



Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği

# ALLERJİK RİNİT TANI VE TEDAVİ REHBERİ 2012



Editörler

Prof. Dr. Ayfer TUNCER

Prof. Dr. Hasan YÜKSEL

[www.aid.org.tr](http://www.aid.org.tr)



Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği

# ALLERJİK RİNİT TANI VE TEDAVİ REHBERİ 2012

## Editörler

Prof. Dr. Ayfer Tuncer  
Prof. Dr. Hasan Yüksel

## HAZIRLAYANLAR

(İsimler soyisime göre alfabetik olarak sıralanmıştır)

## Üst Solunum Yolu Allerjileri Çalışma Grubu

Prof. Dr. Cengiz Kırmaz	Doç. Dr. Demet Can	Doç. Dr. Figen Gülen
Prof. Dr. Fazıl Orhan	Doç. Dr. Ersoy Civelek	Doç. Dr. Ayhan Söğüt
Prof. Dr. Hasan Yüksel	Doç. Dr. Serhat Çelikel	Yrd. Doç. Dr. Yakup Canitez
Doç. Dr. Ahmet Akçay	Doç. Dr. Dane Ediger	Yrd. Doç. Dr. Özge Yılmaz
Doç. Dr. Bülent Bozkurt		Uzm. Dr. Özlem Göksel

## Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği Yönetim Kurulu

**Başkan** : Prof. Dr. Ayfer Tuncer  
**Başkan Yardımcısı** : Prof. Dr. Zeynep Mısırlıgil  
**Genel Sekreter** : Prof. Dr. Bülent E. Şekerel  
**Muhasip Üye** : Prof. Dr. A. Fuat Kalyoncu  
**Üyeler** : Prof. Dr. C. Ömer Kalaycı  
Prof. Dr. Derya Ufuk Altıntaş  
Prof. Dr. Gülfem E. Çelik

## Danışma Kurulu

Prof. Dr. Gönül Adalıoğlu	Prof. Dr. Bahaddin Çolakoğlu	Prof. Dr. İsmail Reislı
Prof. Dr. Necla Akçakaya	Prof. Dr. Sadık Demirsoy	Prof. Dr. Yıldız Saraçlar
Prof. Dr. Aytuğ Akkor	Prof. Dr. Nermin Güler	Prof. Dr. Remziye Tanaç
Prof. Dr. Işıl Barlan	Prof. Dr. Özkan Karaman	Prof. Dr. Ender Terzioğlu
Prof. Dr. Haluk Çokuğraş	Prof. Dr. Ülker Öneş	Prof. Dr. Ayşe Yenigün

**bilimsel tıp**  
yayınevi  
www.bilimseltipyayinevi.com

**Yayınevi:** BİLİMSEL TIP YAYINEVİ

**Genel Koordinatör:** Ecz. İbrahim ÇEVİK

**“Allerjik Rinit Tanı ve Tedavi Rehberi 2012”**nin basım ve yayın hakları Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği'ne aittir. Bu kitabın hiçbir bölümü yayıncının yazılı izni olmaksızın basılamaz, fotokopi, kayıt, tekrar çoğaltma gibi elektronik ve mekanik bir şekilde çoğaltılamaz, kaynak gösterilerek kısa alıntılar yapılabilir.

Ankara 2012

ISBN: 978-605-4488-37-7

**bilimsel tıp**  
yayınevi  
[www.bilimseltipyayinevi.com](http://www.bilimseltipyayinevi.com)

**BİLİMSEL TIP YAYINEVİ**

Bükreş Sokak No: 3/20 Kavaklıdere/ANKARA

Tel: 0312 426 47 47 • 0312 466 23 11

Faks: 0312 426 93 93

e-posta: [bilimsel@bilimseltipyayinevi.com](mailto:bilimsel@bilimseltipyayinevi.com)

[www.bilimseltipyayinevi.com](http://www.bilimseltipyayinevi.com)

## YAZARLAR

**Doç. Dr. Öznur Abadoğlu**

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerjik Hastalıklar Bilim Dalı, Sivas

**Doç. Dr. Ahmet Akçay**

Liv Hospital Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Allerjisi ve Astım Bölümü, İstanbul

**Uzm. Dr. Mustafa Arga**

Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Birimi, İstanbul

**Doç. Dr. Suna Asilsoy**

Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana

**Doç. Dr. Metin Aydođan**

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Allerji ve Klinik İmmünoloji Bilim Dalı, Kocaeli

**Prof. Dr. Nerin Bahçeciler Önder**

Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti

**Doç. Dr. Arzu Bakırtaş**

Gazi Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

**Prof. Dr. Sevim Bavbek**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

**Prof. Dr. Hasan Bayram**

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Gaziantep

**Prof. Dr. Ayşen Bingöl**

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya

**Doç. Dr. Gülbin Bingöl Karakoç**

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı, Adana

**Prof. Dr. İlknur Bostancı**

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Allerji Kliniği, Ankara

**Doç. Dr. Bülent Bozkurt**

Fatih Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerji Bilim Dalı, Ankara

**Prof. Dr. Suna Büyüköztürk**

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakóltesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerji Bilim Dalı, İstanbul

**Doç. Dr. Demet Can**

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Allerji Kliniği, İzmir

**Yrd. Doç. Dr. Yakup Canitez**

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerji Bilim Dalı, Bursa

**Prof. Dr. Reha Cengizlier**

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerji Bilim Dalı, İstanbul

**Prof. Dr. Cemal Cingi**

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir

**Doç. Dr. Ersoy Civelek**

SB Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi, Allerji Kliniği, Ankara

**Doç. Dr. Ferhat Çatal**

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Turgut Özal Tıp Merkezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Allerji Bilim Dalı, Malatya

**Prof. Dr. Gülfem E. Çelik**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

**Doç. Dr. Serhat Çelikel**

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Tokat

**Prof. Dr. Feyzullah Çetinkaya**

Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Allerji Bilim Dalı, İstanbul

**Prof. Dr. Esen Demir**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünolojisi ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir

**Prof. Dr. Yavuz Selim Demirel**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

**Doç. Dr. A. Berna Dursun**

Özel Güven Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Bölümü, Allerji Ünitesi, Ankara

**Doç. Dr. Dane Ediger**

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Erişkin Allerji Bilim Dalı, Bursa

**Doç. Dr. Duygu Erge**

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Turgut Özal Tıp Merkezi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Allerji Bilim Dalı, Malatya

**Doç. Dr. Aslı Gelincik**

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerji Bilim Dalı, İstanbul

**Uzm. Dr. Özlem Göksel**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Erişkin Allerji Bilim Dalı, İzmir

**Doç. Dr. Figen Gülen**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünolojisi ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir

**Prof. Dr. Seval Güneşer Kendirli**

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı, Adana

**Doç. Dr. Koray Harmancı**

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünolojisi ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı, Eskişehir

**Prof. Dr. C. Ömer Kalaycı**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerji Bilim Dalı, Ankara

**Prof. Dr. A. Füsün Kalpaklıoğlu**

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerji Bilim Dalı, Kırıkkale

**Prof. Dr. A. Fuat Kalyoncu**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Erişkin Allerji Bilim Dalı, Ankara

**Prof. Dr. Gül Karakaya**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Erişkin Allerji Bilim Dalı, Ankara

**Prof. Dr. Bülent Karacı**

Ege Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

**Doç. Dr. Özlem Keskin**

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Çocuk İmmünolojisi ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı, Gaziantep

**Doç. Dr. Mehmet Kılıç**

Fırat Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Elazığ

**Prof. Dr. Cengiz Kırmaz**

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakóltesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerji ve Klinik İmmünoloji Bilim Dalı, Manisa

**Prof. Dr. Emel Kurt**

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Allerjik Hastalıklar Bilim Dalı, Eskişehir

**Doç. Dr. Can Naci Kocabaş**

SB Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi,  
Allerji Kliniği, Ankara

**Prof. Dr. Albdülkadir Koçak**

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Çocuk İmmünolojisi ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı, Eskişehir

**Doç. Dr. Semanur Kuyucu**

Mersin Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Çocuk İmmünolojisi Allerjisi Bilim Dalı, Mersin

**Prof. Dr. Zeynep Mısırlıgil**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,  
İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

**Prof. Dr. Dilşad Mungan**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,  
İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

**Prof. Dr. Fazıl Orhan**

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Çocuk Allerji Bilim Dalı, Trabzon

**Doç. Dr. Ferda Öner Erkeköl**

SB Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Allerjik Hastalıklar Kliniği, Ankara

**Doç. Dr. Cevdet Özdemir**

Memorial Ataşehir Hastanesi, Çocuk Allerji Bölümü, İstanbul

**Doç. Dr. Zeynep Ferhan Özşeker**

SB Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
İmmünoloji ve Allerji Kliniği, İstanbul

**Doç. Dr. Recep Sancak**

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Çocuk Allerji Bilim Dalı, Samsun

**Prof. Dr. Nihat Sapan**

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerji Bilim Dalı, Bursa

**Prof. Dr. A. Betül Sin**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,  
İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

**Prof. Dr. Aytül Z. Sin**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerji ve Klinik İmmünoloji Bilim Dalı, İzmir

**Prof. Dr. Cansın Saçkesen**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Çocuk Allerji Bilim Dalı, Ankara

**Doç. Dr. Ayhan Söğüt**

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Çocuk Allerji Bilim Dalı, Samsun

**Prof. Dr. Bülent E. Şekerel**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Çocuk Allerji Bilim Dalı, Ankara

**Prof. Dr. Osman Şener**

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

**Doç. Dr. Zeynep Ülker Tamay**

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Çocuk Allerji Bilim Dalı, İstanbul

**Doç. Dr. Fulya Tahan**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Allerji Bilim Dalı, Kayseri

**Prof. Dr. Ayfer Tuncer**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Çocuk Allerji Bilim Dalı, Ankara

**Prof. Dr. İpek Türктаş**

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Allerji Bilim Dalı, Ankara

**Yrd. Doç. Dr. Özge Uysal Soyer**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Çocuk Allerji Bilim Dalı, Ankara

**Prof. Dr. Nevin Uzuner**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Allerji Bilim Dalı, İzmir

**Prof. Dr. Mehtap Yazıcıoğlu**

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Çocuk İmmünolojisi ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı, Edirne

**Prof. Dr. Mustafa Yılmaz**

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Çocuk İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı, Adana

**Yrd. Doç. Dr. Özge Yılmaz**

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Çocuk Solunum ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı, Manisa

**Prof. Dr. Hasan Yüksel**

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Çocuk Solunum ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı, Manisa

**Doç. Dr. C. Dost Zeyrek**

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Allerji Bilim Dalı, Şanlıurfa

# İÇİNDEKİLER

1. Rinit Tanımı ve Sınıflandırılması.....	1
2. Allerjik Rinit Epidemiyolojisi .....	3
3. Allerjik Rinit Semptomatolojisi ve Klinik Bulgular.....	6
4. Allerjik Rinit Sınıflaması ve Şiddetinin Belirlenmesi .....	8
5. Allerjik Dışı Rinitler .....	10
i. İnfeksiyöz Rinitler .....	10
ii. Mesleksel Rinitler .....	11
iii. İlaçların Tetiklediği Rinitler .....	12
iv. Gebelik Riniti.....	13
v. Fiziksel ve Kimyasal Etkenlerle Oluşan Rinitler .....	15
vi. Sigara İçenlerde Rinit.....	16
vii. Besinlerin Tetiklediği Rinitler (Gustatuar Rinit) .....	16
viii. Vazomotor Rinit ve NARES.....	17
ix. Psikojen Rinit .....	17
x. Atrofik Rinit .....	19
xi. Sporcularda Rinit.....	20
xii. İdiyopatik Rinit .....	21
6. Lokal Allerjik Rinit .....	23
7. Allerjik Rinit Gelişiminde Risk Faktörleri .....	26
i. Genetik Predispozisyon.....	26
ii. Erken Çocukluk Çağı Risk Faktörleri .....	26
iii. Allerjenler .....	28
iv. İç Ortam Hava Kirliliği.....	31
v. Dış Ortam Hava Kirliliği .....	32
8. Allerjik Rinit Patogenezi.....	34
i. Allerjik İnflamasyon .....	34
ii. Nazal Hiperreaktivite ve Nonspesifik Tetikleyiciler.....	36
iii. Allerjik Rinitte Remodeling .....	37
9. Allerjik Rinitin Psikososyal ve Ekonomik Yükü .....	39
10. Allerjik Rinit ve Uyku Bozukluğu .....	41
11. Allerjik Rinit ve Öğrenme Güçlüğü.....	42



12. Allerjik Rinit ve Mesleki Problemler .....	43
13. Allerjik Rinit ve Yaşam Kalitesi .....	45
14. Tanı.....	47
i. Öykü ve Fizik Muayene .....	47
ii. Allerji Deri Testleri .....	48
iii. İn Vitro Testler .....	50
iv. Nazal Provokasyon Testleri .....	52
v. Diğer Testler .....	53
15. Allerjik Rinit Kontrol ve Şiddetinin Fonksiyonel Değerlendirilmesi .....	60
i. Semptom Skoru .....	60
ii. Nazal İnspiratuar Tepe Akım Hızı ve Rinomanometre .....	60
iii. Görsel Analog Testi .....	61
iv. Olfaktör Fonksiyonlar .....	61
v. Allerjik Rinitte Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi.....	62
16. Allerjik Rinitin Ayırıcı Tanısı .....	64
17. Allerjik Rinitte Diğer Uzmanlık Dallarının Yeri .....	67
18. Allerjik Rinitte Sevk Zinciri .....	68
19. Tedavi .....	70
i. Çevresel ve Tetikleyici Faktörlerin Kontrolü .....	70
ii. Farmakolojik Tedavi.....	71
iii. Allerjen-Spesifik İmmünoterapi.....	82
iv. Tamamlayıcı ve Alternatif Tedaviler .....	90
v. Diğer Tedaviler (Anti-IgE, Anti-Sitokinler vb.).....	91
vi. Cerrahi Tedaviler .....	92
vii. Allerjik Rinitte Basamak Tedavisi .....	95
20. Rinit ve Astım Birlikteliği .....	97
i. Epidemiyolojik Kanıtlar .....	97
ii. Astım ve Rinit Mekanizmasının Farkları ve Ortak Noktaları .....	99
iii. Klinik Bulgular ve Tedavi Sonuçlarına Ait Kanıtlar .....	100
21. Diğer Komorbid Durumlar ve Komplikasyonlar .....	102
i. Konjunktivit.....	102
ii. Allerjik Rinosinüzitler ve Nazal Polip .....	103
iii. Allerjik Fungal Sinüzit.....	106
iv. Adenoid Hipertrofi ve Tubal Disfonksiyon .....	107
v. Otitis Media ve Efüzyon .....	108
vi. Kronik Öksürük (Allerjik Rinite Bağlı) .....	110
vii. Gastroözefageal Reflü ve Larenjit .....	111
22. Şiddetli Kronik Üst Solunum Yolu Hastalığı .....	113
23. Çocuklarda Allerjik Rinit .....	115
24. Kaynaklar.....	117

# ÖNSÖZ

Allerjik rinit çocukluk çağında ve erişkinlerde en sık görülen allerjik solunum yolu hastalığıdır. Etkilediği anatomik bölge nedeniyle birçok komorbiditeye ve komplikasyona neden olabilmektedir. Bunların en önemlisi yüksek oranda astımla olan birlikteliğidir. Ayrıca efüzyonlu otitis media, kronik rinosinüzit, gastroözefageal reflü, adenoid hipertrofi ve hatta eozinofilik özefajit allerjik rinite eşlik edebilir. Allerjik rinit görülme sıklığının yüksek, komorbidite ve komplikasyonlarının sık olması nedeniyle genel bir sağlık sorunu oluşturmakta ve yaşam kalitesini bozmaktadır. Çocukluk çağında ve erişkinlerde epidemiyolojik anlamda yüksek insidans ve prevalans, pek çok tıp disiplininin bu hastalıkla karşılaşmasına neden olmaktadır. Bu yüzden her basamaktaki hekimin hastalık konusunda farkındalığının artırılması ve eğitimi gereklidir.

Hastaların geç ve yanlış tanı alması mortalite açısından önemli bir soruna yol açmasa da morbidite açısından ciddi bir sorundur. Bu durum yüksek sosyoekonomik yüke ve yaşam kalitesini bozan önemli psikososyal problemlere yol açabilir. Bu nedenle allerjik rinitin tanı ve tedavisi konusunda temel prensipler bilinmelidir. Ülkemizde allerjik rinit ile ilgilenen tüm meslek grupları için oluşturulmuş bir rehber yoktur. Sizlere sunulan bu rehber allerjik rinit alanında bir ilk olma niteliği taşımaktadır. Amacı her basamakta ve her disiplin için allerjik rinitin kliniği, komorbiditeleri, komplikasyonları ve yönetimi konusundaki kapsamlı bilgiyi aktarabilmektir. Bölümlerin başına "önemli noktalar" eklenerek net, pratik ve direkt mesajlar verilmesi hedeflenmiştir. "Allerjik Rinit Tanı ve Tedavi Rehberi"nin ülkemizde allerjik hastalıklar alanında kurumsal görevler üstlenen Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği tarafından hazırlanmış olması önemli bir eksikliğin giderilmesini sağlayacaktır.

Bu rehberin hazırlık ve yazım aşamasında emeği geçen tüm arkadaşlarımıza ve danışma kurulu üyelerine teşekkür ederiz. Allerjik rinit tanı ve tedavi rehberinin konu ile ilgilenen meslektaşlarımıza yararlı olmasını diler, saygılarımızı sunarız.

**Prof. Dr. Hasan Yüksel**  
**AİD Üst Solunum Yolu Allerjileri**  
**Çalışma Grubu Başkanı**

**Prof. Dr. Ayfer Tuncer**  
**Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji**  
**Derneği Başkanı**

1

## Rinit Tanımı ve Sınıflandırılması



### Önemli Noktalar

- ✓ İdiyopatik rinit, birincil semptomları burun tıkanıklığı ve burun akıntısıdır. Soğuk hava, sigara dumanı, kimyasallar, keskin kokular gibi özgül olmayan tetikleyiciler semptomları uyarabilir.
- ✓ İnfeksiyöz rinit, rinosinüzit olarak da adlandırılır. Burunda tıkanıklık/konjesyon veya akıntıya eşlik eden yüzde ağrı/bası hissi veya koku duyusunda azalma/kayıp görülür.
- ✓ Eozinofili ile seyreden nonallerjik rinit sendromu, atopi saptanmaksızın nazal sürüntüde eozinofili (sıklıkla > %20) ve hapşırık, kaşıntı, rinore ve anosminin eşlik ettiği klinik sendromdur.

Rinit, burnun inflamasyonu olarak tanımlanır ve anterior veya posterior rinore, hapşırık, tıkanıklık ve kaşıntı gibi nazal semptomlarla kendini gösterir. Bu semptomlar, iki veya daha fazla ardışık günlerde, sıklıkla bir saatten uzun süreli oluşur<sup>[1]</sup>. Rinitler, etyolojilerine bağlı olarak sınıflandırılır (Tablo 1).

### Allerjik Rinit

Allerjenlere karşı IgE aracılı yanıt ile ilişkilidir ve en sık infeksiyöz olmayan rinit formudur.

Tablo 1. Rinitlerin sınıflandırılması

Allerjik	İlaça bağlı
İntermittan	NSAİİ
Persistan	Diğer ilaçlar
İnfeksiyöz	Diğer nedenler
Viral	NARES
Bakteriyel	İrritanlar
Diğer	Besinler
Mesleksel	Emosyonel
Hormonal	Atrofik
	Yaşlılık
	İdiyopatik

NSAİİ: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar; NARES: Eozinofili ile seyreden nonallerjik rinit sendromu.

### İdiyopatik Rinit

Eskiden vazomotor rinit olarak adlandırılırken, son zamanlarda nonallerjik rinopati [noneozinofilik nonallerjik rinit (NENAR), nonallerjik noninfeksiyöz perennial allerjik rinit (NANIPAR)] terimleri kullanılmıştır. Birincil semptomları burun tıkanıklığı ve burun akıntısıdır. Isı farklılığından etkilenme zemininde soğuk, sigara dumanı, kimyasallar, keskin kokular gibi özgül olmayan tetikleyiciler semptomları uyarabilir<sup>[2]</sup>. Bu kişilerin termoregülatuar sistemlerinde belirgin bozukluk vardır. Allerji deri testlerinin negatif olduğu bir grup nonatopik, nonallerjik rinit hastasında, nazal mukozada eozinofiller ve in situ allerjeni yakalama kapasitesi olan mast hücrelerinin arttığı gösterilmiştir<sup>[3]</sup>. Bu durum, sistemik atopi olmaksızın lokal mukozal allerji varlığını gösteren "entopi" terimiyle açıklanır. Bu hastalarda allerjenlerle nazal provokasyon pozitif bulunmuştur<sup>[4]</sup>.

### İnfeksiyöz Rinit

Rinosinüzit olarak da adlandırılır, burun mukozasının ve bir veya daha fazla sinüsün inflamasyonudur. Burunda tıkanıklık/konjesyon veya akıntıya eşlik eden yüzde ağrı/bası hissi veya koku duyusunda

azalma/kayıp görülür. Endoskopide burunda polip, sıklıkla orta meatustan mukopürülan akıntı, ödem ve mukozal obstrüksiyon görülebilir. Hastalık 12 haftadan kısa sürüyorsa akut, 12 haftadan daha uzun sürüyorsa kronik rinosinüzit olarak sınıflandırılır<sup>[5]</sup>.

### Mesleksel Rinit

Belirli iş ortamındaki nedenlerin veya durumların sorumlu olduğu ve intermittan veya persistan rinit semptomlarının eşlik ettiği burnun inflamatuvar hastalığıdır. İş yerinde karşılaşma, daha önceden var olan rinitin şiddetini de arttırabilir. Karşılaşmanın seviyesi, mesleksel ajana IgE aracılı duyarlanmanın ve mesleksel rinit gelişiminin en önemli belirleyicisidir. Mesleksel astımdan 2-4 kat daha sık görülür. Etiyolojik ajanlar arasında; odun tozu, lateks, tahıllar, akarlar ve kimyasallar sayılabilir<sup>[6]</sup>.

### Hormonal Rinit

Menstrüel siklus, puberte, gebelik ve hipotiroidi gibi bazı endokrinolojik hastalıklarda burunda değişiklikler olabilir<sup>[1]</sup>. Ellegard, gebelik rinitini, solunum yolu enfeksiyonu veya allerjik neden olmaksızın gebeliğin son altı haftasında (veya daha fazla) gelişen ve doğumu takiben iki hafta içinde düzelen nazal konjesyon olarak tanımlamıştır<sup>[7]</sup>.

### İlaça Bağlı Rinit

Asetilsalisilik asit ve diğer nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, siklooksijenaz 1 (COX-1) enzim inhibisyonu ile sisteinil lökotrienlerin ve eozinofillerin artışına yol açarak duyarlı kişilerde burunda ve akciğerde akut inflamatuvar yanıt oluşturur. Asetilsalisilik asit, duyarlı hastalarda nazal polip epitel hücreleri ve periferik kan lökositlerinde araşidonik asit metaboliti olan 15-hidroksieikotetraenoik yapımını arttırır<sup>[8]</sup>. Klinikte, astım atağı, şiddetli rinore, konjunktival hiperemi ve periorbital ödem ve uzun dönemde nazal polipozis görülür<sup>[9]</sup>. Asetilsalisilik asite duyarlı astım, özel bir astım fenotipi olup; Samter sendromu olarak da bilinir. Guanetidin, klonidin ve metildopa gibi sempatolitik ilaçlar, nörojenik mekanizmalarla konjesyon ve rinoreye yol açabilir. Topikal nazal dekonjestanların uzun süreli kullanımı, burunda siliya kaybı, epitel erozyonu, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve ödemle kendini gösteren ve rinitis medikamentoza olarak tanımlanan reaksiyonel nazal obstrüksiyonla sonuçlanır<sup>[10]</sup>.

### Eozinofili ile Seyreden Nonallerjik Rinit Sendromu (Nonallerjik Rhinitis with Eosinophilia Syndrome; NARES)

Atopi saptanmaksızın nazal sürüntüde eozinofili (sıklıkla > %20) ve hapşırık, kaşıntı, rinore ve anozminin eşlik ettiği klinik sendromdur. Eozinofiller, epitel üzerine sitotoksik etki gösterir, mukosilyer klerens uzar, nöronal disfonksiyon da bulunabilir. NARES asetilsalisilik asit duyarlılığının erken formu olabilir.

### Fiziksel ve Kimyasal Faktörlere Bağlı Nazal Semptomlar

Kimyasal ajanlar, ortam sıcaklığında ani değişiklikler, soğuk hava, egzersiz ve sigara içiciliği nazal semptomlara yol açabilir<sup>[11-13]</sup>.

### Besinin Tetiklediği Rinit

Besin allerjisi nadiren izole rinit nedenidir. Fakat, gustatuar rinitte, muhtemelen kapsaisin içeren acı, baharatlı gıdaların tüketiminden hemen sonra bırak burun akıntısı gözlenir; genellikle hapşırık, kaşıntı ve konjesyon yoktur. Kapsaisin, nonadrenerjik/nonkolinerjik veya peptiderjik nöronal sistemi uyarak nöropeptidlerin salınımına neden olur<sup>[14]</sup>.

### Emosyonel Rinit

Stres gibi duygusal faktörler otonomik uyarıya bağlı olarak burnu etkileyebilir<sup>[1]</sup>.

### Yaşlılık Riniti

Yaşlanmayla birlikte burun yapısında, mukozasında, mukus temizlenmesinde ve siliya aktivitesindeki değişiklikler berrak burun akıntısıyla kendini gösteren rinit tablosu ile sonuçlanır<sup>[15]</sup>. Tedavisi zor bir durumdur.

### Atrofik Rinit

Nazal mukozanın ve alttaki kemiğin giderek artan atrofisi, nazal obstrüksiyon, hipozmi ve kötü kokuya yol açar<sup>[1]</sup>. Sık sinüs cerrahileri, üst hava yollarını ilgilendiren kronik inflamatuvar hastalıklar gibi durumlara ikincil atrofik rinitler ayırt edilmelidir<sup>[16]</sup>.

## 2

## Allerjik Rinit Epidemiyolojisi



## Önemli Noktalar

- ✓ Allerjik rinit tüm dünya nüfusunun %20-40'ını etkiler.
- ✓ Ülkemizde bugüne kadar yapılan çalışmalarda allerjik rinitin erişkinlerde %1.6-27.5, çocuklarda %2.9-39.9 oranında görüldüğü saptanmıştır.
- ✓ Son 10 yılda prevalans giderek artmaktadır.

Allerjik rinit burunda akıntı, tıkanıklık, kaşıntı ve hapsirik gibi semptomlara neden olan inflamatuvar bir hastalıktır ve tüm dünya nüfusunun yaklaşık %20-40'ını etkilediği tahmin edilmektedir<sup>[1]</sup>. Allerjik rinit sıklığını saptamaya yönelik yapılan çalışmalarda değişik ülke ve şehirlerde birbirinden çok farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Bu farklılıklar coğrafi ve genetik farklılıkların yanı sıra, yaş grubu ve kullanılan yöntemlerdeki farklılıklarla açıklanabilir. Çünkü bazı çalışmalarda sadece anket yöntemi kullanılırken, bazı çalışmalarda anketin yanında deri prik testi ve/veya spesifik IgE ölçülmesi gibi objektif yöntemler de kullanılmıştır. Anket çalışmalarında allerjik rinit tanısı için "allerjenlerle temas sonrasında allerjik rinit semptomlarının ortaya çıkıp çıkmadığı" veya "doktor tanımlı allerjik rinit varlığı" veya "infeksiyon semptomları olmaksızın tekrarlayıcı rinit/rinokonjunktivit semptomlarının olup olmadığı" gibi farklı sorular sorulmuştur. Sorulardaki bu farklılıklar sonuçlar arasındaki değişkenliği bir oranda açıklayabilir. Ayrıca infeksiyonlar, iritanlar, hormonlar, anatomik değişiklikler ve bazı ilaçların da benzer semptomlara neden olması allerjik rinit sıklığı ile ilgili çalışmaların sonuçlarını etkilemektedir.

Allerjik rinit sıklığı ile ilgili araştırmalarda yöntemlerden kaynaklanan bu farklılıkların giderilmesi için, özellikle 1990'lı yıllardan itibaren, hem çocuklarda hem de erişkinlerde standardize edilmiş çalışma protokolleri geliştirilmiş ve bu protokoller kullanılarak çok sayıda ülke ve şehirde toplum tabanlı büyük çalışmalar yapılmıştır.

### Dünyada Erişkin ve Çocukluk Yaş Grubunda Allerjik Rinit Sıklığı

Erişkin yaş grubunda allerjik rinit sıklığı ile ilgili yapılmış çalışma sayısı kısıtlı olmasına karşın çocukluk çağında bu konuda yapılmış çok sayıda standardize çalışma bulunmaktadır.

Erişkinlerdeki ilk çalışma, Avrupa Topluluğu Solunum Sağlığı Çalışması (European Community Respiratory Health Survey; ECRHS) tarafından geliştirilen yöntemle 1990'lı yıllarda 20-44 yaş grubunda 22 ülkede 48 merkezde yapılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre ortanca allerjik rinit sıklığı %20.9 oranında bulunmuş, sıklığın %9.5-40.9 arasında değiştiği saptanmıştır<sup>[17]</sup>. Çalışmanın sonuçları detaylı olarak değerlendirildiğinde allerjik rinit sıklığının İngilizce konuşan ülkelerde ve gelişmiş ülkelerde daha yüksek, İspanya, Almanya ve Hindistan gibi ülkelerde daha düşük olduğu görülmektedir.

Sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda allerjik rinit sıklığı Çin'de %8.7-24.1, Singapur'da %5.5, Japonya'da %35.5, Kore'de %16.4-24.7, Rusya'da %13.9, Avrupa ülkelerinde yaklaşık %25, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde %9.9-16 arasında bulunmuştur<sup>[18-24]</sup>. İsveç'te yapılan bir çalışmada, allerjik rinit semptomları ve en az bir polen duyarlılığının %13.9 sıklıkta olduğu saptanmıştır<sup>[25]</sup>. ECRHS çalışmasının tekrarında atopi ve nazal semptom birlikteliğinin %5-30 arasında değiştiği bulunmuştur. Ayrıca, allerjik rinit semptomlarının oluşmasında atopinin etkisinin ortalama %27.2 (en düşük %12.8-en yüksek %65.9) olduğu gösterilmiştir<sup>[26]</sup>. Sonuç olarak allerjik rinit semptomları olanların yaklaşık dörtte birinde semptomlar atopiye bağlanabilirken, kalan grupta etyoloji net olarak araştırılmamıştır.

