise "perennial" (yıl boyu) allerjik rinit olarak isimlendirilir. Mevsimsel allerjik rinitte semptomlar periyodik olup ağaç, çimen, yabancı ot polenleri gibi aeroallerjenlere bağlı olarak gelişir. Perennial allerjik rinite neden olan antijenler evcil hayvan kıl ve deri döküntüleri, ev tozu akarları (mite), küf mantarları, hamam böceği gibi ev içi aeroallerjenlerdir. Fakat günümüzde tedavi kılavuzları allerjik rinitleri mevsimsel ve devamlı olarak değil intermittan ve persistan olarak ayırmaktadır (20). 4 haftadan daha kısa süreli, haftada 4 günden daha az süren semptomların varlığında intermittan rinitten bahsedilmektedir. Persistan rinitte ise semptomlar haftada 4 günden fazla ve 4 haftadan uzun sürmektedir (21).

Rinit bir çok etyolojiye bağlı olabilir (Tablo 1), ayırıcı tanıya giren hastalıklar Tablo 2'de görülmektedir. Bunların dışında allerjik ve allerjik olmayan rinitte ısı değişimleri, güçlü kokular gibi etkenler rinit semptomlarını tetikleyebilmektedir (22).

Allerjik rinit yakınmalarına bağlı olarak hastalarda hayat kalitesinde belirgin bozulma, iş gücü kaybı ve verimlilik azalması görülebilmektedir (23,24). Allerjik rinit, okul performansını etkileyebildiği gibi öğrenme kapasitesini de azaltabilmektedir (25-30). Allerjik rinitin komplikasyonları olan kronik sinüzit, kronik otitis media ve sık bronşit atakları doktora müracaatları arttırmakta ve tedavi maliyetlerinin yükselmesine neden olmaktadır.

Allerjik rinitli hastaların önemli bir kısmında allerjik rinite astım eşlik etmekte olup son yıllarda hakim olan görüşe göre astım ve rinit gerek patogenetik gerekse tedavi yaklaşımları bakımından birleşik solunum yolu hastalığı olarak ele alınmaktadır (31). Bu açıdan allerjik rinitin erken tedavisinin hastalarda astım gelişmesi riskini azalttığı öne sürülmektedir.

3a-EPİDEMİYOLOJİ

Allerjik rinit bazı toplumların %10-25'ini etkilerken (20), bazı ülkelerde çocukların %40'ında allerjik rinit semptomları görülmektedir (32,33). 6-7 yaş arası çocuklarda prevalans %0.8 ile %14.9, 13-14 yaş arasında %1.4 ile %39 düzeylerinde değişmektedir (32). Avrupa'da 15-24 yaş arası allerjik rinit prevalansı %16 olarak saptanmıştır (34). 16-65 yaş arası allerjik rinit görülme sıklığı %13'e kadar çıkabilmektedir (35).

Sınıf	Tipleri/Sebepleri
İnfeksiyöz	Viral Bakteriyel Diğer enfeksiyonlar
Allerjik	İntermittan Persistan
Mesleksel	İntermittan Persistan
İlaca bağlı	Aspirin
Hormonal	Püberte Gebelik
Diğer	NARES* İritanlar Yiyecekler Emosyonel Atrofik
Nonallerjik, nonenfeksiyöz	

*NARES:Nonallerjik rinitik eozinofilik sendrom.

Tablo 1:Rinitin sınıflandırılması.

Polip

Mekanik faktörler

Septal deviasyon

Adenoid hipertrofi

Yabancı cisim

Koanal atrezi

Tümörler

Benign

Malign

Granümatöz hastalıklar

Wegener granümatözü

Sarkoidoz

Enfeksiyonlar

Siliyer bozukluklar

Serebrospinal rinore

Tablo 2: Allerjik rinitin ayırıcı tanısı.

3b-PATOFİZYOLOJİ

Allerjik rinitin oluşmasının temelinde immünglobulin E'nin (IgE) aşırı yapımı ve allergene maruziyet yatmaktadır (36-39). Mast hücreleri ve bazofillerin yüzeyindeki yüksek afiniteli IgE reseptörlerine bağlanmış olan IgE moleküllerinin allerjen ile bağlanması erken allerjik yanıtın ortaya çıkmasına yol açar. Bu yanıt erken dönemde mast hücreleri ve bazofillerden histamin, triptaz, lökotrienler ve prostanooidlerin ani salınımıyla sonuçlanır. Bu mediyatörlere bağlı olarak burun kaşıntısı, hapşırık, burun tıkanıklığı ve sulu bir akıntı oluşur. IgE'nin yapımı bir çok sitokinlerin etkisi altında gerçekleşir. B lenfositlerinin IgE yapan hücre tipine dönüşümü (class switching) için IL-4 ve IL-13'ün varlığına ihtiyaç vardır. Allerjik hastalıkların CD4+ T lenfositlerinin Th2 alt grubunun hakimiyetine bağlı oluşan hastalıklar olduğu kabul edilmektedir. Th2 hücrelerin atopinin ve parazit enfeksiyonlarının tipik özelliği olarak IL-4, IL-5, IL-9, IL-10 ve IL-13 salgıladıkları tespit edilmiştir. Allerjik süreç içerisinde, naif T hücrelerinin CD4+ Th2 hücrelerine dönüşümünü sağlayan bir çok faktör vardır. Bunlar lokal sitokin ortamı, antijenin miktarı, antijen sunan hücreler (APC) ve APC'den yardımcı uyarıcı (costimulator) sinyallerin çıkışıdır. APC'lerden, özellikle dentritik hücrelerden, IL-12'nin salınımı ve INF- γ , Th1 cevabını tetiklerken Th2 tip hücrelerde IL-4'ün otokrin salınımı bizzat Th2 tip cevabın ortaya çıkışını sağlar.

Çok sayıda çalışma atopik astma, allerjik rinit ve atopik dermatitte Th2 tipi cevabın rol oynadığı hipotezini desteklemektedir. Ancak bir çok durumda da bu Th1-Th2 dengesinin önemini kabul etmek zor görünmektedir. Atopik astmalı kişilerden alınan bronş biyopsilerinde Th2 tip sitokin salgılayan CD4+ ve CD8+ T hücrelerinin varlığı gösterilmiş olmakla beraber allerjik rinit ve astımda yapılan çalışmaların bir kısmında Th1 tipi sitokin olan IFN- γ varlığı tespit edilmiştir. Diğer bir çok klinik çalışmalar IFN- γ 'nın eozinofil aktivasyonuna sebep olduğunu ve astımda proinflamatuvar etkileri olabileceğini düşündürmektedir. IL-12'nin, aslında primer immün yanıtta Th1 cevabını sağladığı halde son zamanlarda Th2 yanıtını da arttırabildiği gösterilmiştir. IL-10 hem Th1 hem de Th2 tipi efektör hücrelerden proinflamatuvar sitokin yapımını baskılar. Bu veriler T hücrelerinin allerjik yanıtta klasik Th2 alt grubu dışında da rol oynadığını desteklemektedir.

Allerjenler IgE kaynaklı mekanizmayla allerjik erken faz yanıtını başlattıklarında öncelikli olarak mast hücrelerinden erken faz allerjik yanıtın mediyatörleri salgılanır. Bunu destekleyen bulgular şunlardır:

1. Mast hücreleri allerjik cevabın gerçekleştiği bütün dokularda mevcuttur.
2. Mast hücreleri yüzey membranlarındaki yüksek afiniteli FcεRI reseptörleri ile IgE'leri bağlarlar.
3. Mast hücrelerinin yüzeyindeki IgE moleküllerinin birbirleriyle çapraz bağlanması hücrenin degranüle olarak hücre içinde daha önceden yapıp depolanmış mediatörlerin salgılanmasını tetikler. Hücrenin stimülasyonu da yeni bazı mediatörlerin yapılmasını sağlar.
4. In vivo allerjen provokasyonu sonrasında allerjik astımlıların bronkoalveoler lavaj sıvılarında, rinitlilerin nazal lavaj sıvılarında ve sistemik anafilaksi geçiren vakaların kanlarında histamin ve triptazın arttığı tespit edilir. Aynı şekilde idrarda da LTE₄'ün arttığı görülebilir.
5. Etkisi mast hücresi mediatör salınımını inhibe etmek olan kromolin sodyum gibi ilaçlar allerjene bağlı erken yanıtı engeller.

3c-Erken faz allerjik yanıtın mediatörleri

Histamin

Mast hücresi aktivasyonundan sonraki 30 dakika içerisinde mast hücreleri ve bazofillerin içindeki granüllerde depolanmış olan histamin tamamen salınır. Histaminin erken dönemde başlıca mast hücrelerinden geç dönemde ise bazofillerden salgılandığı düşünülmektedir. Histamin histidinden dekarboksilasyon yoluyla oluşturulur ve granül matriksinde diğer proteoglikanlarla birlikte depolanır. Salgılanan histamin salgılandığı ortamda in vivo olarak hızla parçalanır. Histamin H₁, H₂ ve H₃ alt gruplarından oluşan spesifik reseptörlere bağlanarak etki eder. H₁ reseptörlerine bağlanan histamin hava yolu ve gastrointestinal sistem düz kas kontraksiyonu, vasküler permeabilite artışı, burunda mukus sekresyonu, kaşıntı ve deride vasodilatasyondan sorumludur. H₂ reseptör aktivasyonu mide asit sekresyonu artışı, özofagus düz kas kontraksiyonu, vasküler geçirgenlik artışı ile vazodilatasyon, hava yolu mukus sekresyonu ve kaşıntıya yol açmaktadır. Rinitte oluşan

semptomların histamin reseptörleri ve oluşum mekanizmasıyla olan ilişkileri Tablo 3'te özetlenmiştir.

SEMPTOMLAR	OLUŞUM MEKANİZMASI	SORUMLU MEDIATÖR VE RESEPTÖR ALT TIPLERİ
Nazal kaşıntı	Sinirsel yol	Histamin (H ₁)
Aksırık	Sinirsel yol	Histamin (H ₁)
Burun akıntısı	Sinirsel yol Vasküler yol	Histamin (H ₁) Histamin (H ₁ + H ₂) Kininler (B ₂) Lökotrienler (LTC ₄ / LTD ₄)
Burunda tıkanıklık	Vasküler yol	Histamin (H ₃) Kininler (B ₂) Prostaglandin D ₂ (PD ₂) Lökotrienler (LTC ₄ /LTD ₄)

Tablo 3:Rinitte semptomların oluşma mekanizmaları, sorumlu mediatörler ve reseptörler.

Nötral protezlar ve proteoglikanlar

Nötral proteazlar mast hücresi granüllerinde en çok miktarda bulunan proteinlerdir ve kimaz (chymase), triptaz ve karboksipeptidaz A'dan oluşur. Bu proteazların genel etkileri çok iyi bilinmemektedir. Bazal membranın harabiyeti, vasküler permeabilite artışı muhtemel etkileri arasındadır. Triptaz bronşial aşırı duyarlılığa sebep olabilmektedir. Alfa-triptaz ve beta-triptaz olmak üzere iki şekli vardır. Alfa-triptaz çok düşük seviyelerde kana salınır. Buna karşılık beta-triptaz mast hücre degranülasyonu sırasında derhal salgılanır. Bu nedenle klinikte anafaksi belirteci olarak kullanılmaktadır. Triptaz ve histamin allerjenle uyarılan akciğer, burun ve deriden elde edilen sıvılarda tespit edilmiştir.

