



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANTALYA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
KULAK BURUN BOĞAZ KLİNİĞİ

ALERJİK RİNİTLİ HASTALARDA NAZAL STEROİD
KULLANIMINA EK ÖNERİLEN STERİL DENİZ SUYU İLE
NAZAL İRRİGASYONUN ALERJİ SEMPTOM SKORLARI VE
MUKOSİLİYER KLİRENSE OLAN KATKISI

Dr. Selim TURAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ
ANTALYA/2018



T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANTALYA SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
KULAK BURUN BOğAZ KLİNİğİ

ALERJİK RİNİTLİ HASTALARDA NAZAL STERÖİD
KULLANIMINA EK ÖNERİLEN STERİLDENİZ SUYU İLE NAZAL
İRRİGASYONUN ALERJİ SEMPTOM SKORLARI VE
MUKOSİLİYER KLİRENSE OLAN KATKISI

Dr. Selim Turan

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mustafa Deniz Yılmaz

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA/2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime başladığım günden itibaren ekip çalışmasının önemini öğreten, sonsuz çalışma enerjisi ve azmiyle bizleri kendisine hayran bırakan, her kötü durumumuzda yanımızda olabileceğini hissettiren, uzmanlık eğitimi süresince bilgi, beceri ve tecrübelerinden istifade ettiğim, yetişmemde büyük paya sahip olan en başta saygıdeğer hocalarım başta olmak üzere tüm SBÜ AEAH KBB Anabilim dalı çalışanlarına saygı ve şükranlarımı sunarım.

Asistanlık süresi boyunca bilgi ve tecrübeleriyle her zaman yanımda olan, iş hayatında disiplin anlayışımızın gelişmesinde katkısı olan, tez hazırlığı sürecinde her türlü destek ve yardımlarını esirgemeyen, başta tez danışmanım Prof. Dr. Mustafa Deniz YILMAZ'a, ve Prof. Dr. Üstün OSMA'ya, Doç. Dr. Hülya EYİĞÖR'e, Doç. Dr. Ömer Tarık SELÇUK'a, Doç. Dr. Levent RENDA'ya, Doç. Dr. Özer Erdem GÜR'e , Doç. Dr. Erdem Atalay ÇETİNKAYA'ya saygı ve şükranlarımı ayrıca sunarım.

Bu yoğun çalışma temposunda birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, ağır iş yükünü beraber paylaştığımız, asistanlık eğitimini eğlenceli hale getiren bütün asistan kardeşlerime, uzmanlarımıza, poliklinik, servis ve ameliyathanede beraber çalıştığımız tüm hemşire hanımlara, sağlık memurlarına, sekreter hanımlara ve tüm yardımcı personelimize teşekkür ederim.

Verilerin toplanma sürecinde bana yardımcı olan Göğüs Hastalıkları Uzmanlarımıza ve takibinde hep yanımda olan Nursel SELÇUK ablama, alerji testi hemşirelerimize ve hasta bilgileri kaydında bana sabırla yardımda bulunan Necla EKSİLMEZ ve Tülay GÜRFİDAN hemşirelerimize teşekkürlerimi borç bilirim.

Son olarak üzerimdeki hakları hiçbir zaman ödenemeyecek olan, bugünlere gelmemde başrol oynayan canım ANNEME, BABAMA, ABLAMA ve ABİME tüm varlığımla sonsuz teşekkür ederim.

KISALTMALAR

ACE	: Anjiotensin Konverting Enzim
APC	: Antigen-Presenting Cell
AR	: Alerjik Rinit
ARIA	: Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma
aTreg	: Adaptive T regulator
CTLA-4	: Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4
FEV ₁	: Forced Expiratory Volume
GAS	: Görsel Analog Skala
GITR	: Glucocorticoid-induced TNFR-related protein
GM-CSF	: The Human Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor
ICAM-1	: Intercellular Adhesion Molecule 1
IFN	: İnterferon
Ig E	: Immunoglobulin E
IL	: İnterlökin
IPEX	: Immune Dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked)
INKS	: İntranazal kortikosteroid
KBB	: Kulak Burun Boğaz
MKA	: Mukosiliyer Klirens Aktivitesi
MIP-1	: Makrofaj İnflamatuvar Protein-1
NARES	: Non-Allergic Eosinophilic Rhinitis
NO ₂	: Nitrojen Dioksit
nTreg	: Naturally T reguator
O ₃	: Ozon
RANTES	: Regulated on activation, normal T cell expressed and secreted
SO ₂	: Sülfür dioksit
T reg	: T Regulator
TCR	: T Cell Receptor
TH	: T helper

SIT : Spesifik İmmunoterapi
VLA : Very Late Antigen



TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Kronik rinitin nedenleri (12)	3
Tablo 2: Alerjik rinitin semptomlarının sürekliliği ve şiddetine göre sınıflandırılması (14)	6
Tablo 3: AR'ye neden olan başlıca alerjenler ve semptoma yol açma zamanları	11
Tablo 4: Deri Prick Testi'nin değerlendirilmesi (128)	44
Tablo 5: Kontrol grubu Deri Prick Test sonuçları	45
Tablo 6: Çalışma grubu Deri Prick Test sonuçları	46
Tablo 7: GAS puanları	47
Tablo 8: Demografik veriler	50
Tablo 9: Kontrol grubunun uygulama öncesi ve sonrası parametrelerinin karşılaştırılması	51
Tablo 10: Çalışma grubunun uygulama öncesi ve sonrası parametrelerinin karşılaştırılması	52
Tablo 11: Kontrol ve çalışma grubu parametrelerinin karşılaştırılması	53

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: T helper hücre dengesi (86).	14
Şekil 2: Alerjik kişilerde Th2 yönünde farklılaşma baskındır (86).	15
Şekil 3: Native CD4+ T hücrenin farklılaşması	16
Şekil 4: Treg hücrelerin farklılaşması (91).	17
Şekil 5: Sağlıklı FoxP3Treg hücreler ve Treg hücrelerde disfonksiyon sonucu olan hastalıklar (101).	19
Şekil 6: CD Hücreler ve sitokinler (111)	20
Şekil 7: AR Fizyopatolojisi (86)	22
Şekil 8: Deri prick test uygulaması (127)	28
Şekil 9: Topikal uygulamalarda pozisyona göre burun için dağılımları (157).	38
Şekil 10. Görsel Analog Skala	47

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR	ii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
İÇİNDEKİLER	vi
ÖZET	vii
SUMMARY	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
3. MATERYAL VE METOD	43
4. BULGULAR	50
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇ	62
KAYNAKLAR	64
ÖZGEÇMİŞ	87
EKLER	88

ÖZET

ALERJİK RİNİTLİ HASTALARDA NAZAL STERÖİD KULLANIMINA EK ÖNERİLEN STERİLDENİZ SUYU İLE NAZAL İRRİGASYONUN ALERJİ SEMPTOM SKORLARI VE MUKOSİLİYER KLİRENSE OLAN KATKISI

Amaç: Çalışma Alerjik Rinit (AR) tanılı hastalarda steril deniz suyunun alerjik rinit semptomlarında iyileşmeye ve nazal mukozanın mukosiliyer klirens aktivitesine (MKA) olan katkısını gösterme amacıyla yapıldı.

Materyal ve Metod: Araştırma, 17 Mayıs 2018 – 3 Temmuz 2018 tarihleri arasında SBÜ Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi KBB Kliniği polikliniğine başvurmuş, AR tanılı, 18- 65 yaş aralığındaki erişkin hastalar ile yapıldı. Deri Prick Testi, Physiomer® 135 ml steril deniz suyu tedavisi öncesinde yapılmıştı. 20 çalışma ve 20 kontrol grubu olmak üzere toplam 40 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. İntranazal kortikosteroid tedavisi yanına sadece çalışma grubuna steril deniz suyu verilmiştir. Kontrol grubu ve çalışma grubu karşılaştırıldığında, sakkarin testi ile yapılan mukosiliyer klirens aktivitesi (MKA) ölçümlerinde çalışma grubunda daha fazla olmak üzere iyileşmeler görülmüş, fakat iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Veriler SPSS versiyon 23.00 paket programı aracılığıyla yapıldı.

Bulgular: Araştırmamızın hem kontrol grubunda hem de çalışma grubunda tedavi sonrasında AR semptom skorları ve MKA sürelerinde anlamlı iyileşmeler görüldü ($p<0,05$). Önceki çalışmalar ile kıyaslandığında çalışmamızda steril deniz suyunun MKA süresinde ek bir iyileşme yaptığı görülmüştür. Fakat bu iyileşmenin çalışma ve kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p>0,05$).

Sonuç: Çalışmamızın sonucunda steril deniz suyu tedavisinin alerji semptomları ve MKA süresi üzerine belirgin bir etkisinin olmadığını fakat bazı hastalarda sınırlı iyileşme bulgularının olduğunu göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Alerjik Rinit, intranazal kortikosteroid, steril deniz suyu.



SUMMARY

THE EFFECT OF NASAL IRRIGATION WITH STERILE SEAWATER IN ADDITION TO NASAL STEROID USE ON ALLERGY SYMPTOM SCORES AND MUCOCILIARY CLEARANCE AMONG ADULT ALLERGIC RHINITIS PATIENTS

Objective: The aim of this study was to investigate the effect of sterile seawater solution on symptoms and mucociliary clearance of allergic rhinitis patients.

Material and Methods: The research has been carried out at SBU Antalya Training and Research Hospital in ENT Clinic in patients with allergic rhinitis aged between 18-65 years. The study conducted between 17 May 2018 and 3 July 2018. All skin prick tests were done before the intranasal steroid and sterile Physiomer® 135 ml seawater treatment. 40 cases were included in the study. The study group comprised of 20 patients and the other 20 patients assigned as controls. Intranasal steroid and seawater treatment was practiced only in the study group. The data were analyzed by SPSS version 23.00 software package.

Results: Significant improvements were observed in allergic rhinitis symptoms scores, and the mucociliary clearance rates, both in the control group and the study group ($p < 0.05$). When the study group and control group were compared, it was observed that mucociliary clearance activity detected by saccharine test was lower in the study group, but was not statistically significant. When compared with the former studies our results showed a small decrease in mucociliary clearance times which can be attributed to sterile seawater solution usage. Despite no significant difference has been shown between the seawater using group and the controls a little improvement in the allergic rhinitis symptoms scores and mucociliary clearance activity was present.

Conclusion: Our results showed sterile seawater usage does not have major effect in allergic rhinitis symptoms and mucociliary clearance, but improvement in some patients makes us to think it may have some effects in a group of patients.

Key words: Allergic rhinitis, intranasal corticosteroid, sterile seawater.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Alerjik Rinit (AR) hapşıırma, burun tıkanıklığı, burun akıntısı, burunda ve gözlerde kaşıntı ile karakterize, nazal hava yolu muköz membranlarının yabancı maddelere karşı tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonuna bağılı gelişen kronik bir hastalıktır (1). Bu belirtiler yaşam kalitesinde olumsuz etkiler yaratmaktadır (2). Alerjik rinit immunoglobulin-E (IgE) aracılı nazal mukozanın inflamatuvar bir hastalıdır. Spesifik antijenle karşı karşıya gelme sonrası pereniyal veya mevsimsel formda ortaya çıkar. Ayrıca ciddi eozinofil infiltrasyonu ile karakterizedir (3). Alerjik rinit hapşırık, rinore, burun kaşıntısı ve konjesyon gibi bazı tipik klinik bulgular ile karakterizedir. Bununla birlikte AR'nin burun fizyolojik temizleme mekanizması olan MKA üzerinde de olumsuz etkisi bulunmaktadır. Tüm bu semptomlar nazal mukozaya göç eden inflamatuvar hücrelerden salınan mediyatörler aracılığıyla oluşmaktadır (4,5). Topikal steroidlerin de klinik etkileri inflamatuvar hücrelerin hava yolunda birikmesinin önlenmesine, lokal sitokin üretiminin selektif bir şekilde baskılanmasına, mediyatör salınmasının önlenmesine ve nazal mukoza yapısının onarılmasına bağlanabilir (6).

Alerjik rinit, vazomotor rinit ve çeşitli burun/nazal sinüs hastalıklarında intranazal kortikosteroid (INKS)'ler yaklaşık elli yıldır efektif ve güvenilir tedavi olarak kullanılmaktadır. Bu tedavinin sistemik kortikosteroidler kadar etkili olduğu gözlenmiştir (7). Yapılan çalışmalarda AR'nin tüm popölasyonda görölme sıklığının yaklaşık %25-35 oranında olduğu görölmüştür (8). AR insidansı artışı ile birlikte INKS kullanımı da artmaktadır. Birçok insan INKS'leri ara vermeden aylarca ve yıllarca kullanmaktadır. Topikal kortikosteroidlerin AR'deki etkinliği yanında ek olarak alerjene karşı oluşan cevabın ani ve geç fazını baskılayabildikleri ispatlanmıştır (9). AR'nin tedavisinde INKS dışında antihistaminik ajanlar, dekonjestanlar, mast hücre stabilizatörleri ve intranazal antikolinerjikler kullanılmaktadır (10).

Bu çalışma, ölkemizde özellikle Akdeniz bölgesi gibi bitki örtüsünün çeşitli olduğu bölgelerde yaygın olan AR tanılı hastalarda INKS'ye ek olarak önerilen deniz suyunun hastalık semptomlarında iyileşmeye olan katkısını araştırmak, yaşam

kalitesindeki değişikliği ortaya koymak ve nazal mukozanın MKA süresindeki iyileşmeye olan katkısını göstermek amacıyla yapılmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Rinit Tanımı

Rinit, burun tıkanıklığı, burun akıntısı ve hapşırık gibi yakınmaların birine veya hepsine yol açan, alerjik ve nonalerjik etkenlerle ortaya çıkabilen, nazal mukozanın inflamatuvar bir hastalığıdır (11). Uluslararası Rinit Çalışma Grubu, rinitleri Tablo 1.'deki gibi sınıflandırmıştır (12).

Tablo 1: Kronik rinitin nedenleri (12)

Rinit Tipleri	Nedenler/ Etkenler
AR'ler • Mevsimsel • Yıllık	• Atopik alerjik reaksiyon/ primer olarak polenler • Atopik alerjik reaksiyon/ akar, hayvan tüyü, mantar, hamam böceği
İnfeksiyöz rinitler • Viral • Bakteriyel • Fungal	• Çeşitli viral ajanlar • En sık patojenler: Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae • En sık patojen: Aspergillus
Non alerjik non-infeksiyöz rinitler • Vazomotor • NARES • Nazal polip • Rinitis medikamentoza • Mesleksel • Hormonal	Nonspesifik etkenler: soğuk hava, egzersiz ısı, nem, hava basıncı değişiklikleri, stres, hava kirliliği ve iritanlar • Etyoloji • AR, astım, kistik fibrozis, aspirin intoleransı, alerjik vaskülit ve alerjik fungal sinüzitle birlikte • Kokain ve topikal nazal dekonjestanların uzun süreli kullanımı • İş yerindeki havada alerjik veya iritan ajanlar • Gebelik ve tedavisiz hipotiroidi
Diğer rinit tipleri • Granülamatöz hastalıklar • Primer atrofik • Gustatuar • Yapısal problemler	Wegener granülomatosisi, rinoskloz, polimorfik retikülozis, sarkoidoz, tüberküloz • Bakteriyel infeksiyöze bağlı • Sıcak ve acı yiyecekler, alkol • Septal deviasyon, tümörler, polipler, adenoid hipertrofisi

2.2. Alerjik Rinit Epidemiyolojisi

Toplumda oldukça sık görülen AR; yaşam kalitesine olan olumsuz etkileri, oluşturduğu mali yük ve özellikle astım olmak üzere birçok hastalıkla olabilen birlikteliği nedeniyle son zamanların başlıca önemli sağlık sorunlarından birisidir. Çocuklarda ve erişkinlerde en sık görülen kronik hastalıklardandır. Multifaktöriyel bir hastalık olan AR'nin prevalansı genetik ve çevresel faktörlere bağlıdır. Bu yüzden toplumlar arasında prevalansı açısından önemli farklar bulunmaktadır. Ülkemizde genç erişkinlerde AR prevalansı %15 civarındadır ve prospektif çalışmalarda prevalansın gittikçe artmakta olduğu bildirilmektedir (13). Son yıllarda Amerika'da ve Avrupa'da da inhalan alerjenlere duyarlılığın ve AR prevalansının giderek arttığı belirtilmektedir; bu artış alerjen yükü ve diğer kofaktörler ile ilişkilendirilmiştir (14,15).

Alerjik rinitin çok sık görülen bir hastalık olmasının yanında, yapılan çalışmalarda hastaların yaşam kalitesini belirgin olarak azalttığı belirtilmiştir (16). Hastaların uyku kalitesini, bilişsel fonksiyonlarını, karar verme ve algılama yetilerini etkileyebilmektedir. Ayrıca çocuklarda öğrenme ve dikkat bozukluğuna neden olduğu gösterilmiştir (17). Alerjik rinit ile ilgili diğer önemli noktalardan birisi de astım, sinüzit, otitis media gibi diğer hastalıklarla olan birlikteliğidir. Astımı olanların %80'den fazlasında AR varken, AR'si olanların %10- 40'ında astım vardır ya da gelecekte olacaktır (18). Alerjik riniti olanlar çocuklar, olmayanlardan daha fazla ventilasyon tüpü uygulanması ve adenoidektomi- tonsillektomi cerrahilerine ihtiyaç duymaktadırlar (15). Bütün bu nedenlerden dolayı AR; hastalığa bağlı tanı ve tedavi masrafları, üretimi azaltması ve komorbiditelerine bağlı maliyeti nedeniyle ülkelerin ekonomisine ciddi bir yük getirmektedir (17,18). Ülkemizden yapılan bir çalışmada Ankara'da mevsimsel AR'nin polen mevsiminde kişi başına ortalama maliyeti 80 dolar iken, komorbiditeler eklendiğinde bunun 140 dolara çıktığı gösterilmiştir (19).

2.3. Alerjik Rinit Tanım

Rinit, burun tıkanıklığı burun akıntısı ve hapsirik gibi yakınmaların birine veya hepsine yol açan, alerjik veya non-alerjik etkenlerle ortaya çıkabilen nazal mukozanın inflamatuvar bir hastalığıdır. AR, nazal mukozada IgE aracılı Tip 1 hipersensitivite

reaksiyonu sonucu gelişen inflamatuvar ve semptomatik bir hastalıktır. Bu reaksiyona dış ortam alerjenleri olan polenler, küfler veya iç ortam alerjenleri olan ev tozu akarları, küfler, hayvanlar veya haşereler gibi birçok alerjenin inhalasyonu neden olabilmektedir (14,17).

Alerjenle karşılaşılması sonrasında gerçekleşen bu tepkimeler sonucunda hastada sulu burun akıntısı, hapşıırma, burun kaşıntısı ve burun tıkanıklığı görülür. Bu ana semptomlara geniz akıntısı, koku alma bozuklukları gibi diğer nazal semptomlar ve konjuktivit, gözlerde kaşıntı, başağrısı, damakta kaşıntı ve yorgunluk gibi nazal olmayan semptomlar eşlik edebilir (14,16).

2.4. Alerjik Rinit Sınıflaması

Her toplumda ve her yaşta görülebilen bu hastalığın; yaygınlığı, tanısı ve uygulanan tedavilerin etkinliği gibi birçok etkenin değerlendirilebilmesi ve tüm dünyada ortak dille konuşabilmek amacıyla sınıflandırılması çok önemlidir. AR sınıflamasında alerjen ile karşılaşma zamanına, semptomların sıklığına veya semptomların şiddetine göre yapılan birçok sınıflandırmalar bulunmaktadır.

Alerjen ile karşılaşma zamanına göre AR; mevsimsel pereniyal ve epizodik olarak ayrılabilir. Mevsimsel AR'ye genellikle dış ortam alerjenleri neden olmakta ve süresi, zamanı, coğrafik bölge ve iklim şartlarına göre farklılık göstermektedir. Tüm yıl boyunca semptomlar görülüyorsa “pereniyal AR” olarak isimlendirilmektedir ve genellikle iç ortam alerjenleri sonucunda görülmektedir. “Epizodik AR” ise kişinin normalde çevresinde olmayan ancak duyarlılığının olduğu alerjen ile arada karşılaşması sonucu gelişir. Buna, kedi alerjisi olan bireyin kedili bir eve ziyarete gitmesi örnek olarak verilebilir. Fakat bu sınıflama birçok yönden yetersiz bulunmaktadır. Bunun en önemli nedeni, özellikle tropikal bölgelerde olmak üzere bazı bölgelerde polenlerin tüm yıl boyunca görülebilmesi veya bazı bölgelerde de ev tozu akarı gibi iç ortam alerjenlerinin özellikle yaz döneminde azalmasıdır. Bunun yanında yıl boyu semptomları olan bazı hastaların semptomları polenlerle karşılaştığında daha da artmaktadır ya da hasta birçok alerjene duyarlı olabilmektedir. Bu durumlarda da klinik olarak semptomların ayrımı yeterli düzeyde yapılamamaktadır (14,17). Bunun için son

zamanlarda AR'de, semptomlarının şiddeti ve sıklığına göre yapılan sınıflandırma kullanılmaktadır (14).

Semptomların sıklığına göre aralıklı (intermittan) veya devamlı (persistan) olarak ikiye ayrılır. Semptomlar haftada 4 günden az ya da yılda 4 ardışık haftadan az ise 'aralıklı', haftada 4 günden fazla yada yılda 4 ardışık haftadan fazla ise 'devamlı' AR olarak isimlendirilir (Tablo 2.). Semptomların şiddeti ve yaşam kalitesine olan etkilerine bağlı olarak AR hafif ya da orta/ağır olarak sınıflandırılır. Değerlendirilen yaşam kalitesi parametreleri uyku düzeni, günlük aktiviteler, iş veya okul hayatına olan etkilerdir (Tablo 2).

Tablo 2: Alerjik rinitin semptomlarının sürekliliği ve şiddetine göre sınıflandırılması (14)



2.5. Risk Faktörleri

2.5.1. Genetik Faktörler

Alerjik rinit için risk genlerinin tanımlanması, hastalığın patofizyolojisi konusundaki bilgilerimizi arttırarak kişisel tedavi planlarının yapılmasına imkan sağlayacaktır. Farklı toplumlarda alerjik hastalıkların ortaya çıkışında alerjik

semptomların görülme prevalansını en güçlü etkileyen risk faktörü ailede atopi eğilimini yaratan genetik yapıdır. Atopi gelişiminde genetik etkileri kanıtlayan ikiz çalışmaları ilk kez Edfors-Lubs tarafından 1971’de yapılmıştır ve AR’ın ikizlerde hereditör bir özellik olduğu gösterilmiştir (20). Hopp ve ark. da monozigot ikizlerin alerjik semptomlar açısından dizigot ikizlerden daha fazla benzerlik gösterdiğini bulmuştur (21).

Son zamanlarda tanı ve tedavide faydalı olabilecek birçok gen çalışması yapılmaktadır. İnsan genetik çalışmalarında alerji eğilimi oluşturan pek çok aday gen tanımlanmıştır (22).

Genişletilmiş gen çalışmalarında 14 kromozom çiftinden (kromozom 1, 2, 3, 5, 6, 7, 9, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 19 ve fazlası) daha fazlasındaki markırlarla alerjik hastalığın (rinit/astım) kesin fenotipi arasındaki ilişki gösterilmiştir. Bu genlerden bazılarının spesifik immün yanıt (HLA-D, TCR, CD14, STAT6) Th1/Th2 hücre diferansiasyonu gerektirdiği; diğer genlerin total IgE cevabını ya da IgE reseptör (IL-4, IL-4R) fonksiyonlarını etkilediği ve inflamatuvar süreç (TNF- α , IFN- γ , IL-3) gerektirdiği görülmüştür (23). Son yıllarda yapılan bir çalışma, Çin toplumunda IL-1 ailesinden IL-27p28 polimorfizmin (rs153109 ve rs17855750) AR ile yakından ilişkili olduğunu desteklemiştir (24). Türkiye’de yapılan çalışmalarda ailesel atopi hikayesinin IL-6 ile ilişkili rs1800797 geni taşıyan AA genotipi taşıyanlarda AR gelişiminde yüksek riskle ilişkilendirilmiştir (25-27). IL6 ile ilişkili G/G haplotip (rs1800795, rs1800797) AR hastalarında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (28). IL-6 ile ilişkili rs1800795 AR için predispozan faktör olarak düşünülmüş ve bunların SNP’lerinin klinik parametreleri, doğal sensitiviteyi ve hastalık persistansını arttırdığı görülmüştür (29). Bir meta analiz çalışmada disintegrin ve metalloproteinaz 33 (ADAM33) polimorfizmin AR riski ilişkisine bakılarak bu polimorfizmin AR’ye eğilim oluşturduğu saptanmıştır (30).

Genetik epidemiyoloji çalışmaları etnik gruplar arasında farklılık göstermektedir. Alerjiyle ciddi ilişkili olduğu saptanan genlerin alellerinde, çeşitli etnik gruplarda ciddi farklılıklar dikkat çekicidir (IL-4, IL-4-R gen). IL-4 gende, IL-4/-590 deki T polimorfizmi serum total IgE seviyesiyle ilişkili olarak bulunmuştur (31). AR’nin semptomlarıyla ilgili gen polimorfizmi çalışmaları geliştirilmeye müsait bir konudur.

2.5.2. Çevresel Faktörler

Alerji oluşumunda çevresel etkenlerin de çok ciddi rolü bulunmaktadır. Sosyoekonomik değişimin etkilediği çevresel faktörler; iç ortam ve dış ortam hava kirliliği, sigara dumanı, spesifik alerjenler, diyet içeriğindeki değişim olarak sıralanabilir. Birçok hastalıkta olduğu gibi alerjik hastalıklar genetik yapı ve çevre etkileşimi sonucu ortaya çıkan eko genetik bir olgudur (32). İç ortam hava kirliliğinde en önemli faktör sigaradır. İç ortam hava kirliliği hem ev içi hem de mesleki faktörlerdir. İç ortam tetikleyicileri akarlar, hayvansal ve fungal alerjenlerdir. Sigara dumanına maruziyet hem alerjik hastalığın şiddetini hem de alerjen duyarlılığını arttırmaktadır. Sigara dumanı lokal irritasyon, mukozal hasar, sitotoksik etki yaratır ve sinonazal epitel doğal immun fonksiyonlarını etkiler. Atopik kişilerde alerjene nazal yanıtı, alerjenin indüklediği spesifik IgE, IgG4, IL-4, IL-5 ve IL-13 düzeylerini ve nazal lavajda postalerjen histamin miktarını artırır, IFN- γ düzeylerini azaltır (33-37). Ayrıca, annenin gebeliği boyunca sigara kullanmasının doğan çocuğun 9-11 yaşlarında AR olma riskini arttırdığı da görülmektedir (37,38).