Çocukluk çağı ile ilgili çalışmalar özellikle 1990'lı yıllardan sonra ISAAC (International Study of Allergy Asthma in Childhood) yöntemiyle çok sayıda ülke ve merkezde yapılmıştır. ISAAC Faz 1 çalışmasının sonuçlarına genel olarak bakıldığında; allerjik rinokonjunktivit sıklığının 6-7 yaş grubunda %0.8-14.9, 13-14 yaş grubunda %1.4-39.7 arasında olduğu görülmektedir<sup>[27]</sup>. Aynı merkezlerde 5 ile 10 yıl sonra yapılan ISAAC Faz 3 çalışmalarında son bir yıl içindeki allerjik rinokonjunktivit sıklığının 6-7 yaş grubunda %8.5 (%1.8-24.2), 13-14 yaş grubunda %14.6 (%1.0-45.1) arasında değiştiği belirlenmiştir<sup>[28]</sup>. ISAAC Faz 1 ve ISAAC Faz 3 sonuçları değerlendirildiğinde, allerjik rinit sıklığında daha çok gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde olmak üzere bir artış eğiliminin olduğu, ancak bu artış eğiliminin gelişmiş

ülkelerde yavaşladığı ve bir plato çizdiği söylenebilir. Objektif yöntemler kullanılarak yapılan ISAAC Faz 2 çalışmaları sonucunda 22 ülkede son bir yılda rinit sıklığının %1.4-45.2, rinokonjunktivit sıklığının %1.5-24.5 arasında değiştiği gösterilmiştir. Bu çalışmalarda atopinin allerjik rinite etkisinin %0-71 arasında değiştiği, atopi etkisinin gelişmiş ülkelerde daha yüksek olduğu bulunmuştur<sup>[29]</sup>.

### Türkiye’de Erişkin ve Çocukluk Yaş Grubunda Allerjik Rinit Sıklığı

Ülkemizde ECRHS yöntemiyle Manisa ve Antalya’da yapılan çalışmalarda erişkin yaş grubunda allerjik rinit sıklığının sırasıyla %14.5 ve %22.7 olduğu bildirilmiştir<sup>[30,31]</sup>. Üniversite öğrencilerinde yapılan çalışmalarda, 1994 yılında Ankara’da son bir yılda mevsimsel allerjik rinit sıklığı %6.4, yıl boyu allerjik rinit sıklığı %1.6, 2000 yılında Eskişehir’de allerjik rinit sıklığı %10.0 olarak saptanmıştır<sup>[32,33]</sup>.

Aydın’da SFAR (Score for Allergic Rhinitis Questionnaire) ve deri prik testi kullanılarak yapılan çalışmada, doktor tanılı allerjik rinit sıklığının %11.4 ve deri testi pozitifliğiyle birlikte allerjik rinit sıklığının %14 olduğu gösterilmiştir<sup>[34]</sup>. Kırk dört merkezde 16-54 yaş grubundan 4125 kişinin incelendiği ve özel olarak geliştirilen bir anketin kullanıldığı çalışmada allerjik rinit sıklığı %23.1, doktor tanılı allerjik rinit sıklığı %20.1 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada en düşük sıklığın Doğu Anadolu Bölgesinde (%16.1), en yüksek sıklığın Marmara Bölgesinde (%27.5) olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, allerjik rinit sıklığının kent- sel bölgelerde kırsal bölgelerden daha sık olduğu rapor edilmiştir (sırasıyla %23.8 ve %18.4)<sup>[35]</sup>. Türk Toraks Derneği tarafından yapılan ve yaklaşık 26.000 öğrencinin incelendiği bir çalışmada erişkin yaş grubunda -öğrencilerin anne ve babalarında- allerjik rinit sıklığı erkeklerde %14, kadınlarda %18.7 ve tüm grupta %17.5 olarak bulunmuştur<sup>[36]</sup>.

**Tablo 2. Ülkemizde allerjik rinit sıklığı konusunda çocukluk döneminde yapılmış bazı çalışmaların özetleri**

Çalışma bölgesi	Kaynak no	Yaş grubu	Sayı	Yöntem	Ana sonuçlar
Bolu	37	7-14 yaş	931	ISAAC	Allerjik rinit %23.2
Manisa	38	13-14 yaş	725	ISAAC	Allerjik rinit %14.5, allerjik rinokonjunktivit %13.0
İstanbul	39	4-12 yaş	1018	ISAAC	Allerjik rinit %26.2
Şanlıurfa	41	10-18 yaş	1108	ISAAC	Allerjik rinit %2.9, allerjik rinokonjunktivit %3.8
Zonguldak	40	6-16 yaş	1349	ISAAC	Doktor tanılı allerjik rinit %37.7
Adana	53	6-18 yaş	3164	ISAAC	Allerjik rinit %13.6
İzmir	43	9-11 yaş	1217	ISAAC	Son bir yılda allerjik rinit %30, doktor tanılı allerjik rinit %17
Diyarbakır	44	6-15 yaş	3040	ISAAC	Allerjik rinit %12.9, son bir yılda allerjik rinit %39.9
Ankara	49	9-11 yaş	2774	ISAAC	Allerjik rinit %36.3, son bir yılda allerjik rinit %30.6, doktor tanılı allerjik rinit %8.3
Edirne	45	7-12 yaş	5412	N. Aberg	Allerjik rinit %12.3, son bir yılda allerjik rinit %4.5
İstanbul	46	6-15 yaş	2276	ISAAC	Allerjik rinit %17.6
İstanbul	47	6-12 yaş	2378	ISAAC	Son bir yılda rinit %28.9, rinokonjunktivit %7.8, doktor tanılı allerjik rinit %7.9
Van*	48	9-11 yaş	1354	ISAAC	Son bir yılda rinit %55.7, rinokonjunktivit %35.0, doktor tanılı allerjik rinit %36.4
Manisa*	48	9-11 yaş	1405	ISAAC	Son bir yılda rinit %46.0, rinokonjunktivit %25.3, doktor tanılı allerjik rinit %18.4
Ankara*	48	9-11 yaş	1354	ISAAC	Son bir yılda rinit %42.2, rinokonjunktivit %22.0, doktor tanılı allerjik rinit %14.8
Antalya*	48	9-11 yaş	1403	ISAAC	Son bir yılda rinit %41.4, rinokonjunktivit %22.6, doktor tanılı allerjik rinit %14.3
Trabzon*	48	9-11 yaş	1447	ISAAC	Son bir yılda rinit %39.3, rinokonjunktivit %19.9, doktor tanılı allerjik rinit %11.8

\* Çok Merkezli ISAAC Faz 2 çalışmasının şehir sonuçları.

Çocukluk ve adölesan dönemde allerjik rinit sıklığı konusunda ülkemizde çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların bazılarının sonuçları Tablo 2'de özetlenmiştir<sup>[37-48]</sup>. Sonuçlara genel olarak bakıldığında bölgeler arasında önemli farklılıklar olduğu ve aynı şehirde farklı zamanlarda yapılan çalışmalara göre bir artış eğilimi olduğu söylenebilir.

Ülkemizde beş ilde yaklaşık 7000 ilkokul beşinci sınıf öğrencisinde yapılan çok merkezli ISAAC Faz 2 çalışmasında yaşam boyu rinit sıklığı %51.6, son 12 ay içinde rinit sıklığı %43.5, son 12 ay içinde rinokonjunktivit sıklığı %23.5 olarak bulunmuştur<sup>[48]</sup>. Ankara'da aynı yöntemle yaklaşık beş yıl arayla yapılan iki çalışmada son bir yılda rinit sıklığı ilk çalışmada %30.6, ikinci çalışmada %42.2 olarak bulunmuştur. Bu iki çalışmada da rinit semptomu tarif edenlerin yaklaşık %20'sinde atopi olduğu belirlenmiştir<sup>[48-50]</sup>. Edirne'de 10 yıl arayla yapılan iki çalışmada son bir yıl içindeki rinit sıklığı kırsal bölgelerde 1994 yılında %3.9, 2004 yılında %4.9; kentsel bölgelerde rinit sıklığı 1994 yılında %4.7, 2004 yılında %7.2 olarak bulunmuştur<sup>[45-51]</sup>. Türk Toraks Derneği tarafından

14 merkezde yapılan çalışmada allerjik rinit sıklığı çocukluk çağında ortanca %17.2 (en düşük %12.7-en yüksek %26.7) olarak bulunmuştur<sup>[52]</sup>.

Allerjik rinit epidemiyolojisi konusundaki anket çalışmalarının en büyük sorunu rinit ile allerjik rinit ayırımını tam olarak yapamamalarıdır. Çalışmalarda genel olarak rinokonjunktivit sıklığı rinit sıklığından daha düşük bulunmuştur ve allerjik rinit sıklığı olarak rinokonjunktivit sıklığının kabul edilmesi gerektiği konusunda görüşler bulunmaktadır.

Sonuç olarak; allerjik rinit tüm dünyada özellikle gelişmiş ülkelerde ve çocuklarda sık görülen, yaşamı olumsuz olarak etkileyen, gelişmekte olan ülkelerde sıklığı giderek artan bir hastalıktır. Ülkemizde bugüne kadar yapılan çalışmalar, allerjik rinitin erişkinlerde %1.6-27.5, çocuklarda %2.9-39.9 oranlarında görüldüğünü ve son 10 yılda allerjik rinit prevalansında artış olduğunu düşündürmektedir. Allerjik rinit epidemiyolojisinin risk faktörleri ve toplumsal yükü gibi farklı yönlerinin irdeleneceği çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

3

### Allerjik Rinit Semptomatolojisi ve Klinik Bulgular



#### Önemli Noktalar

- ✓ Hapşırık, burun kaşıntısı, burun akıntısı ve burun tıkanıklığı en önemli semptomlardır.
- ✓ Fizik incelemede allerjik rinite özgü bulgular saptanabilir.

#### Semptomatoloji

Hapşırık, burun kaşıntısı, burun akıntısı ve burun tıkanıklığı allerjik rinitte en sık görülen primer semptomlardır. Birçok hasta boğaz, kulak ve damak kaşıntısı da tarifler. Duyarlı olunan allerjene maruziyetle semptomların tetiklenmesi tipiktir. Buna paralel olarak polen allerjisi olan hastaların semptomları özellikle güneşli ve rüzgarlı havalarda artar. Semptomlar belli aylarda olabildiği gibi yıl boyu da sürebilir. Gözlerde kızarıklık, kaşıntı, sulanma ve fotofobi daha çok polen allerjik hastalarda tabloya eşlik eder. Göz semptomlarının tabloya eşlik etmesi allerjik rinitin nonallerjik rinitten ayırımında yardımcı olabilir. Nazal konjesyona bağlı nazolakrimal kanalın obstrüksiyonu göz semptomlarının şiddetini arttırmaktadır. Burun akıntısı çoğunlukla serözdür. Pürülan olması sinüslerin infeksiyonunu düşündürmelidir. Seröz burun akıntısının yerini zamanla burun tıkanıklığı alabilir. Burun tıkanıklığı, allerjik rinitli hastaları genellikle en fazla rahatsız eden semptom olup, geceleri daha fazladır ve daha çok yıl boyu maruz kalınan allerjenlerle ortaya çıkar, horlamaya ve hipozmiye neden olabilir. Yatarken pozisyon olarak alt tarafta kalan taraf yer çekimine bağlı olarak daha kolay tıkanır. Ayırıcı tanısında çok farklı hastalıklar bulunduğundan, özellikle diğer rinit semptomlarının eşlik etmediği izole burun tıkanıklığı varlığında dikkatli olunmalıdır<sup>[54-58]</sup>.

Allerjik rinitte astımda görülen bronş hiperreaktivitesine benzer nazal hiperreaktivite görülebilir. Hastalar duyarlı oldukları allerjenler dışında parfüm, deterjan, çeşitli kimyasallar, sigara dumanı, hava kirliliği, ısı değişikliği, nem ve soğuk hava gibi uyaranlarla karşılaştıklarında semptomatik olabilirler<sup>[59,60]</sup>.

Allerjik rinitte ana semptomlar dışında bazı sekonder semptomlar da görülebilir. Bunlar daha çok komorbid hastalıklarla ve allerjik inflamasyonun olası sistemik etkileriyle ilgilidir. Rinitle birlikte en sık görülen komorbid hastalık sinüzittir. Sinüzit gelişiminden, nazal konjesyonun sinüslerin drenajını engelleyerek sinüs havalanmasını bozması ve bakteriyel kolonizasyonu kolaylaştırması sorumlu tutulmaktadır. Sinüzite bağlı geniz akıntısı öksürüğe ve boğazda irritasyona neden olabilir. Frontal ve maksiller sinüs üzerinde basınç hissi ve baş ağrısı hastalar tarafında tariflenebilir. Allerjik rinite astım eşlik ediyorsa öksürüğe ek olarak nefes darlığı ve hırıltı semptomları arasında yer alır. Östaki borusu ve orta kulak mukozasının inflamasyonuna bağlı kulakta ağrı ve işitme kaybı gelişebilir. Yutkunma sırasında kulaklarda çıtırtı sesi duyulabilir. Oral allerji sendromu polen allerjik rinitlerde görülebilen diğer komorbid bir durumdur. Polenlerle çapraz reaksiyon gösteren taze meyve ve sebzeler yendiğinde orofarengeal mukozada kaşıntı, yanma ve şişme gibi semptomlar ortaya çıkabilir, nadiren sistemik şikayetlere neden olur<sup>[58,61]</sup>.

Yorgunluk, halsizlik, uykuya eğilim allerjik inflamasyonun nonspesifik sistemik şikayetleri olabileceği gibi, burun tıkanıklığı nedeniyle ortaya çıkan horlamanın uyku kalitesini bozmasıyla da ilgili olabilir. Uyku kalitesinin bozulması ve rinit semptomları konsantrasyon bozukluğuna neden olarak iş ve okul performansını da olumsuz yönde etkiler. Polen allerjiklerde daha sık olmak üzere nadiren şiddetli kaşıntı gibi cilt semptomları rinite eşlik edebilir<sup>[58-60]</sup>.

#### Klinik Bulgular

Allerjik rinitin klinik bulguları özellikle çocuklarda çok zengindir. Sadece inspeksiyonla allerjik rinit lehine birçok bulgu saptanabilir. Çocuklar burun tıkanıklığı ve kaşıntıyı azaltmak için sık sık elleriyle burunlarının ucunu havaya doğru kaldırır. Bu hareket allerjik selam (allergic salute) olarak adlandırılmaktadır. Allerjik selamın sık tekrarlanması burun ucunun hemen üzerinde allerji çizgisi (supratip nasal crease) denilen yatay bir çizgiye neden olur. Bu görünümün genelde iki yıl kalıcı burun kaşıntısını takiben oluştuğu kabul edilmektedir. Bazı çocuklar allerjik selam yerine ellerini kullanmadan burunlarını çekerek veya yüz kaslarını kullanarak da burun kaşıntısını azaltmaya çalışırlar. Burun akıntısı, burnun sık temizlenmesi ve kaşıma nedeniyle burun kanatları cildinde kuruma ve çatlama görülür<sup>[58-62]</sup>.

Allerjik rinit hastalarında klasik bulgulardan birisi de alt göz kapağının altındaki deri renginin ko-



yulaşması olarak tariflenen allerjik parlıtıdır (allergic shiner). Alt göz kapağında görülen bu koyulaşmanın nedeni kronik venöz staza bağı olarak epidermiste hemosiderin toplanmasıdır. Alt göz kapağı derisinin incelenmesi sonucu yatay konsantrik kıvrımlar görülebilir. Bu kıvrımlar Dennie-Morgan çizgileri olarak adlandırılır. Nedeni Müller kasının venöz staza bağı oksijenasyonun azalması ve hipoksiye bağı devamlı spazmıdır. Allerjik hastalar için farklı boyda, ince uzun ve hafif kıvrık kirpikler tipiktir. Bu uzun kirpiklerin etyolojisi bilinmemektedir<sup>[59-62]</sup>.

Sürekli nazal konjesyon, konka ve adenoid hipertrofisi zamanla özellikle çocuklarda yüz iskeletinde değışikliğe yol açar. Üst çene ön dişlerinde çıkıklık, malar kemiklerde düzleşme, burun kökünde genişleme şeklinde adenoid yüz ortaya çıkar. Sert damak yükselmiştir. Burun tıkanıklığı nedeniyle ağız genelde açıktır, burun solunumu yerine ağız solunu-

mu yapılır. Ağız solunumu dudaklarda kurumaya yol açar. pH değışiklikleri nedeniyle ağızda kötü koku, jinvivada hipertrofi, periodontal hastalık ve diş çürükleri görülebilir. Posterior farengial duvarda hipertrofik lenfoid follikülleri "kaldırım taşı" görüntüsü verebilir. Bunun nedeni postnazal akıntının kronik irritasyonudur. Boyunda lenfadenopati tespit edilebilir<sup>[58-62]</sup>.

Burun içine bakıldığında konkalar ödemli, soluk, hafif morumsu renktedir. Mukozanın üzerinde, normale göre artmış, su gibi seröz akıntı görülür. Mukozanın morumsu renginin nedeni mukozal venlerdeki konjesyondur. Bu renk değışimi en çok alt konka ön ucunda belirgindir. Bazı hastalarda coğrafik dille rastlanabilir. Gözlerde sulanma ve konjunktivada hipere mi sık görülen bulgulardır. Allerjik rinite astım eşlik ediyorsa hırıltı duyulabilir. Deride atopik dermatite ait lezyonlar görülebilir<sup>[58-62]</sup>.

4

### Allerjik Rinit Sınıflaması ve Şiddetinin Belirlenmesi



#### Önemli Noktalar

- ✓ Allerjik rinit, intermittan allerjik rinit ve persistan allerjik rinit olarak yeniden sınıflandırılmıştır.
- ✓ Allerjik rinitin şiddeti, semptomların şiddetine ve sosyal, iş, okul yaşamını etkilemesine göre hafif veya orta-ağır olarak sınıflandırılır.
- ✓ Semptomların şiddeti uyku, günlük aktiviteler ve iş-okul aktivitelerinden herhangi birinde sorun varsa orta-ağır allerjik rinit olarak sınıflandırılır.
- ✓ Hafif allerjik rinitte rinit semptomları vardır ama rahatsız edici değildir.

Allerjik rinit, allerjenle temas sonrası IgE aracılı inflamasyon sonucu oluşan burnun semptomatik hastalığıdır. Önceki kılavuzlarda, allerjik rinit mevsimsel, perennial ve mesleksel allerjik rinit olarak sınıflandırılmıştır<sup>[63]</sup>. Perennial rinit sıklıkla ev tozu ve depo akarları, mantarlar, hayvan tüyleri, hamam böceği, küfler gibi yıl boyu karşılaşılan ev içi allerjenlerle oluşur. Astımla birlikteliği daha fazladır. Mevsimsel allerjik rinit ise polenler veya mantarlar gibi ev dışı allerjenlerle ilişkilidir. Parapolen sendrom, polen astımı ve asosiy dermatit/ürtiker eşlik edebilir. Fakat bazı bölgelerde polenler perennial allerjen olabilir, ev tozu akarları yaz döneminde azalabilir<sup>[64]</sup>. Ayrıca, birçok hasta birden fazla allerjene duyarlıdır ve hastalar yıl boyu allerjenlerle temas edebilirler<sup>[65]</sup>. Bu nedenlerle allerjik rinitin perennial ve mevsimsel olarak sınıflanmasının gerçek anlamda klinik yarar sağlamadığı düşünülmüş ve allerjik rinit, intermittan allerjik rinit ve persistan allerjik rinit olarak yeniden sınıflandırılmıştır<sup>[1]</sup> (Tablo 3).

Intermittan ve persistan allerjik rinit, mevsimsel ve perennial allerjik rinit ile eş anlamlı değildir. Persistan allerjik rinitli hastaların yaklaşık yarısında mevsimsel allerjik rinit; intermittan allerjik rinitli has-

**Tablo 3. Allerjik rinitin semptom sıklığı ve şiddetine göre sınıflandırılması**

Intermittan	Persistan
Semptomlar	Semptomlar
< 4 gün/hafta veya < 4 hafta	> 4 gün/hafta ve > 4 hafta
Hafif	Orta-ağır
Uyku: Normal	Uyku: Bozuk
Günlük aktiviteler: Normal	Günlük aktiviteler: Kısıtlı
İş-okul aktiviteleri: Normal	İş-okul aktiviteleri: Bozuk
Şiddetli semptomlar: Yok	Şiddetli semptomlar: Var

taların yarısında ise perennial allerjik rinit saptanmıştır<sup>[66]</sup>. Persistan allerjik rinit, rinit semptomlarının haftada dört günden fazla olması ve ard arda dört hafta sürmesi, intermittan allerjik rinit ise semptomların haftada dört günden az olması veya ard arda dört haftadan az sürmesi olarak tanımlanır. Hastaların bir çoğunun semptomları mevsimle ilişkili olmasa da, bazı hastalarda polen mevsimini tanımlamak mümkün olabilir. Bu durumda, hastalarda yılın belirli zamanlarında allerjik rinit yakınmaları görülür veya yılın büyük kısmında hafif persistan allerjik rinit semptomları varken, polen mevsiminde yüksek polen seviyeleri nedeniyle hastalığın şiddeti artar<sup>[67]</sup>.

Allerjik rinit, hapşırık, burun akıntısı, burun kaşıntısı ve burun tıkanıklığı gibi klasik semptomlara yol açmanın ötesinde bazı sorunlara da neden olur. Sosyal hayat, iş ve okul ile ilişkili semptomlar günlük hayatı olumsuz etkiler. Erişkinlerde ve çocuklarda yaşam kalitesinde azalmaya neden olur<sup>[68]</sup>. Hastalar, uyku bozuklukları veya duygusal problemler ve sosyal aktivitelerde sorunlar yaşayabilirler<sup>[69-71]</sup>. Gece horlama sıklığı allerjik rinitte artar<sup>[72]</sup>. Allerjik rinit, obstrüktif uyku apnesi sendromu için risk faktörüdür ve polisomnografik çalışmalarda artmış apne-hipopne indeksiyle ilişkili bulunmuştur<sup>[73]</sup>. Antihistaminlerin sedatif etkileri de günlük hayatı etkileyebilir. Allerjik rinit, okul ve iş performansında ve üretkenliğinde azalmaya yol açar<sup>[74]</sup>.

Allerjik rinitin şiddetini ölçmek zordur, çünkü büyük ölçüde hastaların semptomları algılamasına dayanır. Objektif parametrelerin çoğunun kullanımı araştırmaya yöneliktir.

- Semptom skorları: Görsel analog skalaları<sup>[75]</sup>.
- Nazal obstrüksiyonun ölçülmesi: Zirve ekspiratuar akım ölçümü; akustik rinometre, rinomanometre<sup>[76,77]</sup>.
- İnflamasyonun ölçülmesi: Nazal lavaj, sitoloji veya biyopside hücreler, mediyatörler ve/veya nitrik oksit analizi<sup>[78]</sup>.
- Reaktivitenin ölçülmesi: Histamin, metakolin, allerjen vb. ile nazal provokasyon<sup>[79,80]</sup>.
- Koku duyusunun ölçülmesi.

Allerjik rinitin şiddeti, semptomların şiddetine ve sosyal, iş, okul yaşamını etkilemesine göre hafif veya orta-ağır olarak sınıflandırılır (Tablo 3). Hafif allerjik rinitte rinit semptomları vardır ama rahatsız edici değildir. Uykuda bozukluk, günlük aktivitelerde olumsuz etkilenme, boş zaman faaliyetlerinde ve/veya spor yaparken kısıtlılık, okul veya iş yaşamında olumsuz etkilenme yoksa hafif allerjik rinit olarak tanımlanır. Eğer bu durumların herhangi birinde sorun yaşanırsa orta-ağır allerjik rinit olarak sınıflandırılır. Allerjik rinit şiddeti tedaviden bağımsızdır.

## 5

## Allerjik Dışı Rinitler

Kronik nonallerjik rinit; deri testi ve/veya spesifik IgE ölçümüyle eşlik eden bir allerjik rinit olmamasına karşın nazal yakınmaların varlığı olarak tanımlanır. Bu tanım kapsamına giren en az 10 ayrı nonallerjik rinit kliniği tanımlanmıştır ve bu haliyle nonallerjik rinitler %37-61 arasında değişen prevalansları ile rinitler içinde en yaygın ve önemli grubu oluşturur (Tablo 4).

**Tablo 4. Kronik nonallerjik rinit sendromları**

1. İlaçların tetiklediği rinit, rinitis medikamentoza dahil
2. Besinlerin tetiklediği rinit
3. Hormonların tetiklediği rinit
4. NARES
5. Mesleki rinit
6. Yaşlılıkta rinit
7. İnfeksiyöz rinit
8. Atrofik rinit
9. Serebrospinal sıvı sızıntısı
10. Vazomotor rinit

NARES: Eozinofili ile seyreden nonallerjik rinit sendromu.

## i. İNFEKSİYÖZ RİNİTLER



### Önemli Noktalar

- ✓ İnfeksiyöz rinit yerine sıklıkla birlikte tutulum olduğu için rinosinüzit terimi tercih edilmektedir.
- ✓ Akut rinosinüzitlerde etken genellikle viraldir, 10 günden uzun sürerse akut bakteriyel rinosinüzit düşünülmelidir.
- ✓ Semptomlar 12 haftadan uzun sürerse kronik rinosinüzit adını alır, nazal polip birlikteliği ya da allerjik fungal rinosinüzit olasılığı akla gelmelidir.

Rinit; anterior veya posterior burun akıntısı, hapşırık, burun tıkanıklığı ve/veya burun kaşıntısının birini takip eden iki ya da fazla gün boyunca, çoğu

gün günde bir saatten fazla olacak şekilde görülmesiyle karakterize burun mukozasındaki inflamasyondur<sup>[81]</sup>. İnfeksiyöz rinit için genellikle rinosinüzit terimi kullanılmaktadır. Çünkü burun mukozası ile sinüsler devamlılık göstermekte ve nazal mukozada inflamasyon görülen hastalıklarda sıklıkla sinüslerin mukoz membranları da tutulmaktadır. Rinosinüzit, semptomlar 12 haftadan daha az sürerse akut, 12 hafta ve üzerinde devam ederse kronik olarak kabul edilmektedir<sup>[1]</sup>.

### Akut Rinosinüzitler

En az biri burun akıntısı veya burun tıkanıklığı olmak üzere burun tıkanıklığı, burun akıntısı (anterior/postnazal drip), yüzde ağrı/basınç, koku almada azalma/kayıp semptomlarından iki ya da fazlasının ani olarak başlamasıyla tanımlanır<sup>[1]</sup>. Akut rinosinüzit sıklıkla viral bir etkene bağlı gelişir. Soğuk algınlığını en sık meydana getiren virüs rinovirüstür, ancak koronavirüs, respiratuar sinsityal virüs, metapnömovirüs, influenza virüs, parainfluenza virüs, adenovirüs, enterovirüs ve bokavirüs gibi pek çok virüs de neden olabilir. Küçük çocuklar yılda ortalama 6-8 kez soğuk algınlığı atağı geçirirler<sup>[82]</sup>. Erişkin yaşta ise soğuk algınlığı yılda 2-5 kez tekrarlayabilir<sup>[83]</sup>. Kızamığın prodrom döneminde, boğmacanın kataral fazında, nazal difteride, mukopürülan burun akıntısıyla karakterize *Streptococcus pyogenes* infeksiyonunda soğuk algınlığıyla karışabilen rinit bulguları görülebilir<sup>[82,84]</sup>. Akut viral rinosinüzitte semptomlar 10 günden daha az sürerken, akut bakteriyel rinosinüzitte semptomlar beş günden sonra artış gösterir veya 12 haftadan az olmak şartıyla 10 günden sonra persistan devam eder<sup>[1]</sup>. Bunun dışında yüksek ateş, tek taraflı yüz/diş ağrısı, orbital selülit, intrakraniyal yayılım gibi ağır semptomların hastalığın özellikle ilk günlerinde görülmesi halinde de bakteriyel bir etken olasıdır<sup>[85-87]</sup>. Akut viral rinosinüzitlerin yaklaşık %0.5-2'sinde sekonder bakteriyel infeksiyon gelişir<sup>[88]</sup>. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis* akut bakteriyel rinosinüzitte en sık saptanan etkenlerdir. Diğer streptokok türleri, anaerobik bakteriler ve *Staphylococcus aureus* daha nadir saptanır<sup>[88-90]</sup>. Bunun dışında fungal rinosinüzitlerden akut invaziv (fulminan) rinosinüzit, aspergillus türleri veya zigomiçet grubu mantarlarla gelişir, sıklıkla immünkompromize kişilerde görülür<sup>[91]</sup>. Akut rinosinüzit tanısı klinik olarak konulabilir, nazal endoskopinin yapılması tanı için şart değildir<sup>[83,85,86]</sup>. Bilgisayarlı tomografi sadece ağır hastalıkta, immünkompromize olan veya

komplikasyon düşünülen hastalarda istenebilir<sup>[83,85]</sup>. Tedavi başarısızlığı veya komplikasyon varlığında endoskopik olarak nazal kültür alınabilir<sup>[83]</sup>. Fungal rinosinüzit düşünülen immünkompromize hastalarda tanı en doğru şekilde sinüs aspirat kültürü alınarak konulabilir<sup>[83,91]</sup>. Akut rinosinüzite çoğunlukla viral etkenler neden olduğundan antibiyotiklerin sadece ağır hastalığı olan, zamanla semptomlarında düzelmeye görülmeyen veya semptomları kötüleşen hastalara verilmesi önerilmektedir<sup>[83,85,86]</sup>. Akut bakteriyel rinosinüzit düşünülen çocukların %60'ının antibiyotiksiz düzeldiği gösterilse de süperatif komplikasyonları önlemek amacıyla antibiyotik tedavisi verilmesi önerilmektedir<sup>[88]</sup>.

