

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ BAŞ VE
BOYUN CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

ALERJİK VE NONALERJİK RİNİTTE TANISAL TESTLER

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ali Ulaş ERAYDIN

DANIŞMAN

Prof.Dr Sema BAŞAK

AYDIN-2010

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ BAŞ VE
BOYUN CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

ALERJİK VE NONALERJİK RİNİTTE TANISAL TESTLER

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ali Ulaş ERAYDIN

DANIŞMAN

Prof.Dr Sema BAŞAK

AYDIN-2010

İÇİNDEKİLER

Sayfa no

ÖNSÖZ.....	
KISALTMALAR.....	
GİRİŞ VE AMAÇ.....	
GENEL BİLGİLER.....	
GEREÇ VE YÖNTEM.....	
BULGULAR.....	
TARTIŞMA.....	
SONUÇLAR.....	
ÖZET.....	
ÖZET(İNGİLİZCE).....	
KAYNAKLAR.....	

ÖNSÖZ

‘Alerjik ve Nonalerjik Rinitte Tanısal Testler’ adlı tezimin seçimi ve hazırlanmasında büyük katkıları nedeniyle hocam Sayın Prof.Dr Sema Başak’a, asistanlık eğitimim boyunca bilgilerinden yararlandığım, Kulak Burun Boğaz hekimi olarak yetişmemde katkılarından dolayı değerli hocalarım Sayın Prof.Dr Gökhan Erpek’e, Sayın Prof.Dr Onur Odabaşı’na, tezimin biyokimyasal analizleri ADÜ BİLTEM merkez laboratuvarlarında yapılmış olup, tezin biyokimyasal analizlerinde katkısı olan Biyokimya Anabilim Dalı’ndan Sayın Doç.Dr Didem Kozacı’ya ve ADÜ BİLTEM çalışanlarından biyolog Necati Günay’a, Patoloji Anabilim Dalı’ndan Sayın Prof.Dr Muhan Erkuş’a, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı’ndan Yrd.Doç.Dr Emel Ceylan’a, tezimin istatistiksel analizlerinin yapılmasında katkılarından dolayı Sayın Doç.Dr Mevlüt Türe’ye, beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma ayrıca asistanlık eğitimim boyunca her zaman yanımda olan eşime ve aileme teşekkürlerimi sunarım.

Dr.A.Ulaş Eraydın

Aydın 2010

KISALTMALAR

AR	: Alerjik rinit
NAR	: Nonalerjik rinit
NARES	: Nonalerjik eozinofilik rinit sendromu
MAR	: Mevsimsel alerjik rinit
PAR	: Perennial alerjik rinit
IgE	: İmmunglobulin E
VMR	: Vazomotor rinit
SFT	: Solunum fonksiyon testi
MK	: Mukosilier klirens
LTC4	: Lökotrien C4
PGD2	: Prostaglandin D2
IL-5	: İnterlökin 5
VIP	: Vazoaktif intestinal peptide
CGRP	: Calsitonin gene related peptide
SP	: Substance P
NPY	: Nöropeptid Y
NO	: Nitrik oksit
NKA	: Nörokinin A
ECP	: Eozinofilik katyonik protein
MBP	: Majör basic protein
VCAM	: Vasküler hücre adezyon molekülü
ICAM	: İnterselüler adezyon molekülü
GER	: Geç evre reaksiyonu
NSAİ	: Nonsteroid antiinflamatuvar
TNF alfa	: Tümör nekroz faktör alfa
GM-CSF	: Granülosit makrofaj koloni stimulating faktör
FSB	: Fiziksel sağlık bileşeni
MSB	: Mental sağlık bileşeni

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Rinit burun tıkanıklığı, akıntı, hapşırık, burunda kaşıntı ve/veya geniz akıntısı ile karakterize burun mukozasının inflamasyonudur (1). Küresel bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkan alerjik rinitin (AR) tüm dünyada toplumun %10-25'ini etkilediği ve prevalansının artış gösterdiği bilinmektedir. Ciddi bir hastalık olmamakla birlikte hastaların sosyal yaşamını, okul ve iş performanslarını etkilemektedir. AR'in ve komplikasyonlarının doğrudan tedavi giderleri, dolaylı olarak iş gücü ve okul günü kayıplarıyla birleşince ciddi bir sosyoekonomik sorun oluşturmaktadır (2).

AR tanısı tipik alerjik semptomlar ile tanı testleri arasındaki uyuma bağlıdır. Nazal mukozanın aşırı duyarlılığına bağlı olarak bazı iritanlara karşı gelişen immunglobulin E (IgE)'ye bağlı olmayan reaksiyonlarla IgE'ye bağlı alerjilerin ayırt edilmesi için alerji testleri gereklidir (3). AR tanısında çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Tanı koymada öykü çok önemlidir. Bunun yanı sıra cilt testleri, serumda total ve spesifik IgE'nin saptanması, kanda ve nazal sekresyonda eozinofil sayımı AR tanısında kullanılan laboratuvar metotlarıdır (4).

Rinit yakınmalarının ortaya çıkmasında alerjik veya nonalerjik tetikleyiciler rol oynayabilir. Hormonal nedenler, mesleki ve çevresel iritanlar, ilaç kullanımına bağlı, çeşitli besinler, yaş, vazomotor dengesizlik ve nonalerjik eozinofilik rinit sendromu (NARES) gibi pek çok alt gruptan oluştuğu düşünülen nonalerjik rinitlerin (NAR) AR'den ayırımı günümüzde halen kesin kriterlere dayanmamaktadır. Bu karışıklık tedavi seçimini, hastanın yaşam biçiminin düzenlenmesi ve eşlik eden hastalıklara yaklaşım gibi durumlarda karar vermeyi güçleştirmektedir.

Bu çalışmada:

Burun tıkanıklığı, burun akıntısı, burun kaşıntısı ve hapşırık şikayetlerinden en az ikisi bulunan ve cilt prick testine göre gruplandırılan AR ve NAR'lı hastalar bazı parametreler açısından kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Bu parametreler: Nazal peak flowmetreyle ölçülen nazal hava akımı, nazal smearde eozinofil değerleri, serum IgE değerleri, nazal lavaj sıvısında substance P (SP), calcitonin gene related peptid (CGRP), vazoaktif intestinal peptid (VIP), endotelin, IgE, interlökin 5 (IL-5) değerleri, sakarin testi ile mukosilier klirens (MK) ölçümü, tiroid fonksiyon testleri, solunum fonksiyon testleri (SFT) dir. Ayrıca tüm hastaların yaşam kalite skorları belirlenmiştir. Tüm değerlendirmeler sonrası AR ve NAR ayırıcı tanısında kullanabileceğimiz bazı dayanak noktaları bulabilmeyi ve böylelikle tedavi protokollerine katkıda bulunmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

BURUN FİZYOLOJİSİ

Solunum sistemi rezistansının %50'sinden burun sorumludur. Nazal hava akımı ve nazal rezistansın kontrolü nazal mukozadaki kan damarlarının yardımıyla olur. Burun mukozasında ve özellikle alt konkada bulunan venöz sinüzoidler otonom sinir sisteminin kontrolündedir. Kabaca, sempatik sistem aktivasyonunun nazal dekonjesyona, parasempatik sistem aktivasyonunun da nazal konjesyona neden olduğu söylenebilir.

Burundaki kan damarları normalde sempatik vazokonstriktör tonus altındadır. Sempatik sistemin başlıca nörotransmitteri norepinefrin olmakla beraber, nöropeptid Y (NPY) ve pankreatik polipeptidin de nörotransmitter olarak görev yaptığı öne sürülmektedir. Norepinefrin arter, arteriol ve venlerde vazokonstriksiyona yol açarken, NPY sadece arterioller vazokonstriksiyona neden olmakta, pankreatik polipeptid ise vazodilatasyon yapmaktadır (5,6). Parasempatik sistem hem glandüler sekresyondan sorumludur hem de önemli bir vazomotor etkisi vardır. Başlıca nörotransmitter asetilkolindir ancak VIP de nörotransmitter olarak görev yapar (5). Asetilkolin bütün damarlarda vazodilatasyona ve glandüler sekresyona neden olur. VIP de vazodilatasyon yapar. Glandüler yapılarda VIP reseptörü yoktur. Duyusal sinir liflerinde bulunan SP de vazodilatasyona neden olabilmektedir.

Nazal siklus, nazal havayolu direncinin siklik bir şekilde ve fizyolojik olarak değişmesidir (5). Burnun bir tarafında konjesyon olurken, diğer tarafında dekonjesyon olur (7). Rinosinüzit ve AR gibi burunda inflamasyona neden olan hastalıklar, hormonlar, hamilelik, korku ve seksüel aktivasyon nazal siklusta değişikliklere neden olan faktörlerdir.

Nazal mukus iki tabakadan oluşur. Dış tabaka; daha visköz ve kalın bir tabakadır ve jel tabakası olarak da adlandırılır. Sol tabakası olarak adlandırılan alttaki tabaka ise daha ince ve jel tabakasına göre daha seröz bir yapıdadır. Nazal mukozadaki silyalar sol tabakası içindedir ancak silyalar uçları jel tabakası ile temas halindedir. Silya hareketleriyle jel tabakası ve içerisindeki partiküller nazofarinkse doğru itilirler. Buna mukosilyer klirens adı verilir.

Nazal mukusun seröz kısmını seröz bezler, müköz kısmını da goblet hücreleri üretir. Mukozayı etkileyen hastalıklar mukusun yapısını değiştirirler. Örneğin AR ileri derecede seröz bir mukus üretilmesine neden olurken, kronik rinosinüzit viskozitesi artmış mukus üretimine neden olur. AR ve rinosinüzit gibi hastalıklarda nazal mukosilyer klirens süresinin normal insanlara göre arttığı bildirilmiştir (8).

RİNİTLER

Rinit, burun tıkanıklığı, burun akıntısı, burun kaşıntısı ve hapşırık gibi yakınmaların iki veya daha fazlası ile karakterize, alerjik ve nonalerjik etkenlerle ortaya çıkabilen, nazal mukozanın inflamatuvar bir hastalığıdır (9). Rinit klinik olarak belirlenebilen ve insanlarda en sık görülen immunolojik bozukluktur (10).

Etyolojik açıdan çok geniş bir spektruma sahip olan rinitlerin sınıflandırmasını yapmak güçtür. Olguların yarısında alerji temel etyolojik faktördür. Geri kalanların bir kısmını enfeksiyöz ajanlara bağlı rinitler, diğer kısmını ise alerji ve enfeksiyondan bağımsız rinitler oluşturmaktadır (11).

Tablo I : Rinitlerin sınıflandırması (9).

Alerjik rinitler	a)Persistan
	b)İntermitan
Enfeksiyöz rinitler	a) Bakteriyel
	b) Viral
	c)Diğer enfeksiyöz nedenler
Diğer rinitler	a) İdyopatik (Vazomotor Rinit)
	b) NARES
	c) Mesleki
	d) Hormonal
	e) İlaça bağlı
	f) Atrofik

Tablo II : Rinitlerin ayırıcı tanısı (10)

1) Polipler
2)Mekanik faktörler: Devie septum nasi, hipertrofik konkalar, adenoid hipertrofisi, yabancı cisimler, koanal atrezi
3)Tümörler: Benign, malign
4)Granülomlar: Wegener granülomatozis, sarkoidoz, Churg-Strauss Sendromu, enfeksiyöz
5)Serebrospinal rinoreler

ALERJİK RİNİT

Alerjik rinit IgE bağımlı, Tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonu şeklinde ortaya çıkan, nöbetler halinde hapşırık, bol ve sulu burun akıntısı, burun tıkanıklığı ve kaşıntı ile karakterize inflamatuvar nazal mukoza hastalığıdır (11). Bunlara baş ağrısı, koku alma bozukluğu ve birlikte görülebilen diğer hastalıkların (astım vs.) şikayetleri de eşlik edebilir. Özellikle gelişmiş toplumlarda nüfusun %10-30'unu etkileyen, immunolojik hastalıklar arasında en sık görülen ve insidansı giderek artan bir hastalıktır (12).

AR, hayatı tehdit eden bir hastalık olmaması ve ilaçlarla doktora gitmeden geçici yarar sağlanabilmesi nedeniyle genellikle ciddi bir problem olarak değerlendirilmez. Buna rağmen, AR'nin önemli oranda sosyal ve ekonomik zararları söz konusudur. Rinit erişkinlerde iş günü kaybı, çocuklarda okul günü kaybı gibi etkileri nedeniyle de ekonomik problem yaratmaktadır (12). Dış kaynaklı verilere göre ilaç giderleri ve işgücü kaybından dolayı yapılan hesaplamalarla AR'nin yıllık maliyetinin çok yüksek olduğu ileri sürülmektedir. Bunlara rinite sıklıkla eşlik eden sinuzit, astım gibi hastalıkların giderleri de eklendiğinde yıllık maliyetin 5 katına çıktığına dikkat çekilmektedir (13).

Yaşam kalitesi konusunda yapılan birçok çalışma AR'nin nonalerjik bireylerle karşılaştırıldığında, sosyal ve fiziksel fonksiyonlar, enerji ve yorgunluk seviyeleri, uykusuzluk ve mental sağlık gibi neredeyse hayatın her alanında hastaların yaşam kalitesini belirgin oranda azalttığını göstermiştir (14). Dolayısıyla AR'de tanı ve tedavi yaklaşımı önem kazanmaktadır. Etkin tedavi aynı zamanda astım, sinüzit, konjunktivit, ortodontik patolojiler, uyku bozuklukları, otitis media gibi birlikte görülebilecek diğer hastalıkların tedavisine de yardımcı olacaktır (9).

AR, sinuzit, otitis media, astım ve nazal polipozis gibi hastalıklarla birlikte bulunabilmektedir. AR'li hastaların %38-60'ında aynı zamanda astım bulunmaktadır. Ayrıca astımlı hastaların yaklaşık %80-90'ında AR olduğu gösterilmiştir (15). Günümüzde, her iki durumun tek başlarına birer hastalık olmaktan çok tedaviye farklı tepkiler veren, değişen ciddiyetlere sahip, birbirleriyle iç içe geçmiş klinik durumlar olduğu düşünülmektedir (16).

RİSK FAKTÖRLERİ

Hastalık herhangi bir yaşta gelişebilirse de hastaların yaklaşık %70'inde 30 yaş altında ortaya çıkar (13). Otuz yaşından sonra başlama oranı daha düşüktür (11). İnsidansı 15-25 yaşları arasında en siktir (13). Çocukluk çağında AR erkeklerde kızlara göre daha sık görülmekte iken, erişkin çağda bu oran eşitlenir ve hatta kadınlarda daha sık görülür (11).

AR'de genetik faktör varlığı saptanmıştır. En belirgin risk faktörü ise ailede alerji hikayesi olmasıdır (13). Anne babadan birinde alerjinin varlığı çocuk için bu olasılığı %29'a, her ikisinde de olması ise %47'ye taşır. Alerji semptomlarının kaybolması olasılığı %10 civarında olup, sadece hastalığın yumuşak formlarında görülür (17).

Bebeğin 1 yaşından önce yapay mamayla beslenmesi, doğumu izleyen ilk yılda evde sigara içilmesi, evde hayvan beslenmesinin AR insidansını arttırdığı saptanmıştır (11). Anne sütü ile beslenme süresinin uzunluğunun, alerjik hastalık gelişiminde belirgin koruyucu etkisi nedeniyle, mümkün oldukça uzun süre anne sütü ile beslenme önerilmektedir (18).

Çeşitli çalışmalarda AR prevalansının kentsel alanlarda kırsal alanlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (12). Sosyoekonomik düzeyi yüksek ailelerde daha sık görülmektedir (11). Enfeksiyonların sık görüldüğü kalabalık ailelerde IgE'ye bağlı alerjik reaksiyondan sorumlu Th2 yerine, bakterilere karşı Th1 tipi yanıt geliştireceğinden çocukluğunda sık enfeksiyon geçirenlerde AR daha nadirdir (12).

ALERJİK RİNİT SINIFLAMASI

AR'nin klasik sınıflandırması; mevsimsel ve yıl boyu olarak bilinmektedir. Bu ayırım alerjene maruz kalınan zaman dilimi esas alınarak yapılan bir sınıflandırmadır.

Mevsimsel Alerjik Rinit

Toplum tarafından en iyi bilinen rinit biçimidir (11). Mevsimsel alerjik rinit (MAR)'ın semptomları nazal konjesyon, berrak sulu akıntı, paroksizmal hapşırma ve nazal kaşıntıdır. Hapşırma en karakteristik belirti olup hastayı yorgun bırakacak şekilde arka arkaya 10-20 kere ve daha çok sabahları ortaya çıkar (20). Semptomlar daha çok polenin geniş bir alana yayılabildiği kuru ve rüzgarlı havalarda şiddetlenir (14). Kulaklarda, damakta, boğazda kaşıntı hissi belirgin olabilir (20). Semptomlar, hastanın alerjik olduğu polenleri yaymaya başlayan bitkilere bağlı olarak bazı mevsimlerde oluşur veya şiddetlenir (14).

Perennial Alerjik Rinit

Perennial alerjik rinit (PAR) semptomları genellikle yıl boyunca devam eder. Burun tıkanıklığı ve özellikle postnazal akıntı yakınmaları ön plandadır (11). Bir kural olmamakla beraber MAR'da sekresyonlar daha sulu iken PAR'da daha kıvamlıdır (20). PAR'a neden olan alerjenler genellikle ev kökenlidir. Toz akarları ve hamam böceği dışkıları, kedi ve köpek tüyleri ve küf mantarları sık görülen alerjenlerdir (11).

Zaman içinde bu sınıflandırmanın yeterli olmadığı görüşü ağırlık kazanmış olup Alerjik Rinit ve Astım Üzerine Etkileri (ARIA) çalışma grubu tarafından belirtilerin süresini,

şiddetini, iş ve okul verimliliği üzerindeki etkisi ve yaşam kalitesine etkisini dikkate alarak yeni bir sınıflandırma yapılmıştır. Bu sınıflandırmayla AR, intermitan ve persistan rinit olarak iki gruba ayrılmıştır. Belirtiler haftada 4 günden az görülüyor ve 4 haftadan kısa sürüyorsa kısa süreli veya intermitan rinit, haftada 4 günden fazla görülüyor veya 4 haftadan fazla sürüyorsa uzun süreli veya persistan rinit olarak sınıflandırılır. Günlük aktivite ve uyku ile ilgili sorun yoksa hafif, günlük aktivite ve uykuda sorun yaratıyorsa orta-şiddetli olarak sınıflandırılır (19).

Tablo III : Alerjik Rinitin sınıflandırması (10).