İç ortam hava kirletici nitrojen dioksit (NO_2), doğal gaz kötü uygulamaları veya havalandırma bozukluğu sonucu oluşup, solunum yollarında mukus üretimi ve viral infeksiyonlara yatkınlıkla ilişkilendirilmektedir (39). Dış ortam hava kirliliğinin en önemli bileşenleri 10 μm 'den küçük olan (PM_{10}) ve 2,5 μm 'den küçük olan ($\text{PM}_{2,5}$) partiküller, sülfür dioksit (SO_2), nitrojen dioksit (NO_2), ozon (O_3)'dur. Hava kirleticilerinin hava yolu inflamasyonunu arttırdığı ve inhalasyon alerjenlere erken ve geç yanıtta artışa yol açtığı gösterilmiştir (40). Çocuklarda SO_2 , NO_2 ve karbonmonoksit sürekli maruz kalmanın AR prevalansını arttırdığı gösterilmiştir (41). Trafikle maruziyet sıklığının solunumsal alerji gelişimini arttırmada bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (42-44).

Ev tozu akarları AR ve astıma en sık neden olan alerjenlerdir. Astım hastalarının ve "sürekli" AR'li hastaların çoğu ev tozu akarlarına karşı duyarlıdır. En sık rastlanılan akarlar *Dermatophagoides pteronyssinus* ve *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides microceras*, *Eurogiyphus maynei*'dir. Akarlar yastık, yatak, yorgan, halı ve döşemeliklerde bol miktarda bulunan insan deri döküntüleri ile beslenirler. Ev

tozu akarları özellikle sıcak (20° üzeri) ve nemli ortamlarda (%80 nem oranı) çoğalırlar. Nem oranı %50'nin altına düştüğünde akarlar kurur ve ölürler. Her ne kadar evde bütün yıl boyunca bulunsalar da, genellikle 2 pik dönemleri vardır; Eylül/ Ekim ve Nisan/Mayıs. Bu nedenle akar alerjisi olan hastalar yıl boyunca semptomatik olsalar da, özellikle bu pik dönemlerinde şikayetleri şiddetlenir (45). Yastık ve çarşaflarda uzun zaman yüksek konsantrasyonda kalabilirler, yüksek konsantrasyonlarının ciddi nazal kaşıntıyla korele olduğu bulunmuştur.

Anne sütü ile beslenmenin erken çocukluk çağında besin alerjisi, atopik dermatit ve geçici hırıltı solunum sıklığında azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (32). Mukozal immüitenin oluşmasındaki üstün özelliklere sahip olan anne sütünün alerjik duyarlılık oluşumunu engellemedeki rolü bilinmektedir. Bu nedenle anne sütü ile beslenme hem sağlıklı çocuk beslenmesi açısından hem de alerjik duyarlılık yönünden risk taşıyan çocuklarda bu riski azaltma açısından şiddetle desteklenmelidir.

Son yıllarda yapılan bir çalışmada Akdeniz diyeti olarak bilinen zeytinyağlı yeme alışkanlığının günlük rinokonjuktivit semptom sıklığını etkilediği fakat yalnızca bu diyetin rinokonjuktivitten koruyucu olmadığı gösterilmiştir (46).

2.5.3. Erken Çocukluk Çağı Risk Faktörleri

Anne-babada AR varlığı, çocuklar için bir risk faktörüdür. Genç anne yaşı, çoğul gebelik, düşük doğum ağırlığı ve gelişme geriliği gibi faktörlerin de AR gelişiminde etkili olduğu bildirilmiştir (14). Erken yaşlarda egzema varlığı da risk faktörüdür. Çok kardeşi olanlarda, AR'nin daha az görüldüğü gösterilmiştir (47,48). İntraselluler organizma ya da virüse immun sistemin cevabı TH1 hücre sitokinleri olan IL-12 ve IFN- γ 'nin artmasıdır. Bu durum alerjen cevapta etkili TH2 hücrelerin baskılanmasını sağlar. Çevredeki mikrobial endotoksin miktarı veya maruziyet sayısında TH1/TH2 oranını etkilediği saptanmıştır (49). Bu gözlemlere dayanılarak çocuklukta geçirilen bakteriyel ve viral enfeksiyonların atopiden koruyucu etkisi olduğunu öne süren “hijyen hipotezi” geliştirilmiştir. Bu hipotezi doğrulamayan çalışmalar da mevcuttur. Çocuk bakım evlerindeki 1376 çocuğun enfeksiyon geçirme riskini azaltıcı önlemler alınıp 12 yıl sonra alerjik hastalıkların sıklığı açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, iki grup

arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (50,51). Erken iş yaşamı AR ve astım için risk faktörü gösterilmiştir (29).

Türkiye’de yapılan çeşitli çalışmalar ailesel atopi öyküsünün, geçirilmiş solunum yolu enfeksiyonlarının, pasif sigara içiciliğinin, ev içi ısınma sistemlerinin, yaşamın ilk yılındaki gıda alerjisiyle ilişkili mukozal inflamasyon olduğu düşünülen perianal hipereminin AR için risk faktörü olduğunu göstermiştir (25-27,52-54). Ev neminin, kırmızı et yemenin, yaşamın ilk yılında antibiyotik ve parasetamol kullanmanın, evde kedi besleme, adenotonsillektominin, üst sonumum yolu enfeksiyonu sıklığının AR için risk faktörü olduğu bilinmektedir (25-27,52,55). Antibiyotikler intestinal florayı değiştirilebilir ve TH2’nin anormal cevabına sebep olabilir (56, 57). Hayatın ilk birkaç ayı veya yılında ev hayvanlarının bulunması, bazı çalışmalarda AR gelişimde risk faktörü olarak bulunmuşken; bazı çalışmalarda erken dönem hayvan maruziyetinin AR riskini azalttığı, bazı çalışmalarda ise ilişki saptanmadığı bildirilmiştir (58, 59). Son çalışmalarda 6 aydan daha az anne sütü alımının AR gelişimi için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (60, 61). Hamilelikte annedeki progesteronun düşük olmasının sadece kız bebeklerde hava yolu alerjik hastalık riskinin artışına yol açtığı ve prenatal progesteron takviyesinin havayolu hiperaktivite gelişmesini azalttığı saptanmıştır (62).

2.5.4 Alerjenler

Alerjenler, spesifik IgE antikorları oluşturarak bunlar ile reaksiyona giren antijenler olup, AR gelişmesinde ve tetiklenmesinde rol oynadığı bilinen risk faktörleridir. Alerjenler, çeşitli böcek, bitki, mantar ve mesleki kökenli maddeler olabilir. Protein, glikoprotein veya Candida albicans’taki gibi nadir olarak da glikan yapıda olup 5-50 kDa molekül ağırlığındadır. Alerjenlerin isimlendirilmesi WHO/IUIS (World Health Organization / International Union Immunological Societies) alerjen adlandırma komitesi tarafından düzenlenmiştir (63). Alerjenler kaynaklarının taksonomik isimlerine göre adlandırılırlar. Cinsin ilk 3 harfi, boşluk, türün ilk harfi, boşluk ve bir rakam. Örneğin; Dermatophagoides pteronyssinus: Der P 1 gibi.

Mevsimsel AR’ye neden olan en yaygın tetikleyici olan alerjenler, polenler (çimen, ağaç...) iken, pereniyal AR için majör risk faktörleri ev tozları, ev hayvanları, hamam böceği ve küf sporlarıdır. Alerjenler, inhalan alerjenler, gıda alerjenleri ve

mesleki alerjenler olarak da sınıflandırılırlar (63). İnhalan alerjenler; en önemli alerjen grubu olup, AR'ye en sık neden olan gruptur. İnhalan alerjenler; ev içi alerjenler ve ev dışı alerjenler olarak ikiye ayrılırlar. Ev içi alerjenler; ev tozu akarları, evcil hayvanlar, böcekler veya bitkiler iken; ev dışı alerjenler; polenler ve küflerdir (Tablo 3).

Tablo 3: AR'ye neden olan başlıca alerjenler ve semptoma yol açma zamanları

Alerjenler	Semptoma Yol Açma Zamanı
Dış ortam alerjenleri	Erken ilkbahar
-Ağaç polenleri	İlkbahar, erken yaz
-Çayır otu polenleri	Yaz, erken sonbahar
-Yabani ot polenleri	Yaz
-Mantarlar (alternaria, cladosporium)	Yıl boyu
İç ortam alerjenleri	Yıl boyu
-Ev tozu akarları	Yıl boyu
-Hamamböceği	Yıl boyu
-Mantarlar (aspergillus, penicillum)	Yıl boyu
-Fare	Karşılaşıldığında
-Evcil hayvanlar -Mesleki alerjenler	Karşılaşıldığında

Alerjik rinit ve astım üzerine etkisi (ARIA) sınıflamasını kullanarak yapılan çalışmalarda sürekli AR'li hastaların %50'sinden fazlasında polene karşı duyarlılık izlenmiştir (64). Benzer şekilde ev tozu akarlarına karşı duyarlılığı olan genel popülasyonun büyük bir kısmında da aralıklı AR mevcuttur. Böcek tozları ile rinit arasında da korelasyon izlenmiştir. Çoklu ev içi alerjenler atopik hastalıklara sinerjistik etki yapabilir (64). Alerjenik küf mantarı sporları hem ev içi hem de ev dışı ortam havasında bulunmaktadır. Nemli ve sıcak ortamlarda ürerler fakat kuru ve soğuk ortamlarda çoğalamazlar. Küf sporları 3-10µ kadar olan büyüklükleriyle solunum sisteminde etkili olabilir ve atopik kişilerde AR ve astımı tetikleyerek yıl boyu ya da mevsimsel bulgulara neden olabilirler (65). Dış ortam havasında en sık bulunan küf sporu türleri Cladosporium ve Alternaria'dır. Özellikle yağışlı mevsimlerde dış ortamdaki organik materyaller üzerinde üreyerek havada yüksek konsantrasyona ulaşırlar. Ev içi ortamda ise en sık bulunan küf sporları Aspergillus ve Penicillium'dur. Evin özellikle güneş görmeyen ve daha nemli yerleri olan banyo ve mutfakta, çamaşır ve bulaşık makinelerinin, buzdolaplarının arkalarında ve altlarında, klimalarda, döşemelerde olabilirler.

İnek sütü bebeklerde en sık görülen besin alerjisidir ve inek sütü alerjisi olan bebeklerin bazılarında AR bulguları görülebilmektedir. Polen alerjisi bulunan bazı olgularda polenlerle ilgili benzer alerjenler içerdiği düşünülen besinlerin yenmesiyle alerjik bulgular oluşmaktadır (polen besin sendromu). Huş ağacı polenine alerjisi bulunan kişilerde kabuklu yemişler, elma ve çeşitli sebzeler gibi besinlerle alerjik bulgular ortaya çıkması buna örnek olarak verilebilir. Kedi alerjisi (Fel d1), köpek alerjenleri (Can f1, Can f2), at alerjisi (Equ c1), hamam böceği alerjenleri (Per p1, Bla g1), fare, hamster, tavşan kaz tüyü gibi hayvan alerjenlerinde de alerji görülebildiği bildirilmiştir (66).

2.6. Alerjik Rinit Patofizyolojisi

2.6.1. Alerjik Rinit’de Rol Oynayan İnflamatuvar Hücreler Makrofajlar ve Dendritik Hücreler

Makrofajlar kan monositlerinden oluşur. Makrofajlar MHC klas II moleküllerini taşırlar. Bu hücrelerin düşük düzeyde CD4 yüzey markeri eksprese ettikleri de gösterilmiştir (67). Nazal lavaj ile nazal mukozanın nonspesifik olarak uyarılmasından sonra, mevsimsel AR ve pereniyal AR’li hastalarda burundaki makrofaj sayısının önemli ölçüde arttığı bulunmuştur (68). Rinitte burun epitelindeki dendritik (veya Langhans) hücreler ve T hücrelerin sayısında artma olmaktadır. Dendritik hücrelerin T hücrelerle etkileşimi sonucu T hücreler IL-4 ve IL-5 üreten TH2’ye dönüşür, plazma hücreleri tarafından IgE üretimi ve eozinofil aktivasyonu olur (67).

Mast hücreleri

Mast hücreleri alerjik inflamasyonun erken fazını başlatan en önemli hücrelerdir. Dalak ve kemikten, az miktarda da timusdan kaynaklanmaktadır (12). Mast hücrelerinin yaşam süresinin haftalar veya aylar kadar olduğu düşünülmektedir. Mast hücrelerinin yapımı IL-3, IL-4 ve IL-10 tarafından indüklenir (69). Mast hücrelerinin fagositik aktiviteleri çok zayıftır. Yüzeylerindeki Ig E’lere antijen bağlandıktan sonra histamin, heparin, triptaz gibi önceden oluşturulmuş, thromboxane A2, prostaglandin D2, lökotrien C4, platelet activating factor gibi hemen oluşturulan mediyatörler veya sitokinleri (TNF- α , IL-4, IL-5 ve IL-6) salgılayan granülleri vardır (70-73).

Bazofiller

Polimorfik nükleuslu olma yönüyle mast hücresinden ayrılan bazofiller normalde insan dokusunda bulunmazlar. Periferik kandaki tüm lökositlerin %0,5' ini oluştururlar. Alerjik rinitli hastalarda bazofillerden sitokin salınımının daha kolaylaştığı gösterilmiştir (70).

Eozinofiller

Eozinofiller de kemik iliğindeki kök hücrelerden köken alırlar. Bu hücrelerin gelişmesi başlıca IL-3, IL-5 ve GM-CSF ile regüle edilir. IL-5 eozinofillerin selektif farklılaşmasından sorumludur ve eozinofillerin kemik iliğinden kan dolaşımına geçmesini stimule eder. Dokuya geçmeden bir süre kanda kalırlar. Mevsimsel AR ve nazal poliplerde burun mukozasında eozinofil progenitorları bulunur (68,74,75). Eozinofiller aktive olduktan sonra damar geçirgenliği ve mukus sekresyonunu arttıran aminleri salgırlar. Eozinofillerden salınan çeşitli mediyatörler ve serbest oksijen radikalleri yüzey epitelinde değişikliğe yol açarak AR'nin kötüleşmesine neden olurlar (74,76,77).

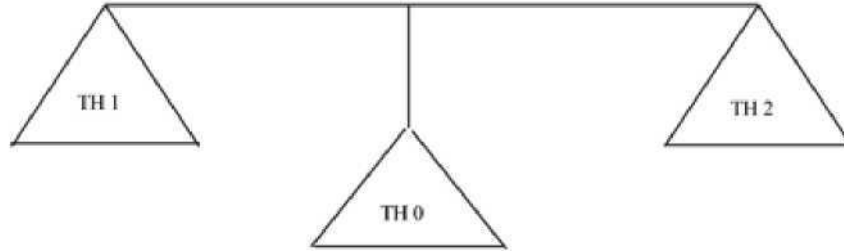
Endotel ve epitel hücreler

Endotel aktivasyonunda önce endotelyal yüzeyde histaminle ilişkili P- selektin, sitokinle düzenlenen E-selektin düzeyleri yükselir ve lökositler RANTES, IL-8 ve makrofaj inflamatuvar protein-1 (MIP-1) gibi kemokinler ile etkileşir (78). Endotel aktivasyonu sonucu, hücre yüzeyinde endotelyal yüzeye sıkı yapışmayı sağlayan ligandları tanıyan beta 2 integrinlerin salınımı artar ve konformasyonel değişikliğe neden olur. Bu anlamda eozinofil, bazofil ve T lenfositlerden beta 2 integrin, VLA-4 (very late antigen-4) ekspresyonu önemlidir. TH2 sitokinler (IL-4, IL-5, IL-13, TNF- α) VLA-4 ile etkileşerek adezyonu sağlayan VCAM-1 ekspresyonunu düzenlerler. Mevsimsel ve perrenial rinitte VCAM-1 ekspresyonunun arttığı ve VCAM-1 düzeylerinin nazal mukozayı infiltre eden eozinofil ve T lenfosit düzeyiyle direkt olarak ilişkili olduğu saptanmıştır (79, 80). Epitel hücre aktivasyonu alerjik inflamatuvar yanıtın bir parçasıdır, epitel hücrelerden sentezlenen kemokinler hücre göçünde önemli rol oynar. Mevsimsel ve perrenial rinitli hastalarda yapılan çalışmalarla, epitel

hücrelerinden sentezlenen intersellüler adhezyon molekülü-1 (ICAM-1) ekspresyonunun arttığı (5,81) ve epitelyum hücrelerinden GM-CSF, IL-6, IL-8, RANTES sekrete edildiği gösterilmiştir (82).

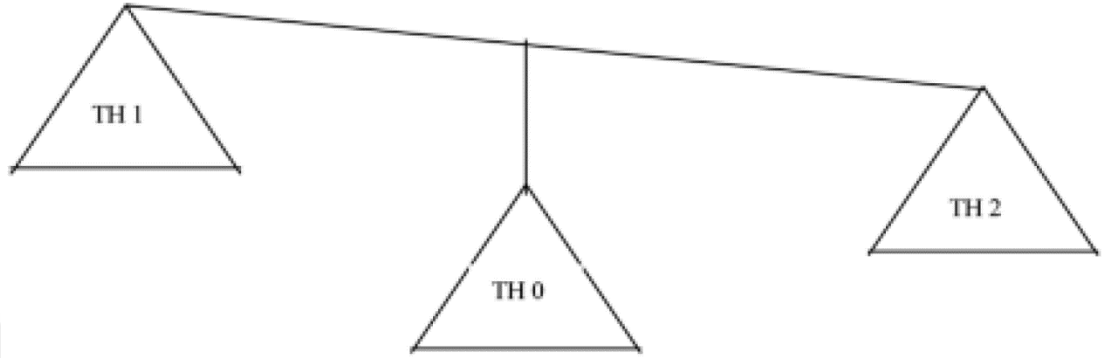
T lenfositler

Kemik iliğindeki embriyonel pluripotent kök hücrelerden farklılaşan pre T lenfositler timus korteksine giderler. Timusta T hücre reseptörü (TCR) ve yüzey farklılaşma antijenleri (CD) gibi spesifik yüzey molekülleri kazanıp antijenik uyarıya cevap verebilecek olgunluğa ulaşırlar. Medullada ise T lenfositlerdeki CD'ler iki farklı karakter gösterirler. CD4+ 8+ yapısında olanlar yardımcı T lenfositler (Th), CD4+ 8+ yapısında olanlar ise sitotoksik / baskılayıcı T lenfositleri oluşturur (83,84). TH hücreleri kandaki lenfositlerin %35-60'ını oluşturur (85). TH hücreleri ürettikleri lenfokin türlerine göre bazı alt kümelere ayrılırlar: TH0, TH1 ve TH2. TH0'lar dengenin sağlanması, TH1'ler hücrel sitotoksiste, Th2'ler Ig E sentezinin yönetiminden sorumludur (Şekil 1).



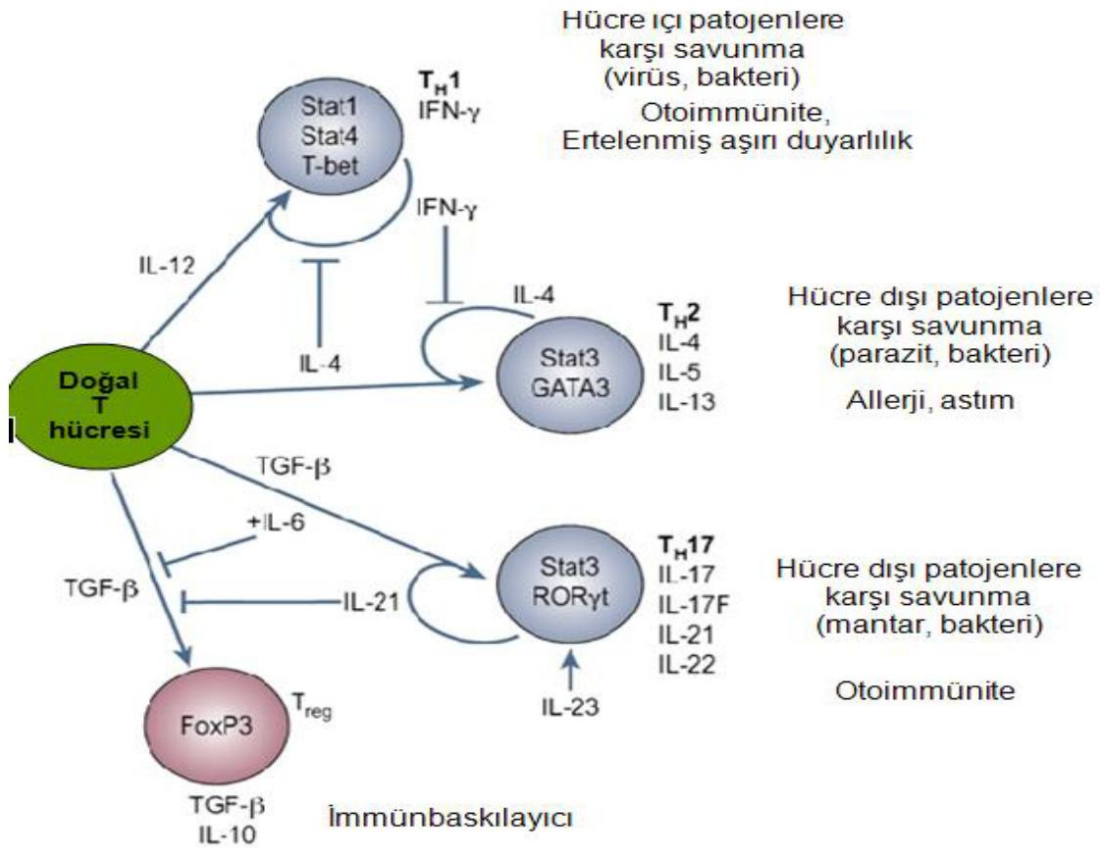
Şekil 1: T helper hücre dengesi (86).

Th1 hücreleri; IL-2, IFN- γ ve TNF- α salgırlar ve hücrel immunitiyi harekete geçirerek viral, bakteriyel, fungal ve protozoal enfeksiyonlara karşı savunma yaparlar. Sıvısal immunitiyi uyan Th2 hücreleri ise başlıca IL-4, IL-5, IL-10 ve IL13 üretirler. Özellikle, IgE ve IgG yanıtları ile bazı helmint enfeksiyonlarına karşı tavır koyarlar ve alerjiyi tetiklerler. Th0 klonu ise her iki hücrenin sitokin profiline sahiptirler. Alerjik kişilerde Th2 yönünde farklılaşma baskındır (85) (Şekil 2).



Şekil 2: Alerjik kişilerde Th2 yönünde farklılaşma baskındır (86).

Alerjik rinitte, burun epitelinde CD4+ hafıza T hücrelerdeki artış pereniyal AR'nin patogeneğinde önemlidir (87). Mevsimsel AR'de B hücreler burun mukozasında lokal olarak IgE oluşturan şekle dönüşürler.



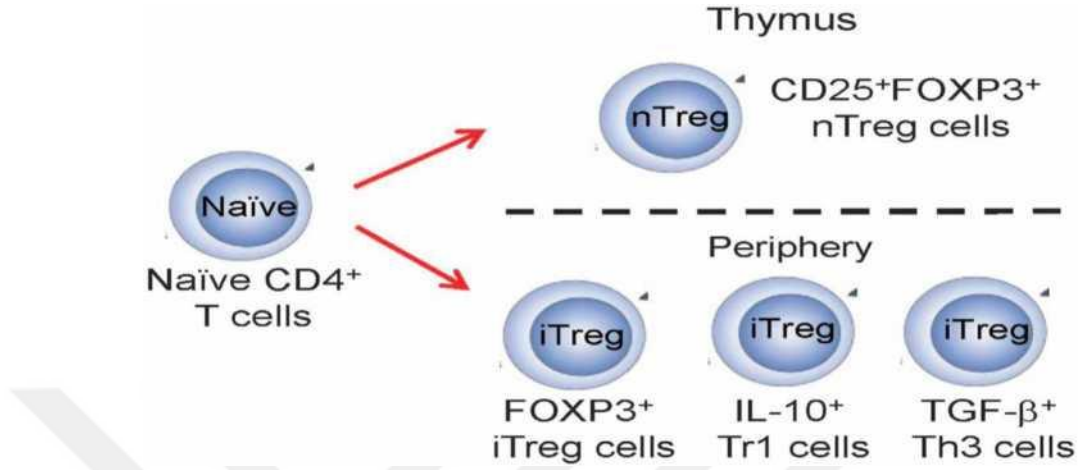
Şekil 3: Native CD4+ T hücrenin farklılaşması

T regülatuar hücreler

Yapılan çalışmalarda bazı hücrelerin “effector” T lenfositlerin aktivasyonunu ve fonksiyonlarını engellediği bulunmuştur. T hücre alt grubunda olan bu inhibitör hücreler düzenleyici(regülatör) T hücreler (Treg) olarak isimlendirilir. Fareler üzerinde yapılan çalışmalar Treg’lerin büyük çoğunluğunun yüksek düzeyde IL-2 reseptör a zinciri (CD25) ekspresyonu gerçekleştiren CD4+ lenfositler olduğunu ortaya koymuştur (88). Bu hücreler yardımcı CD4+ ve sitotoksik CD8+ hücrelerinin çoğalmasını ve aktivasyonunu çok açık olmayan bir mekanizmayla inhibe eder (89).

T regülatuar hücre ile “effector” T hücreler arasındaki etkileşim sonrası, IL-2, IL-10, TGF-P gibi sitokinler salgılanır. Bu sitokinler “effector” T hücresinin fonksiyonunda rol alan NFAT ve NF-B gibi önemli yolların rol aldığı intranükleer gen transkripsiyon inhibisyonunu engeller (88). Düzenleyici T hücreleri immünolojik sistemde tanımlamak oldukça zordur. Fakat FoxP3 (forkhead transcription factor) adı verilen transkripsiyon faktörü CD4+, CD25, +FoxP3+ düzenleyici (regülatör) Treg adı verilen bu hücrenin en özgül belirteçidir (90). FoxP3’ün CD8+ T lenfositlerde az miktarda ekspresyonu olsa da NK hücrelerinde ve B hücrelerinde ekspresyonu bulunmamaktadır (88). Düzenleyici T hücreler bütünüyle homojen bir grup değildir. İki tip Treg hücresi vardır. İlk grupta yer alan timüsta oluşan Treg hücrelerine “naturally occurring” (nTreg) adı verilir. İkinci grupsa “naive” T hücrelerinden oluşturulan “adaptive” diğer isimle ‘indüklenebilir’ Treg hücreleridir (iTreg). İkinci grup da 3 alt gruba ayrılır:

- a) FoxP3 Treg hücreler
- b) IL-10 sekrete eden tip 1 Treg (Tr1)
- c) TGF-beta eksprese eden TH3 hücreleri (91) (Şekil 4.).