### Kronik Rinosinüzitler

Kronik rinosinüzitte semptomlar 12 haftadan uzun süre<sup>[1,83]</sup>. Tanı için endoskopi veya anterior rinoskopi yapılmalıdır. Tomografinin rutin olarak çekilmesi önerilmemektedir<sup>[83]</sup>. Kronik rinosinüzit; nazal poliple birlikte görülen, nazal polipin eşlik etmediği form ve allerjik fungal rinosinüzit olarak üç gruba ayrılmaktadır<sup>[92]</sup>. Kronik rinosinüzitte infeksiyonların rolü tartışmalıdır. Antibiyotiklerin akut ataklar sırasında verilebileceği bildirilmektedir<sup>[86,93]</sup>. Nazal poliple birliktelik göstermeyen kronik rinosinüzitte nazal steroidler ve uzun dönem makrolid tedavisi; nazal poliple birlikte görülen kronik rinosinüzitte nazal ve sistemik steroidler; allerjik fungal rinosinüzitte sinüs cerrahisi ve ardından sistemik steroidler önerilmektedir<sup>[92]</sup>. Allerjik fungal rinosinüzit tanı kriterleri tip 1 hipersensitivite, nazal polipozis, karakteristik radyolojik bulgular, sinüs dokusuna invazyon olmadan allerjik müsin varlığı ve cerrahi ile uzaklaştırılan materyalde pozitif fungal boyamanın olması şeklinde sıralanabilir<sup>[91,94]</sup>. Sifiliz, lepra, tüberküloz, *Klebsiella rhinoscleromatis*'in neden olduğu rinoskleroma ve fungal infeksiyonlar nadiren kronik rinite neden olabilen granülatöz infeksiyonlardır<sup>[82,84,91,95-97]</sup>. Fungal rinosinüzitler histopatolojik bulgularına göre iki gruba ayrılır. İnvaziv olanlar; akut invaziv (fulminan), granülatöz invaziv ve kronik invaziv şeklinde ayrılır. İnvaziv olmayanlar; saprofitik fungal infestasyon, fungus topu ve allerjik fungal rinosinüziti de içeren eozinofilik fungal rinosinüzit şeklinde sınıflandırılmaktadır<sup>[91]</sup>. Granülatöz invaziv form, immünkompetan kişilerde büyük kitleler şeklinde gelişen *Aspergillus flavus*'un başlıca etken olduğu kronik infeksiyondur. Pakistan, Suudi Arabistan, Hindistan ve Sudan'da görülür. Kronik invaziv form genellikle immünsüpresyon durumunda görülen,

nadiren vasküler invazyon ve lokal yapıların tutulumu ile seyreden, *Aspergillus fumigatus*'un etken olduğu bir hastalıktır<sup>[91,98]</sup>. Saprofitik fungal infestasyon sinüs cerrahisi geçirenlerin nazal kavitesinde mukoz kurutların asemptomatik kolonizasyonu ile gelişir. Bunun daha yaygın hale gelmesiyle fungus topunun olduğu düşünülmektedir<sup>[91,99]</sup>. Fungus topu diğer isimleriyle miçetoma veya aspergilloma genellikle maksiller sinüste yumak şeklinde fungal hif birikimiyle görülür. İmmünsüpresyon durumunda invaziv hale dönebilir<sup>[91]</sup>. İnvaziv formlarda cerrahi ve ardından sistemik antifungal tedaviler verilirken, invaziv olmayan formlarda debridman ve havalandırma esastır<sup>[100]</sup>.

### ii. MESLEKSEL RİNİTLER

#### Önemli Noktalar

- ✓ Mesleksel rinit, iş ortamında maruz kalınan maddeler sonucu immünojenik ve nonimmünojenik mekanizmalarla gelişir.
- ✓ Mesleksel rinit tanısı; iş yerinde rinit gelişimiyle ilgili öykünün olması, rinitin gösterilmesi ve duyarlılığın gösterilmesiyle konur.

Mesleksel rinit iş ortamında maruz kalınan maddeler sonucu gelişen intermittan veya kalıcı rinit olarak tanımlanır<sup>[101]</sup>. İş ortamında gelişen rinit için üç grup klinik sınıflama tanımlanmaktadır: gerçek mesleksel rinit, iş yerinde artış gösteren rinit ve rinit benzeri şikayetler<sup>[102]</sup>. İş yerinde sıklığı %5-15 oranındadır<sup>[103]</sup>.

#### Patogenez

Mesleksel rinit nonimmünojenik (irritan) ve immünojenik mekanizmayla ortaya çıkabilir.

**Nonimmünojenik mesleksel rinit:** Burundaki duyarlılık artışı, irritasyon ve koroziv etkilerle oluşur. Bu şekilde duyarlılık artışı yapan maddeler, sigara dumanı, parfüm, temizlik maddeleri, makinelerden çıkan dumanlar, pişen yiyeceklerden yayılan duman ve buharlar, talk, kömür tozu, ozon, boyalar, toluen diizosiyanat (TDI), ksilen, sülfür dioksit ve hava kirliliğidir. Koroziv-çözünbilir kimyasal ajanlar arasında rinite yol açanlar; amonyak, klorürler, asitler, organofosfatlar, vinil klorür ve akrilatlardır.

**İmmünojenik mesleki rinit:** IgE aracılığıyla veya IgE olmadan gelişebilir. Yüksek molekül ağırlıklı ajanlarla oluşan yanıtta IgE aracılığı söz konusudur. Allerjik mesleki rinitin gelişebilmesi için haftalar veya yıllar sürebilen bir latent duyarlılaşma dönemi gerekmektedir. IgE aracılığıyla olmadan da immünojenik duyarlanma ile mesleki rinit gelişebilir. Anhidritler ve TDI ile oluşan rinitte bu şekilde bir mekanizma olabilir<sup>[104]</sup>.

#### Risk Etmenleri

1. Ajanla maruziyet süresi ve iş yerinde maruz kalınan total doz risk etmenidir.
2. Ailede veya kendisinde atopi öyküsü olanlarda yüksek molekül ağırlıklı ajanlarla duyarlanma fazla görülmektedir.
3. Sigara, bazı kimyasal maddelerle çalışanlarda bir risk faktördür (örn. plastik endüstrisi).
4. Hayvan, un, lateks, izosiyanat ve anhidrit içeren iş gruplarında mesleki rinit riski fazladır.
5. Meslek ortamının özellikleri; havalandırma ve hijyen olanaklarının kısıtlı oluşu, başka ek iritan maddelere maruz kalma gibi özellikler riski artırır.
6. Maruz kalınan maddenin kimyasal özelliği de riski değiştirmektedir. Örneğin; formaldehid suda kolayca çözünmediğinden nazal mukozaya yüksek oranda penetre olarak iritan rinit oluşumunu kolaylaştırır<sup>[103]</sup>.

#### Hangi Maddeler Mesleki Rinit Oluşumuna Neden Olur?

Mesleki rinite yol açan yüksek ve düşük molekül ağırlıklı mesleki ajanlar Tablo 5'te yer almaktadır. En riskli iş grupları; çiftçiler, ilaç sanayisinde çalışanlar, marangozlar, epoksi reçinelere maruz kalanlar, sağlık ve laboratuvar çalışanları ve gıda işleme işinde çalışanlardır.

**Tablo 5. Mesleki rinitten sorumlu düşük ve yüksek ağırlıklı maddeler<sup>[104]</sup>**

DMA maddeler	YMA maddeler
İzosiyanatlar	Hayvansal ürünler
Anhidritler	Bitkisel ürünler
Metaller	Bitki sakızları
İlaçlar	Enzimler
Değişik kimyasallar	Odon tozları
DMA: Düşük molekül ağırlıklı; YMA: Yüksek molekül ağırlıklı.	

#### Tanı

Mesleki rinitin tanısında aşağıdaki maddeler göz önünde bulundurulmalıdır:

1. İş yerinde gelişen rinitle ilgili olabilecek öykü,
2. Rinitin gösterilmesi,
3. Duyarlılığın gösterilmesi.

#### Mesleki Rinit Tedavisi

En iyi tedavi yöntemi önlemedir. İlaç tedavisi de allerjik rinit tedavisi gibidir. Nazal/oral dekonjestan, nazal/oral antihistamin, nazal/oral steroidler kullanılır. Beraberinde bulunan sinüzit, astım veya gastroözofageal reflü de tedavi edilmelidir<sup>[105]</sup>.

### iii. İLAÇLARIN TETİKLEDİĞİ RİNİTLER



#### Önemli Noktalar

- ✓ İlaçların tetiklediği rinitler lokal inflamatuvar, nöronal ya da idiyopatik nedenlerle oluşabilir.

İlaçların tetiklediği rinitler olaya katılan mekanizmaya göre üç alt gruba ayrılır<sup>[10,106]</sup> (Tablo 6):

**Tablo 6. Rinite yol açan ilaçlar ve ilişkili mekanizmalar**

#### 1. Lokal inflamatuvar tip

Asetilsalisilik asit ve diğer NSAİİ'ler

#### 2. Nörojenik tip

*Santral etkili sempatomimetikler:*  $\alpha_2$ -agonist antihipertansif ilaçlar (klonidin, guanfasin, metildopa, monoksidin, resnamin, rezepin)

*Ganglion bloker sempatomimetikler:* mekamilamin, trimethaphan

*Periferik etkili sempatotolitikler:*  $\alpha_1$ -antagonist ve alfa-blokerler (prazosin, guanetidin, indoramin, doksazosin, fentolamin)

*Vazodilatörler:* FDE-5 inhibitörleri: sildenafil, tadalafil, vardenafil

#### 3. İdiyopatik

*Antihipertansifler:* amilorid, ACE inhibitörleri, oral beta-blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, oftalmik beta-blokerler, hidralazin, klorotiazid, hidroklorotiazid

*Hormonlar:* östrojen, oral kontraseptifler

*Psikotropikler:* klordiazepoksit-amitriptilin, klompromazin, risperidon, tiordazin

*Diğer:* gabapentin

NSAİİ: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar; FDE-5: Fosfodiesteraz-5; ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim.

1. Lokal inflamatuvar tip
2. Nörojenik tip,
3. İdiyopatik tip.

Lokal inflamatuvar tip, ilaç alımı ile ortaya çıkan inflamasyona sekonder görülür. Etkisini nöral uyarı üzerinden yapan ilaçlar nörojenik tip rinite neden olur. Bazı ilaçların rinit yaratmasına neden olacak altta yatan mekanizma bilinemez ve bu durum idiyopatik tip olarak sınıflanır.

Rinit semptomlarına neden olan ilaçlar arasında asetilsalisilik asit ve diğer nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar önemli yer tutar. Bu ilaçların inflamasyona yol açmasını açıklayacak mekanizmalar henüz net olmasa da en kabul göreni; COX-1 enzim inhibisyonu, bunu izleyen prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) azalması ve kontrolsüz lökotrien salınımıdır. Bu yolla akut inflamasyon yaratarak rinite yol açar ve bu durum astım ve nazap polip ile birlikte olduğunda Samter sendromu olarak tanımlanır<sup>[107,108]</sup>.

Alfa ve beta-bloker ilaçlar nörojenik mekanizmalarla rinite yol açar. Sempatik, parasempatik sinirler ve duyu lifleri burunda; damarlar, mukoza ve sekresyon yapan bezler üzerinde yoğunudur ve bunlar yoluyla nazal mukozda konjesyon ve burun akıntısı ortaya çıkar. Bu grup içinde özellikle antihipertansif amaçla kullanılan metildopa, rezepin gibi ilaçlar sıklıkla rinit yakınmasıyla birlikte görülür. Benign prostat hipertrofisi için kullanılan  $\alpha_1$ -reseptör antagonistleri ve ereksiyon bozuklukları için kullanılan fosfodiesteraz-5 (FDE-5) inhibitörlerinin yarattığı nazal konjesyon bu ilaçların önemli bir yan etkisidir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, oral beta-blokerler, kalsiyum kanal blokerleri gibi sık kullanılan diğer antihipertansif ilaçlar ve glokom için kullanılan beta-blokerli göz damlaları ise açıklanamayan bazı mekanizmalarla rinit yakınmalarına neden olur. Oral kontraseptiflerin bazı kadınlarda nazal konjesyon yaptığı gözlenmiştir<sup>[2,10]</sup>.

İlaçların tetiklediği rinitler rinitis medikamentoza da içine alır. Rinitis medikamentoza topikal nazal dekonjestan ilaçların sık kullanımıyla ortaya çıkan rebound rinit ve nazal konjesyondur. En sık oksimetazolin ve fenilefrin gibi ilaçlarla görülür. Bu ilaçların kullanımı 3-5 gün ile sınırlanmalıdır. Gerçek nedeni tam olarak anlaşılacakla birlikte tekrarlayan doku hipoksisi, nöral negatif feed back yoluyla azalmış alfa reseptör yanıtılığının azalmasının sorumlu olabileceği üzerinde durulmuştur. Nazal mukozada epitelyum ve siliya hücre kaybı, inflamasyon ve ödem vardır ve bu haliyle nazal mukozanın normal olduğu ve farklı patofizyolojik mekanizmaların işe karıştığı ilaçların tetiklediği rinitlerden ayrılır<sup>[10,107]</sup>.

## Tanı ve Tedavi

Dikkatli bir öykü ve fizik muayeneyle doğru tanı konur, ancak ilaçlarla tetiklenen rinitin allerjik veya diğer nonallerjik rinitlerle birlikte olabileceği de unutulmamalıdır. Gerçekte ilaçlarla tetiklenen rinitin sorumlu ilacın kesilmesinden başka bir tedavi seçeneği yoktur. Ancak semptomatik düzelme sağlamak için kısa süreli nazal steroidler kullanmak uygun olabilir. Nazal steroidin tek başına yetmediği olgulara anti-histaminler eklenebilir. Rinitis medikamentoza ise olaya yol açan ilaçlar kesilir. Nazal steroidler ve bazen kısa süreli sistemik steroid kullanımı gerekebilir<sup>[10,109]</sup>.

## iv. GEBELİK RİNİTİ

### Önemli Noktalar

- ✓ Gebelikte kişilerin %35'inde rinitle karşılaşılmaktadır.
- ✓ Rinit, gebelik sonucunu direkt olarak etkilemez. Ancak kontrolsüz rinit nedeniyle gebelikte bazı sorunlarla karşılaşılabilir.
- ✓ Temel patofizyolojik mekanizma; östrojen ve progesteron dalgalanmalarına bağlı vazomotor dengesizliktir.
- ✓ Ayırıcı tanıda rinitis medikamentoza, sinüzit, üst solunum yolu infeksiyonu, allerjik rinit ve nazal granülom dikkate alınmalıdır.
- ✓ Tedavi; hasta bilgilendirilmesi, öneriler ve tıbbi uygulama basamaklarını içerir.

Herhangi başka bir solunum yolu infeksiyonu bulgusu ve bilinen bir allerjik neden olmaksızın sadece gebelik süresince ortaya çıkan, altı haftadan uzun süren ve doğum sonrası iki hafta içerisinde düzelen nazal semptomların varlığı "gebelik riniti" olarak tanımlanmaktadır ve gebelerin %20-30'unda bu durumla karşılaşılmaktadır<sup>[110,111]</sup>. Gebelik riniti, gebeliğin üçüncü ile yedinci ayları arasında ortaya çıkmaktadır. Daha önceden var olan rinit ise, gebelik süresince düzelebilir, aynı yoğunlukta devam edebilir ya da kötüleşebilir<sup>[112]</sup>.

Rinit, gebelik sonucunu direkt olarak etkilemez. Ancak kontrol altına alınamayan rinit gebenin beslenme ve uyku durumunu bozarak dolaylı olarak stresi arttırabilir. Rinite bağlı horlama nedeniyle ges-



tasyonel hipertansiyon, preeklampsi ve intrauterin büyüme geriliğiyle de karşılaşılabilir<sup>[113,114]</sup>. Kontrol altına alınamayan rinit nedeniyle uzun süreli ağız solunumu, tükürük azalması nedeniyle ağızda kuruma ve ağız içi korunma mekanizmalarının azalmasına, dolayısıyla sinüzit gelişme yatkınlığının artmasına neden olur. Bu nedenlerle gebelik süresince rinitin kontrol altına alınması hem gebenin yaşam kalitesini artırır hem de antibiyotik, sistemik steroid gibi ek ilaçların alınma riskini azaltır<sup>[111,112]</sup>.

Gebelik rinitinde altta yatan patofizyolojik mekanizma; östrojen ve progesteron düzeylerindeki dalgalanmalara bağlı olarak gelişen nazal mukozadaki vazomotor dengesizliğin nazal mukozada ödem ve hiperemiye yol açmasıdır. Gebelik rinitinde aynı zamanda plasental büyüme hormonu da yüksek düzeyde bulunmuştur<sup>[115,116]</sup>.

Gebelik rinitinde tanı klinik olarak konulmaktadır. Ana semptom sulu veya yoğun ama berrak nazal akıntının eşlik edebildiği persistan nazal konjesyondur. Nazal konjesyona bağlı uykuda ağız solunumu ve uyku kalitesi açısından da gebe sorgulanmalıdır. Nazal konjesyonun objektif yöntemlerle ölçümünün günümüzde sadece araştırma amaçlı yapılması önerilmektedir. Mukosilyer transport hızının ölçülmesinin gebelik riniti tanısı ve takibinde yeri bulunmamaktadır<sup>[111,112]</sup>.

Gebelik rinitinde ayırıcı tanıda rinitis medikamentozaya, sinüzit, üst solunum yolu infeksiyonu, allerjik rinit ve gebeliğe bağlı nazal granülom yer alır<sup>[113]</sup>. Gebe olmayanlarda rinitis medikamentozaya bağlı rebound konjesyon nazal dekonjestanın kesilmesiyle genellikle ilk 48 saat içinde normale dönerken, gebelerde bu süre genellikle bir haftayı bulmaktadır<sup>[117]</sup>. Gebelik tümörü, gebelik granülomu, telanjyektatik polip olarak da adlandırılan nazal granülom nazal obstrüksiyon nedeniyle hızla gelişen benign bir tümöral oluşumdur. Histolojik olarak piyojenik granülomdan farksız olup, gebelik rinitinden en belirgin ayırıcı özelliği tek taraflı olması ve rekürren nazal kanamaya yol açmasıdır. Nazal granümler çok yoğun semptomu yol açıyorsa eksize edilebilir, ancak çoğu doğum sonrasında kendiliğinden düzelmektedir<sup>[118]</sup>. Daha önceden allerjik riniti olan gebelerde nazal yakınmalarda ek artış olabilir, ancak gebelik esnasında aeroallerjen duyarlılığın yeni gelişmesi de teorik olarak söz konusu olabilir. İlk defa gebelikte allerjik rinit ile karşılaşılıyorsa klinik olarak ayırıcı tanı yapmak zordur; uygun in vitro testlerle (klinikle ilişkili spesifik IgE) ayırıcı tanıya gidilebilir<sup>[112]</sup>.

Gebelik riniti tedavisinde ilk basamak, gebelerin bu konuda daha ilk kontrollerinde bilgilendirilmesidir. Düzenli egzersiz, serum fizyolojik ile irrigasyon, yatak başının yükseltilmesi ve eksternal nazal genişletici kullanımı gibi genel öneriler yapılmalıdır<sup>[119,120]</sup>. İntranazal dekonjestan, intranazal kortikosteroid, intranazal antikolinergik ve oral dekonjestan ilaçlar farmakolojik tedavi adayı olarak sayılabilir. İntranazal dekonjestanlar geçici iyilik hali sağlar. İntranazal oksimetazolin önerilen dozda kullanıldığında sistemik absorpsiyonu olmayacağından gebelikte güvenle kullanılabilir. Ancak intranazal dekonjestanların 3-5 günden fazla kullanımının rinitis medikamentozaya yol açabileceği akılda tutulmalıdır. Ek olarak ilaçların içinde koruyucu olarak bulunan benzalkonyum klorürün de nazal konjesyonu artırıcı etkisi olduğu unutulmamalıdır<sup>[121]</sup>. Oral dekonjestanlar ağır persistan gebelik riniti olgularında tercih edilebilir, ancak ilk trimestırda ve hipertansiyonu olan gebelerde kullanılmaması gerektiği göz önüne alınarak kullanılabilir<sup>[111]</sup>. Bu gruptan fenilpropolamin İsvaç'te, psödoefedrin ise ABD'de güvenli olarak tercih edilmektedir. Randomize 53 gebeyi içeren sekiz haftalık bir çalışmada intranazal kortikosteroid (flutikazon propionat) kullanımıyla ek bir yarar görülmediği bildirilmiştir<sup>[122]</sup>. Ancak inhaler kullanımı ile konjenital malformasyon açısından risk gelişmediği gözlenen budesonid intranazal olarak önerilebilir<sup>[112]</sup>. Nazal akıntının çok ön planda olduğu gebelerde günde üç kez her bir burun deliğine ikişer kez uygulanan ipratropium bromürle de iyi yanıt gözlenmiştir<sup>[111]</sup>.

Gebelik esnasında daha önceden var olan allerjik rinite bağlı semptomların artışında ise genel allerjik rinit tedavi prensipleri geçerlidir. İkinci kuşak antihistaminlerden loratadin ve setirizinin gebelikte güvenle kullanılabilmesine dair yeterli veri bulunmamaktadır<sup>[123]</sup>. Birinci kuşak antihistaminlerden ise klorfeniramin gereğinde ve/veya yatmadan önce önerilebilir. Allerjik rinit semptomları hafif düzeyde olan gebelere güvenlik profili nedeniyle intranazal kromolin sodyum önerilebilir. İntranazal dekonjestanlar kısa süreli kullanım için önerilebilir; oral dekonjestanlar ise birinci trimestır sonrasında ve hipertansiyonu olmayan gebelerde ağır semptomlar varlığında verilebilir. Psödoefedrin ile güvenlik açısından elde daha fazla veri olduğu için gebelerde fenilefrin yerine tercih edilmelidir<sup>[124]</sup>.

Kontrol altına alınmamış rinitin maternal yaşam kalitesini olumsuz etkilemesinin yanı sıra indirekt olarak fetüs sağlığına da olumsuz etkileri olması nedeniyle gebelerde rinitin uygun tanı ve tedavisi için



gebe takibi yapan sağlık ekibinin de farkındalığını arttırmak için uygun eğitimlerin verilmesi gereklidir<sup>[111,112]</sup>.

## v. FİZİKSEL ve KİMYASAL ETKENLERLE OLUŞAN RİNİTLER

### Önemli Noktalar

- ✓ Fiziksel ve kimyasal uyarılardan en sık etkilenen hastalar nazal hiperreaktivitesi olanlardır. Bununla birlikte hiçbir burun yakınması olmayan bazı hastalarda soğuk ve kuru havalarda benzer yakınmalar oluşabilir.
- ✓ Fiziksel uyarılar; soğuk, kuru hava, baharatlı gıdalar, parlak ışık gibi durumlar rinit bulgularının ortaya çıkmasına neden olur.
- ✓ Kimyasal uyarılar; nikel, formaldehid ve klorofenolün allerji dışı hipertrofik rinit ve metaplaziyle ilişkili olduğu görülmüştür.

Günümüzde fiziksel ve kimyasal rinitler çok değişik kimyasal ajanların kullanılması ve insanların fiziksel uyarılara daha fazla maruz kalması nedeniyle önem arz etmektedir. Bu uyarılardan en sık etkilenen hastalar nazal hiperreaktivitesi olanlardır. Bununla birlikte hiçbir burun yakınması olmayan hastalarda, bilhassa soğuk ve kuru havalarda, benzer yakınmalar oluşabilir. Soğuk ve kuru havanın burunda yaptığı etki kayakçı burnu (skier's nose) olarak adlandırılır<sup>[1,12,125-127]</sup>. Allerji dışı akut ya da kronik rinit gelişimiyle fiziksel ya da kimyasal uyarılara maruz kalma sıklığı arasındaki ilişki bilinmemektedir. Bununla birlikte fiziksel ve kimyasal uyarıların yüksek miktarlarda olduğu ortamlarda normal bireylerde de rinit semptomları gelişmektedir<sup>[128,129]</sup>. Allerjik rinitli hastalarda fiziksel uyarılar ve kimyasal etkenlerle karşılaşma, akut rinit ataklarının ortaya çıkmasına ve mevcut semptomların daha da belirginleşmesine neden olmaktadır<sup>[11,128,129]</sup>.

Kimyasal ve fiziksel uyarıların çoğu burun tıkanıklığı, hapsirme, burun akıntısı, geniz akıntısı, kaşıntı ve koku almada azalmaya neden olmaktadır<sup>[126,130]</sup>. En sık görülen semptomlar şeffaf burun akıntısı ve burun tıkanıklığıdır. Tanıda bu yakınmaların varlığı

oldukça önemlidir. Fizik muayenede burun mukozasında kızarıklık, seröz sıvı artışı ve ödem saptanır. Rinit semptomlarını oluşturan allerjik, yapısal, sistemik ve diğer rinit nedenlerinin bulunmadığı ve allerji testlerinin negatif olduğu durumlarda fiziksel ve kimyasal nedenlere bağlı rinit düşünülmelidir.

Allerjik rinitli hastalarda fiziksel uyarılar; soğuk, kuru hava, baharatlı gıdalar, parlak ışık, ani sıcaklık değişimi burun semptomlarının ortaya çıkmasına neden olabilir<sup>[11,12,127]</sup>. Soğuk ve kuru havada yapılan nazal provokasyonlarda hem mast hücrelerinde degranülasyon, hem de sinirsel refleks mekanizmalarında artma görülmüştür.

Fiziksel uyarılara karşı yanıtta esas bozukluğun inhale edilen havayı nemlendirme fonksiyonu gösteren nazal mukozadaki bir patolojiden ileri geldiği varsayılır. Bu durum irritatif duysal sinirlerin aktivasyonuna ve mast hücrelerinin degranülasyonuna neden olarak nazal sekresyonların osmolaritesinde artmaya ve epitelin kurumasına neden olur. Baharatlı gıda alımıyla ilgili çalışmalar yalnızca parasempatik sinir liflerinin eferent yoluyla oluşan nörojenik refleks mekanizmalarının etkili olduğunu göstermiştir. Bu durum gustatuar rinit olarak adlandırılır<sup>[130-132]</sup>. Niçin bazı hastalarda refleks mekanizmaların daha fazla sorumlu olduğu bilinmemektedir. Her iki durumda etkili tedavi, fiziksel uyarılara maruz kalmadan önce uygulanacak ipratropium bromürdür.

Kimyasal uyarılar; nikel, formaldehid ve klorofenolün allerji dışı hipertrofik rinit ve metaplaziyle ilişkili olduğu görülmüştür. Yüzme havuzlarında kloro maruz kalan yüzücülerde de rinit semptomları oluşmaktadır<sup>[131,133]</sup>.

İç ortam ve dış ortam hava kirliliğinin artışı burun semptomlarına neden olmaktadır. Bu hava kirliliğine neden olan etkenler; ozon tabakası, sülfür dioksit, formaldehid, uçucu organik bileşimler, odun dumanı ve çevresel sigara içimidir<sup>[131,134]</sup>.

Kronik sigara içimine maruz kalmak deneysel olarak siliyer hareketlerde azalmaya ve fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır. Odun tozuna maruz kalan işçilerde siliostaz gösterilmiştir. Buharlı organik bileşiklere ve ozona maruz kalanlarda nötrofil infiltrasyonu, formaldehid buharına maruz kalanlarda ise nazal histolojik anomaliler görülmüştür<sup>[131,135]</sup>.

## vi. SİGARA İÇENLERDE RİNİT



### Önemli Noktalar

- ✓ Sigara dumanı iç ortam kirliliğinin en önemli bileşeni ve iç ortam hava kirliliğine bağlı rinitin en önemli etkenlerindedir.

Sigara dumanı iç ortam kirliliğinin en önemli bileşenidir. Tütün dumanı içindeki bazı kimyasal maddelerin toksik ve karsinogenik olduğu bilinmektedir. Çevresel tütün dumanı maruziyeti de sigaranın ana akım dumanı ile aynı toksik etkileri gösterir.

### Sigaranın Nazal Mukoza Üzerine Etkileri

Mukosilyer sistem hava yollarını ortamdaki mikroorganizmalardan, yabancı partiküllerden ve zararlı gazlardan koruyan en önemli mekanizmalardan biridir. Sigara içen hastalarda sağlıklı sigara içmeyen kişilerle karşılaştırıldığında mukosilyer transport yavaşlamaktadır<sup>[136]</sup>. Sigara dumanına maruziyet, mukus üretim mekanizmalarında da değişikliklere yol açmaktadır. Sigara dumanına kronik maruziyet solunum sistemi mukozasında goblet hücre sayısında ve büyüklüğünde artışla karakterize metaplastik değişikliklere yol açar ve üst hava yolu sekresyonunda artışa neden olur. Goblet hücre hiperplazisi ve epitel kalınlaşması sigara içenlerde içmeyenlerden daha fazladır<sup>[137,138]</sup>. Sigara yan dumanı maruziyeti de mukosilyer klerensi yavaşlatır ve 15 ppm karbonmonoksit düzeyinden itibaren burun tıkanıklığı, burun akıntısı ve öksürük artar<sup>[139,140]</sup>. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, sigara dumanına maruziyetin solunum yolu epitel hücrelerinde kompleman aktivasyonuna yol açtığı ve farelerde kompleman eksikliğinin nazal epitel ve mukozal değişikliklere karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir<sup>[141]</sup>. Sigara dumanına maruziyet, kistik fibrozisli hastalarinkine benzer şekilde epitel hücrelerinde klor transportunu inhibe eder<sup>[142]</sup>.

### Sigara ve Nonallerjik Rinit

Sigara dumanı yatar pozisyonda burun tıkanıklığını artırır. Sigara içenlerin 1/3'ünde nazal soluma bozulur. Burun tıkanıklığından yakınan sigara içicilerine yatağın başını hafif yükseltmeleri, topikal steroidler ve sigaranın bırakılması önerilebilir<sup>[143]</sup>. Sigara içenlerin %33'ünde ciddi üst hava yolu şikayeti olmaktadır ve ağır sigara içicilerinde belirtilerin şiddeti

hafif içicilere göre daha fazladır<sup>[144]</sup>. Kronik rinit tarif eden erkeklerde sigara içme alışkanlığının daha sık olduğu bildirilmiştir (odds oranları 1985 ve 1990 yıllarında sırasıyla 5.3 ve 4.9)<sup>[145]</sup>. Mesleki maruziyetlere bağlı noninfeksiyöz rinit insidansı sigara içenlerde 14.5/1000, hiç sigara içmemiş olanlarda 9.4/1000 bulunmuştur [relatif risk 1.6, %95 güven aralığı (GA) 1.4-2.0]<sup>[146]</sup>.

### Annenin Sigara İçmesi ve Çocukta Rinit Gelişimi

Fransa'da yapılan bir çalışmada 7798 çocuğun %20'sinin in utero tütün dumanına maruz kaldığı bildirilmiştir<sup>[147]</sup>. Sigara içen annelerin yenidoğan bebeklerinde yalnız hücreli immün fonksiyon değil aynı zamanda doğal immünitede de değişiklikler olmaktadır. Anneleri sigara içen çocuklarda rinit daha sık görülmektedir, sigara içen ailelerin çocuklarında yıl boyu rinit riski 2.76 kat artmaktadır<sup>[148-150]</sup>. Babayla karşılaştırıldığında annenin sigara içmesinin rinit gelişiminde daha etkili olduğu gösterilmiştir<sup>[151]</sup>.