Lökotrienler

Araşidonik asit yıkım ürünlerinden olan lökotrienler allerjik inflamasyon sırasında mast hücreleri, bazofiller ve eozinofillerden sentezlenip salgılanırlar. Atopik kişilerde sorumlu allerjenle provokasyon yapılmasını takiben bronkoalveoler ve nazal lavaj sıvılarında lökotrienlerin seviyesi belirgin derecede artar (40-44). Sisteinil lökotrienler (LTC₄, LTD₄ ve LTE₄) histaminden 1000 kat daha kuvvetli ve uzamış bronkokonstriksiyona sebep olurlar. Aynı zamanda mukus sekresyonunu, vasküler geçirgenlik artışını tetiklerler ve mukozal ödeme neden olurlar. Sisteinil lökotrienler ve LTB₄ eozinofiller ve nötrofiller için kemotaktik etki yaparlar. Sisteinil lökotiren reseptör antagonistleri (zafirlukast ve montelukast) ve 5-LO enzim inhibitörü, pulmoner fonksiyonları düzelterek astma semptomlarını iyileştirebilirler. Bu ilaçların allerjik rinitteki etkinliği araştırılmaktadır.

Prostaglandinler

Prostaglandinler araşidonik asitten COX enziminin iki izoformu aracılığıyla meydana getirilirler. COX-1 çok sayıda hücrede eksprese edilirken COX-2 daha ziyade mast hücreleri, makrofajlar ve nötrofillerde kendini gösterir. Allerjik reaksiyonun ani fazı sırasında mast hücreleri prostaglandin D₂ (PGD₂) salgırlar. PGD₂ histaminden 30 kat daha kuvvetli bronkokonstriksiyona ve vazodilatasyonla birlikte burun tıkanıklığına sebep olur. Prostaglandin ve lökotrienlerin sorumlu oldukları semptomlar Tablo 4'te özetlenmiştir.

Etki	LO veya COX mediatörleri
Havayolu hiperreaktivitesi	LTE ₄
Bronkokonstriksiyon	LTC ₄ , LTD ₄ , LTE ₄ , PGD ₂ , PGF _{2α}
Bronkodilatasyon	PGE ₂
Mikrovasküler konstriksiyon	PGF _{2α} , TxA ₂
Mikrovasküler dilatasyon ve plazma ekstravazasyonu	LTC ₄ , LTD ₄ , LTE ₄ , PGD ₂ , PGE ₂
Glandüler sekresyon	LTC ₄ , LTD ₄
Hiperaleji	PGE ₂ , PGI ₂ , LTB ₄
Lökosit kemotaksisi ve endotele adezyonu	LTB ₄ , TxA ₂ , LTD ₄
Trombosit agregasyonunun artışı	TxA ₂
Trombosit agregasyonunun baskılanması	PGI ₂

Tablo 4: Lökotrien ve prostaglandinlerin sorumlu oldukları semptomlar.

Trombosit aktive edici faktör (PAF)

PAF mast hücreleri, monositler, makrofajlar ve endotel hücreleri dışında nötrofil ve eozinofillerden de salgılanırlar. PAF'ın nonallerjik kişilere intradermal injeksiyonu histaminden 1000 kat daha kuvvetli olarak nötrofil infiltrasyonu ve plazmanın damar dışına çıkmasına sebep olur. Allerjik kişilerde ise eozinofil infiltrasyonu da görülür. PAF ile nazal provokasyon yapılması eozinofil ve nötrofil göçüyle birlikte konjesyona, inhalasyonu ise bronkokonstriksiyona sebep olur.

Diğer mediatörler

- **Nöropeptitler ve nörotrofinler**

Allerjik reaksiyonun erken fazındaki histamin salınımı nazal mukozadaki duyu sinir liflerini uyararak hapşırma ve sekresyonu başlatır. Böyle bir aktivasyon akson refleksi de tetikleyerek miyelinsiz sinir uçlarından substans P, nörokinin A ve "calcitonin gene-related peptide" gibi taşıkininlerin salınmasına neden olur. Bu nöropeptitler, vazodilatasyon, artmış vasküler geçirgenlik, bronkokonstriksiyon ve hücre göçüne yol açarlar. Yine allerjik reaksiyon sırasında kininojenlerden bradikinin

açığa çıkar. Bu mediatör de bronkokonstriksiyon, öksürük ve plazma sızmasına neden olabilir.

Sinir büyüme faktörü de allerjenik uyarılma sonucu epitel hücreleri, eozinofiller ve mast hücrelerinden salındığı kabul edilen bir maddedir. Bu nörotrofin taşikinerjik sinir liflerinin oluşumunu artırır, böylece allerjik hava yolu hastalığındaki hiperreaktivitede rol oynayabilir.

- **Sitokinler**

Allerjik yanıtta mast hücreleri ve bazofillerden salgılanan sitokinlerin gerçek rolü tam olarak bilinmemektedir. Kültüre edilmiş insan mast hücrelerinin IgE bağımlı aktivasyonu sonucu IL-1,-2,-3,-4,-6,-8 ve 13 ile GM-CSF, IFN- γ ve TNF- α salgılanır. Mast hücre sitokin yapımı heterojen bir karakter arz eder. Bazofillerin aktivasyonu ölçülebilir miktarlarda IL-4 ve IL-13 salgılanmasına neden olurken TNF- α mast hücreleri tarafından yapılmaktadır. Özellikle IL-4 ve IL-13 allerjik inflamatuvar olayları arttırıcı etki yaparlar. Bu sitokinlerin olası etkileri B hücrelerinden IgE yapımının arttırılması, endotel hücreleri üzerinde VCAM-1 upregülasyonu ve Th2 lenfositlerin farklılaşmasıdır. Ayrıca TNF- α 'nın salgılanması çeşitli proinflamatuvar etkilere yol açabilir. Bunlardan biri kemokinlerin, adezyon moleküllerinin ve diğer proinflamatuvar genlerin ekspresyonunu arttıran NF κ B transkripsiyon faktörünün tetiklenmesidir. Kültüre edilmiş mast hücrelerinin MIP-1 α , MIP-1 β , monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1), RANTES ve IL-8 gibi kemokinleri salgılayarak özel lökosit alt gruplarının toplanmasına yol açtığı gösterilmiştir.

Allerjik inflamasyonun önemli bir özelliği de hava yolundaki fibroblastlar, epitel hücreleri ve endotel hücrelerinin de olaya katılmalarıdır. IL-6 ile birlikte IL- β ve TNF- α bu hücrelerin proinflamatuvar etkilerini arttırır. TNF- α , mast hücreleri, lenfositler, eozinofiller, fibroblastlar ve epitel hücreleri tarafından da salgılanmakla birlikte makrofajlar önemli bir TNF- α kaynağıdır. Makrofajlar aynı zamanda lenfositler, endotel hücreleri, nötrofiller, dentritik hücreler ve düz kas hücreleri tarafından da yapılan IL-1 β 'yi önemli miktarda salgırlar. TNF- α ve IL-1 β sitokin ve mediatörlerin sentezini ve salınımını başlatırlar, endotel hücreleri üzerindeki adezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttırırlar ve fibroblastlar tarafından ekstraselüler matriks yapımını tetiklerler.

IL-6 da akut yanıt mediatörlerine ait bir sitokin olup makrofajlar, epitel hücreleri ve fibroblastlar tarafından yapılır. T lenfositlerin aktivasyonunu büyümesini ve

farklılaşmasını tetiklediği gibi B lenfositlerinden IgE sentezini de artırır. IL-6'nın antiinflamatuvar özellikleri makrofajlar tarafından TNF- α ve IL-1 yapımının baskılanmasıdır. Ve nihayet IL-11'in hava yolu düz kas hiperplazisisini ve fibroblastlardan kollajen sentezini önemli derecede tetikleyen bir özelliğe sahip olduğu gösterilmiştir.

Duyarlı kişilerde allerjen maruziyetini takiben oluşan akut allerjik reaksiyon 30 dakika içinde sonlanır. Fakat birkaç saat sonra geç faz yanıt denilen ikinci bir inflamatuvar cevap oluşur. Deride geç yanıt yoğun endürasyon ve eritemle kendini gösterirken hava yollarında nazal konjesyon veya bronkokonstriksiyona yol açar. Kronik allerjik hastalıklarda geç faz reaksiyonu düşündürülen özellikler şunlardır:

1. IgE'ye bağımlı olmaları.
2. Hücre infiltrasyonu paterni (özellikle eozinofiller, bazofiller ve Th2 lenfositler).
3. Reverzibl hava yolu obstrüksiyonuyla birlikte hava yolu hiperreaktivitesinin artmış olması.
4. Ödem ve mukus hipersekresyonu.
5. Salınan inflamatuvar mediatörlerin tipi ve miktarı (histamin, lökotrienler, sitokinler).

Allerjik hastalıklarda eozinofillerin hedef dokularda birikmesi belirgin bir özelliktir. Bu, IL-4 ve IL-13 gibi eozinofil adezyonunu arttıran sitokinler, VCAM-1, endotel adezyon molekülü ve eozinofil yüzeyindeki VLA-4 gibi faktörlerin birlikte etki etmesi sonucu oluşur. Eozinofillerin göçü aynı zamanda eotaksin ve MCP-4 gibi solunum yolu epiteli tarafından yapılan C-C kemokin ailesine ait kemokinler tarafından sağlanmaktadır.

Özet olarak allerjik rinitte salınan mediatörlerin nöral ve vasküler reseptörler üzerindeki etkilerine bağlı olarak hastalık belirtileri ortaya çıkmaktadır. Böyle başlıca etkili hücreler mast hücreleri, bazofil ve eozinofillerdir. Bu hücrelerden sadece mast hücreleri normalde de dokularda bulunmakta olup özellikle submukozal bölgelerde lokalizedir. Allerjik rinit belirtilerinin ilk fazında etkin rolü mast hücrelerinin oynadığı, buna karşılık daha sonraki devrede ise bazofillerin ve 24 saat sonraki geç devrede de eozinofillerin sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Mukozadaki lökosit birikimi, rinitte gelişen nazal hiperreaktivitenin başlıca nedenini oluşturur. Nazal hiperreaktivite şiddeti ile nazal eozinofillerin derecesi arasında bir ilişki gösterilememektedir (45). Bu durum reseptörlerin danisitesi ve

duyarlılığındaki değişikliklere, refleks yanıtların gangliyonik yolla blokajına veya vasküler cevabın derecesindeki farklılıklara bağlı olarak açıklanmaktadır (46).

4-İTERLÖKİN-18

İnterlökin-18, IL-1 bağımlı sistemik ve lokal inflamasyonda önemli roller oynayan proinflamatuvar bir sitokindir. IL-18 ilk olarak 1989'da sıçan karaciğerinden IFN-γ salgılatıcı faktör olarak izole edilmiştir (47,48). IL-18 m-RNA'sı T hücreleri, B hücreleri, makrofajlar ve Kupffer hücreleri gibi bir çok hücrede üretilmektedir. IL-18 bir ön madde olarak üretilmekte ve aspartat spesifik proteaz kaspaz-1 veya IL-1β dönüştürücü enzim (ICE) tarafından aktive edilmektedir (49,50). Kaspaz-3 (CPP32) IL-18'i inaktive eden bir proteazdır (51). Bunların dışında aktive olmuş nötrofillerden, monositlerden, endotelyal ve mast hücrelerinden salınan kaspazlar pro-IL-18'i aktif formuna parçalayabilirler (Şekil 1) (52).

İnsanda IL-18 geni 11q22 geni üzerine yerleşmiştir (53). Atopinin 5q, 6q, 12q, ve 13q gibi bir çok kromozomal alanla ilgisi olduğu kanıtlanmıştır (54). Daha önce akar alerjisi olanlarda 11q22 kromozomunun önemli bir marker olduğu gösterilmiştir (55). Alman aileler üzerinde yapılmış atopi ile ilgili gen araştırmalarında 11q22 bölgesinin atopi için oldukça önemli olduğu görülmüştür (56).