Şekil 4: Treg hücrelerin farklılaşması (91).

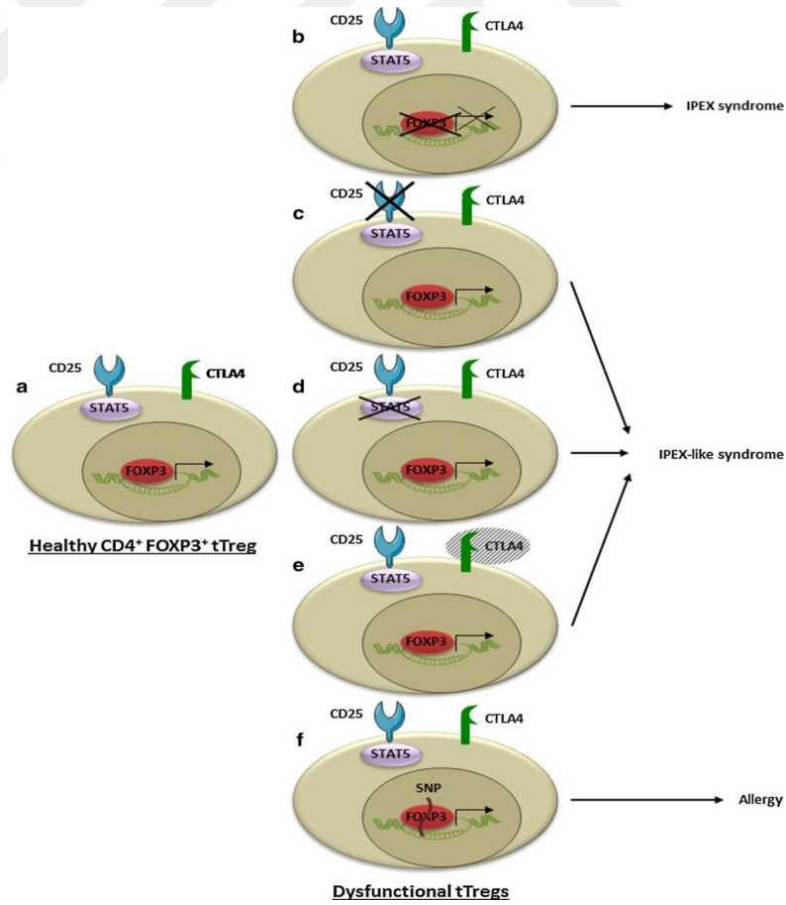
Timus kaynaklı doğal Treg hücreleri

Doğal Treg hücreleri timusta gelişirler ve periferde yer alan CD4⁺ T hücrelerinin % 5-10' unu oluştururlar. Doğal Treg hücreleri; 'CD25' (IL-2 reseptörü), bir immunoglobulin süperfamilyası üyesi olan / CD152), glukokortikoid ile indüklenen tümör nekroz reseptör ilişkili faktörü (GITR) ve bir transkripsiyon faktörü olan FoxP3 moleküllerini eksprese ederler (92). Farelerle yapılan çalışmalar, DNA' ya bağlanan FoxP3'nin çekirdeğe lokalize olarak bir transkripsiyonel reseptör olarak davrandığını (93) ve Treg hücresi dizilerinin belirteç faktörü olarak çalıştığını göstermiştir (94-97). Doğal Treg hücreleri regülatuar özellik taşımayan T hücrelerinden farklı bir mekanizmayla timusta gelişirler (97). Alerjik olmayan kişilerden alınan CD25⁺ T hücreleri kendilerine ait olan, alerjen ile uyarılmış CD4⁺, CD25⁺ T hücreleri aracılığıyla proliferasyonu ve IL-5 sekresyonunu baskılamıştır ancak bu baskılanma alerjik olan vericilerde gerçekleşmemektedir (98). Çalışmalarda 'doğal' CD25⁺ T hücrelerinin alerjenleri tanıyan T hücrelerinden veya aktive edilmiş CD25⁺ eksprese eden antijene özgü 'adaptif Treg hücrelerinden oluştuğunu saptanmıştır (99).

Ekzojen antijene özgü adaptif Treg hücreleri

Doğal Treg hücreleri timusta ve kendi antijenlerine maruz kalarak pozitif seleksiyon ile oluşurken, alerjene özgü adaptif Treg hücreleri periferde ekzojen

alerjenlerle karşılaştıktan sonra oluşur. Adaptif T hücrelerinin kolayca tanınmalarını ve izole edilmelerini sağlayacak net markerı yoktur, bunun için zor identifiye edilirler. FoxP3 geninde mutasyonu olan hastalarda otoimmün hastalıkların ya da yiyecek alerjisi ve egzemanın gelişimi FoxP3 eksprese eden düzenleyici T hücrelerinin hem otoimmünitenin düzenlenmesinde hem de ekzojen alerjenlere karşı alerjik yanıtın düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığını gösterir. Bu yüzden de alerji oluşumu, FoxP3 eksprese eden alerjene özgü Treg hücrelerinin yetersiz düzeyde oluşumuna bağlı olabilir (100). Treg hücrelerde FoxP3 mutasyonu immün bozukluk, poliendokrinopati, X-linked sendrom olarak tanımlanan Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) sendromuna, CD25, STAT5, CTLA4 mutasyonu ise yine otoimmün hastalıkların görüldüğü IPEX-like sendroma yol açar (101) (Şekil 5).



Şekil 5: Sağlıklı FoxP3Treg hücreler ve Treg hücrelerde disfonksiyon sonucu olan hastalıklar (101).

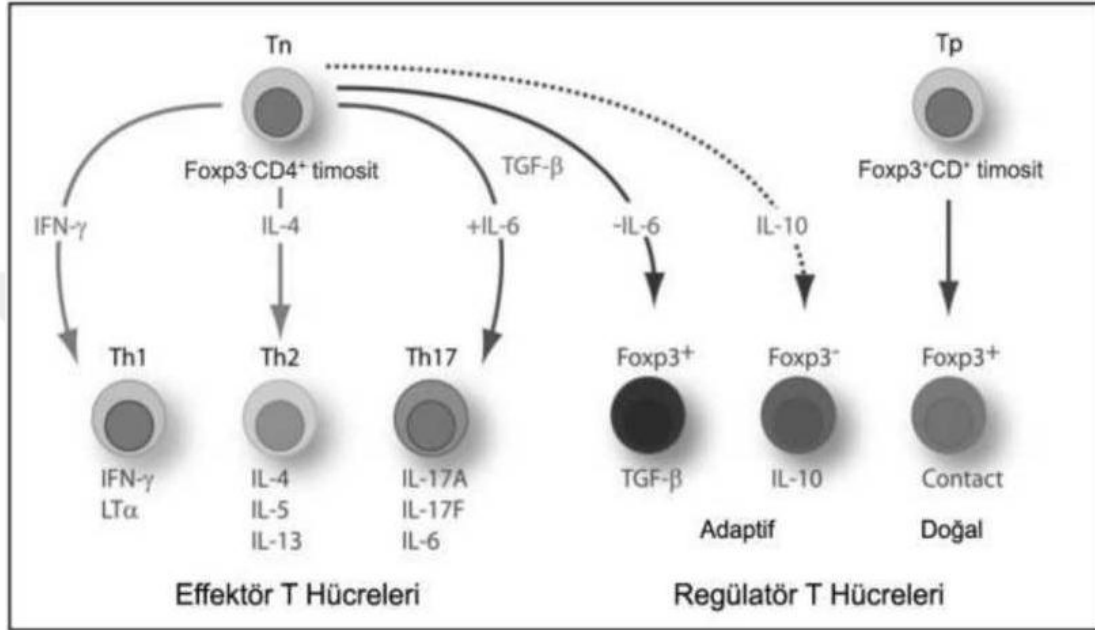
Bazı çalışmalarda antijene özgü adaptif Treg hücreleri indüklenmiştir. Peptidin subkutan olarak uygulanması (102), subkutan olarak ozmotik pompalarla uygulanması (103), antijenin solunum yoluna uygulanması (104, 105) ya da antijenin ısı ile öldürülmüş “*Listeria monocytogenes*” adjuvanı ile birlikte uygulanması (106) FoxP3 eksprese eden, antijene özgü Treg hücrelerinin gelişimini indüklemiştir. Bu Treg hücrelerinin bazıları IL-10 eksprese ederken (104) bazıları TGF-P (105) bazıları ise hem IL-10 ve hem de IFN-y (106) eksprese etmiştir. IL-10 üreten Treg hücreler (TH2 polarizasyonu ve FoxP3 için majör düzenleyici olan GATA-3 eksprese eden hücreler), IL-10 ve IFN-y üreten Treg hücreler (T-bet ve FoxP3 eksprese eden hücreler) (104, 106) ve TGF-P üreten hücreler (FoxP3 eksprese eden hücreler) oldukça etkili inhibitör aktivitelere sahiptirler ve farelerde astım modelleri üzerinde hava yollarında hiperreaktivite yanıtının gelişimini engellemişlerdir.

Adaptif Treg hücre alt grubu olan tip 1 regülatuar T hücreler (Tr1) yüksek miktarda IL-10 ve TGF-P, az miktarda IFN-y ve IL-2 saptanabilir düzeyde IL-5 sekrete ederler, IL-4 ise üretmezler (107, 108).

2.6.2.Sitokinler

Birçok immünolojik olaydan TH2 lenfositlerden salınan sitokinler sorumludur. IL-4 ve IL-13 aşırı miktarda IgE yapımında, IL-5 ve IL-9 eozinofil kemotaksisi ve maturasyonunda, IL-3 ve IL-9 mast hücre gelişiminde, IL-9 ve IL-13 bronş hiperreaktivitesinde, IL-4, IL-9 ve IL-13 ise aşırı mukus yapımında rol oynarlar (109). AR’de Th2 sitokinleri olan IL-3, IL-4; IL-5 ve GM-CSF için mRNA düzeyinin alerjen stimülasyonundan sonra arttığı bulunmuştur (110). TH1 hücreleri; IL-2, IFN-y ve TNF- α yaparak hücrel immüniteyi harekete geçirerek viral, bakteriyel, fungal ve protozoal enfeksiyonlara karşı savunma yaparlar. Sıvısal immüniteyi uyaran TH2 hücreleri ise başlıca IL-4, IL-5, IL-10 ve IL-13 üretirler, IgE ve IgG yanıtları ile bazı helmint enfeksiyonlarına karşı savunma yaparlar ve alerjiyi tetiklerler. TH0 klonu ise her iki hücrenin sitokin profiline sahiptirler. Alerjik kişilerde TH2 yönünde farklılaşma

baskındır. TH2'ler yine IL-4, IL-5, IL-6 ve IL-13 ile IgE sentezini arttırıp, TH1'ler IFN- γ ve IL-2 ile inhibitör etki yapmaya çalışır (85) (Şekil 6).



Şekil 6: CD Hücreler ve sitokinler (111)

İnterlökin10

IL- 10'un monosit ve makrofaj fonksiyonda etkili bir baskılayıcı olduğu saptanmıştır. IL-10 Th0, Th1, Th2 gibi T hücrelerinden, B hücrelerinden ve aktivasyon sonrası monosit ve makrofajlardan inflamasyona cevap olarak salınmaktadır (112).

IL-10'un biyolojik etkileri şu şekilde sıralanabilir; T hücrelerinin proliferasyonunu ve sitokin salgılamasını baskılanması, makrofaj fonksiyonunu ve IL-12 üretimini baskılanması, makrofaj kaynaklı IL-1, IL-6 ve IL-8 gibi pro-inflamatuar sitokin üretiminin baskılanması, nitrik oksit ve prostaglandin sentezinin baskılanması, IFN- γ üretiminin baskılanması, B hücrelerinin farklılaşması ve proliferasyonunun arttırılmasıdır (113-115). Pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar sitokinler arasındaki dengenin sağlanmasındaki önemli rolü nedeniyle, sepsis, hepatit, tüberküloz, hemolitik anemi gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (115)

İnterlökin 17

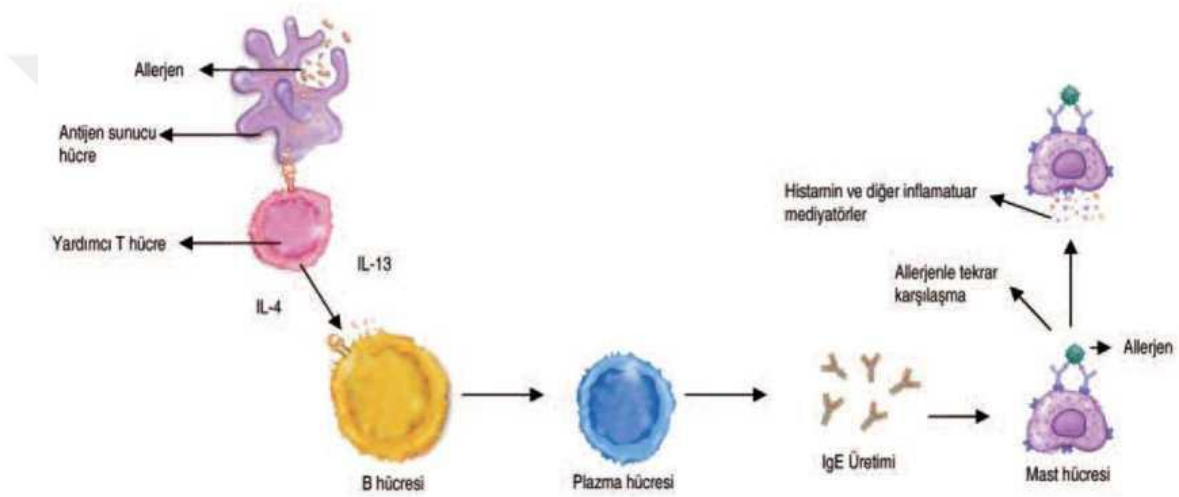
IL-17; Th17 hücrelerinden yaklaşık on yıl önce izole edilmiştir (116). IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E, IL-17F (diğer adı IL-25) gibi altı farkı IL-17 sitokini vardır. Bu sitokinler temelde beş farklı reseptörü kullanır. Bu reseptörler; IL- 17RA, IL- 17RB, IL-17RC, IL-17RD, IL-17RE'dir (117). Bu sitokinler arasında en iyi bilinen ve en etkin olanı ise IL-17A'dır ve fonksiyonlarını IL-17RA ve IL- 17RC'ye bağlanarak gerçekleştirir. Th17 aracılıklı immün yanıtın temel fonksiyonu hücre dışı bakterilere ve fungal patojenlere karşı immün yanıt oluşturmaktır (118). Bunun dışında Crohn hastalığı, romatoid artrit ve multiple sklerozlu hastaların hastalıklı dokularında IL-17 üreten Th hücrelerine rastlanması, bu hücre grubunun inflamatuvar ve otoimmün hastalıkların gelişiminde Th1 ile birlikte rol aldığı görüşünü ortaya koymuştur (119).

AR fizyopatolojisi sırasıyla;

1. Antijen sunumu
2. T hücre farklılaşması
3. IgE sentezi
4. Mast hücre degradasyonu basamaklarını kapsamaktadır.

Alerjik rinitin meydana gelmesi için en başta kişinin spesifik alerjene karşı duyarlı hale gelmesi gerekmektedir. Akar, polenler, toz, hamam böceği dışkıları, kedi köpek tüyleri gibi alerjenlere maruz kaldığında; alerjen antijen sunucu hücreler tarafından alınır. Alerjen bu antijen sunucu hücreler tarafından proteolitik olarak 4-7 aminoasit uzunluğundaki peptitlere parçalanır. Bu hücrelerin antijen sunucu hücre olarak adlandırılabilmesi için aynı zamanda MHC klas II molekülü taşımaları gerekir. Antijen sunucu hücreinde endositoz olduktan sonra peptidler MHC klas II moleküllerine bağlanarak hücre yüzeyine taşınırlar. Net olarak aydınlatılamamış bir yolla antijen sunucu hücreler spesifik alerjeni CD4+ T lenfositler ile tanıştırlar. Dolaşımdaki CD4+ T hücreleri alerjenle bu ilk tanışma sonrasında IL-3, IL-4, IL-5 ve GM-CSF gibi sitokinleri salgılamaya başlar. IL-4 dolaşımdaki B lenfositlere bağlanıp, B lenfositleri aktive eder. Aktive olmuş B lenfositlerse olgunlaşarak plazma hücrelerine dönüşür. Plazma hücreleri de alerjene özgü IgE antikorlarını üretirler. Antijene özgü Ig E antikorları dokulardaki mast hücreleri ile dolaşımdaki bazofillerin hücre duvarındaki

reseptörlere bağlanır. Böylece organizma belli bir alerjene karşı duyarlı hale gelmiş olur. Bu alerjen yeniden vücuda girdiğinde alerjik olaylar zinciri başlar. Alerjenin mukoza bariyerini aşıp dokuda ona özgü IgE antikorları ile yüklü mast hücrelerine bağlanması sonucu mast hücresi degranüle olur ve histamin, triptaz, kinaz, kinogenaz ve heparin gibi önceden hazır mediyatörler ile prostoglandin ve lökotrienler (LTC₄, LTD₄ ve LTE₄) gibi sentezlenmiş mediyatörler açığa çıkar (Şekil 7) (12,120).



Şekil 7: AR Fizyopatolojisi (86)

Açığa çıkan bu mediyatörler damar geçirgenliğini arttırarak nazal mukozada sulu akıntı ve ödeme, submukozal bezleri uyarak mukus salgısının artmasına, arterivenoz anastomozları genişleterek konjesyona, duyarlı sinir uçlarını uyarak kaşıntı ve konjesyon hissinin santral sinir sistemince algılanması ve refleks yolla hapsirik nöbetlerinin başlamasına neden olur. Tüm bu olaylar 1-2 dakika içinde ortaya çıkar ve gelişen bu alerjik reaksiyona erken alerjik yanıt adı verilir. Hastalarda bu dönemde hapsirik, sulu burun akıntısı ve kaşıntı semptomları vardır. Burun tıkanıklığı henüz belirgin hale gelmemiştir. Mast hücre degranulasyonu ile serbestleşen sitokinler, vasküler adezyon molekülü ve e-selektin gibi adezyon moleküllerini aktive eder. Bu adezyon moleküllerinin aktivasyonu ile dolaşımdaki lökositlerin post-kapiller endotel hücrelerine yapışması ve dokuya penetrasyonu kolaylaşır. Ayrıca bazı sitokinler

eozinofillerin kemotaksi yeteneğini artırır. Bu sitokin ve adezyon moleküllerinin etkisi ile mukozada başta eozinofiller olmak üzere nötrofil, bazofil ve daha geç dönemlerde T lenfositleri ve makrofajlardan oluşan hücre infiltrasyonu başlar. Dört-sekiz saat içerisinde, dokudaki bu inflamatuvar hücreler aktif hale geçerek, bu kez kendi mediyatörlerini salgılamaya başlar. Aktif hücreler salgıladıkları mediyatörler aracılığı ile ilk olarak ani alerjik yanıt sırasında gelişen inflamatuvar reaksiyonları yeniden başlatır. Böylece inflamatuvar yanıt giderek şiddetlenir. Bu tip alerjik reaksiyona geç dönem alerjik yanıt adı verilir. Semptomlar ani alerjik yanıt dönemi semptomlarına benzemekle beraber, burun tıkanıklığı yakınması daha belirgindir (120).

2.7. Alerjik Rinitte Tanı

2.7.1. Hikaye

Öykü, alerji tanısının en önemli parametresidir. Tanıya yönelik olarak yapılacak olan testler anamnezde hastanın semptomları, semptomların özellikleri, semptomları tetikleyen faktörler, hastanın yaşam koşulları ve diğer hastalıkları sorgulandıktan sonra gerek görülürse yapılmalıdır. Öykü gerektiğinde tek başına tanı koydurabilir ve oldukça önemlidir (121).

Hikayede dikkat edilmesi gereken noktalar:

Semptomları:

- Nöbet tarzında hapsirmalar
- Burun, göz, damak ve nazofarenkste kaşıntı
- Burun tıkanıklığı ve akıntısı
- Gözde batma, yanma, kaşıntı, kızarıklık
- Periorbital şişlik gibi alerjik konjunktivit

Semptomların Özellikleri:

- Süresi, başlangıç zamanı
- Şiddeti, tekrarlama sıklığı
- Tedaviye yanıtı ve hastaneye başvurma gereksinimi

Semptomları Tetikleyen Faktörler:

- Mevsim, ev içi, açık hava

- Meslek, tatil, hobiler
- İlaçlar, gıdalar
- Egzersiz, duygusal stresler
- Enfeksiyonlar
- Gebelik, hipotiroidi ve menstrüasyon gibi hormonal durumlar
- Ev tozu akarları ve mantarlarla karşılaşma
- Kimyasal maddeler, kozmetik ürünler
- Hayvanlar ile temas
- Sigara

Diğer hastalıkları:

- Gastroözefagial reflü (32)
- Deri veya solunum sistemi hastalıkları
- Atopi öyküsü

Rinit şikayetlerini başlatan durumlar hastaya sorulmalıdır. Bahar aylarında şikayeti olan hastalarda ot polenine, yıl boyu şikayetleri olan hastalarda ise bir iç ortam alerjenine karşı aşırı duyarlılık düşünülmelidir. Ev tozu akarı alerjisi olan hastaların daha çok sabahları şikayetleri olur. Yıl boyu semptomu olan hastalarda, hamamböceği veya küf alerjisine bağlı AR'de düşünülebilir. Evcil hayvan teması sonrası gelişen semptomlar hayvan alerjisine bağlı bir AR'yi düşündürmelidir. Vazomotor rinitli hastalar genellikle sıcak-soğuk ortam değişiklikleri, keskin kokular veya sigara dumanıyla karşılaşma sonrasında semptomlarının ortaya çıktığını söylemektedirler. Semptomların işyerinde ortaya çıkması mesleksi bir riniti akla getirir. Hastanın en fazla rahatsız olduğu şikayet ve şiddeti, medikal tedavi planlarken önemlidir. Şikayetlerin başlama yaşı da önemlidir. AR'li hastaların %80'inde hastalık 20 yaşından önce başlar (122). Bu yüzden 20 yaş üzerinde başlayan semptomlarda ilk olarak non-AR'ler akla getirilmelidir.

2.7.2. Fizik Muayene

Alerjik rinitte karşılaşılan fizik muayene bulgularında dikkat edilmesi gereken noktalar:

Kulak bulguları:

- Dış kulak yolunda egzematiform bulgular
- Östaki disfonksiyonu
- Sık tekrarlayan orta kulak efüzyonları

Orofarenks belirti ve bulguları:

- Ph değişiklikleri nedeniyle ağızda kötü koku
- Kronik burun tıkanıklığı nedeniyle yüksek kavisli damak ve dişlerde ortodontik kusurlu kapanış ya da fazla aşınma
- Tonsiller ve lateral farengeal bandlarda postnazal akıntının neden olduğu irritasyona bağlı hipertrofi ve granülasyon

Larenks belirti ve bulguları:

- Vokal kordlarda ödem ve ses kısıklığı
- Öksürük

Gözde belirti ve bulgular:

- Dennie-Morgan çizgileri; alt göz kapağında venöz stazın yol açtığı hipoksi nedeniyle müller kasının devamlı spazmına bağlı gelişen ince horizontal çizgiler
- Ödemli ve vaskülarize konjunktiva
- Alerjik shiner belirtisi: alt göz kapağında venöz staza ikincil epidermiste hemosiderin birikimi.
- Farklı boyda ince uzun kirpikler

Nazal muayene bulguları:

- Alerjik selam:* AR'li çocuklarda, el ayasıyla burnu yukarıya kaldırarak hava yolunu açma ve kaşıntı hissini azaltma amacıyla yapılan harekettir.
- Supratip çizgisi:* Alerjik selam hareketini devamlı ve uzun süre tekrarlama sonucu burun ucunda oluşan yatay çizgi
- Bilateral genellikle alt konkalara lokalize mukozal ödem ve sulu sekresyon
- Orta meada nadir de olsa mikropolip ya da ödem

Bu incelemelerin yanı sıra alt hava yolu alerjik hastalıklarının da AR'ye eşlik edebileceği akıldan çıkarılmamalı ve göğüs değerlendirmesi yapılmalıdır. Akciğer muayenesinde wheezing, railer ya da ronküs duyulması, eşlik eden astımı düşündürür.

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

-Deri veya solunum sistemi hastalıkları,

-Kendisinde veya ailede atopi öyküsü.

Alerjik rinitin tanısında hikaye ve fizik muayene en önemli basamaktır. Hikaye ve fizik muayene ile AR ön tanısı konulan hastada tanıyı kesinleştirmek, uygun önlemleri alabilmek ya da immunterapi yapılacaksa uygun alerjeni bulmak için bir takım testlerden faydalanılır. Hikaye pozitif değilse, tek başına prick test veya invitro testlerin pozitif olmasının önemi yoktur. Tanısal testleri pozitif olan ve alerjik semptomları olmayan hastanın da tedavi edilmesi gerekmez. Semptomları olan ve test negatif olan bir hasta olduğunda ise hastanın ilaç kullanımı sorgulanmalıdır; kişi, prick testinden alınan yanıtı baskılayan bir ilaç kullanıyor olabilir. Böyle bir durum varsa ilaç kesilip test yeniden yapılır. Hastanın alerjik olduğu materyalin test bataryasında mevcut olmaması, test materyalinin bozuk olması, test yapılırken epidermisin yeterli delinmemesi de bu durumu oluşturacak diğer nedenlerdir. Bu durumda, önce test tekrarlanır. Yine negatif olması durumunda, hastaya intradermal test veya provokasyon testi yapılabilir ya da tedaviden tanıya gidilebilir. Hastaya AR'ye yönelik tedavi verilir ve hastanın yarar görmesi durumunda, AR olduğu kanısına varılır.