<p>İntermitan</p> <p>Semptomların süresi</p> <p>a)Haftada 4 günden az</p> <p>b)Veya 4 haftadan az olması</p>	<p>Persistan</p> <p>Semptomların süresi</p> <p>a)Haftada 4 günden fazla</p> <p>b)Veya 4 haftadan fazla olması</p>
<p>Hafif</p> <p>a) Normal uyku</p> <p>b) Normal günlük aktivite</p> <p>c) Normal iş ve okul verimliliği</p> <p>d) Rahatsız edici belirti yok</p>	<p>Orta-şiddetli</p> <p>Bir veya daha fazlası mevcut</p> <p>a) Uyku bozukluğu</p> <p>b) Günlük aktivitelerin kısıtlanması</p> <p>c) İş veya okulda sorunlar</p> <p>d) Rahatsız edici belirtiler var</p>

PATOFİZYOLOJİ

AR mast hücresi yüzeyinde IgE ile sağlanan alerjen çapraz bağlanmasıyla ortaya çıkan burun mukozasının yangısal durumudur. AR’de tip 1 hipersensitivite reaksiyonu gerçekleşir. Alerjik cevaplar, uygunsuz bir dereceye yükselmiş olan genelde normal, koruyucu mekanizmalardır (12).

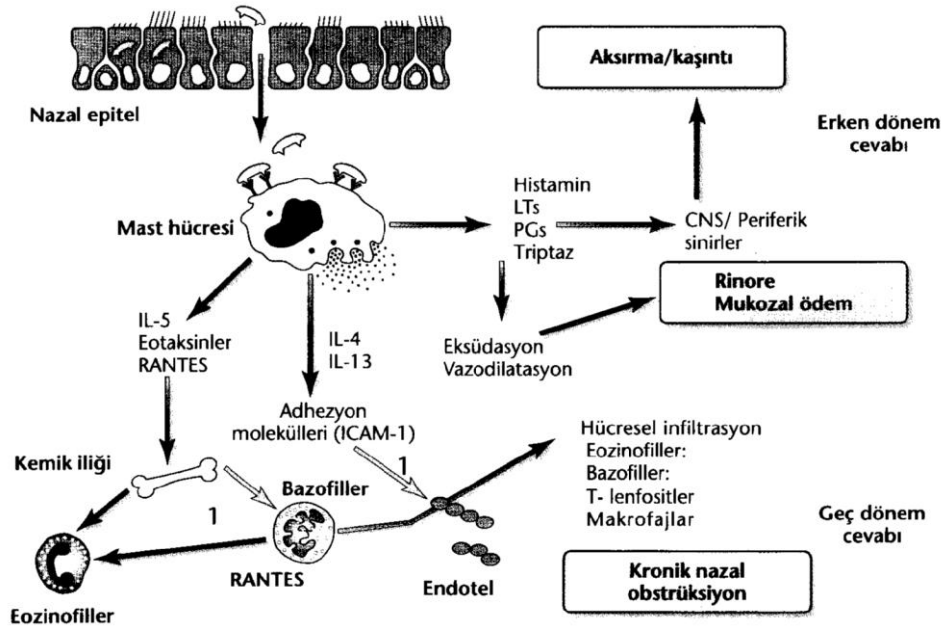
AR, alerjen sunumunun antikor (IgE) üretimi ve hücrel bağışıklık sistemini tetiklediği “duyarlılaşma fazı” ve tekrarlayan antijen uyarımına bağlı semptomların oluştuğu “klinik hastalık fazı” olmak üzere iki fazlı alerjik reaksiyondan oluşur. Klinik hastalık fazı kendi içinde de iki ayrı faza ayrılır. Bunlar, büyük kısmı mast hücreleri tarafından yürütülen “erken faz” ve hücrel infiltrasyon ile medyatör salgılanmasının gözlemlendiği “geç faz”dır (21).

Atopik kişilerde genetik olarak IgE-mast hücresi-Th2 lenfosit bağışıklık yanıtı eğilimi vardır. Düşük dozda ev tozu akarı, polen gibi alerjenlerle uzun süre temas edildiğinde, antijen sunan hücreler, alerjeni IL-3, IL-4, IL-5, GMCSF gibi sitokinler salgılayan CD4+

lenfositlere tanıtılır. Böylece bu alerjenlere karşı plazma hücreleri tarafından IgE üretilir. Ayrıca mast hücre proliferasyonu ve eozinofili gelişir (11).

İnsan burun mukozasında, IgE taşıyan hücrelerin çoğunluğu mast hücreleridir (12). Mast hücrelerinin, akut semptomların oluşumuna yol açan degranülasyonun yanı sıra rinitin diğer özellikleri olan eozinofilik mukozal enflamasyona ve IL-4, IL-5, IL-6 ve TNF-alfa gibi sitokin salgılanmasına da yol açtığı bilinmektedir (22).

Eozinofil infiltrasyonu, alerjik rinitin ana unsurlarından biridir ve alerjik yangıyı üst solunum yolunun diğer yangısal durumlarından ayırt etmeye yardımcı olur (12). Eozinofiller, vazoaktif medyatörler üretmelerinin yanı sıra majör temel protein (MBP), eozinofilik peroksidaz, eozinofil kaynaklı nörotoksin ve eozinofilik katyonik protein (ECP) gibi sitotoksik proteinler üretirler. Bu katyonik proteinler, epitelyuma in vitro olarak toksiktirler. Dolayısıyla in vivo olarak, havayolunda epitelyumda dökülmeye yol açarak solunum yolunda hiperreaktiviteye zemin hazırladıkları öne sürülmektedir (23).



Şekil 1. AR'in patofizyolojisi (10)

a) IgE Duyarlılaşma Evresi

Tam bir alerjik yanıt gelişmeden önce, düşük doz alerjen maruziyeti sonrası alerjene spesifik IgE antikorlarının üretimiyle giden sensitizasyon oluşur. Alerjen, antijen sunucu hücreler tarafından kuşatılır, bu hücelerdeki fagolizozomlarla parçalanır. İşlenen alerjen parçaları, antijen sunucu hücrelerin yüzeyinde MHC sınıf 2 molekülleriyle bağlanarak T helper hücreler tarafından tanınır. Th2 hücreler, B hücrelerinin anahtar çevrimi ve alerjen spesifik IgE

antikorlarının üretimini sağlayan IL-4 ün de aralarında bulunduğu sitokinleri salarlar. Sensitizasyon spesifik IgE moleküllerinin en önemlileri mast hücreleri ve bazofiller olan birçok hücreye bağlanmasıyla son bulur (24).

b) Erken Evre Hipersensitivite Reaksiyonları

Alerjenle sürekli karşı karşıya kalındığında IgE bağlı mast hücreleri epitelyuma doğru hareketlenir (12). Bitişik 2 IgE molekülünün antijenle birbirine bağlanması sonucunda mast hücre degranulasyonu ve başka bazı ortam düzenleyici maddelerin burun boşluğuna salınımıyla sonuçlanan bir dizi olay başlar (17). Mast hücrelerinde degranülasyon olunca, daha önceden oluşturulmuş (histamin) ve yeni oluşturulmuş (kininler, lökotrienler ve prostaglandinler) yangısal araçlar salınır. Erken yangısal araçlar (histamin, kininler, prostaglandinler ve lökotrienler) dakikalar içinde, bazen saniyeler içinde etkilerini gösterir (5). Prostaglandin D2 ve LTC4, LTD4 ve LTE4 gibi sistenil-lökotrienler ise yeni yapılan mediatörlerdir (12). Bu medyatörler, damar geçirgenliğini artırarak sulu akıntı ve ödeme, submukozal bezleri uyararak mukus salgısının artmasına, arteriovenöz anastomozları genişleterek konjesyona, duyarlı sinir uçlarını uyararak kaşıntı ve konjesyon hissini santral sinir sistemince algılanmasına ve refleks yolla hapsirik nöbetlerine neden olur (11).

Tablo IV: Mast hücrelerinden salınan medyatörler ve etkileri (9)

Bronkokonstrüksiyon, Mukus sekresyonu,ödem, vazodilatasyon	Lökosit aktivasyonu	Lökosit Migrasyonu	Lökosit adezyonu	IgE sentezi
Histamin	IL-5	IL-5	IL-4	IL-4
PGD2	IL-6	IL-6	IL-5	IL-13
LTC4	TNF-alfa	TNF-alfa	LTC4	
Kininler	Triptaz	Triptaz	TNF-alfa	
Kimaz	PAF	LTC4		

c) Geç Evre Hipersensitivite Reaksiyonları

İlk alerjen maruziyetinden saatler sonra, alerjik bireyler daha fazla alerjene maruz kalmadıkları halde semptomlarının tekrarladığını görmüşlerdir. Bu olay primer olarak nazal konjesyonla giden daha az olarak burun akıntısı ve hapsirme olan geç faz yanıtıdır. Geç faz yanıtı süresince, nötrofiller, eozinofiller ve mononükleer hücreler, nazal sekresyon ve dokuları infiltre ederler (24). Mast hücreleri ve lenfositlerden sitokin ve kemokin salınması işlemi saatler alır ve geç evre reaksiyona (GER) katkıda bulunur. İlave yangısal maddelerin üretimini

düzenlemeye ek olarak birçok sitokinin kemotaktik etkileri vardır (12). Mast hücresi degranulasyonuyla serbestleşen sitokinler, vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM) ve E selektin gibi adezyon moleküllerini aktive eder. Bu adezyon moleküllerinin aktivasyonu ile dolaşımdaki lökositlerin postkapiller endotel hücrelerine yapışması ve dokuya penetrasyonu kolaylaşır (11). Aktifleşmiş eozinofiller, bazofiller ve T hücreleri, ilk etkinin olduğu bölgeye giderler ve lokal yangısal cevabı artırır. Bu olaya hücrel toplanma evresi denir (25).

Provokasyon çalışmaları, geç faz yanıtı boyunca albumin, birtakım sitokinler, ECP, histamin ve lökotrienler gibi mediatörlerin salındığını göstermiştir. İnfiltrate eden hücreler arasında eozinofiller, önceden oluşmuş ve yeni oluşan sisteinil lökotrienler, ECP ve MBP gibi inflamatuvar mediatörleri salarak önemli rol oynarlar. Nazal alerjen provokasyonunu takiben eozinofiller nazal lavaj ve mukozada belirgin olarak artmakta ve provokasyon sonrası 6 ile 8 saat sonra nazal lavajda en yüksek seviyelerine ulaşmaktadır. En yüksek eozinofil sayısı ile konjesyon, hapşırma ve burun akıntısı arasında uyumluluk saptanmıştır (24). Eozinofiller geç faz alerjik yanıtın karakteristiği olup kronik inflamatuvar olaylarda dominant hücrelerdir. Eozinofiller sisteinil lökotrienler, katyonik proteinler, eozinofil peroksidaz ve MBP'i kapsayan birtakım proinflamatuvar mediatörler salarlar ve IL-3, IL-5, GM-CSF ve IL-13'ün ana kaynağı olurlar. Bu sitokinlerin etkileri arasında IgE sentezinin stimülasyonu ve dokudaki eozinofillerin artırılması vardır. Aynı zamanda VCAM-1 gibi vasküler endoteldeki adezyon moleküllerinin upregülasyonunu uyarırlar (26).

ALERJİK RİNİTİN MAJÖR MEDİYATÖRLERİ

Histamin

Mast hücreleri ve bazofillerden salınan histamin güçlü bir medyatör olup, özellikle hapşırma ve burun akıntısı gibi semptomlara yol açar. AR'li hastalarda histamin antijeninden daha fazla hapşırığa yol açar. Diğer yandan her iki madde de eşit nazal sekresyon salgılanmasına yol açar. Histamin diğer semptomları da indükler ama bunlar kadar kuvvetli değildir. Histamin tarafından indüklenen nazal konjesyon kısa sürelidir.

Sisteinil lökotrienler

LTC₄ ve LTD₄ nazal havayolu direnci ve nazal vasküler permabilitiyi artırır, ama burun kaşınması ve hapşırık üzerinde az etkileri vardır. Lökotrienler havayolu ile ilgili nöronal aktiviteyi değiştirebilir. LTD₄ havayollarının efferent kolinerjik sinirlerinin aktivitesini artırarak histaminin indüklediği bronkokonstrüksiyonu artırır.

Prostaglandinler

Nazal alerjen provakasyonunu takiben PGD2 erken faz yanıtı boyunca mast hücre degranulasyonu ile üretilen majör prostaglandindir. PGD2 ile nazal provakasyon doza bağlı olan ve mol düzeyinde histaminden 10 kat daha güçlü olan nazal obstruksiyona sebep olur. Prostaglandinler, özellikle PGD2 olmak üzere burun akıntısını arttırırlar, nazal kaşıntıda rol alırlar ve kininlerin vasküler permeabiliteyi arttırıcı ve ağrıyı uyarıcı etkisini arttırırlar.

Kininler

Kininler inflamasyon boyunca oluşturulan güçlü vazoaaktif peptidlerdir. Nazal lavajdaki seviyeleri hem erken hem de geç faz boyunca artar. Bradikinin ile nazal provakasyon nazal obstruksiyona yol açar, plazma proteinlerinin eksudasyonunda artış ve burun akıntısına yol açar. Aynı zamanda histamin doza bağlı burun kaşıntısı, bradikinin doza bağlı nazal ağrı yapar (24).

ALERJENLER VE ÖZELLİKLERİ

Alerjenler spesifik IgE antikorları oluşturan ve bunlar ile reaksiyona giren antijenlerdir. Alerjenler çeşitli hayvan, böcek, bitki ve mantar protein ve glikoproteinlerinden oluşurlar. Alerjenler solunum yolu ile oral ya da parenteral yolla vücuda alınabilir (27).

İnhalen Alerjenler

Havadaki antijen partiküllerinin solunması yoluyla reaksiyona neden olan inhalen alerjenler sıklıkla astım ve alerjik rinite neden olurlar (28). Solunum yolu ile alınan bu alerjenler iç ortam ve dış ortam alerjenleri olarak iki grupta incelenir (29).

Tablo V: Alerjenlerin sınıflandırması (28)

İç ortam alerjenleri	a) Ev tozu akarları
	b) Hayvan Alerjenleri
	c) Hamamböceği Alerjeni
	d) Mantarlar (<i>Aspergillus</i> , <i>Penicillium</i>)
Dış ortam alerjenleri	a) Polenler
	b) Mantarlar (<i>Alternaria</i> , <i>Cladosporium</i>)

ALERJİK RİNİTTE TANI

a) HİKAYE

Yeterli ve detaylı bir hikaye, rinitin yapısını anlamada en değerli rehberdir. Belirtileri başlatan tetikçileri fark etmek, hastaya uygun bir tanı koymada şarttır. Erken evre

cevap tetikçileri, polenler, akarlar, küfler ve hamamböcekleri gibi alerjenlerdir. Fakat burun belirtileri, sigara içilmesi, hava kirliliği, parfümler, amonyak, hava sıcaklığı ve nemindeki değişiklikler, egzersiz, duygusal nedenler ve yiyecekler gibi iritanlarla da tetiklenebilir. Detaylı bir anamnezle semptomların mevsimsel mi veya perennial mi olduğu saptanmalıdır. Persistan semptomlar ev içinde bir alerjenle devamlı karşılaşmayı düşündürür (14). Ev tozu akarları sensitivitesi bütün yıl boyunca devam eden bir problemdir. Genellikle akşamları ve sabah erken saatlerde kötüleşirken buna yatak düzeltme, toz alma gibi ev tozu akarlarının artışına yol açan durumlar neden olabilir. İş ile ilgili belirtiler hafta sonunda azalır, fakat hasta işinden en az iki hafta süre ile uzak kalana kadar tamamen kaybolmaz (10). Belirgin bir besin tüketimi sonrası veya bir böcek tarafından sokulma sonrası anafilaktik reaksiyon öyküsü hastanın atopik olma ihtimalini artırır. Rekurren rinosinuzit, kulak enfeksiyonları, astım alevlenmeleri ve deri döküntüleri gibi eşlik eden semptomlar anamnez alınmasında üzerinde durulması gereken konulardır (14). Riniti bulunan hastaların 1/3 ile 1/2'sinde astım bulunmakta olup nefes alma zorluğu, öksürük, ötme ve balgam çıkarma gibi akciğer belirtilerinin sorgulanması önemlidir (10). Hasta her zaman semptomlarının yaşam kalitesine etkileri açısından sorgulanmalıdır (14).

b) FİZİK MUAYENE

Rinit hikayesi olan tüm hastalarda, alerjinin etkilediği tüm organ sistemlerinin fizik muayenesi yapılmalıdır. Öncelikle muayenede üst solunum yolları üzerinde durulmakla birlikte eşlik eden otit, östaki tüpü disfonksiyonu, kronik sinüzit, nazal polipler, konjunktivit, astım ve atopik dermatit yönünden dikkatli değerlendirilmelidir (30). Burun mukozası ödemli ve soluk mavi olabilir ancak bu bulgu alerjik nezle için tanı koydurucu değildir (17). Burun salgılarının yapısına dikkat edilmelidir ve alerjik rinitte genellikle ince ve renksizdir (27).

Sık karşılaşılan diğer bulgular:

Alerjik selam: Elin palmar yüzüyle burnun yukarı doğru itilmesi hareketidir.

Alerjik çizgi: Burun tipi ile nazal köprünün birleşim yerinde oluk oluşmasıdır.

Dennie-Morgan çizgileri: Alt göz kapağında, venöz stazın yol açtığı hipoksi nedeniyle Müller kasının ani spazmına bağlı gelişen ince horizontal çizgilerdir.

Alerjik shiner: Alt göz kapağında venöz staza bağlı ciltte hemosiderin birikimidir.

Kulak belirti ve bulguları: Dış kulak yolunda egzema, orta kulak efüzyonları

Orofarenks belirti ve bulguları: Ağızda kötü koku, dental ark ve damak gelişim hataları, lateral farengeal bandlarda postnazal akıntının irritasyonuna bağlı hipertrofi

Larenks belirti ve bulguları: Vokal kordlarda ödem, ses kısıklığı, öksürük (20,31).

c) TANI TESTLERİ

Tablo VI: Alerjik rinit tanı testleri

İnvivo alerji deri testleri:	Prick testi, Scratch test, İntradermal test, deri son nokta testi
İnvitro alerji deri testleri:	Serum spesifik IgE (RAST/ELİSA)
Mukosilier fonksiyon:	Nazal mukosilyer klirens, silier atım frekansı, elektron mikroskopisi
Nazal hava yolu değerlendirmesi	Rinomanometri, akustik rinometri, nazal inspiratuar tepe akımı
Nazal Provakasyon	Alerjen, Lizin Aspirin
Nazal sitoloji:	

İNVİVO (DERİ) TESTLERİ

Cilt Prick testi:

Bu testte temel mantık cilde uygulanan alerjenin, IgE ile sensitize olmuş mast hücrelerinde mediatör salınımı ile degranulasyona yol açıp, kabarıklık ve kızarıklık oluşturmasıdır (10). Derideki mast hücrelerinin yüzeyindeki IgE'ye alerjenin çapraz olarak bağlanması sonucunda histamin gibi kimyasal mediatörler açığa çıkar ve deride 15–20 dakika içinde endurasyon ve çevresinde eritem oluşur (32). Basit, ucuz ve yiyecek alerjenleri kullanılmadığı durumlarda güvenlidir. Sistemik reaksiyonlar nadir olmasına rağmen, bütün cilt prick testleri acil müdahale ekipmanı eşliğinde yapılmalıdır (10).