IL-18R mRNA'sı dalak, timus, karaciğer, akciğer, kalp, incebağırsak, kalınbağırsak, prostat, plasenta, ve beyinde bulunmuştur (57,58). IL-18R Th1 yüzeyinde selektif olarak oluşturulmakta, buna karşılık Th2 yüzeyinde bulunmamaktadır, hatta bu Th1 ve Th2'yi bir birinden ayırt etmede kullanılabilir (57). IL-1 ve IL-18 aynı aileden olduğundan (58), IL-1 IL-18 reseptörlerine düşük afinitede bağlanabilir (59). IL-18R, "IL1R/Toll-like reseptör" (TLR) ailesiyle de benzer yapılar içermektedir. Bu reseptör ailesi Toll/IL-1R (TIR) ile yapısal benzerlik göstermekte ve inflamasyonda ve enfeksiyona karşı konak savunmasında önemli roller almaktadır (60). TLR Gram pozitif bakterilerin peptidoglikan ve lipoteikoik asitlerine cevapta rol oynamaktadır (61).

IL-18 allerjen yokluğunda in vivo IgE yapımını düzenlemektedir (62). IL-18'i aşırı üreten transgenik sıçanlarda IgE düzeyleri aşırı yüksek bulunmuştur (63) Bu bulgular bize IL-18'in Th2 cevabı ve IgE'nin aşırı yapımında katkısı olduğunu kanıtlamaktadır. Bu bulgulara göre IL-18 atopide fonksiyonel bir rol oynamaktadır ve

bir çok çalışmada astım atağında, atopik dermatitte ve allerjik rinitte IL-18'in arttığı gösterilmiştir (64-67).

IL-18, IL-18BP tarafından bağlanabilmekte böylece INF- γ üretimi baskılayabilmekte ve fonksiyonlarını nötralize edilebilmektedir (68). IL-18BP gelecekte inflamasyonun baskılanmasında ve immünsupresif bir ajan olarak ümit vaat etmektedir. Bazı poxvirüsler IL-18BP kodlayıp IL-18BP salgılanmasını sağlamakta ve IFN- γ üretimini baskılamaktadır (69).

IL-18 T hücrelerinde IL-18R yetersizliğinden dolayı tek başına IFN- γ üretimini uyaramaz. IL-12 T hücrelerinde IL-18R ekspresyonunu uyararak IL-18'e duyarlı hale getirir (70,71). Bu iki sitokin aynı zamanda IFN- γ gen ekspresyonunu uyarmaktadırlar (72). Bu eş güdümlü NK hücre sitotoksitesinde ve CD4+ T hücre aktivitesinde önemlidir (72,73). IL-18'in en iyi tespit edilmiş fonksiyonu IFN- γ , TNF- α ve GM-CSF salgılanmasıdır.

Aynı zamanda IL-18 kondrosit proliferasyonunu azaltarak kıkırdak oluşumunu azaltmakta, siklo-oksijenaz 2 (COX-2) yapımını arttırmakta, glikozaminoglikan salınımını arttırmaktadır. Bununla beraber osteoklastlardan salınan GM-CSF salınımını inhibe etmekte ve anjiogenezi azaltmaktadır.

Tüm bunların ışığında IL-18'in klinik öneminin karşılığı olarak şu özellikleri sayılabilir:

-Obez olmayan sıçanlarda dışarıdan verilen IL-18 insüline bağımlı diabetes mellitus gelişimini engellemiştir (74).

-IL-18, multiple skleroz ve romatoid artrit patogeneğinde rol oynamaktadır.

-Crohn hastalığı gibi kronik hastalıklarda inflamasyonda IL-18 önemli rol oynamaktadır. (75,76)

-IL-18, atopik astımda immunolojik olayların başlangıcında ve sürdürülmesinde önemli roller almaktadır. (77,78)

-Kord kanında normalde IL-18 bulunmazken yüksek seviyelerde IL-18 saptanması yeni doğanın serebral palsi geliştireceğine işarettir. (79)

-IL-18 enfeksiyonlarda uyku bozukluğundan sorumludur. (80)

-Hayvan modellerinde IL-18'in Cryptococcus, Leishmania, Salmonella ve M. tuberculosis'e karşı koruyucu immünitede önemi olduğu gösterilmiştir. (81)

-IL-18'in aterogenezin patofizyolojisinde rol aldığı gösterilmiştir. (82)

-Graft versus host hastalığında IL-18 blokajının mortaliteyi arttırdığı, IL-18 uygulamasının TNF- α 'yı azalttığı ve sağ kalım üzerinde olumlu etkisi gösterilmiştir. (83)

-Cushing Sendromu olanlarda IL-18'in arttığı ve IL-18 düzeyleriyle kortizol düzeyleri arasında doğrudan ilişki olduğu gösterilmiştir. (84)

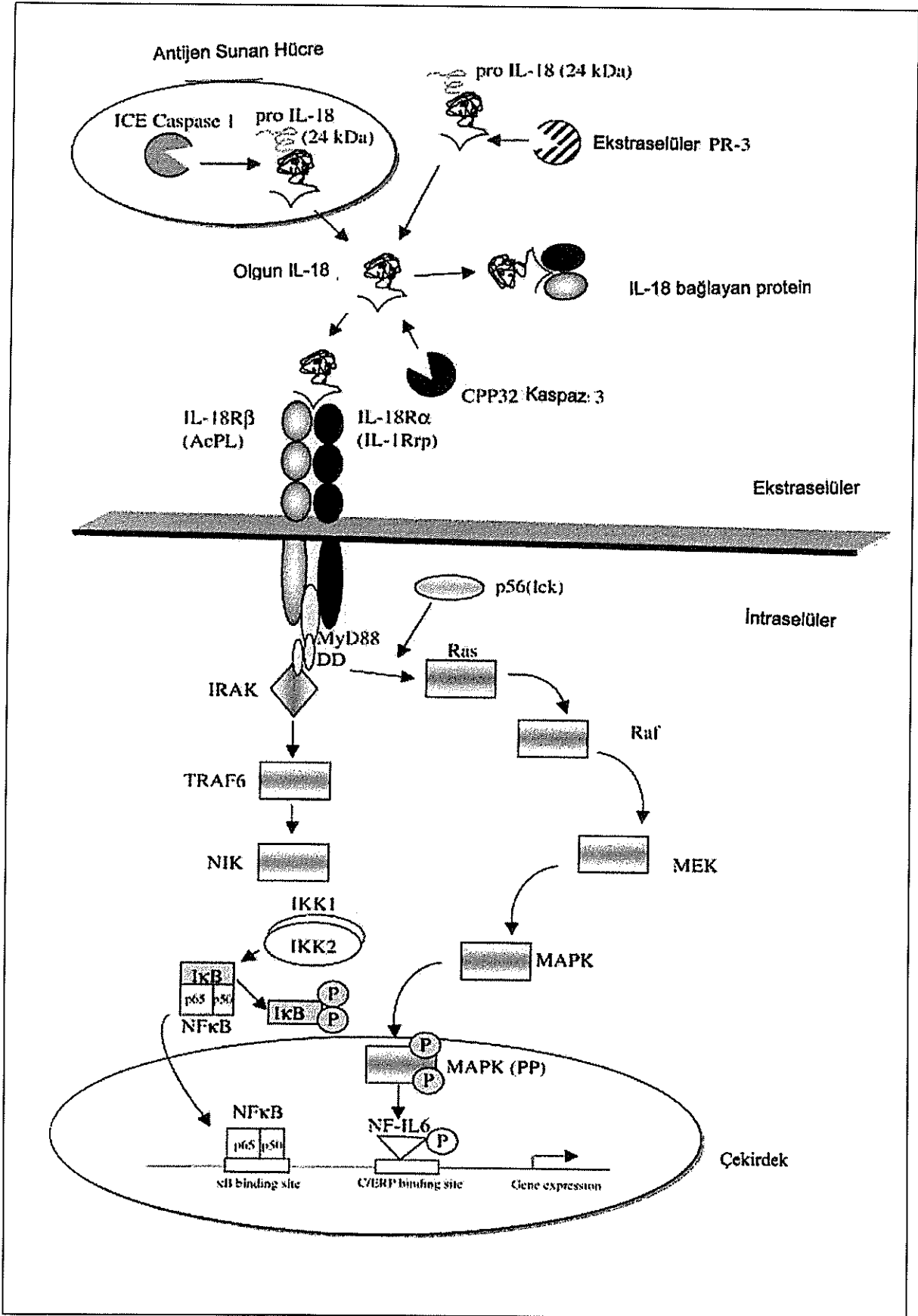
Ayrıca IL-18'in diğer bazı fonksiyonları Tablo 5'de özetlenmiştir.

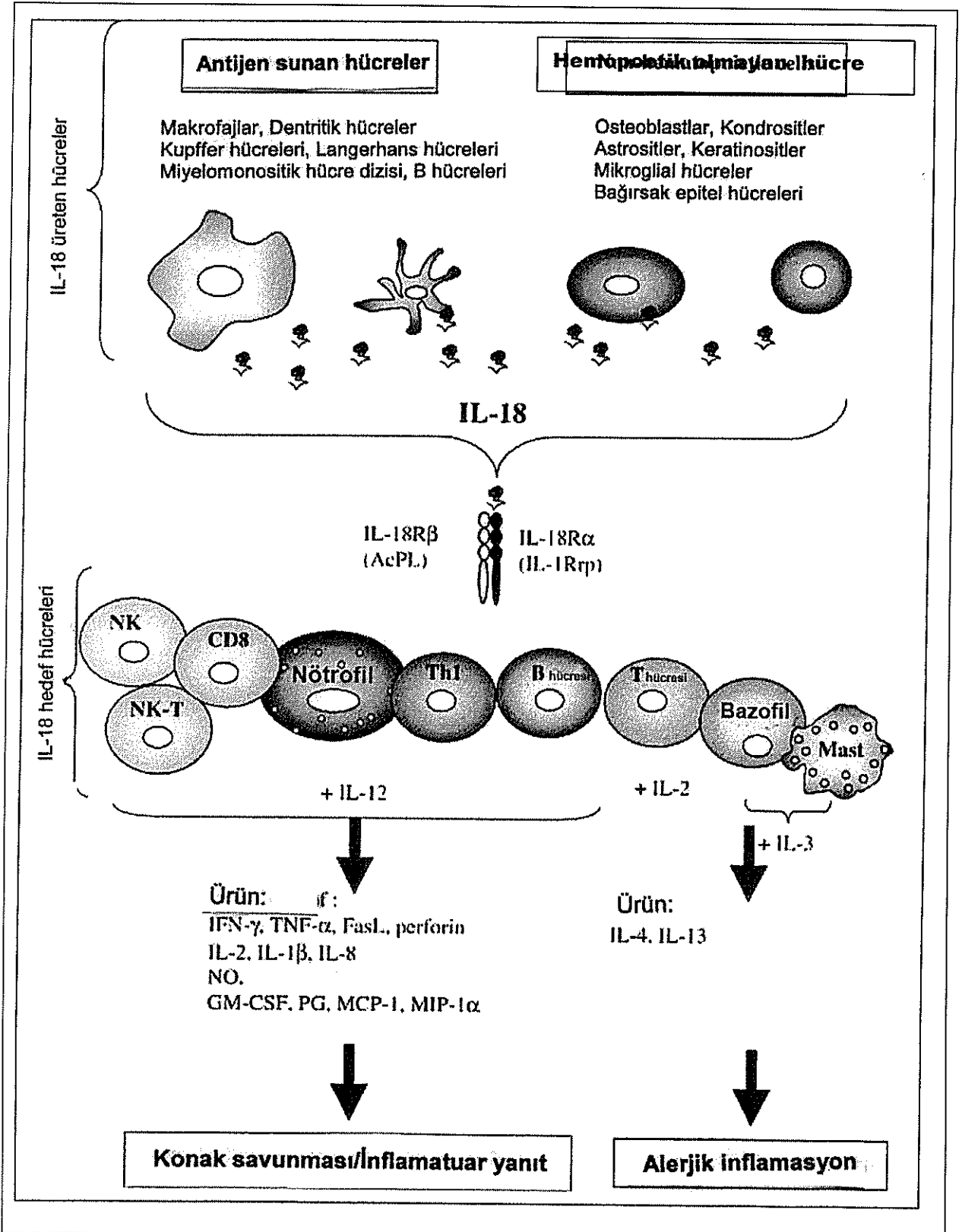
Alerjik rinit toplumun %10-25'ini etkileyebilen bir hastalıktır (20). Bu hastalık dünya ekonomisini en çok etkileyen hastalıklar arasına girmiş ve okul performansını, öğrenme kapasitesinde azalma, hayat kalitesinde bozulma ve iş gücü kayıplarına yol açabilmektedir (23-30). Bu basit ama önemli hastalık için günümüzde bir çok çalışma yapılmakta ve yeni tedavi seçenekleri oluşturulmaya çalışılmaktadır.