2.7.3. Tanı Testleri

Alerjik hastalıkların tanısında kullanılan 3 grup test vardır:

1. Deri testleri
2. İn vitro testler
3. Nazal provokasyon testleri

Deri testleri

Deri testleri alerji tanısında en sık kullanılan testlerdir. Deri gibi tüm epitelyal organlarda subepitelyal tabakada yerleşen mast hücrelerinin Tip 1 hipersensitivitede önemli rolü vardır. Derinin kolay ulaşılan ve görülebilen bir organ olması deri testlerinin yaygınlaşmasını sağlamıştır. Alerjik hastalıkların tanısında kullanılan birkaç çeşit deri testi vardır (123).

Atopik bir kişinin cildinde var olan alerjen spesifik IgE, değişik test yöntemleri kullanarak, kişinin alerjik olduğu alerjenle temasa getirildiğinde, derideki temas noktasında, ortada bir kabarıklık ve çevresinde bir kızarıklık oluşur. Oluşan bu reaksiyonun özgüllüğü ve duyarlılığı uygulanan alerjenin konsantrasyonuna ve kullanılan cilt testi metoduna bağlıdır (124).

Scratch test

Bu yöntemde konsantre antijen solüsyonundan deri üzerine bir damla damlatılır ve sivri uçlu bir alet ile damlanın içinden geçilerek, cildin yüzeysel tabakasında bir çizik yapılır. Dünya Sağlık Örgütü ile işbirliği içinde yürütülen AR ve Astım Üzerine Etkisi (ARIA) adı altında 2008 yılında yayımlanan derlemede; scratch testin tekrarlanabilir özelliğinin zayıf olması ve olası sistemik reaksiyonlar nedeniyle artık kullanılmaması gerektiği bildirilmiştir (14).

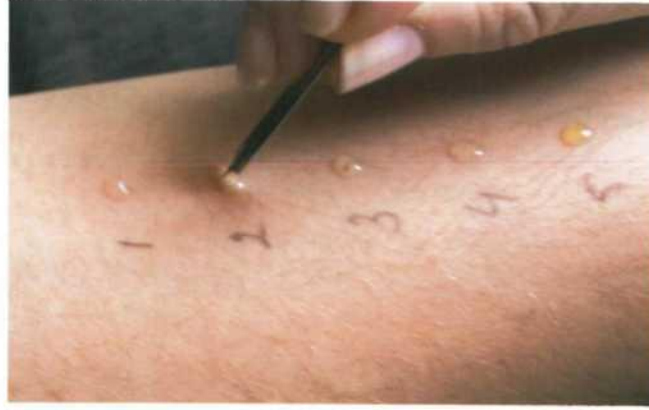
Prick test

Genellikle kolun iç kısmına yapılır. Alerjen içeren sıvı test materyali deriye damlatılır. Derinin en üst tabakasında küçük bir çizik oluşturularak alerjenin deriye sızması sağlanır. Bu uygulama “lancet” adı verilen steril ve tek kullanımlık ucu sivri materyallerle yapılır. Bu yöntem özellikle küçük çocuklarda zaman alıcı ve ağrılıdır. Bu uygulama test aplikatörleri ile daha ağrısız, kolay ve hızlı bir şekilde yapılabilmektedir. Aplikatörlerle, aynı anda birden fazla yere antijen uygulanır.

Prick test anlık alerji tipinin tanısını koymak için yapılır. Çünkü semptomlar ile provokatif değişiklikler arasında yüksek derecede korelasyon vardır. Prick testleri dikkatli bir yöntemle yapılmalıdır. Test uygulandıktan yaklaşık 15 dakika sonra cilt üzerinde oluşan kabarıklık ve kızarıklığın boyutları ölçülerek kaydedilir. Sonuçlar pozitif (histamin) ve negatif (sulandırıcı ya da gliserin) kontrollerle karşılaştırılarak 0’dan 4+ e kadar değerlendirilir (124). Geç faz reaksiyonları kaydedilmez çünkü tam olarak anlamlı olup olmadığı bilinmemektedir (125).

Deri duyarlılığının farklı olması nedeniyle her testte pozitif ve negatif kontrol olması gerekmektedir. Pozitif kontrol solüsyonları ilaç baskısını göstermek, histamine yanıtı zayıf olguları ortaya çıkarmak, teknisyenin uygulamasıyla ilgili değişiklikleri belirlemek için kullanılır. En sık histamin fosfat (1 mg/mL) kullanılmaktadır. Negatif

kontrol solüsyonu olarak, alerji aşılarındaki diluentler kullanılır (Salin %50 gliserinli HSA-salin). Negatif kontrol ile deri testi negatif olmalıdır (126).



Şekil 8: Deri Prick Test Uygulaması (127)

Deri Prick Testlerinin Değerlendirilmesi;

(-) Endurasyon yok veya negatif kontrole yakın endurasyon

(+) Endurasyonun çapı pozitif kontrolün endurasyon çapının yarısından küçük

(++) Endurasyon çapı pozitif kontrolün yarısı kadar

(+++) Endurasyon çapı pozitif kontrolün tamamı kadar

(+++++) Endurasyon çapı pozitif kontrolün çapının iki katı kadar ve daha büyük

şeklinde değerlendirilir (128).

Setirizin, klorfeniramin, desloratadin, levosetirizin, loratadin gibi H1 antihistaminikler, beta-2-adrenostimülanlar, teofilin, simetidin/ranitidin gibi H2 antihistaminikler, antidepresanlar, uzun süreli sistemik glukokortikoid kullanımının prick testini etkilediği saptanmıştır (14).

İntradermal testler

Antijen ekstraktları küçük miktarlarda deri içine enjekte edilir. İntradermal test, spesifik alerjik duyarlılığın tespitinde, scratch ve prick testlere oranla daha kesin sonuçlar verir (124). Test sonuçları 15-20 dakika içinde, endürasyonun çapına göre değerlendirilir. Duyarlılığı daha yüksektir. Fakat daha fazla zaman alır, ağrı verir, yalancı pozitif reaksiyon riski ve anafilaksi riski fazladır. Bronş hiperreaktivitesi olan

hastalarda, çok düşük dozlar bile astım atağını başlatabilir. Arteriol ve venüllere girme riski unutulmamalıdır (129).

İnvitro Testler:

- Total eozinofil sayımı
- Total serum IgE
- Serum spesifik IgE
- Alerjenle indüklenen mediyatör salınım testi
- Histamin salınım testi
- Flow sitometrik bazofil aktivasyon testi
- Nazal eozinofil (nazal smear)

Alerji için in vivo deri testleri in vitro testlerden üstündür. Çünkü deri testleri ile çok daha hızlı sonuca ulaşılır, deri testleri daha ucuzdur ve oldukça duyarlıdır. Fakat in vitro testlerinin de avantajları bulunmaktadır.

İn vitro testlerin tercih edileceği hastalar :

- Deri bütünlüğünü bozan bir deri hastalığı olanlar
- Dermografizm nedeni ile deri testlerinin yorumu güç olan vakalar
- Bebekler (bebeklerde deri testleri gerçek alerjik duyarlanmayı yansıtmaz oysa 6 haftalık bebeklerde bile in vitro testler çalışılabilir)
- Kardiyovasküler hastalığı olan yaşlılar
- Şüphe edilen alerjenle temas sonrası anafilaksi gibi ciddi alerjik reaksiyon gelişen hastalar (lateks gibi)
- Alerjenin çok az miktarı ile ciddi alerjik reaksiyon öyküsü olan hastalar
- Deri testi sonuçlarını etkileyebilecek olan antihistaminikler, bazı antidepresanlar yada diğer bazı ilaçları kesemeyen hastalar
- Anaflaktik reaksiyon geçiren hastalar (olaydan sonraki en az 6 haftalık sürede deri testleri yanlış negatif sonuç verirken in vitro testler yapılabilir)

İn vitro testlerin deri testlerinden daha üstün olduğu durumlar:

- Çocuklardaki gıda alerjilerinde
- Venom alerjisi olan bazı vakalarda, spesifik IgE testi, deri testinden daha duyarlı olabilir.

Yaygın olarak kullanımda bulunan in vitro testler kısaca İmmünoassay (İA) olarak adlandırılır. Temeli alerjen ile alerjene spesifik IgE antikorları arasındaki etkileşime dayanır. İmmünoassay testleri; gıdalar, böcek venomları, çevresel alerjenler, polenler, mantar sporları, hayvanlara ait alerjenler, ev tozu akarları, hamamböceği, doğal kauçuk olan lateks maddesi, az sayıdaki beta laktam antibiyotikler ve bazı ilaçlar gibi alerjenlere karşı geliştirilmiştir (130).

İmmünoassay Yöntemleri:

ELİSA (Enzyme bağlı immünosorbent test): Alerjen-IgE reaksiyonunu görünür hale getirmek için kullanılan anti-IgE antikorları enzim ile işaretlenmiştir. Enzimin substratı ortama eklendiğinde, renk veren bir ürün oluşur ve bunun ölçümü IgE antikorunun yoğunluğu hakkında bilgi verir (130).

FEIA (Floresan enzim immünoassay): Antijen-antikor reaksiyonunun görünür hale gelmesi, floresan veren bir maddenin ortaya çıkması ile olur (130).

RAST (Radioallergosorbent test): Burada ise kullanılan anti IgE antikorları radyoaktif madde ile işaretlenmiştir. In vitro alerji testlerinin geliştirildiği ilk yıllarda kullanılan bir teknik olduğu için, hâlâ diğer immünoassayler için de genel olarak bu deyim kullanılmaktadır (130).

Antijen Spesifik IgE

Spesifik IgE, atopik kişilerde alerjenle karşılaşmadan sonra oluşur. İlaçlardan etkilenmemesi, deri testi ve provokasyon testleri ile korelasyonunun iyi olması, yaygın dermatitlerde kullanılabilmesi, anaflaksi riskinin olmaması anijen spesifik IgE bakılmasının avantajlarıdır. Az duyarlı olması, alerjenlerin sınırlı seçimi, laboratuvarlar arasında değişkenlik ve pahalı olması ise dezavantajlarıdır.

Total Serum IgE Düzeyi

Kanda total IgE seviyesinin tanı aşamasında kullanımı sınırlıdır. 100- 150 U/ml üzerindeki değerler yüksek kabul edilir. Alerjik hastalığı olanların % 50 sinde normal değerler bulunduğu gibi, alerjik hastalığı olmayanlarda ve parazitozlarda da yüksek total IgE seviyeleri bulunabilir. Total IgE çok yüksekse alerji varlığını düşündürülebilir. Ancak düşük ya da normal gelmesi alerji olmadığını göstermez. Bir başka deyişle yüksek total IgE seviyeleri alerji varlığını düşündürürken, düşük veya normal olması alerji yokluğunu

göstermez (131). Bunun için serum total IgE ölçümü alerji tarama yöntemi olarak kullanılsa da, artık tanı yöntemi olarak kullanılması önerilmemektedir (132).

Kanda Total Eozinofil Sayımı

Eozinofili atopik hastalıkların tanısında kullanılan bir parametre olmasına karşın atopik hastalıklar dışında paraziter enfeksiyonlar, hematopoetik sistem hastalıkları ve kolajen doku hastalıkları gibi pek çok hastalıkta da saptanabilir. Bu nedenle tanıda çok değerli değildir (133).

Nazal Sitoloji

Nazal sitoloji alerjik ve non alerjik hastalıkların ayırıcı tanısında kullanılabilen noninvaziv, ucuz, kolay bir testtir. Pozitif deri testi varlığında nazal sitolojide saptanan eozinofili AR'yi destekler (134). Submukozada eozinofil ve bazofil varlığı alerjik nazal mukozanın karakteristik özelliğidir. Nazal sitolojinin yöntemi konusunda henüz bir standardizasyon oluşturulamamıştır. Nazal lavaj, mukozal sürüntü, nazal imprint, sümkürme, fırça yöntemi gibi değişik yöntemler uygulanabilir. Nazal eozinofili kriteri de bütünüyle kesinlik kazanmamıştır (135).

Nazal Provokasyon Testleri (NPT)

Nazal provokasyon testlerinde spesifik alerjenler veya histamin ve metakolin gibi nonspesifik maddeler giderek artan dozlarda nazal mukozaya uygulanır. Bu testler, genellikle klinik araştırmalarda kullanılmaktadır. ARIA 2008 yılında NPT endikasyonları aşağıdaki şekilde belirtilmiştir:

1. Alerjen provokasyonları:

- Test sonucu ile klinik bulgular arasında uyum yoksa
- Mesleksel AR tanısı
- İmmünoterapiye başlamadan önce
- Çalışma amaçlı

2. *Lizin aspirin*: Aspirin intoleransında oral provokasyona alternatif olarak önerilmektedir. Sonucun negatif olduğu durumlarda oral provokasyon yapılmalıdır.

3. *Nonspesifik hiperreaktiviteyi test etmek (histamin, metakolin vs ile)*: Klinikte çok anlamlı değil ama çalışmalarda kullanılabilir.

NPT için aşağıdaki durumlar kontrendikasyon oluşturlar (136):

- Akut bakteriyal veya viral rinosinüzit varlığı alerjinin akut alevlenmesi
- Bir alerjene karşı ortaya çıkan anafilaktik reaksiyon hikayesi
- Ciddi sistemik hastalık veya akut alevlenmesi: şiddetli astım, obstrüktif akciğer hastalığı, azalan akciğer kapasitesi ile birlikte giden kardiyopulmoner hastalıklar
- Gebelik

Sakkarin Testi

Mukus ve siliyer sistemin kombine etkisi mukosiliyer klirens ile değerlendirilmektedir. Mukosiliyer klirens inhale edilen ya da solunan aerosollerin eliminasyonun ölçümüdür. Burun fizyolojik temizleme mekanizması olan MKA üzerinde de olumsuz etkisi bulunmaktadır. Sakkarin testi ise bu ölçüm için kullanılan yöntemlerden biridir. Bu yöntemde 1/4 sakkarin tablet alt konka ön kısmına konulur, hastadan ilk tat duyusunu alana kadar sakın olarak (hapşıрма, burun çekme, yeme, içme ya da başı öne eğmeden) oturması istenir.

Akustik Rinometri ve Rinomanometre

Akustik rinometri, nazal pasajın yapısal patolojilerini objektif olarak gösterir. Kesitler halinde nazal alan ölçümü yaparak burnun geometrisini ölçer. İnternal nazal kavite hacmini hesaplar. Septal deviasyon, konka hipertrofisi ve tümör kitleleri gibi patolojilerin yerlerini ve büyüklüklerini saptar. Aynı zamanda cerrahi sonrası etkinliği göstermek için de kullanılır. Hızlı sonuç verir, ağrısızdır, girişimsel değildir ve hem çocuklarda hem de yetişkinlerde rahat bir şekilde yapılabilir. Aynı hastada işlem öncesi ve sonrası uygulanarak etkinliği saptamada kullanılabilir. Akustik rinometride kullanılan ekipman, Hilberg ve arkadaşları (137) tarafından tanımlanmıştır. Nazal havayoluna bir şok dalgası uygulandıktan sonra yansıyan sesi ölçerek, burnun her iki tarafı boyunca, enine kesit alanlarına ait bir profil elde edilebilir. Daha sonra bu verilerden, bir bilgisayar programı yardımı ile alan-mesafe fonksiyonu hesaplanır ve bulgular grafiğe dökülür (137).

Nazal fonksiyonu ölçen rinomanometre, NPT'nin objektif değerlendirilmesinde en çok kullanılan yöntemdir. Akustik rinometri burnun alanını ölçer, rinomanometri

nazal fonksiyonu ölçer. Rinomanometride simültane olarak normal nefes alma ve verme sırasında nazal hava akımı ile oluşan transnazal basınç ölçülür.

Görsel Analog Skala (GAS):

Pek çok hastalıkta kullanılan bu gösterge, şikayetlerin kantitatif değerlendirilmesini sağlayan basit bir yöntemdir. GAS, AR'nin semptom şiddeti değerlendirmesi için Joint Task Force on Practice Parameters tarafından önerilmiştir. Bu basit enstrümanın, alerjik rinit ve astım (ARIA) kriterleri ve Rinitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ) skoru üzerindeki etkisi ile değerlendirilen rinitin şiddeti ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir. GAS ayrıca AR tedavilerinin etkinliğinin değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır (4,75).

2.7.4. Ayırıcı Tanı

Alerjik rinitin ayırıcı tanısı, asıl olarak non-AR'lerle yapılmalıdır.

Enfeksiyöz rinit: Viral üst solunum yolu enfeksiyonları da AR'de sık karışır. Enfeksiyöz 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. Birden başlayan ateş, kas ve eklem ağrıları, öksürük, muayenede konka hipertrofisi, burunda seröz akıntı, orofarinkste hiperemi ve ağrı hissi viral enfeksiyöz riniti düşündürürken, burun muayenesinde pürülan akıntı ağrısı bakteriyel enfeksiyöz riniti düşündürür.

Vazomotor rinit: Alerji, enfeksiyon, yapısal bozukluklar, sistemik hastalıklar veya ilaç kullanımına bağlı olmayan idiopatik kronik bir rinittir. Prick testi negatiftir. İn vitro spesifik IgE'ler negatiftir. Nazal yaymada eozinofil veya nötrofillere rastlanmaz. Ayırıcı tanı, hastanın hikayesi, muayene bulguları ve alerji testlerinin negatif olması ile yapılır. Non-AR'lerin %60'ını oluşturur (138).

Genelde 30 yaş üzerinde ortaya çıkması, hastanın kendisinde ve ailesinde alerji öyküsü olmaması, asıl şikayetin burun akıntısı ve hapşıрма yerine burunda tıkanıklık olması, AR'den farklıdır. Semptomlar yılın herhangi bir zamanında sigara dumanı, soğuk ve kuru hava, yüksek nem, keskin kokular, yorgunluk ve stres tetikleyici faktör ile

aniden ortaya çıkar ve çoğu kez kısa sürer (139). Hastalar sıcaktan soğuğa çıktığında şikayetleri olduğunu söylerler. Muayene bulguları spesifik değildir.

Non-AR eozinofili sendromu (NARES): Orta yaşlarda başlaması ile AR'den ayrılır. Pereniyaldır fakat alevlenmeler gösterir. Hapşırık, bol sulu burun akıntısı ve burun tıkanıklığından şikayet ederler. Hiposmi, anosmi sık görülür. Hastanın özgeçmiş veya soygeçmişinde alerji hikayesi yoktur (140).

Muayenede genellikle soluk, ödemli bir nazal mukoza olmakla beraber spesifik değildir. Genellikle nazal pasajlarda bol miktarda, sulu sekresyon ve nazal polip vardır. Alerjik rinitten ayırıcı tanısı prick test ve serumda spesifik IgE'lerin negatif olması ile yapılır. Ancak nazal yaymada %20'den fazla eozinofil görülür (141). INKS'lerin en etkili olduğu nonalerjik rinittir.

Hormonal rinitler: Puberte, gebelik, menstruasyon, hipotiroidi ve akromegali gibi durumlarda rinit tablosu görülebilir. En sık görüleni hamileliğe bağlı rinittir. Çoğunlukla gebeliğin ikinci ayında başlar ve şiddeti gebelik ilerledikçe artar. Gebelikte dolaşan kan hacminin artması nazal vasküler göllenmeye sebep olur ve artan progesteron nazal mukozadaki düz kasların gevşemesine neden olur (140-143).

İlaçlara Bağlı Rinit: Rinit semptomlarına neden olabilecek çok sayıda ilaç vardır. Aspirin duyarlılığı olan hastalarda rinit semptomlarına sıklıkla eozinofili, nazal polipozis, sinüzit ve astım eşlik eder. Rezerpin, guanethidin, phentolamin, metildopa, anjiotensin konverting enzim (ACE) inhibitörleri, beta adrenoreseptör antagonistleri, alfa bloker içeren göz damlaları, klorpromazine, oral kontraseptifler gibi bazı ilaçlar rinite yol açabilirler. Rinitis medikamentoza sürekli topikal dekonjestanların veya kokainin uzun süre ve sık kullanımı ile ortaya çıkan bir durumdur. Kokain kullanımı da hapşırma, burun akıntısı ve septum perforasyonuna neden olabilir (144).

Atrofik rinit: Primer atrofik rinit nazal mukoza ve kemik yapısında progresif atrofi ile karakterizedir. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte Klebsiella ozaenae sorumlu tutulmaktadır. Burun tıkanıklığı ve sürekli burunda kötü koku (ozena) mevcuttur. Sekonder atrofik rinit cerrahi sonrası gelişmektedir. Tedavide irrigasyon, gliserin, antibiyotik (tetrasiklin, florokinolon) ve cerrahi uygulanmaktadır. Sekonder

atrofik rinit geçmişte nazal cerrahi veya travma, radyoterapi, çok sık kronik sinüzit sonrası olur.

Mesleksel rinit: İş yeri ortamında semptomların ortaya çıktığı durumlarda akla gelmelidir. Mesleksel rinit AR veya non-AR şeklinde olabilir. Alerjik tipte semptomların başlama süresi alerjik ajanla karşılaşmadan 2-18 ay sonra olabilirken nonalerjik tipte yakınmalar aniden ortaya çıkar. İn hale edilen kimyasallar, iritanlar, asit anhidritler, platin tuzları, vernik, tiner gibi kimyasallar non-AR'ye neden olurken, hayvansal kaynaklar, bitkisel kaynaklar, lâteks, ilaçlar, besin katkı maddeleri AR'ye neden olabilir. Astımla birlikteliği sıktır. Sağ lıkçılarda en sık mesleksel rinit latekse karşı olandır (144).

2.8. Alerjik Rinit Tedavisi

2.8.1. Alerjenden Korunma

Alerjik riniti tetikleyen faktör, nazal mukoza ile sorumlu alerjenin temas etmesidir. Bu temas sonucu önce erken faz reaksiyonu başlar daha sonra da alerjik inflamatuvar hastalık gelişir. Hastalığın şiddeti ve seyri çevredeki alerjen konsantrasyonu ile ilgilidir. Tedavide ilk basamak neden olan alerjeni belirlemek, bu alerjenden korunmaktır.

Ev tozu akarları için en etkili uzun dönem strateji evde düzenli olarak temizliğin yapılması, çarşaf ların en az haftada bir kez yüksek sıcaklıkta yıkanması, evin içinde nemin %50'nin altında tutulmaya çalışılması, halı ve döşemeli koltuk kullanımından kaçınılması, çocuklarda tüylü hayvanların oyuncak olarak tercih edilmemesi sayılabilir (145).

Kedi ve köpek tüyüne alerjisi olan hastalar için en etkili ve uzun süreli önlem hayvanın evden uzaklaştırılmasıdır. Amerikan Alerji ve İmmünoloji Derneği'ne göre piyasada satılan tüylü hayvanlar, duyarlı bireylere önerilmemelidir (146).

Küf mantarı alerjisini önlemek amaçlı evde mevcut olan su sızıntılarının mümkün oldukça çabuk giderilmesi, çamaşırsuyunu sulandırarak küflü ortamların silinmesi gibi basit önlemler uygulanabilir (147).

Evde gıda artıkları ortalıkta bırakılmamalı, böcek mevcut ise ilaçlama yapılmalıdır. Polen alerjisi olan bireyler daha çok sıcak, kuru verüzgarlı günlerde rahatsızlık duyarlar. Bilinen polen alerjisi olan hastalara aktif polen sezonunda dışarıda daha az vakit geçirmeleri, polen yoğunluğun fazla olduğu sabah saatleri yerine akşam saatlerinde dışarıya çıkmaları önerilmelidir. Gün boyunca pencerelerin ve kapıların kapalı tutulması tavsiye edilir (147).

Duyarlı bireylere dışarıda giymiş oldukları kıyafetleri üstlerinden mümkün oldukça çabuk çıkartarak yıkaması önerilebilir. Choi ve ark. çamaşır makinası ile yıkama işlemi 60 derece sıcaklıkta yapıldığında polen seviyesinde belirgin azalma olduğunu göstermişlerdir (148).

Çevresel kontrolle ilgili literatürde birçok çalışma vardır fakat çevresel korunmanın önemi tam olarak aydınlatılamamıştır. Bilinen alerjenlerden duyarlı bireylerin uzak kalması semptomlarda azalmaya sebep olabilecektir, ancak ortamdaki alerjenleri tamamen ortadan kaldırmak hem imkansızdır hem de oldukça maliyetli olabilir.

2.8.2. Medikal Tedavi

Alerjik rinit tedavisinde kullanılan ilaçlar kullanıldığı sürece etkili olup, ilaçlar devam edilmediğinde hastalık patogenezi kaldığı yerden devam edecektir. Rinit tedavisinde kullanılan ilaçlar genellikle topikal ya da oral yol ile olmaktadır.

Alerjik rinitedavisinde kullanılan ilaçlar; oral ve INKS'ler, oral ve topikal antihistaminikler, oral ve intranazal dekonjestanlar, kromolinler, intranazal antikolinerjikler ve lökotrien antagonistleridir.

Nazal Kortikosteriodler

INKS alerjik ve non-AR'nin tedavisinde kullanılan en etkin ilaçlardır (149). Lokal kullanım burunda yüksek konsantrasyon sağlarken sistemik yan etkilerin fazla olmasının önüne geçer. Etki mekanizmasını özelliği gereği ilk etki 2-8 saat arasında ortaya çıkmakla beraber maksimum klinik etki 2 haftada ortaya çıkmaktadır. INKS kullanımı AR'li hastaların astım yakınmaları üzerine belirgin iyileştirici etkinliği bulunmaktadır (150).

Kortikosteroidlerin fonksiyonları:

- Lenfositlerde CD4+ hücreleri azaltır.
- Lenfokin üretimini azaltır.
- Eozinofillerin adezyon, kemotaksisi ve aktivasyonun azaltır.
- Kan damarlarının geçirgenliğini azaltır.
- Mast hücrelerinin proliferasyonunu azaltıp apoptozu artırır.
- AR'nin erken ve geç basamağını engeller ve tüm semptomlar üzerinde etkilidir (130).

INKS'ler kaşıntı, sulanma, hiperemi ve şişlik gibi göz bulguları üzerine de etkilidir (151). Alerjik rinit ve astımın birlikte olduğu hastada INKS kullanımının astımı da iyileştirdiğini destekleyen çalışmalar mevcuttur (150). INKS ve oral antihistaminik kullanımını karşılaştıran çalışmalarda INKS'nin nasal semptomlarda daha etkili olduğunu bulmuşlar, göz semptomları açısından iki tedavi arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır (149, 152).

Nazal steroidlerin yan etkileri:

-INKS'ler hastalar tarafından rahat tolere edilirler ve yan etkileri fazla değildir. Uzun süre kullanımlarına bağlı mukozal atrofi de oluşmadığını gösteren yayınlar mevcuttur (150).

-%2-10 da lokal etkiler (burunda kuruluk, yanma, kanlı burun akıntısı, burun kanaması, kabuklanma) görülür. Spreyin septuma doğru yöneltilerek sıkılması bu yan etkileri önler.