Uygun bir dezenfeksiyon ve test uygulanacak yerleri bir kalemle işaretledikten sonra bir damlalık ile cilt üzerine bir damla ekstrakt konarak epidermis delinir. İğne ciltte kanamaya neden olmamalıdır. Uygulama ön kolun fleksör yüzüne yapılır. Test sırasında bir negatif kontrol yanında histamin pozitif kontrol amacı ile uygulanmalıdır. Reaksiyonlar 15–20 dakika sonra okunur (33). Beş yaş altındaki çocuklarda 2mm'nin, yetişkinlerde 3mm'nin üzerindeki reaksiyonlar pozitif kabul edilir. Negatif kontrol testlerinde alınan pozitif reaksiyonlar ve pozitif reaksiyon gelişmeyen histamin testleri geçersizdir (10). Histamine olan pozitif yanıt hastanın deri yanıtının varlığını doğrularken, histamine olan yanıtızsızlık ilaç etkisi, azalmış deri yanıtı ya da teknik birtakım sorunların varlığını ortaya koyabilir (17). Hangi alerjenlerin testte kullanılması gerektiği klinik öykü, yaş, çevresel maruziyete bağlı olarak

değişebilmektedir. Random usulü seçilmiş alerjenler nasıl uygun değilse, fazla sayıda alerjenle yapılan testler de önerilmemektedir(34).

Testin dışında kalan durumlar:

Cilt prick testleri, eğer hasta oral antihistaminik almışsa, ciddi derecede egzeması varsa, daha önce hayati tehlike yaratan bir anafilaksi olayı yaşamışsa ya da dermografizmi varsa yapılmamalıdır. Oral kortikosteroidler yüksek dozda olmadığı sürece etkilemezler (10).

Deri Testini Etkileyen Değişkenler:

1.Test Bölgesi: Sırt bölgesinin, ön kol derisinden daha reaktif olduğu görülmüştür.

2.Yaş: Yenidoğan ve yaşlılarda yanıtların azaldığı gösterilmiştir (32).

3.Cinsiyet: Deri reaktivitesinde kadın ve erkekler arasında önemli bir fark yoktur (24). Menstruel siklus fazları, cilt prick testi deri yanıtlarını etkileyebilir. Deri yanıtları ovulasyon sırasında en yüksek, menstruasyon ve luteal dönemde düşük olabilir (35).

4.İlaçlar: H1 antihistaminiklerin testten 2 gün önce kullanımının bırakılması gerekmektedir, bu süre astemizol için altı haftaya kadar uzayabilir. Trisiklik antidepresanlar deri yanıtlarını haftalarca bastırabilirler. Kısa süreli oral kortikosteroidlerin deri yanıtlarına etkisi yoktur, ancak uzun süreli kullanımda yanıtı bastırabilirler (17).

Tablo VII: Cilt prick testi sonuçlarının değerlendirilmesi (27).

Evre	Endurasyon	Evre	Endurasyon
0	<3mm	0	0
1+	3-5mm	1+	<1/2 histamin çapı
2+	5-7mm	2+	=1/2 histamin çapı
3+	7-9mm	3+	= histamin çapı
4+	>10mm	4+	>2x histamin çapı

Multi prick-puncture test

Bu yöntemle özel aplikatör cihazı kullanılarak, sekiz farklı alerjen cilt üzerine aynı anda uygulanabilir. Multitest yöntemiyle çok sayıda alerjen kısa sürede test edilebilmekte olup, alerjen miktarı diğer epikutanoz testlere göre daha iyi standardize edilebilmektedir (36).

İntradermal Test

Intradermal testler daha duyarlı olmasına rağmen cilt prick testlerine göre spesifitesi daha azdır (10). Cilt prick testi için kullanılan aköz solüsyonlar sulandırılarak cilt içine enjeksiyonla uygulanır. Ön kolun volar yüzü dışında sırtın üst bölgesine de uygulanabilir.

Uygulamadan 15–20 dakika sonra deride meydana gelen kabarıklık ve onu çevreleyen kızarıklığın maksimum ve minimum uzunlukları ölçülür (37,38). Sistemik reaksiyon oluşturma riski daha fazladır ve daha fazla teknik bilgi gerektirir (10).

Tablo VIII: Prick testi ve intradermal testin karşılaştırılması (27).

PRİCK TESTİ	INTRADERMAL TEST
Basit, hızlı ve tekrarlanabilir test	Daha komplikedir, daha fazla zaman alır.
Aynı anda pek çok alerjen test edilir.	Aynı anda daha az alerjen test edilir.
Hastanın canını fazla acıtmaz.	Hastaya daha fazla acı verir.
Sistemik reaksiyon olasılığı düşüktür.	Sistemik reaksiyon olasılığı daha yüksektir.
Spesifitesi yüksek, yalancı pozitiflik nadirdir.	Yalancı pozitif olasılığı daha yüksektir.

İN VİTRO TESTLER

Periferik kan sayımı

Alerjik hastalıklarda, patofizyolojik sürecin sistemik bir parçası olarak dolaşımda bulunan eozinofillerin sayısı artmaktadır. Periferik kanda eozinofillerin oranı %10 ve üzerindeyse eozinofiliden söz edilebilir. Ancak bu durum alerjik sürecin lokal ya da sistemik bulgular vermesiyle ilişkili olarak her zaman ortaya çıkmamaktadır. Bu nedenle yardımcı bir laboratuvar yöntemi olarak değerlendirilmelidir. Ayrıca eozinofillerin ortaya çıktığı paraziter enfeksiyonlar, tüberküloz, kollajen doku hastalıkları, sarkoidoz, maligniteler gibi pek çok farklı klinik durum olabileceği akılda tutulmalıdır (39).

Total IgE düzeyi tayini

Alerjik rinitli hastaların %35-50'sinde serum IgE normal sınırlarda iken atopik olmayan normal grupta serum IgE düzeyi %20 artmıştır (11). Kanda total IgE seviyesi için 100-150 U/ml üzerindeki değerler yüksek kabul edilir. Yükselmiş serum total IgE düzeyleri atopik hastalık tanısını destekler. Astım ve rinit olgularında, dermatolojik hastalıklarda, alerjik bronkopulmoner aspergillozis, immün yetmezlikler, paraziter enfeksiyonlarda ve ilaç reaksiyonları tanısında yararlanılabilmektedir (39).

Spesifik IgE Tayini

Spesifik IgE testleri RAST veya floresan ortamlarında yapılabilir ve enzim bağlı immunosorbent ortam (ELISA) kullanılabilir. RAST'da solid ortama bağlanan alerjen hastanın serumu ile inkube edilir. IgE molekülleri alerjene bağlanır. Ayrıntılı yıkama işleminden sonra

radioaktif işaretli anti IgE ortama ilave edilir ve tekrar yıkama yapıldıktan sonra radyoaktivite ölçülür (10). Sensitivitesi %92, spesifitesi %99 ve test yeterliliği %96'nın üzerindedir. RAST, deri testi yorumunun güç olduğu şiddetli egzema ve dermagrafizmi olan hastalar ve çoklu deri testini tolere edemeyen çocukların değerlendirilmesinde uygun bir seçenek olarak düşünülebilir (40). RAST testleri daha pahalıdır, geç sonuç alınır ve cilt prick testlerinden daha sensitif veya spesifik değildir. Genellikle RAST ve cilt prick testlerinin sonuçları arasında iyi bir korelasyon vardır (10).

Tablo IX: Cilt prick testi ve RAST testlerinin karşılaştırılması:

CİLT PRİCK TESTİ	RAST
Anında sonuç alınır	Günler haftalar gerekir
Ucuz	Pahalı
Güvenli (sadece inhalantlara karşı)	Çok güvenli
Hafif sensitif	Daha az sensitif
Terapiden etkilenir	Terapiden etkilenmez
Performans ve yorum için eğitim gerekir	Eğitimli operatör ve yorumcuya ihtiyaç vardır

Nazal sitoloji

Nazal yaymalar burun içinde enflamasyon varlığını ve tipini tespit etmede yararlı olabilir. Yayma yapılırken fırça arkadan burun ön tarafına doğru alt konka boyunca ilerletilir (10). Alınan sekresyon lam üzerine sürüldükten sonra açık havada kurutma veya etil alkol ile tespit edilir. Wright, Giemsa ya da Hansel boyası ile boyanır (41). Nazal eozinofili tanısı için nazal yaymalarda bulunması gereken eozinofil oranı %5-25 olarak bildirilmiştir. Bu oranlar alerjik burunlarda ve NARES durumunda görülür (10). Her ne kadar nazal eozinofili periferik eozinofiliden daha anlamlı olsa da, hem alerjik hem de nonalerjik rinitte nazal eozinofili saptanabilir. Nazal sitoloji, enflamatuvar ve non-enflamatuvar rinopatilerin, alerjik ve enfeksiyöz rinitlerin, viral ve bakteriyel enfeksiyonların ayırıcı tanısı ve tedaviye yanıtın takibinde kullanılabilir (27).

Sakarın testi:

Sakarın tablet alt konkanın anterior kenarından 1cm geride olacak şekilde medial kenarına yerleştirilir. Hastaya hapsirmeden, burnunu çekmeden sakın bir şekilde oturması gerektiği bildirilir. Dakikada bir kez yutkunması ve tadı algılar algılamaz bildirmesi istenir. Normal bireylerde sakarinin temizlenme süresi 20 dakikadan kısadır. Bu sürenin uzaması

primer silier diskinezi veya kistik fibrozis gibi mukosilier temizlik mekanizmasının bozuk olduğu hastalıkları düşündürür, kronik rinosinuzitler gibi kronik enfektif durumlarda veya akut viral üst solunum yolu enfeksiyonlarında da temizlenme süresinde uzama meydana gelebilmektedir (10).

NONALERJİK RİNİTLER

Alerjik olmayan rinitli hastalarda oluşan yakınmalar AR'li hastalarda olduğu gibi kişinin iş ve sosyal hayatını etkilemekte, rinit yakınmalarının ve komplikasyonlarının tedavi giderleri ve dolaylı iş gücü kayıplarıyla ciddi bir sosyoekonomik soruna neden olmaktadır (42). NAR'lar patofizyolojisinde IgE'ye bağlı immunolojik mekanizmaların bulunmadığı tüm rinitleri içermektedir (9). Epidemiyolojik çalışmalar kronik rinitli hastaların yaklaşık %50'sinin alerjik olmadığını göstermektedir (43). Saf NAR, saf AR ve her ikisinin birlikte olma prevalansı üzerinde yapılan bir retrospektif çalışmada saf AR %43, saf NAR %23 ve ikisi birlikte %34 oranında bulunmuştur (44). AR'de yakınmalar hastaların %70'inde 20 yaşından önce ortaya çıkarken alerjik olmayan rinitli hastaların %70'inde 20 yaşından sonra yakınmalar başlamaktadır (42).

SINIFLANDIRMA

Nonalerjik rinitleri 7 temel alt tipe ayrabiliriz: Akut ve kronik infeksiyöz rinitler, eozinofilik nonalerjik rinit (NARES), mesleksi rinit, hormonal rinit, ilaçlara bağlı rinit, gustatuar rinit ve vazomotor rinit (VMR) (9).

PATOFİZYOLOJİ

AR'ye göre NAR patofizyolojisi daha az bilinmektedir. Kişinin otonom sinir sistemi dengesinin, fizyolojik yapısının ve psikolojik durumunun yakınmaların şiddeti üzerinde etkisi olduğu düşünülmektedir (42,43). VMR'li hastalarda artmış bir vazomotor refleks açık olarak gösterilememiş olsa da bu kişilerin iritanlara karşı aşırı hassas olduğu ya da nazal reflekslerin nöral kontrolünde bir dengesizlik görülmektedir (45). Bu hastaların nazal mukoza elemanlarının hücresel düzeyde sinir uyarımına aşırı yanıt geliştirdiği gösterilmiştir (46). Hastalar oda veya vücut yüzeylerinde meydana gelen ısı değişikliklerine, soğuk ve kuru havaya, yüksek nem, sigara dumanı, boya, parfüm gibi keskin kokulara, egzoz dumanı ve diğer inhale edilen rahatsız edici maddelere karşı ani gelişen burun tıkanıklığı, sulu burun akıntısı gibi yanıtlar gösterebilmektedirler (43). Nazal mukoza, sempatik, parasempatik ve peptiderjik sinirler ile uyarılmaktadır. Sempatik sistem vazokonstriksiyon ve nazal sekresyonda azalmaya neden olur iken parasempatik sistem vazodilatasyona ve nazal sekresyonda artışa neden

olmaktadır. NAR'da, parasempatik sistemin sempatik sistemden daha fazla çalıştığı, dengenin parasempatik sistem lehine bozulduğu öne sürülmektedir (47). Peptiderjik sinirlerden salgılanan nöropeptidlerin de NAR patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir (43). Tai ve Baraniuk, otonom sinir sistemi disfonksiyonu ile duyuşal sinir uçları arasında bir ilişki olabileceğini bildirmişlerdir. Peptiderjik sinirler; NO, VIP, NPY, SP, NKA ve CGRP gibi nörotransmitterler kullanmaktadır. Tip C duyuşal sinir liflerinin uyarılması ile SP, NKA ve CGRP salınımı olmakta ve buna bağılı vazodilatasyon, damar dışına plazma çıkışı ve glandular sekresyonda artış olmaktadır (48). IgE'ye bağılı olmadan meydana gelen mast hücre degranülasyonu NAR patofizyolojisini açıklamaya çalışılan diğer bir mekanizmadır. Soğuk veya kuru hava gibi immünolojik olmayan bir uyarının burun sekresyonlarının hiperozmolalitesine ve kurumasına yol açtığı, bununda mast hücre degranülasyonuna neden olduğu, açığa çıkan histamin ve diğer kimyasal aracı maddelerin rinit sürecini başlattığı gösterilmiştir (42,43). Yaşlanma ile nazal mukozada silyalı epitelden çok katlı yassı epitele metaplazi olmakta, goblet hücresi ve submukozal bez sayısı ve kavernoöz doku kanlanması azalmaktadır. Kan damarlarındaki tonus da azaldığından burun tıkanıklığı belirgin hale gelir. Nazal mukozada meydana gelen bu değışiklikler VMR'nin daha geç yaşta ortaya çıkma nedeni olarak düşünülmektedir (43).

KLİNİK

NAR'lı hastalarda genellikle burun tıkanıklığı ve sulu burun akıntısı görülürken, kaşıntı ve hapşırık yakınmaları da tabloya eklenebilir. Semptomların ortaya çıkışına sıklıkla ani ısı ve hava değışiklikleri yol açar. Hastalık yılboyu görülmesine karşın, ev ile ev dışı ortam arası ısı farkının en fazla görüldüğü sonbahar ve kış aylarında daha sık görülür (45).

Burun tıkanıklığı

Burun tıkanıklığı temel olarak submukozal kapasitans damarlarındaki artmış kan akımına bağılıdır. Mukozal kan akımı kontrolü sempatik sistem ile sağlanırken, parasempatik sistem de katkıda bulunmaktadır (43). Sempatik sistemin etkisinin ortadan kalkması durumunda ortaya çıkan tablo, sürekli vazodilatasyondur (9). Nazal kavite vasküler yapısında; arteriyoller, kapillerler ve arteriyovenöz anastomozlar rezistans damarlarını, venler ve venöz sinüzoidler kapasitans damarlarını oluşturmaktadırlar. Rezistans damarlarının sempatik kontrolü bölgesel kan akımını kontrol ederken, kapasitans damarlarının sempatik tonusu nazal direnci düzenlemektedir. Kapasitans damarlarının vasküler tonusu; metabolik ve vazoaaktif

maddeler, ısı değişiklikleri ve nörotransmitterlerden etkilenmektedir. Sempatik otonomik kontrol ortadan kalktığıında nazal direnç ve konjesyon artmaktadır (43).

Burun akıntısı

Salgı bezleri seröz ve müköz hücreler içermektedir. Bez hücreleri genel olarak parasempatik sistem tarafından kontrol edilmekte olup, lökotrienler, prostaglandinler, elastaz ve kimaz gibi lokal faktörlerden de etkilenmektedir (49). Nazal mukozadaki seröz ve müköz salgı bezleri uyarıldığında nazal sekresyonda artış olmaktadır. Postgangliyonik parasempatik liflerin nazal sekresyon oluşumundaki etkileri nazal damarlar üzerine olan etkilerinden daha fazladır. M3 ve daha az oranda da M1 muskarinik reseptörlerinin nazal submukozal salgı bezleri sekresyonunda görevli olduğu gösterilmiştir (43). Burun akıntısının oluşmasının submukozal bezlerin aşırı uyarılması dışında kan damarlarından plazmanın damar dışına çıkışı da rol oynamaktadır. Burada etkili olan kimyasal ajanlar SP, histamin, kinin ve lökotrienlerdir. Plazmanın damar dışına çıkışı arteriyovenöz basıncın etkisi ile pencere kapillerlerden olmaktadır. En belirgin ve ani plazma ekstravazasyonu nosiseptif uyarı ile olmaktadır (50).

Burun kaşıntısı ve hapşırık

Parasempatik sistemden gelen refleksler, saniyeler içinde hapşırık ve nazal sekresyonda artış ile kendini gösterir. Tip C duyusal nöronların CGRP, SP ve NKA gibi nöropeptidleri de içermekle birlikte klasik nörotransmitterleri asetilkolindir. Bu nöropeptidler endotelial bağları etkileyerek plazma çıkışına neden olurlar. Bu nöropeptidlerin reseptörleri salgı bezlerinde bulunur. VIP bağlanma noktaları nazal epitelyumda, salgı bezlerinde ve damarlarda bulunup, salınımında vazodilatasyon ve nazal sekresyonda artışa neden olur. Postgangliyonik sempatik sinirlerde NPY bulunmakta ve damarlar üzerindeki sempatik etki noradrenalinin kısa süreli ve NPY'nin uzun süreli aktivitesi ile sağlanmaktadır (43,51).