Fonksiyonu	Etkilediği hücre	Referanslar
IFN γ yapımı	T lenfositleri veya NK hücreleri	85,86
Th1 aktivasyonu	CD4+ T lenfositleri	68,87
IgE yapımının baskılanması	Aktive B hücreleri	88
Sitotoksik cevap	Sitotoksik T, NK, NK-T hücreleri	89,90,91
Proinflamatuvar aktivite	Makrofaj, monosit hücreleri	92,93
Otoimmün ve inflamatuvar hastalıklara cevap	Th1 ve sitotoksik T hücreleri makrofajlar, B hücreleri kondrositler	94,95
Enfeksiyon hastalıklarına cevap	Th1 hücreleri	96,97,98 99,100,101
Tümör cevabı	NK hücreleri, sitotoksik T hücreleri Makrofajlar	102
HIV-1 cevabı	Makrofajlar	103

Tablo 5: IL-18'in fonksiyonları.

Şekil 1:IL-18'in sinyal aktarım şeması.





Şekil 2:IL-18'in hüresel kaynağı ve hedefleri. Hem antijen sunan hücreler ve hemopoetik olmayan hücreler IL-18 üretebilir. IL-18 ve IL-12 sinerjik halde CD4+ Th hücrelerinin farklılaşmasını, sitotoksik CD8+ T hücrelerinin cevabını, T hücrelerinden IFN- γ salgılanmasını uyarır.

5-MATERYEL VE METOD

5a- HASTA SEÇİMİ

Bu çalışmada en az üç yıldan bu yana mevsimsel allerjik rinit belirtileri gösteren hastalar taranarak bunların arasından in vivo deri testleri ile ot (grass) polenine karşı aşırı duyarlılık saptanan 13-45 yaş arası 15'i kadın 20 hasta, hasta grubu olarak alınmıştır. Herhangi bir atopi hikayesi bulunmayan 20-35 yaşları arasında 11'i kadın 13 sağlıklı kişi de kontrol grubu olarak incelenmiştir. Hastaların hiçbirinde aktif halde allerjik bronşial astma, deri alerjileri ve diğer allerjik sendrom anamnezi ve bulgularının olmamasına dikkat edilmiştir. Kronik böbrek, kalp, karaciğer ve immün sistem hastalıklarından herhangi birinin bulunması hastayı çalışma dışı bırakma kriteri olmuştur.

Mevsimsel allerjik rinit şikayeti olan hastaların kaç yıldan beri allerjik rinit şikayetlerinin bulunduğu saptandıktan sonra burun akıntısı, burunda tıkanıklık, kaşıntı-yanma ve aksırık nöbetleri gibi semptomlarının şiddeti derecelendirilmiştir. Bu şikayetler aşağıdaki Tablo 6 'da belirtilen kriterlere göre 4 ayrı semptom ve bunların dereceleri göz önüne alınarak 0-12 arasında skorlanmıştır.

SKOR	SEMPATOM ŞİDDETI
0	Semptomu bulunmayanlar
1	Hafif (kısa süren ve hafif şiddette şikayeti olanlar)
2	Orta (günde birkaç kez oluşan ve orta şiddette şikayeti olanlar)
3	Ciddi (günde 4-5 kezden çok ve şiddetli belirti gösterenler)

Tablo-6: Semptom skorları

Tüm olgularda in vivo deri testleri ile ot, yabani ot, ağaç polenlerine karşı duyarlılık araştırılarak, ot polenlerine karşı +++ ve ++++ oranında yani yüksek derecede deri duyarlılığı saptanan hastalar çalışma grubuna alınmıştır. Buna karşılık kontrol grubundaki hastane personelinden ve tıp öğrencilerinden oluşan sağlıklı kişilerde +/- veya + şiddetinde deri reaksiyonu oluşanlar araştırmadan çıkartılmıştır.

Hasta seçiminde hastalara daha önce immünoterapi uygulanmamış olmasına ve en az 4 haftadan beri antihistaminik, lökotrien antagonisti, steroid ile immün sistemi etkileyebilecek herhangi bir ilaç almamış olmalarına dikkat edilmiştir. Ayrıca hastaların incelemeden önce en az 5 günden beri sistemik veya lokal yolla bir dekonjestan kullanmamaları sağlanmıştır

Hastalar ot polenlelerin arttığı dönem olan 1 Nisan-1 Haziran arasında, yani "mevsim içi devrede" incelemeye alınmışlardır.

5b- ALLERJİ DERİ TESTLERİ (PRICK TESTLER)

Hasta grubuna seçilecek vakaları belirlemek için mevsimsel allerjik rinit düşünülen ardarda yaklaşık 100 hastaya önceki çalışmalarla Marmara Bölgesinde saptanmış bulunan ot (grass), yaban otu (weed) ve ağaç (tree) polen ekstraları ile deri prick testleri uygulandı. Ot ve yaban otu polen testleri için ALK-Abello, ağaç poleni testi için ise Allergopharma firmalarının polen ekstraları kullanıldı. Pozitif kontrol olarak histamin hidroklorür, negatif kontrol olarak %0,9 NaCl çözeltisi kullanıldı.

Hastaların prick testin yapılacağı ön kol bölgesine en az bir hafta antihistaminik ve steroid kapsayan ilaç sürmemeleri ve aynı ilaçları sistemik olarak almamış olmalarına dikkat edildi.

Prick test uygulanırken ön kol iç yüzü alkollü pamukla silindi. Her bir test ekstresinden bir damla damlatıldı. Testler arasında minimum 2 cm aralık bırakıldı. Her damla üzerine prick iğnesi 90° açıyla epidermise batırıldı. Kanatılmamaya özen gösterildi. 20 dakika bekletildikten sonra damlalar birbirine karışmayacak şekilde kurulandı. Oluşan reaksiyonlar cetvel ile milimetrik olarak değerlendirildi.

Derece	Kabartı (mm)	Eritem (mm)
0	<3	0-5
1	3-5	0-10
2	5-10	5-10
3	10-15	>10
4	>15	>20

Tablo 7: Deri test sonuçlarını değerlendirme kriterleri

Deri testleri Marmara Bölgesinde bulunduğu saptanan ve aşağıdaki tablolarda özetlenen polen ekstreleri ile yapılmıştır.

<i>Avena elatior</i>	Sahte yulaf
<i>Dacylis glomerata</i>	Domuz ayrığı
<i>Festuca pratensis</i>	Çayır yumağı
<i>Lolium perene</i>	İngiliz çimi
<i>Phelum prantense</i>	Çayır kelp kuyruğu
<i>Poa pratensis</i>	Orman salkım otu

Tablo 8: Kullanılan ot polen ekstreleri

<i>Artemis vulgaris</i>	Pelin
<i>Chenopodium album</i>	Ak kazayağı
<i>Plantago lanceolata</i>	Dar yap, Sınır otu
<i>Taraxacum duplidens</i>	Karahindibağ
<i>Parietaria officinalis</i>	Yapışkan otu

Tablo 9: Kullanılan yabancı ot polen ekstreleri

<i>Alnus glutinosa</i>	Adi kızılağaç
<i>Corylus avellana</i>	Orman fındığı
<i>Populus alba</i>	Kavak
<i>Ulmus scabra</i>	Karaağaç
<i>Salix caprea</i>	Söğüt
<i>Betula verrucosa</i>	Huş ağacı
<i>Fagus silvatica</i>	Kayın
<i>Quercus robur</i>	Meşe
<i>Plantanus orientalis</i>	Doğu çınar

Tablo 10: Kullanılan ağaç polen ekstreleri

5c- BURUN LAVAJ SIVISINDA ECP VE IL-18 TAYİNİ

Tüm olgularda ve kontrol grubunda ECP ve IL-18 tayini için nazal lavaj yapılmıştır. Bu amaçla Naclerio ve arkadaşlarının lavaj tekniği kullanılmıştır (104). Bu yöntemle göre hastalara oturur pozisyonda, boyunları horizontal düzlemde 30° ekstansiyonda iken her iki burun deliklerine 30°C sıcaklığındaki serum fizyolojikten 5'er cc verilmiş ve işlemden 10 saniye sonra polipropilenden yapılmış kaba sümkürmeleri sağlanmıştır. Toplanan nazal lavaj sıvıları hemen buz üzerinde bekletilmiş, bu sekresyonlar 10 dakika 4°C'de 1800g santrifüje edilmiş ve süpernatantları pastör pipetle ayrılarak -20°C'de saklanmıştır. Materyaller IL-18 için "MBL Human IL-18 ELISA Kit Code No:7620" ve ECP için "Pharmacia&Upjohn Diagnostics Unicap-ECP" kiti ile incelenmiştir.

5d- NASAL EOZİNOFİL SAYIMI

Hasta ve kontrol grubunda alerji deri testi ve kan incelemelerinin yanı sıra aynı seansta eozinofil sayımı için burun salgısından yayma preperatı yapılmıştır (nazal smear). Bu amaçla olguların verilen lamlara şiddetli sümkürmeleri istenmiştir. Burun salgısı yayıldıktan sonra kurumaya bırakılmış ve Hansen boyama yöntemiyle boyanarak eozinofil hücreleri sayılmıştır. Bu yöntemle göre preperat önce Hemotoksilen Eosin ile bir dakika süre ile ıslatılmış, ardından distile suda 1 dakika bekletilmiştir. Distile su ile yıkandıktan sonra üzerine alkol dökülmüş ve ardından 1 dakika süreyle metilen mavisi ile ıslatılmıştır. Distile suda 2 dakika bekletildikten sonra yine distile su ile yıkanmış ve alkolden geçirilmiştir. Preperatlar kuruduktan sonra mikroskofta 100'lük büyütmeyle immersiyon yağı damlatılarak incelenmiştir. Preperatın her bölgesi gözden geçirildikten sonra eozinofillerin en yoğun olarak bulunduğu bölgelerde 100 hücre sayılmış ve eozinofil yüzdeleri elde edilmiştir. %10 civarına kadar eozinofil artışı normal, üzeri ise yüksek olarak değerlendirilmiştir (46).