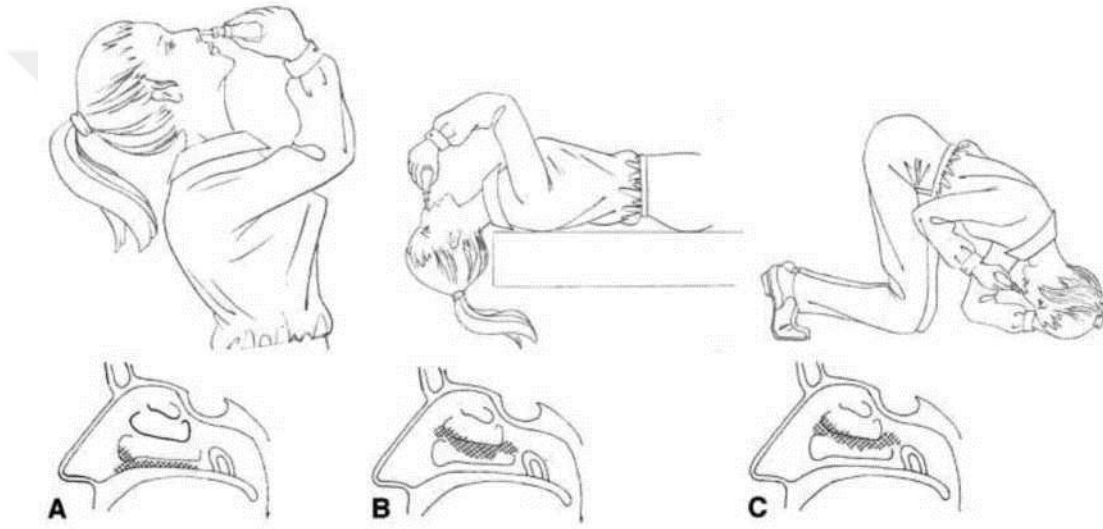
-Septal perforasyon (kadınlarda sık görülür)

-Günlük toplam doz erişkinde 800 mikrogram, çocuklarda 400 mikrogramı geçmemelidir. Aksi halde hipotalamik-pituiter-adrenal sistemde etkilenme olabilmektedir (153). Bunun için nazal steroidle birlikte inhale steroid kullananlarda yan etki açısından dikkatli olunmalıdır.

-Özellikle mometason ve fluticasone kullanımına bağlı çocuklarda büyüme geriliği oluşmamaktadır (154,155).

Topikal kullanımı sırasında deri prick testi yapılabilir, ilacın kesilmesine gerek duyulmaz. INKS'lerin topikal nasıl kullanılması gerektiği hastaya tam olarak anlatılmalıdır. Uygulanan ilacın büyük bir çoğunluğu septum ön tarafı ve alt konka ön

duvarında kalmaktadır ve orta meaya çok azı ulaşmaktadır (156). Bu yüzden özel pozisyonlar kullanılarak INKS'nin uygulanması etkinliğin artmasını sağlar (157). Şekil 9'da INKS'nin etkin kullanım yolları gösterilmektedir. Ayrıca sağ nazal kaviteye ilaç uygulanırken sol elin, sol nazal kaviteye uygulanırken sağ elin kullanılması ilacın septumdan ziyade nazal lateral duvara ve konkalara yönlendirilmesinde kullanılabilecek diğer yöntemdir (157).



Şekil 9: Topikal uygulamalarda pozisyona göre burun için dağılımları (157).

Oral Antihistaminikler

Antijen ve IgE birleşmesi sonrasında mast hücrelerinde degranülasyon sonrası ortaya çıkan histamin ve proteazlar aracılığı ile erken ve geç dönem reaksiyonları oluşmaktadır. Histamin reseptörleri yerleşim ve tiplerine göre dört grupta tanımlanmıştır. Solunum yolunda H1 reseptör ve H4reseptör bulunmaktadır, H1, H2, H3 AR'de rol alır, en önemlisi H1 reseptörüdür. Antihistaminikler H1 reseptör üzerinden etki gösterir, diğer reseptörler üzerine etkileri yoktur. Antihistaminikler H1 reseptörünün ters agonistidir. (Reseptörlere bağlanınca histamine bağlanmak üzere hazır bekleyen aktif durumdaki reseptör sayısının azaltır ve bu durumda histaminin bağlanabileceği reseptör sayısı azalmış olur.) (158).

AR'nin neden olduğu akıntı, kaşınma, hapşırma yakınmaları ve göz semptomlarında etkilidir. Burun tıkanıklığında tek başına yeterli gelmez. Antihistaminikler glandüler hücreler, sinir, vasküler düz kas, endotel ve mast hücresinde bulunan histamin reseptörlerini bloke ederek histamine bağı vazodilatasyon ve şişmeyi önlerler. Oral alımından 1-2 saat sonrasında etkileri başlayıp etkileri 24 saat kadar sürer. Sürekli kullanılması durumunda daha etkindirler. ARIA kılavuzuna göre AR tedavisinde 2. kuşak antihistaminikler kullanılmalıdır. Diğer antihistaminiklerin AR tedavisinde yeri bulunmamaktadır(159).

Birinci jenerasyon antihistaminiklerin (klorfeniramin, difenhidramin, prometazin, triploridin) sedasyon ve antikolinergik yan etkileri (ağız/göz kuruması, üriner retansiyon, taşikardi, impotans, diskinezi vs.) mevcuttur. Yeni jenerasyon antihistaminikler (akrivastin, astemizol, azelastin, setrizin, ebastin, feksofenadin, loratadine, terfenadin, desloratadin) lipofobik ve daha büyük moleküllü olmaları nedeniyle santral sinir sistemine geçmezler ve dolayısıyla sedatif etkileri önerilen dozlarda çok azdır veya yoktur. Ayrıca öncelikle periferik H1 reseptörlerine bağlandıklarından antiserotonin ve antikolinergik etki göstermezler (160).

Topikal Antihistaminikler

Bu amaçla günümüzde levokabastin ve azelastin olmak üzere kullanımda olan iki etken madde vardır. Burun akıntısı, hapşırık ve kaşıntı semptomlarını tedavi etmeye yararlar. INKS kadar azelastinin burun tıkanıklığı üzerine de etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (161).

Yeterli klinik etkinlik sağlanabilmesi için günde iki kez kullanımları önerilmektedir. Önerilen dozlarda kullanıldıklarında önemli yan etkileri yoktur; ancak azelastinin kısa süreli tat bozukluğuna yol açtığı literatürde bildirilmiştir (161).

Nazal konjesyon konusunda intranazal antihistaminiklerin oral preperatlara göre daha etkili olduğı saptanmıştır (162). İntranazal formun orala göre diğeri bir üstünlüğü de oral formun etkisi ortalama 150 dakikada başlarken, intranazal antihistamininin etkisinin 15-30 dakika da başlamasıdır (163). Ancak etkinlikleri hedef organ ile sınırlıdır. Örneğin alerjik konjunktivitte etkili değildirler (149).

Sistemik Steroidler

Sistemik steroidler AR tedavisinde ilk seçenek olan ilaç değil, son başvurulacak ilaç olarak düşünülmelidirler. Oral (prednizolon 20-40 mg/gün) olarak verilebilirler. Ciddi hipertansiyon, hiperglisemi, ileri osteoporoz, glokom, tüberküloz gibi kronik enfektif hastalıklar ve psikolojik dengesizliği olanlarda kullanımları kontrendikedir. Ayrıca çocuklar ve hamilelerde de kullanılmamalıdır. Sistemik steroidler ancak diğer medikal tedavi yöntemlerinin yetersiz olduğu olgularda, yan etkileri göz önünde tutularak kısa süreli olarak kullanılabilirler. İntranazal tedavinin aksine burun ve paranazal sinüslerin her tarafına ulaşabileceğinden, özellikle nazal polipozis ve şiddetli pereniyal rinitlerde yararlı olabilirler. Ancak intramüsküler depo enjeksiyonlardan kaçınılmalıdır (164).

Antilökotrienler (Lökotrien Reseptör Antagonistleri)

Alerjik inflamasyonun bir sonucu olarak dokuda ve dolaşımda lökotrien (LT) miktarı artmaktadır. Lökotrienler (LTC₄, LTD₄, LTE₄) hem mast hücrelerde hem de eozinofillerden neosentezle yapılmaktadır, yani geç evre mediyatörleridir. Lökosit kemotaksisini, mukus sekresyonu ve vasküler geçirgenliği arttırarak başlıca burun tıkanıklığında rol oynarlar. Bunun sonucu olarak mukozada konjesyon artar. Etkisi daha çok burun akıntısı, hapşıрма ve kaşıntı üzerinedir. Bu yakınmalara etkisi plasebodan daha iyidir ve bazı antihistaminiklere eşdeğerdir. Antihistaminikler ile birlikte kullanıldığı takdirde topikal steroidlerin etkisine eşit bir başarı elde edilmektedir (165). Gebelerde kullanımı kategori B'dir ve 2 yaş üzerinde kullanılabilir. Deri prick testi üzerine bir etkisi yoktur. AR ve astım birlikteliği olan hastalarda iyi bir seçenektir.

Kromolinler

Genellikle nazal yakınmalar üzerine etkilidirler. Etkinliği oldukça zayıftır. Göz için kullanılması durumunda oküler yakınmalar için de etkindirler. Gebelerde (166) ve çocuklarda (167) güvenle kullanılması açısından önemlidir. Günde 4 kez kullanılma durumu dezavantaj oluşturur. Polen mevsimi başlamadan kullanıldıklarında etkinliği daha fazla olmaktadır. Ülkemizde sadece nazal sodyum kromoglikat bulunmaktadır.

Dekonjestanlar

Dekonjestanlar topikal ve oral kullanımda alfa-adrenerjik reseptörleri uyarak nazal mukozada vazokonstriksiyon sağlayıp, geçici olarak burun tıkanıklığını azaltırlar.

Fakat sekresyon, kaşıntı ve hapşırık gibi Tip I hipersensivite reaksiyonları üzerinde etkili değildirler. Klinik kullanımda olan dekonjestanlar arasında, alfa adrenerjik agonistler (fenilefrin), alfa 2-adrenerjik agonistler (oksimetazolin, ksilometazolin), noradrenalin salınımı yapanlar (efedrin, psödoefedrin, fenilpropanolamin) sayılabilir. Uzun süre kullanılmamalıdır, 10 günlük kullanım sonrası bırakılmalarında rebound konjesyone yol açarlar (168). Psödoefedrin ise sistemik olarak kullanılması durumunda da intranazal dekonjesyon oluşturmaktadır. İrritabilite, dengesizlik, baş ağrısı, tremor, uykusuzluk gelişebilecek yan etkilerdir. Glokom, hipertiroidizm ve prostat hipertrofisi olan hastalarda dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. Psödoefedrin sporculara doping olarak kabul edildiği için kullanımı yasaklanmıştır (169).

Antikolinerjik Ajanlar

Antikolinerjikler nazal sekresyon üretiminde rol oynayan muskarinik reseptörleri bloke ederek etki ederler. Vasküler kontrol (burun tıkanıklığı) ve duyuşal sinir uçlarına (hapşırık ve kaşıntı) etkileri yoktur. Dolayısıyla sadece burun akıntısı üzerinde etkilidirler. Burun akıntısının ön planda ve diğer tedavilere yanıt vermeyen hastalarda kullanılabilir (170). İpratropium bromid nazal sprey şeklinde günde 3-4 kez özellikle aşırı burun salgısı olan hastalarda kullanılır. Yüksek dozlarda sistemik antikolinerjik yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. Ancak ülkemizde bulunmamaktadır.

Nazal İrrigasyon

Alerjik rinitin tetiklediği yakınmalar üzerinde izotonik sıvıların belirgin etkisi bulunmaktadır. Kullanımları kolaydır ve ucuz ilaçlardır. Hastaların %62'sinde kullanılan ilaçlarda azalma, %27'sinde iyileşme, %32'sinde mukosiliyer temizlemede düzelme ve %28'inde yaşam kalitesinde düzelme saptamışlardır (171). Fakat bu yıkama solüsyonları içerisindeki yardımcı koruyucu maddelerin de olumsuz etkileri göz önünde bulundurulmalıdır.

İmmünoterapi

İmmünoterapi (desensitizasyon) alerjik hastada temas edildiğinde semptomlara yol açan alerjen aşılarının giderek artan dozlarda uygulanmasıdır. Bu tedavi yönteminin amacı, hastaların alerjene karşı hassasiyetlerini azaltmak ve dolayısıyla semptomlara

engel olmaktır. En yaygın olan uygulama yöntemi subkutan enjeksiyondur. Ancak oral, sublingual ve nazal uygulama ile de etkili ve güvenli immünoterapi sağlanabilir.

İmmünoterapinin etki mekanizmasında anahtar rolün alerjen spesifik efektör T hücrelerinin regülatuar T hücrelerine doğru kayması olduğu görülmektedir ve bu şekilde sağlıklı immün yanıt sağlanmaktadır (172).

İmmünoterapinin uygulanabilmesi için gerekli koşullar:

- Testlerle kanıtlanmış IgE aracılı hastalık varlığı
- Tesbit edilen alerjen duyarlılığının hastanın kliniği ile uyumlu olması
- Hastanın semptomlarının şiddet ve süresinin immünoterapi uygulamak için yeterli olması
- Subkutan immünoterapi (SIT) de kullanılacak alerjen ekstresinin standardize ve yüksek kaliteli olarak piyasada olması

SIT'in kime verilemediği hasta grupları:

- Hasta tedaviye uyumsuzsa
- Adrenalin kullanmasına engel bir durumu varsa
- B blokör kullanımı
- Fonksiyonel Ekspiratuar Volüm (FEV₁)'in %70den düşük olması
- Astım
- Malignite
- Gebelik (Tedavi sırasında gebe kalınırsa devam edebilir)
- Akut enfeksiyon
- Çocuk ve genç erişkinde, tek alerjen duyarlılığında tedavi süresi daha kısa ve başarılıdır (173). İmmünoterapi süresi genelde 3-5 yıl kadardır.

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Araştırmanın Tasarımı, Evreni ve Örneklem Seçimi

Bu araştırma, 17 Mayıs 2018 – 3 Ağustos 2018 tarihleri arasında SBÜ Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi KBB polikliniğine başvurmuş, orta şiddette pereniyal AR tanılı, Deri Prick Testi yapılmış ve daha önce INKS tedavisi önerilmiş, 18- 65 yaş aralığındaki erişkin tüm hastalara Nazoster® %0,05 nazal sprey tedavisine başlanarak çalışma grubuna tedaviye ek olarak T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından onaylanmış Physiomer® 135 ml steril deniz suyu spreyi ile nazal yıkama günde 3 kez kullanımı önerilerek yapıldı. 20 çalışma ve 20 kontrol grubu olmak üzere toplam 40 olgunun dâhil edildiği çalışma, prospektif randomize kontrollü bir çalışma olarak tasarlandı. Araştırma SBÜ Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi'nin 17 Mayıs 2018 tarihli 10/7 sayılı Etik Kurul izni ile gerçekleştirildi (Ek 1).

3.2. Hastaların Dahil Olma ve Dışlanma Kriterleri

Dahil olma kriterleri:

1. 18-65 yaş aralığında olması
2. AR tanısı almış olması
3. Deri Prick Testi'nin yapılmış olması
4. INKS kullanım öyküsünün bulunması

Dışlanma kriterleri:

1. 18-65 yaş aralığının dışında olma
2. Deri Prick Testi'nin olmaması
3. Komorbid ek hastalığın bulunması(Astım, DM, HT, KBY,Primer Siliyer Diskinezi Bozuklukları, Kistik Fibrozis, vb.,)
4. KBB muayenesi ve endoskopik nazal muayenede ek patoloji (rinosinüzit, nazal polip, kitle, konka hipertrofisi) bulunması
5. Sigara kullanım öyküsünün olması
6. Daha önce geçirilmiş cerrahi öykünün olması
7. Kullandığı ek ilaçlar olması

3.3. Verilerin Toplanması

Bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu onaylayarak araştırmaya dahil olan çalışma ve kontrol grubundaki hastaların öncelikli olarak hasta kayıt sisteminden yaş ve cinsiyetleri ile birlikte deri prick test sonuçları toplandı. Ardından hastalara poliklinikte Görsel Analog Skala (GAS) uygulandı. Bununla birlikte çalışma ve kontrol gruplarının MKAsüreleri araştırmacı tarafından ölçülerek hasta bilgi formuna kaydedildi.

Deri Prick Testi: Kolun iç kısmına uygulanan işlem sırasında alerjen içeren sıvı test materyali deriye damlatıldı ve derinin en üst tabakasında lancet ile küçük bir çizik oluşturularak alerjenin deriye sızması sağlandı. Test uygulandıktan 15 dakika sonra cilt üzerinde oluşan kabarıklık ve kızarıklığın boyutları ölçüldü ve kaydedildi. Sonuçlar pozitif (histamin) ve negatif (sulandırıcı ya da gliserin) kontrollerle karşılaştırılarak 0'dan 4+ e kadar değerlendirildi (124). Tam olarak anlamlı olup olmadıkları tahmin edilemediğinden geç faz reaksiyonları kaydedilmedi (125). Test sonucunda elde edilen sonuçlar alerji test formuna (Ek 2) kaydedildi

Deri duyarlılığının farklı olması dikkate alınarak testte pozitif ve negatif kontrol yapıldı. Pozitif kontrol solüsyonu olarak histamin fosfat (1 mg/mL) ilaç baskısının gösterilmesi, histamine yanıtı zayıf olguların ortaya çıkarılması, teknisyenin uygulamasıyla ilgili değişikliklerin belirlenmesi sağlandı. Negatif kontrol solüsyonu olarak ise alerji aşılardaki diluentler (Salin %50 gliserinli HSA-salin) kullanıldı (126). Test sonuçlarının değerlendirilmesinde aşağıdaki skala dikkate alındı.

Tablo 4: Deri Prick Testi'nin değerlendirilmesi (128)

(-) Endurasyon yok veya negatif kontrole yakın endurasyon
(+) Endurasyonun çapı pozitif kontrolün endurasyon çapının yarısından küçük
(++) Endurasyon çapı pozitif kontrolün yarısı kadar
(+++) Endurasyon çapı pozitif kontrolün tamamı kadar
(++++) Endurasyon çapı pozitif kontrolün çapının iki katı kadar ve daha büyük

Araştırma kapsamında hastalara uygulanan Deri Prick Test sonuçları çalışma kontrol grupları için ayrı ayrı olma üzere Tablo 5 ve Tablo 6'da sunuldu.

Tablo 5: Kontrol grubu Deri Prick Test sonuçları

Hasta	Yaş	Histamine	Saline	Ev Tozu Df	Aspergillus	Ağaç Mix	Pelin	Selvi	Hamam Böceği	Kedi	Ev Tozu Dp	Buğday Unu	6 Ot Mix	Sinir Otu	Yapışkan Cam	Domuz Ayırığı	Köpek	Söğütgiller	Zeytin	Dış Budak	Kaz Ayağı	Alternaria
1	45	3+		1		1			1		1											
2	22	3				1			1													
3	42	4		2							2											
4	24	3																				4
5	39	4					1			1												
6	27	4		1		1			2													
7	54	4			2								2									
8	35	3					1			1												
9	48	4		3			1				3		3	4		2					1	3
10	44	1																1				
11	42	4										1	1	1								
12	31			1									1									
13	57	3								4			4	2		4				4		
14	39	4				1		3						3								
15	29	3								1												
16	54	3												1								
17	35	3					1						2	2					2	2	2	
18	33	4											2	2								
19	48			1									1									
20	29			1									1									

Tablo 6: Çalışma grubu Deri Prick Test sonuçları

Hasta	Yaş	Histamine	Saline	Ev Tozu Df	Aspergillus	Ağaç Mix	Pelin	Selvi	Hamam Böceği	Kedi	Ev Tozu Dp	Buğday Unu	6 Ot Mix	Sinir Otu	Yapışkan Cam	Domuz Ayrığı	Köpek	Söğütgiller	Zeytin	Dış Budak	Kaz Ayağı	Alternaria
1	45	4+								3	4									2		
2	39	4		4		1			2										4	3	3	
3	44	4					3							3								
4	36	4											1									
5	49			1								2	2	2			2					
6	30	3				2	2	3													2	
7	41	3										1										
8	51	4									1											
9	37	4		1							1											
10	30	4	1									1	1									
11	37	4									3											
12	35	4		4						3			1									
13	32	4																				
14	48	4				1					4		1	1					3	3		
15	21	4		4						3			2	3		4	2					
16	22	4						3		4	4		2									
17	32	4		4						4			2	3		1			2		2	
18	23	4									4											
19	36	4		3		1				1			1	1								
20	42	4					1															
1	44	4								3			3	3			2		2		2	
2	29	4				2	2															

Mukosiliyer klirens ölçümü: Test oda sıcaklığında, hasta başı yukarıda olacak şekilde oturur pozisyondayken uygulandı. Test başlangıcında hastanın burnundaki sekresyonları temizlemesi talep edildi. Bu yöntemde 1/4 sakkarin tablet alt konka ön kısmına konulur, hastadan ilk tat duyusunu alana kadar sakın olarak (hapşırma, burun çekme, yeme, içme ya da başı öne eğmeden) oturması istenir. Normal sakkarin klirens

süresi 7–15 dakika olup, 20 dakikanın üstü patolojiktir (174).1x1x1mm (1/4 sakkarin tableti) boyutlarında sakkarin tableti, port koton yardımıyla, nazal kavitelere birinde inferior turbinat medial yüzeyinin ön sınırından 1-1,5cm posterioara yerleştirildi. Hastadan hapşırmaması, burnunu çekmemesi ve başını öne eğmemesi istendi. Hastadan 30 sn’de bir yutkunması ve herhangi bir tad hissettiği anı söylemesi istendi. Hastanın tadı hissettiği an MKA süresi olarak kabul edildi.

Görsel Analog Skala (GAS): Pek çok hastalıkta kullanılan bu gösterge, şikayetlerin kantitatif değerlendirilmesini sağlayan basit bir yöntemdir. Literatürdeki bilgilerden hareketle AR tanılı hastaların total semptom skorları ve yaşam kalitelerini ölçmek üzere araştırmacı tarafından 7 soru olarak hazırlandı (4,75,175-179). Bu sorular ile hastaların burun tıkanıklığı, aktivite kısıtlılığı, burun kaşınması, hapşıma, göz kaşınması-yaşarması, duygusal bozukluk ve geniz akıntısı durumlarını 0-hiç olmaması ile 10-en dayanılmaz arasında puanlaması istendi (Ek 3). Kullanılan skalanın bir örneği Şekil 10’da sunuldu.



Şekil 10. Görsel Analog Skala

Araştırma kapsamında incelenen katılımcıların GAS puan ortalamaları Tablo 7’de sunuldu.

Tablo 7: GAS puanları

Grup	Minimum	Maksimum	Ort±ss
Kontrol	3,43	8,43	5,78±1,38
Çalışma	3,14	10,00	5,96±1,46
Tüm Hastalar	3,14	10,00	5,87±1,41

Tablo 7’de yer alan bilgilere göre kontrol, çalışma ve tüm hasta grupları için GAS’ın orta şiddette olduğu belirlendi (175-179).

Uygulanan Tedavi: Kontrol grubundaki 18-65 yaş aralığındaki 20 hastaya Santa Farma tarafından üretilen Nazoster® %0,05 nazal sprey verildi. Ürün ölçülü sprey pompası ile kullanılmakta ve etken madde olarak her püskürtme, 50 mcg anhidr mometazon furoata eşdeğer 100 mg süspansiyon vermektedir. Kontrol grubundaki hastalardan ürünü 1 ay süreyle, her burun deliğini sabah ve akşam birer püskürme olacak şekilde kullanması talep edildi. Çalışma grubunda yer alan 18-65 yaş aralığındaki 20 hastaya ise Nazoster® %0,05 nazal sprey ile birlikte Physiomer® 135 ml steril deniz suyu spreyi verildi. Laboratoire de la Mer firması tarafından, Fransa'nın Saint Malo Bölgesinde üretilen Physiomer® 135 ml doğal deniz tuzları içeren izotonik deniz suyu solüsyonudur. Koruyucu içermeyen ürünün etken maddesi kabaca %0,9'luk NaCl'ye denktir. Çalışma grubundaki hastaların Nazoster® marka burun spreyini kontrol grubundaki hastalarda olduğu gibi 1 ay süreyle, her iki burun deliğine sabah ve akşam birer püskürtme olacak şekilde kullanması talep edildi. Buna ek olarak Physiomer® 135 ml steril deniz suyu spreyinin kullanımı için ise günde 3 defa her burun deliğine birer püskürtme uygulaması tavsiye edildi.

Hastaların 1 aylık tedavi süresinin ardından tüm hastalar polikliniğe tekrar çağırıldı. Poliklinikte hastaların GAS'ı tekrar doldurulması talep edilirken her bir hastanın MKA hızları yeniden ölçüldü ve hasta bilgi formuna kaydedildi. Tedavi öncesi ve sonrası GAS ve MKA süreleri karşılaştırıldı.

Tedavi süresinde ve tedavi sonrası kontrol ziyaretlerde sorgulandığında hastalarda herhangi bir yan etki gözlemlenmedi.

3.4. Verilerin Analizi

Olguların ön test ve son test skorları SPSS version 23.00 istatistik paket program ile analiz edildi. Araştırma verilerinin normal dağılımı göz önünde bulundurularak parametrik testler ile işlem sağlandı. Bu kapsamda öncelikli olarak yaş ve cinsiyete ilişkin tanımlayıcı istatistikler (sayı, yüzde dağılımı, ortalama, standart sapma) sunulurken, kontrol ve çalışma grupları arasında cinsiyetler açısından farklılığı ortaya koyabilmek adına ki-kare testi yapıldı. Yaş, GAS ve MKA açısından gruplar arasındaki farklılığı belirleyebilmek için student t-test kullanılırken gruplar içerisinde GAS ve

MKA'ya ilişkin ön-test/son test skorlarının karşılaştırılmasında bağımlı örneklem t-test yapıldı. Bulgular %95 güven aralığında ve %5 anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.