NONALERJİK RİNİT TİPLERİ

Vazomotor Rinit

VMR, alevlenmelerle karakterize, perennial seyir izleyen, ani başlayan ve genellikle kısa süren, burun tıkanıklığı, sulu nazal veya postnazal akıntı semptomları olan, alerji testlerinin negatif olduğu ve nazal sekresyonlarda eozinofillerin artmadığı, hiperreaktif bir nazal mukoza hastalığıdır (11). VMR genelde orta yaş erişkinlerde görülmekte olup, 50 yaş üzerinde görülen kronik rinitlerin en yaygın nedenidir ve ileri yaşlarda ortaya çıkan bir rinit tablosu aksi ispat edilene kadar VMR olarak kabul edilmektedir (43). VMR'nin genel popülasyondaki prevalansı %5-10 olarak hesaplanmış ve bayanlarda daha fazla görüldüğü

bildirilmiştir (52). Kişinin otonom sinir sistemi dengesinin, fizyolojik yapısının ve psikolojik durumunun yakınmaların şiddeti üzerinde etkisi olduğu düşünülmektedir (42,43). Soğuk ve kuru hava, yüksek nem, boya, çamaşır suyu, parfüm gibi keskin kokular, sigara ve egzoz dumanı gibi iritanlar semptomları başlatabilmektedir. Ayrıca yorgunluk, stres ve cinsel aktivite gibi kişisel faktörler de hastalarda klinik tabloyu ortaya çıkarabilmektedir. VMR’de semptomlar yılın herhangi bir zamanında aniden başlar. Hastalarda semptomların başlamasına sıklıkla ani ısı ve hava basıncı değişiklikleri yol açar (11). VMR’de aniden başlayan semptomlar, tetikleyici faktörlerin ortadan kalkmasıyla kısa sürede kaybolur. VMR’yi, NARES’ten ayıran en önemli özellik semptomların aniden başlayıp kısa sürmesidir (53). Burun tıkanıklığı için oral veya kısa etki süreli topikal dekonjestanlar, burun akıntısı için topikal antikolinergik ipratropium bromid nazal sprey kullanılmaktadır. Topikal nazal steroidler ve antihistaminik azelastin nazal spreylere de VMR yakınmalarına genel olarak etkili ilaçlardır. Genel olarak antihistaminiklerin VMR tedavisinde yeri olmamakla birlikte, semptomlarda etkili olduğu gözlenen azelastinin nazal sprey formu da faydalıdır (42,43). Nörojenik refleks artışı olan olgularda kapsaisin nazal spreyin kullanımı ile olumlu sonuçlar alınmıştır (54). Serum fizyolojik ile yapılan burun yıkamaları, nazal mukozadan iritan maddelerin temizlenmesine ve sekresyonların osmolalitesinin normalleşmesine katkıda bulunmaktadır (45). Alt konka ön kısımlarına ve buna karşılık gelen nazal septum ön kısmına uygulanan gümüş nitrat incileri uygulaması ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir (55). Ayrıca oxymetazoline ya da xylometazoline nazal dekonjestanların dirençli VMR’li hastalarda 10 gün süre ile tedavide kullanılabileceği bildirilmiştir (56).

Eozinofilik Nonalerjik Rinit (NARES)

NARES perennial hapsirik nöbetleri, sulu burun akıntısı, burun kaşınması, burun tıkanıklığı, koku duyusu kaybı gibi semptomların görüldüğü; nazal smearde eozinofillerin %20’den fazla olduğu bir tablodur. Bu semptomlara ek olarak cilt prick testlerinin negatifliği ve serum IgE antikorlarının yokluğu bu hastalığın karakteristiğidir. NARES’in prevalansı NAR’li hastaların %13 ile 33’ü arasında değişir (49). NARES’te eozinofillerin ağırlıkta olduğu, buna karşın mast hücreleri ve bazofillerin artmadığı ve nörolojik olduğu sanılan bir enflamasyon vardır. NARES’li hastaların yaklaşık %70’inde semptomlar 20 yaşından sonra başlar. Atopi ve ailede alerjik rinit öyküsü yoktur (11). Patofizyolojisinde eozinofillerden salgılanan ECP, MBP, eozinofil peroksidaz gibi kimyasal ajanların nazal mukozal disfonksiyona neden olduğu düşünülmektedir. NARES, tek başına veya nazal polip, IgE’ye

bağlı olmayan astım veya aspirin duyarlılığı ile birliktelik gösterir. NARES septomları VMR ve AR'den daha şiddetli olma eğilimindedir. Anozmi semptomu, tüm rinitler içinde en sıklıkla NARES'e eşlik eden bir yakınmadır (9). NARES'deki anahtar hücre eozinofillerin inaktif formlarının spesifik reseptörleri nedeniyle kortikosteroidlerden etkilenecek yaşam sürelerinin, kemotaksilerinin ve sayılarının azalması kortikosteroidleri tedavideki en etkili ve önemli ilaç grubu olarak ortaya çıkarmaktadır. Kortikosteroidlere ek olarak oral veya topikal dekonjestanlar kullanılabilir, antihistaminiklerin yararı yoktur (11).

Tablo X: AR, VMR ve NARES'in karşılaştırılması (9).

KLİNİK ÖZELLİKLER	ALERJİK RİNİT	VAZOMOTOR RİNİT	NARES
Başlangıç yaşı	<30	>30	>30
Alevlendiren etkenler	alerjenler	İrritanlar, hava değişiklikleri	Aspirin, NSAİ
YAKINMALAR			
Hapşırık	Sık	Nadir	Nadir
Anozmi	Nadir	Nadir	Sık
Göz kaşıntısı	Sık	Nadir	Nadir
Astım	Sık	Nadir	Nadir
Aspirin idyosinkrazisi	Nadir	Nadir	Sık
Polip varlığı	Nadir	Nadir	Sık
LABORATUVAR BULGULARI			
Nazal sitoloji	Eozinofili	Eozinofili yoktur	Eozinofili
Deri testi / spesifik IgE bakısı	Pozitif	Negatif	Negatif
Total IgE	Yüksek	Normal	Normal
Paranasal sinüs BT	Genellikle normal	Normal	Anormal (polipoid değişiklikler)

Hormonal Rinit

Gebelik, oral kontraseptif kullanımı, diğer östrojen içeren ilaçlar, hipotiroidizm ve akromegali gibi endokrinolojik durumlar hormonal rinite neden olabilir. Gebelikte dolaşan kan hacminin aşırı artması nazal vasküler göllenmeye yol açarken, progesteron da vasküler düz kasların gevşemesine neden olur. Bu durumda burun tıkanıklığı bariz hale gelir (9). Östrojenler burunda vasküler konjesyona yol açarak nazal obstrüksiyon ve nazal hipersekresyona yol açar. Beta östradiol ve progesteronun nazal epitelyum hücrelerinde ve mukozal mikrovasküler endotel hücrelerindeki H1 reseptörlerinin ekspresyonunu arttırdığı ve eozinofil migrasyonu ve degranulasyonunu indüklediği gösterilmiştir (58). Geniş çok merkezli bir çalışmada gebeliğe

bağlı rinitin kümülatif insidansı %22 saptanmış olup, sigara içen kadınlarda bu oran %69'a çıkmaktadır (59). Östrojenin yanı sıra tiroid hormonlarının da nazal mukoza üzerinde etkisi vardır ve hipotiroidi halinde rinit semptomları ortaya çıkabilir. NAR'lı hastaların %2-3'ünde hipotiroidi bulunmuştur. Hipotiroidi durumunda ortaya çıkan sempatik hipoaktivitenin, nazal mukozada da etkili olduğu, parasempatik aktivitenin göreceli artmasıyla vazodilatasyon ve sekresyon artışının ortaya çıktığı düşünülmektedir (11).

İlaçlara Bağlı Rinit

Aspirin, NSAİ ilaçlar, Beta blokerler, ACE inhibitörleri, oral kontraseptifler, psikotrop ajanlar uygulandıklarında rinit semptomlarını arttırabilirler (57). Antihipertansif ilaçlar, norepinefrin depolarında tükenmeye neden olarak parasempatik sistemin ağırlık kazanmasına ve vazodilatasyona yol açarlar. Rinitis medikamentoza, genelde topikal dekonjestanların veya kokainin uzun süre ve sık kullanımı ile ortaya çıkan bir durumdur. Nazal mukozalardaki alfa adrenerjik reseptörlerin desensitize olmasıyla adrenerjik tonus azalır. Burun tıkanıklığının artışı ve buna bağlı olarak daha fazla topikal dekonjestan kullanma gereği gibi bir kısır döngü ortaya çıkar (9). Aspirin ve diğer NSAİ ilaçlar araşidonik asit metabolizmasını etkileyerek lökotrienlerin artmasına yol açarlar (11).

Mesleksel Rinit

Kimyasallar, yapıştırıcılar, solventler, sigara dumanı ve çalışma ortamındaki küçük moleküller gibi irritatif veya toksik ajanlara maruz kalma ile oluşan rinit olarak tanımlanır. Bu ajanlar immunolojik olmayan mekanizma ile etki ederler ve irritasyon, nazal obstruksiyon, sulu sekresyon, postnazal akıntı ve hapşırmaya yol açarlar. Nazal epitelyal hücrelerin ve nöronların iritanlarla uyarılması veya hasarı proinflamatuvar medyatörler ve nöromedyatörlerin sentezine yol açar. Bu medyatörler nazal mukozayı inflamasyon ve enfeksiyona yatkın hale getirir ve rinit semptomları oluşur (57). İrritatif etki daha çok talk, kömür tozu, ozon, boya kokusu, toluen, ksilen, sülfür dioksit, sigara dumanı ve hava kirliliği ile ortaya çıkar. İn hale edilen ajanlar nazal mukozada iritan reseptörleri uyarır; P maddesi ve diğer nöropetidler nazal duyuşal sinirlerden salgılanır ve burunda yanma hissi ortaya çıkar (60).

Atrofik Rinit

Primer atrofik rinit daha çok geri kalmış ülkelerde görülen ve hijyen bozukluğuna bağlı olarak gelişen bir rinittir. Nazal mukoza ve altındaki konkanın ilerleyici atrofisi burun içinde kabuklanmaya sebep olur (9). Hastalarda burun tıkanıklığı, anozmi, kötü koku, epistaksis ve başağrısı yakınmaları vardır. Etyolojide bakteriyel enfeksiyonlar (Klebsiella

ozaenea), A veya D hipovitaminozu, demir eksikliği, östrojen eksikliği, aşırı sempatik sinir sistemi aktivitesi, geniş nazal kavite ve toksinlere maruz kalma suçlanan faktörlerdir (11). Sekonder atrofik rinit, geçmişte nazal cerrahi veya travma geçirmiş, radyasyon tedavisi veya çok sık kronik sinüs infeksiyonuna maruz kalan kişilerde, ileri yaşlarda, daha çok burunda krut oluşması ile karakterize bir atrofik rinit tipidir.

Gustatuar rinit

Acılı yiyecekler yendiğinde ani ve aşırı burun akıntısı görülmekte olup, bu durum tamamen nörojenik refleks mekanizmalarına bağlıdır. Burada efferent yolu sağlayan parasempatik sinirlerdir. Acılı yiyecekler etkisini kapsaisin içerikleri üzerinden yaparlar ve patofizyolojide duyuşsal sinir fibrillerinden salgılanan nöropeptidler sorumludur (9).

Tedavi

Yakınmalar temel olarak düşünöldüğünde burun akıntısından şikayet eden olgularda ve gustatuar rinit gibi patofizyolojisinde otonomik dengesizlik düşünölen durumlarda antikolinergik spreyleyin; burun tıkanıklığından yakınan olgularda ise dekonjestanların veya vazokonstriktif özelliklerinden daha fazla yararlanmak için nazal kortikosteroidli spreyleyin kullanımı önerilmektedir. Topikal nazal steroidlerin antiinflamatuvar özellikleri nedeniyle inflamatuvar NAR'larda kullanımı oldukça yararlıdır (9). Topikal nazal antihistaminik preparat olan azelastinin NAR'larda görölen burun akıntısı, burun tıkanıklığı ve postnazal akıntı üzerine etkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (52). İpratropium bromid kolinerjik sinir sistemini inhibe ederek, seröz ve serömüköz bezlerden salgıyı önlemektedir. Sistemik emilimi kimyasal özelliğinden dolayı az olduğundan yan etkileri nadirdir, ancak burunda kuruluk ve hafif burun kanamalarına yol açabilir (9).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Temmuz 2009-Kasım 2009 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Hasta grupları Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi KBB Polikliniği'ne başvuran ve burun tıkanıklığı, burun akıntısı, burun kaşıntısı ve hapşırık şikayetlerinden en az ikisi bulunan 16-65 yaş arası hastalardan oluşturuldu. Rinitle ilişkili hiçbir yakınması ile muayene bulgusu olmayan ve cilt prick testleri negatif olan sağlıklı erişkinler ise kontrol grubu olarak alındı.

Çalışmadan dışlanma kriterleri;

1. Muayene döneminde aktif KBB enfeksiyonu olanlar.
2. Nazal polipler, aşikar deviasyon, neoplastik hastalığı olanlar.
3. Daha önce herhangi bir şekilde nazal kaviteye yönelik cerrahi girişim (radyofrekans, septoplasti, endoskopik cerrahi vb) geçirmiş olanlar.
4. Gebeler, sistemik endokrin hastalığı olanlar, rinitis medikamentoza tanısı alanlar.
5. Son bir ay içinde her türlü lokal nazal ilaç alanlar ve/veya sistemik antihistaminik, steroid, antidepresan ilaç tedavisi kullananlar.

Çalışmaya dahil edilen hastalara gerekli bilgilendirme yapılarak onayları alındı. Hazırlanan kayıt formlarına çalışmaya alınan tüm grupların adı, soyadı, yaş ve cinsiyet gibi genel bilgilerinin yanı sıra ayrıntılı öykü ve fizik muayene bulguları toplanarak kaydedildi. Burun tıkanıklığı, burun akıntısı ve kıvamı, hapşırık, burun kaşıntısı, geceleri ağız solunumu yapma, horlama, koku ve tad duyusu kaybı, işitme bozukluğu, astım birlikteliğinin olup olmadığı sorgulandı. Belirtilerin başlangıcı, belirtileri arttıran etkenler, eşlik eden hastalıklar, ailede alerji hikayesi, evde ve iş yerinde bulunan alerjenler, daha önce alınan medikal tedaviler standart formlara kaydedildi.

Fizik muayenede anterior rinoskopide nazal mukozanın rengi, solukluk derecesi, konka hipertrofisi ve polip varlığı, akıntının rengi ve kıvamı, septum deviasyonunun varlığı ve yeri kaydedildi. Hastalara nazal endoskopi yapılarak nazofarenks ve nazal kavite ayrıntılı olarak değerlendirildi. Diğer KBB muayeneleri de yapılarak kaydedildi.

Hastalara standart yaşam kalitesi formları (SF-36) doldurtuldu. Verilen cevaplara göre tüm hastaların skorları hesaplandı. Ölçekten alınan puan 0-100 arasında olup, puan arttıkça yaşam kalitesi artmaktadır. Hastalar SF-36 formunda fiziksel fonksiyon (FF), fiziksel rol (FR), vücut ağrısı (VA), genel sağlık (GS), canlılık (C), mental sağlık (MS), sosyal fonksiyon (SF), duygusal rol (DR) gibi 8 alt başlık altında değerlendirilmiş olup, tüm bu

alanlarda grupların ortalamaları kaydedildi. Tüm grupların mental sağlık bileşeni (MSB) ve fiziksel sağlık bileşeni (FSB) yaşam kalitesi skor ortalamaları karşılaştırıldı.

Tüm gruplara cilt prick testi uygulandı. Rinitle ilişkili yakınmaları olup cilt prick testinde en az bir alerjene karşı pozitif yanıtı olanlar alerjik kabul edilirken, rinitle ilişkili yakınması olmasına karşın hiçbir alerjene pozitif yanıt alınamayan hastalar nonalerjik olarak gruplandırıldı. Bu şekilde 13 alerjik ve 13 nonalerjik hasta değerlendirildi. Bu gruplardan elde edilen verilerin karşılaştırılabilmesi amacıyla rinitle ilişkili yakınması olmayan ve cilt prick testi negatif olan 13 sağlıklı bireyden oluşan bir kontrol grubu oluşturuldu.

Tüm hastaların sitolojik değerlendirilmesi için nazal sürüntü örneği alındı. Periferik kan örnekleri alınarak total IgE düzeyleri saptandı. Olası bir hipo veya hipertiroidi açısından T3, T4 ve TSH düzeyleri bakıldı. Hastalarda nazal hava akımı nazal peak flowmetre ile değerlendirildi. Hastalara nazal lavaj uygulanarak lavaj sıvısında substance P, CGRP, VIP, endotelin, IL-5 ve IgE değerleri saptanarak sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldı. Hastalara sakarin testi de uygulanarak mukosilier klirens değerlendirildi. Rinit yakınması olan hastalarda astım oranlarının yüksek olması nedeniyle hastalar SFT ile değerlendirilerek göğüs hastalıklarına konsulte edildi.

Cilt Prick Testi

Tüm gruplara cilt prick testi uygulandı. Cilt prick testinde aşağıdaki materyaller kullanıldı:

- 1- Pozitif kontrol: Histamin
- 2- Negatif kontrol: Gliserinli salin
- 3- Alerjenler:
 - a) Derma. Mix (Ev tozu Karışım) ALK-Abello
 - b) Pollens 2 ALK-Abello (Huş, Dışbudak, Zeytin, Meşe, Akasya)
 - c) Pollens 3 ALK-Abello (Yulaf, Buğdar, Arpa, Çavdar)
 - d) Pollens 4 ALK-Abello (Domuz Ayırığı, Çayır Otu, İngiliz Çimi, Ç.Kelp Kuyruğu, Tavşan bıyığı)
 - e) Pollens 5 ALK-Abello (Pelin, Akkazayağı, Dik Çam Otu, Sinir Otu)
 - f) Moulds Mix 1 ALK-Abello (Alternaria, Chaet, Clasd Fulvum, Cl Herbarum, Fusarium)
 - g) Moulds Mix 2 ALK-Abello (Mucor, Neurosp Pullularia, Rhizopus)
 - h) Moulds Mix 3 ALK-Abello (Aspergillus, Asp Amstelodami, Asp Fumigatus, Niger&terrius)
 - i) Moulds Mix 4 ALK-Abello (Penicilium, Penicillium Expansum, Pen Notatum)

- j) Feather Mix ALK-Abello (Kümes Hayvanları Karışımı)
- k) Dog Hair ALK-Abello (Köpek)
- l) Cat Hair ALK-Abello (Kedi)
- m) Blatella Germanica ALK-Abello (Hamam Böceği)

Cilt prick testi ön kol volar bölgeye alkol ile cilt temizliği yapıldıktan sonra solüsyonlar aralarında en az iki cm olacak şekilde birer damla damlatılarak uygulandı. Kola damlatılan her test solüsyonunun üzerinden staller point batırılarak kanatmadan cilt epidermis tabakası delindi. Herhangi bir sistemik reaksiyon gelişme ihtimaline karşı acil müdahale için tansiyon aleti, steteskop, turnike, entubasyon tüpü, laringoskop, airway, IV sıvı solüsyonları, adrenalin, antihistaminik ve steroid ampüller test yapılan odada bulunduruldu. Sistemik antihistaminik, steroid ve antidepresan tedavisi alan hastalarda cilt prick testi uygulamasından bir ay öncesinde ilaçları kesildi.

Cilt prick testi uygulamasından 20 dakika sonra eritem ve endurasyon değerlendirildi. Eritem ve ödem milimetrik değerde kaydedildi. Eritem varlığında 3 mm ve üzeri endurasyon pozitif olarak kabul edildi.

Nazal Sitolojik Değerlendirme

Tüm olguların burun sekresyonları nazal sitolojik değerlendirme amacıyla incelendi. Tek kullanımlı fırçalar ile alt konka medial yüzünden sürüntü alındı. Burundan çıkarılan fırça lam üzerine yumuşak hareketlerle yuvarlanarak yayma yapıldı. Alınan örnek %70'lik alkol solüsyonu ile fikse edildi. Sonrasında nazal smear örnekleri PAP (Papanicolaou) boyası ile boyandı. Boyama otomatik boyama cihazı ile yapıldı. Hazırlanan preparatlar otomatik kapama cihazı ile kapatıldı. Preparatlar ışık mikroskobunda 20'lik büyütmede tarandı. Birkaç alanda 100 hücre sayıldıktan sonra hücre tiplerinin yüzde oranları belirtildi. Gruplar nazal smeardaki eozinofil yüzde oranları açısından karşılaştırıldı.