6- BULGULAR

20 hastadan oluşan hasta grubumuz yaş, cinsiyet, semptom şiddeti ve Prick deri testi duyarlılık derecelerine göre incelenmiştir.

Yaşları 13-45 arası değişen hasta grubumuzun 15 tanesi kadınlardan oluşmaktadır.

Hastaların semptomları, 4 ayrı semptom ve bunların dereceleri göz önüne alınarak 0-12 arasında skorlanmıştır. Hastaların %95'inde semptom skoru 7'nin üzerinde saptandı.

Hasta grubunda, incelenen nazal yayma preparatlarında eozinofil oranlarının ortalama %22,9 olduğu bulunmuştur. Buna karşılık kontrol grubundaki kişilerin nazal smearlerinde eozinofil oranı %0.3 olup aradaki fark yüksek derecede anlamlı ($p:0<001$) olarak değerlendirildi.

Hastaların nazal lavaj sıvılarındaki ortalama ECP değerleri (median 265 U/L) kontrol grubuna (median 99 U/L) göre anlamlı derecede ($p:0,02$) yüksek olarak bulunmuştur. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında nazal sıvıda IL-18 seviyeleri bakımından anlamlı bir fark ($p:0,20$) bulunamadı.

Hastaların IL-18 ve ECP değerleri ile semptom skorları arasında belirgin bir korelasyon saptanmadı.

Hasta grubu

Sıra No	İsim	Yaş	Cins	Semptom skorları				Toplam skor
				Aksırık	Burunda kaşıntı	Burun tıkanıklığı	Burun akıntısı	
1	IA	25	K	3	2	3	2	10
2	BK	24	K	3	1	2	3	9
3	TA	40	E	2	0	1	2	5
4	IG	18	K	1	3	3	2	9
5	YK	31	K	2	2	3	1	8
6	YY	30	E	2	0	2	3	7
7	HE	38	E	3	2	3	2	10
8	MT	28	K	3	3	3	3	12
9	SE	29	K	2	3	2	2	9
10	PA	24	K	3	2	2	2	9
11	HD	34	K	1	2	2	1	6
12	MG	25	E	2	0	3	3	8
13	SS	27	K	3	2	2	3	10
14	NE	26	K	2	2	3	2	9
15	RK	45	K	3	1	1	2	7
16	VS	16	E	2	1	2	2	7
17	HD	38	K	2	3	2	2	9
18	HF	33	K	2	3	3	3	11
19	GT	13	K	2	2	1	2	7
20	GI	38	K	3	2	3	2	10

Tablo 11: Hastaların semptom skorları incelendiğinde, 19'unda (%95) değerlerin 7 ile 12 arasında değiştiği yani bu hastaların semptom skorlarının yüksek olduğu saptandı.

ıra No	İsim	Semptom Skoru	Nazal Eozinofil (%)
1	IA	10	30
2	BK	9	15
3	TA	5	25
4	IG	9	30
5	YK	8	28
6	YY	7	35
7	HE	10	30
8	MT	12	35
9	SE	9	15
10	PA	9	30
11	HD	6	25
12	MG	8	15
13	SS	10	25
14	NE	9	20
15	RK	7	10
16	VS	7	15
17	HD	9	20
18	HF	11	15
19	GT	7	15
20	Gİ	10	25

Tablo 12: Hasta grubunda bakılan nazal eozinofil oranlarının ortalama %22,9 olduğu bulunmuştur. Bu bulgular kontrol grubuna göre yüksek derecede anlamlı ($p:0<001$) olarak saptandı.

İra No	İsim	Semptom Skoru	IL-18	ECP
1	IA	10	.	189,00
2	BK	9	163,00	163,00
3	TA	5	.	163,00
4	IG	9	29,00	567,00
5	YK	8	283,00	269,00
6	YY	7	6,10	265,00
7	HE	10	.	278,00
8	MT	12	56,00	167,00
9	SE	9	42,00	431,00
10	PA	9	9,00	160,00
11	HD	6	38,00	2186,00
12	MG	8	21,00	200,00
13	SS	10	46,00	323,00
14	NE	9	17,00	253,00
15	RK	7	21,00	266,00
16	VS	7	14,00	323,00
17	HD	9	185,00	484,00
18	HF	11	.	278,00
19	GT	7	268	143,00
20	Gİ	10	.	148,00

Tablo 13: Hastaların nazal lavaj sıvılarındaki ECP değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede ($p:0,035$) yüksek olarak bulunmuştur. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında nazal sıvıdaki IL-18 seviyeleri bakımından anlamlı bir fark ($p:0,32$) bulunmadı. Beş örneğin IL-18 açısından çalışılması sonucu belirgin bir değer saptanamadı ve kitin bu örneklerde çalışmaması şeklinde yorumlandı.

Hastaların IL-18, ECP değerleri ile semptom skorları arasında belirgin bir korelasyon saptanamadı.

KONTROL GRUBU

Sıra No	İsim	Nazal Eozinofil (%)
1	GÜ	1
2	İN	0
3	SŞ	0
4	FD	0
5	KA	0
6	İG	2
7	HM	0
8	HŞ	1
9	AE	0
10	YA	0
11	DE	0
12	ES	0
13	BG	0

Tablo 14: Kontrol grubunda bakılan nazal eozinofil oranlarının ortalama %0,3 olduğu bulunmuştur.

Sıra No	İsim	IL-18 (pg/ml)	ECP (U/L)
1	GÜ	62,20	99,00
2	İN	27,30	120,00
3	SŞ	.	189,00
4	FD	16,60	66,00
5	KA	248,00	236,00
6	İG	3,12	373,00
7	HM	6,10	68,00
8	HŞ	62,00	84,00
9	AE	471,00	61,00
10	YA	149,00	156,00
11	DE	32,00	93,00
12	ES	364,00	67,00
13	BG	.	99,00

Tablo 15: Kontrol grubunun nazal lavaj sıvılarındaki ECP ölçümlerinin median değerleri 99 U/L saptandı; IL-18 ölçümlerinin median değeri 62 pg/ml olarak ölçüldü. İki örneğin çalışılması sonucu belirgin bir değer saptanamadı ve kitin bu örneklerde çalışmaması şeklinde yorumlandı.

7-TARTIŞMA

Allerjik rinitin fizyopatolojisinde birinci tip aşırı duyarlılık reaksiyonunun başlattığı devamlı bir doku inflamasyonu rol oynar. Efektör hücrelerin aktivasyonu ve ortamda birikmeleri morfolojik değişikliklere, hedef dokunun hiperreaktivitesine ve sonuç olarak klinik belirtilere neden olur. Bu olaylarda mast hücrelerinin ve eozinofillerin oldukça önemli rolleri olduğu gerek histolojik olarak gerekse bunların biyokimyasal belirteçlerinin gösterilmesi suretiyle ortaya konulmuştur. Bu belirteçler hastalığın aktif döneminde burun sıvılarında gösterilebilmektedir.

Mast hücresi yüzeyine bağlı IgE moleküllerinin allerjenle çapraz bağlanması sonucu mast hücrelerinden salgılanan mediatörler vasküler geçirgenlik artışı, vazodilatasyon ve mukus sekresyonuna neden olarak rinitin klinik belirtilerine sebep olurlar. Bu fazda ortaya çıkan mediatörlerden histamin ve triptaz allerjik rinitli hastaların burun salgılarında araştırılmıştır. Di Lorenzo (105) ve arkadaşları çayır polenine duyarlı mevsimsel allerjik rinitli hastalarda polen mevsiminde burun sıvılarında histamin, triptaz ve eozinofillerin varlığını araştırmışlar, eozinofillerin sayısında ve triptazda anlamlı derecede artma olduğunu tespit etmişlerdir. Histaminin artmış bulunmamasının nedeni çok hızlı metabolize olması ve ortamdaki kaybolması olarak değerlendirilmiştir. Benzer şekilde Jacobi (106) ve arkadaşları da allerjen provokasyonuna karşı mast hücresi ve bazofil aktivasyonunun bir göstergesi olarak nazal sıvıda histamin ve triptaz seviyelerini incelemişler ve belirgin derecede arttığını bulmuşlardır. Bu yazarlar nazal sıvıdaki çalışmalarda triptazın daha güvenilir bir belirteç olduğu kanısına varmışlardır.

Erken fazı takiben hedef doku başta eozinofiller olmak üzere bir çok inflamatuvar hücrelerin istilasına uğramaktadır. Eozinofillerin granüllerinden salınan toksik mediatörler dokudaki epitel hücrelerini ve diğer yapıları yıkıma uğrattırır. Nazal sıvı yayma preparatlarında ve kanda eozinofillerin artmış bulunması allerjik rinit için beklenen bir bulgudur. Eozinofil kökenli mediatörlerden bazıları da (örneğin Eozinofilik Katyonik Protein "ECP") allerjik rinitte eozinofil aktivasyonunun belirteçleri olarak kullanılmaktadır. ECP'nin nazal sıvıda ölçülmesi nazal inflamasyonu izlemede eozinofillerin sayılmasından daha geçerli bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Çünkü ECP seviyelerinin sadece eozinofillerin kanda artmış olmasına bağlı olmadığı daha ziyade bu hücrelerin aktivasyon durumlarına bağlı olarak ECP salgılama eğilimlerini

yansıtmakta olduğu bilinmektedir (105). Bu nedenle eozinofillerin ve mediatörlerinin periferik kanda tayin edilmesinin bu hücrelerin solunum sistemi mukozal yüzeyindeki inflamatuvar olaya katılımını yeterince yansıtamayacağı kabul edilmektedir(105,107-108). Eozinofillerin ECP salgılama eğilimi örneğın IL-5, IL-8, RANTES gibi çeşitli sitokinler veya PAF ve lökotrienler gibi mediatörlere maruz kalmaları ile ilişkilidir.

Biz de beklendiğı şekilde, çalışma grubumuzdaki mevsimsel allerjik rinitli vakaların burun sıvılarındaki eozinofil miktarının polen mevsiminde normal kişilerinkinden anlamlı derecede fazla olduğunu saptadık. Yine rinitli hasta grubundaki vakaların burun sıvılarındaki ECP değerleri kontrol grubundaki vakalardan anlamlı derecede yüksekti. Ancak rinit grubundaki hastaların semptom skorları nazal sıvı ECP değerleriyle korelasyon göstermiyordu. Di Lorenzo (105) ve arkadaşlarının çalışmasında mevsimsel rinitli hastalarda polen mevsiminde nazal ve periferik kan eozinofillerinin yüksek olduğu fakat bu değerlerin semptom skorlarıyla ilişki göstermediğı buna karşılık yine anlamlı derecede yüksek olan ECP düzeylerinin semptom skorlarıyla yakın korelasyon gösterdiğı belirtilmişti.

Yukarıda da belirtildiğı gibi allerjik rinit nazal mukozanın spesifik allerjenlere maruz kalınması sonucu gelişen immunolojik kökenli bir aşırı duyarlılık reaksiyonuna bağlıdır. Bazofiller, monositler, nötrofiller ve özellikle eozinofiller bu hastalığın etyopatogeneizde önemli rol oynarlar. Allerjik inflamasyonun başlaması ve devam etmesi Th2 tipi sitokinlerin etkisi altındadır. IL-1 β ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler endotelial hücre ve lenfositler üzerine olan etkileriyle bu inflamasyonu yönlendirirler. Bu sitokinler immün ya da nonimmün çok çeşitli hücrelerden salgılanırlar ve reaksiyonun şiddetini artırırlar.

Çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin allerjik rinitli vakalarda nazal sekresyonlarda bulunabildiğı muhtelif çalışmalarda gösterilmiştir (109-111). Bu bakımdan üzerinde çalışılmış olan proinflamatuvar sitokinlerden biri de IL-18'dir. IL-18, yapısı, reseptör özellikleri ve sinyal iletim yolları bakımından IL-1 sitokin ailesine aittir. IL-18 de IL-1 β gibi, aktif hale geçebilmek için "caspase-1" etkisine ihtiyaç gösteren bir prekürsör olarak sentez edilmektedir. Başlıca kaynağı antijen sunan hücreler olan IL-18 hem doğumsal hem de edinsel immün yanıtların regülasyonunda yer alan, otoimmün, inflamatuvar ve infeksiyöz hastalıklarda anahtar rol oynayan pleiotropik bir faktördür.

IL-18, Th1 hücre yanıtında ve NK hücre aktivasyonunda önemli rol oynayan bir sitokin olarak kabul edilmektedir. Bu sitokinin en önemli aktivitesi CD4+ Th1 hücrelerinden, B hücrelerinden, NK hücrelerinden IFN- γ yapılmasının uyarılmasıdır.

Th1 sitokinlerin yapımını uyarması ve hücre kaynaklı sitotoksiteyi artırma kapasitesi bakımından IL-18, IL-12 ile ilgili bulunmuştur. Tominaga ve arkadaşları (112) IL-12 stimülasyonunun, üzerinde IL-18 reseptörü bulunan T hücrelerinin oranını arttırdığını göstermişlerdir. IL-12 tarafından uyarılmış T hücrelerinin IL-18 ve IL-1 β etkisiyle proliferasyon ve IFN- γ üretmeye başladıkları tespit edilmiştir. (112) Bu etkiyi doğrulamak üzere IL-18 ve IL-12'nin birlikte kullanılmasının infekte farelerde IgE yapımını çok belirgin derecede inhibe ettiği ve bu farelerden elde edilen dalak bazofillerinin allerjik inflamasyonun başlıca sitokinleri olan IL-4 ve IL-13 salgılama kapasitesini ileri derecede azalttığı gösterilmiştir. (113)

Yukarıda bahsedilen allerjik inflamasyonu baskılayan etkileri yanında IL-18'in bazı durumlarda tam tersi etki de gösterebildiği iddia edilmektedir. Buna göre IFN- γ yapımının eksik olduğu durumlarda IL-18 allerjik cevabı belirgin derecede arttırabilmektedir. Yoshimoto ve arkadaşları (113) IFN- γ 'yı inhibe ettiklerinde IL-18'in Th2 hakimiyetini artırıcı bir şekilde etki ettiğini ve bunu muhtemelen bazofillerden IL-4 uyarımını arttırarak yaptığını göstermişlerdir. Benzer şekilde IL-18'in atopik yanıtı tetikleyici etkileri olduğunu ortaya koyan başka çalışmalar da vardır (114,115). Dolayısıyla IL-18 hem de Th1 hem de Th2 tipi immün yanıtı tetikleyebilen bir sitokin olarak kabul edilmektedir.

Kumano ve arkadaşları (116) IL-18'in duyarlılaşmış hayvanlarda antijenle uyarılan TNF- α yapımını arttırarak, antijen etkisiyle hava yollarına eozinofillerin toplanmasını kolaylaştırdığını göstermişlerdir. IL-18'in allerjik rinitle ilgisini araştıran muhtelif çalışmalar da mevcuttur. Verhaeghe ve arkadaşları (117) mevsimsel allerjik rinitli hastaların nazal sekresyonlarında IL-18'in arttığını göstermişler ve bu sitokinin persisten allerjik inflamasyonda önemli rolü olduğunu ileri sürmüşlerdir. Daha sonra yapılan bir çalışmada ise IL-18'in çevresel allerjenlere duyarlılık ve allerjik rinitte rol oynayan 11q22 kromozom bölgesindeki bağlantı etkilerinden sorumlu olduğu gösterilmiştir (115).

Nihayet Sugimoto ve arkadaşları (118) antijenle birlikte IL-18'in hafıza Th1 hücrelerini uyardığını ve şiddetli hava yolu inflamasyonuna sebep olabildiğini göstermişlerdir. Diğer bir ifadeyle antijen ve IL-18 ile uyarıldıklarında hafıza Th1 hücreleri patolojik hale gelebilmektedir. Bu yönden bakıldığında IL-18'in astım fizyopatolojisinde önemli etkileri olduğunu söylemek mümkün gibi görülmektedir.

Tüm bu bilgilerin ışığında mevsimsel allerjik rinitli olgularda IL-18'in rolü olup olmadığını araştırmak istedik. Mevsimsel allerjik rinitli olgularda yapılan ve IL-18'in

nazal sekresyonda artmış olduğunu gösteren bir çalışma olmasına rağmen biz olgularımızda benzer şekilde elde ettiğimiz nazal sekresyon örneklerinde IL-18'in artmamış olduğunu tespit ettik. Nazal eozinofili ve burun sekresyonunda ECP'nin hasta grubunda kontrol grubuna nazaran anlamlı derecede artmış olduğunun gösterilmesi daha evvel de bildirilmiş olduğu gibi allerjik rinitle uyumlu bir bulgudur ve söz konusu çalışmaya benzerlik göstermektedir. Hasta grubundaki burun sekresyonu örneklerinde IL-18 düzeylerinin kontrol grubuna nazaran farklı bulunmaması bu konuda daha başka çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir. Yukarıda da değinmiş olduğumuz gibi temel olarak Th1 tipi bir sitokin olan IL-18'in halen Th2 tipi hücrelerin hakim olduğu düşünülen allerjik rinitte ne gibi bir rol üstlendiği kesin olarak bilinmemektedir ve bu konudaki çelişkili görüşlerin açıklığa kavuşturulabilmesi için daha kapsamlı araştırmalar yapılması beklenmelidir.

8-ÖZET

Allerjik rinit IgE'ye bağlı bir mekanizmayla oluşan aşırı duyarlılık reaksiyonuna bağlı inflamatuvar bir hastalıktır. Sıklığı ve sebep olduğu morbiditeler açısından üzerinde çok sayıda çalışmalar yapılmaktadır. Allerjik rinitin patogenezinde rol oynayan yeni faktörlerin ortaya çıkarılması, bu hastalığın mekanizmasının daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır.

Bu çalışmada mevsimsel allerjik rinitte, son yıllarda allerjideki rolü üzerinde çok çalışılan IL-18'in yeri olup olmadığını araştırmayı amaçladık. Bu amaçla, ot polenine duyarlı mevsimsel allerjik rinitli vakalarda, polen mevsimi içinde nazal lavaj sıvıları elde ederek bu örneklerde ECP ve IL-18 tayini yapıldı. Ayrıca yine bu hastalarda nazal yayma preperatlarında eozinofil sayımı yapıldı. Elde edilen bulgular, allerjik bir hastalığı olmayan, benzer yaşlarda olan kontrol grubundan elde edilen değerlerle karşılaştırıldı. Nazal sekresyon eozinofil değerleri ve nazal lavaj sıvısı ECP düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Buna karşılık hasta grubu ile kontrol grubu arasında nazal lavaj sıvısı IL-18 değerleri bakımından anlamlı bir farklılık bulunamadı.

Sonuç olarak mevsimsel allerjik rinitli vakalarda nazal sekresyon eozinofil değerleriyle ECP düzeylerinin literatürdeki bulgulara uyumlu bir şekilde yüksek olduğu ancak IL-18'in allerjik rinitteki yeri hakkında oluşan düşüncelerin kesinlik kazanması için daha başka çalışmalar yapılması gerektiği kanaatine varıldı.

9-KAYNAKLAR

- 1- Johansson SGO, O'B Hourihane j, Bousquet J, Bruinzell-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T. A revised nomenclature for allergy. *Allergy* 2001; 56:813-824.
- 2- Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:S147-S334.
- 3- Wang D, Clement P, Smitz J, De Waele M, Derde MP. Correlations between complaints, inflammatory cells and mediator concentrations in nasal secretions after nasal allergen challenge and during natural allergen exposure. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 106:278-285.
- 4- Bachert C, Hauser U, Prem B, Rudack C, Ganzer U. Proinflammatory cytokines allergic rhinitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1995; 252:44-49.
- 5- Baraniuk JN. Pathogenesis of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99:763-772.
- 6- Bentley AM, Jacobson MR, Cumberworth V, Barkans JR, Moqbel R, Schwartz LB. Immunohistology of the nasal mucosa in seasonal rhinitis; increases in activated eosinophils and epithelial mast cells. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89:877-883.
- 7- Dinarello CA. Role of pro- and anti-inflammatory cytokines during inflammation: experimental and clinical findings. *J Biol Regul Homeost Agents* 1997; 11:91-103.
- 8- Bachert C, Van Kempen M, Van Cauwenberge P. Regulation of pro-inflammatory cytokines in seasonal allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 118:375-379.

- 9- Rudack C, Bachert C. Glucocortikosteroids rapidly inhibit allergen-induced expression of E-selectin in vitro in a mucosal model of allergic rhinitis. *Allergy* 2000; 55:363-368.
- 10- Fantuzzi G, Dinarello CA. Interleukin-18 and interleukin 1 β : two cytokine substrates for ICE (caspase-1). *J Clin Immunol* 1999;19:1-11.
- 11- Okamura H, Tsutsui H, Kashiwamura S, Yoshimoto T, Nakanishi K. Interleukin-18: a new novel cytokine that augments both innate and acquired immunity. *Adv Immunol* 1998; 70:281-312.
- 12- Okamura H, Kashiwamura S, Tsutsui H, Yoshimoto T, Nakanishi K. regulation of interferon-gamma production by IL-12 and IL-18. *Curr Opin Immunol* 1998; 10:259-264.
- 13- Xu D, Trajkovic V, Hunter D, Leung BP, Schulz K, Gracie JA et al. IL-18 induces the differentiation of Th1 or Th2 cells depending upon cytokine milieu and genetic background. *Eur J Immunol* 2000; 30:3147-3156.
- 14- Nakanish K, Yoshimoto T, Tsutsui H, Okamura H. Interleukin-18 regulates both Th1 and Th2 responses. *Annu Rev Immunol* 2001; 19:423-474.
- 15- Hoshino T, Wiltroth RH, Young HA. IL-18 is a potent co-inducer of IL-13 in NK and T cells: a new potential role for IL-18 in modulation the immune response. *J Immunol* 1999; 162:5070-5077.
- 16- Netea MG, Kulberg BJ, Verschueren I, Van Der Meer JW. Interleukin-18 induces production of proinflammatory cytokines in mice: no intermediate role for the cytokines of the tumor necrosis factor family and interleukin-1 beta. *Eur J Immunol* 2000; 30:3057-3060.
- 17- Wild JS, Sigounas A, Sur N, Siddiquit MS, Alam R, Kurimoto M et al. IFN-gamma inducing factor (IL-18) increases allergic sensitization , serum IgE,

Th2 cytokines, and airway eosinophilia in a mouse model of allergic asthma. *J Immunol* 2000; 164:2701-2710.