4. BULGULAR

Tablo 8: Demografik veriler

	Kontrol (N=20) $\bar{X} \pm ss$ f (%)	Çalışma (N=20) $\bar{X} \pm ss$ f (%)	p
Yaş	38,85±10,27	36,50±8,72	0,44 ^a
Cinsiyet			
Kadın	15 (%75)	12 (%60)	0,25 ^b
Erkek	5 (%25)	8 (%40)	

a: student t-test, b: ki-kare testi

N: Olgu sayısı, $\bar{X}$: Ortalama, ss: Standart sapma, f: Frekans, %: Yüzde, p: Anlamlılık katsayısı

Kontrol grubundaki olguların %75'i kadın ve %25'i erkek iken, çalışma grubundaki olguların %60'ı kadın ve %40'ı erkeklerden oluşmaktaydı. Yaş açısından yapılan değerlendirmede kontrol grubunun ortalaması 38,85±10,27 ve çalışma grubunun ortalaması 36,50±8,72 olarak hesaplandı. Cinsiyet ve yaş açısından çalışma ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p>0,05$) (Tablo 5).

Tablo 9: Kontrol grubunun uygulama öncesi ve sonrası parametrelerinin karşılaştırılması

	N	$\bar{X}$	ss	Değişim (%)	t	p
Burun tıkanıklığı						
Önce	20	5,80	2,28	57,72	7,09	,000
Sonra	20	2,80	2,07			
Aktivite kısıtlılığı						
Önce	20	5,40	2,48	45,37	5,52	,000
Sonra	20	2,95	2,26			
Burun kaşıntısı						
Önce	20	5,45	2,89	51,37	5,27	,000
Sonra	20	2,65	2,28			
Hapşırma						
Önce	20	6,05	2,44	56,2	5,67	,000
Sonra	20	2,65	2,50			
Göz kaşıntısı-yaşarma						
Önce	20	5,00	3,54	48	5,08	,000
Sonra	20	2,60	2,60			
Duygusal bozukluk						
Önce	20	5,95	2,33	49,58	4,71	,000
Sonra	20	3,00	2,64			
Geniz akıntısı						
Önce	20	6,80	2,67	46,32	5,18	,000
Sonra	20	3,65	3,30			
MKA(saniye)						
Önce	20	600,90	249,89	30,7	4,17	,001
Sonra	20	416,45	163,26			

Bulgular bağımlı örneklem t-test ile elde edilmiştir.

N: Olgu sayısı, $\bar{X}$: Ortalama, ss: Standart sapma, t: Varyasyona göre farkın boyutu, p: Anlamlılık katsayısı

Kontrol grubunda uygulama öncesi ve sonrasında tüm parametreler açısından anlamlı farklılıklar görüldü ($p < 0,05$). Tüm parametrelerde uygulama öncesi ortalamalar, uygulama sonrasından anlamlı bir şekilde yüksekti. Parametrelerdeki azalma oranları %45,37 ile %57,72 arasında değişmekteydi (Tablo 9).

Tablo 10: Çalışma grubunun uygulama öncesi ve sonrası parametrelerinin karşılaştırılması

	N	$\bar{X}$	ss	Değişim (%)	t	p
Burun tıkanıklığı						
Önce	20	6,25	1,94	51,20	7,61	,000
Sonra	20	3,05	1,05			
Aktivite kısıtlılığı						
Önce	20	5,85	3,12	51,28	6,03	,000
Sonra	20	2,85	1,69			
Burun kaşıntısı						
Önce	20	4,85	2,92	54,64	5,05	,000
Sonra	20	2,20	1,67			
Hapşırma						
Önce	20	6,30	2,41	46,03	5,72	,000
Sonra	20	3,40	1,90			
Göz kaşıntısı-yaşarma						
Önce	20	5,65	3,12	51,33	4,65	,000
Sonra	20	2,75	2,22			
Duygusal bozukluk						
Önce	20	5,25	2,79	41,90	4,31	,000
Sonra	20	3,05	1,88			
Geniz akıntısı						
Önce	20	7,55	2,06	51,66	8,02	,000
Sonra	20	3,65	1,60			
MKA(saniye)						
Önce	20	512,70	309,01	33,81	4,71	,000
Sonra	20	339,35	256,23			

Bulgular Student t-test ile elde edilmiştir.

N: Olgu sayısı, $\bar{X}$: Ortalama, ss: Standart sapma, t: Varyasyona göre farkın boyutu, p: Anlamlılık katsayısı

Çalışma grubunda da kontrol grubuna benzer şekilde uygulama öncesi ve sonrasında tüm parametreler açısından anlamlı farklılıklar görüldü ($p < 0,05$). Tüm parametrelerde uygulama öncesi ortalamalar, uygulama sonrasında anlamlı bir şekilde yüksekti. Parametrelerdeki azalma oranları %41,90 ile %54,64 arasında değişmekteydi (Tablo 10).

Tablo 11: Kontrol ve çalışma grubu parametrelerinin karşılaştırılması

	N	$\bar{X}$	ss	Değişim (%)	t	p
Burun tıkanıklığı					-,34	,739
Kontrol	20	3,00	1,89	57,72		
Çalışma	20	3,20	1,88	51,20		
Aktivite kısıtlılığı					-,82	,415
Kontrol	20	2,45	1,99	45,37		
Çalışma	20	3,00	2,22	51,28		
Burun kaşıntısı					,20	,842
Kontrol	20	2,80	2,38	51,37		
Çalışma	20	2,65	2,35	54,64		
Hapşıрма					,64	,528
Kontrol	20	3,40	2,68	56,20		
Çalışma	20	2,90	2,27	46,03		
Göz kaşıntısı-yaşarma					-,64	,527
Kontrol	20	2,40	2,11	48		
Çalışma	20	2,90	2,79	51,33		
Duygusal bozukluk					,93	,359
Kontrol	20	2,95	2,80	49,58		
Çalışma	20	2,20	2,28	41,90		
Geniz akıntısı					-,96	,341
Kontrol	20	3,15	2,72	46,32		
Çalışma	20	3,90	2,17	51,66		
MKA(saniye)					,19	,848
Kontrol	20	184,45	197,82	30,70		
Çalışma	20	173,35	164,73	33,81		

Bulgular Student t-test ile elde edilmiştir.

N: Olgu sayısı, $\bar{X}$: Ortalama, ss: Standart sapma, t: Varyasyona göre farkın boyutu, p: Anlamlılık katsayısı

Kontrol ve çalışma grupları arasında parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar görülmedi ($p>0,05$) (Tablo 11).

5. TARTIşMA

Alerjik rinit, yüksek insidansı nedeniyle global bir sağlık sorununu temsil etmektedir. Günümüzde antihistaminikler ve topikal steroidler en sık kullanılan tıbbi seçeneklerdir. Ancak AR için medikal tedaviler, immünolojik karakteri ve AR'nin doğal seyrini tamamen değiştiremez. Oral steroidler, AR'yi kontrol etmek için mevcut en gl ilaçlar olarak kabul edilir, ancak hastalığın kontrolü için günlük olarak kullanılmalıdır ve tıbbi tedavi sürecinin tamamlanmasından sonra hastalıktan sürekli bir rahatlama sağlamazlar (180). Son yıllarda yapılan araştırmalarda, steril deniz suyu ile nazal yıkamanın, kronik sinüzit ve AR'nin tedavisinde, yardımcı tedavi olarak etkili olduğu kanıtlanmıştır (181,182).

Yapılan alışmalarda AR'nin 16-24 yaş aralığında en yüksek düzeye ulaştığı, 65-70 yaş aralığında da minimize olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte AR'nin cinsiyet yönünden dağılımı yapılan çalışmalar arasında farklılık göstermektedir (4,180). Ülkümen (174) tarafından yapılan bir çalışmada yaşları 13 ile 56 arasında değişen hastaların %35,5'i erkek ve %64,4' kadındır. Yine aynı çalışmada erkeklerin yaş ortalaması 27,25 kadınların yaş ortalaması ise 21,13 olarak bulunmuştur. Aksoy ve arkadaşları (178) tarafından yapılan bir diğer çalışmada da AR tanılı hastaların %35,7'si erkek ve %64,3' kadınlardan oluşurken; hastaların yaş ortalaması 27,9 olarak hesaplanmıştır. Bizim alışmamızda da kontrol grubundaki hastaların %75'inin kadın, %25'inin erkek ve yaş ortalamalarının 38,85 olduğu bulundu. Bununla birlikte çalışma grubundaki hastaların %60'ı kadın, %40'ı erkek ve yaş ortalamaları 36,5'ti.

Literatürde INKS'li spreylerin pereniyal AR zerindeki etkinliğinin ölçülmesi amacıyla çeşitli teknikler kullanılmıştır. Bunlar arasında nazal ve oküler semptom skorlaması, RQLQ (Rinitis Quality of Life Questionnaire), GAS, rinomanometrik ölçümler ve nazal sitolojik ölçümler yer almaktadır (4,75,175-179,183,184).Bizim alışmamızda da AR hastalığı hayat kalitesinin ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi için GAS kullanıldı ve hastaların MKA süreleri ölçüldü.

Belirgin anti-alerjik ve anti-inflamatuar etkileri bulunan INKS, AR’de etkinliği kanıtlanmış ilaçlardır ve alerjen sunumuna karşı oluşan cevabın hem ani hem de geç fazını baskılayabildikleri ispatlanmıştır (9). Yüksek etkinliği, düşük sistemik biyoaktivitesiyle hızlı metabolize olan INKS 1974 yılında ilk defa pereniyal rinit tedavisinde kullanılmaya başlanmış ve sistemik kortikosteroidler kadar etkili olduğu gözlenmiştir (122,185,186). Kortikosteroidler AR’nin semptomlarını baskılama görevlerini kapiller geçirgenliği azaltarak, lizozomal membranları stabilize ederek, migratuar inhibisyon faktörlerin etkilerini bloke ederek, araşidonik asit kaskadını baskılayarak sağlamaktadırlar. AR’nin hem erken hem geç fazında etkilidir (185,187). Nazal hastalıklarda sistemik yan etkilerden korunmak ve hedef dokuya direkt olarak ulaşmak amacıyla topikal (nazal) steroidler yaygın olarak tercih edilmektedir. Nazal inflamasyonu güçlü bir şekilde baskılar ve nazal aşırı yanıtlılığı azaltırlar. Sistemik yan etkileri yok denecek kadar azdır. Topikal kortikosteroidler uygulandıktan sonra st solunum yollarındaki T lenfosit, eozinofil, bozafil, monosit ve mast hücrelerini azaltarak AR’nin burunda ortaya çıkan tüm semptomları üzerinde (konjesyon, burun akıntısı, burun kaşıntısı ve hapşırma) etkilidirler. Gz semptomları üzerine ve koku duyusunun düzelmesine de etkilidirler (188).

Meltzer ve arkadaşları (189), farklı düzeyde AR tanısına sahip olan 423 yetişkinde INKS kullanımının semptomlar ve hayat kalitesi üzerindeki etkisini RQLQ ve GAS kullanarak araştırmıştır. Bu amaç doğrultusunda katılımcılar iki gruba ayrılmış; ilk grup plasebo, ikinci gruba ise günde 2 kez olmak üzere 2 hafta boyunca fluticasone propionate aqueous nazal sprey tedavisi uygulanmıştır. Araştırmada fluticasone propionate aqueous nazal sprey uygulanan grubun nazal semptomlarının plasebo grubuna göre anlamlı bir düşüş ortaya koyduğu belirlenmiştir. Çalışmada hastaların burun tıkanıklığı, uyku güçlüğü ve hapşurmalarında tedavi sonrasında anlamlı düşüş gözlemlenmiştir. Bir diğer çalışmada Wandalsen ve arkadaşları (190) yaşları 6-18 arasında değişen, AR tanılı ocuk ve gençlerde INKS kullanımının nazal tıkanıklık ve nazal hiperaktivitesi üzerindeki etkisini araştırmıştır. Araştırmaya dahil edilen 20 vakaya 21 gün süreyle mometasone furoate tedavisi uygulanmıştır. Katılımcıların tedavi öncesi

ve sonrasındaki kaşıntı, rinore, tıkanıklık ve hapşıрма puanlarında anlamlı farklılıklar görülmüştür. Buna göre INKS kullanımı nazal semptomları azaltmaktadır. Orgel ve arkadaşları (191) yaşları 12 ile 43 arasında değişen 44 AR tanılı hastada iki hafta INKS sprey kullanımı sonrası tedavi etkinliğini semptom skoru, rinomanometrik ölçüm ve nazal sitolojik inceleme ile araştırmışlardır. Çalışmalarının sonuçları nazal steroid kullanımının pereniyal AR semptomlarını baskılamada oldukça etkin olduğunu göstermektedir. Meltzer ve arkadaşları (200) tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise 12 yaş üstü AR tanılı 121 hasta incelenmiştir. Hastaların 80 tanesine 200 mg mometasone furoate nazal sprey, 41 tanesine de plasebo sprey günde 2 doz olmak üzere 2 hafta boyunca uygulanmıştır. Araştırma sonuçlarına göre mometasone furoate nazal spreyin nazal semptomlar üzerinde önemli iyileşmeler ortaya çıkardığı görülmüştür. Khattiyawittayakun ve arkadaşları (193) ise AR tanılı hastalarda çift doz INKS kullanımının nazal semptomlara etkisini ortaya koymak üzere meta-analiz çalışması gerçekleştirmiştir. 20 farklı çalışmadan 4166 deneğin incelendiği araştırmada hem pediatrik hem de yetişkin çalışmaları konu edilmiştir. Yapılan analizlere göre çift doz INKS kullanımının nazal semptomları istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde iyileştirdiği sonucuna ulaşılmıştır.

Bizim araştırmamızda da kontrol grubu olarak seçtiğimiz ve 1 ay süreyle sadece INKS kullandırılan 20 kişilik hasta grubunda, tedavi öncesi ve sonrası AR hastalığı hayat kalitesi skorlarında anlamlı farklılıklar görüldü ($p<0,05$). Buna göre hastaların burun tıkanıklığı, aktivite kısıtlılığı, burun kaşıntısı, hapşıрма, göz kaşıntısı-yaşarma, duygusal bozukluk ve geniz akıntısı şikayetleri tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmıştır. AR semptomlarındaki azalmalar ve yaşam kalitesindeki artışları %45,37 ile %57,72 arasında değişmekteydi. INKS tedavisi sonrası hastalarımızın GAS skorlarında en büyük düşüş %57,72 ile burun tıkanıklığında görülmüştü. Bu değeri %56,2 ile hapşıрма, %51,37 ile burun kaşıntısı, %49,58 ile duygusal bozukluk, %48 ile göz kaşıntısı-yaşarma %46,53 ile geniz akıntısı izlemekteydi. Semptomlar arasında geniz akıntısı %45,37 ile en az iyileşmenin görüldüğü şikayetlerdendi. Araştırma bulgularımız literatürdeki diğer AR'de INKS

kullanımının nazal semptomları azalttığını, yaşam kalitesini yükselttiğini gösteren diğer çalışmalar ile örtüşmektedir.

AR tanılı hastalarda görülen bir diğer önemli problem de nazal mukoza MKA süresinin normal insanlara göre daha yüksek olmasıdır. Antijen maruziyeti MKA'yı bozan rhinodiarrhoea yol açar ve bu da hastayı rinosinüzite daha yatkın hale getirir (194-197). AR tanılı hastalarda MKA süresinin düşürülmesinde INKS kullanımı en çok tercih edilen yöntemlerdendir (198-200). Konu hakkında yapılan araştırmalar incelendiğinde bulgularımızın literatür ile örtüştüğü görülmüştür. Ülkümen'in çalışmasında (174), pereniyal AR'de benzalkonyum klorür içeren INKS spreylerin MKA ve semptomlar üzerine etkisi araştırılmıştır. Çalışmaya 45 yetişkin dahil edilmiş olup olgular rastgele 3 eşit gruba bölünmüştür. Birinci grup benzalkonyum klorür içermeyen, diğer iki grup ise benzalkonyum içeren INKS sprey kullanmıştır. Araştırma sonucunda her üç grupta da tedavi sonunda MKA süresinin düştüğü görülmüştür. Bir diğer çalışmada Hofmann ve arkadaşları (188) çalışmalarında bir takım nazal spreylerin (fluticasone propionate, azelastine, levocabastine) siliyer atım frekansı üzerine etkisini in vitro olarak karşılaştırmışlardır ki bu da MKA'yı doğrudan etkileyen faktörlerin başında gelmektedir. Çalışmalarında benzalkonyum klorür içeren üç nazal sprey (fluticasone propionate, azelastine, levocabastine) ile benzalkonyum klorür içermeyen bir nazal sprey (budesonide) kullanmışlardır. Benzalkonyum klorür içeren ilk üç sprey siliyer atım frekansında ciddi yavaşlamaya veya geri dönüşümsüz kesilmeye yol açarken, yalnızca budesonide içeren spreyde sadece hafif dereceli geçici bir azalma tespit edilmiştir. Araştırmanın bulguları INKS kullanımının MKA süresini düşürdüğünü göstermektedir. Gill ve Ayubi (202) tarafından yapılan bir diğer çalışmada da 50 AR tanılı hastada INKS kullanımının MKA ve nazal semptomlar üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Bu çerçevede hastaların tümüne INKS kullandırılmış, kullanım öncesi ve sonrası karşılaştırma yapılmıştır. Buna göre INKS kullanımı hem MKA süresini hem de nazal semptomları azaltmaktadır.

Bizim araştırmamızda da literatürdeki araştırmalara paralel olarak 1 aylık INKS kullanımının nazal semptomları ve MKA süresini istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşürdüğü görülmüştür ($p<0,05$). Kontrol grubunda yer alan bu hastalarda MKA

süresinin azalma oranı %30,70'ti. Burun tıkanıklığı şikayetinde %57,72, aktivite kısıtlılığı şikayetinde %45,37, burun kaşıntısı şikayetinde %51,37, hapşıрма şikayetinde %56,2, göz kaşıntısı-yaşarma şikayetinde %48, duygusal bozukluk şikayetinde %49,58, ve geniz akıntısı şikayetinde %46,32 oranında azalma görülmüştür.

Deniz suyu AR tedavisine bir alternatif olarak birçok araştırmaya konu olmuştur. Deniz suyu ile yıkamanın, potansiyel alerjenleri ve mukusu temizlemede yardımcı olduğu, burun mukozasının mukosiliyer transport fonksiyonunu geliştirdiği ve nazal geçişleri açtığı gösterilmiştir (203). Salin gibi deniz suyu da aktif maddeler olarak pantenol, hiyaluronik asit ve chondrus crispus içermektedir. Pantenol, en hayati fizyolojik süreçlere, hücre büyümesine, epitelizasyona ve deri ve mukoza zarlarında fibroblastların proliferasyonuna katılan koenzim A üretiminin öncüsüdür (204). Dekspantenolün topikal uygulaması sinüs cerrahisinden sonra yara iyileşmesini artırır ve rinit siccalarını tedavi eder (205-206). Hiyalüronik asit yaraların iyileşmesini destekler, savunma mekanizmalarını uyarır ve alerjik inflamasyonu azaltır (207-208). Kırmızı algler (carrageenan) türü olan chondrus crispus, topikal bir mikrobisid olarak işlev görebilir ve alerjenleri tutan mekanik jeli oluşturan lipidik bir filmin oluşumunu destekleyebilir (209). Deniz suyu, polen tanelerini nazal mukozadan temizler ve alerjenleri tutan bir jöle tabakası oluşturur. Bu nedenle, deniz suyu jeli hem bir burun irrigator hem de mekanik bir bariyer olarak görev yapar. Deniz suyu jel spreyi, azalan kabuklanmada saline göre daha üstün bulunmuş ve endonazal cerrahi sonrası postoperatif dönemde nazal rahatlığı iyileştirmiştir (210). Çalışmalar, deniz suyu ile nazal yıkamanın AR'li olgularda adjuvan tedavi olarak yararlı olduğunu göstermektedir (211).

Bu araştırmalardan Cingi ve arkadaşları (212) tarafından yapılan çalışmada AR tedavisinde deniz suyu kullanımı araştırılmıştır. Çalışmaya dahil edilen 100 AR tanılı yetişkine 10 gün boyunca deniz suyu jeli kullanırılmıştır. Deniz suyu tedavisi öncesi ve sonrası arasında yapılan karşılaştırmada burun akıntısı, burun tıkanıklığı, hapşıрма ve nazal kaşıntı yönünden anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Bununla birlikte araştırma deniz suyu kullanımının MKA süresinde anlamlı bir düşüş yarattığını ortaya koymuştur.

Araştırmaya göre deniz suyu jelinin nazal semptomlarda %31'lik iyileşme sağlandığı belirlenmiştir. Bununla birlikte aynı araştırma sonuçlarına göre MKA sürelerindeki ortalama azalma oranı %12'dir.

Bizim çalışmamızda ise INKS tedavisine ek olarak önerilen steril deniz suyu kullanımının MKA süresinde azalma oranı %33,81'dir. Cingi ve arkadaşları (212) çalışmalarında, AR semptom skorlamasındaki iyileşmeyi her bir semptom için yüzdelik olarak vermemiştir. Bizim çalışmamızda INKS tedavisine ek steril deniz suyu verilen hastaların burun tıkanıklığı şikayetinde %51,20, aktivite kısıtlılığı şikayetinde %51,28, burun kaşıntısı şikayetinde %54,64, hapşıрма şikayetinde %46,03, göz kaşıntısı-yaşarma şikayetinde %51,33, duygusal bozukluk şikayetinde %41,90, ve geniz akıntısı şikayetinde %51,66 oranında azalma görülmüştür.

Bir diğer çalışmada De Souza Fernandes ve arkadaşları (213) yaşları 8 ila 15 yaş arası AR tanılı 40 hastayı 10 hafta boyunca izlemiştir. Araştırma kapsamında katılımcılar iki gruba ayrılmıştır. Tedavi grubuna günde 100 mg flutikazon propiyonat INKS burun spreyi uygulanmış ve plasebo kontrol grubu günde bir kez %0.9'luk nazal sodyum klorür ile tedavi edilmiştir. Genel sonuçlar, hem tedavi hem de plasebo grubunda nazal semptomların ve MKA süresinin, tedavi sonrasında anlamlı bir şekilde azaldığını ortaya koymuştur. Bununla birlikte INKS ve 0.9'luk deniz suyu kullanan grup arasında yapılan karşılaştırmalarda, INKS kullanan grubun nazal semptom ve MKA sürelerindeki azalmanın deniz suyu kullananlardan anlamlı bir şekilde fazla olduğu görülmüştür.

Bizim araştırmamızda çalışma grubu olarak aldığımız hastalarda 1 ay süreyle INKS'ye ilave olarak Physiomer® 135 ml steril deniz suyu spreyi günde 3 kez kullanıldı. Kontrol grubunda olduğu gibi 20 kişilik çalışma grubunda da literatüre paralel bir şekilde tedavi öncesi ve sonrası GAS skorları ile birlikte MKA süresinde de anlamlı farklılıklar görüldü ($p<0,05$). Buna göre hastaların burun tıkanıklığı, aktivite kısıtlılığı, burun kaşıntısı, hapşıрма, göz kaşıntısı-yaşarma, duygusal bozukluk ve geniz akıntısı şikayetleri ile birlikte MKA süreleri de tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmaktaydı. Tüm hastalarda GAS skorlarındaki azalmalar %41,90 ile %57,72 arasında değişirken; çalışma grubu MKA süresinde %33,81'lik bir düşüş

görülmüştür. GAS skorları değerlendirildiğinde semptomlardaki iyileşme oranlarının kontrol grubundakilerden farklı olarak birbirine yakın olduğu görüldü. Hastalarımızda en yüksek iyileşme oranı %57,72 ile burun tıkanıklığındaydı. En düşük iyileşme ise %41,90 ile duygusal bozuklukta görüldü. Kontrol grubunda duygusal bozukluk semptom skorlarındaki azalma %49,58 iken çalışma grubundaki azalma %41,90'du. Bu azalma arasında ki fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da AR semptomlarından muzdarip duygusal bozukluk şikayeti olan hastaların steril deniz suyu kullanımının bu öneriyi ek bir tedavi yükü olarak görmesiyle yorumlanabilir.

Geçmiş çalışma bulguları, genel olarak tek başına deniz suyu kullanımının, AR tanılı vakalarda semptomlar üzerinde tedavi edici etkisinin olduğunu ortaya koymuştur. Literatürde steril deniz suyu ve INKS kombinasyonu ile sadece INKS kullanımının AR semptomlarının tedavisinde etkinliğini karşılaştıran herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Genel olarak çalışmaların yalnız salin kullanımı ile yapıldığı görülmüştür. Bu araştırmalardan Chen ve arkadaşları (211) tarafından yapılan randomize kontrol çalışmasında, INKS ile nazal serum fizyolojik ve nazal serum fizyolojik ile INKS kombinasyonları karşılaştırılmıştır. Orta ve şiddetli AR tanısı doğrulanmış olan 2 ila 15 yaş arası 60 çocuk araştırmaya dahil edilmiştir. INKS gruplarındaki hastalara 1 ila 4 hafta boyunca 200µg, 5 ila 8 hafta boyunca 100µg ve 9 ila 12 haftalar arasında 50µg olarak yazılmıştır. Nazal salin irrigasyon gruplarına 12 hafta boyunca günde iki kez 4 ila 6 sprej kullanma talimatı verilmiştir. Hastalar 4, 8 ve 12 haftalık tedavide değerlendirilmiştir. Her bir takip ziyaretinde belirti ve semptomlar kaydedilmiş ve eozinofil yayma tekrar gözden geçirilmiştir. Çalışma hem INKS hem de salin burun irrigasyonu ile kombinasyon tedavisinin, tek başına serum fizyolojik ile tedavi edilenlere kıyasla, belirti ve semptomlarda anlamlı bir iyileşme sağladığını göstermiştir. Kombinasyon grubunda nazal sekresyonlarda azalmış eozinofillerin klinik olarak tek başına salin veya tek başına INKS ile karşılaştırıldığında 8 ve 12 haftalık kullanım süreleriyle olduğu gösterilmiştir. Bir diğer araştırmada Li ve arkadaşları (214) prospektif, randomize çalışmalarındayışları 8-15 arasında değişen 26 AR tanılı çocuğu değerlendirmiştir. Araştırmadaki olgular sadece INKS kullananlar, sadece nazal irrigasyon uygulananlar, INKS ve nazal irrigasyon kombine tedavisi uygulananlar olmak

üzere 3 gruba ayrılmıştır. Nazal irrigasyon için günde iki kez 500 ml normal tuzlu su (% 0,9 sodyum klorür) kullanılmıştır. Semptom skoru INKS kullananlarda %19, INKS ve nazal irrigasyon kombine tedavisi uygulananlarda %30 azalmıştır. MKA süresi ise INKS kullananlarda %37, INKS ve nazal irrigasyon kombine tedavisi uygulananlarda %53 oranında artmıştır.