## vii. BESİNLERİN TETİKLEDİĞİ RİNİTLER (GUSTATUAR RİNİT)



### Önemli Noktalar

- ✓ Daha çok erişkinlerde görülen, acı ve baharatlı yiyecek alımından sonra ortaya çıkan bir rinit türüdür.
- ✓ Sıklığı bilinmemektedir.
- ✓ Sigara içenler ve allerjik riniti olanlarda daha sık görülür.
- ✓ Patogenezinde, yemek sonrası ortaya çıkan vagal uyarılar rol alır.
- ✓ Tedavide nazal ipratropium bromür ve steroid kombinasyonu iyi sonuç vermektedir.

Gustatuar rinit, nonallerjik rinitler grubunda yer almaktadır. Daha çok erişkinlerde görülen gustatuar rinit özellikle acı ve baharatlı besinlerin alımından kısa süre sonra ortaya çıkmaktadır<sup>[106]</sup>. Berrak sulu bir burun akıntısıyla kendisini gösterir. Yeterli ve güvenilir çalışmalar bulunmadığından sıklığı bilinmemektedir. Ancak erişkinler ve ileri yaşta kişiler arasında sıkça gözlenmektedir. Çoğu zaman allerjik rinitin bulgularıyla beraber bulunabilir. Sigara içenler ve allerjik riniti olan kişilerde daha sık görülmekte-

dir<sup>[106]</sup>. Yaşam kalitesini çok fazla etkilemediğinden hastalar tarafından çoğu zaman ihmal edilir.

Sorumlu besinler alındığında burunda vazodilatasyon sonucu semptomlar ortaya çıkmaktadır<sup>[152]</sup>. Allerjik mekanizmaların bu durumun ortaya çıkmasında rolü yoktur. Tam olarak aydınlatılamamasına rağmen gustatuar rinitin patogenezinde vagal sistemin rol oynadığı gösterilmiştir. Nörojenik refleks ile parasempatik sinir uçlarının uyarılmasına bağlı vazodilatasyon sonucunda semptomlar ortaya çıkmaktadır. Bu refleks mekanizmalarının bu kişilerde niye daha çok aktif olduğu bilinmemektedir<sup>[106,152]</sup>.

Gustatuar rinit, idiyopatik, posttravmatik, cerrahi sonrası ve nöropatilerle birlikte gelişenler olmak üzere dört kategoride incelenir. İdiyopatik olanlar çift taraflı olmasına rağmen diğerleri tek taraflı olabilir<sup>[152]</sup>.

Tanı öyküye dayanılarak konur. Uyarı testleri bu lunsu da pratikte uygulanmamaktadır. Ancak diğer rinit nedenleri dışlanmalıdır.

Gustatuar riniti olan hastalarda sorumlu etken den uzak durmak tedavinin temelini teşkil etmektedir<sup>[153]</sup>. Yaşam kalitesini fazla etkilemediğinden hastalar bu durumu önemsemezler ve tedaviye ihtiyaç hissetmezler. Önceden alınacak lokal ipratropium bromür etkilidir. Bazı durumlarda ipratropium bromür ve nazal steroid kombinasyonu iyi sonuç vermektedir. Yanıt alınamayan nadir durumlarda cerrahi sinir blokajı etkili olabilmektedir<sup>[14]</sup>.

### viii. VAZOMOTOR RİNİT ve NARES

#### Önemli Noktalar

- ✓ Allerji dışı rinitler daha geç yaşta ortaya çıkmaları, nazal konjesyon ve postnazal akıntının daha ön planda olması, semptomların yıl boyunca sürmesi, solunumsal allerjenlerin aksine iritanlar ve iklim değişiklikleriyle şiddetlenmeleri, aile öyküsü ve konjunktivit gibi eşlik eden allerjik semptomların olmamasıyla allerjik rinitten ayırt edilebilir.

#### Vazomotor (İdiyopatik) Rinit

Son zamanlarda inflamasyondan daha çok nörosensöriyal anormalliklere bağlı olarak geliştiği düşünüldüğünden "nonallerjik rinopati" olarak adlandırılması önerilen vazomotor rinit, belirli tetikleyicilerle ortaya çıkan, çoğunlukla konjesyon ve rinore ile seyreden inflamatuvar ve nonallerjik kronik bir hastalıktır<sup>[154]</sup>. Semptomlar yıl boyu, sürekli, aralıklı veya mevsimsel olabilir. Başlıca tetikleyiciler olarak ısı ve nem değişiklikleri, alkol, sigara dumanı, tozlar, egzoz gazları ve kuvvetli kokular sayılabilir. Tanı diğer rinit nedenlerinin dışlanmasıyla konur. Tedavide ilk planda intranasal kortikosteroidler veya intranasal antihistaminler kullanılır<sup>[2]</sup>.

#### Eozinofili ile Seyreden Nonallerjik Rinit Sendromu (NARES)

Nazal eozinofili varlığında spesifik IgE saptanamaması durumudur. Kliniği persistan allerjik rinite benzer. Eozinofilik inflamasyon olduğundan intranasal steroidlere genellikle iyi yanıt alınır. Nazal polipozis ve asetilsalisilik asit duyarlılığı ile obstrüktif uyku apnesi gelişimi açısından risk faktörüdür<sup>[155]</sup>.

### ix. PSİKOJEN RİNİT

#### Önemli Noktalar

- ✓ Allerjik hastalıklarla anksiyete, stres ve emosyonel durumlar arasındaki ilişki çok uzun süreden beri bilinen ve üzerinde çalışılan bir konudur.
- ✓ Emosyonel stresler allerjik rinitteki birçok tetikleyici mekanizmadan, predispozan faktörden sadece biridir.
- ✓ Tedavi ve korumada, hastalığı, hastaları anlamada emosyonel-psikojenik faktörlerin göz önünde bulundurulması rinitte başarı oranını arttıracaktır.

Allerjik rinitte emosyonel bulguların %23.1 gibi oldukça yüksek bir oranda olduğu tespit edilmiştir<sup>[156-158]</sup>. Emosyonel stresler allerjik rinitteki birçok tetikleyici mekanizmadan, predispozan faktörden sadece biridir. Ayrıca, stres ve anksiyetenin yapılan deri prik testlerini de etkilediği, bu kişilerde testte ölçülen deri yanıtının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir<sup>[157]</sup>. Allerjik rinitte kullanılan antihistaminlere ilave plasebo tedavinin yaşam kalite skorunu istatistiksel olarak arttırdığı görülmüştür<sup>[159-161]</sup>.

Stresle birlikte immünolojik olarak duyarlı kişilerde Th<sub>1</sub>'den Th<sub>2</sub>'ye değişim (şift) olur ve böylece

allerjik yanıt tetiklenir<sup>[162]</sup>. Stres ve anksiyete hü-moral immün sistemi uyarır, IgE üretimine neden olur<sup>[162,163]</sup>. Stresle ilişkili endokrin ve immün de-ğişikliklerin, allerjik rinitin de içinde olduğu astım, atopik dermatit, kontakt dermatit, allerjik ürtiker ve besin allerjileri gibi geniş çaplı birçok allerjik has-talık şeklinde klinik yansımaları görülebilir. Stresin çevresel uyaranlara karşı verilen inflamatuvar yanıtı güçlendirerek astım ataklarını şiddetlendirdiği be-lirtilmiştir<sup>[164-170]</sup>. Negatif emosyonel durumların allerjik inflamatuvar yanıtı arttırdığı dokümanite edilmiştir<sup>[171-174]</sup>. Örneğin; anksiyete bozukluğu olanlarda allerjik rinit sıklığı, olmayanlara göre 1.41 kat daha fazla bulunmuştur<sup>[171]</sup>.

Akut veya erken faz allerjik yanıtta tipik olarak dakikalar içinde hapşırma ve burunda kaşıntı başlar. Genellikle erken faz yanıt geç faz yanıtta 4-24 saat içinde ilerler ve nazal konjesyon, rinore, postna-zal akıntı, yorgunluk, bitkinlik, iritabilite, depresif semptomlar ve kognitif fonksiyonlarda azalma görü-lür. Bu semptomlar ilave allerjene maruz kalmaksızın saatler veya günler boyunca devam edebilir. Allerjik rinit semptomları uyku düzenini ve kalitesini bozabi-lir ve allerjik rinitle ilişkili yorgunluğa sebep olabilir. Uykusuzluk; allerjik yanıtı arttırabilir. Allerjik rinitli hastalarda, uykusuzluk sonrası yapılan testlerde; oldukça artmış miktarda IgE üretimi ve artmış deri prik test yanıtı tespit edilmiştir<sup>[175]</sup>. Anksiyeteli, stres-li kişilerde de uyku bozuklukları sık görüldüğünden bu kişilerde artmış miktarda allerjik rinit semptomları görülmektedir<sup>[176,177]</sup>.

Sosyal anksiyete, allerji ve stres bozukluklarının birlikte görülebildikleriyle de ilgili bir kısım çalışma vardır. İçe kapalı, utangaç, antisosyal, depresif ve anksiyeteli kişilerde allerjik şikayetlerin daha kötü seyirli olduğu, tedaviye daha az yanıt verdikleri ve özellikle mevsimsel allerjik rinit sıklığının artmış ol-duğu bulunmuştur<sup>[178]</sup>. Duygudurum bozukluğu olanlarda da genel popülasyona göre atopik aller-jik rahatsızlıklar daha sıktır. Üç yüz yetmiş beş genç erişkinin incelendiği bir çalışmada, içe kapalı, utan-gaç bireyler incelenerek skorlandığında, skoru daha yüksek olanlarda depresyon ve mevsimsel allerjik rinit artmış sıklıkta tespit edilmiştir<sup>[178]</sup>. Kendisinde ve birinci ve ikinci derece akrabalarında çekingen, sıkılgan, içe dönük karakter yapısı bulunmasıyla mevsimsel allerjik rinit sıklığındaki artış arasında

istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur<sup>[179]</sup>. İlave olarak unipolar ve bipolar duygulanım bo-zukluğu olan hastalarda da artmış sıklıkta astım ve mevsimsel allerjik rinit sıklığı gösterilmiştir<sup>[180,181]</sup>. Yine bir diğer çalışmada depresif kişilerde kontrol grubuna göre inhalan ve gıda allerjenlerine karşı daha yüksek oranda allerjen spesifik IgE tespit edil-miştir. Bu kişilerin nazal allerjenlere karşı genetik ve/veya biyolojik olarak duyarlı oldukları öne sürül-müştür<sup>[182]</sup>. Birçok endojen mediyatör, otonomik de-ğişiklik, hatta elektroensefalografik anormallikler ekzojen iritanların tetiklediği atopi ve allerjik rinitle ilişkili bulunmuştur<sup>[183-185]</sup>. İçe dönük, anksiyeteli karakter yapısıyla mevsimsel allerjik rinit birlikteli-ği, bir epifenomen olarak kabul edilmektedir. Bu insanlarla dışa dönük karakter yapısındaki insanla-rın fizyolojileri, immün sistemleri ve sinir sistemleri arasında önemli farklar olduğu görülmektedir. Re-septör duyarlılığındaki farklılıklar ve olfaktör sinir ve limbik sistemin uyarılması konusunda farklılıklar söz konusudur<sup>[186]</sup>. Mevsimsel allerjik rinit ve utangaç-ıçe dönük karakter yapısı birlikteliği; hem santral sinir sistemi, hem de limbik sistemdeki kolinerjik, beta-adrenerjik ve/veya alfa-adrenerjik reseptörler-deki bazal de-ğişimle ilişkili olabilir<sup>[187]</sup>.

Mevsimsel allerjik rinitli hastaların gerek plaz-malarında, gerekse nazal sekresyonlarında seviyesi artan mediyatörler, aynı zamanda limbik sistemde nörotransmitter ve nöromodülatör olarak da aktif olarak rol almaktadır. Bu mediyatörler; serotonin, substans P, vazoaktif intestinal peptid, histamin ve kinin gibi peptidleri içerir<sup>[183,184,188-190]</sup>. Hayvan çalış-malarında gösterilmiştir ki dolaşımdaki birçok ajan, artmış serebral vasküler permeabilite ve/veya nazal mukoza ve olfaktör sinir yoluyla, kan beyin bariye-rinin olmadığı olfaktör sistem yoluyla santral sinir sistemine ulaşabilir<sup>[191-193]</sup>.

Utangaç-ıçe dönük karakter yapısıyla mevsimsel allerjik rinit birlikteliği için bir diğer yorum da burnun deri ve akciğere göre beyin ile olan direkt anatomik ve nörokimyasal komşuluğudur<sup>[194,195]</sup>.

Sonuç olarak; tedavi ve korumada, hastalığı ve hastaları anlamada emosyonel-psikojenik faktörlerin göz önünde bulundurulması rinitte başarı oranını arttıracaktır.

## x. ATROFİK RİNİT



## Önemli Noktalar

- ✓ Atrofik rinit burunda kuruluk hissi, tıkanıklık, burun içinde kabuklanma, kötü koku, anozmi ile seyreden ve genel olarak kuru burun adı verilen tablodur. Primer atrofik rinitte etyoloji bilinmezsin burunda kemik yıkımına eşlik eden mukoz dokularının harabiyeti söz konusudur. Nazal mukozada atrofi, granülasyon ve skarlaşma, *Klebsiella ozaenae* gibi bakteriyel kolonizasyon vardır.
- ✓ Sekonder atrofik rinitte etyolojide önceden bir hastalık ya da ilaç kullanımı vardır, kemik yıkımı eşlik etmez. Sarı sekresyon, kuruluk hissi, koku alamama vardır. Radikal endonazal cerrahilerde komplikasyon olarak çıkabilmektedir (boş burun sendromu). Ayırıcı tanıda tüberküloz, sifiliz, Wegener granülomatozu gibi granülatöz hastalıklar dışlanmalıdır.

Burun vücut için önemli organlardan biridir. En birincil görevi, solunan havayı ısıtmak ve nemlendirmek; ayrıca da ekspire edilen havadan nem çekmektir<sup>[196]</sup>. Nazal kavitenin bu anlamdaki görevi giren ve çıkan havanın tam bir klimatizasyonu şeklindedir. Nazal kavite içerisindeki havanın optimum dağılımı ve nemlenme işlemi için nazal türbinatlar ve yüzeydeki nemlendirici mukozal membranla teması gereklidir.

“Kuru burun” aslında tanımlanamayan bir durum değildir. Bu anlamda hastanın anamnezi son derece önemlidir. Bu olguların belirli semptomatolojik bulguları vardır. Bunlar; burunda kuruluk hissi, kaşıntı, burun içi yanma hissi, burun tıkanıklığı, burun içinde kabuklanma ve kötü koku, burun kanaması, koku almada azalma gibidir. Kuru burun sendromunun oluşmasını sağlayan asıl itibarıyla üç tane durum vardır:

1. Rinitis sicca anterior,
2. Primer atrofik rinit/Ozena,
3. Sekonder atrofik rinit/Difüz atrofik rinit.

Rinitis sicca anterior terimi, burnun anterior bölgesinin kronik inflamasyonunu tanımlar. Genellikle lateral nazal vestibulum ile birlikte burun ön ve kaudal septumunu ilgilendirmektedir. Bu hastalık,

mekanik irritasyonlar (parmak sokma gibi), toksik etkiler, devamlı burun akması, kuru sıcak ya da tozlu hava soluma sonucunda ortaya çıkmaktadır. Tedavisinde ise dekspantenol içeren spreylerin kullanımı oldukça başarılı olmaktadır<sup>[197]</sup>.

Atrofik rinit, genel olarak primer ve sekonder atrofik rinit olarak iki ayrı kategoride incelenmektedir.

## Primer Atrofik Rinit

Primer atrofik rinit, nazal mukozanın etyolojisi bilinmeyen kronik, ilerleyici ve dejeneratif hastalığıdır. Osteoklastik bir durumla birlikte mukozadaki tüm dokular (epitelyum, bezler ve damarlar) olaya katılmakta ve en çok da türbinatlar etkilenmektedir. Respiratuar epitelin adım adım metaplastik bir değişim içine girdiğini gözlemlemekteyiz. Histolojik olarak seröz ve mukoz bezlerin atrofiye gittiği; silyaların, goblet hücrelerin kaybolduğu; lamina propriyada kronik bir infiltrasyonla birlikte granülasyon ve skarlaşma görülmektedir. Mikrobiyolojik incelemeler sonucu çoğunlukla *Klebsiella ozaenae*'nin saptandığı bildirilmiştir<sup>[198]</sup>. Ancak *S. aureus*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli* ve diğer başka bakteriler de saptanabilir. Endoskopik olarak geniş, düz ve kuru bir mukozaya görmek mümkündür. Türbinatların ciddi bir şekilde küçüldüğü de dikkati çeker. Ozenada mukozal olarak sarımsı yeşil bir kabuklanma saptanır. Hasta genellikle kokuları ya çok az alır ya da hiç hissedemez. Maalesef, kötü kokusu nedeniyle hasta ciddi sosyal sorunlar da yaşayabilir. Primer atrofik rinit hakkındaki tüm bildiklerimize rağmen etyolojisini halen bilmemekteyiz. Genetik ve infeksiyöz nedenler halen tartışılmaktadır. Bu hastalık, sosyoekonomik olarak düşük düzeyde olanlar, kötü beslenenler ve demir eksikliği olanlarda daha sık görülmektedir. Kadın olgular belki de endokrinolojik sebeplerden dolayı biraz daha fazla görülmektedir. Bunun dışında ozenanın aslında domuzlara ait bir zoonoz olduğuna dair kanıtlar da vardır. Domuz besiciliği yapan kişilerde de bu sebeple sık görüldüğüne dair yayınlar vardır<sup>[199,200]</sup>.

## Sekonder Atrofik Rinit

Sekonder atrofik rinit, genellikle altta yatan bir hastalık ya da daha önceden uygulanmış bir ilaç veya tıbbi girişim sonrası gelişir. Primer atrofik rinitten farklı osteoklastik patolojik durum gelişmemesidir. Daha önceden uygulanmış radikal endonazal cerrahi girişim, baş-boyun bölgesine uygulanmış radyoterapi, Sjögren sendromu, eski bir travma gibi olaylar altta yatan sebebi açıklayabilir<sup>[16]</sup>. Bunun dışında sarımsı bir sekresyon, koku duyusunda azalma ve kuru burun ya-

ratan granüloamatöz inflamasyonlar olan tüberküloz, sifiliz, sarkoidoz veya Wegener granüloatozu ayırıcı tanıda mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Boş burun sendromu (empty nose sendromu) iatrojenik bir sekonder atrofik rinit nedeni olup; radikal endonazal cerrahi sonucu gelişen nazal farengeal kuruluk, nazal solunumun bozulması, dispne ve hipozmi ile karakterize bir durumdur<sup>[201,202]</sup>. Hastalarda depresyona neden olabilmektedir<sup>[203]</sup>.

### Atrofik Rinitle Tanı

Genellikle ayrıntılı bir hastalık öyküsü, burun dışı ve içi iyi bir inspeksiyonla tanı konulabilir. Endoskopik muayene tanı ve ayırıcı tanı için gereklidir. Bilgisayarlı tomografi primer atrofik rinit için bazı tipik bulgular verdiği için gerekebilir. Ev tozu akarı alerjisi kuru burna sebep olabileceği için alerji testleri gerekli olabilmektedir.

### Atrofik Rinitle Tedavi

Tetikleyici faktörlerden uzak durmak, burun nemini sağlamak, gün içerisinde yeterli sıvı tüketmek, kabuklanmaların temizlenmesi, mukoza bakımı ve eğer infeksiyon varsa tedavisi yapılmalıdır.

## xi. SPORCULARDA RİNİT



### Önemli Noktalar

- ✓ Sporcularda hafif intermitan rinit tedavisinde intranazal steroid önerilmektedir.
- ✓ Orta-ağır persistan rinitte ise intranazal steroid ve oral H<sub>1</sub> antihistamin başlanması ve antilökotrien tedavi açısından hastanın değerlendirilmesi önerilmektedir.
- ✓ Yarışmacı sporcularda oral/intramusküler steroidler ve oral dekonjestanlardan doping olarak kabul edildiği için uzak durulmalıdır.

Allerjik rinit genel popülasyonun en sık görülen (%10-20) kronik solunum yolu hastalıklarından biridir<sup>[1,54]</sup>. Son yıllarda sporcularda astım ve rinit sıklığının normal popülasyona göre daha fazla olduğunu bildiren birçok epidemiyolojik çalışma mevcuttur<sup>[204,205]</sup>.

Sporcularda rinit oranı %15-29 oranında, astım oranı %6-15 olarak bildirilmiştir<sup>[206-211]</sup>. Yüzücülerde ise bu oran %74'e kadar çıkmaktadır<sup>[212-215]</sup>. Sporculardaki artmış rinit sıklığının özellikle uzun süreli ve dayanıklılık gerektiren spor yapan sporcularda (maraton, bisiklet vs.), soğuk havada uzun süre spor yapan kayakçılarda ve yüzücülerde daha fazla olduğu görülmektedir<sup>[216]</sup>.

Hızlı ve güç gerektiren spor yapan atletler, uzun süreli dayanıklılık gerektiren spor yapan maratoncular ve yüzücüler dakikada 200 L ventilasyon yapmaktadır. Uzun süreli egzersiz sırasında önce hava akımıyla burun ve sinüs mukozası kurur. Ayrıca, oluşan dehidratasyon hem mukosilyer aktivitenin ve transportunun bozulmasına hem de koyu kıvamlı sekresyonların oluşmasına neden olur. Daha sonra rebound burun sekresyonunun artmasına yol açar. Koşucularda devamlı burun akıntısının olması "koşucu burnu" olarak adlandırılmaktadır. Ayrıca, koşucularda oluşan bu değişiklikler infeksiyonlara ve burun kanamasına da zemin hazırlamaktadır<sup>[217]</sup>. Ayrıca, uzun süre ve sık yapılan hiperpne ile artan iritan partiküllerin (sülfür dioksit, ozon gibi) inhalasyonu ve allerjik potansiyeli olan sporcularda da artmış allerjen (polen vs.) inhalasyonu rinit oluşumuna katkıda bulunmaktadır<sup>[218]</sup>.

Yarışmacı yüzücüler ise havuzda klor deriverlerini, yüzücülerin deri partiküllerini ve salyalarını haftada 30 saatten fazla inhale etmektedirler. Klor deriverlerinin burunda mukosilyer aktiviteyi bozduğu ve barotrauma yarattığı gösterilmiştir. Bu klor deriverlerinin burun tıkanıklığı, burun akıntısı ve hapşırma yolu açtığı gösterilmiştir<sup>[217]</sup>. Bu değişiklikler rinosinüzit, rinootit ve astım gelişimini de arttırmaktadır<sup>[212-215]</sup>.

Soğuk havada uzun süre spor yapmak zorunda kalan kayakçı sporcularda soğuk hava nazal konjesyona yol açmaktadır. Düşük ısı hem sıvı kaybına hem de parasempatik refleks aktiviteyi aktive ederek glandüler hipersekresyona yol açmaktadır. Başlangıçta burun akıntısıyla başlayan bu süreç daha sonra burun tıkanıklığıyla devam etmektedir<sup>[217]</sup>.

Boks sporu ile uğraşan sporcularda ana rinosinüzal problem travmayla ilgili olmaktadır. "Boksör burnu" olarak da adlandırılan osteokartilaj burun kırığı, nazal kemiğin distal ucunun septum kartilajından ayrılmasıyla oluşur. Bu anatomik değişikliklerle nazal direnç artar. Ayrıca, travma sonrası konulan tamponlarda rinosinüzal mukozada değişikliklere ve travma sonrası oluşan ödemle de sekresyon artışına yol açar<sup>[217]</sup>. Sporcularda ortaya çıkan sık ri-



nit çoğunlukla atopi dışı nedenlerle yani nonallerjik mekanizmalarla oluşmaktadır. Bunu destekleyen bir başka veri de sporculardaki rinitte eozinofilik inflamasyondan çok nötrofilik inflamasyonun daha ön planda olduğunun gösterilmiş olmasıdır<sup>[219]</sup>.

Sporcularda rinit nazal konjesyon, burun akıntısı, hapşırma, burun kaşıntısı ve postnazal akıntıyla karakterizedir<sup>[204]</sup>. Ek problem olarak baş ağrısı, koku almada bozulma ve konjunktival bulgular eşlik edebilmektedir. Bu, sporcuların yaşam kalitelerinin bozulmasına, uyku bozukluklarına ve yeterli antrenman yapamamalarına yol açarak spor performanslarını düşürebilmektedir<sup>[220-223]</sup>. Rinit sınıflaması ise semptom sıklığına göre intermittan/persistan, semptomların şiddetine göre ise hafif/orta/şiddetli şeklinde olup diğer allerjik rinitli hastalardan farklı değildir. Ayrıca, birçok sporcuda rinit sonrasında astım gelişebildiği gibi rinit astımın erken bulgularıyla birlikte de olabilir<sup>[224,225]</sup>. Bazı çalışmalarda gösterilmiştir ki nazal bulguların gerilemesi egzersiz aracılı astımda gerilemektedir<sup>[226]</sup>. Bunun solunan havanın burunda ısıtılması ve nemlendirilmesiyle ilgili olduğu düşünülmektedir<sup>[227]</sup>. Tanı için; allerji prik testi, IgE ve solunum fonksiyon testi önerilen tetkiklerdir.

Tedavide birinci basamak, allerjisi varsa allerjilerden kaçınmak, iritan ve partiküllerden korunmaktır. Tedavi olarak intranazal steroidler sporcudaki rinitte en etkili ilaçlardır. Genellikle yarışlardan 15 gün önce başlaması önerilmektedir<sup>[228-230]</sup>. Bir meta-analizde 16 çalışma değerlendirilmiş ve burun tıkanıklığı, kaşıntı, postnazal akıntı için antihistaminlerden daha etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, intranazal steroidlerin sporcuların bozulmuş yaşam kalitelerini ve azalmış atletik performanslarını da düzelttiği gösterilmiştir<sup>[228]</sup>.

Oral H<sub>1</sub> antihistaminler allerjik rinitte ilk tercih edilen ilaçlardandır<sup>[54]</sup>. Ancak sporcudaki rinitinde nötrofilik inflamasyon daha ön planda olduğu için sporcudaki rinitlerinde etkinliği allerjik rinitteki kadar güçlü değildir. Oral H<sub>1</sub> antihistaminler özellikle persistan veya orta şiddetli sporcudaki rinitlerinde daha sık kullanılmaktadır. Özellikle maraton gibi sıcak ve nemli havalarda uzun süreli egzersiz yapıldığı sporlarda daha etkili olduğu gösterilmiştir<sup>[231]</sup>. Tercih edilen, uzun etkili olan ve sedasyon etkisi olmayan yeni kuşak H<sub>1</sub> antihistaminlerdir (setirizin, desloratadin, feksofenadin, levosetirizin, loratadin)<sup>[232]</sup>. Bunların içinden de olası kardiyotoksik ve hepatotoksik etkisi en az olan ve ilaç etkileşimi az olan setirizin, desloratadin ve feksofenadinin daha ön planda tercih edilmesi önerilmektedir<sup>[233]</sup>.

Lökotrien reseptör antagonistlerinin (zafirlukast ve montelukast) sporcudaki egzersiz aracılı bronkospazmı önlemede etkili olduğu gösterilmiştir. Persistan veya orta şiddetli sporcudaki rinitlerinde kullanılabilir.

Allerjen duyarlılığı olan rinitli sporcudaki immünoterapinin hem yakınmaları azalttığı hem de ilaç ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir. Astımın bulgularını da azaltmasıyla sporcuya katkıda bulunabilir<sup>[234]</sup>. İmmünoterapi aktif sporcudaki kontrendike değildir ancak enjeksiyondan hemen sonra egzersizden kaçınmalıdır. Sublingual immünoterapinin de sporcudaki güvenilir ve etkili olduğu bildirilmiştir<sup>[235]</sup>.

Doktorların sporculara ilaç verirken, hangi ilacın doping kapsamında olduğunu, hangi ilacın yarışma öncesi bildirim zorunlu ilaçlar listesinde olduğunu dikkate almaları gereklidir. Bu ilaç listeleri yıllara göre değişebilmekte ve yarışmayı düzenleyen kuruluşlara göre de değişimler olabilmektedir. Bu nedenle bu listeler yarışmayı düzenleyen kuruluşlardan istenmeli ve her yıl yenilenmelidir. Ayrıca, alınan her ilacın mutlaka prospektüsü okunmalı ve o alınan ilacın içinde ek olarak yasaklı olabilecek maddeler içermediği kontrol edilmelidir. 2010 yılı olimpiyatlarında dünya antidoping kurumunun ve olimpiyat komitesinin dopingli ilaçlar listesine göre antilökotrienler, oral H<sub>1</sub> antihistaminler ve intranazal steroidler doping kapsamında olmayan ilaçlardır. Intranazal dekonjestanlar (oksümetazolin, fenilefrin, propilhegzedrin) yarışma öncesinde bildirildiğinde serbest ilaç kapsamındadır. Oral/parenteral steroidler, oral/parenteral dekonjestanlar (efedrin, metilefedrin) ve furosemid ise yasaklı ilaçlar listesindedir<sup>[236]</sup>.

## xii. İDİYOPATİK RİNİT



### Önemli Noktalar

- ✓ İdiyopatik rinitte hastalık mekanizması çoğu kez bilinmez.
- ✓ İdiyopatik rinitin tanısı ancak diğer tanıları dışlamakla konulabilir.
- ✓ İdiyopatik rinitin en büyük özelliği semptomların şiddetinin az, süresinin kısa olmasıdır.
- ✓ İdiyopatik rinitin nedeni tam olarak belli olmadığı için kesin tedavisi de yoktur.

İdiyopatik rinit "vazomotor rinit" veya "nonallerjik, noninfeksiyöz rinit" ya da "perennial nonallerjik rinit" olarak da isimlendirilmektedir.<sup>[237]</sup> İdiyopatik rinitte hastalık mekanizması çoğu kez bilinmez. Bununla birlikte son yıllarda entopi olarak isimlendirilen cilt allerji testinin negatif olduğu ancak lokal nazal IgE sentezinin gösterildiği lokal allerji, nosiseptif disfonksiyon, burundaki sempatik ya da parasempatik otonom sinirlerin disfonksiyonu gibi pek çok mekanizmanın rol oynadığı düşünülmektedir.<sup>[238-240]</sup> İdiyopatik rinitli kişilerde cilt allerji testleri negatif, serum spesifik IgE değerleri negatif ve serum total IgE düzeyleri normaldir.<sup>[237,241]</sup> İdiyopatik rinit tanısı ancak diğer tanıları dışlamakla konulabilir. Kullanılan ilaçların sorgulanması (ACE inhibitörü, alfa-bloker, beta-bloker, oral kontraseptif vs.), özellikle son altı ay içinde sigara kullanıp kullanmadığı, allerji testleri, endokrin bozukluklar (hipotiroidi vb.), anterior rinoskopi ile anatomik bozuklukların ve polip olup olmadığının kontrol edilmesi gerekir (Tablo 7)<sup>[237]</sup>. Kronik sinüzitten şüphe ediliyorsa sinüs bilgisayarlı tomografisi çekilebilir, ancak idiyopatik rinit tanısı için bu tetkikin yapılması zorunlu değildir.