Serum total IgE

Serumda total IgE'nin normal sınırı incelemenin yapıldığı laboratuvar için 100 IU/ml ve altı olarak kabul edildi. Total IgE düzeyleri 100 IU/ml ve altı normal, 100 IU/ml' nin üstü yüksek kabul edilerek gruplar değerlendirildi.

Nazal Lavaj Sıvısının Toplanması

Hastalar oturur pozisyonda ve başları geriye doğru yatay düzlemlerle 30 derece açılı olacak biçimde bükülü iken her bir burun deliğine 30 °C sıcaklığa getirilmiş 10 ml serum fizyolojik solüsyonu verildi. Bu sırada hastadan yutkunmaması ve soluğunu tutması söylenerek

on saniye sonra hastadan polipropilen bir kabın içine basınçlı bir şekilde burun içindeki sıvıyı boşaltması istendi. Alınan nazal lavaj örnekleri ependorf kaplarına konularak tüm örnekler toplanıp çalışma tamamlanana kadar -80 °C’de saklandı. Nazal lavaj sıvısında substance P, CGRP, VIP, endotelin, IL-5 ve IgE parametreleri değerlendirildi.

Nazal Lavaj Sıvısında sitokin ve nöromediyatörlerin biyokimyasal analizi

Nazal lavaj sıvılarında IL-5 tayini, human IL-5 ELISA kiti (BenderMed Systems, Kat No: BMS278) kullanılarak, üretici firmanın kit prospektüsünde verdiği talimatlar doğrultusunda yapıldı. Sonuçlar ELISA okuyucusu (ThermoLab Systems) kullanılarak 450 nm’de kaydedildi. Intraassay ve interassay varyasyon katsayısı sırasıyla, %6,6 ve %6,8’di. IL-5 için minimal saptanabilir düzey 1,5 pg/mL idi.

Nazal lavaj sıvılarında IgE düzeyleri ölçümü DRG firmasının kiti (Kat No: EIA-1788) kullanılarak, üretici firmanın kit prospektüsünde verdiği talimatlar doğrultusunda yapıldı. Sonuçlar ELISA okuyucusu (ThermoLab Systems) kullanılarak 450 nm’de kaydedildi. IgE için minimal saptanabilir düzey 5 IU/mL idi.

Nazal lavaj sıvılarında VIP tayini, human VIP ELISA kiti (Phoenix Pharmaceuticals, Kat No: EK-064-16) kullanılarak, üretici firmanın kit prospektüsünde verdiği talimatlar doğrultusunda yapıldı. Sonuçlar ELISA okuyucusu (ThermoLab Systems) kullanılarak 450 nm’de kaydedildi. Intraassay ve interassay varyasyon katsayısı sırasıyla, %5-10 ve <%15’idi. VIP için minimal saptanabilir düzey <0,12 ng/mL idi.

Nazal lavaj sıvılarında CGRP tayini, human CGRP ELISA kiti (SPI-BIO, Bertin Pharma, Kat No: A05481) kullanılarak, üretici firmanın kit prospektüsünde verdiği talimatlar doğrultusunda yapıldı. Sonuçlar ELISA okuyucusu (ThermoLab Systems) kullanılarak 405 nm’de kaydedildi. Intraassay ve interassay varyasyon katsayısı sırasıyla, %5,2-7,0 ve %4,3-6,3’di. CGRP için minimal saptanabilir düzey <2 pg/mL idi.

Nazal lavaj sıvılarında Endotelin tayini, human Endotelin ELISA kiti (Cayman, Kat No: 583151) kullanılarak, üretici firmanın kit prospektüsünde verdiği talimatlar doğrultusunda yapıldı. Sonuçlar ELISA okuyucusu (ThermoLab Systems) kullanılarak 405 nm’de kaydedildi. Intraassay ve interassay varyasyon katsayısı sırasıyla %5 ve %6 idi. Endotelin için minimal saptanabilir düzey <1,5 pg/ml idi.

Nazal lavaj sıvılarında SP tayini, human SP ELISA kiti (Cayman, Kat No: 583751) kullanılarak, üretici firmanın kit prospektüsünde verdiği talimatlar doğrultusunda yapıldı. Sonuçlar ELISA okuyucusu (ThermoLab Systems) kullanılarak 405 nm’de kaydedildi.

Intraassay ve interassay varyasyon katsayısı sırasıyla, %10 ve %15 idi. SP için çalışma aralığı 3.9–500 pg/ml ve minimal saptanabilir düzey 3,9 pg/ml idi.

Mukosilier Klirens Ölçümü

Test oda sıcaklığında hasta oturur pozisyonda başı yukarıda olacak şekilde uygulandı. İnférieur konka medial yüzeyinin ön sınırından 1-1.5 cm posteriora ¼ sakkarin tablet yerleştirilerek kronometreye basıldı. Hastadan hapşırması, burnunu çekmemesi, başını öne eğmemesi ve 30 saniyede bir yutkunması istendi. Hastanın sakarin tabletin tadını hissettiği an kronometre durdurularak klirens süresi hesaplandı.

Solunum fonksiyon testi

Çalışmaya alınan tüm olgular Göğüs Hastalıkları bölümünce muayene edildi, astım varlığı yönünden değerlendirildi ve solunum fonksiyon testi uygulandı. Uygulanan SFT’de tüm hastaların FEV1%, FEV1/FVC, FEF 25, FEF 50, FEF 75 değerleri girilerek grupların ortalamaları karşılaştırıldı.

Nazal peak flowmetre

Muayene koltuğuna oturtulan hasta belli bir süre dinlendirildi ve sonra derin inspiryum yapması istendi. Ağız kapalı halde peak flowmetre cihazına (Vitalograph Asmaplan peak flowmetre) hızlı şekilde burundan ekspiryum yapması söylendi. İşlem iki kez tekrarlandı. Çıkan değer ortalaması kaydedildi.



Resim 1. Peak flowmetre testi

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 14.0 for Windows programı kullanıldı. Grupların normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov–Simirnov Testi ile incelendi. Peak flowmetre ve sakarin düzeyleri normal dağılım göstermediği için median değer (%25-%75) olarak gösterildi. İstatistiksel karşılaştırmalarda Kruskal Wallis ANOVA Testi kullanıldı. Diğer değişkenler normal dağılım gösterdiği için ortalama \pm standart sapma olarak gösterildi ve tek yönlü varyans analizi uygulandı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırmasında Ki-kare testi kullanıldı ve tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde olarak gösterildi. $P<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya alınan olguların yaşları 16 ile 61 (33,18±10,92) arasındaydı. AR grubundaki hastaların yaş ortalaması 31,23±11,54, NAR grubundaki hastaların yaş ortalaması 30,92±11,70, kontrol grubunun yaş ortalaması 37,38±8,88 olarak saptandı.

AR grubunda 9 kadın (%69,2), 4 erkek (%30,8) bulunurken, NAR grubunda 8 kadın(%61,5), 5 erkek (%38,5) ve kontrol grubunda da 8 kadın (%61,5), 5 erkek (%38,5) olduğu saptandı. Çalışmaya alınan grupların cinsiyet dağılımları ve yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı (Tablo 11).

Tablo XI: Çalışmaya alınan hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları

Hasta grubu	Sayı	Erkek	Kadın	Yaş ortalaması	Yaş aralığı
Alerjik rinit	13	4(%30,8)	9(%69,2)	31,23±11,54	16-61
Nonalerjik rinit	13	5 (%38,5)	8 (%61,5)	30,92±11,70	19-52
Kontrol	13	5 (%38,5)	8 (%61,5)	37,38±8,88	21-49

Öykü ve Semptomlar;

AR grubunda ailede atopi öyküsü 5 (%38,5) hastada, NAR grubunda ise 8 (%61,5) hastada saptandı. AR grubunda yer alan 13 hastanın semptom sorgulaması sonucunda 9 (%69,2) hastanın yakınmalarının mevsimsel, 4 (%31,8) hastanın yakınmalarının yıl boyu görüldüğü saptandı. NAR grubunda yer alan 13 hastanın 6'sının (%46,15) yakınmaları mevsimsel, 7'sinin yakınmaları (%53,85) yıl boyu görülmekteydi.

Çalışmaya alınan gruplardaki semptomların dağılımı Tablo 12'de özetlenmiştir. AR grubundaki 13 hastanın tümünde (%100) hapşırık yakınması vardı. Burun tıkanıklığı ve akıntı 12 (%92,3) hastada mevcuttu. En az görülen semptom burun kaşınması 8 (%61,5) hastada tespit edildi. NAR grubunda en sık görülen semptom 11 (%84,6) hastada saptanan burun tıkanıklığıydı. Ayrıca 10 (%76,9) hastada hapşırık, 9 (%69,2) hastada burun kaşınması ve 8 (%61,5) hastada burun akıntısı tespit edildi. AR ve NAR gruplarında burun tıkanıklığı, burun akıntısı, burun kaşınması ve hapşırma semptomları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p<0,001). AR ve NAR grupları semptomlar yönünden birbiriyle karşılaştırıldığında ise iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05).

Semptomlar	Alerjik	Non-alerjik	Kontrol	P değeri
------------	---------	-------------	---------	----------

		sayı	%	sayı	%	sayı	%	
Burun tıkanıklığı	var	12	92,3	11	84,6	0	0	<0,001
	yok	1	7,7	2	15,4	13	100	
Burun akıntısı	var	12	92,3	7	53,8	0	0	<0,001
	yok	1	7,7	6	46,2	13	100	
Burun kaşıntısı	var	8	61,5	9	69,2	0	0	<0,001
	yok	5	38,5	4	30,8	13	100	
Hapşırma	var	13	100	10	76,9	0	0	<0,001
	yok	0	0	3	23,1	13	100	

Tablo XII: Çalışmaya alınan gruplardaki semptomların dağılımı

Yaşam kalitesi formu (SF-36);

Hastaların yaşam kalitesi formları (SF-36) değerlendirildiğinde AR grubunda fiziksel fonksiyon (FF) skorları ortalaması 78,07 iken NAR grubunda 77,69 ve kontrol grubunda 89,61'dir. AR grubunda fiziksel rol (FR) skorları ortalaması 63,46, NAR grubunda 44,23 ve kontrol grubunda 88,46 bulunmuştur. AR grubunda vücut ağrısı (VA) skorları ortalaması 74,30 iken NAR grubunda 67,38 ve kontrol grubunda 81,69'dir. AR grubunda genel sağlık (GS) skorları ortalaması 56,76 iken NAR grubunda 45,69 ve kontrol grubunda 65'dir. AR grubunda canlılık (C) skorları ortalaması 58,46 iken NAR grubunda 55 ve kontrol grubunda 75,38'dur. AR grubunda mental sağlık (MS) skorları ortalaması 66,15 iken NAR grubunda 66,76 ve kontrol grubunda 77,23'tür. AR grubunda sosyal fonksiyon (SF) skorları ortalaması 72,11 iken NAR grubunda 88,46 ve kontrol grubunda 92,3'tür. AR grubunda duygusal rol (DR) skorları ortalaması 58,98 iken NAR grubunda 61,55 ve kontrol grubunda 69,23'tür (Tablo 13).

AR grubundaki hastaların fiziksel sağlık bileşeni (FSB) skorları ortalaması 47,24 iken NAR grubunun 42,53 ve kontrol grubunun ortalaması 52,33 olarak saptandı. Tüm gruplar FSB ortalaması açısından karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0,001$). AR ile kontrol grubunun FSB ortalamaları karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0,026$). NAR ile kontrol grubunun FSB ortalamaları karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0,001$). AR ve NAR grupları, FSB ortalamaları yönünden karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0,028$) (Tablo 14).

Hastaların mental sağlık bileşeni (MSB) skorları ortalaması AR grubunda 44,5 NAR grubunda 47,70 kontrol grubunda 50,71 olarak saptandı. Tüm gruplar MSB ortalaması açısından karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo 14).

Tablo XIII: SF-36 formu 8 alt bileşeninin ortalaması

	Alerjik Rinit grubu ortalaması	Nonalerjik Rinit grubu ortalaması	Kontrol grubu ortalaması
Fiziksel fonksiyon (FF)	78,07±9,47	77,69±9,91	89,61±11,98
Fiziksel rol (FR)	63,46±24,18	44,23±29,14	88,46±21,92
Vücut ağrısı (VA)	74,30±23,12	67,38±31,26	81,69±17,45
Genel sağlık (GS)	56,76±19,01	45,69±16,79	65±18,48
Canlılık (C)	58,46±18,52	55±22,45	75,38±9
Mental sağlık (MS)	66,15±15,28	66,76±17	77,23±11,35
Sosyal fonksiyon (SF)	72,11±22,33	88,46±15,69	92,3±9,59
Duygusal rol (DR)	58,98±19,99	61,55±32,90	69,23±16,50

Tablo XIV: SF-36 formu fiziksel ve mental sağlık bileşenleri ortalamaları

	Alerjik Rinit grubu ortalaması	Nonalerjik Rinit grubu ortalaması	Kontrol grubu ortalaması	p değeri
Fiziksel sağlık bileşeni (FSB)	47,24±3,05	42,53±6,55	52,33±7,06	p=0,001
Mental sağlık bileşeni (MSB)	44,5±7,50	47,70 ±8,57	50,71±4,52	p>0,05

Serum Total IgE Düzeyi;

Alerjik rinit grubunda 10 hastada (%76,9) total IgE 100 IU/ml' nin üzerinde iken, NAR grubunda 3 hastada (%23), kontrol grubunda ise 5 hastada (%38,4) total IgE 100 IU/ml' nin üzerinde saptandı. AR grubundaki hastaların total IgE düzeyleri NAR grubu ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0,015) (Tablo 15).

Tablo XV: Çalışma gruplarının total IgE düzeyleri.

		Alerjik		Non alerjik		Kontrol		P değeri
		Sayı	yüzde	sayı	yüzde	sayı	yüzde	
IgE	100'den yüksek	10	76,9	3	23,1	5	38,5	0,018
	100'den düşük	3	23,1	10	76,9	8	61,5	

Nazal Eozinofili;

Nazal yaymada eozinofili saptanan olgu sayıları AR grubunda 8 (%61,5), NAR grubunda 4 (%30,7) ve kontrol grubunda 2 (%15,3) olarak saptanmıştır. AR grubu ile kontrol grubunda nazal yaymalarda eozinofili saptanan olgu sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü (p=0,044). AR grubu ile NAR grubunda nazal yaymalarda eozinofili saptanan olgu sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). NAR grubu

ile kontrol grubunda nazal yaymalarda eozinofili saptanan olgu sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 16).

Tablo XVI: Nazal yaymada eozinofili varlığı.

Nazal Yayma		Alerjik		Nonalerjik		Kontrol		P değeri
		Sayı	Yüzde	Sayı	yüzde	Sayı	yüzde	
Eozinofili	var	8	61,5	4	30,8	2	15,4	0,044
	yok	5	38,5	9	69,2	11	84,6	

Nazal Peak flowmetre;

Peak flowmetre testi ortalaması %25-%75 median değerinde AR grubunda 72,5 (70-90), NAR grubunda 95 (65-115) ve kontrol grubunda da 95 (85-107,5) olarak saptandı. Peak flowmetre testi sonuçları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (tüm gruplarda $p>0,05$) (Tablo 17).

Tablo XVII: Mukosilier Klirens ve peak flowmetre testi sonuçları.

	Alerjik Median(%25-%75)	Nonalerjik Median(%25-%75)	Kontrol Median(%25-%75)	p değeri
Mukosilier Klirens	8,5(7-10,75)	4(3-8,25)	5,5(4,75-9,5)	0,033
Peak flowmetre	72,50(70-90)	95(65-115)	95(85-107,5)	0,080

Nazal Mukosilier Klirens Zamanı;

Sakarın testi sonucu tespit edilen nazal mukosilier klirens (MK) zamanı median değer ortalaması AR grubunda %25-%75'de 8,50 dakika (sırasıyla 7,0 ve 10,75), NAR grubunda 4,0 dakika (sırasıyla 3,0 ve 8,25) ve kontrol grubunda 5,5 dakika (sırasıyla 4,75 ve 9,5) olarak saptandı. Nazal MK zamanı median değer ortalaması açısından AR grubuyla kontrol grubu karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,033$). Nazal MK zamanı ortalaması açısından NAR grubuyla kontrol grubu karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Nazal MK zamanı ortalaması açısından AR grubuyla NAR grubu karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P>0,05$) (Tablo 17).

Solunum Fonksiyon Testi;

Gruplar FEV1%, FEV1/FVC, FEF 25, FEF 50, FEF 75 açısından karşılaştırıldığında ortalamalar arasında istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 18). AR grubunda

solunum fonksiyon testi yapılan 12 hastadan 1'inde (% 8,3) astım tanısı konulurken, NAR grubunda SFT yapılan 13 hastadan 2'sinde (% 15,4) astım tanısı konuldu. Kontrol grubunda ise SFT yapılan 13 hastanın hiçbirinde (% 0) astım saptanmadı. Gruplar arasında astım saptanan olgu sayıları açısından fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo 19).

Tablo XVIII: Grupların solunum fonksiyon testi sonuçları

	Alerjik grup ortalaması	Nonalerjik grup ortalaması	Kontrol grubu ortalaması	p değeri
FEV1 %	107,90±14,43	109,08±8,77	109,93±13,14	0,918
FEV1/FVC %	97,13±5,03	99,81±5,60	99,20±4,17	0,383
FEF 25	99,42±14,75	100,30±21,04	106,70±26,22	0,646
FEF 50	93,05±22,59	98,78±23,20	95,06±20,87	0,807
FEF 75	68,10±21,99	80,11±27,94	63,84±19,47	0,202

Tablo XIX: Gruplarda astım varlığı

		Alerjik		Nonalerjik		Kontrol		p değeri
		Sayı	Yüzde	sayı	yüzde	sayı	yüzde	
Astım	var	1	8,3	2	15,4	0	0	0,346
	yok	11	91,7	11	84,6	13	100	

Tiroid Hormon Değerleri;

T3, T4, TSH hormon düzeyleri tüm olgularda normal sınırlardaydı. AR, NAR ve kontrol grubundaki olgulardan hiçbirinde hipotiroidi veya hipertiroidi tanısı konulmadı.

Nazal Lavaj Sıvısında IgE Düzeyi;

Nazal lavaj sıvısında IgE düzeyleri bakımından gruplar değerlendirildiğinde AR grubundaki hastaların nazal lavaj sıvısındaki IgE düzeyi ortalaması 2,94 IU/ml saptanırken, NAR grubunun ortalaması 2,52 IU/ml ve kontrol grubunun ortalaması 2,50 IU/ml olarak saptandı. Gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0,025$). AR grubuyla kontrol grubu nazal lavaj sıvısında IgE ortalamaları bakımından karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,04$). NAR grubuyla kontrol grubu nazal lavaj sıvısında IgE ortalamaları bakımından karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p>0,05$). AR grubuyla NAR grubu nazal lavaj sıvısında IgE

ortalamları bakımından karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P>0,05$) (Tablo20).