Bizim araştırmamızda ise söz konusu bulgunun tersine hem çalışma hem de kontrol grubundaki hastalarda MKA süresinin azaldığı görülmüştür. Sadece INKS kullanan kontrol grubundaki azalma %30,70 düzeyindeyken, INKS ile birlikte deniz suyu kullanan gruptaki azalmanın %33,81 ile daha fazla olduğu ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). Ortaya çıkan bu sonuç steril deniz suyu ile nazal irrigasyonun semptomlardaki iyileşmede katkısı olabileceğini fakat iyileşmede asıl baskın etkinliğin INKS'lere ait olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte araştırmamızda literatürden farklı olarak MKA süresinde bozulma görülmemesi, kullanılan deniz suyunda koruyucu maddenin yer almamasından kaynaklanmaktadır.

6. SONUÇ

Araştırmamızda sadece INKS kullanan ve INKS'ye ek olarak deniz suyu kullanan grupların her ikisinde de AR semptomlarında iyileşmeler, yaşam kalitesinde artış ve MKA süresinde kısaltmalar görüldü. INKS ve deniz suyu ile kombine tedavi uygulanan hastaların aktivite kısıtlılığı, burun kaşıntısı, göz kaşıntısı-yaşarma, geniz akıntısı ve MKA süresindeki kısaltmaları sadece INKS ile tedavi edilen hasta grubundan fazla olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bulgularımız MKA süresindeki kısalma ile literatürden ayrılmaktaydı. Literatürde yer alan araştırmalarda INKS tedavisine ek olarak kullanılan nazal yıkama ilaçlarında yer alan koruyucu maddelerin MKA'yı bozmasına karşılık, araştırmamızda herhangi bir koruyucu madde içermeyen deniz suyu kullanımının MKA aktivitesini nazal steroid tedavisindeki iyileşmeye sınırlı katkısı olduğu görüldü. Fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Literatür çalışmaları daha çok koruyucu madde içeren isotonik ya da hipertonic irrigasyon suları ile yapılmışken, steril deniz suyu ile yapılmış çok az çalışma bulunması çalışmamızı değerli kılmaktadır. Bununla beraber deniz suyunun kullanıldığı çalışmalarda MKA süresinin arttığı ya da MKA süresindeki iyileşmenin bizim çalışmamızdan daha az olduğu görülmüştür. Araştırmamızda ayrıca kontrol grubu ve çalışma grubunda semptomlardaki iyileşme yüzdelik oranlarla verilmiş ve bu skorlardaki iyileşme oranları kontrol grubundan farklı olarak birbirine çok yakındı. Buna dayanarak INKS ve deniz suyunun eşzamanlı kullanımı, AR tanılı bir popülasyonda MKA süresini kısaltmada, AR semptomları ve yaşam kalitesini iyileştirmede iyi bir seçenek olarak düşünülebilir.

Araştırmamızda zaman ve bütçe kısıtlılığına bağlı olarak 20 kontrol ve 20 çalışma grubu olmak üzere toplam 40 hastaya yer verilmiştir. Bundan sonraki çalışmaların daha büyük hasta grupları ile yapılması önerilmektedir.

Araştırmamızda deri prick test sonucundaki alerjen türü dikkate alınmaksızın hastalar sadece AR tanılı olarak seçilmiştir. Bu kısıtlılığı dikkate alarak sonraki çalışmalarda farklı alerjen türleri için ayrı değerlendirilmeleri yapılacağı araştırmalar yürütülebilir.



KAYNAKLAR

1. Durham SR. Mechanisms and treatment of allergic rhinitis. In: Kerr AG, editor. Scott Brown's Otolaryngology Rhinology. Sixth ed. Oxford: Butterworth, 1997.
2. Singh-Franco, D, Ghin, HL, Robles, GI, Borja-Hart, N, Perez, A. Levocetirizine for the treatment of allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria in adults and children. Clin Ther. 2009; 31: (8): 1664-87.
3. Christodoulopoulos P, Wright E, Frenkiel S, Luster A, Hamid Q. Monocyte chemotactic proteins in allergen-induced inflammation in the nasal mucosa: effect of topical corticosteroids. J Allergy Clin Immunol. 1999; (6): 1036-1044.
4. Naclerio RM, Meier HL, Kagey-Sobotka, A. Mediator release after nasal airway challenge with allergen. Am Rev Resp Dis. 1983; 128:597-602.
5. Ciprandi G, Pronzato C, Ricca V, Bagnasco M, Canonica GW, Evidence of ICAM-1 expression on nasal epithelial cells in acute rhinoconjunctivitis due to pollen exposure. J Allergy Clin Immunol. 1994; 4:738-46.
6. Surgery, Otolaryngology Head and Neck. 1998; 118(5):648-54.
7. Cervin A, Andersson M. Intranasal steroids and septum perforation--an overlooked complication? A description of the course of events and a discussion of the causes. Rhinology. 1998; 36(3):128-32.
8. Cingi C, Songu M. Nasal steroid perspective: knowledge and attitudes. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2010; 267(5):725-30.
9. Bende M, Mark J. Long-term effects of topical corticosteroids in the nose. The Journal of Laryngology and Otology. 1992; 106: 810-812.
10. May JR, Smith PH. Allergic rhinitis. In: Wells BG, ed. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach. 8th ed. New York: McGraw Hill; 2011.
11. Scadding GK. Non-allergic rhinitis: diagnosis and management. Current opinion in allergy and clinical immunology. 2001; 1:15-20.

12. Van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, et al. Consensus statement* on the treatment of allergic rhinitis. *Allergy*. 2000; 55: 116-134.
13. Kalyoncu A, Demir A, Ozcakar B, Bozkurt B, Artvinli M. Asthma and allergy in Turkish university students: Two cross-sectional surveys 5 years apart. *Allergologia et immunopathologia*. 2001; 29: 264-271.
14. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz A, Denburg J, Fokkens W, Togias A. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA (2) LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008; 62: 8-160.
15. Wheatley L, Togias A. Allergic Rhinitis. *N Engl J Med*. 2015; 372: 456-463.
16. Ahmad N, Zacharek MA. Allergic rhinitis and rhinosinusitis. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2008; 41: 267-81.
17. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, et al. Clinical Practice Guideline Allergic Rhinitis. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery*. 2015; 152: 1-43.
18. Brozek J, Baena-Cagnani C, Bonini S, et al. Methodology for development of the Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma guideline 2008 update. *Allergy*. 2008; 63: 38-46.
19. Çelik G, Mungan D, Abadoğlu Ö, Pinar NM, Misirligil Z. Direct cost assessments in subjects with seasonal allergic rhinitis living in Ankara, Turkey. *Allergy and asthma proceedings, OceanSide Publications, Inc.* 2004.
20. Edfors-Lubs ML. Allergy in 7000 twin pairs. *Allergy*. 1971; 26: 249-285.
21. Hopp RJ, Bewtra AK, Watt GD, Nair NM, Townley RG. Genetic analysis of allergic disease in twins. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1984; 73: 265-270.
22. Toda M, Ono SJ. Genomics and proteomics of allergic disease. *Immunology*. 2002; 106: 1-10.

23. Shin HD, Park BL, Kim LH, et al. Association of tumor necrosis factor polymorphisms with asthma and serum total IgE. *Human molecular genetics*. 2004; 13: 397-403.
24. Shen Y, Yuan X-D, Hu D, et al. Association between Interleukin-27 gene polymorphisms and susceptibility to allergic rhinitis. *Human immunology*. 2014; 75: 991-995.
25. Tamay Z, Akcay A, Ones U, Guler N, Kilic G, Zencir M. Prevalence and risk factors for allergic rhinitis in primary school children. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2007; 71: 463-71.
26. Civelek E, Yavuz ST, Boz AB, et al. Epidemiology and burden of rhinitis and rhinoconjunctivitis in 9-to 11-year-old children. *American journal of rhinology & allergy*. 2010; 24:364-370.
27. Demir AU, Karakaya G, Bozkurt B, Şekerel BE, Kalyoncu AF. Asthma and allergic diseases in schoolchildren: third cross-sectional survey in the same primary school in Ankara, Turkey. *Pediatric allergy and immunology*. 2004; 15: 531-538.
28. Nasiri R, Movahedi M, Amirzargar AA, et al. Association of interleukin 6 single nucleotide polymorphisms with allergic rhinitis. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2014; 78: 1426-1429.
29. Dai W, Ge W, Zhang J, Zhang Y. [The high risk factors of allergen sensitization among 518 children with allergic rhinitis symptoms]. *Zhonghua er bi yan hou tou jing wai ke za zhi= Chinese journal of otorhinolaryngology head and neck surgery* . 2014; 49: 277-282.
30. Xu Y, Zhang J-X. ADAM33 polymorphisms and susceptibility to allergic rhinitis: a meta-analysis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2015; 272: 597-605.
31. Umetsu DT, Akbari O, DeKruyff RH, Shearer WT, Rosenwasser LJ, Bochner BS. Regulatory T cells control the development of allergic disease and asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2003; 112: 480-487.

32. Clement P. Committee report on standardization of rhinomanometry. *Rhinology*. 1984; 22: 151.
33. Yamanaka K, Mizutani H. The role of cytokines/chemokines in the pathogenesis of atopic dermatitis. 2011.
34. Bousquet PJ, Leynaert B, Neukirch F, et al. Geographical distribution of atopic rhinitis in the European Community Respiratory Health Survey I*. *Allergy*. 2008; 63: 1301-1309.
35. Higgins TS, Reh DD. Environmental pollutants and allergic rhinitis. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*. 2012; 20: 209-214.
36. Lin SY, Reh DD, Clipp S, Irani L, Navas-Acien A. Allergic rhinitis and secondhand tobacco smoke: a population-based study. *American journal of rhinology & allergy*. 2011; 25: 66-71.
37. Tammemagi CM, Davis RM, Benninger MS, Holm AL, Krajenta R. Secondhand smoke as a potential cause of chronic rhinosinusitis: a case-control study. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*. 2010; 136: 327-34.
38. Eriksson J, Ekerljung L, Pullerits T, et al. Prevalence of chronic nasal symptoms in West Sweden: risk factors and relation to self-reported allergic rhinitis and lower respiratory symptoms. *International archives of allergy and immunology*. 2011; 154: 155-163.
39. Hersoug L-G, Husemoen LLN, Thomsen SF, Sigsgaard T, Thuesen BH, Linneberg A. Association of indoor air pollution with rhinitis symptoms, atopy and nitric oxide levels in exhaled air. *International archives of allergy and immunology*. 2010; 153: 403-412.
40. D'amato G. Outdoor air pollution, climate and allergic respiratory diseases: evidence of a link. *Clinical & Experimental Allergy*. 2002; 32: 1391-1393.

41. Hwang B-F, Jaakkola J, Lee Y-L, Lin Y-C, Guo Y-IL. Relation between air pollution and allergic rhinitis in Taiwanese schoolchildren. *Respir Res.* 2006; 7: 23.
42. Varghese M, Glaum M, Lockey R. Drug-induced rhinitis. *Clinical & Experimental Allergy.* 2010; 40: 381-384.
43. McConnell R, Islam T, Shankardass K, et al. Childhood incident asthma and traffic-related air pollution at home and school. *Environmental health perspectives.* 2010: 1021-1026.
44. Van Vliet P, Knape M, de Hartog J, Janssen N, Harssema H, Brunekreef B. Motor vehicle exhaust and chronic respiratory symptoms in children living near freeways. *Environmental research.* 1997; 74: 122-32.
45. Kalra S, Crank P, Hepworth J, Pickering C, Woodcock A. Absence of seasonal variation in concentrations of the house dust mite allergen Der p1 in south Manchester homes. *Thorax.* 1992; 47: 928-31.
46. Tamay Z, Akcay A, Ergin A, Güler N. Dietary Habits and Prevalence of Allergic Rhinitis in 6 to 7-Year-Old Schoolchildren in Turkey. *Allergology International.* 2014; 63: 553-562.
47. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *Bmj.* 1989; 299: 1259-1260.
48. Svanes C, Jarvis D, Chinn S, Burney P, Survey ECRH. Childhood environment and adult atopy: results from the European Community Respiratory Health Survey. *Journal of allergy and clinical immunology.* 1999; 103: 415-420.
49. Varney V, Jacobson M, Sudderick R, et al. Immunohistology of the nasal mucosa following allergen-induced rhinitis: identification of activated T lymphocytes, eosinophils, and neutrophils. *American Review of Respiratory Disease.* 1992; 146: 170-176.
50. Dunder T, Tapiainen T, Pokka T, Uhari M. Infections in child day care centers and later development of asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis: prospective

- follow-up survey 12 years after controlled randomized hygiene intervention. Archives of pediatrics & adolescent medicine. 2007; 161: 972-977.
51. Alm B, Goksör E, Pettersson R, et al. Antibiotics in the first week of life is a risk factor for allergic rhinitis at school age. Pediatric Allergy and Immunology. 2014; 25: 468-472.
 52. Kuyucu S, Saraçlar Y, Tuncer A, et al. Epidemiologic characteristics of rhinitis in Turkish children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase 2. Pediatric allergy and immunology. 2006; 17: 269-277.
 53. Ece A, Ceylan A, Saraclar Y, Saka G, Gürkan F, Haspolat K. Prevalence of asthma and other allergic disorders among schoolchildren in Diyarbakir, Turkey. The Turkish journal of pediatrics. 2000; 43: 286-292.
 54. Kurt E, Metintas S, Basyigit I, et al. Prevalence and risk factors of allergies in Turkey (PARFAIT): results of a multicentre cross-sectional study in adults. European Respiratory Journal. 2009; 33: 724-733.
 55. Kurt E, Metintas S, Basyigit I, et al. PARFAIT Study of the Turkish Thoracic Society Asthma and Allergy Working Group. Prevalence and Risk Factors of Allergies in Turkey (PARFAIT): results of a multicentre cross-sectional study in adults. Eur Respir J. 2009;33:724- 33.
 56. Foliaki S, Pearce N, Björkstén B, Mallol J, Montefort S, von Mutius E. International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase III Study Group. Antibiotic use in infancy and symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children 6 and 7 years old: International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase III. J Allergy Clin Immunol. 2009;124:982-9.
 57. Droste J, Wieringa M, Weyler J, Nelen V, Vermeire P, Van Bever H. Does the use of antibiotics in early childhood increase the risk of asthma and allergic disease? Clinical & Experimental Allergy. 2000;30:1548-53.

58. Apelberg BJ, Aoki Y, Jaakkola JJ. Systematic review: Exposure to pets and risk of asthma and asthma-like symptoms. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2001;107:455-60.
59. Brunekreef B, Von Mutius E, Wong G, et al. Exposure to cats and dogs, and symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema. *Epidemiology*. 2012;23:742-50.
60. Björkstén B, Ait-Khaled N, Asher MI, Clayton T, Robertson C, Group IPTS. Global analysis of breast feeding and risk of symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in 6-7 year old children: ISAAC Phase Three. *Allergologia et immunopathologia*. 2011;39:318-25.
61. Morales E, Garcia-Esteban R, Guxens M, et al. Effects of prolonged breastfeeding and colostrum fatty acids on allergic manifestations and infections in infancy. *Clinical & Experimental Allergy*. 2012;42:918-28.
62. Hartwig IR, Bruenahl CA, Ramisch K, et al. Reduced levels of maternal progesterone during pregnancy increase the risk for allergic airway diseases in females only. *Journal of Molecular Medicine*. 2014;92:1093-104.
63. King T, Hoffman D, Lowenstein H, Marsh D, Platts-Mills T, Thomas W. Allergen nomenclature. *International archives of allergy and immunology*. 1994;105:224-33.
64. Bauchau V, Durham S. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *European Respiratory Journal*. 2004;24:758-64.
65. Adelman DC, Casale TB, Corren J. *Manual of allergy and immunology*: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
66. Leung DY, Sampson H, Geha R, Szeftler SJ. *Pediatric Allergy: Principles and Practice*: Expert Consult: Elsevier Health Sciences; 2010.
67. Greiner AN, Hellings PW, Rotiroti G, Scadding GK. Allergic rhinitis. *The Lancet*. 2012;378:2112-22.

68. Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N, WHO P. Allergic rhinitis and its impact on asthma. ARIA. In collaboration with the World Health Organization. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108.
69. Galli SJ, Wedemeyer J, Tsai M. Analyzing the roles of mast cells and basophils in host defense and other biological responses. *International journal of hematology*. 2002;75:363-9.
70. Marone G, Casolaro V, Patella V, Florio G, Triggiani M. Molecular and cellular biology of mast cells and basophils. *International archives of allergy and immunology*. 1997;114:207-17.
71. Abe M, Kurosawa M, Ishikawa O, Miyachi Y. Effect of mast cell-derived mediators and mast cell-related neutral proteases on human dermal fibroblast proliferation and type I collagen production. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2000;106:S78-S84.
72. He S, Walls AF. Human mast cell tryptase: a stimulus of microvascular leakage and mast cell activation. *European journal of pharmacology*. 1997;328:89-97.
73. Kawabori S, Kanai N, Tosho T, Adachi T. Existence of c-kit receptor-positive, tryptase-negative, IgE-negative cells in human allergic nasal mucosa: a candidate for mast cell progenitor. *International archives of allergy and immunology*. 1997;112:36-43.
74. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Cellular and Molecular Immunology: with Student Consult Online Access*: Elsevier Health Sciences; 2014.
75. Fokkens W, Godthelp T, Holm A, Blom H, Klein-Jan A. Allergic rhinitis and inflammation: the effect of nasal corticosteroid therapy. *Allergy*. 1997;52:29-32.
76. Peden DB, Tucker K, Murphy P, et al. Eosinophil influx to the nasal airway after local, low-level LPS challenge in humans. *Journal of allergy and clinical immunology*. 1999;104:388-94.

77. Hussain I, Randolph D, Brody S, et al. Induction, distribution and modulation of upper airway allergic inflammation in mice. *Clinical & Experimental Allergy*. 2001;31:1048- 59.
78. Terada N, Maesako K-i, Hamano N, et al. RANTES production in nasal epithelial cells and endothelial cells. *Journal of allergy and clinical immunology*. 1996;98:S230-S7.
79. Howarth P. The expression of leukocyte-endothelial adhesion molecules is increased in perennial allergic rhinitis. *Am J Respir Cell Mol BioI*. 1992; 7: 393-8.
80. Terada N, Sagara H, Yagita H, et al. The effect of anti-VLA-4 monoclonal antibody on eosinophil accumulation and leukotriene production in nasal mucosa. *Acta oto- laryngologica*. 1996;116:883-7.
81. Devalia J, Calderon M, Sapsford R, McAulay A, d'Ardenne A, Davies R. Cell adhesion molecules expressed by human nasal epithelial cells. *Clin Exp Allergy*. 1992;22:120.
82. Nonaka M, Nonaka R, Jordana M, Dolovich J. GM-CSF, IL-8, IL-1R, TNF-alpha R, and HLA-DR in nasal epithelial cells in allergic rhinitis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1996;153:1675-81.
83. Diker K. İmmünoloji. Medisan Yayınevi. 1998:73-84.
84. Arda M, Minbay A, Aydın N, Akay Ö, İzgür M, Diker K. İmmünoloji. Medisan Yayınevi, Ankara. 1994:271-85.
85. Abbas AK, Murphy KM, Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature*. 1996;383:787-93.
86. KELEŞ E. Alerjik Rinit Fizyopatolojisi. *Türkiye Klinikleri Journal of ENT Special Topics*. 2015;8:10-7.
87. Pawankar RU, Okuda M, Okubo K, Ra C. Lymphocyte subsets of the nasal mucosa in perennial allergic rhinitis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1995;152:2049-58.

88. Dummer CD, Carpio VN, Gonçalves LFS, Manfro RC, Veronese FV. FOXP3+ regulatory T cells: from suppression of rejection to induction of renal allograft tolerance. *Transplant immunology*. 2012;26:1-10.
89. Takahashi T, Kuniyasu Y, Toda M, et al. Immunologic self-tolerance maintained by CD25+ CD4+ naturally anergic and suppressive T cells: induction of autoimmune disease by breaking their anergic/suppressive state. *International immunology*. 1998;10:1969-80.
90. Lopez-Hoyos M, San Segundo D, Fernandez-Fresnedo G, Marin MJ, Gonzalez-Martin V, Arias M. Regulatory T cells in renal transplantation and modulation by immunosuppression. *Transplantation*. 2009;88:S31-S9.
91. Palomares O, Yaman G, Azkur AK, Akkoc T, Akdis M, Akdis CA. Role of Treg in immune regulation of allergic diseases. *European journal of immunology*. 2010;40:1232-40.
92. Sakaguchi S. Naturally arising FoxP3-expressing CD25+ CD4+ regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self. *Nature immunology*. 2005;6:345-52.
93. Schubert LA, Jeffery E, Zhang Y, Ramsdell F, Ziegler SF. Scurfin (FOXP3) acts as a repressor of transcription and regulates T cell activation. *Journal of Biological Chemistry*. 2001;276:37672-9.
94. Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY. FoxP3 programs the development and function of CD4+ CD25+ regulatory T cells. *Nature immunology*. 2003;4:330-6.
95. Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor FoxP3. *Science*. 2003;299:1057-61.
96. Fontenot JD, Rudensky AY. A well adapted regulatory contrivance: regulatory T cell development and the forkhead family transcription factor FoxP3. *Nature immunology* 2005;6:331-7.

97. Van Santen H-M, Benoist C, Mathis D. Number of T reg cells that differentiate does not increase upon encounter of agonist ligand on thymic epithelial cells. *The Journal of experimental medicine*. 2004;200:1221-30.
98. Ling EM, Smith T, Nguyen XD, et al. Relation of CD4⁺ CD25⁺ regulatory T-cell suppression of allergen-driven T-cell activation to atopic status and expression of allergic disease. *The Lancet*. 2004;363:608-15.
99. Grindebacke H, Wing K, Andersson AC, Suri-Payer E, Rak S, Rudin A. Defective suppression of Th2 cytokines by CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells in birch allergics during birch pollen season. *Clinical & Experimental Allergy*. 2004;34:1364-72.
100. Umetsu DT, McIntire JJ, Akbari O, Macaubas C, DeKruyff RH. Asthma: an epidemic of dysregulated immunity. *Nature immunology*. 2002;3:715-20.
101. Pellerin L, Jenks JA, Bégin P, Bacchetta R, Nadeau KC. Regulatory T cells and their roles in immune dysregulation and allergy. *Immunologic research*. 2014;58:358-68.
102. Bynoe MS, Evans JT, Viret C, Janeway CA. Epicutaneous immunization with autoantigenic peptides induces T suppressor cells that prevent experimental allergic encephalomyelitis. *Immunity*. 2003;19:317-28.
103. Apostolou I, Von Boehmer H. In vivo instruction of suppressor commitment in naive T cells. *The Journal of experimental medicine*. 2004;199:1401-8.
104. Akbari O, Freeman GJ, Meyer EH, et al. Antigen-specific regulatory T cells develop via the ICOS-ICOS-ligand pathway and inhibit allergen-induced airway hyperreactivity. *Nature medicine*. 2002;8:1024-32.
105. Ostroukhova M, Seguin-Devaux C, Oriss TB, et al. Tolerance induced by inhaled antigen involves CD4⁺ T cells expressing membrane-bound TGF- β and FoxP3. *Journal of Clinical Investigation*. 2004;114:28.

106. Stock P, Akbari O, Berry G, Freeman GJ, DeKruyff RH, Umetsu DT. Induction of T helper type 1-like regulatory cells that express FoxP3 and protect against airway hyper-reactivity. *Nature immunology*. 2004;5:1149-56.
107. Bacchetta R, Sartirana C, Levings MK, Bordignon C, Narula S, Roncarolo MG. Growth and expansion of human T regulatory type 1 cells are independent from TCR activation but require exogenous cytokines. *European journal of immunology*. 2002;32:2237-45.
108. Groux H, O'Garra A, Bigler M, et al. A CD4⁺ T-cell subset inhibits antigen-specific T-cell responses and prevents colitis. *Nature*. 1997;389:737-42.
109. Hawrylowicz C, O'garra A. Potential role of interleukin-10-secreting regulatory T cells in allergy and asthma. *Nature Reviews Immunology*. 2005;5:271-83.
110. Durham S, Ying S, Varney V, et al. Cytokine messenger RNA expression for IL-3, IL-4, IL-5, and granulocyte/macrophage-colony-stimulating factor in the nasal mucosa after local allergen provocation: relationship to tissue eosinophilia. *The Journal of Immunology*. 1992;148:2390-4.
111. Weaver CT, Harrington LE, Mangan PR, Gavrieli M, Murphy KM. Th17: an effector CD4 T cell lineage with regulatory T cell ties. *Immunity*. 2006;24:677-88.
112. Waal Malefyt R, Yssel H, Roncarolo MG, Spits H, de Vries JE. Interleukin-10. *Curr Opin Immunol*. 1992;4:314-20.
113. Gazzinelli RT, Oswald IP, James SL, Sher A. IL-10 inhibits parasite killing and nitrogen oxide production by IFN-gamma-activated macrophages. *The Journal of Immunology*. 1992;148:1792-6.
114. Asadullah K, Sterry W, Trefzer U. Cytokine therapy in dermatology. *Exp Dermatol*. 2002;11:97-106.
115. Gemmell E, Seymour G. Cytokine profiles of cells extracted from humans with periodontal diseases. *Journal of dental research*. 1998;77:16-26.

116. Fossiez F, Djossou O, Chomarat P, et al. T cell interleukin-17 induces stromal cells to produce proinflammatory and hematopoietic cytokines. *The Journal of experimental medicine*. 1996;183:2593-603.
117. Gaffen SL. Structure and signalling in the IL-17 receptor family. *Nature Reviews Immunology*. 2009;9:556-67.
118. Puel A, Döffinger R, Natividad A, et al. Autoantibodies against IL-17A, IL-17F, and IL-22 in patients with chronic mucocutaneous candidiasis and autoimmune polyendocrine syndrome type I. *The Journal of experimental medicine*. 2010;207:291-7.
119. Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *New England Journal of Medicine*. 2009;361:888-98.
120. White M. Mediators of inflammation and the inflammatory process. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1999;103:S378-S81.
121. Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2008;122:S1-S84.
122. Dykewicz MS, Fineman S, Skoner DP, et al. Diagnosis and management of rhinitis: complete guidelines of the Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma and Immunology. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 1998;81:478-518.
123. Lim M, Leong J. Allergic rhinitis: evidence-based practice. *Singapore Med J*. 2010;51:542-50.
124. Yaşar H Sİ. Alerjik rinitli hastalarda Prick test ile Multi-Test cilt testinin karşılaştırılması. *Türk Otolarengoloji Arşivi*. 2000;38:87-90.
125. Bernstein IL, Storms WW. Practice parameters for allergy diagnostic testing. Joint Task Force on Practice Parameters for the Diagnosis and Treatment of Asthma. The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology and the American

College of Allergy, Asthma and Immunology. Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology. 1995;75:543.