İdiyopatik rinitin en büyük özelliği semptomların şiddetinin az, süresinin kısa olmasıdır. Ancak yinede kişinin yaşam kalitesini bozarak tedavi arayışı gerektirebilir. Çeşitli iritanlar ve dış etkenler nazal seröz akıntı ve tıkanıklığa neden olurken, hapşırık ve burun kaşınması ya yoktur ya da çok azdır. Semptomlar sporadiktir, nonallerjik etkenlerle tetiklenir. İdiyopatik rinit bir formu olan gustatuar rinitte şikayetler yemekle birlikte ya da alkol alımıyla başlar ve seröz bir akıntı vardır.<sup>[241]</sup> İritan sensitiv rinitte şiddetli keskin kokularla, sigara dumanı, hava kirliliği ya da parfüm kokusuyla şikayetler ortaya çıkar ve kişi genellikle semptomları neyin tetiklediğini bilir. Hava ya da ısı duyarlı vazomotor rinitte sıcaklık, nem, basınç değişimi ya da kuru ve soğuk

hava temasıyla şikayetler ortaya çıkar. Genellikle mevsim değişimlerinde şikayetler yoğundur. Allerjik rinitten farkı intranazal steroidlere yanıtın iyi olmasıdır.<sup>[242]</sup> Diğer nonallerjik tetikleyen etkenler ise egzersiz, emosyonel durumlar ve seksüel durumlar (balayı riniti) olabilir.<sup>[243]</sup>

İdiyopatik rinitin nedeni tam olarak belli olmadığı için kesin tedavisi de yoktur. Topikal semptomimetikler hızlı etki etse de etki süreleri kısadır, bir haftadan uzun kullanılırsa rinitis medikamentozaya neden olabilir. Sistemik semptomimetikler yan etkileri nedeniyle çok tercih edilmemelidir.<sup>[237,244]</sup>

Topikal steroidler %0.09'luk NaCl ile birlikte günde bir veya iki kez kullanılırsa yararlı olabilir. Ancak etki için en az altı hafta kullanmak gerekir. Bununla birlikte allerjik rinitteki kadar etkin olmadıkları unutulmamalıdır.<sup>[237,245]</sup>

Antihistaminler hapşırık ve kaşınmanın yoğun olduğu olgularda tercih edilebilir. İntranazal azelastinin obstrüksiyon ve rinorede etkin olduğunu gösteren çalışmalar vardır.<sup>[246,247]</sup> Nazal ipratropium rinorede etkilidir. Bu nedenle gustatuar ve yaşlılığa bağlı rinitte tercih edilebilir.<sup>[237]</sup>

Kapsaisin tedavisi de diğer tedavilerden fayda görmeyen şiddetli idiyopatik rinitlerde tedavi seçeneği olabilir. Ancak uygulaması oldukça ağrılı olup lokal anestezi altında uygulanması gerekir. Yanıt alınan olgularda bir yıllık semptomsuz dönemler bildirilmiştir. Semptomlar ortaya çıktığında tedavi tekrarlanabilir, ancak her defasında yeniden idiyopatik rinit tanısının doğrulanması gerekir.<sup>[237]</sup>

Cerrahi tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. İinferior türbinatların çapının değiştirilmesi ya da burnun otonom sinirlerinin denerve edilmesi için uygulanır. Cerrahi, kimyasal sklerozan solüsyon, elektrokoter, kriyoşürji, yılan zehiri ya da lazer cerrahisi burun tıkanıklığında etkili bulunmuştur. Etkinliğinin altı ay ile yıllar arasında değiştiği bildirilmiştir. Vidian sinirinin denervasyonu da denenen yöntemler arasında olmakla birlikte etkinliği tartışmalıdır.<sup>[237]</sup>

**Tablo 7. İdiyopatik rinit dışlama kriterleri**

1. Pozitif allerji testi
2. Son altı ay içinde sigara kullanımı
3. Nazal polip varlığı ya da daha önceye ait nazal polip öyküsü
4. Nazal fonksiyonu etkileyen önemli bir anatomik bozukluk
5. Nazal ya da paranazal sinüs infeksiyonu
6. Gebelik ya da laktasyon
7. Nazal fonksiyonları etkileyen ilaçları kesmemesi
8. Nazal steroidlere iyi yanıt vermesi

\* 237 no'lu kaynaktan alınmıştır.



## 6

## Lokal Allerjik Rinit



## Önemli Noktalar

- ✓ Nonallerjik rinopati bir hastada allerji deri testleri ve/veya spesifik IgE negatif olduğunda kullanılan daha çok bir dışlama tanımıdır.
- ✓ Nonallerjik rinopati fizyopatolojisinde lokal allerjik yanıtın rol oynadığı düşünülmektedir. Atopi ve lokal allerji birbirinden bağımsız olarak ortaya çıkabilmekte, dolayısıyla sistemik atopi olmadan lokal (nazal) mukozal allerji ortaya çıkabilmektedir. Sistemik bulgu olmaksızın sadece nazal mukozaya lokalize atopi olması "entopi" olarak tanımlanmaktadır.
- ✓ Nonallerjik rinopatideki lokal dönüşüm ve IgE yapımı daha çok IL-4 ve IL-13 aracılı nonspesifik bir olaydır.
- ✓ Lokal allerjik rinit tanı algoritmasında detaylı bir anamnezi takiben serum spesifik IgE, bunların negatif olduğu durumda da nazal spesifik IgE ölçümü ve uygun allerjenle nazal provokasyon testi yapılması gereklidir. Lokal allerjik rinit mekanizması kesinlik kazanmadığı için tedavisi de spekülatifdir. Ancak nazal steroidler ve nazal antihistaminler ilk tercih edilen ilaçlar arasındadır.

Farklı özelliklerine karşın, allerjik ve nonallerjik rinit pek çok ortak özellikler taşır. Nonallerjik rinopati bir hastada allerji deri testleri ve/veya spesifik IgE negatif olduğunda kullanılan daha çok bir dışlama tanımıdır<sup>[248,249]</sup>. Nonallerjik rinopatinin gerçekten nonallerjik olup olmadığını anlamak için hedef organda allerjik yanıtın araştırılması gereklidir.

Allerjik kişilerin %50'sinde total IgE'nin normal düzeylerde olması, epidemiyolojik çalışmalarda da gösterdiği gibi atopi varlığı ile serum IgE arasında her zaman korelasyon olmamasıyla açıklanabilir. Öte yandan allerjik rinitte ve nonallerjik rinopatide

IgE aracılı hipersensitivite yanıtının yalnızca lenfoid dokuya sınırlı olmayıp nazal mukozada da geliştiği gösterilmiştir<sup>[250]</sup>. Nonallerjik rinopatili hastaların %30'unda ve allerjik rinitlilerin %73'ünde nazal sekresyonlarda in situ lokalize spesifik (allerjen-bağlayan) antikör varlığı gösterilirken, bu olguların bir kısmında cilt testleri negatif bulunmaktadır.

Nonallerjik rinopati fizyopatolojisinde lokal allerjik yanıtın rol oynadığı düşünülmektedir. Atopi ve lokal allerji birbirinden bağımsız olarak ortaya çıkabilmekte, dolayısıyla sistemik atopi olmadan lokal (nazal) mukozal allerji ortaya çıkabilmektedir. Sistemik bulgu olmaksızın sadece nazal mukozaya lokalize atopi olması "entopi" olarak tanımlanmaktadır<sup>[4]</sup>. Nonallerjik rinopatideki lokal dönüşüm ve IgE yapımı daha çok IL-4 ve IL-13 aracılı nonspesifik bir olaydır<sup>[251]</sup>. Nazal lokal IgE yanıtı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Nazal mukozada IgE sentezlenebildiği, spesifik allerjen provokasyon testinde, allerjen spesifik IgE'nin nazal lavajda, nazal fırça sitolojilerinde, biyopsi materyalinde in vitro ortamda bulunmasıyla kanıtlanmıştır. Nonallerjik rinopatililerin nazal mukozasında allerjik inflamasyonda görülen mast hücre, triptaz ve IgE (+) hücreler, plazma hücreleri, epitelde kalınlaşma ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu tespit edilirken, nazal B hücrelerin hücre kültür ortamında allerjenle stimülasyonu ile IgE yapımı gösterilmiştir<sup>[238,252,253]</sup>. Bu veriler en azından bir kısım nonallerjik rinitli hastada lokal nazal allerji varlığını düşündürmektedir. Lokal allerjik rinit ve nonallerjik rinopatililerin klinik özellikleri Tablo 8'de gösterilmiştir<sup>[250,254]</sup>.

Lokal IgE yapımı bronşlar, cilt, gastrointestinal sistem ve göz gibi diğer mukozal bölgelerde de benzer tablolara neden olmaktadır<sup>[4]</sup>.

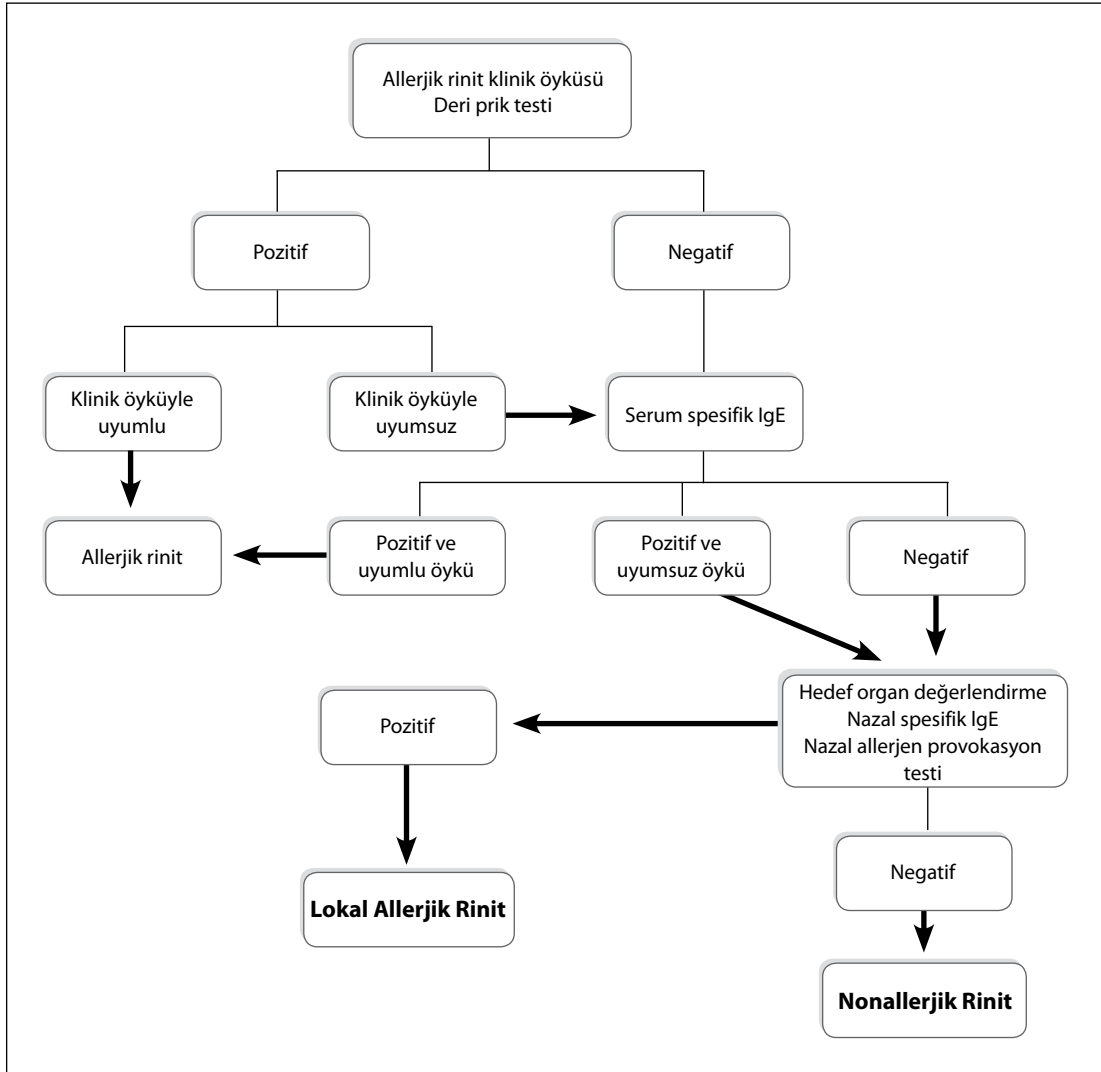
**Tablo 8. Lokal allerjik rinit ve nonallerjik rinopatinin klinik özellikleri**

Lokal allerjik rinit	Nonallerjik rinopati
Kaşıntı	Tıkanıklık
Hapşırık	Rinore
Rinore	Postnazal akıntı
Tıkanıklık	Hapşırık/Kaşıntı/Oküler semptomlar (az)
Oküler semptomlar	Komorbid astım (az)
Persistan/intermittan	
Perennial/mevsimsel yakınmalar	
Hafif/orta/ağır	
Komorbid konjunktivit/astım	

### Lokal Allerjik Rinit Tanısı

Nazal mukozada lokal allerjik yanıtın olup olmadığını anlamak için hedef organın incelenmesi gereklidir. Entopik grupta allerjen mast hücrelere lokalize halde Th<sub>2</sub> yolağına ve lokal mukozal IgE yapımına uyumludur. Dolayısıyla deri testleri (deri prik testi) ve spesifik IgE ölçümünden daha duyarlı olan nazal allerjen provokasyon testinin tanıda kullanılması önerilmektedir.<sup>[250,255,256]</sup> Lokal allerjik rinit tanı algoritmasında, detaylı bir anamnezi takiben serum spesifik IgE, bunların negatif olduğu durumda da nazal spesifik IgE ölçümü ve uygun allerjenle nazal provokasyon testi yapılması gereklidir (Şekil 1). Ancak testin uzun zaman alması ve hangi allerjen(ler)le yapılacağına karar vermedeki zorluklar, beraberinde bazı güçlükleri de getirmektedir.

D pter ile yapılan nazal provokasyon testi ile peristan nonallerjik rinopate spesifik IgE-DP negatif bulunurken, nazal eozinofilik katyonik protein ve nazal albumin düzeyleri eozinofilik olmayan nonallerjik rinit ve perennial allerjik rinitli hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur<sup>[252]</sup>. Nazal akım sitometresi ölçümlerinde, eozinofilik olmayan nonallerjik rinitte eozinofil ve CD31 T hücre sayısı da yüksek bulunmuştur. D pter ve polenlerle yapılan nazal allerjen provokasyon testinin pozitif olması ve nazal spesifik IgE pozitifliği, eozinofilik olmayan nonallerjik rinitli hastalardaki nazal mukozal inflamasyonun perennial allerjik rinitli gruba benzer olduğunu ortaya koymaktadır. Bu durum en azından bir kısım nonallerjik riniti olan hastada lokal nazal allerji varlığını düşündürmektedir.

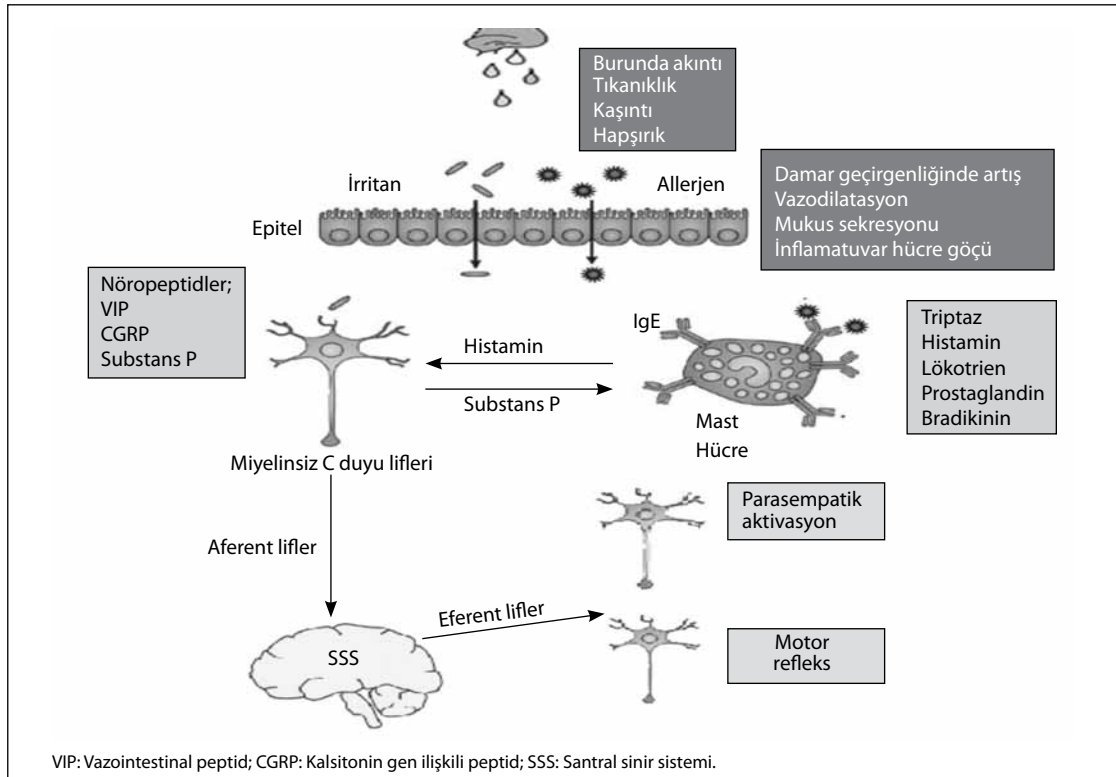


Şekil 1. Lokal allerjik rinitte tanı algoritması.

İdiyopatik rinitte lokal IgE yanıtının araştırıldığı uzmanlık tezinde; nazal allerjen provokasyon testi nonallerjik rinopatililerin yarısında pozitif bulunurken, nazal allerjen provokasyon testi sonrasında nazal sürüntüde inflamatuvar hücrelerin allerjik rinite benzer sıklık ve yoğunlukta arttığı görülmüştür. IgE (+) mast hücreler ile triptaz (+) eozinofil ve mast hücreler allerjik rinitle benzer ve kontrol grubundan fazla, ancak substans P (+) nötrofiller ve eozinofiller nonallerjik rinopatililerde allerjik rinit ve kontrol grubundan daha çok izlenmiştir<sup>[257]</sup>.

Lokal allerji düşünülen hastalarda zaman içinde nazal semptomlarda şiddetlenme, astım komorbiditesinde artış ve %24 oranında de novo aeroallerjen duyarlılığının gösterilmesi, bu hastaların zaman içinde yeniden değerlendirilmesinin gerekli olduğunu düşündürmektedir.<sup>[252,258,259]</sup>

Tüm bunlara karşın lokal allerjik yanıtın tüm nonallerjik rinopatililerde bulunmaması, gösterilen allerjik yanıtın zayıf olması ve tüm klinik tabloyu açıklayamaması ve çalışmaların heterojen hasta gruplarında yapılması nedeniyle "nonallerjik rinopati lokal allerjik yanıtla bağlıdır" hipotezi kesinlik kazanmamıştır. Nonallerjik rinopatide lokal allerjik reaksiyonun dışında geriye kalan %70'lik bir grubun fizyopatolojisi halen bilinmemektedir. Dolayısıyla nonallerjik rinopati gelişiminde IgE dışı mekanizmaların da entopiye katkıda bulunduğu düşünülebilir (Şekil 2)<sup>[257]</sup>. Lokal allerjik rinit mekanizması kesinlik kazanmadığı için tedavisi de spekülattır. Ancak nazal steroidler ve nazal antihistaminler ilk tercih edilen ilaçlar arasındadır.<sup>[260,261]</sup>



Şekil 2. İdiyopatik rinitte lokal IgE yanıtı.

7

## Allerjik Rinit Gelişiminde Risk Faktörleri

### i. GENETİK PREDİSPOZYON



#### Önemli Noktalar

- ✓ Allerjik rinit için risk genlerinin tanımlanması, hastalığın patofizyolojisi konusundaki bilgilerimizi arttıracak ve hastalığın objektif fenotiplendirilmesini sağlayarak kişisel tedavi planlarının yapılmasına olanak tanyacaktır.

Allerjik hastalıklar, birçok genin ve çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkar. Allerjik rinite ait genetik çalışmalar genel olarak astımın gölgesinde kalmıştır. Birçok çalışma astımın, bazıları ise atopik dermatitin genetik temelleri üzerine odaklanmıştır ve allerjik rinit ihmal edilmiştir. Hastanın bildirimine dayalı, toplum bazlı ikiz çalışmalarında monozygotik ikizlerde allerjik rinit konkordans oranı %61, dizigotik ikizlerde %25 olarak saptanmıştır<sup>[262]</sup>. Allerjik rinit fenotipi için sadece beş tüm genom taraması ve üç bölgesel ilişki taraması yapılmıştır. En az iki kardeşin allerjik rinitli olduğu ailelerin dahil edildiği genom boyu bağlantı çalışmalarında allerjik rinit ile Danimarka'da 4q24-q27, 1p13, 20p12 bölgeleri, İsveç'te 3q13, 4q34-34y, 18q12 bölgeleri ilişkili bulunurken; dört büyük Avrupa erişkin kohortunda çayır poleni duyarlılığına bağlı allerjik rinit ile 11. kromozomun bazı bölgeleri, timik stromal lenfopoetin (TSLP) ve toll like reseptör (TLR) 6 genleri arasında ilişki olabileceği öne sürülmüştür<sup>[263-266]</sup>. Aday gen ilişki analizleri, 30'dan fazla genin allerjik rinit ile bağlantısı olabileceğini göstermiştir. Ülkemizden yapılan aday gen çalışmalarında da Fcγ reseptör IIa, Fcγ reseptör IIIa, lökotrien C4 sentaz ve plazminojen aktivatör inhibitör 1 moleküllerine ait polimorfizmlerin allerjik rinit için risk oluşturabileceği saptanmıştır<sup>[267-270]</sup>.

Allerjik rinit ve diğer atopik hastalıklar için risk genlerinin tanımlanması, bu kompleks hastalıkların patofizyolojisi konusundaki bilgilerimizi arttıracak ve hastalığın objektif fenotiplendirilmesini sağlayarak kişisel tedavi planlarının yapılmasına olanak tanyacaktır.

### ii. ERKEN ÇOCUKLUK ÇAĞI RİSK FAKTÖRLERİ



#### Önemli Noktalar

- ✓ Erkek cinsiyet, ailede allerjik hastalık bulunması, çocukta aeroallerjen duyarlılığının saptanması, besin allerjisi mevcudiyeti, nemli ve küflü ev ortamı, özellikle kendisinden büyük kardeş sayısının azlığı, çocuğun bahar ve yaz aylarında doğmuş olması, yeşil alanda yaşıyor olması ve hava kirliliğinin fazla olduğu bölgede ikamet etmesi allerjik rinit gelişimi için önemli görülen risk faktörlerindedir.

Çocuklarda allerjik rinit sıklığı son yıllarda hızlı bir artış göstermektedir. Batılı yaşam tarzı gibi çevresel faktörlerdeki değişikliklerin gen ve çevre etkileşimi ile oluşan allerjik hastalıkların sıklığındaki artışa neden olabileceği düşüncesi son yıllarda önem kazanmıştır. Bu hızlı artışı engelleyebilmek amacıyla allerjik rinit gelişiminde rol alabilecek risk faktörlerinin araştırılıp bu konuda alınabilecek önlemlerin saptanması önemli bir kavram haline gelmiştir. Çocuklarda sıklığı %40'lara kadar yükselebilen allerjik rinit gelişiminde rol alan faktörler çok iyi bilinmemektedir. Okul öncesi çocuklardaki sıklığı giderek artan allerjik rinitin süt çocukluğu dönemiyle ilgili epidemiyolojik verileri sınırlıdır<sup>[1,271,272]</sup>. Chawes ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada allerjik rinitin çocuklarda geri dönüşüzlüğüne ilişkin değişikliklerle kalıcı burun tıkanıklığına neden olabileceği gösterilmiştir. Bu çalışmada allerjik rinitin altı yaşındaki çocuklarda bile kronik inflamasyon ve nazal mukozada remodelinge neden olabileceği saptanmıştır<sup>[273]</sup>. Toplam 1850 çocuğun takip edildiği PARIS doğum kohortu ile yapılan bir araştırmada, allerjik rinitin infantil dönemde başlayabileceğine dikkat çekilmiştir. Bu araştırmada annede [olasılık oranı (OR) = 1.54 (1.06-2.24)] veya her iki ebeveynde allerjik rinit bulunması [OR = 2.09 (1.05-4.16)], çocukta aeroallerjen duyarlılığının saptanması [OR = 2.21 (1.05-4.68)], ev tozu akarlarına karşı duyarlılık saptanması [OR = 2.91 (1.04-8.16)], eozinofili [OR = 1.54 (1.01-2.37)] ve atopi için iki veya daha fazla biyolojik belirtecin (eozinofili, IgE yüksekliği, aeroallerjen duyarlılığı) pozitifliği [OR = 2.16 (1.24-3.77)] süt çocukluğu dönemindeki allerjik rinit için risk faktörü olarak bulunmuştur. Anne sütü verilmiş süresi ve sigara maruziyetinin allerjik rinit riskini arttırmadığı gözlenmiştir. Yazarlar süt çocuklarında, ebeveynler-

de allerjik rinit bulunması, infantta eozinofili ve aeroallerjen duyarlılığı saptanması durumunda allerjik rinit tanısından şüphelenilmesi gerekliliğini vurgulamışlardır<sup>[274]</sup>.

Diğer bir çalışmada, yoğun trafiğin yakınında yaşayan adölesanlarda daha yüksek sıklıkta allerjik rinit semptomlarının gözlemlendiği bildirilmiştir. Deneysel çalışmalarda dizel egzoz partiküllerinin allerjenlere karşı nazal spesifik IgE ve Th<sub>2</sub> tip sitokin yanıtını artırdığı saptanmıştır<sup>[275]</sup>.

“Cincinnati Çocuk Allerji ve Hava Kirliliği Çalışması” ile allerjik anne babalardan doğan yüksek riskli 361 çocukta allerjik hastalık gelişimine etkili olan faktörler araştırılmıştır. Üç yaşında allerjik rinit gelişimini etkileyebilecek ev içi ve ev dışı faktörlerin incelendiği bu çalışmada, süt çocukluğu döneminde evde iki ve daha fazla kardeş olması allerjik rinit gelişimine karşı koruyucu bulunurken [düzeltilmiş olasılık oranı (aOR) = 0.4; %95 GA, 0.2-0.8], besin (süt, yumurta) ve ağaç polen allerjen duyarlılığının allerjik rinit gelişim riskini arttırdığı saptanmıştır (aOR = 4.4; %95 GA, 2.1-9.2), (aOR = 6.8; %95 GA, 2.5-18.7). Ek olarak, ev tozu akarlarıyla karşılaşmanın allerjik rinit riskini arttırdığı gözlenmiştir. Ayrıca, Afrikalı Amerikalılarda uzun süreli anne sütü alımının allerjik rinit gelişimine karşı koruyucu olduğu bulunmuştur (aOR = 0.8; %95 GA, 0.6-0.9). Diğer yünden, bu kohort izlem çalışmasının sonucuna göre sonbahar veya ilkbahar mevsiminde doğmuş olmanın da allerjik rinit gelişim riskini arttırdığı saptanmıştır (aOR = 2.9; %95 GA, 1.3-6.6)<sup>[276]</sup>.

Diğer bir kohort çalışmasında yedi yaşında allerjik rinit prevalansı %15 olarak saptanmış olup, erkek cinsiyet, allerjisi olan aileye sahip olmak ve kendisinden büyük kardeşinin olmamasının yedi yaşındaki çocuklardaki mevsimsel allerjik rinit gelişimi için risk faktörü olduğu bulunmuştur<sup>[277]</sup>. Aynı kohortun daha ileri tarihteki değerlendirmelerinde anne ve/veya babada allerjik rinit bulunması durumunda üç yaşındaki çocuklarda allerjik rinit prevalansı %13 iken, 13 yaşındaki çocuklarda bu oranın %44'e ulaştığı saptanmıştır. Persistan allerjik rinitli hastaların %50-70'inde şiddetli allerjik rinit semptomlarının bulunduğu gözlenmiştir. Allerjik ebeveynleri bulunan allerjik rinitli çocukların daha çok erkek cinsiyette olduğu gözlenmiştir. İki değişkenli lojistik regresyon analizlerinde; aeroallerjen duyarlılığı ve ebeveynlerde allerji bulunmasının 13 yaşındaki çocuklarda allerjik rinit riskini arttırdığı kendisinden büyük kardeşinin olması durumunda ise riskin azaldığı saptanmıştır. Çoklu lojistik regresyon analizi yapıldığında; her iki

ebeveynde de allerji olması ve aeroallerjen duyarlılığı allerjik rinit için istatistiksel anlamlı risk faktörleri olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada annenin sigara içmesinin bir risk faktörü olarak saptanmadığı bildirilirken literatürde yerini almış bir çalışmaya dikkat çekilmektedir. Bu çalışmada, annenin sigara içiciliğinin sadece ailesinde allerjik hastalık bulunan çocuklardaki allerjen duyarlılığı gelişme riskini arttırdığı gösterilebilmiştir<sup>[70]</sup>.

Türkiye'den Tamay ve arkadaşlarının düzenlediği çalışmada; sayıları 2500 olan 6-12 yaş aralığındaki okul çocukları değerlendirildiğinde ailede atopik hastalık bulunması, tekrarlayan solunum yolu infeksiyonu ve sinüzit öyküsü, ilk bir yılda antibiyotik kullanmış olmak, ilk bir yılda evde kedi bulunması ve evin nemli olmasının allerjik rinit riskini arttırdığı saptanmıştır<sup>[47]</sup>.

Türkiye'den Civelek ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada; sayıları 6963 olan 9-11 yaş aralığındaki okul çocukları değerlendirildiğinde çoklu regresyon analizinde ailede astım ve/veya allerjik rinit bulunmasının (OR = 1.863; %95 GA, 1.583-2.191), hayatın ilk bir yılında küf ve nemli evde yaşamış olmanın (OR = 1.651; %95 GA, 1.356-2.01), gebelikte annenin sigara içmesinin (OR = 1.425; %95 GA, 1.089-1.864), aylık gelirin düşük olmasının (OR = 1.685; %95 GA, 1.422-1.998), hışıltının (OR = 2.543; %95 GA, 2.151-3.006) ve atopik dermatitin varlığının (OR = 2.503; %95 GA = 1.96-3.196) allerjik rinit riskini arttırdığı saptanmıştır<sup>[50]</sup>.