Tablo XX: Nazal lavaj sıvısındaki nöropeptid ve sitokin düzeyleri.

	Alerjik grup ortalaması	Non-alerjik grup ortalaması	Kontrol grubu Ortalaması	Prick değeri
IgE	2,94±0,57	2,52±0,26	2,50±0,42	0,025
IL-5	59,12±46,02	132,07±102,45	5,80±20,94	<0,001
VIP	0,3483±0,21	0,3778±0,20	0,1057±0,09	0,001
Substance P	136,28±7,86	139,57±8,14	137,33±4,25	0,566
Endotelin	21,57±18,76	16,89±9,70	17,17±16,19	0,687
CGRP	24,68±11,68	21,93±5,66	27,33±18,70	0,585

Nazal lavaj sıvısında IL-5 düzeyi;

Gruplar nazal lavaj sıvısında IL-5 düzeyleri açısından değerlendirildiğinde AR grubundaki hastaların nazal lavaj sıvısındaki IL-5 düzeyi ortalaması 59,12 pg/ml saptanırken, NAR grubunun ortalaması 132,07 pg/ml ve kontrol grubunun ortalaması 5,80 pg/ml olarak saptandı. Gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,001$). AR grubuyla kontrol grubu nazal lavaj sıvısında IL-5 ortalamaları bakımından karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,004$). NAR grubuyla kontrol grubu nazal lavaj sıvısında IL-5 ortalamaları bakımından karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0,002$). AR grubuyla NAR grubu nazal lavaj sıvısında IL-5 ortalamaları karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo 20).

Nazal Lavaj Sıvısında VIP düzeyi;

AR grubundaki hastaların nazal lavaj sıvısındaki VIP düzeyi ortalaması 0,3483 ng/ml saptanırken, NAR grubunun ortalaması 0,3778 ng/ml ve kontrol grubunun ortalaması 0,1057 ng/ml olarak saptandı. Gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,001$). AR ve NAR grubuyla kontrol grubu ortalamaları karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $p=0,005$, $p=0,001$). AR grubu NAR grubu ile karşılaştırıldığında nazal lavaj sıvısında VIP ortalamaları bakımından fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 20).

Nazal Lavaj Sıvısında Substance P Düzeyi;

AR grubundaki hastaların SP ortalaması 136,28 pg/ml saptanırken, NAR grubunun ortalaması 139,57 pg/ml ve kontrol grubunun ortalaması 137,33 pg/ml bulundu. Gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,566$). AR grubu ve NAR grubu birbirleriyle ve ayrı ayrı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bulunan farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi (her üç karşılaştırma $p>0,05$) (Tablo 20).

Nazal Lavaj Sıvısında Endotelin Düzeyi;

AR grubundaki hastaların nazal lavaj sıvısındaki endotelin düzeyi ortalaması 21,57 pg/ml saptanırken, NAR grubunun ortalaması 16,89 pg/ml ve kontrol grubunun ortalaması 17,17 pg/ml idi. AR grubu ve NAR grubu birbirleriyle ve ayrı ayrı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bulunan farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi (her üç karşılaştırma $p>0,05$) (Tablo 20).

Nazal Lavaj Sıvısında CGRP Düzeyi;

Gruplar nazal lavaj sıvısında CGRP düzeyleri bakımından değerlendirildiğinde AR grubundaki hastaların nazal lavaj sıvısındaki CGRP düzeyi ortalaması 24,68 pg/ml saptanırken, NAR grubunun ortalaması 21,93 pg/ml ve kontrol grubunun ortalaması 27,33 pg/ml olarak saptandı. Gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,585$). AR ve NAR grubu birbirleriyle ve ayrı ayrı kontrol grubu ile nazal lavaj sıvısında CGRP ortalamaları bakımından karşılaştırıldığında bulunan farklar istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (her üç karşılaştırma $p>0,05$) (Tablo 20).

5.TARTIŞMA

Rinitler toplumda en sık karşılaşılan hastalık gruplarından biridir. Değişik ülkelerde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda rinitlerin görülme sıklığı %10-40 olarak bildirilmiştir. Etyolojik açıdan çok geniş bir spektruma sahip olan rinitlerin, tüm KBB hekimleri tarafından kabul görecekt ideal bir sınıflandırmasını yapmak güçtür. Var olan pek çok sınıflandırmaya rağmen sınıflandırma çalışmalarının halen devam etmesi, konunun karışıklığının kanıtıdır (11).

Alerjik rinit tanı ve tedavisinde duyarlılığı olan alerjenin saptanması en önemli basamaktır. Ancak her olguda alerjenin saptanması mümkün olmamaktadır (38). Yeterli ve ayrıntılı bir hikaye, rinitin yapısını anlamada en değerli rehberdir. Cilt prick testinde belirli alerjenlere karşı pozitiflik saptandığında, bu pozitiflik hastanın öyküsü ile de desteklenirse testin tanısall değeri artar. Bu yüzden öykü AR'de altın standarttır. Öykü ve fizik muayene yanında, periferik kan örneklerinde eozinofili saptanması veya yüksek IgE düzeyleri gibi değişik laboratuvar bulguları tanıya yardımcı olabilir (38). Cilt testleri, serumda total ve spesifik IgE'nin saptanması, kanda ve nazal sekresyonda eozinofil sayımı AR tanısında kullanılan laboratuvar yöntemleridir (27).

Bizim çalışmamızda da ADÜ Tıp Fakültesi Hastanesi KBB polikliniği'ne başvuran hastaların öyküleri esas alındı. Öykülerinde burun tıkanıklığı, burun akıntısı, burun kaşınması ve hapşırma semptomlarından en az ikisi bulunanlar çalışmaya dahil edildi. Bousquet ve ark'larının yayınladığı makalede de bu dört semptomdan en az ikisinin olmasının AR tanısı için gerekli olduğu belirtilmiştir (61). AR grubunda hapşırık (%100) en sık görülen semptomdu. Bunu burun tıkanıklığı (%92,3), burun akıntısı (%92,3) ve burun kaşınması (%61,5) izlemekteydi. NAR grubunda ise en sık semptom burun tıkanıklığıydı (%84,6). Bunu hapşırık (%76,9), burun kaşınması (%69,2) ve burun akıntısı (%61,5) takip etmekteydi. Literatürde, AR hastalarında hapşırık ve burun kaşınmasının nonalerjiklere göre daha sık gözleendiği belirtilmektedir (9). Diğer yandan NAR'da burun tıkanıklığı ve burun akıntısı daha ön plandadır. Bizim çalışmamızda da AR hastalarında en sık görülen semptom hapşırık olup tüm hastalarda mevcuttu. NAR grubunda da en sık semptom burun tıkanıklığı olarak bulundu.

Yaşam kalitesi konusunda yapılan birçok çalışma AR'in nonalerjik bireylerle karşılaştırıldığında, sosyal ve fiziksel fonksiyonlar, enerji ve yorgunluk seviyeleri, uykusuzluk ve mental sağlık gibi neredeyse hayatın her alanında hastaların yaşam kalitesini belirgin oranda azalttığını göstermiştir (14). Çalışmamızda grupların yaşam kalitesi formları (SF-36) değerlendirildiğinde FSB ortalaması açısından gruplar karşılaştırıldığında AR ve NAR gruplarında kontrol grubuna göre daha düşük ortalamalar bulunmuş olup gruplar arasındaki

fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Tüm gruplar MSB ortalaması açısından karşılaştırıldığında ise fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hastaların SF-36 formu sekiz alt bileşeni ortalamaları değerlendirildiğinde AR ve NAR gruplarında kontrol grubuyla kıyaslandığında sekiz bileşenin tümünde de düşük skorlar elde edilmiştir. Meltzer ve ark'nın onbeşbin kişinin yaşam kalitesini anketle değerlendirdikleri çalışmada AR hastaları NAR ve kontrol grubundan uyku, yaşam kalitesi, bilişsel fonksiyonlar ve üretkenlik alanlarında daha düşük skor elde etmişlerdir (62). AR grubunda NAR ve kontrol grubundan daha fazla uyku bozukluğu olduğu görülmüştür. İş ve okul verimliliği AR hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır (62). Bunnaq ve ark AR hastalarının yaşam kalitesini SF-36 formu ile ölçmüşler (63). AR ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, kontrol grubunda SF-36 formunun sekiz alt bileşeninin hepsinde de AR grubuna göre daha yüksek skorlar elde edilmiş ve bu farklılık sosyal fonksiyon (SF) dışındaki yedi bileşende istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Sonuç olarak SF-36 anketinin AR hastalarını kontrol grubunda ayırmada yüksek güvenilirliği olan sensitif bir test olduğu doğrulanmıştır (63).

Alerji gelişimi açısından en önemli risk faktörlerinden biri ailede atopi hikayesinin pozitif olmasıdır (13). Anne veya babanın birinde atopinin varlığı çocuk için bu olasılığı %29'a, her ikisinde de olması ise %47'ye taşır. Bizim çalışmamızda AR grubunda 13 hastanın 5'inde (%38,5) ve NAR grubunda 13 hastanın 8'inde (%61,5) ailede atopi öyküsü saptandı. Çalışmamızda NAR'larda saptanan daha yüksek atopi oranı literatürle uyumlu görünmemektedir. Ancak bu sonuç NAR grubunda da pozitif aile öyküsünün göz ardı edilmemesi gerektiğini düşündürmektedir.

Total IgE düzeyleri AR grubunda 10 hastada (%76,9), NAR grubunda 3 hastada (%23) ve kontrol grubunda 5 hastada (%38,4) 100 IU/ml nin üzerindeydi. AR grubunda saptanan sonuç NAR ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında farklar istatistiksel olarak anlamlıydı. Literatüre baktığımızda kanda total IgE için 100-150 IU/ml'nin üzerindeki değerler yüksek kabul edilir (39). Yükselmiş serum total IgE düzeyleri atopik hastalık tanısını destekler, ancak IgE düzeyleri alerjik hastalık tanısını dışlamaz. Örneğin paraziter enfeksiyonlarda da serum IgE düzeyleri yükselir (39). Her şeye rağmen astım ve rinit olgularında, dermatolojik hastalıklarda, alerjik bronkopulmoner aspergillozis, immun yetmezlikler ve ilaç reaksiyonları tanısında total IgE düzeylerinden yararlanılabilir. Nitekim çalışmamızda AR hasta grubunda total IgE'nin NAR ve kontrol grubuna göre anlamlı yükselmesi, bu test yönteminin tüm

kısıtlamaları dikkate alınmak koşuluyla, tanıda kullanılmasından kaçınılmaması gerektiğini düşündürmektedir.

Hastaların peak flowmetre test sonuçları değerlendirildiğinde AR grubunda en düşük skorun elde edildiği görülmektedir. Ancak bu düşük skor NAR ve kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Peak flowmetre testi ile nazal hava akımı ölçülerek nazal obstruksiyon hakkında fikir elde edilebilir. Nazal obstruksiyon yapan septum deviasyonu, adenoid vejetasyon, nazal polip gibi durumlarda da düşük peak flowmetre skorları bulunur. Peak flowmetre testi AR'de tanı koydurucu bir test değilse de tanıya yardımcıdır. Ahman ve ark'nın yaptıkları çalışmada hastanede çalışan lateks eldiven alerjisi olan hemşireleri değerlendirilmiştir (64). Hemşirelerin çalışma ortamında ya da provakasyon testlerinde lateks eldivenlere maruz kalmaları durumunda nazal peak flow skorlarında belirgin azalma saptanmıştır. Yazarlar nazal obstruksiyonu olan AR olgularında nazal peak flowmetrenin bir tanı aracı olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir (64). Sakai ve ark, nazal peak flowmetre testini rinomanometre testiyle karşılaştırmışlardır (65). Onlar rinomanometre testinden daha pratik ve ucuz olan nazal peak flowmetre testinin, nazal dekonjestanların ve nazal provakasyonların etkisini değerlendirmede ve nazal pasaj açıklığındaki gün içi değişimleri ölçmede kullanışlı olduğunu bildirmişlerdir (65).

Çalışmamızda nazal MK zamanı AR grubunda diğer iki gruba göre anlamlı olarak daha uzun saptanmıştır. Davidson ve ark'nın yaptığı bir çalışmada NAR hastalarına nazal yayma ve sakarin ile MK testi yapılmıştır (66) . Nazal eozinofilisi olan NAR hastalarının %58,3'ünde uzamış nazal MK zamanı tespit ederlerken, nazal eozinofilisi olmayan NAR hastalarının %18,2'sinde uzamış MK zamanı tespit etmişlerdir. Eozinofilisi olan NAR hastalarında bulunan gecikmiş MK zamanının sebebinin eozinofiller ve ürünlerinin nazal mukoza epiteline zarar vermesi olabileceği belirtilmiştir (66). Nazal sakarin testi, mukosilier klirensi ölçmede güvenli, basit ve pahalı olmayan bir tekniktir. Silier fonksiyonlar sıcaklık, nem ve ph gibi fiziksel faktörlerden etkilenirler. Viral enfeksiyon ve toksik maddelere maruziyet de klirensi etkiler. Greenstone ve ark, VMR hastalarında nazal MK zamanı ortalamasını 19,7 dakika olarak bulmuşlardır (67). Aynı çalışmada VMR'li hastalara vidian nörektomi yapılıncaya nazal MK zamanı ortalaması 15,4 dakika saptanmıştır (67). Rutland ve Cole, Kistik Fibrozis, bronşektazi, sinüzit ve kontrol grubunda sakarin testiyle MK zamanına bakmışlar (68). Kistik Fibrozis ve bronşektazide sırasıyla nazal MK zamanları 31,6 ve 31,8 dakika iken, sinuzitte 17,6 ve kontrol grubunda 10,1 dakika olarak saptanmıştır (68). Bizim

çalışmamızda literatürle uyumlu olarak AR'li hasta grubunda artmış MK zamanı tespit edilmiştir ve bu fark NAR grubuna göre anlamlı olarak yüksektir.

AR hasta grubunda 13 hastanın 8'inde (%61,5) nazal eozinofili tespit edilirken, NAR grubunda 13 hastanın 4'ünde (%30,7) ve kontrol grubunda 2 hastada (%15,3) eozinofili saptanmıştır. AR grubu ile kontrol grubu nazal yaymada eozinofili yönünden karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Jirapongsananuruk ve ark.ları 15 yaş altında 48 AR'li çocuk ve 41 sağlıklı çocukla yaptıkları bir çalışmada AR ile kontrol grubu arasında nazal eozinofili yönünden belirgin farklılık saptamışlardır (69). AR tanısında nazal eozinofilinin sensitivitesini %91,7 ve spesivitesini de %100 olarak tespit etmişlerdir (69). Lans ve ark, AR'i olan 61 hastanın 26'sında (%43) nazal eozinofil saptamışlar (70). Kontrol grubunda veya cilt prick testi negatif olan NAR hastalarından hiçbirinde nazal eozinofili saptamamışlardır. AR tanısında nazal yaymaların sensitif olmayan fakat spesifik bir test olduğunu belirtmişlerdir (70). Miri ve ark'nın yaptığı bir çalışmada 11-15 yaşları arasındaki AR'li çocuklarda nazal yayma eozinofilisinin % 96 spesifitesi ve % 62 sensitivitesinin olduğu ve AR için değerli bir test olduğu belirtilmiştir (71). Çanakçioğlu ve ark'larının yaptığı bir çalışmada AR ve eozinofilik NAR'de belirgin nazal eozinofili saptanırken, nonalerjik nonenfeksiyöz rinitte goblet hücresi yüzdesinin arttığı görülmüştür (72).Cilt prick testi pozitif olan hastalarda nazal eozinofilinin varlığının AR tanısını güçlendirdiğini belirtmişlerdir. Aynı zamanda eozinofili yönünden negatif nazal yaymanın da tanıyı ekarte ettirmediğini bildirmişlerdir. Sitolojide bazofil, nötrofil ve goblet hücreleri gibi diğer hücrelerin bulunmasının ayırıcı tanı açısından değerli bilgiler verdiği değinmişlerdir (72).

Hastalara yapılan solunum fonksiyon testinde FEV1 %, FEV1/FVC, FEF 25, FEF 50, FEF 75 değerleri esas alınarak AR, NAR ve kontrol grubunun ortalamaları karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Hastaların tümü Göğüs Hastalıkları bölümünce astım varlığı yönünden değerlendirildiğinde AR grubunda 12 hastadan 1'inde (%8,3) ve NAR grubunda 13 hastadan 2'sinde (%15,38) astım tanısı konulmuştur. Kontrol grubunda ise hiçbir hastada astım saptanmamıştır. Rinit ve astım sık görülen alerjik hastalıklardır ve epidemiyolojik çalışmalar bu iki hastalığın birbiriyle ilişkili olduğunu göstermiştir (73). AR'in prevelansı astım prevelansından en az üç kat fazladır (73). Birçok çalışma göstermiştir ki, AR astım gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Astım da, AR'li hastaların % 20 ile % 70'ini etkilemektedir (73). Valera ve ark, AR hastalarının %49'unda astım varlığı saptamışlardır (73). Astım şiddetinin başlama süresi ve AR'in şiddeti

ile paralel olduğunu belirtmişlerdir. Astımı saptanan AR'li hastalarda cilt prick testinde daha fazla alerjene yanıt saptanmış ve yanıtın şiddeti daha yüksek bulunmuştur (73). Skaner ve ark'nın yaptığı bir çalışmada astımı olan hastaların %78'inde beraberinde AR'in mevcut olduğu, diğer yönden mevsimsel riniti olan hastaların %37'sinde astım tanısı konulduğu bildirilmiştir (74). 23 yıllık ileriye dönük olarak yapılmış olan bu çalışmada daha önceden AR olan hastalar olmayanlarla kıyaslandığında astım insidansında üç kat artışı rapor edilmiştir (74). Bizim çalışmamızda bulduğumuz AR'li hastalardaki astım oranları, literatürde bildirilen oranlara göre daha düşüktür. Ancak, bu hastalar ilk kez astım tanısı almışlardı. Gerek AR gerekse astım yönünden tanı ve takip süresi çok kısaydı. Hastaların izlem süresinin uzaması belki de AR ve astım birlikteliği oranlarını arttırabilecektir.

Nazal sekresyonlarda sitokinlerin ölçümü nazal hastalıkların patogenezinde gelişen olayları saptamada en iyi yöntem olduğu düşünülmektedir (75). Çoğunlukla ilgili parametrelerdeki yükselmeler sadece nazal sekresyonlarda gözlemlenebilmekte ve serum ile nazal sekresyonlar arasında belirgin ilişki bulunmamaktadır.

Yaptığımız çalışmada nazal lavaj sıvısında IgE ortalaması AR grubunda 2,94 IU/ml, NAR grubunda 2,52 IU/ml, kontrol grubunda 2,50 IU/ml saptanmış olup en yüksek ortalama AR grubunda tespit edilmiştir. Nazal lavajda IgE ortalamaları karşılaştırıldığında AR grubu ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.