- 18- Campbell E, Kunkel SL, Strieter RM, Lukacs NW. Differential roles of IL-18 in allergic airway disease: induction of eotaxin by resident cell population exacerbates eosinophil accumulation. *J Immunol* 2000; 164:1096-1102.
- 19- Howarth PH. ABC of allergy: pathogenic mechanism—a rational basis for treatment. *BMJ* 1998; 316:758-759.
- 20- Bosquet J, van Cauwenberge PB, Khaltaev N, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma : ARIA workshop report. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:147-149.
- 21- Howarth PH. Allergic and nonallergic rhinitis. In Middleton's Allergy Principles & Practice. Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, Bochner Bruce S, Holgate ST, Simons FE. (eds) Mosby 2003 Philadelphia, sixth edition.
- 22- Gerth van Wijk R. Nasal hyperreactivity: its pathogenesis and clinical significance. *Clin Exp Allergy* 1991; 21:661-663.
- 23- Juniper EF, Guyatt GH. Development and testing of new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 1991; 21:77-80.
- 24- Meltzer EO. Quality of life in adults and children with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:45-46.
- 25- Vuurman EF, van-Veggel LM, Uiterwijk MM, et al. Seasonal allergic rhinitis and antihistamine effects on children's learning. *Ann Allergy* 1993; 71:121-123.
- 26- Simons FE. Learning impairment and allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 1996; 17:185-186.

- 27- Craig TJ, Teets S, Lehman EB, et al. Nasal congestion secondary to allergic rhinitis as a cause of sleep disturbance and day time fatigue and the response to topical nasal corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101:633-636.
- 28- Cockburn IM, Bailit HL, Berndt ER, Finkelstein SN. Loss of work productivity due to illness and medical treatment. *J Occup Envir Med* 1999; 83:105-108.
- 29- Milgrom H, Biondi R, Georgist JW, et al. Comparison of ipratropium bromide 0,03% with beclametasone dipropionate in the treatment of perennial rhinitis in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83:105-108.
- 30- Kessler RC, Almedia DM, Berglund P, Stang P. pollen and mold exposure impairs the work performance of employees with allergic rhinitis,. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89:435-438.
- 31- Simons FE. Allergic rhinobronchitis; the asthma-allergic rhinitis link. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:534-537.
- 32- Strachan D, Sibbald B, Weiland S, et al. Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Allergy Immunol* 1997; 8:161-165.
- 33- Wright AL, Holberg CJ, Martinez FD, et al. Epidemiology of physician-diagnosed allergic rhinitis in childhood. *Pediatrics* 1994; 94:895-900.
- 34- Wuthrich B. Epidemiology of the allergic disease: are they really on the increase? *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1989; 90:3-6.
- 35- Fleming DM, Crombie DL. Prevalence of asthma and hay fever in England and Wales. *Br Med J* 1987; 294:179.

- 36- Braun-Fahrlander C, Wuthrich B, Gassner M, et al. Validation of a rhinitis symptom questionnaire (ISAAC core questions) in a populations of Swiss school health services, Swiss Study on Childhood Allergy and Respiratory Symptoms with respect to air Pollutions and Climate (SCARPOL). International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Allergy Immunol* 1997; 8:75-80.
- 37- Burrows B, Martinez FD, Halonen M, et al. Association of asthma with serum IgE levels and skin test reactivity to allergens. *N Eng J Med* 1989; 320:270-272.
- 38- Arshad SH, Tariq SM, Matthews S, et al. Sensitization to common allergens and its association with allergic disorders at age 4 years, a whole population birth cohort study. *Pediatrics* 2001; 108:E33.
- 39- Droste JH, Kerhof M, D Monchy JG. Association of skin test reactivity, specific IgE, total IgE, and eosinophils with nasal symptoms in a community based population study. Dutch ERSC Group. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97:922-925.
- 40- Naclerio RM, Meier HL, Kagey-Sobotka A, et al. mediator release after nasal airway challenge with allergen. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128:597.
- 41- Creticos PS, Peters SP, Adkinson NF Jr. Peptide leukotriene release after antigen challenge in patients sensitive to ragweed. *N Eng J Med* 1984; 310:1626.
- 42- Castells M, Schwartz LB. Tryptase levels in nasal-lavage fluid as an indicator of the immediate allergic response. *J Allergy Clin Immun* 1988; 82:348.
- 43- Miadonna A, Tedeschi A, Leggieri E. Behavior and clinical relevance of histamine and leukotrienes C4 and B4 in grass pollen-induced rhinitis. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:357.

- 44- Lebel B, Bosquet J, Morel A,. Correlation between symptoms and threshold for release of mediators in nasal secretions during nasal challenge with grass pollen grains. *J allergy Clin Immunol* 1988; 82:869.
- 45- Klementsson H, Andersson M, Pipkorn U. Allergen induced increase in non-specific nasal reactivity is blocked by antihistamines without clear-cut relationship to eosinophil influx. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86:466-472.
- 46- Howarth PH. Seasonal and perennial allergic rhinitis ed by Kay AB. Vol II, Chapter 85, 1997, p1311-1326, Blackwell Science, Oxford.
- 47- Okamura H, Tsutsi H, Komatsu T, Yutsudo M, Hakura A, Tanimoto T, Torigoe K, Okura T, Nukada Y, Hattori K, et al . Cloning of a new cytokine that induces IFN-gamma production by T cells. *Nature* 1995; 378:88-91.
- 48- Nakamura K, Okamura H, Wada M, Nagata K, Tamura T. *Infect Immun* 1989.57; 590-595.
- 49- Ghayur T, Banerjee S, Hugunin M, Butler D, Herzog L, Carter A, Quintal L, Sekut L, Talanian R, Paskind M, Wong W, Kamen R, Tracey D, Allen H. Caspase-1 processes IFN-gamma inducing factor and regulates LPS induced IFN-gamma production. *Nature* 1997; 386:619-623.
- 50- Gu Y, Kuida K, Tsutsui H, Ku G, Hsiao K, Fleming MA, Hayashi N, Higashino K, Okamura H, Nakanishi K, Kurimoto M, Tanimoto T, Flavell RA, Sato V, Harding MW, Livingston DJ, Su MS. Activation of interferon-gamma inducing factor mediated by interleukin-1 beta converting enzyme. *Science* 1997; 275:206-209.
- 51- Akita K, Ohtsuki T, Nukada Y, Tanimoto T, Namba M, Okura T, Takakura-Yamamoto R, Torigoe K, Gu Y, Su MSS, Fujii M, Satoh-Itoh M, Yamamoto K, Kohno K, Ikeda M, Kurimoto M. Involvement of caspase-1 and caspase-3 in the production and processing of mature human interleukin 18 in monocytic THP.1 cells. *J Biol Chem* 1997; 272:26595-26603.

- 52- Fantuzzi G, Puren AJ, Harding MW, Livingston DJ, Dinarello CA. Interleukin-18 regulation of interferon gamma production and cell proliferation as shown in interleukin-1 beta converting enzyme (caspase-1) deficient mice. *Blood* 1998; 91:2118-2125.
- 53- Nolan KF, Greaves DR, Waldmann H. The human interleukin-18 gene IL-18 maps to 11q22.2-q22.3, closely link to the DRD2 gene locus and distinct from mapped IDDM loci. *Genomics* 1998; 51:161-163.
- 54- C Ober, CE Moffatt. Contributing factors to the pathobiology . the genetics in asthma. *Clin Chest Med* 200;21:245-261.
- 55- Kurz T, Strauch K, Heinzmann A, Braun S, Jung M, Ruschendorf F, et al. A European study on the genetics of mite sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:925-32.
- 56- Koppelman GH, Stine OC, XU J, Howard TD, Zheng SL, Kauffman HF, et al. Genome-wide search for atopy susceptibility genes in Dutch families with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:498-506.
- 57- Parnet P, Garka KE, Bonnert TP, Dower SK, Sims JE. IL-1Rrp is a novel receptor-like molecule similar to the type I interleukin-1 receptor and its homologues T1/ST2 and IL-1R AcP. *J Biol Chem* 1996; 271:3967-3870.
- 58- Smith DE, Renshaw BR, Ketchem RR, Kubin M, Garka KE, Sims JE. Four new members expand the interleukin-1 superfamily. *J Biol Chem* 2000; 275:1169-1175.
- 59- Wheeler RD, Culhane AC, Hall MD, Pickering-Brown S, Rothwell NJ, Luheshi GN. Detection of the interleukin 18 family in the rat brain by RT-PCR. *Brain Res Mol Brain Res* 2000; 77:290-293.

- 60- O'Neill LA, Dinarello CA. The IL-1 receptor/toll like receptor superfamily: curricula receptors for inflammation and host defense. *Immunol Today* 2000; 21:206-209.
- 61- Underhill DM, Ozinsky A, Hajjar AM, Stevens A, Wilson CB, Bassetti DM, Ozinsky A, Hajjar AM, Stevens A, Wilson CB, Basetti M, Aderem A. The Toll like receptor 2 is recruited to macrophage phagosomes and discriminates between pathogens. *Nature* 1999; 401:811-815
- 62- Yoshimoto T, Mizutani H, Tsutsui H, Noben-Trauth N, Yamanaka K, Tanaka M, et al. IL-18 induction of IgE: dependence on CD4+ T cells, IL-4 and STAT6. *Nat Immunol* 2000;1:132-7.
- 63- Hoshino T, Kawase Y, Okamoto M, Yokota K, Yoshino K, Yamamura K, et al. Cutting edge: IL-18-transgenic mice: in vivo evidence of a broad role for IL-18 in modulating immune function. *J Immunol* 2001;166:7014-8.
- 64- El-Mezzein RE, Matsumoto T, Nomiya H, Miike T. Increased secretion of IL-18 in vitro by peripheral blood mononuclear cells of patients with bronchial asthma and atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol* 2001;126:193-8.
- 65- Wong CK, Ho CY, Ko FW, Chan CH, Ho AS, Hui DS, et al. Proinflammatory cytokines (IL-17, IL-6, IL-18 and IL-12) and Th cytokines (IFN γ , IL-4, IL-10 and IL-13) in patients with allergic asthma. *Clin Exp Immunol* 2001;125:177-83.
- 66- Tanaka H, Miyazaki N, Oashi K, Teramoto S, Shiratori M, Hashimoto M, et al. IL-18 might reflect disease activity in mild and moderate asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:331-6.
- 67- Verhaeghe B, Gevaert P, Holtappels G, Lukat KF, Lange B, Van Cauwenberge P, et al. Up-regulation of IL-18 in allergic rhinitis. *Allergy* 2002;57:825-30.

- 68- Novick D, Kim SH, Fantuzzi G, Reznikov LL, Dinarello CA, Rubinstein M. Interleukin-18 binding protein: a novel modulator of the Th1 cytokine response . *Immunity* 1999; 10:127-136.
- 69- Xiang Y, Moss B. IL-18 binding and inhibition of interferon gamma induction by human poxvirus-encoded proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96:11537–11542.
- 70- Ahn HJ, Maruo S, Tomura M, Mu J, Hamaoka T, Nakanishi K, Clark S, Kurimoto M, Okamura H, Fujiwara H. A mechanism underlying synergy between IL-12 and IFN-gamma- inducing factor in enhanced production of IFN-gamma. *J Immunol* 1997; 159:2125–2131.
- 71- Yoshimoto T, Takeda K, Tanaka T, Ohkusu K, Kashiwamura S, Okamura H, Akira S, Nakanishi K. IL-12 up-regulates IL-18 receptor expression on T cells, Th1 cells, and B cells: synergism with IL-18 for IFN-gamma production. *J Immunol* 1998; 161:3400–3407.
- 72- Barbulescu K, Becker C, Schlaak JF, Schmitt E, Meyer zum Buschenfelde KH, Neurath MF. IL-12 and IL-18 differentially regulate the transcriptional activity of the human IFNgamma promoter in primary CD4+ T lymphocytes. *J Immunol* 1998; 160:3642–3647.
73. Yang J, Murphy TL, Ouyang W, Murphy KM. Induction of interferon-gamma production in Th1 CD4+ T cells: evidence for two distinct pathways for promoter activation. *Eur J Immunol* 1999; 29:548–555.
- 74- Rothe H, Hausmann A, Casteels K, Okamura H, Kurimoto M, Burkart V, Mathieu C, Kolb H. IL-18 inhibits diabetes development in nonobese diabetic mice by counterregulation of Th1-dependent destructive insulinitis. *J Immunol* 1999; 163:1230–1236.