126. Kniker W. Is the choice of allergy skin testing versus in vitro determination of specific IgE no longer a scientific issue? Annals of allergy. 1989;62:373-4.
127. Turgan, A. Ankilozan spondilitli hastalarda alerjik rinitis sıklığı / Frequency of allergic rhinitis in patients with ankylosing spondylitis. Uzmanlık tezi. Trabzon: Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2013.
128. Demoly P, Michel F-B, Bousquet J. In vivo methods for study of allergy: skin tests, techniques and interpretation. Allergy, principles and practice New York: Mosby Co 1998:430-9.
129. B. T. Alerjik rinit tanısında kullanılan testler. İstanbul 2001. 25-40 p.
130. A S. Alerjide in Vitro Testler, İnteraktif panel : 3. Astım ve Rinit Günleri. 2009. KKTC.
131. Krouse HJ, Krouse JH. Allergic rhinitis: Diagnosis through management. The Nurse Practitioner. 2014;39:20-8.
132. Braunstahl GJ, Fokkens W. Nasal involvement in allergic asthma. Allergy 2003;58:1235-43.
133. Danielsson J, Jessen M. The natural course of allergic rhinitis during 12 years of follow-up. Allergy. 1997;52:331-4.
134. Canakcioglu S, Tahamiler R, Saritzali G, et al. Evaluation of nasal cytology in subjects with chronic rhinitis: a 7-year study. American journal of otolaryngology. 2009;30:312-7.
135. Miman MC, Uzun O, Gurses I, Kuku I, Ozturan O, Akarcay M. The sensitivity of nasal eosinophilia in allergic rhinitis. European archives of oto-rhino-laryngology. 2007; 264:1013-8.

136. Wojdas A, Rapiejko P, Zielnik-Jurkiewicz B, Kantor I. Nasal provocative test in patients allergic to pollen. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2005; 12:173.
137. Grymer LF, Hilberg O, Pedersen O, Rasmussen T. Acoustic rhinometry: values from adults with subjective normal nasal patency. *Rhinology*. 1991;29:35-47.
138. Settipane GA, Klein DE. Non allergic rhinitis: demography of eosinophils in nasal smear, blood total eosinophil counts and IgE levels. *Allergy and Asthma Proceedings*; 1985: OceanSide Publications, Inc.
139. Wheeler P, Wheeler SF, CAPTCHA C, actual SCAAIC J. La rinitis vasomotora. *American family physician*. 2005;72:1057-62.
140. Mahmoudi M. *Allergy and asthma: Practical diagnosis and management*: McGraw-Hill Medical; 2008.
141. Ellis AK, Keith PK. Nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome and related disorders. *Clinical allergy and immunology*. 2007;19:87.
142. Settipane RA, Lieberman P. Update on nonallergic rhinitis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2001;86:494-508.
143. Zacharisen MC. Rhinitis in children, adolescents, the elderly, and pregnant women: special considerations. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2000;20:425-44.
144. Skoner DP. Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2001;108:S2-S8.
145. Wright LS, Phipatanakul W. Environmental remediation in the treatment of allergy and asthma: latest updates. *Current allergy and asthma reports*. 2014;14:1-10.
146. Portnoy JM, Kennedy K, Sublett JL, et al. Environmental assessment and exposure control: a practice parameter—furry animals. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2012;108 (223): 1-15.

147. Reisacher WR. Allergy treatment: environmental control strategies. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2011; 44:711-25.
148. Choi S-Y, Lee I-Y, Sohn J-H, et al. Optimal conditions for the removal of house dust mite, dog dander, and pollen allergens using mechanical laundry. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2008;100:583-8.
149. Yanez A, Rodrigo GJ. Intranasal corticosteroids versus topical H₁ receptor antagonists for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review with meta-analysis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2002;89:479-84.
150. Lohia S, Schlosser R, Soler Z. Impact of intranasal corticosteroids on asthma outcomes in allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy*. 2013;68:569-79.
151. Bielory L, Chun Y, Bielory B, Canonica G. Impact of mometasone furoate nasal spray on individual ocular symptoms of allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy*. 2011;66:686-93.
152. Benninger M, Farrar JR, Blaiss M, et al. Evaluating approved medications to treat allergic rhinitis in the United States: an evidence-based review of efficacy for nasal symptoms by class. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2010;104:13-29.
153. Passalacqua G, Albano M, Canonica G, et al. Inhaled and nasal corticosteroids: safety aspects*. *Allergy*. 2000;55:16-33.
154. Allen DB, Meltzer EO, Lemanske RF, et al. No growth suppression in children treated with the maximum recommended dose of fluticasone propionate aqueous nasal spray for one year. *Allergy and asthma proceedings*; 2002: OceanSide Publications, Inc.
155. Schenkel EJ, Skoner DP, Bronsky EA, et al. Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis after one year of treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray. *Pediatrics*. 2000;105:e22-e.

156. Weber R, Keerl R, Radziwill R, et al. Videoendoscopic analysis of nasal steroid distribution. *Rhinology*. 1999;37:69-73.
157. Benninger MS, Hadley JA, Osguthorpe JD, et al. Techniques of intranasal steroid use. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2004;130:5-24.
158. Del Cuvillo A, Mullol J, Bartra J, et al. Comparative pharmacology of the H. J *Investig Allergol Clin Immunol*. 2006;16:3-12.
159. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update: In collaboration with the World Health Organization, GA (2) LEN and AllerGen [ARIA update 2008: Die allergische rhinitis und ihr einfluss auf das asthma]. 2009.
160. Weiner JM, Abramson MJ, Puy RM. Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials. *Bmj*. 1998;317:1624-9.
161. Stern MA, Wade AG, Ridout SM, Cambell LM, Lanner E. Nasal budesonide offers superior symptom relief in perennial allergic rhinitis in comparison to nasal azelastine. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 1998;81:354-8.
162. Kaliner MA, Berger WE, Ratner PH, Siegel CJ. The efficacy of intranasal antihistamines in the treatment of allergic rhinitis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2011;106:S6-S11.
163. Patel P, Roland PS, Marple BF, et al. An assessment of the onset and duration of action of olopatadine nasal spray. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery*. 2007;137:918- 24.
164. Bousquet J. Primum non nocere. *Primary Care Respiratory Journal* 2005;14:122-3.
165. Grainger J, Drake-Lee A. Montelukast in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Otolaryngology*. 2006;31:360-7.
166. Gilbert C, Mazzotta P, Loebstein R, Koren G. Fetal safety of drugs used in the treatment of allergic rhinitis. *Drug Safety*. 2005;28:707-19.

167. Meltzer EO. Allergic rhinitis: managing the pediatric spectrum. Allergy and asthma proceedings, OceanSide Publications, Inc 2006.
168. Graf P. Rbttis medicamentosa: aspects of pathophysiology and treatment. Allergy. 1997;52:28-34.
169. Bonini S, Bonini M, Bousquet J, et al. Rhinitis and asthma in athletes: an ARIA document in collaboration with GA2LEN. Allergy. 2006;61:681-92.
170. Bousquet J. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA). Clinical & Experimental Allergy Reviews. 2003;3:43-5.
171. Hermelingmeier KE, Weber RK, Hellmich M, Heubach CP, Mosges R. Nasal irrigation as an adjunctive treatment in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. American journal of rhinology & allergy. 2012;26:e119-e25.
172. Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2007;119:780-9.
173. Zuberbier T, Bachert C, Bousquet P, et al. GA2LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. Allergy. 2010;65:1525-30.
174. Ülkümen, B. Perennial alerjik rinitte benzalkonyum klorür içeren intranazal steroidli spreylerin mukosiliyer klirens ve semptomlar üzerine etkisi. Uzmanlık tezi. İstanbul: Haydarpaşa numune eğitim ve araştırma hastanesi; 2004.
175. Bousquet PJ, Combescure C, Neukirch F, et al. Visual analog scales can assess the severity of rhinitis graded according to ARIA guidelines. Allergy 2007;62:367-72.
176. Spector SL, Nicklas RA, Chapman JA et al. Symptom severity assessment of allergic rhinitis: part 1. Ann Allergy Asthma Immunol 2003; 91:105–14
177. Demoly, P., Bousquet, P. J., Mesbah, K., Bousquet, J., & Devillier, P. Visual analogue scale in patients treated for allergic rhinitis: an observational

- prospective study in primary care: asthma and rhinitis. *Clinical & Experimental Allergy*, 2013, 43.8: 881-888.
178. Aksoy, F., Demirhan, H., Özturan, O., & Yildirim, Y. S. Alerjik Rinitte Subkutan Allerjen Spesifik İmmünoterapi. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 2011, 31.3: 674-678.
179. Kavut, A. B., & Kalpaklıoğlu, F. Alerjik rinit ve astımda ortak tanı yöntemleri. *Journal of Medical Updates*, 2012, 2.1.
180. Scadding GK: Corticosteroids in the treatment of pediatric allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 108:59-64.
181. Heatley DG, McConnell KE, Kille TL, Lever- son GE: Nasal irrigation for the alleviation of sinonasal symptoms. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001; 125:44-48.
182. Garavello W, Romagnoli M, Sordo L, Gaini RM, Di Berardino C, Angrisano A: Hypersaline nasal irrigation in children with symptomatic seasonal allergic rhinitis: a randomized study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2003; 14: 140–143.
183. Naclerio N.M.,Baroody F.M,Bidani N.,Tineo D.M.,Penney B.C.:A comparison of nasal clearance after treatment of perennial allergic rhinitis with budesonide and mometasone.*Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2003;128: 220-226
184. Baroody F.M.:Allergic rhinitis: broader disease effects and implications for management.*Otol Head Neck Surg*. 2003;128:616-31
185. King HC, Mabry RL,: A Practical Guide to the Management of Nazal and Sinus disorders, 1st ed. Newyork. Theme.1993:25-58; 182-213.
186. Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, et al.:Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *Allergy*. 2000;55:116-34.
187. Marple BF.: Allergy and the contemporary rhinologist. *Otolaryngol Clin N Am*. 2003;36:941-55.

188. Origlieri C, Bielory L. Intranasal corticosteroids and allergic rhinoconjunctivitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008; 8(5): 450-456.
189. Meltzer EO, Orgel HA, Bronsky EA, Furukawa CT, Grossman J, LaForce CF, et al. A dose-ranging study of fluticasone propionate aqueous nasal spray for seasonal allergic rhinitis assessed by symptoms, rhinomanometry, and nasal cytology. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 1990; 86(2): 221–30.
190. Wandalsen, G. F., Mendes, A. I., & Solé, D. Objective improvement in nasal congestion and nasal hyperreactivity with use of nasal steroids in persistent allergic rhinitis. *American journal of rhinology & allergy*. 2010; 24(1), 32-36.
191. Orgel H.A., Meltzer E.O., Kemp J.P., Welch M.J.: Clinical, rhinomanometric, and cytologic evaluation of seasonal allergic rhinitis treated with beclamethasone dipropionate as aqueous nasal spray or pressurized aerosol. *J Allergy Clin Immunol*. 1986; 77: 858-64.
192. Meltzer E, Jalowayski A, Orgel A, and Harris A. Subjective and objective assessments in patients with seasonal allergic rhinitis: Effects of therapy with mometasone furoate nasal spray. *J Allergy Clin Immunol*. 1998; 102:39–49.
193. Khattiyawittayakun, Likhit, Kachorn Seresirikachorn, Wirach Chitsuthipakorn, Dichapong Kanjanawasee, and Kornkiat Snidvongs. "Effects of double-dose intranasal corticosteroid for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis." In *International forum of allergy & rhinology*. 2018.
194. Mahakit P, Pumhirun P. A preliminary study of nasal mucociliary clearance in smokers, sinusitis and allergic rhinitis patients. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 1995; 13(2): 119-21.
195. Sun SS, Hsieh JF, Tsai SC, Ho YJ, Kao CH. Evaluation of nasal mucociliary clearance function in allergic rhinitis patients with technetium 99m-labelled macroaggregated albumin rhinoscintigraphy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002; 111(1): 77-9.

196. Schuhl JF. Nasal mucociliary clearance in perennial rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 1995; 5(6): 333-6.
197. Kirtsreesakul V, Somjareonwattana P, Ruttanaphol S. The correlation between nasal symptoms and mucociliary clearance in allergic rhinitis. *Laryngoscope*. 2009; 119(8): 1458-62.
198. Verret, D. J., and Bradley F. Marple. "Effect of topical nasal steroid sprays on nasal mucosa and ciliary function." *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*. 2005; 13 (1): 14-18.
199. Braat JP, Ainge G, Bowles JA, Richards DH, Van Riessen D, Visser WJ, Rijntjes E. The lack of effect of benzalkonium chloride on the cilia of the nasal mucosa in patients with perennial allergic rhinitis: a combined functional, light, scanning and transmission electron microscopy study. *Clinical & Experimental Allergy*. 1995 Oct;25(10):957-65.
200. Vlastos I, Athanasopoulos I, Mastronikolis NS, Panogeorgou T, Margaritis V, Naxakis S, Goumas PD. Impaired mucociliary clearance in allergic rhinitis patients is related to a predisposition to rhinosinusitis. *ENT: Ear, Nose & Throat Journal*. 2009; Apr 2.
201. Hofmann T, Gugatschga M, Koidl B, Wolf G.: Influence of preservatives and topical steroids on ciliary beat frequency in vitro. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130:440-5
202. Gill, M.Z.R ve Ayubi, S. Effect Of Topical Steroids On Mucociliary Clearance And Nasal Symptom Score. *Professional Med J* Apr-Jun 2011;18(2): 289-294.
203. Satdhabudha A, Poachanukoon O. Efficacy of buffered hypertonic saline nasal irrigation in children with symptomatic allergic rhinitis: a randomized double-blind study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2012; 76(4):583–588.
204. Martindale, W. and Reynolds, J.E.F. 1996 Dexpanthenol. In: Martindale, W. (ed). *The Extra Pharmacopoeia*, 31st edn. The Pharmaceutical Press: London.

205. Kehrl, W. and Sonnemann, U., Dexpanthenol nasal spray as an effective therapeutic principle for treatment of rhinitis sicca anterior [in German]. *Laryngorhinootologie*. 1998; 77: 506_512.
206. Kehrl, W. and Sonnemann, U. Improving wound healing after nose surgery by combined administration of xylometazoline and dexpanthenol [in German]. *Laryngorhinootologie*; 2000: 79: 151_154.
207. 192. Kim, Y., Lee, Y.S., Hahn, J.H., Choe, J., Kwon, H.J. et al. Hyaluronic acid targets CD44 and inhibits FcepsilonRI signaling involving PKCdelta, Rac1, ROS, and MAPK to exert anti-allergic effect. *Mol Immunol*; 2008;45(9): 2537_2547.
208. McIntosh, D., Cowin, A., Adams, D., Rayner, T. and Wormald, P.J. The effect of a dissolvable hyaluronic acid-based pack on the healing of the nasal mucosa of sheep. *Am J Rhinol*. 2002; 16(2): 85-90.
209. Grassauer, A., Weinmuellner, R., Meier, C., Pretsch, A., Prieschl-Grassauer, E. and Unger, H., Iota-Carrageenan is a potent inhibitor of rhinovirus infection. *Virol J*. 2008; 5: 107.
210. Ercan, I., Cakir, B.O., Ozcelik, M. and Turgut, S. (2007) Efficacy of Tonimer Gel spray on postoperative nasal care after endonasal surgery. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 69(4): 203_206.
211. Chen J-R, Jin L, Li X-Y. The effectiveness of nasal saline irrigation (seawater) in treatment of allergic rhinitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014; 78(7):1115–1118.
212. Cingi C, Unlu HH, Songu M, et al. Seawater gel in allergic rhinitis: Entrapment effect and mucociliary clearance compared with saline. *Ther Adv Respir Dis* 1:13–18, 2010.
213. De Souza Campos Fernandes S, Ribeiro de Andrade C, da Cunha Ibiapina C. Application of Peak Nasal Inspiratory Flow reference values in the treatment of allergic rhinitis. *Rhinology*. 2014; 52(2):133–136.

214. Li H, Sha Q, Zuo K, et al. Nasal saline irrigation facilitates control of allergic rhinitis by topical steroid in children. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2009; 1:50–55.



ÖZGEÇMİŞ

A. KİŞİSEL BİLGİLER

Adı soyadı : SELİM TURAN
Doğum tarihi : 28.11.1988
Yabancı dil bilgisi :İNGİLİZCE
Görev yeri : S.B.Ü. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi
E-posta adresi :slm0747@gmail.com
Telefon : 05556310768

B. EĞİTİM BİLGİLERİ

Mezun olduğu fakülte :Yeditepe Üniversitesi/Tıp Fakültesi İstanbul
Mezuniyet tarihi : 2014
Akademik unvan :Asistan Doktor

C. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

Kurum : S.B.Ü. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi

EKLER

EK 1. KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		"Allerjik rinitli erişkin hastalarda nazal steroid kullanımının yanında deniz suyu (PhysiomerR _ , Laboratoire de la Mer, Saint-Malo, France marka steril deniz suyu solüsyonu) ile burun yıkamasının allerjik semptomlara olan etkisi" 2018- 117
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B.Ü. ANTALYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	Varlık Mah. Kazım Karabekir Cad. Muratpaşa /ANTALYA
	TELEFON	0242 2494400 - 4217
	FAKS	
	E-POSTA	etik.kurul.07@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Mustafa Deniz Yılmaz			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	KBB			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	SBÜ ANTALYA SUAM			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐			
İlaç dışı klinik araştırma	☐				
Diğer ise belirtiniz: Yöntem karşılaştırma çalışması					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Uzm.Dr.Özlem GİRAY
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		"Allerjik rinitli erişkin hastalarda nazal steroid kullanımının yanında deniz suyu (PhysiomerR _ , Laboratoire de la Mer, Saint-Malo, France marka steril deniz suyu solüsyonu) ile burun yıkamasının alerjik semptomlara olan etkisi" 2018- 117	
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU			
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama
	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
DİĞER:	☐		
ÇIKARAR BİLGİLERİ	Karar No: 10/7	Tarih: 17/05/2018	
	Çalışmanın bilimsel ve etik açıdan uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.		

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Uzm.Dr.Özlem GİRAY

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Uzm.Dr. Özlem GİRAY	Tıbbi Farmakoloji	S.B.Ü. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr. Özkan KÖSE	Ortopedi	S.B.Ü. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr. Esin YILMAZ	Tıbbi Biyokimya	S.B.Ü. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr. Osman Zekai ÖNER	Genel Cerrahi	S.B.Ü. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Uzm.Dr. İshak Abdurrahman IŞIK	Çocuk Gastroenteroloji	S.B.Ü. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Uz.Dr.Belkıs KOÇTEKİN	Fizyoloji	S.B.Ü. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	KATILMADI
Dr. Shu. Ayten KAYA KILIÇ	Sosyal Hizmetler	S.B.Ü. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	KATILMADI
Uzm .Dr. Erhan ÖZYURT	Anestezi	S.B.Ü. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Uz.Dr.Hülya KARAKILINÇ	Halk Sağlığı	Antalya İl Sağlık Müdürlüğü	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr.Ecz. Özlem BATU	Eczacı	Serbest Eczacı	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Av. Mehmet ORAKÇI	Hukuk	Antalya İl Sağlık Müdürlüğü	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	KATILMADI

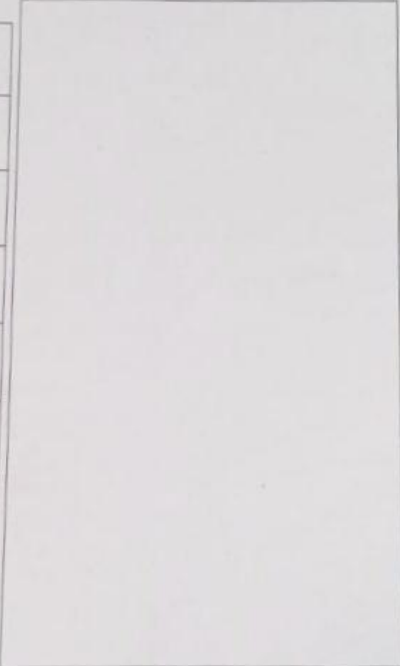
* Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Uzm.Dr.Özlem GİRAY
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

EK 2. ALERJİ TEST FORMU

Kurum Adı :			
Yapılan Test :	Alerji Testi		
Hasta :		Protokol No :	0
Cinsiyeti :		Test Tarihi :	26.11.2018
Doğum Tarihi :		Doktor :	
Telefon :		Testi Yapan :	

<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>HISTAMINE</td><td></td></tr> <tr><td>EV TOZU DF+DP MIX</td><td></td></tr> <tr><td>ASPERGILLUS</td><td></td></tr> <tr><td>AĞAÇ MIX</td><td></td></tr> <tr><td>TAHİL MIX</td><td></td></tr> <tr><td>ZEYTİN</td><td></td></tr> <tr><td>HAMAM BÖCEĞİ</td><td></td></tr> <tr><td>KEDİ</td><td></td></tr> </table>	HISTAMINE		EV TOZU DF+DP MIX		ASPERGILLUS		AĞAÇ MIX		TAHİL MIX		ZEYTİN		HAMAM BÖCEĞİ		KEDİ			<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>SALINE</td><td></td></tr> <tr><td>DIŞ BUDAK</td><td></td></tr> <tr><td>ALTERNARIA</td><td></td></tr> <tr><td>6 OT MIX</td><td></td></tr> <tr><td>YABANI OT MIX</td><td></td></tr> <tr><td>KAZAYAĞI</td><td></td></tr> <tr><td>DOMUZ AYRIĞI</td><td></td></tr> <tr><td>KÖPEK</td><td></td></tr> </table>	SALINE		DIŞ BUDAK		ALTERNARIA		6 OT MIX		YABANI OT MIX		KAZAYAĞI		DOMUZ AYRIĞI		KÖPEK	
HISTAMINE																																		
EV TOZU DF+DP MIX																																		
ASPERGILLUS																																		
AĞAÇ MIX																																		
TAHİL MIX																																		
ZEYTİN																																		
HAMAM BÖCEĞİ																																		
KEDİ																																		
SALINE																																		
DIŞ BUDAK																																		
ALTERNARIA																																		
6 OT MIX																																		
YABANI OT MIX																																		
KAZAYAĞI																																		
DOMUZ AYRIĞI																																		
KÖPEK																																		

Semptomların Cinsi: <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>Aksırık</td><td></td></tr> <tr><td>Burun Akıntısı</td><td></td></tr> <tr><td>Göz Kulak Burun</td><td></td></tr> <tr><td>Boğaz Kaşıntısı</td><td></td></tr> <tr><td>Hırıltı Solunum</td><td></td></tr> <tr><td>Boğaz Ağrısı</td><td></td></tr> <tr><td>Öksürük</td><td></td></tr> <tr><td>Ürtiker</td><td></td></tr> <tr><td>Geniz Akıntısı</td><td></td></tr> </table> Semptomların Artt. Dönem <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>İlkbahar</td><td></td></tr> <tr><td>Yaz</td><td></td></tr> <tr><td>Sonbahar</td><td></td></tr> <tr><td>Kış</td><td></td></tr> </table> Ailede Bul. Alerjik Durum <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>Saman Nezlesi</td><td></td></tr> <tr><td>Astım</td><td></td></tr> <tr><td>Sinüzit</td><td></td></tr> <tr><td>Ürtiker</td><td></td></tr> <tr><td>Böcek Alerjisi</td><td></td></tr> <tr><td>İlaç Alerjisi</td><td></td></tr> </table> Semptomları Etkileyen Fakt. <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>Ev Tozları</td><td></td></tr> <tr><td>Polenler</td><td></td></tr> <tr><td>Mantarlar</td><td></td></tr> <tr><td>Gıdalar</td><td></td></tr> <tr><td>Hayvanlar</td><td></td></tr> <tr><td>Böcekler</td><td></td></tr> </table>	Aksırık		Burun Akıntısı		Göz Kulak Burun		Boğaz Kaşıntısı		Hırıltı Solunum		Boğaz Ağrısı		Öksürük		Ürtiker		Geniz Akıntısı		İlkbahar		Yaz		Sonbahar		Kış		Saman Nezlesi		Astım		Sinüzit		Ürtiker		Böcek Alerjisi		İlaç Alerjisi		Ev Tozları		Polenler		Mantarlar		Gıdalar		Hayvanlar		Böcekler		Dersi Testi Sonuçlarının Okunması : 0 : Kabartı 1+ : Kabartı olabilir varsa genişlik negatif kontrolden daha büyük olmalıdır 2+ : Kabartı 5-7 mm arası ise 3+ : Kabartı 7-10 mm arası ise 4+ : Belirgin yalancı çıkıntılar veya 10mm'den geniş kabartı ile bazı reaksiyonlar Eritmenin alanı 3+'deki reaksiyondan geniş olabilir veya olmayabilir.
Aksırık																																																			
Burun Akıntısı																																																			
Göz Kulak Burun																																																			
Boğaz Kaşıntısı																																																			
Hırıltı Solunum																																																			
Boğaz Ağrısı																																																			
Öksürük																																																			
Ürtiker																																																			
Geniz Akıntısı																																																			
İlkbahar																																																			
Yaz																																																			
Sonbahar																																																			
Kış																																																			
Saman Nezlesi																																																			
Astım																																																			
Sinüzit																																																			
Ürtiker																																																			
Böcek Alerjisi																																																			
İlaç Alerjisi																																																			
Ev Tozları																																																			
Polenler																																																			
Mantarlar																																																			
Gıdalar																																																			
Hayvanlar																																																			
Böcekler																																																			

Açıklama : 	İmza : Kaşe :
--	--

EK 3. GÖRSEL ANALOG SKALA (GAS)

Adınız Soyadınız: _____ Tarih: _____

Ağrı şiddetinizi aşağıdaki ölçek üzerinde işaretleyin.

Hiç olmaması **BURUN TIKANIKLIĞI** En dayanılmaz
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Hiç olmaması **AKTİVİTE KISITLILIĞI** En dayanılmaz
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Hiç olmaması **BURUN KAŞINTISI** En dayanılmaz
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Hiç olmaması **HAPŞIRMA** En dayanılmaz
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Hiç olmaması **GÖZ KAŞINTISI-YAŞARMASI** En dayanılmaz
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Hiç olmaması **DUYGUSAL BOZUKLUK** En dayanılmaz
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Hiç olmaması **GENİZ AKINTISI** En dayanılmaz
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10