Diğer yandan nazal lavaj sıvısında IL-5 ortalaması AR grubunda 59,12 pg/ml, NAR grubunda 132,07 pg/ml, kontrol grubunda 5,8 pg/ml olarak saptandı. Nazal lavajda IL-5 ortalamaları karşılaştırıldığında AR grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. NAR grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında da fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Nazal lavajda hem IgE hem de IL-5 ortalamalarıyla ilgili bulduğumuz sonuçlar literatürle uyumlu bulunmuştur. Kramer ve ark yaptıkları çalışmada kronik nonalerjik sinuzit, AR ve nonalerjik nazal polipli hastaların nazal lavaj ve serumlarındaki IgE, IL-5, ECP ve ICAM konsantrasyonlarını karşılaştırmıştır (75). AR ve nonalerjik nazal polipli hastaların nazal sekresyonlarında IgE ve IL-5 seviyeleri kontrollerle veya kronik nonalerjik sinuzitli hastalarla kıyaslandığında belirgin olarak yüksek bulunmuştur. AR'li hastalarla nonalerjik nazal polipli hastalar arasında belirgin farklılık saptanmamıştır. ECP konsantrasyonları da AR grubunda kontrol grubu ve kronik nonalerjik sinuzit grubuyla karşılaştırıldığında yüksek bulunmuştur (75).

Alerjik rinit IgE mediatörlü eozinofilik hastalıktır. T hücre sitokin profili Th2'dir. Nazal sekresyonlarda artmış IL-5, IgE ve ECP ve serumda artmış IgE'nin olması bu bilgiyi destekler. IL-5'in eozinofilik inflamasyonda önemi büyüktür. IL-5'in eozinofiller üzerinde birçok etkisinin olduğu bilinir. Bunlar diferansiasyon ve proliferasyon etkileri, kemotaktik özellikleri, adezyon moleküllerinin indüklenmesiyle eozinofillerin inflamasyonun olduğu dokuda toplanması ve antiapoptotik etkileridir.

Rapp ve ark'nın yaptığı çalışmada 15 polen alerjisi olan ve 15 kontrol hastasında nazal lavajda IL-4, IL-5, triptaz ve ECP seviyelerine bakılmış (76). Rinit grubuna aynı zamanda nazal alerjen provakasyonu uygulanmış. Nazal lavaj provakasyon öncesinde, provakasyondan 1 saat ve 12 saat sonrasında yapılmış. Nazal provakasyon öncesi ECP ve IL-4 seviyeleri nonalerjik grupla karşılaştırıldığında AR grubunda belirgin olarak yüksek saptanmıştır. Triptaz, ECP ve IL-4 seviyeleri provakasyon sonrası belirgin olarak yükselmiştir. Bu sonuçlarla, uyarıcı polenler olmasa bile AR'de aktive olmuş immun durumunun varlığı saptanmıştır. Provakasyon sonrası artmış triptaz seviyeleri tip 1 hipersensitivitenin erken evresinde görülürken ECP ve IL-5 artışı geç fazda gözlenmiştir (76).

Çalışmamızda nazal lavaj sıvısında VIP ortalamaları AR grubunda 0,3483 ng/ml, NAR grubunda 0,3778 ng/ml, kontrol grubunda 0,1057 ng/ml saptanmış olup en yüksek ortalama NAR grubundadır. AR grubuyla kontrol grubu karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı. NAR grubuyla kontrol grubu karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı.

Çalışmamızda AR grubundaki hastaların nazal lavaj sıvısındaki Substance P düzeyi ortalaması 136,28 pg/ml saptanırken, NAR grubunun ortalaması 139,57 pg/ml ve kontrol grubunun ortalaması 137,33 pg/ml olarak saptandı. En yüksek ortalama NAR grubunda çıkmasına rağmen diğer gruplarla aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

Çalışmamızda AR grubundaki hastaların nazal lavaj sıvısındaki CGRP düzeyi ortalaması 24,68 pg/ml saptanırken, NAR grubunun ortalaması 21,93 pg/ml ve kontrol grubunun ortalaması 27,33 pg/ml olarak saptandı. Gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

Nöropeptidler, alerjik reaksiyonlarda rol oynarlar. Substance P ve CGRP duysal sinirlerden salınırken, VIP parasempatik sinirlerden salınır (77). Parasempatik sistem hem glandüler sekresyondan sorumludur hem de önemli bir vazomotor etkisi vardır. Başlıca nörotransmitter asetilkolindir ancak VIP de nörotransmitter olarak görev yapar (5). Asetilkolin

bütün damarlarda vazodilatasyona ve glandüler sekresyona neden olur. VIP de vazodilatasyon yapar. Glandüler yapılarda VIP reseptörü yoktur. Duyusal sinir liflerinde bulunan SP de vazodilatasyona neden olabilmektedir.

Mosimann ve ark'nın yaptığı çalışmada 8 AR'li hasta histamin veya artan dozla alerjenle uyarılmış (77). Tüm hastalar hem histamine hem de alerjen provakasyonuna anında yanıt vermiş. Histamin provakasyonu sonrası SP ve CGRP nazal lavajda belirgin yükselme göstermezken, VIP yükselmiş. Alerjen provakasyonu sonrası ise SP, CGRP ve VIP anında yükselmiş ve iki saat içinde normale dönmüştür (77).

Fang ve ark'nın yaptığı çalışmada 28 AR'li, 25 kronik hipertrofik rinitli ve 15 kontrol hastasının alt konka mukozası spesmenlerinde immünohistokimyasal olarak VIP, SP, CGRP ve NPY dağılımı ve konsantrasyonları araştırılmış (78). AR grubunda VIP ve SP'nin doku konsantrasyonları belirgin olarak yüksek bulunmuş. VIP fibrillerinin asıl olarak damarları inerve ettiği saptanmış ve en yüksek VIP konsantrasyonu AR grubunda saptanmıştır. Kronik hipertrofik rinitli grupta ise VIP fibrillerinin primer olarak glandları inerve ettiği gözlenmiş. VIP ve SP'nin AR patogenezinde önemli bir nöroimmünolojik rol oynadığı saptanmıştır (78).

Shinoda ve ark antialerjik ilaçların nazal sekresyonlardaki SP ve VIP üzerine etkisini ölçmek için ELISA yöntemiyle ev tozu alerjisi olan 40 hastayı azelastin tedavisi öncesi ve sonrası değerlendirmişler (79). AR grubunda SP'nin total proteine oranı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında belirgin yükseklik saptanmış. VIP'nin total proteine oranı da AR grubunda kontrol grubuna oranla yüksek saptanmış. Ciddi semptomları olan hastalarda SP ve VIP kontrol grubundan belirgin olarak yüksek saptanırken, orta derecede semptomu olan AR hastalarında kontrol grubuyla karşılaştırıldığında bu anlamlı farklılık saptanmamıştır. Azelastin nazal sekresyonlarda SP düzeylerini efektif olarak düşürürken VIP seviyelerini belirgin olarak düşürmemiştir (79).

Watanabe ve ark SP ve VIP 'nin nazal alerjideki rolünü göstermek için, ev tozu ve polen alerjisi olan hastalarla kontrol grubunda SP ve VIP'nin nazal sekresyonlarda ve plazmadaki konsantrasyonlarını ölçmüşler (80). Normal hastalarda nazal sekresyonlardaki SP ve VIP seviyeleri plazmadaki konsantrasyonlardan belirgin olarak yüksek bulunmuş. Polen alerjisi olan grupta nazal sekresyonlardaki SP ve VIP seviyeleri kontrol grubundan daha yüksek saptanmış. Ev tozu alerjisi olan grupta ise bu yüksek SP ve VIP seviyeleri saptanmamıştır. Ayrıca alerji grubunda nazal alerjen provakasyonu SP seviyelerini düşürürken VIP seviyelerini etkilememiştir. Nazal glandın hipersekresyonuna sebep olacak herhangi bir

intranazal uyarı olmadan kontrol grubunda nazal sekresyonları inceledikleri için nazal sekresyonlardaki SP ve VIP düzeylerinin daha kesin sonuçları yansıttığını belirtmişlerdir (80).

Tonnesen ve ark, AR'li hastalarda intranazal alerjen provakasyonunun nazal sekresyonlardaki serotonin ve SP konsantrasyonları üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığını göstermişlerdir (81).

Walker ve ark, ot alerjisi olan hastalarla kontrol grubu arasında nazal sekresyonlarda SP konsantrasyonları bakımından herhangi bir farklılık bulamamışlar (82). İntranazal alerjen provakasyonunun nazal sekresyonlardaki SP düzeyleri üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığını göstermişlerdir(82).

Yaptığımız çalışmada nazal lavaj sıvısında VIP düzeyleri en yüksek NAR grubunda sonrasında AR grubunda saptanmış olup iki grup da kontrol grubuyla karşılaştırıldığında sonuçlar anlamlıdır. Literatürle uyumlu olarak VIP düzeylerini NAR grubunda ve AR grubunda yüksek saptadık. Yapılan çoğu çalışmada alerjen provakasyonu sonrasında nazal lavajda yüksek VIP seviyeleri saptanmış olup bizim çalışmamızda nazal sekresyonu uyaracak herhangi bir provakasyon olmadan AR ve NAR gruplarında yüksek VIP değerleri tespit edilmesi değerli bir bulgudur.

Diğer yandan çalışmamızda substance P ve CGRP ortalamaları bakımından gruplar arasında farklılık saptanmadı. Literatürde SP ve CGRP düzeylerini tespit etmede nazal alerjen provakasyonunun etkisi konusunda çelişkili bilgiler mevcuttur. Kimi yazarlar provakasyon sonrası SP ve CGRP'de artma tespit ederken, kimi de provakasyonun SP ve CGRP değerlerini değiştirmede kanısına varmıştır. Bizim çalışmamızda hastalara alerjen provakasyonu uygulanmadan önceki SP ve CGRP seviyeleri ölçüldü. Çalışmamızda SP ve CGRP düzeylerinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmasının nedeni alerjen provakasyonu yapılmamasına bağlı olabilir.

Çalışmamızda nazal lavaj sıvısında Endotelin düzeyleri bakımından gruplar değerlendirildiğinde AR grubunda ortalama 21,57 pg/ml saptanırken, NAR grubunun ortalaması 16,89 pg/ml ve kontrol grubunun ortalaması 17,17 pg/ml olarak saptandı. En yüksek değer AR grubunda saptanmasına rağmen gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

Gawlik ve ark' nın yaptığı çalışmada nazal mukozada alerjen provakasyonu sonrası endotelin-1 salınımını değerlendirmek için 24 hasta araştırılmış (83). Tüm hastalara nazal alerjen provakasyonu sonrası nazal lavaj yapılmış. Nazal sekresyonlardaki endotelin-1 seviyesi

uyarım öncesi ve sonrası ölçülmüş. Alerjik hastalarda nazal lavajdaki endotelin-1 seviyelerindeki artış kontrol grubundan daha fazla saptanmıştır (83).

Nazal epitel birçok sitokin ve mediatör sentezleme ve salınım yapma kapasitesinde olması nedeniyle alerjik inflamasyonda önemli rol oynar. Alerjik reaksiyonlarda nöropeptidlerin nazal mukozadaki etkileri ve rolleri konusunda halen bilinmeyenler mevcuttur. Bu nöropeptid ve sitokinlerin etkilerini ve biyokimyasal özelliklerini saptamak amacıyla daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Çalışmaya alınan grupların cinsiyet dağılımları ve yaş ortalamaları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı.

AR grubunda ailede atopi öyküsü 5 hastada (%38,5), NAR grubunda ise ailede atopi öyküsü 8 hastada (%61,5) saptandı.

AR grubunda semptom sorgulaması sonucunda 9 hastanın (%69,2) mevsimsel rinit, 4 hastanın (%31,8) perennial rinitle uyumlu olduğu saptandı. NAR grubunda 6 hastanın (%46,15) mevsimsel rinit, 7 hastanın (%53,85) perennial rinitle uyumlu olduğu saptandı.

AR grubundaki hastaların semptom sorgulaması sonucunda en sık görülen semptom hapsirik 13/13 (%100) iken, NAR grubunda en sık görülen semptom burun tıkanıklığı 11/13 (%84,6) idi.

AR ve NAR gruplarında burun tıkanıklığı, burun akıntısı, burun kaşıntısı ve hapşırma semptomları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı. AR ve NAR grupları semptomlar yönünden birbiriyle karşılaştırıldığında ise iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tüm grupların yaşam kalitesi formlarında (SF-36) FSB ortalamaları karşılaştırıldığında gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0,001$). Tüm gruplar MSB ortalaması açısından karşılaştırıldığında ise fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

AR grubunda 10 hastada (%76,9) total IgE 100 IU/ml' nin üzerinde iken, NAR grubunda 3 hastada (%23), kontrol grubunda ise 5 hastada (% 38,4) total IgE 100 IU/ml' nin üzerinde saptandı. AR grubundaki hastaların total IgE düzeyleri NAR grubu ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı.

Nazal yaymalarında eozinofili saptanan olgu sayıları AR grubunda 8 (%61,5), NAR grubunda 4 (%30,7) ve kontrol grubunda 2 (%15,3) olarak saptanmıştır. AR grubu ile kontrol grubunda nazal yaymalarda eozinofili saptanan olgu sayısı arasında istatistiki olarak anlamlı fark olduğu görüldü.

Grupların Peak flowmetre testi ortalamaları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Nazal MK zamanı ortalaması açısından AR grubuyla kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

Grupların FEV1%, FEV1/FVC, FEF 25, FEF 50, FEF 75 ortalamaları karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

Astım varlığı yönünden AR grubunda 1 hastada (%8,3) astım tanısı konulurken, NAR grubunda 2 hastada (%15,4) astım tanısı konuldu. Kontrol grubunda ise hastaların hiçbirinde (%0) astım saptanmadı.

AR, NAR ve kontrol grubundaki olgulardan hiçbirinde tiroid fonksiyon bozukluğuna rastlanmadı.

AR grubundaki hastaların nazal lavaj sıvısındaki IgE düzeyi ortalaması 2,94 IU/ml saptanırken, NAR grubunun ortalaması 2,52 IU/ml ve kontrol grubunun ortalaması 2,50 IU/ml olarak saptandı. AR grubuyla kontrol grubu nazal lavaj sıvısında IgE ortalamaları bakımından karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

AR grubundaki hastaların nazal lavaj sıvısındaki IL-5 düzeyi ortalaması 59,12 pg/ml saptanırken, NAR grubunun ortalaması 132,07 pg/ml ve kontrol grubunun ortalaması 5,80 pg/ml olarak saptandı. Nazal lavaj sıvısında IL-5 ortalamaları bakımından AR grubuyla kontrol grubu ve NAR grubuyla kontrol grubu karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı.

AR grubundaki hastaların nazal lavaj sıvısındaki VIP düzeyi ortalaması 0,3483 ng/ml saptanırken, NAR grubunun ortalaması 0,3778 ng/ml ve kontrol grubunun ortalaması 0,1057 ng/ml olarak saptandı. Nazal lavaj sıvısında VIP ortalamaları bakımından AR ve NAR grubuyla kontrol grubu karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Nazal lavaj sıvısında Substance P ortalamaları bakımından gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

Nazal lavaj sıvısında Endotelin ortalamaları bakımından gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

Nazal lavaj sıvısında CGRP ortalamaları bakımından gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

ÖZET

Rinit, burun tıkanıklığı, burun akıntısı, burun kaşıntısı ve hapşırık gibi yakınmaların iki veya daha fazlası ile karakterize, alerjik ve nonalerjik etkenlerle ortaya çıkabilen, nazal mukozanın inflamatuvar bir hastalığıdır. Alerjik rinit tanısı tipik alerjik semptomlar ile tanı testleri arasındaki uyuma bağlıdır.

Bu çalışmada amaç, alerjik ve nonalerjik rinit ayırımında kullanılacak tanı testlerini ve rinitin yaşam kalitesi üzerine etkisini araştırmak ve böylelikle tedavi protokollerine katkı sağlamaktır. Çalışmaya Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi KBB Polikliniği'ne Temmuz 2009-Kasım 2009 tarihleri arasında burun tıkanıklığı, burun akıntısı, burun kaşıntısı ve hapşırık şikayetleriyle başvuran 16-65 yaş arası hastalarda bu dört semptomdan en az ikisi bulunanlar dahil edildi. Bunun yanı sıra alerjik belirtisi ve bulgusu olmayan sağlıklı erişkinlerden oluşan kontrol grubu oluşturuldu. Üst solunum yolu enfeksiyonu, nazal polip, aşikar deviasyon, neoplastik hastalığı olanlar, daha önce herhangi bir şekilde burunla ilgili müdahale (radyofrekans, SMR, FESS vb) geçirmiş olanlar, son bir ay içinde lokal nazal ilaç alanlar veya sistemik antihistaminik, steroid veya antidepresan ilaç tedavisi alanlar, gebeler, sistemik endokrin hastalığı olanlar, rinitis medikamentoza tanısı alanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm hastalara prick testi uygulanarak en az bir alerjene karşı pozitif yanıtı olanlar alerjik kabul edilirken, hiçbir alerjene pozitif yanıt alınamayan hastalar non-alerjik olarak gruplandırıldı. Bu şekilde 13 alerjik ve 13 non-alerjik hasta ve kontrol grubu olarak da 13 sağlıklı erişkin çalışmaya alındı.

Hastalarda rinitin yaşam kalitesi üzerine etkisi SF-36 formu ile değerlendirildi. AR ve NAR gruplarının kontrol grubuyla kıyaslandığında daha düşük fiziksel sağlık bileşeni (FSB) ortalaması olduğu gözlemlendi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. AR ve NAR gruplarının mental sağlık bileşeni (MSB) ortalamaları da kontrol grubundan daha düşük olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tüm hastaların sitolojik değerlendirilmesi için nazal sürüntü örneği alındı. AR grubu ile kontrol grubunda nazal yaymalarda eozinofili saptanan olgu sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü.

Periferik kan örnekleri alınarak total IgE düzeyleri saptandı. AR grubundaki hastaların total IgE düzeyleri NAR grubu ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı.

Hastalarda nazal hava akımı nazal peak flowmetre ile değerlendirildi. Peak flowmetre testi ortalamaları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Hastalara sakarin testi de uygulanarak mukosilier klirens değerlendirildi. Nazal mukosilier klirens zamanı ortalaması açısından AR grubuyla kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

Astım varlığı yönünden AR grubunda 1 hastada (% 8,3) astım tanısı konulurken, NAR grubunda 2 hastada (% 15,4) astım tanısı konuldu.

Hastalara nazal lavaj uygulanarak lavaj sıvısında substance P, CGRP, VIP, endotelin, IL5 ve IgE değerleri saptanarak sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldı.

Nazal lavaj sıvısında IgE ortalamaları bakımından AR grubuyla kontrol grubu karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Nazal lavaj sıvısında IL 5 ortalamaları bakımından AR grubuyla kontrol grubu ve NAR grubuyla kontrol grubu karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı.