- 75- Pizarro TT, Michie MH, Bentz M, Woraratanadharm J, Smith MF Jr, Foley E, Moskaluk CA, Bickston SJ, Cominelli F. IL-18, a novel immunoregulatory cytokine, is up-regulated in Crohn's disease: expression and localization in intestinal mucosal cells. *J Immunol* 1999; 162:6829–6835.
- 76- Monteleone G, Trapasso F, Parrello T, Biancone L, Stella A, Iuliano R, Luzzza F, Fusco A, Pallone F. Bioactive IL-18 expression is up-regulated in Crohn's disease. *J Immunol* 1999; 163:143–147.
- 77- Campbell E, Kunkel SL, Strieter RM, Lukacs NW. Differential roles of IL-18 in allergic airway disease: induction of eotaxin by resident cell populations exacerbates eosinophil accumulation. *J Immunol* 2000; 164:1096–1102.
- 78- Wild JS, Sigounas A, Sur N, Siddiqui MS, Alam R, Kurimoto M, Sur S. IFN-gamma-inducing factor (IL-18) increases allergic sensitization, serum IgE, Th2 cytokines, and airway eosinophilia in a mouse model of allergic asthma. *J Immunol* 2000; 164:2701–2710.
- 79- K Minagawa, Y Tsuji, H Ueda, K Koyama, T Tanizawa, H Okamura, T Hashimoto. Possible correlation between high levels of IL-18 in the cord blood of pre-term infants and neonatal development of periventricular leukomalacia and cerebral palsy. *Cytokine* 2002; 17:164-170.
- 80- T Kubota, J Fang, RA Brown, JM Krueger. IL-18 promotes sleep in rabbits and rats. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 2001; 281:828-838.
- 81- H Song, S Lee, H Nam, M Kim, W Suhr, S Jung, H Paik. IL-18 production in human pulmonary and pleural tuberculosis. *Scand J Immunology* 2002; 56:611-618.
- 82- N Gerdes, GK Sukhova, P Libby, RS Reynolds, L Young, U Schönbeck. Expression of IL-18 and functional IL-18 receptor on human vascular endothelial cells, smooth muscle cells, and macrophages: Implications for atherogenesis. *J Exp Med* 2002; 195:245-257.

- 83- P Reddy, T Teshimana, M Kukuruga, R Ordemann, C Liu, K Lowler, J Ferrara. IL-18 regulates acute graft-versus-host disease by enhancing Fas-mediated donor T cell apoptosis. *J Exp Med* 2001; 194:1433-1440.
- 84- C Kristo, K Godang, T Ueland, E Lien, P Aukurst, J Bollerslev. Raised serum levels of IL-8 and IL-18 in relation to bone metabolism in endogenous Cushing's syndrome. *Eur J Endoc* 2002; 146:389-395.
- 85- Okamura H, Nagata K, Komatsu T, Tanimoto T, Nukata Y, Tanabe F, Akita K, Torigoe K, Okura T, Fukuda S, et al. A novel costimulatory factor for gamma interferon induction found in the livers of mice causes endotoxic shock. *Infect Immun* 1995; 63:3966–3972.
- 86- Okamura H, Kashiwamura S, Tsutsui H, Yoshimoto T, Nakanishi K. Regulation of interferon-gamma production by IL-12 and IL-18. *Curr Opin Immunol* 1998; 10:259–264.
- 87- Micallef MJ, Ohtsuki T, Kohno K, Tanabe F, Ushio S, Namba M, Tanimoto T, Torigoe K, Fujii M, Ikeda M, Fukuda S, Kurimoto M. Interferon-gamma-inducing factor enhances Th1 cytokine production by stimulated human T cells: synergism with interleukin-12 for interferon-gamma production. *Eur J Immunol* 1996; 26:1647–1651.
- 88- Yoshimoto T, Okamura H, Tagawa YI, Iwakura Y, Nakanishi K. Interleukin 18 together with interleukin 12 inhibits IgE production by induction of interferon-gamma production from activated B cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94:3948–4953.
- 89- Takeda K, Tsutsui H, Yoshimoto T, Adachi O, Yoshida N, Kishimoto T, Okamura H, Nakanishi K, Akira S. Defective NK cell activity and Th1 response in IL-18-deficient mice. *Immunity* 1998; 8:383–390.
- 90- Dao T, Mehal WZ, Crispe IN. IL-18 augments perforin- dependent cytotoxicity of liver NK-T cells. *J Immunol* 1998; 161:2217–2222.

- 91- Okamoto I, Kohno K, Tanimoto T, Ikegami H, Kurimoto M. Development of CD8+ effector T cells is differentially regulated by IL-18 and IL-12. *J Immunol* 1999; 162:3202–3211.
- 92- Akira S. The role of IL-18 in innate immunity. *Curr Opin Immunol* 2000; 12:59–63.
- 93- McInnes IB, Gracie JA, Leung BP, Wei XQ, Liew FY. Interleukin 18: a pleiotropic participant in chronic inflammation. *Immunol Today* 2000; 21:312–315.
- 94- Brossart P, Grunebach F, Stuhler G, Reichardt VL, Mohle R, Kanz L, Brugger W. Generation of functional human dendritic cells from adherent peripheral blood monocytes by CD40 ligation in the absence of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Blood* 1998; 92:4238.
- 95- Olee T, Hashimoto S, Quach J, Lotz M. IL-18 is produced by articular chondrocytes and induces proinflammatory and catabolic responses. *J Immunol* 1999; 162:1096–1100.
- 96- Okamura H, Tsutsui H, Kashiwamura S, Yoshimoto T, Nakanishi K. Interleukin-18: a novel cytokine that augments both innate and acquired immunity. *Adv Immunol* 1998; 70:281–31.
- 97- Bohn E, Sing A, Zumbihl R, Bielfeldt C, Okamura H, Kurimoto M, Heesemann J, Autenrieth IB. IL-18 (IFN-gamma-inducing factor) regulates early cytokine production in, and promotes resolution of, bacterial infection in mice. *J Immunol* 1998; 160:299–307.
- 98- Mastroeni P, Clare S, Khan S, Harrison JA, Hormaeche CE, Okamura H, Kurimoto M, Dougan G. Interleukin 18 contributes to host resistance and gamma interferon production in mice infected with virulent *Salmonella typhimurium*. *Infect Immun* 1999; 67:478–483.

- 99- Sugawara I, Yamada H, Kaneko H, Mizuno S, Takeda K, Akira S. Role of interleukin-18 (IL-18) in mycobacterial infection in IL-18-gene-disrupted mice. *Infect Immun* 1999; 67:2585–2589.
- 100- Lu H, Yang X, Takeda K, Zhang D, Fan Y, Luo M, Shen C, Wang S, Akira S, Brunham RC. *Chlamydia trachomatis* mouse pneumonitis lung infection in IL-18 and IL-12 knockout mice: IL-12 is dominant over IL-18 for protective immunity. *Mol Med* 2000; 6:604–612.
- 101- Kawakami K, Koguchi Y, Qureshi MH, Miyazato A, Yara S, Kinjo Y, Iwakura Y, Takeda K, Akira S, Kurimoto M, Saito A. IL-18 contributes to host resistance against infection with *Cryptococcus neoformans* in mice with defective IL-12 synthesis through induction of IFN-gamma production by NK cells. *J Immunol* 2000; 165:941–947.
- 102- Micallef MJ, Yoshida K, Kawai S, Hanaya T, Kohno K, Arai S, Tanimoto T, Torigoe K, Fujii M, Ikeda M, Kurimoto M. In vivo antitumor effects of murine interferon-gamma-inducing factor/interleukin-18 in mice bearing syngeneic Meth A sarcoma malignant ascites. *Cancer Immunol Immunother* 1997; 43:361–367.
- 103- Shapiro L, Puren AJ, Barton HA, Novick D, Peskind RL, Shenkar R, Gu Y, Su MS, Dinarello CA. Interleukin 18 stimulates HIV type 1 in monocytic cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:12550–12555.
- 104- Naclerio RM, Meier HL, Kagey-Sobotka A et al. Mediator release after nasal airway challenge with allergen. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128:597-602.
- 105- Gabriele Di Lorenzo, Pasquale Mansueto, Marcello Melluso et al. Allergic rhinitis to grass pollen: Measurement of inflammatory mediators of mast cell and eosinophils in native nasal fluid lavage and in serum out of and during pollen season. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100:832-837.

- 106- HH Jacobi, PS Skov, GT Kampen, LK Poulsen et al. Histamine and tryptase in nasal lavage fluid following challenge with methacoline and allergen. *Clin Exp Immunol* 1998; 28:83-91.
- 107- Ulric CS. Peripheral eosinophil count as a marker of disease activity in intrinsic and extrinsic asthma. *Clin Exp Allergy* 1994; 25:820-827.
- 108- Rao R, Frederick JM, Enander I, Gregson RK, Warner JO. Airway function correlates with circulating eosinophil, but not mast cell, markers of inflammation in childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 1995; 26:789-793.
- 109- Bachert C, Van Kempen M, Van Cauwenberge P. regulation of proinflammatory cytokines in seasonal allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 188:375-379.
- 110- Bachert C, Wagenmann M, Hauser U. Proinflammatory cytokines: measurement in nasal secretion and induction of adhesion receptor expression. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 107:106-108.
- 111- Rudack C, Bachert C, Glucocorticoids rapidly inhibit allergen – induced expression of E-selectin in vitro in a mucosal model of allergic rhinitis. *Allergy* 2000; 55:363-368.
- 112- Kouji Tominaga, Tomohiro Yoshimoto, Kakuji origoe, Masashi Kurimoto et al. IL-12 synergizes with IL-18 or IL-1 β for IFN- γ production from human T cells. *Int Immunol* 2000; 12:151-160.
- 113- T Yoshimoto, H Tsutsui K Tominaga, K Hoshino, H Okamura, S Akira, W Paul, K Nakanishi. IL-18 although antiallergic when administered with IL-12 stimulates IL-4 and histamine release by basophiles. *PNAS* 1999; 96:13962-13966.

- 114- Nakanishi K Yoshimoto T, Tsutsui H, Okamura H. IL-18 is a unique cytokine that stimulates both Th1 and Th2 responses depending on its cytokine milieu. *Cytokine Growth Fact Rev* 2001; 12:53-72
- 115- Kruse S, Kuehr J, Moseler M, Kopp MV, Kurz T, Deichmann KA, Foster PS. Polymorphisms in the IL-18 gene are associated with specific sensitization to common allergens and allergic rhinitis. *J Allerg Clin Immunol* 2003; 111:117-122.
- 116- K Kumano, A Nakao, H Nakajima, F Hayashi, M Kurimoto, H Okamura, Y Saito, I Iwamoto. IL-18 enhances antigen-induced eosinophil recruitment into the Mouse airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:873-878.
- 117- B Verhaeghe, P Gevaert, G Holtappels, KF Lukat, B Lange, C Bachert. Up-regulation of IL-18 in allergic rhinitis. *Allergy* 2002; 57:825-830.
- 118- T Sugimoto, Y Ishikawa, T Yoshimoto, N Hayashi, J Fujimoto and K Nakanishi. IL-18 acts on memory T helper cells type 1 to induce airway inflammation and hyperresponsiveness in a naive host Mouse. *J Exp Med* 2004; 199:535-545.