Budapeşte'de yapılan diğer bir çalışmada 6-12 yaşındaki okul çocuklarında allerjik rinit için risk faktörleri araştırılmıştır. Toplam 3933 çocuk değerlendirildiğinde; erkek cinsiyet, ailede atopi bulunması, egzema, ürtiker, kaşıntılı-sulantılı gözler, öksürük, hışıltı, duyma problemi, damakta kaşıntı, sık üst solunum yolu infeksiyonu geçirmek, sık rinosinüzit öyküsü, tonsillektomi ve adenoidektomi ameliyatı geçirmiş olmak, hayatın ilk yılında antibiyotik ve parasetamol almış olmak, yeşil alanda yaşıyor olmak, hava kirliliği oluşturan fabrika olan bölgelere yakın yerde yaşıyor olmak allerjik rinit için istatistiksel anlamlı risk faktörleri olarak saptanmıştır<sup>[278]</sup>.

### Hijyen Hipotezi ile Erken/Geç Başlangıçlı Allerjik Rinit İlişkisi

1989 yılında Strachan, hijyen hipotezi ile ilgili olarak, ailedeki kardeş sayısı ile 11 ve 23 yaşındaki allerjik rinit sıklığı arasındaki ters orantılı ilişkiyi saptadığında, infansi dönemindeki infeksiyonların allerjik hastalığa karşı koruyucu etkisine dikkat çek-

miştir. Her çalışmada benzer ilişki gösterilememişse de bu konuda pozitif sonuçları olan çalışmalar kabul görmüştür<sup>[279]</sup>. Bir diğer çalışmada çocuk bakımevlerindeki 1376 çocuğun infeksiyon geçirme riskini azaltıcı önlemler alınıp 12 yıl sonra allerjik hastalıkların sıklığı açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldığında iki grup arasında bir fark saptanamamıştır. Böylelikle bu çalışmada, sık infeksiyon geçirmenin allerjik rinit gelişimi riskini azaltıcı etkisi kanıtlanamamıştır<sup>[280]</sup>.

Toplam 8583 kişiden oluşan Tasmanya kohort izleminde; çocuklar iki yaşından önceki dönemde kümülatif olarak ne kadar fazla süreyle kardeşleriyle bir arada yaşamışsa erken başlangıçlı allerjik rinit (< 7 yaşında başlangıç) gelişme riskinin o düzeyde düşük olduğu saptanmıştır [ $< 1$  yıl kardeş teması (OR = 0.6; %95 GA, 0.3-1.0); 1-3 yıl kardeş teması (OR = 0.6; %95 GA, 0.4-0.9); > 3 yıl kardeş teması (OR = 0.4; %95 GA, 0.3-0.8)]<sup>[281]</sup>. Ayrıca, viral infeksiyon sayısı arttıkça erken başlangıçlı allerjik rinit riskinin azaldığı bildirilmiştir (OR = 0.7; %95 GA, 0.5-0.9)<sup>[282]</sup>. Ek olarak yedi yaşından önce tonsillektomi geçirmenin erken başlangıçlı allerjik rinit riskini arttırdığı saptanmıştır (OR = 1.7; %95 GA, 1.2-2.5). Bahsedilen faktörlerin geç başlangıçlı allerjik rinit (> 7 yaşında başlangıç) için risk faktörü olmadığı bildirilmiştir. Sonuç olarak aile yapısının ve infeksiyonların daha çok hayatın erken yıllarını etkileyerek erken başlangıçlı allerjik rinit riskini etkileyebileceği bildirilmektedir<sup>[277]</sup>.

### Nemli Ortamda Yaşama ve Küf Mantarı ile Karşılaşmanın Allerjik Rinit Riski ile İlişkisi

Nem oranı yüksek binaların sağlığınıza için önemli bir tehdit oluşturduğu bilinmektedir. Bina içindeki nem/küf ile karşılaşmanın solunum yolu hastalıklarını ve allerjik hastalıkları arttırdığıyla ilgili gözlemler bulunmaktadır. Sekiz Avrupa doğum kohortunun incelendiği bir meta-analizde 6-8 yaşındaki çocuklarda allerjik rinit semptomlarının gözlenmesiyle hastaların ilk iki yaşta gözle görülen küf (mantar) ve nemle karşılaşma sıklığı arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır (aOR = 1.12; %95 GA, 1.02-1.23). Benzer şekilde 3-10 yaş arasındaki herhangi bir dönemdeki allerjik rinit riskinin de ilk iki yaştaki küf maruziyetiyle orantılı olarak arttığı gösterilmiştir. Şu ana kadar yapılan araştırmaların sonucunda binada nem, su kaçağı ve gözle görülen küf ve küf kokusunun bulunmasının mikrobiyolojik değerlendirmelerden daha anlamlı bir şekilde küf mantarlarının allerjik hastalık gelişme riskini arttırdığını kanıtlayan veri sağladığı saptanmıştır<sup>[283]</sup>.

Sonuç olarak; erken çocukluk çağında allerjik rinit gelişme riskini araştıran çalışmaların ortak sonuçları olduğu gibi, birbiriyle tutarsız sonuçları da mevcuttur. Çoğunlukla erkek cinsiyet, ailede allerjik hastalık bulunması, çocukta aeroallerjen duyarlılığı saptanması, besin allerjisi mevcudiyeti, nemli ve küflü ev ortamı, özellikle kendisinden büyük kardeş sayısının azlığı, çocuğun bahar ve yaz aylarında doğmuş olması, yeşil alanda yaşıyor olması ve hava kirliliğinin fazla olduğu bölgede ikamet etmesi allerjik rinit gelişimi için önemli görülen risk faktörlerindedir.

### iii. ALLERJENLER

#### Önemli Noktalar

- ✓ Allerjik rinitte en yaygın tetikleyici faktörler aeroallerjenlerdir.
- ✓ Mevsimsel allerjik rinitte sıklıkla polenler, perennial allerjik rinitte ise ev tozu akarları, küf sporları, evcil hayvanlar ve hamam böceği allerjenlerdir.

Allerjenler spesifik IgE yapımını uyararak antijenlerdir. İnhalan allerjenler ya da aeroallerjenler olarak bilinen solunum yolundan alınarak etki gösteren allerjenler havada bulunur ve duyarlı kişilerde solunum (allerjik rinit, bronşiyal astım), deri (atopik dermatit) ve konjunktiva (allerjik konjunktivit) ile ilgili allerjik reaksiyonlara neden olabilir. Aeroallerjenler ev dışı ortamda ya da ev, okul gibi iç ortam havasında bulunabilir. Dış ortamda en sık bulunan aeroallerjenler polenler ve küf mantarı sporlarıdır. İç ortam allerjenleri ise akarlar, evcil hayvanlar, küf mantarı sporları ve böceklerle ilgili olan allerjenlerdir. Allerjik rinitte en yaygın tetikleyici faktörler aeroallerjenlerdir. Mevsimsel allerjik rinitte sıklıkla polenler, perennial allerjik rinitte ise ev tozu akarları, küf sporları, evcil hayvanlar ve hamam böceği allerjenlerdir<sup>[284]</sup>.

#### Ev Tozu Akarları

Persistan allerjik rinitli ve astımlı olguların önemli bir kısmı ev tozu akarlarına allerjiktir. Ev tozu akarları *Pyroglyphidae* ailesinden, çıplak gözle görülmeyen, 0.3 mm büyüklüğündeki mikroskobik canlılardır. *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides microceras*, *Eurogly-*



*phus maynei* ve *Blomia tropicalis* başlıca ev tozu akarı cinslerdir. En önemli ve en sık allerjiye neden olan türleri ise *D. pteronyssinus* ve *D. farinae*'dir. Ev tozundaki akar miktarı coğrafi bölgeye göre değişim gösterir. Akarlar başlıca insan deri döküntüleriyle beslenir ve özellikle ev içi ortamda döşemelerde bulunan halı ve kilimlerde, yastıklarda, yorganlarda, battaniyelerde, mobilyaların kumaş yüzeylerinde ve tüylü oyuncaklarda bol miktarda bulunur. Büyüme ve gelişmeleri sıcak (25-30°C) ve nemli ortamlarda (nispi nem %70-90) en yüksek derecede olur. Ortamdaki nem miktarı %50'nin altına indiği takdirde uzun süre yaşayamazlar. Bu nedenle 1800 metreden yüksek bölgelerde havanın kuru olması nedeniyle akar bulunmamaktadır. Avrupa iklim kuşağında evlerde yılın her döneminde akar bulunabilmektedir. Yine de en sık görüldüğü iki dönem eylül-ekim ve nisan-mayıs aylarıdır. Akarlara allerjisi bulunan hastaların yılın her döneminde semptomatik olabilirler, ancak bu iki dönemde sıklıkla yakınmaları bulunur. Ayrıca nemin arttığı dönemlerde akarlar allerjisi olan hastaların semptomları artmaktadır. Ev tozu akarlarının vücut yapıları ve dışıkları (10-20 µ büyüklüğünde) allerjik özellik gösterir. Ev içinde iç ortam havasına belirtilen yüzeylerden yayılan allerjenik partiküller atopik kişilerin solunum yoluna ulaştıklarında duyarlılaşmaya neden olmaktadır.

1 gram ev tozunda 100 akar bulunması (veya 1 gram ev tozunda 2 µg allerjen bulunması) durumunun bebeğin duyarlılaşması için yeterli olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, 1 gram ev tozunda 500 akar veya 10 µg Der p 1 (*D. pteronyssinus* majör allerjeni) bulunması durumunun, akar duyarlılığı bulunan astımlı olgularda akut atak riskini beş kat arttırdığı gösterilmiştir. Yüksek miktarda akarla karşılaşma durumu erken dönemde ilk vizing atağını başlatabilir. Genel olarak ev tozu akarlarına duyarlılık gelişme sıklığı nemli bölgelerde (%20-35) kuru bölgelere (%15) göre daha yüksektir. Allerjik çocukların akar allerjenlerine maruziyeti önleildiğinde, *D. pteronyssinus*'a karşı spesifik IgE ve serum total IgE düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir<sup>[285,286]</sup>.

## Polenler

Polenler bitkilerin erkek hücrelerini dışı çiçeğe taşıyan yapılarıdır. Taşınma şekline göre anemofil (rüzgarla taşınan) ve entemofil (böceklerle taşınan) olarak iki grupta incelenir. En önemli allerjik polenler rüzgarla taşınan polenlerdir. Polenler rüzgarın etkisiyle çok uzak mesafelere (200 km gibi) taşınabilir ve polen kaynağından çok uzakta bile olsalar duyarlı ki-

şileri etkileyebilirler. Ancak yine de allerjik polene sahip bitkilerin bulunduğu bölgelerin yakınında polen yoğunluğunun daha yüksek olması nedeniyle allerjik duyarlılığı olan kişilerde daha ağır semptomların görülmesi kaçınılmazdır.

Polenlerin duyarlılaşma kapasitesi genel olarak türlere göre benzerdir. Ancak yine de farklı coğrafya, ısı ve iklim koşullarında polen sayıları ve özellikleri değişebilmektedir. Atmosferdeki polen konsantrasyonu, bulunulan coğrafi bölgedeki iklim ve bitki örtüsüne bağlıdır. Bu nedenle bölgeler arasında farklılıklar bulunur. Polenlerin atmosferde bulunma süresi ve yoğunluğu iklim koşullarına göre yıldan yıla bazı değişimler gösterebilir. Polenler dış ortam havasında genel olarak buldukları mevsime göre ağaç polenleri, çayır polenleri ve yabancı ot polenleri olarak üç grupta incelenir. Ağaçlar genellikle kış sonunda ve ilkbahar başında polen üretir. Çayır bitkilerine ait (Grass) polenler ilkbahar sonu ve yaz başında atmosferde görülmeye başlarken, yabancı otlara ait polenler yaz sonu ve sonbahar başında atmosferde yoğunluk gösterir. Yabancı ot türlerinden *Parietaria* uzun bir polinizasyon dönemi göstermekte olup mart-kasım ayları arasında polenleri atmosferde bulunmaktadır ve perennial polen olarak ifade edilmektedir.

En sıklıkla allerjik duyarlılaşmaya neden olan ve ülkemizde de bulunan polen cinsleri şunlardır: çayır polenlerinden (Grass polenler) ve yabancı ot bitkilerine ait polenlerden, *Compositae* ailesi (*Mugwort*-Pelin otu ve *Ragweed-Ambrosia*) ve *Urticaceae* ailesi (*Parietaria*-duvar sarmaşığı) gibi polenler. Ağaç polenlerinden ise *Birch* (Huş ağacı) ve diğer *Betulaceae* grubu, *Oleaceae* (Olive-zeytin ve Ash-dişbudak ağacı), *Meşe* (*Fagaceae* ailesi), *Plane*-çınar ağacı, *Cupressaceae* (servi ağacı), *Junipers* (ardıç ağacı) ve *Corylus* (fındık) sayılabilir. Polenler arasında çapraz reaksiyonlar görülebilmektedir. Bunlardan en önemlisi grass polen türleri arasındaki çapraz reaksiyonlardır.

Polenlerin büyüklüğü 10-100 µ arasında değişmektedir. Polenlerin burun ve gözlere temas etmesi sonrasında polenlere allerji geliştiren hastaların çoğunda allerjik rinit ve konjunktivit bulguları başlamaktadır. Özellikle alt solunum yollarına ulaşabilecek küçük polenler astımı tetikleyebilmektedir. Polenlerin havada parçalanmaları onların yapılarında bulunan allerjik polen proteinlerinin atmosfere dağılımlarına neden olabilmekte ve bu nedenle atmosferde polen bulunmadığı dönemlerde allerjik polen proteinleri bulunabilmekte ve duyarlı hastaları etkileyebilmektedir<sup>[286,287]</sup>.

### Küf Mantarı Sporları

Küf sporları havada en fazla bulunan partiküllerdir. Allerjenik küf mantarı sporları ev içi ve ev dışı ortam havasında bulunmaktadır. Sıcak ve nemli bölgelerde üreme imkanı bularak çoğalırlar ancak, soğuk ve kuru bölgelerde üreyemezler. Küf sporları 3-10 µ kadar olan büyüklükleriyle solunum sisteminde etkili olabilir ve duyarlı kişilerde allerjik rinit ve astımı tetikleyerek yıl boyu ya da mevsimsel bulgulara neden olabilir<sup>[284]</sup>.

Dış ortam havasında en sıklıkla bulunan küf sporu türleri *Cladosporium* ve *Alternaria*'dır. Özellikle yağışlı mevsimlerde dış ortamdaki organik materyaller üzerinde ürerler ve havada yüksek konsantrasyona ulaşırlar. Ev içi ortamda ise en sık bulunan küf sporları *Aspergillus* ve *Penicillium*'dur. Ev içi ortamda bulunan küf sporları çok önemli allerjenlerdir ve özellikle ev içi ortamın ısı ve nemlilik durumuyla ilgilidir. Evin özellikle güneş görmeyen ve daha nemli olan bodrum katı, depo, banyo, mutfak gibi bölümlerinde, çamaşır ve bulaşık makinelerinin, buzdolaplarının arkalarında ve altlarında, klimalarda, mutfak tezgahlarında, çeşme ve lavaboların kenarlarında, döşemelerde ve duvar kağıtları arkalarında ve asma tavanlarda bulunabilirler. Tesisatla ilgili problem olduğunda, duvarlarda üreyebilirler. Küf sporu allerjisi düşünüldüğünde evin nemli bölgelerinin değerlendirilmesi gerekir. Ayrıca, dış ortam küf sporları pencerelerin açık olduğu mevsimlerde iç ortamda yüksek konsantrasyona ulaşabilir. Birkaç önemli fungal allerjen identifiye edilebilmiştir. Bunlar; *Alternaria alternata* (Alt a 1), *Cladosporium herbarum* (Cla h 1, h 2, h 3), *A. fumigatus* (Asp f 1) ve *Penicillium*'dur.

Maya mantarlarından *Candida albicans*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Saccharomyces minor* ve *Pityrosporum* en önemli allerjenik türlerdir. Özellikle atopik dermatitli olgularda IgE aracılı allerjik duyarlılığa neden oldukları gösterilmiştir<sup>[284-288]</sup>.

### Evcil Hayvan (Kedi ve Köpek) Allerjenleri

Birçok hayvanın deri döküntüleri ve çeşitli sekresyonları çok güçlü allerjenik yapı gösterebilmektedir. Kediler ve köpekler ev içinde en sık bulundurulan hayvanlar olup, vücut yapılarıyla ilgili allerjenleri duyarlı kişilerde allerjik hastalıkların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Majör kedi allerjeni (Fel d 1) bir glikoprotein olup, 2.5 µ'dan küçük partikülleri havada uzun süre bulunabilir. Ayrıca, elbiselerin üzerine yapışarak okul, iş ortamı gibi kedilerin bulunmadığı ortamlarda da kişileri etkilemeye devam edebilir. Ana allerjen kaynağı sebese glandlar, tükürük ve pe-

riyal glandlardır. Kedi, salyasında bulunan allerjeni, temizlemek amacıyla yaladığında tüylerine bulaştırır. Sonuç olarak kedi tüyleri rezervuar olarak işlev görür. Parçalanmış ve dağılan tüylere yapışmış kedi allerjenleri iç ortam havasında bulunur ve duyarlı kişileri etkiler. Kedi allerjeni (Fel d 1) ayrıca kedilerin yaşadığı evlerde halı, kilim ve mobilyalarda, ayrıca ev tozlarında bulunmaktadır. Genel olarak kedilere allerji %2-30 arasında görülmektedir. Allerjik rinit ya da astımlı olguların ise %15-50 kadarında kedi allerjisi tespit edilmektedir.

Majör köpek allerjenleri (Can f 1, Can f 2) esas olarak köpek tüyünde bulunur. Ayrıca tükürük, deri ve idrarında da bulunmaktadır. Bu allerjen de havada bulunmaktadır. Kedi ve köpek allerjisi bulunan bireylerde başka hayvanlara da allerji gelişebilmektedir.

Son 20 yılda at allerjisi gelişme sıklığında artış olduğu bildirilmektedir. Ata allerjik hastalarda daha çok nazal ve oküler allerjik bulguların görüldüğü, astım bulgularının sık olmadığı bildirilmektedir. At deri döküntüsünde bulunan majör allerjen Equ c 1'dir. Ayrıca, fare, hamster, inek, tavşan, kaz tüyü gibi hayvan allerjenlerine de allerji görülebildiği bildirilmiştir<sup>[284-286]</sup>.

### Böcekler

Hamam böceklerinin ev içi allerjenler olarak etkili oldukları son yıllarda dikkat çekmiştir. Hamam böceklerine karşı duyarlılık sosyoekonomik düzey ile ters orantılıdır. Eski evlerde iç ortamlarda özellikle mutfaklarda bulunur. İki tür hamam böceği allerjik olarak önemli bulunmuş ve allerjenleri izole edilmiştir: *Periplaneta americana* (Per p 1) ve *Blattella germanica* (Bla g 1). Türler arasında çapraz reaksiyon olduğu çalışmalarında gösterilmiştir<sup>[285,286]</sup>.

### Besin Allerjenleri

Allerjik rinitli olgularda besin allerjenleri etkili olabilmektedir. Bebeklerde en sık görülen besin allerjisi inek sütüdür ve inek sütü allerjisi olan bebeklerin bir kısmında allerjik rinit bulguları görülebilmektedir. Ayrıca, polen allerjisi bulunan bazı olgularda polenlerle ilgili benzer allerjenleri bulunduğu düşünülen besinlerin yenmesiyle allerjik bulgular ortaya çıkabilmektedir (polen besin sendromu). Bu bulgular oral allerji sendromu, allerjik rinit, astım ve anafilaksi şeklinde olabilir. Örneğin; huş ağacı polenine allerjik bulunan kişilerde elma, kabuklu yemişler ve çeşitli sebzeler gibi besinlerle allerjik bulgular ortaya çıkabilmektedir. Benzer şekilde lateks ile muz, kestane ve kivi arasında çapraz reaksiyon görülmektedir<sup>[284]</sup>.



#### iv. İÇ ORTAM HAVA KİRLİLİĞİ



##### Önemli Noktalar

- ✓ İç ortam hava kirliliğine katkıda bulunan en önemli faktörlerin başında sigara gelmektedir.
- ✓ Sigara dumanına maruz kalma hem allerjik hastalığın şiddetini hem de allerjen sensitizasyonunu artırır.

Allerjik hastalıkların gelişimi ve şiddetini iki faktör belirler: konakla ilgili faktörler ve çevresel faktörler. Çevresel faktörler ise spesifik allerjenler, iç ortam ve dış ortam hava kirliliği olarak üç temel grupta incelenebilir. İç ortam hava kirliliğine katkıda bulunan en önemli faktörlerin başında ise sigara gelmektedir. Yine doğal bağışıklık sistemini uyaran çevresel faktörler de allerjik hastalık gelişimini etkilemektedir. İç ortam hava kirliliğine ise hem ev içi hem de mesleki faktörler katkıda bulunabilir. Allerjik hastalıkların iç ortam tetikleyicileri denince akarlar, hayvansal ve fungal allerjenler akla gelmektedir. Oysa ki allerjenler dışında iç ortam hava kirliliği tek başına veya allerjene karşı oluşan yanıtı etkileyerek allerjik hastalık gelişimine katkıda bulunmaktadır. Allerjik hastalıklara yaklaşımda çevresel faktörlerin kontrolü denince, iç ortam hava kirliliği de göz önünde tutulmalıdır<sup>[50,289-294]</sup>.

##### Ev İçi Yakıtlar

Tütün, ağaç ve diğer bitkisel yanıcı maddelerin yanması sonucu ortaya çıkan biyolojik maddeler ev içi hava kirliliğine büyük oranda katkıda bulunur. Bu bitkisel yanıcı maddeler ortama solunum yollarına hasar veren poliaromatik hidrokarbonlardan zengin parçacıkların ve oksidan maddelerin yayılmasına neden olur. Bu tür yakıtlar kullanıldığında tehlikeli atıkların tam olarak uzaklaştırıldığından emin olmak ve iyi bir ventilasyon sağlamak gereklidir<sup>[289-291]</sup>.

Diğer iç ortam hava kirliletiç nitrojen dioksit (NO<sub>2</sub>)'tir. NO<sub>2</sub>, doğal gaz kötü uygulamaları veya havalandırma bozukluğu sonucu ortaya çıkar. İç ortamda NO<sub>2</sub> artışı, solunum yollarında mukus üretimi ve viral infeksiyonlara yatkınlıkla ilişkili bulunmuştur<sup>[290]</sup>.

##### Biyolojik Ajanlar

Biyolojik kirliletiçler kötü hava kalitesine neden olur ve hem atopik hem de nonatopiklerde solunum yolları

nı etkiler. Bunların başlıcaları iç ortam endotoksinleri ve gram-pozitif bakteri ürünleri ve mantarlardan kaynaklanan 1,3-β-glukandır<sup>[289,292]</sup>. İç ortamda yaşayan hem hayvan (kedi, köpek, hamster vb.) hem de insan sayısı saptanan endotoksin miktarıyla doğru orantılıdır.

##### Nem

Allerjik bireylerin yaşadığı iç ortamlardaki nem oranı arttıkça hem allerjik hastalığın şiddeti hem de komplikasyonları artmaktadır. Ayrıca, nemli iç ortamlarda mite ve fungal antijen düzeyleri de artış göstermektedir. Bu nedenle iç ortam neminin belli sınırlarda tutulması gereklidir. Bu amaçla higrometreler kullanılabilir. İdeal bir iç ortamda rölatif nem oranı yazın %50-55, kışın %30 olmalıdır<sup>[289-292]</sup>. Bu sağlanamıyorsa nem çekici cihazlar ve klimaların kullanılması yararlı olur. Özellikle mutfak ve banyo başta olmak üzere ev içinde duvarlarda su hasarı olup olmadığına dikkat edilmesi gereklidir.

##### Sigara

Ev içinde sigara içilmesi ev içi hava kirliliğinin en önemli nedenidir. Sigara içilen bir iç ortamda havadaki parçacık miktarı sigara içilmeyen açık havayla karşılaştırıldığında 29 kez fazladır. Aynı ev ortamında ancak başka odalarda içilmesi durumunda da hala risk mevcuttur. Sigara dumanına maruz kalma hem allerjik hastalığın şiddetini hem de allerjen sensitizasyonunu artırır. Sigara dumanı lokal irritasyon, mukozal hasar, sitotoksik etki ve sinonazal epitel doğal immün fonksiyonlarını etkiler. Sigara dumanı maruziyeti atopik kişilerde allerjene nazal yanıtı, allerjenin indüklediği spesifik IgE, IgG4, IL-4, IL-5 ve IL-13 düzeylerini ve nazal lavajda postallerjen histamin miktarını artırır, IFN-γ düzeylerini azaltır<sup>[50,289,293,294]</sup>. Pasif sigara içiciliğinin kronik rinosinüzite neden olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Ayrıca, annenin gebeliği boyunca sigara kullanmasının doğan çocuğun 9-11 yaşında allerjik rinit olma riskini artırdığı gösterilmiştir. Allerjik rinitli kişilerin sigara maruziyetinin diğer komorbiditeleri ve özellikle astım riskini artırdığı da gösterilmiştir<sup>[292-294]</sup>. Sigara içicilerin kesinlikle ev dışında sigara içmesi sağlanmalıdır.

HEPA (High-Efficiency Particulate Air) filtreleri hem belli allerjenlerin hem de ev içi kirliletiçlerin yoğunluğunun azaltılmasında etkili bulunmuştur. HEPA filtreler havada asılı kalabilen ve çapı 10 µ'un altında olan partikülleri de filtre edebilmektedir. Bunların başlıcaları hayvan kaynaklı allerjenler, fungal sporlar, bitki ve tütün kaynaklı yakıtlardır.

## v. DIŞ ORTAM HAVA KİRLİLİĞİ

### IgE Aracılı Mekanizma



#### Önemli Noktalar

- ✓ Nazal allerjilerdeki artış özellikle endüstri ülkelerinde belirgin olarak gözlenmiştir.
- ✓ Epidemiyolojik çalışmalar, hava kirliliği ile allerjik hava yolu hastalıklarındaki artış arasında bir ilişki göstermesine rağmen, altta yatan mekanizmalar yeterince bilinmemektedir.
- ✓ Dış ortam hava kirliliğinin en önemli bileşenleri partiküller [ $PM_{10}$  (10  $\mu m$ 'den küçük olan),  $PM_{2.5}$  (2.5  $\mu m$ 'den küçük olan)], nitrojen dioksit ( $NO_2$ ), ozon ( $O_3$ ) ve sülfür dioksit ( $SO_2$ )'tir. Hava kirleticilerinin özellikle hava yolu inflamasyonunu ve inhalant allerjenlere erken ve geç yanıtı arttırdığı bulunmuştur.
- ✓ Dış ortam hava kirliliğinin allerjik rinit prevalansı artışında ve bu hastalığın patogenezinde önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Rinit prevalansı 1950'li yıllarda %5 düzeylerinde bildirilirken, 1990'lı yıllarda bu oran %12'ye, 2000 yılında ise %15'e yükselmiştir<sup>[295,296]</sup>. Nazal allerjilerdeki artış özellikle endüstri ülkelerinde belirgin olarak gözlenmiştir<sup>[297]</sup>. Epidemiyolojik çalışmalar hava kirliliği ile allerjik hava yolu hastalıklarındaki artış arasında bir ilişki göstermesine rağmen, altta yatan mekanizmalar yeterince bilinmemektedir. Hava kirleticilerinin hava yolları üzerindeki etkilerinin kirletici tipine, kirleticinin çevresel konsantrasyonuna, kirletici maruziyet süresine, ventilasyon oranına ve maruz kalan kişinin hava yolu hiperreaktivitesi oluşumu yatkınlığına bağlı olarak değiştiği düşünülmektedir<sup>[298]</sup>. Erişkinlerde yapılan bir çalışmada, trafiğin dakikada 10 araçtan fazla aktığı yol alanlarına 100 m'den daha yakın mesafede yaşayan kişilerde allerjik rinit ve astım prevalansı, trafiğin yoğun olmadığı (< 10 araç/dakika, 24 saatlik ortalama seviye) yerlerde yaşayanlara göre daha yüksek olarak tespit edilmiştir<sup>[299]</sup>. Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise, İstanbul'da partiküller hava kirliliğinin yoğun olduğu Bayrampaşa ilçesinde yaşayan lise öğrencilerinde atopi ve allerjik rinit semptom prevalansı, partiküller hava kirliliğinin

daha az olduğu Beykoz ilçesinde yaşayan lise öğrencilerine göre belirgin olarak yüksek saptanmıştır<sup>[300]</sup>. Yine İtalya'da yapılan benzer bir çalışmada Piza'da kentin sanayi bölgesinde yaşayanlarda allerjik rinit riski hava kirliliğinin az olduğu bölgelerde yaşayanlara göre dört kat yüksek bulunmuştur<sup>[301]</sup>.

Dış ortam hava kirliliğinin en önemli bileşenleri partiküller [ $PM_{10}$  (10  $\mu m$ 'den küçük olan),  $PM_{2.5}$  (2.5  $\mu m$ 'den küçük olan)],  $NO_2$ , ozon ve  $SO_2$ 'dir<sup>[298]</sup>. Hava kirleticilerinin özellikle hava yolu inflamasyonunu ve inhalant allerjenlere erken ve geç yanıtı arttırdığı bulunmuştur<sup>[298]</sup>. Çalışmalar hava kirleticilerinin allerjik hava yolu hastalıklarının alevlenmelerini arttırmakla birlikte, atopik bireylerde allerjik duyarlanmayı da arttırdığına dikkat çekmektedir<sup>[298]</sup>. Yapılan çalışmalarda, dış ortam ozon konsantrasyonuyla yeni gelişen allerjik duyarlanma arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir ve çevresel ozon maruziyeti çocuklarda hisilti ve allerjik rinit gelişmesiyle ilişkili bulunmuştur<sup>[302,303]</sup>. Çocuklarda  $NO_2$ ,  $SO_2$  ve karbonmonoksit devamlı maruziyet allerjik rinit prevalansını arttırmaktadır<sup>[304]</sup>. Epidemiyolojik çalışmalarda, ozon ve PM gibi kirleticilerle solunum hastalıklarına bağlı hastane başvuruları arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir<sup>[305,306]</sup>. Özellikle çocukların normal popülasyona göre hava kirliliğinden daha fazla etkilendikleri ve trafik ilişkili hava kirliliğinin çocuklarda astım gelişmesine sebep olabileceği bildirilmektedir<sup>[307,308]</sup>.