Nazal lavaj sıvısında VIP ortalamaları bakımından AR grubuyla kontrol grubu ve NAR grubuyla kontrol grubu karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Nazal lavaj sıvısında Substance P, endotelin, CGRP ortalamaları bakımından gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

Nazal sekresyonlardaki sitokinlerin ölçümü nazal hastalıkların patogenezinde gelişen olayları saptamada en iyi metottur. Alerjik reaksiyonlarda nöropeptidlerin nazal mukozadaki etkileri ve rolleri konusunda halen bilinmeyenler mevcuttur. Bu nöropeptid ve sitokinlerin etkilerini ve biyokimyasal özelliklerini saptamak amacıyla daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

SUMMARY

Rhinitis is the inflammatory disease of the nasal mucosa which is characterized by at least two of these symptoms (nasal congestion, rhinorrhea, nasal itching and sneezing) and rhinitis may be due to allergic and non-allergic conditions. The diagnosis of allergic rhinitis depends on the correlation between the symptoms and the diagnostic tests.

The aim of this study is to research the diagnostic tests used to distinguish allergic and nonallergic rhinitis and to research the impact of rhinitis on quality of life, by this way to help the treatment modalities. The patients between the ages 16 and 65 who had at least two of these symptoms (nasal congestion, rhinorrhea, nasal itching and sneezing) were included to our study in Otorhinolaryngology clinic of Adnan Menderes University Hospital between July 2009 and November 2009. Also a control group containing healthy people who dont have allergic symptoms was included to the study. The patients who had upper respiratory tract infection, nasal polyposis, severe septal deviation, neoplasm, nasal operation(radiofrequency, septoplasty, endoscopic sinus surgery), endocrine disease, pregnancy, diagnosis of rhinitis medicamentosa and patients who used local nasal sprays or systemic antihistaminic, steroid and antidepressant treatment in the last one month period were excluded the study.

All the patients underwent skin prick test and patients who had allergic response to at least one of the allergens were classified as allergic group and patients who didn't have allergic response to any of the allergens were classified as non allergic group. By this way 13 allergic, 13 non allergic patients and 13 healthy controls were included to the study.

The impact of rhinitis on quality of life was evaluated with the form SF-36. The means of physical health component scores were lower in AR and NAR groups when compared with the control group and this result was statistically significant. Although the means of mental health component scores were also lower in AR and NAR groups, this result was not statistically significant.

Nasal smear examples of all the patients were collected to evaluate the nasal cytology. The number of patients who had eosinophilia in nasal smears in allergic rhinitis group was significantly higher when compared with the control group.

Total IgE levels were measured in peripheric blood samples. Total IgE levels in AR group was significantly higher than the NAR and control group.

Nasal airway flow of groups was evaluated by nasal peak flow meter. No significant difference was evaluated between the groups about the means of peak flow meter scores.

Saccharine tests were done to all patients to evaluate the mucociliary clearance time. The mean of mucociliary clearance time of AR group was significantly higher than the control group.

One patient (%8,3) had diagnosis of asthma in AR group and two patients (%15,4) had diagnosis of asthma in NAR group.

The levels of IgE, IL-5, VIP, substance P, CGRP, Endothelin in nasal lavage fluid of patients were determined and these results were compared with healthy controls.

The mean of IgE levels in nasal lavage fluid of AR group was significantly higher than the control group.

The mean of IL-5 levels in nasal lavage fluid of AR group and NAR group was significantly higher than the control group.

The mean of VIP levels in nasal lavage fluid of AR and NAR group was significantly higher than the control group.

No significant difference was found between groups about the mean of Substance P, Endothelin and CGRP levels when compared with controls.

To measure the cytokines in nasal secretions is the best method to determine the pathogenesis of nasal diseases. There are still many unknown knowledges about the effects of neuropeptides to the nasal mucosa in allergic reactions. Many studies should be done to determine the effects of these neuropeptides and cytokines.

Key words: Allergic rhinitis, nonallergic rhinitis, IgE, IL-5, VIP, substance P, CGRP, Endothelin, nasal lavage

KAYNAKLAR

- 1- Dykewicz MS, Fineman S, Skoner DP, et al. Diagnosis and management of rhinitis: Complete guidelines of the Joint Task Force on the parameters in allergy, asthma and immunology. *Ann Allergy Astma Immunol* 1998; 81: 478-518.
- 2- Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA). In collaboration with the World Health Organization Executive Summary of the Workshop Report. *Allergy* 2002; 57: 841-55.
- 3- Şahin F, Şahin A. Alerjik rinitte tanı. Önerci M(ed). Alerjik rinosinuzitler. Rekmay Ltd, Ankara, 2002: 62-107.
- 4- Paaggiaro PL, Bacci DL, Armam O. et al. Skin reactivity and spesifik IgE levels in the evaluation of allergic sensitivity to common allergens for epidemiological purposes. *Clin Allergy* 1986; 16: 49.
- 5- Drake-Lee A. The physiology of the nose and paranasal sinuses. In: Scott-Brown's Otolaryngology, 6th edition. Volume 1, ed. Gleeson M. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1997; 1-21.
- 6- Lundberg J, Tatemoto K. Pancreatic polypeptide family (APP, BPP, NPY and PYY) in relation to sympathetic vasoconstriction resistant to adrenoceptor antagonists. *Acta Physiol Scand* 1982; 116(4): 393-402.
- 7- Mertz JS, Mc Caffery TV, Kem EB. Role of the nasal airway in regulation of airway resistance during hypercapnia and exercise. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1984; 92 (3): 302-7.
- 8- 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.
- 9- Koç C. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. Güneş kitabevi Ltd, Ankara Türkiye.2004; Nonalerjik Rinitler, s 495-515.
- 10- Scadding GK, Lund V. Rinolojik İncelemeler. Ferhan Öz (çev ed). Taylor&Francis, London 2004; 1-68.
- 11- Çelik O. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. Asya Tıp Kitabevi. 1.cilt 2.baskı 2007; 413-445.
- 12- Kaliner MA. Rinit Güncel Değerlendirme 1.baskı 2007; 37-54.
- 13- Mungan D.Alerjik Rinit ; Giriş ve Sınıflama. T Klinikleri Alerji-Astım 2002; 4: 1-5.
- 14- Lalwani AK. Current Otorinolaringoloji-Baş Boyun Cerrahisi Tanı ve Tedavi. Güneş Kitabevi 2005; Nonalerjik ve Alerjik Rinit, 275-284.

- 15- Leynaert B, Neukirch F, Demoly P, Bousquet J. Overview, epidemiology and basic science of systemic allergic inflammation. *J. Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 201-5.
- 16- Aberg N, Sundel J, Eriksson B. Prevalence of allergic diseases in school children in relation to family history, upper respiratory tract infections, and residential characteristics. *Allergy* 1996; 51: 232-37.
- 17- Ballenger J, James B. Snow Jr. Otorinolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi. Nobel Tıp Kitabevleri 2000; Alerjik Rinit, 135-152.
- 18- Acevedo Villafane C, Latorre F, Cifuentes L, Díaz-Martínez LA, Garza Acosta O. Influence of breastfeeding and diet in the development of allergies in children. *Aten Primaria* 2009; 41(12): 675-80.
- 19- Bousquet J, Cauwenberge P. Management of Allergic rhinitis and its impact on Astma. *A Pocket Guide for Physicians and Nurses*, 2001: 3-23.
- 20- Lierl MB. Allergy of the upper respiratory tract, In: Lawlor GJ, Fischer TJ, Adelman DC(ed). *Manual of Allergy and Immunology*. 3rd ed. Boston; Little, Brown and Company, 1995; 94-111.
- 21- Naclerio RM. Pathophysiology of perennial allergic rhinitis. *Allergy* 1997; 52: 7-13.
- 22- Bradding P, Mediwake R, Fheather I.H. TNF-alfa is localized to nasal mucosal mast cells and is released in acute allergic rhinitis. *Clin. Exp. Allergy* 1995; 25: 406-15.
- 23- Klementsson H, Venge P, Andersson M. Allergen induced changes in nasal secretory responsiveness and eosinophil granulocytes. *Acta Otolaryngol* 1991; 111: 776-84.
- 24- Baroody Fuad M. Allergic rhinitis: Broader disease effects and implications for management. *Otolaryngology Head and Neck Surgery* 2003; 128: 616-31.
- 25- Haworth PH, Bradding P, Quint D. Cytokines and airway inflammation. *Ann N.Y. Acad.Sci.* 1994; 725: 69-82.
- 26- Gelfand Erwin W. Inflammatory mediators in allergic rhinitis. *J. Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 135-38.
- 27- Koç C. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. Güneş kitabevi Ankara 2004; Alerjik Rinitler, 515-35.
- 28- Paşaoğlu G, Çelik G. Allerjenler. *T Klin Allerji-Astım* 2002, (Editör: Mısırlıgil Z), 4: 24-35.
- 29- Middleton E, Reed LE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW. *Allergy Principles and Practice*. Vol 2, 1998.

- 30- Wallace Dana V, Dykewicz Mark S. The diagnosis and management of rhinitis: An updated practice parameter. *J.Allergy Clin Immunol*, 2008; 122: 1-84.
- 31- Ricketti AJ. Allergic Rhinitis, In : Patterson R (ed). *Allergic Disease Diagnosis and Management*. 4 th. ed. Philedelphia; J. B. Lippincott Company, 1993; 225-253.
- 32- Tripathi A, Patterson R. Clinical İnterpretation of skin test results. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. Volume 21, number 2, May 2001.
- 33- Sahin F. Allerjik rinitte tanı. Önerci M. (ed) *Alerjik Rinosinüzitler*. Rekmay Ltd, Ankara, Türkiye, 2002; 78-80.
- 34- Demirel Y. Alerjik hastalıklarda tanı yöntemleri. *Aydilek R (editör). Aktüel Tıp Dergisi, Alerjik Hastalıklar özel sayısı, cilt 7, sayı 5, Haziran 2002*.
- 35- Kalogeromitros D, Katsarou A, Armenaka M, et al: Influence of the menstrual cycle on skin-prick test reactions to histamine, morphine and allergen. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 461-466.
- 36- Kniker WT. Multitest skin testing in allergy: A review of published findings. *Ann Allergy*. 1993; 71: 485- 491.
- 37- Şahin F, Şahin A. Alerjik Rinosinüzitler; Alerjik rinitte tanı (Editör: Önerci M) 2002: 55-56.
- 38- Demirel Y. Alerjik Hastalıklar ve Bronsial Astma. *Allerjik hastalıklarda tanı yöntemleri*. *Aydilek R.(ed). Özlem Grafik matbaacılık Ltd Sti. İstanbul, 1998; 69-78*.
- 39- Corren J. Allergic rhinitis and asthma. How important is the link. *J Allergy Clin Immunol*, 1997; 781-86.
- 40-Virant FS. Allergic Rhinitis. *Immunology and Allergy Clinics of North America*; 20(2), may 2000.
- 41- Fleisher TA, Gracy DG. Diagnostic Immnology, In: Lawlor GJ, Fischer TJ, Adelman DC (ed). *Manual of Allergy and Immunology*, 3rd ed. Boston; Little, Brown and Company, 1995; 446- 459.
- 42- Settupane RA, Lieberman P. Update on nonallergic rhinitis. *Ann Allergy Astma Immunol* 2001; 86: 494-507.
- 43- Ayars G. Nonallergic rhinitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2000; 20: 283-302.
- 44- Settupane RA. Demographics and epidemiology ofallergic and nonallergic rhinitis. *Allergy Astma Proc* 2001; 22: 185-189.

- 45- Uzun H. Rinit. Çelik O.Ed. Kulak Burun Boğaz hastalıkları ve Baş Boyun cerrahisi, 1.Baskı, Turgut yayıncılık: İstanbul, 2002; 377-410.
- 46- Sanico AM, Philip G, Proud D, et al. Comparison of nasal mukosal responsiveness to neuronal stimulation in non-allergic and allergic rhinitis: Effects of capsaicin nasal challenge. *Clin Exp Allergy*. 1998; 28: 92-100.
- 47- Kimmelman C, Ali GH. Vasomotor rhinitis. *Otolaryngol Clin North Am* 1986; 19: 65-71.
- 48- Tai CF, Baraniuk JN. Upper airway neurogenic mechanisms. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2: 11-9.
- 49- Baraniuk NJ, Druce MH. Neuroregulation of mucosal vasculature. In: Lenfant C, ed. *Lung Biology in Health and Disease*, Vol.117, Holgate ST and Busse WW(eds.) *Inflammatory Mechanisms in Astma*, Marcel Dekker, Inc, New York, 1998: 619-37.
- 50- Heppt W, Peiser C, Cryer A, et al. Innervation of human nasal mucosa in environmentally triggered hyperreflexic rhinitis. *J Occup Environ Med* 2002; 44: 924-9.
- 51- Kubo N, Kumazawa T. Functional disturbances of the autonomic nevre in nazal hyperreactivity: An update review. *Acta Otolaryngol* 1993; 500: 97-108.
- 52- Banov CH, Lieberman P. Efficacy of azelastine nasal spray in treatment of vasomotor rhinitis. *Annals of Allergy, Astma and Immunology* 2001; 86: 28-35.
- 53- King HC, Mabry RL. *A Practical guide to the management of nasal and sinus disorders*, 1st ed. New York: Thieme, 1993: 71-93.
- 54- Van Rijswijk JB, Boeke EL, Keizer JM, et al. Intranasal capsaicin reduces nasal hyperreactivity in idiopathic rhinitis: A double blind randomized application regimen study. *Allergy* 2003; 58: 754-61.
- 55- Bhargava KB, Shirali GN, Abhyankar US, et al. Treatment of allergic and vasomotor rhinitis by the local application of different concentration of silver nitrate. *J Laryngol Otol* 1992; 106: 699-701.
- 56- Graf P, Enerdal J, Hallen H. Ten days use of oxymetazoline nasal spray with or without benzalkonium chloride in patients with vasomotor rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 125: 1128-32.
- 57- Bachert C. Persistent rhinitis—allergic or nonallergic? *Allergy* 2004; 59 (Suppl.76): 11-15.
- 58- Hamano N, Terada N, Maesako K, et al. Expression of histamine receptors in nasal epithelial cells and endothelial cells. The effects of sex hormones. *Int Arch Allergy Immunol* 1998; 115: 220-227.

- 59- Ellegard E, Hellgren M, Toren K, Karlsson G. The incidence of pregnancy rhinitis. *Gynecol Obstet Invest* 2000; 49: 98-101.
- 60- Bardana EJ: Occupational asthma and related respiratory disorders. *Dis Mon* 1995; 41: 143-199.
- 61- Bousquet J, Reid J et al. Allergic rhinitis management pocket reference 2008. *Allergy* 2008; 63: 990-96.
- 62- Meltzer EO, Nathan R et al. Sleep, quality of life, and productivity impact of nasal symptoms in the United States: findings from the Burden of Rhinitis in America survey. *Allergy Astma Proc* 2009; 30: 244-54.
- 63- Bunnaq C, Leurmamkul W et al. Quality of life assessment in Thai patients with allergic rhinoconjunctivitis using the SF-36 questionnaire (Thai version). *Rhinology* 2005; 43: 99-103
- 64- Ahman M, Wrangsjö K. Nasal peak flow rate recording is useful in detecting allergic nasal reactions-a case report. *Allergy* 1994; 49: 785-7.
- 65- Sakai S. Use of nasal flowmeter to measure nasal patency. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 1989; 92: 253-9.
- 66- Davidson E, Miller D, Settipane J et al. Delayed mucociliary clearance in patients with nonallergic rhinitis and nasal eosinophilia. *Allergy Proc* 1992; 13; 81-84.
- 67- Greenstone MA, Stanley PJ, Mackay IS, Cole PJ. The effect of vidian neurectomy on mucociliary clearance. *J Laryngol Otol* 1988; 102(10): 894-95.
- 68- Rutland J et al. Nasal mucociliary clearance and ciliary beat frequency in cystic fibrosis compared with sinusitis and bronchiectasis. *Thorax* 1981; 36: 654-8.
- 69- Jirapongsananuruk O, Vichyanond P, Nasal cytology in the diagnosis of allergic rhinitis in children. *Ann Allergy Astma Immunol* 1998; 80: 165-70.
- 70- Lans DM, Alfano N, Rocklin R. Nasal eosinophilia in allergic and nonallergic rhinitis: usefulness of the nasal smear in the diagnosis of allergic rhinitis. *Allergy Proc* 1989; 10: 275-80.
- 71- Miri S, Farid R, Akbari H, Amin R. Prevalence of allergic rhinitis and nasal smear eosinophilia in 11 to 15 yr old children in Shiraz. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17: 519-23.
- 72- Çanakçıoğlu S, Tahamiler R et al. Evaluation of nasal cytology in subjects with chronic rhinitis: a 7-year study. *Am J Otolaryngol* 2009; 30 :312-17.

- 73- Valero A, Pereira C et al. Interrelationship between skin sensitisation, rhinitis and asthma in patients with allergic rhinitis: A study of Spain and Portugal. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19: 67-72.
- 74- Skoner D. Complications of Allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105: 605-9.
- 75-Kramer M, Ostertag P, Pfrogner E, Rasp G. Nasal interleukin 5, immunoglobulin E, eosinophilic cationic protein, and soluble intercellular adhesion molecule 1 in chronic sinusitis, allergic rhinitis and nasal polyposis. *Laryngoscope* 2000; 110: 1056-62.
- 76- Rapp J, Kosa L et al. Levels of interleukin 4, interleukin 5, tryptase and eosinophilic cationic protein of nasal lavage fluid in pollen allergic rhinitis. *Orv Hetil* 2000; 141: 1919-22.
- 77- Mosimann B, White M et al. Substance P, calcitonin gene-related peptide, and vasoactive intestinal peptide increase in nasal secretions after allergen challenge in atopic patients. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 95-104.
- 78- Fang SY, Shen CL. Neuropeptide innervation and neuroendocrine cells in allergic rhinitis and chronic hypertrophic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 228-32.
- 79- Shinoda M, Watanabe N, Suko T, Mogi G, Takeyama M. Effects of antiallergic drugs on substance P and vasoactive intestinal peptide in nasal secretions. *Am J Rhinol* 1997; 11: 237-41.
- 80- Watanabe N, Mori K, Mogi G, Takeyama M. Substance P and vasoactive intestinal peptide in nasal secretions and plasma from patients with nasal allergy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1993; 102: 16-21.
- 81- Tonnesen P, Hindberg I, Muckadell OB, Mygind N. Effect of nasal allergen challenge on serotonin, substance P and vasoactive intestinal peptide in plasma and nasal secretions. *Allergy* 1988; 43 :310-7.
- 82- Walker KB, Serwonska MH, Valone FH et al. Distinctive patterns of release of neuroendocrine peptides after nasal challenge of allergic subjects with ryegrass antigen. *J Clin Immunol* 1988; 8: 108-13.
- 83- Gawlik R, Jawor B. Endothelin-1 in nasal lavage fluid of allergic rhinitis patients-new mediator of allergic rhinitis. *Otolaryngol Pol* 2007; 61: 567-71.