Trafik ilişkili hava kirliliğinin önemli bir fraksiyonunu dizel egzoz partikülleri (DEP) oluşturmaktadır. DEP'in üst hava yolları üzerine olan etkilerinin altında yatan mekanizmaları araştıran çalışmalar, DEP'in total ve spesifik IgE sentezini, allerjene bağlı eozinofilik inflamasyon yanıtını ve allerjen sunumunu arttırdığını göstermektedir<sup>[309]</sup>. DEP ile nazal provokasyon yapılan sağlıklı sigara içmeyen bireylerin nazal lavaj sıvılarında total IgE düzeyinde artış gözlenmiştir<sup>[310]</sup>. Ayrıca, allerjik kişilerde DEP ve allerjen ile provokasyon yapıldığında, bu partiküller allerjene bağlı immün yanıtı arttırmış ve tek başına allerjen ile provokasyona göre allerjen spesifik IgE düzeyinde 50 kat artışa sebep olmuştur<sup>[311]</sup>. DEP tek başına sitokin düzeyinde artışa sebep olmakla birlikte, allerjenle birlikte alındığında  $Th_2$  sitokin profilinde daha belirgin artış ortaya çıkarmıştır<sup>[311]</sup>. Ayrıca, allerjik rinit ve nazal polip gibi farklı nazal patolojilere sahip bireylerin nazal epitel hücre kültürlerinin DEP'e yanıtında farklılıklar olabileceği de düşünülmektedir<sup>[312]</sup>. Astımılıların bronş epitel kültürleriyle yapılan çalışmalarda, düşük dozlarda uygulanan DEP, bu mediyatörlerin düzeyini arttırırken, yüksek konsantrasyonlar söz konusu me-

diyatorlerin salınımını baskılamıştır<sup>[313]</sup>. Ayrıca DEP, allerjenlerin özellikle de polenlerin hava yollarına ulaşmasında önemli bir taşıyıcıdır<sup>[298,314]</sup>. Çalışmalar DEP'in ozon ile birlikte primer duyarlanmada da etkili olabileceğine dikkat çekmektedir<sup>[298]</sup>. Örneğin; immünojenik neoantijen keyhole limpet hemosiyinin (KLH) ile tekrarlayan nazal immünizasyon bireylerin nazal lavaj sıvılarında anti-KLH mukozal IgG ve IgA artışına sebep olurken, IgE artışı görülmemektedir. Ancak bu kişiler antijen öncesinde DEP'e maruz kaldıklarında, nazal lavaj anti-KLH mukozal IgE artışı görülmektedir<sup>[315]</sup>.

Gaz formundaki hava kirleticilerinden en önemlisi NO<sub>2</sub>'tir. Otomobil egzozları en önemli NO<sub>2</sub> kaynağı olmakla birlikte, fosil yakıtlar da çevresel NO<sub>2</sub> salınmasına katkıda bulunur<sup>[298]</sup>. Tayvan'da yapılan, trafik ilişkili hava kirliliğinin okul çocuklarında allerjik rinit üzerine olan etkisini inceleyen bir çalışmada,

allerjik rinit prevalansı erkek çocuklarında %28.6, kız çocuklarında ise %19.5 olarak tespit edilmiş ve allerjik rinit prevalansındaki bu artış CO, NO<sub>2</sub> ve ozon artışıyla ilişkilendirilmiştir<sup>[316]</sup>. Dış ortam NO<sub>2</sub> seviyesindeki artışla allerjik inflamasyon artışı arasında anlamlı bir ilişki olduğu değişik çalışmalarda da gösterilmiştir. Primer hava yolu epitel hücreleri ile yapılan çalışmalarda, NO<sub>2</sub> ve ozonun astımillerin bronş epitel kültürlerinin permeabilitesini arttırdığı, bu hücrelerden inflamatuvar sitokin ve adezyon molekül salınımını arttırdığı gösterilmiştir<sup>[317,318]</sup>. Yine başka bir çalışmada NO<sub>2</sub> ve ozona geçmiş maruziyetin nazal lavaj sıvısında allerjene bağlı eozinofilik katyonik proteinde anlamlı düzeyde artışa sebep olduğu gösterilmiştir<sup>[319]</sup>.

Sonuç olarak; dış ortam hava kirliliğinin allerjik rinit prevalansı artışında ve bu hastalığın patogenezinde önemli rol oynayabileceği görülmektedir.

## 8

## Allerjik Rinit Patogenezi

## i. ALLERJİK İNFLAMASYON

## IgE Aracılı Mekanizma



## Önemli Noktalar

- ✓ Allerjik rinit patogenezinde hem sistemik IgE yapımı hem de nazal mukozada bölgesel IgE yapımı rol oynar.
- ✓ Allerjik rinitte, allerjen maruziyeti sonrasında nazal mukozada ortaya çıkan inflamasyonda eozinofiller, mast hücreleri ve T lenfositler ve bu hücrelerden salgılanan mediyatörler sorumludur.
- ✓ Nazal mukozadaki minimal persistan inflamasyon özellikle remodeling gibi mukozada ortaya çıkan kalıcı değişikliklerin oluşumunda ve allerjik rinitin komorbiditelerinin ortaya çıkışında rol oynamaktadır.

Allerjik rinit nazal mukozanın IgE ve non-IgE aracılı yanığı ile karakterize kronik yangısal bir hastalıktır. Allerjik rinit tipik olarak inhale edilen allerjene karşı gelişen IgE aracılı tip 1 hipersensitivite reaksiyonu olarak tanımlanabilir. Ancak sadece mast hücre ve mediyatörleri değil, farklı Th lenfosit alt tipleri, eozinofiller ve bazofiller gibi çok çeşitli hücreler ve bunlardan ortama salınan mediyatörler patolojik ve klinik bulgulardan sorumludur. Bu süreçte rol oynayan hücre, mediyatör ve nörojenik mekanizmaların aydınlatılması, tedavi planlaması açısından da önem taşır<sup>[1]</sup>.

Allerjik rinit patogenezinde hem sistemik IgE yapımı hem de nazal mukozada bölgesel IgE yapımı rol oynar. IgE, allerjen maruziyeti sonrasında birçok farklı hücre grubunun interaksiyonu sonucunda yapılır; mast hücre ve bazofiller üzerindeki FcεRI reseptörlerine bağlanması sonucunda ise histamin ve lökotrienler gibi birçok mediyatör ortama salınarak allerjik doku yanıtının ortaya çıkmasını sağlar. IgE yüksek ve düşük afiniteli reseptörlere bağlanarak etki gösterir<sup>[1,320]</sup>.

IgE sadece sistemik olarak sentezlenmez, hem lenfoid dokudaki B lenfositleri tarafından yapıldığı hem de mukozada sentezlenebildiği gösterilmiştir. Farklı çalışmalarda, nazal epitelden alınan fırça biyopsileri ve nazal lavaj örneklerinde, sistemik IgE yanıtının göstergesi olan deri prik testi yanıtından bağımsız olarak lokal IgE saptandığı gösterilmiştir. Bu durum sistemik allerjik yangının yanında hatta belki daha da ön planda, lokal mukozal IgE yapımı varlığına işaret etmektedir<sup>[320-322]</sup>.

**Allerjik rinitte nazal mukozal inflamasyon:**

Allerjik rinitte, allerjen maruziyeti sonrasında mukozada inflamasyon ortaya çıkar. Bu inflamasyonda eozinofiller, mast hücreleri ve T lenfositler ve bu hücrelerden salgılanan mediyatörler sorumludur. Sonuçta ortaya çıkan inflamasyon klinik bulgularla korelasyon gösterir. Ancak nazal mukozada ortaya çıkan yangı sadece allerjen uyarısının ve klinik semptomların olduğu dönemlerle sınırlı kalmaz<sup>[1]</sup>. Klinik semptomların olmadığı dönemlerde de inflamasyonun sürdüğünün gösterilmiş olması, minimal persistan inflamasyon kavramını ortaya çıkarmıştır<sup>[323]</sup>. Minimal persistan inflamasyonun özellikle remodeling gibi mukozada ortaya çıkan kalıcı değişikliklerin oluşumunda ve allerjik rinitin komorbiditelerinin ortaya çıkışında rol oynadığı düşünülmektedir<sup>[323]</sup>. Bununla birlikte daha önce kullanılan mevsimsel ve perennial sınıflamasını da geçersiz kılmakta ve "Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA)" tarafından önerilmekte olan intermittan ve persistan sınıflamasının ortaya çıkmasına neden olmaktadır<sup>[1,323]</sup>.

**İnflamatuvar hücreler:** Allerjik rinit patogenezinde sorumlu hücreleri incelerken genel allerjik yangı sürecindeki erken ve geç yanıtta rolü olan hücreler olarak sınıflandırmak faydalı olacaktır: Erken dönemin tipik hücresi mast hücre iken, geç faz yanıtında bazofil, eozinofil ve Th2 lenfositler rol oynar<sup>[324]</sup>. Erken dönem inflamatuvar yanıt allerjen maruziyeti sonrasında olan bir saatlik sürede ortaya çıkarken geç inflamatuvar yanıt bunu izleyen 4-11 saat arası sürede gözlenir<sup>[323]</sup>.

Allerjik rinit patogenezinde rolü olan hücrelerden biri IgE tarafından hazırlandığında ortama granüllerinden histamin ve triptazın da içinde olduğu birçok mediyatörü salgılayarak inflamasyonu tetikleyen doku yerleşimli mast hücresidir<sup>[325]</sup>. Mast hücresi sadece inflamasyonu tetikleyerek değil, aynı zamanda bazal membran ve epitelde hasara yol açarak da allerjik rinit patogenezinde rol alır<sup>[325]</sup>. Mast hücresi erken faz allerjik yanıtın birincil olarak sorumludur

ve salgılanan mediyatörler aracılığıyla geç faz allerjik yanıtın ortaya çıkışını hazırlar<sup>[323]</sup>.

Allerjik yangının temel düzenleyicisi olan Th<sub>2</sub> lenfositler allerjik rinit patogenezinde de rol oynar. Bu hücrelerden salgılanan IL-4, IL-5, IL-9 ve IL-13 gibi sitokinler allerjik yangının orkestrasyonunu yürütür<sup>[326]</sup>. Th<sub>2</sub> lenfositlerde Th<sub>1</sub> ve regülatuar T lenfositlere göre artış olması allerjik hastalıkların çoğunda olduğu gibi allerjik rinitte de gösterilmiştir. Nazal lavaj ve nazal biyopsilerde Th<sub>1</sub> ve T reg lenfositlere ait transkripsiyon faktörlerinden olan T bet ve FOXP3'ün GATA3'e oranının azalmış olduğu rapor edilerek Th<sub>2</sub> predominansı bildirilmiştir<sup>[327]</sup>.

Allerjik yangıda önemli rolü olan bir başka hücre grubunu eozinofiller oluşturmaktadır ve bu hücrelerin ortama salgıladığı majör bazik protein ve eozinofilik katyonik protein başta olmak üzere birçok mediyatör nazal mukozada yangı ortaya çıkmasına neden olmaktadır<sup>[328]</sup>. Eozinofillerin varlığı inflamasyonun komponentlerinden biri olan oksidan stres artışına da katkıda bulunmaktadır. Oksidan stresteki artış antioksidan mekanizmalarla dengeyi bozarak oksidan hasara neden olur<sup>[329]</sup>.

Bazofiller de mast hücre gibi yüzeylerindeki FcεRI reseptörlerine IgE'nin bağlanması sonucunda degranüle olarak allerjik rinitte inflamasyonda yer alırlar ve histamin ve sisteinil lökotrienleri ortama salgırlarlar<sup>[1]</sup>.

Allerjik rinitte oksidan stresteki artıştan sorumlu olan bir diğer hücre grubunu nötrofiller oluşturur<sup>[329]</sup>. Nötrofiller ve granüllerinden salgılanan mediyatörler de geç faz allerjik yanıtın sorumludur<sup>[323]</sup>.

Nazal mukozada bulunan CD8+ sitotoksik T lenfositlerin, antijen tarafından matürasyonu sağlanmış dendritik hücreler tarafından uyarılması sonucunda granzim B ve perforin gibi sitotoksik moleküller ortama salınarak nazal mukozada yangının oluşumuna katkıda bulunur<sup>[328]</sup>.

**Mediyatörler:** Allerjik yangının ortaya çıkışında rol oynayan birçok mediyatörün allerjik rinit patogenezindeki yeri bildirilmiştir. Bunlar arasında sisteinil lökotrienler gibi lipid mediyatörler, IL-4 ve IL-13 gibi Th<sub>2</sub> tipi sitokinler, kemokinler, reaktif oksijen radikalleri ve nitrik oksit sayılabilir<sup>[1,328]</sup>. Bu mediyatörleri de hücrelerde olduğu gibi erken ve geç inflamatuvar faza sınıflayacak olursak mast hücrelerden salgılanan histamin, lökotrienler ve bradikinin erken fazda, eozinofil ve nötrofillerden salgılanan eozinofilik katyonik protein ve proteazlar gibi mediyatörler ise geç fazda rol alır<sup>[323]</sup>.

Histamin klasik IgE aracılı tip 1 immün yanıtın temel mediyatörlerinden biri olup allerjik rinitte de erken fazda ortaya çıkan hapşırma, kaşıntı ve burun akıntısından sorumludur.

Sitokinlerden en çok değinilenler arasında Th<sub>2</sub> tipi IL-4 ve IL-13 yer almasına karşın son yıllarda yeni T hücre alt gruplarının tanımlanmasıyla beraber farklı sitokin ve hücrelerin de allerjik rinit patogenezinde ortaya çıkan immün yanıtta rolü olduğu belirlenmiştir. Bu sitokin gruplarından birini Th<sub>17</sub> hücrelerinden salgılanan IL-17 oluşturmaktadır ve polen dönemlerinde allerjik rinit klinik ağırlığı ile korele olduğu bildirilmektedir<sup>[324]</sup>.

Yüksek düzeylerde proinflamatuvar etkileri olduğu bilinen nitrik oksit sentezinin allerjik rinit hastalarında artmış olduğu indüklenebilir nitrik oksit sentetazdaki artış gösterilerek bildirilmiştir<sup>[78]</sup>. Bunun yanında hem astımla beraber hem de izole allerjik rinit olan hastalarda ekshale havada artmış nitrik oksit düzeyleri gösterilmiş olup oksidan stresin de bir göstergesi olarak kabul edilmektedir<sup>[330]</sup>.

Sisteinil lökotrienler inflamatuvar mediyatörler, vasküler dilatasyon ve nazal konjesyonda, eozinofilik ve nötrofilik kemotaksida rol oynar<sup>[326,331]</sup>. Astımla birlikte olan ya da izole allerjik rinitte indükte balgamda artmış reseptör düzeyleri olduğu gösterilmiştir<sup>[332]</sup>.

## IgE Aracılı Olmayan Mekanizma

### Önemli Noktalar

- ✓ Allerjik rinitte sık görülün IgE aracılı olmayan aşırı duyarlılık reaksiyonları, genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin gelişiminde önemli rol oynar.
- ✓ Nörojenik inflamasyon IgE aracılı olmayan mekanizmalarda önemli rol alır.

Allerjik rinitte IgE aracılı olmayan aşırı duyarlılık reaksiyonlarının en sık görülenlerinden birisidir. Genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin gelişiminde önemli rol oynar. Nazal semptomlar nöral yolla da oluşabilir. Duyu sinir lifleri ve eferent sempatik ve parasempatik nöronlar arasındaki karşılıklı etkileşim nazal epitelin mukoza bariyerini regüle eder. Parasempatik eferent sinirlerle taşınan aksiyon potansiyelleri glandüler aktivasyon ve burun akıntısına

yol açar. Aynı zamanda biraz vazodilatasyon yapar. Sempatik nöral deşarjın baskılanması ise, diğey yandan vazodilatasyon ve nazal vasküler konjesyonla sonuçlanır<sup>[271,333,334]</sup>. Nazal nosiseptif duyu sinirleri miyelinsiz C lifleridir, glandları ve derindeki subepitelial damarları inerve eder. Duyu sinirleri, allerjenler, fiziksel ve kimyasal iritanlarla uyarılabilir. Bu sinyaller santral sinir sistemine taşınarak kaşıntı hissinin tetikleyebilir. Daha sonra, eferent motor refleksi başlatarak hapşırık ortaya çıkar<sup>[335]</sup>. Ayrıca, allerjik reaksiyondaki mediyatörler de duyu sinirlerini endojen yolla uyarabilir. Histamin, aferent nöronlardan nöropeptid salınımına neden olur. Bradikinin, PGE<sub>2</sub> ve LTD<sub>4</sub> gibi diğey mediyatörler de duyu sinir uçlarını sensitize ve aktive edebilir. Solunum yolu epiteli hasarlandığında sinir uçları eozinofillerden salınan majör basic protein (MBP) ve eozinofilik katyonik protein gibi sitotoksik proteinlere maruz kalır, duyu sinir liflerinin nonspesifik uyarılara duyarlılığı artar ve hem duyuusal aferent hem de onu çevreleyen eferent lifler uyarılır, buna retrograd akson refleksi denir. Sensöri (duyuusal) liflerin antidromik stimülasyonu yani akson refleksi, nazal mukozada taşikininler ve diğey nöropeptidlerin (substans P, nörokinin A, kalsitonin gen ilişkili peptid gibi) lokal salınımıyla sonuçlanır. Böylece glandüler aktivasyon, vazodilatasyon ve damar geçirgenliği artışıyla damar dışına plazma çıkışı semptomların gelişmesinde katkı sağlar<sup>[336]</sup>.

Nöropeptid salınımı aynı zamanda lökosit toplanması ve aktivasyonuna da neden olabilir. Örneğin; duyu sinirlerinden substans P salınımı, endotel hücrelerinde E-selektin ve vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM) ekspresyonunu artırır. Bu da geç faz yanıtta önemli olan lökosit infiltrasyonunda artışla sonuçlanır. Duyu sinirlerinin antidromik olarak uyarılmasıyla gelişen tüm bu olaylar nörojenik inflamasyon fenomenini oluşturur.

Hematopoietik sitokinlerle beraber bir nörotropin olan sinir büyüme faktörü, kronik allerjik rinitli hastaların nazal sıvısında bulunur ve nazal allerjenle provokasyonda özellikle mast hücrelerinden akut olarak salınır. Sinir büyüme faktörü, nöroterminal fonksiyonu değıştiren ve sinirlerde nöropeptid içeriğini arttıran sinyaller oluşturan ve duyu sinirlerinin büyüme ve farklılaşmasını uyararak akut etkilere neden olmaktadır. Ayrıca, eozinofil ve bazofillerin büyüme ve farklılaşmasını etkilemektedir. Sonuç olarak, nöral ve inflamatuvar mekanizmalar arasındaki etkileşim allerjik rinit patogeneğinde önemli yer tutmaktadır<sup>[337]</sup>.

Genelde rinitli ve özellikle allerjik rinitli hastalarda, çeşitli çevresel nonspesifik uyarılara karşı nazal duyarlılık artmıştır (nazal hiperreaktivite). Nazal aşırı yanıtılığın nedeni tam olarak anlaşılmasa da, inflamasyona bağılı olarak veya inflamasyon olmadan, uyarılabilme eşiğinin düşmesi veya C liflerinin sayısındaki artıştan dolayı nöral fonksiyonda süregelen aktivite geliştiğı kabul edilmektedir.

Sistemik olarak atopi bulunmayan ve idiyopatik ya da nonallerjik rinit düşünölen bazı olgularda, nazal mukozada lokal olarak spesifik IgE antikorlarının sentezlendiğı ve Th2 tipinde mukozal hücre infiltrasyonunun varlığı gösterilmiştir. Bu durum entopi kavramıyla tanımlanmış olup lokalize allerjik rinit olarak kabul edilmektedir<sup>[261]</sup>.

## ii. NAZAL HİPERREAKTİVİTE ve NONSPESİFİK TETİKLEYİCİLER

### Önemli Noktalar

- ✓ Nonspesifik nazal hiperreaktivite allerjik ve nonallerjik rinitin önemli bir özelliğidir ve normal uyarılar karşısında artmış nazal yanıtla açıklanabilir.

Nonspesifik nazal hiperreaktivite allerjik ve nonallerjik rinitin önemli bir özelliğidir ve normal uyarılar karşısında artmış nazal yanıtla açıklanabilir<sup>[338]</sup>. Bu artmış nazal yanıt hapşırık, burun tıkanıklığı ve burun akıntısı gibi semptomların bir veya birkaçına sebep olur<sup>[339]</sup>. Nazal hiperreaktivite aşağıda belirtilen nonspesifik uyarılar sonucu ortaya çıkabilir<sup>[340]</sup>:

- Nazal mukozanın ısınması,
- Burnun soğuk havayla karşılaşması mast hücre aktivasyonu ve geç faz reaksiyonla karakterize inflamatuvar yanıtı neden olur<sup>[341]</sup>,
- Burnun histamin veya metakolin ile provokasyonu,
- Akrolein,
- Kapsaisin,
- Güçlü kokular,
- Distile su,
- Postürün değışimi,
- Vücut ısısının değışimi,
- Sıcak sıvıların tüketimi (çorba gibi).



### iii. ALLERJİK RİNİTTE REMODELİNG



#### Önemli Noktalar

- ✓ Allerjik rinitte nazal mukozada epitelde değişiklik, ekstraselüler matriks yapısında değişiklik ve anjiyogenezde artış şeklinde bir remodeling vardır. Ancak bunun astımdaki kadar şiddetli olmadığını yapılan çalışmalar göstermektedir.

Organ veya dokuda zedelenme sonucu gelişen bir tamir mekanizması olan remodeling oldukça dinamik bir olaydır. Bu tamir olayı sonucunda ya normal doku ya da farklı bir doku yapımı söz konusudur. Lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu, anjiyogenez, bağ doku artışı ve kollajen birikimi, fibroblast çoğalması ve doku hasarı remodeling gelişen organda görülen klasik histopatolojik bulgulardır<sup>[342]</sup>.

Hava yollarının diğer bir kronik inflamatuvar hastalığı olan astımda alt solunum yollarında remodeling olduğu ve patogeneze önemli rol oynadığı bilinmekte olup benzer allerjik inflamasyonun olduğu allerjik rinitte ise remodeling tam olarak aydınlatılmamıştır. Öyle anlaşılıyor ki burundaki remodelingin boyutu ve sonucu bronştakinden farklılıklar göstermektedir. Bu konuyla ilişkili elde edilen sonuçlar çelişkili olup halen yeterli değildir. Bunun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte burnun (ektodermal) ve bronşların (endodermal) embriyolojik olarak gelişimlerinin farklı olmasından ve bronş düz kaslarından salgılanan sitokinlerden kaynaklanabileceği ileri sürülmektedir<sup>[343,344]</sup>.

Allerjik rinit ve astım mukozanın IgE aracılı inflamasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Her iki hastalıkta da benzer inflamasyon görülmekte (T hücre, eozinofil, nötrofil, makrofaj ve mast hücre infiltrasyonu) ve benzer mediyatörler (histamin, lökotrienler), Th<sub>2</sub> sitokinler ve kemokinler salgılanmaktadır. Ancak inflamasyonun şiddeti aynı derecede değildir<sup>[344,345]</sup>. Ayrıca, astımlı kişilerde nazal semptomlar olmadan bile nazal eozinofilik infiltrasyonun ve inflamasyonun olduğu gösterilmiştir<sup>[79]</sup>.

Allerjik rinit ve astımda nazal ve bronşiyal mukozada bazı farklılıklar ve benzerlikler vardır. Sağlıklı kişilerde hava yolu mukozası burun ve bronşta benzer yapısal özelliklere sahiptir. Hava yolları siliyalı epitelde döşelidir. Siliyalar respiratuvar bronşiyollere

kadar devam eder. Bronşiyol ve terminal bronşiyollerin epitelinde bez ve kıvrımda bulunmazken, bronşiyal duvarı düz kastan zengin bir yapıya sahiptir. Epitelin altında damarlar, mukus bezleri, fibroblast gibi yapısal hücreler ve sınırlar bulunur. Epitel altındaki damarsal yapıların çokluğu, bronş ve trakeanın düz kas içermesi ise üst ve alt solunum yollarındaki farklılıklardır<sup>[344,345]</sup>. Ayrıca, epitelin kaderin ekspresyonlarındaki farklılıklarından dolayı kohezyon gibi bazı fizyolojik özelliklerinin de farklı olabileceği ileri sürülmektedir<sup>[346]</sup>.

Allerjik rinitli hastaların burun mukozası epitelindeki değişiklikleri göstermek amacıyla yapılan çalışmalarda birbiriyle çelişen sonuçlar bildirilmektedir<sup>[347-351]</sup>. Bazı çalışmalarda ışık ve elektron mikroskopik incelemelerde epitelde ve bunların arasındaki sıkı bağlantılarda hasar olduğu tespit edilmiştir<sup>[348]</sup>. Polen duyarlı allerjik rinitli kişilerde polen mevsimi dışında da epitelin normalden daha kalın olduğu bildirilmiştir<sup>[349]</sup>. Perennial allerjik rinitli hastalardan yapılan biyopsilerde epitel hücre metaplasizinin olduğu ve intranasal steroid tedavisiyle metaplazide azalma olduğu bildirilmektedir<sup>[350]</sup>. Bu çalışmaların aksine epitelde bir değişikliğin olmadığını bildiren çalışmalar da vardır<sup>[351]</sup>. Ayrıca, goblet hücre hiperplazisinin olduğunu gösteren çalışmaların yanı sıra olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur<sup>[352,353]</sup>.

Allerjik rinitli kişilerin nazal mukoza bazal membranlarının incelendiği çalışmalar oldukça az olup elde edilen sonuçlar da yeterli değildir. Bazal membranda kalınlaşmanın olduğunu ama bunun bronştaki kadar belirgin olmadığını bildiren çalışmalar vardır<sup>[340,354]</sup>. Bu kalınlaşmanın özellikle retiküler bölgede olduğu, kollajen tip I ve III ve fibronektinin birikimine bağlı olduğu ve bunun subepitelyal fibroze neden olduğu bildirilmiştir<sup>[354,355]</sup>. Ekstraselüler matriks sentezi ve degradasyonu oldukça kompleks bir olaydır. Allerjik rinitte ekstraselüler matriks durumu hakkındaki bilgiler son yıllara kadar yeterli değildi ancak son yıllardaki yapılan çalışmalarla ortaya çıkarılabildi. Matriks metalloproteinazları (MMP) ekstraselüler matriks turnoverinde rol alan enzimlerdir. MMP-2 ve MMP-9'un ayrıca bunların doku inhibitörlerinin, küçük proteoglikan türlerinin (dekorin, lumikan ve biglikan) allerjik rinitli hastaların nazal mukozasında arttığı hem histokimyasal hem de mRNA düzeyinde arttığı ve nazal remodelingte önemli olduğu gösterilmiştir<sup>[356-358]</sup>. Epitelin çoğalmasını uyaran epitel büyüme faktörü ve reseptör aktivitesinin allerjik rinitli hastaların nazal mukozasında arttığı gösterilmiştir ve bu artış epitel hücre hiperplazisine neden olabilir<sup>[359]</sup>.



Allerjik rinitli hastalarda nazal epitelin aktivasyonunda ve tamir sürecinde rol aldığı bilinen TGF- $\beta$  ve reseptörünün yapımının arttığı bunda remodelingin gelişiminde önemli olduğu bildirilmiştir. TGF- $\beta$  submukozada proteoglikanların depolanmasını artırarak ekstraselüler matriksin kompozisyonunda değişikliklere neden olmaktadır. Fibroblastlar için önemli bir kemoatraktan ve proliferasyon faktörü olan TGF- $\beta$  subepitelyal fibrozise ve goblet hücre hiperplazisine neden olmaktadır<sup>[358]</sup>.

Anjiyogenezdeki artışın da remodelingte önemli olduğu bilinmektedir. Allerjik rinitli hastalarda da-

marlanmanın ve anjiyogenetik faktörlerinin arttığı ve bu vasküler remodelingin potent anjiyojenik faktör olan trombosit kaynaklı endotel büyüme faktörünün yapımının arttığı bildirilmiştir. Ayrıca, Moon ve arkadaşlarının yaptığı deneysel çalışmalarda da allerjik rinitte vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) ve "platelet-derived growth factor (PDGF)" gibi potent anjiyojenik faktörlerin inhibisyonu ile remodelingin engellenebildiği gösterilmiştir<sup>[360]</sup>. Ayrıca, lenfatik damarların dağılımının sağlıklı kişilerden farklı olduğu da ileri sürülmüştür<sup>[358]</sup>.

9

## Allerjik Rinitin Psikososyal ve Ekonomik Yüğü



### Önemli Noktalar

- ✓ Allerjik rinitin uyku, öğrenme, iş ve okul hayatına dolayısıyla yaşam kalitesine olumsuz etkileri vardır.
- ✓ Allerjik rinit en sık karşılaşılan kronik hastalıklardan biri olduğu için bu olumsuz etkilerin getirdiği ekonomik ve sosyal yük önemli bir sorundur.

Allerjik rinit gerek çocuklarda, gerekse erişkinlerde en sık karşılaşılan kronik hastalıklardan biridir. Tüm dünyada 800 milyon allerjik rinit hastasının olduğu tahmin edilmektedir. Genel olarak değerlendirildiğinde tüm yaş gruplarında nüfusun yaklaşık %20-40'ında allerjik rinit olduğu söylenebilir<sup>[1]</sup>. Allerjik rinit klasik olarak hapşırık, burun akıntısı, burun tıkanıklığı ve burun kaşınması gibi semptomlara neden olur ve hastaların günlük hayatlarını olumsuz şekilde etkiler. Allerjik rinitin günlük hayata etkisi, genel olarak hayat kalitesi üzerine olumsuz etkisinin incelenmesinin yanı sıra uyku, öğrenme ve çalışma hayatına etkisi olarak ayrı ayrı da incelenebilir<sup>[223,361,362]</sup>. Avrupa ve ABD'de allerjik rinitli hastaların yaklaşık %75-80'i allerjik rinit nedeniyle günlük hayatlarının ve okul/iş verimliliklerinin etkilendiğini bildirmişlerdir<sup>[363,364]</sup>. Allerjik rinitin ekonomik yükü de sosyal yükü gibi oldukça önemli bir boyuttur. Etkilenen kişi sayısı çok yüksek olduğu için allerjik rinitin toplumlara hem doğrudan hem de dolaylı maliyeti çok fazladır<sup>[365,366]</sup>. Bu bölümde allerjik rinitin özellikle uyku, öğrenme ve çalışma hayatına etkisinden bahsedilecek, ayrıca doğrudan ve dolaylı maliyetine değinilecektir. Hayat kalitesi üzerine etkisi ise rehberin diğer bölümlerinde detaylı olarak ele alınmıştır.

### Allerjik Rinitin Uyku Üzerine Etkisi

Özellikle kontrol altında olmayan allerjik rinitin uyku problemleriyle yakın ilişkisi vardır. Allerjik rinit ile uyku arasındaki ilişki genellikle allerjik rinitin şiddetine bağlıdır. Hafif allerjik rinitli hastalarda genel

olarak uyku problemleriyle karşılaşmazken, orta ve ağır allerjik rinitin uyku üzerine çok olumsuz etkisi olabilmektedir<sup>[361]</sup>. Ancak allerjik rinitin süresiyle (aralıklı veya sürekli olması) uyku sorunları arasında bir ilişki yoktur. Yani kısa süreli de olsa orta/ağır allerjik rinitli hastalarda da ciddi uyku problemleri ortaya çıkabilmektedir<sup>[367]</sup>. Ayrıca, allerjik rinit tedavisi için kullanılan ilaçlar da gündüzleri uyku hali veya sedasyona yol açabilir<sup>[368,369]</sup>. Diğer taraftan obstrüktif uyku apne sendromu ile nazal pasajdaki sorunlar arasında bağlantı vardır. Allerjik rinit, hastalığın doğal sonucu olarak nazal pasajda tıkanıklıklara yol açmaktadır. Sonuç olarak allerjik rinit ile obstrüktif uyku apne sendromu arasında bir etkileşim olduğu düşünülmektedir<sup>[73,370-372]</sup>. Ancak bu etkileşim halen tam olarak açıklanamamıştır.

### Allerjik Rinitin Öğrenme Üzerine Etkisi

Özellikle kontrolsüz allerjik rinit öğrenme güçlüğüne neden olmaktadır<sup>[373]</sup>. Allerjik rinitli çocukların okul başarıları allerjik rinitli olmayan çocukların okul başarılarından, orta/ağır allerjik rinitli çocukların okul başarıları hafif allerjik rinitli çocukların okul başarılarından düşük bulunmuştur<sup>[223]</sup>. Bu etki doğrudan gündüz okul saatlerindeki semptomlar nedeniyle birlikte olabildiği gibi uyku problemleri nedeniyle gündüz uykululuğu nedeniyle de ortaya çıkabilmektedir<sup>[368]</sup>. Sedasyon etkisi olan antihistaminler de gündüz uykululuk haline neden olarak öğrenme güçlüğüne neden olabilir. Yeni kuşak antihistaminlerin sedatif etkileri daha az olduğu için öğrenme problemlerine neden olma olasılıkları daha düşüktür<sup>[374]</sup>.

### Allerjik Rinitin Okul veya Çalışma Hayatına Etkisi

Allerjik rinitli hastaların okul veya iş yaşantıları hastalığın şiddeti ve polen sayısı ile değişmekle birlikte etkilenmektedir. ABD'de yapılan bir çalışmada çalışanların allerjik rinit nedeniyle yılda yaklaşık dört gün iş günü kaybına uğradıkları, allerjik rinit nedeniyle toplam iş günü kaybının yaklaşık 800.000, okul günü kaybının yaklaşık 825.000 olduğu bulunmuştur<sup>[369]</sup>. Türkiye'de 2005 yılında çocukluk çağı allerjik hastalıkları konusunda yapılan bir çalışmada allerjik rinit semptomları tarif eden çocukların yaklaşık üçte birinin allerjik rinit semptomları nedeniyle hayatlarının ciddi derecede olumsuz olarak etkilendiği ve/veya en az bir gün okul devamsızlığı yaptıkları öğrenilmiştir<sup>[48]</sup>. Bu çalışmanın sonuçlarına göre yaklaşık 14 milyon öğrenci olan ülkemizde yıllık okul günü kaybının 840.000 gün civarında olacağı öngörülebilmektedir.

Okul veya iş günü kaybı yanında verimlilikte de düşme gözlenmektedir. ABD’de allerjik rinit nedeniyle aktivite azalması olan gün sayısının 4.230.000 gün olduğu bulunmuştur<sup>[369]</sup>.

### Allerjik Rinitin Ekonomik Yüğü

Allerjik rinitin ekonomik yükü hastalığın doğrudan (muayene, ilaç vb.) ve dolaylı (iş veya okul günü kaybı veya verimlilik azalması vb.) olarak ortaya çıkan maliyetlerin toplanmasıyla bulunur. ABD’de yapılan son çalışmalarda allerjik rinit toplam yıllık tedavi maliyetinin, eşlik eden hastalık durumuna göre 2-5 milyar dolar arasında olduğu tahmin edilmektedir<sup>[375]</sup>. Almanya’da yıllık hasta maliyetinin çocuklarda 1100 avro, erişkinlerde yaklaşık 550 avro, Japonya’da yıllık hasta maliyetinin 120 dolar olduğu bulunmuştur<sup>[376]</sup>. Tedavi maliyeti allerjik rinite eşlik eden hastalık olup olmasına göre büyük değişiklikler göstermektedir. Nitekim ülkemizde erişkin yaş grubunda yapılan bir çalışmada sadece allerjik rinitin yıllık doğrudan maliyeti 80 dolar bulunurken, astım ve/veya göz semptomlarının olması durumunda tedavinin yıllık maliyeti 140 dolara yükselmektedir<sup>[377]</sup>.

Tedavi maliyetleri yanında iş günü ve verimlilik kaybı durumlarının da ekonomik etkisi incelendiğinde 2005 yılında ABD’de allerjik rinitin yıllık toplam maliyetinin 11 milyar dolar olduğu tahmin edilmektedir. Bu rakam 2000 yılındaki rakamın neredeyse iki katıdır<sup>[378,379]</sup>. Sıklığı ve iş günü kayıpları arttıkça allerjik rinitin maliyeti gelecek yıllarda daha da artacaktır.

Allerjik rinitli hastaların büyük bölümü semptomları olduğu halde tanı almamaktadır. Okul çocuklarında yapılan bir çalışmada, hastaların semptomları olduğu halde doktora gitmediği, gidenlerin önemli bir bölümünün tanı almadığı, tanı alanların da yeterince ilaç kullanmadığı öğrenilmiştir<sup>[48]</sup>. Bu durumun en önemli sebebi muhtemelen hastaların allerjik rinit semptomlarını yeterince önemsememesi, hastalardaki ve doktorlardaki farkındalığın istenilen seviyede olmaması veya tüm kronik hastalıklarda olduğu gibi hastalığın kontrol altına alınabileceğine inancın azalması olabilir.

Uygun tedavilerle allerjik rinitli hastaların hayat, uyku, iş ve okul yaşamlarında önemli iyileşmeler sağlanabileceği ve hastalığın ekonomik ve sosyal yükünün azaltılabileceği unutulmamalıdır.

10

## Allerjik Rinit ve Uyku Bozukluğu



### Önemli Noktalar

- ✓ Allerjik rinitli hastalarda burun tıkanıklığı, uyku bozukluğu ile en çok ilişkili olan semptomdur.
- ✓ Burun tıkanıklığını azaltan tedaviler uyku bozukluğunu, gündüz uyku halini ve yaşam kalitesini düzeltebilir.

Bugünkü veriler göstermektedir ki allerjik rinit semptomları ve hastalığın altta yatan patofizyolojik değişiklikleri uyku kalitesinde azalmaya, insomniaya, hipersomnolansa ve gündüz aşırı uyku haline neden olmaktadır. Burun tıkanıklığı, hem erişkinlerde hem de çocuklarda allerjik rinitin en temel ve en sık görülen semptomudur<sup>[380]</sup>. Allerjik rinitli hastalarda burun tıkanıklığı, uyku bozukluğu ile en çok ilişkili olan semptomdur. Son yıllarda yapılan çalışmalarda allerjik rinite bağlı burun tıkanıklığı ile uyku bozuklukları (uyku apne sendromu, horlama, gün boyu aşırı uyku hali) arasında ilişki olduğu gösterilmiştir<sup>[73,381,382]</sup>. Burunda kaşıntı, akıntı ve hapşırık gibi diğer allerjik rinit semptomları da uyku kalitesinin azalmasına ve uyku bozukluğuna katkıda bulunabilir<sup>[383]</sup>. Aktigrafla yapılan objektif çalışmalarda da allerjik rinitli çocuklarda ve erişkinlerde normal kontrollere göre uyku bozukluğu olduğu bildirilmiştir<sup>[69]</sup>.

Burun tıkanıklığı sıklıkla geceleri kötüleşmektedir. Gece serum kortizol düzeyindeki azalma burun tıkanıklığındaki kötüleşmeye katkıda bulunabilir<sup>[384]</sup>. Allerjik rinitli hastalarda burun tıkanıklığının gece kötüleştiği ve sabah saat altına doğru zirve yaptığı gösterilmiştir<sup>[385]</sup>. Bu sonuç, burun tıkanıklığı olan allerjik rinitli hastaların niçin geceleri uyku bozukluğuna sahip olduğunu ve gündüzleri de yorgunluk hissettiklerini açıklamaktadır.

Burun tıkanıklığını azaltan tedaviler uyku bozukluğunu, gündüz uyku halini ve yaşam kalitesini düzeltebilir.

Gündüz uyku hali ve yorgunluk hisseden hastalarda sedasyon yapan antihistaminler kontrendikedir. Sedasyon yapmayan oral antihistaminler allerjik rinitte sıklıkla kullanılmakta ve burun akıntısı, hapşırık ve kaşıntı gibi semptomları düzeltmekte, ancak burun tıkanıklığı üzerinde daha az etki göstermektedir. Nonsedatif antihistaminler iyi tolere edilmelerine ve sıklıkla uykuyu ve yaşam kalitesini düzeltmelerine rağmen, birinci kuşak antihistaminlere sekonder olarak ortaya çıkan sedasyon veya sedasyon yapan antihistaminlerin topikal intranasal uygulanması gündüz aşırı uyku haline neden olabilir<sup>[386]</sup>.

Oral dekonjestanlar burun tıkanıklığını azaltır, ancak uyarıcı etkileri nedeniyle uyku üzerinde olumsuz etkileri olabilir ve taşikardi, idrar retansiyonu gibi sistemik yan etkilere neden olabilir. Topikal dekonjestanların burun tıkanıklığı olan hastalarda uykuyu düzelttiği görülmüştür. Ancak rinitis medikamentosa ("rebound" konjesyon) riski nedeniyle uzun süreli kullanılmamalıdır<sup>[387]</sup>.

Allerjik rinitli hastalarda, lökotrien reseptör antagonistlerinin tek başına ya da bir antihistaminle kombine tedavisinin uyku kalitesini ve uykuda sorun bozukluğunu düzelttiği gösterilmiştir<sup>[388]</sup>. Uyku bozukluğu ve gündüz uyku halindeki düzelmeye olası nedeni konjesyonun ya da yangısal mediyatörlerin azalması ya da ikisinin birlikteliği olabilir. Büyük adenoidleri olan çocuklarda bile montelukast etkili bir tedavi seçeneği olabilir<sup>[389]</sup>.

Intranazal kortikosteroidler, burun tıkanıklığının majör semptom olduğu durumlarda kullanılacak ilk ilaçtır<sup>[387]</sup>. Intranazal kortikosteroidler, burun tıkanıklığıyla birlikte diğer burun semptomlarını da düzeltir ve yangısal mediyatörleri azaltır<sup>[63]</sup>. Allerjik rinitli hastalarda intranasal kortikosteroid kullanımı ile uyku kalitesinin düzeldiği, gündüz yorgunluk ve uyku halinin düzeldiği ve yaşam kalitesinin arttığı gözlenmiştir<sup>[69,390]</sup>.

11

## Allerjik Rinit ve Öğrenme Güçlüğü



### Önemli Noktalar

- ✓ Allerjik rinit iş ve okul başarısının etkilenmesine, dış ortam aktivitelerinin kısıtlanmasına, uyku ve sosyal yaşamın bozulmasına neden olur.
- ✓ Allerjik rinit semptomlarından burun tıkanıklığı, burun akıntısı ve hapşırma okul saatlerinde ciddi dikkat dağınıklığına neden olur. Allerjik rinit tedavisinde kullanılan ilaçların da öğrenme üzerine etkisi vardır.
- ✓ Allerjik rinit ile birlikte görülebilen otit, sinüzit ve uyku bozukluklarının da öğrenme üzerine etkisi vardır.
- ✓ Bu nedenle allerjik rinitli çocukların tanısının ihmal edilmemesi gerekir. Allerjik rinitli çocukların takibi aile, okul ve sağlık çalışanı iş birliğiyle olmalıdır. Allerjik rinit farkındalığı toplumda artırılmalıdır.

Allerjik rinit çocuklarda en sık görülen hastalıklardan biridir. Allerjik rinit ABD’de %40 çocuğu etkilemektedir ve prevalansı da giderek artmaktadır. Çocuklarda allerjik rinit okul yaşantılarını fiziksel ve mental etkilemektedir. ISAAC Faz 3 çalışmasında allerjik rinokonjunktivit prevalansı 13-14 yaş grubunda %14.6, 6-7 yaş grubunda %8.5’tir<sup>[1]</sup>. Allerjik rinit, tek başına ve eşlik eden hastalıklarla (otit, sinüzit, astım gibi) sinirlilik, uykusuzluk, okul ve ev aktivitelerinde kısıtlamalara neden olarak çocukların günlük yaşamını etkiler.

Allerjik rinit çocuklarda ve erişkinlerde uyku bozukluğuna yol açar. Allerjik rinitin uykuyu bozma

mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte kontrol altına alınamayan semptomlar, özellikle burun tıkanıklığı nedeni olabilir. McColley ve arkadaşları horlama alışkanlığı olan çocukların %36’sında allerjen duyarlılığı saptamışlardır<sup>[391]</sup>. Yunanistan’da 3680 çocuğun ailesine yapılan ankette, horlama alışkanlığında en sık risk faktörü kronik rinit olarak bulunmuştur<sup>[392]</sup>. Allerjik rinitli çocukların uyku düzeni bozulmakta, gündüz uyku hali ve kognitif fonksiyonlarında bozulma olmaktadır<sup>[393]</sup>. Burun tıkanıklığı, kaşıntı, burun akıntısı ve hapşırma okul saatlerinde çocukları rahatsız eden allerjik rinit semptomlarıdır. Sinüzit, otit birlikteliği okul saatlerinde öğrenmeyi kötü etkilemekte ve okula devamsızlıklara katkısı olmaktadır. Toplam 1144 okul çocuğunda yapılan bir çalışmada çocukların %36.6’sı hiç horlamazken, %53.6’sı ara sıra, %7.9’u sık sık, %2.2’si her zaman horladığı şeklinde cevap vermiştir. Her zaman horlayan çocukların matematik, fen ve dil performansının kötü olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada hipoksi olmadan da horlayan çocuklarda akademik başarı düşük saptanmıştır<sup>[394]</sup>. Allerjik rinitli çocuklarda kaşıntı ve burun tıkanıklığı, sınıfta utanma ve kendini kötü hissetmeye yol açar. Ayrıca, ilaçların yan etkisi de öğrenme üzerine olumsuz etki yapmaktadır. Rinit semptomları sosyal izolasyona neden olur<sup>[395]</sup>. 1994 yılında sadece ABD’de çocuklarda allerjik rinit, 824.000 gün okul kaybına neden olmuştur<sup>[366]</sup>. Allerjik rinit uzlaşılara göre tedavi edilmektedir, fakat allerjik rinitte kendi kendine tedavi tüm dünyada yaygındır<sup>[396,397]</sup>. Birinci sınıf antihistaminlerin öğrenme üzerine olumsuz etkisi vardır. Marshall ve arkadaşları allerjik hastalarda ragweed mevsiminde kognitif fonksiyonlarda yavaşlama ve iş yaparken hafızada zorlanma saptamışlardır<sup>[398]</sup>.

Allerjik rinit çocuklarda yaşam kalitesi, okul yaşantısı ve sosyal hayat üzerine olumsuz etkisi olabilen kronik bir çocukluk çağı hastalığıdır. Aile, öğretmen ve sağlık çalışanları iş birliği halinde allerjik rinitli çocukların takibini yapmalı ve hastalığın olumsuz etkilerini en aza indirmek için çaba göstermelidir<sup>[399]</sup>.

12

## Allerjik Rinit ve Mesleki Problemler



### Önemli Noktalar

- ✓ Mesleki rinit varlığı, astım riskini artırır. Bu durum, mesleki maruziyetlerde de "tek hava yolu hastalığı" konseptini desteklemektedir.
- ✓ Nazal provokasyon testleri, tanıda altın standart kabul edilen, laboratuvar ya da iş ortamında yapılabilen kuvvetle tavsiye edilen objektif bir yöntemdir.
- ✓ Allerjik mesleki rinite neden olan ajana maruziyetin tam olarak kesilmesi, önerilen en güvenli ve etkin tedavidir.

### Tanım

"İş ile ilişkili rinit", "mesleki rinit" ve "iş ile alevlenen rinit" olarak sınıflandırılmaktadır.

Mesleki rinit, bir iş ortamına ait koşullar ve faktörler sonucu intermittan veya persistan şekilde nazal konjesyon, hapşırma, rinore ve kaşıntı gibi semptomların oluştuğu; nazal hava akımı kısıtlılığı ve hipersekresyonun beraber ya da tek başına geliştiği inflamatuvar bir burun hastalığıdır. Bu tip rinitte iş ortamı dışındaki tetikleyicilerle semptomlar gelişmektedir<sup>[6]</sup>.

"İş ile alevlenen rinit" ise önceden var olan rinit semptomlarının iş ortamındaki maruziyetler nedeniyle immünolojik ve nonimmünolojik mekanizmalarla alevlendiği rinittir<sup>[6]</sup>. İrritan ajanlar, fiziksel faktörler, duygusal durum, keskin kokular gibi çok çeşitli tetikleyicilere bağlı olarak mesleki rinitte görülen semptomlar ortaya çıkar.

### Sınıflama

Mesleki rinit, "allerjik mesleki rinit" ve "nonallerjik mesleki rinit" olarak sınıflandırılır.

Allerjik mesleki rinit, spesifik bir mesleki ajana maruziyet nedeniyle bir latent dönemi takiben intermittan ya da persistan semptomlarla seyreden, anti-

kor ya da T hücre aracılı immünolojik mekanizmayla oluşan rinittir<sup>[6]</sup>. "IgE aracılı allerjik mesleki rinit", yüksek molekül ağırlıklı ajanların çoğu, düşük molekül ağırlıklı ajanların ise bir kısmıyla ortaya çıkar<sup>[400]</sup>. "IgE aracılı olmayan allerjik mesleki rinit" ise düşük molekül ağırlıklı ajanlarla görülen, mekanizması tam olarak anlaşılmamış rinittir.

Nonallerjik mesleki rinit ise nonimmünolojik mekanizmalarla yüksek konsantrasyondaki bir irritana ilk ya da tekrarlar halindeki maruziyeti takiben semptomların hemen başladığı rinittir. İlk maruziyette oluşan akut durum "üst hava yollarının reaktif disfonksiyon sendromu" olarak da adlandırılır<sup>[401]</sup>. "Koroziv rinit" ise iritanlarla oluşan en ciddi rinit şeklidir.

### Epidemiyoloji

Mesleki rinitin genel toplumdaki prevalans ve insidansı tam olarak bilinmemektedir. Yüksek molekül ağırlıklı ajanlara maruz kalınan iş yerlerinde mesleki rinit prevalansı %2-87, düşük molekül ağırlıklı ajanların bulunduğu iş yerlerinde ise %3-48 arasında bildirilmektedir<sup>[6]</sup>. Anket verilerine göre mesleki rinit, mesleki astıma göre iki ile dört kat daha sık görülmektedir<sup>[402,403]</sup>.

### Risk Faktörleri

Mesleki ajanlara karşı IgE aracılı duyarlılık gelişimi ve mesleki rinit gelişimi için en önemli risk faktörü, maruziyet düzeyidir. Atopi, yüksek molekül ağırlıklı ajanlara karşı gelişen IgE aracılı duyarlaşma ve mesleki rinit için bir risk faktörüdür<sup>[402,403]</sup>. Ancak atopinin, düşük molekül ağırlıklı ajanlarla gelişen mesleki rinit ile ilişkisi tam olarak kanıtlanmamıştır<sup>[6]</sup>.

### Mesleki Astım ile İlişki

Mesleki astımlı hastaların çoğunda mesleki rinit semptomları da bulunmaktadır<sup>[6]</sup>. Mesleki rinit varlığı, astım riskini artırır. Bu durum, mesleki maruziyetlerde de "tek hava yolu hastalığı" konseptini desteklemektedir<sup>[400]</sup>.

### Tanı

Mesleki rinit tanısında detaylı bir anamnez ve fizik muayene, nazal provokasyon testleri ve allerjik mesleki rinit için immünolojik testlerle rinitin varlığı ve meslekle ilişkisi gösterilmelidir<sup>[6]</sup>. Ayrıca, alt hava yolları anketler, spirometri, hava yolu aşırı duyarlılığı ve ekshale nitrik oksit ölçümüyle değerlendirilmelidir. Anamnez en önemli tanı aracı olmasına rağmen, tanıda özgüllüğü düşüktür<sup>[6]</sup>.

Yüksek molekül ağırlıklı ajanların çoğu ve düşük molekül ağırlıklı ajanların bir kısmıyla oluşan mesleki rinitlerin tanısında kullanılan deri prik testleri ve spesifik IgE tayini gibi immünolojik testlerin duyarlı olduğu, ancak özgül olmadığı kabul edilmektedir. Düşük molekül ağırlıklı ajanların çoğu için standart ekstreler yoktur.

Nazal provokasyon testleri, tanıda altın standart kabul edilen, laboratuvar ya da iş ortamında yapılabilen kuvvetle tavsiye edilen objektif bir yöntemdir. Ancak pozitif test yanıtı olarak kullanılan kriterler valide edilmemiştir<sup>[6]</sup>. Rinomanometri, akustik rinometri ve tepe nazal inspiratuar akım ölçümü, nazal provokasyon testlerinde yanıtın değerlendirilmesinde kullanılan tekrarlanabilirliği gösterilmiş yöntemlerdir<sup>[6,404,405]</sup>.

### **Tedavi**

Allerjik mesleki rinite neden olan ajana maruziyetin tam olarak kesilmesi, önerilen en güvenli ve etkin tedavidir. Eğer hastalığa neden olan maruziyetin ortadan kaldırılması, önemli sosyoekonomik sorunlara yol açıyorsa farmakolojik tedavi alternatif bir yaklaşım olarak düşünülebilir.

### **Sosyoekonomik Etki**

Mesleki rinitin sosyoekonomik etkisi kesin olarak bilinmemektedir<sup>[6,400]</sup>.

### **Korunma**

Primer korunma önlemleri olarak potansiyel duyarlaştırıcı ajanlara maruziyetin azaltılmasına odaklanılmalıdır. Duyarlı işçileri belirleyip ayırmak etkili olmamaktadır. Çünkü atopi gibi duyarlılık belirtici olarak kullanılan parametreler, genel toplumda da sıktır. Sekonder korunmada mesleki rinitin erken dönemde belirlenmesi için yapılacak tarama programlarında anketler ve diğer tanı yöntemleri kullanılmalı, mesleki astım olasılığı araştırılmalıdır.

### **Medikolegal Durum**

Mesleki rinitli çalışanlar teorik olarak iş için kalıcı olarak malul kabul edilmelidir. Ancak tanıda kullanılan testlerin hastalık ciddiyetini, kişide oluşan fonksiyonel hasar düzeyini belirleyememesi, maluliyet derecesinin objektif olarak belirlenememesine yol açmaktadır.



13

## Allerjik Rinit ve Yaşam Kalitesi



### Önemli Noktalar

- ✓ Yaşam kalitesi, birey tarafından algılanan fiziksel, emosyonel ve sosyal yaşam açısından tam bir iyilik hissetme halidir.
- ✓ Allerjik rinit, mortalite nedeni değil, ancak çok ciddi şekilde günlük yaşamı olumsuz yönde etkileyen morbidite semptomlarına sahiptir.
- ✓ Yaşam kalitesinin düzeyinin allerjik rinitte tam olarak ölçümü, jenerik ölçeklerle hastayı global anlamda, hastalık spesifik ölçeklerle de hastalığa özel anlamda birlikte değerlendirerek mümkündür.
- ✓ Allerjik rinitte tedavinin en önemli amaçlarından biri, hastanın yaşam kalitesini yükseltmek olmalıdır.

Başta allerjik rinit olmak üzere, allerjik hastalıklar çocukların ve erişkinlerin en sık görülen kronik hastalığıdır. Bu rehberin epidemiyoloji bölümlerinde bahsedildiği üzere toplumumuz için allerjik rinit sıklığı kabaca %5-20 arasındadır<sup>[38]</sup>. Epidemiyolojik veri olarak bu çok yüksek bir sıklık oranıdır. Genel anlamda hastalıklarda tedavi uygulamalarının esas amacı, hastalıktan ölümü ve gelecekte ortaya çıkabilecek olan morbiditeyi önlemektir. Allerjik rinitte tedavi etkinliğini saptamada, hastanın yaşam kalitesi üzerine etkisinin araştırılması rasyonel ve popüler bir yaklaşım olmaktadır. Bu nedenle son 20 yılda yaşam kalitesinin ölçümü tıp pratiğinin hızla gelişen bir alanı olmuştur. “Yaşam kalitesi” terimi birçok anlamı içinde barındırmaktadır. Bu fenomen; sağlık durumu yanında, ruhsal rahatlık, finansal güvenlik gibi birçok faktörü ve bunların birbirleriyle karşılıklı ilişkilerini değerlendirmektedir. Genel kapsamlı bir tanım yapmak gerekirse, bunun ölçümünü yapan ve içeriğinde hastanın duyu ve ifadelerini içeren sorular olan enstrümanlara “sağlıkla ilgili yaşam kalitesi” ölçekleri ve ölçümü denir<sup>[406]</sup>.

## Allerjik Rinitte Yaşam Kalitesi Niçin Ölçülmelidir?

Sağlığın tanımında “bedensel ve ruhsal iyilik hali” birlikteliği yüzyıllar önce tanımlanmasına rağmen, geleneksel tıp pratiğinde hekimler sadece bedensel objektif veriler olan hastalığa ait semptom ve bulguları değerlendirmişlerdir. Halbuki bireyin sağlamlık hali “çocuğun ve ailesinin, çevresi, hastalığı ve hastalığı ile ilgili çeşitli klinik uygulamaların üstünde, hastanın kendisi tarafından algılanan, fiziksel, emosyonel ve sosyal yaşam açısından uygun miktarda muktedir olma (ability) ve tam bir iyilik hissetme (well-being perception) halidir”.

Bugüne kadar sağlık hizmetinde ve doktorların tıp pratiğinde maalesef “ruhsal iyilik” hali değerlendirilmesi gereken yeri alamamıştır. Bu yönüyle geleneksel tıp pratiği “hasta” odaklı değil “doktor” odaklı gözükmektedir. Doktor ise hastanın semptomlarını giderebildiği ölçüde başarılı, bu tedavinin sağlanmasında aracı rolü oynayan ilaç sektörü de o derece karlıdır. Ancak, doktor odaklı bu uygulamada, hasta sadece muayene edilebilen “organları” olarak görünmekte, bir ruhu ve sosyal varlığı olduğu göz ardı edilmektedir. Tabi ki bu değerlendirmenin subjektif olması, ölçüm yöntemlerindeki yetersizlik ve geleneksel tıp pratiğinde reçete bazlı tedavi uygulamalarının ön plana çıkması ve ilaç sektörünün yönettiği semptomun giderilmesine yönelik hekimlik uygulamaları da sağlamlığın değerlendirilmesinde ruhsal iyilik halinin ihmal edilmesine neden olmuştur. Halbuki son yüzyılda kentsel hayatın insan varlığındaki önemi arttıkça sağlığın kapsamında zaten var olması gereken ruhsal iyilik haline sosyal iyilik halinin de hissedilmesi ilave olmuştur. Bu nedenle çocuk için kendisi ve ailesi tarafından, erişkinin ise kendisi tarafından ifade edilen semptomlarının yanında ruhsal ve sosyal haline ait hissettiklerini ifade etmesi ve bunların da tedavi sonuçlarını değerlendirirken göz önünde tutulması modern bir tıp pratiği yaklaşımı olacaktır. Yani, organik beden yanında, onu varlık olarak bütünleyen psikososyal beden de vardır ve asıl önemli olan “biyo-psiko-sosyal bir yapı olarak bireyin” hissettikleri ölçülebilecektir. Sağlığın bu üç temel kavramını ve hasta odaklı tıp pratiğindeki yaşam kalitesi öğelerini içeren bu izlem daha rasyoneldir<sup>[407]</sup>.

## Allerjik Rinitin Çocuklarda Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi

Çalışmalar, allerjik rinitin çocukların da sağlıkla ilgili yaşam kalitesi değerlerini bozduğunu çok açık olarak göstermektedir. Çocuklar, sürekli hapşırma, burun

tıkanıklığı ve burun akıntısı nedeniyle okulda öğrenme bozukluğundan bahsetmelerinin yanında allerjik semptomlarını tetikleyecek korkusuyla çimlerde spor yapma, ev hayvanlarıyla oynama vs. aktivitelerden de uzak durmaktadırlar. Tüm bunlar çocukta hayal kırıklığı, üzüntü ve kızgınlık gibi psikolojik semptomlara sebep olabilmektedir. Çocuklarda hastalığın kendisi, bölünmüş uyku paterni ve uyku kaybı nedeniyle gündüz yorgunluğuna ve okulda konsantrasyon güçlüğüne neden olabileceği gibi tedavi amacıyla kullanılan ilaçlar da (antihistamin...) buna neden olabilir. Bu nedenle allerjik rinitli çocuklarda sağlıklı ilgili yaşam kalitesi ölçekleri hastalık durumunu, ilaç yan etkilerini ve tedavi etkinliğini değerlendirmede önemlidir<sup>[408]</sup>.

### Allerjik Rinitin Erişkinlerde Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi

Aslında yaşam kalitesi ile ilgili ilk çalışmalar erişkin allerjik rinitli olgular üzerinde yapılmıştır. Allerjik rinit semptomlarının ciddiyeti ile sağlıklı ilgili yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalarda belirgin korelasyonlar saptanmıştır. Allerjik rinit semptomlarının iş alanındaki üretkenliği de etkilediği gösterilmiştir. "Work Productivity and Activity-Allergy Specific (WPAI-AS)" anketi ile allerjik rinitli hastalarda üretkenliğin (erişkinlerde), sınıf aktivitelerinin (öğrenci ve eğitimci) ve günlük düzenli aktivitelerin (spor, sosyal faaliyetler vs.) kısıtlandığı gösterilmiştir. Bunun yanında sağlıklı ilgili yaşam kalitesi ölçekleri yalnızca hastalığın değil, tedavinin de skorlar üzerindeki değişimlerini incelemeye yardımcı olarak rasyonel tedavi değerlendirilmesinin yapılmasına olanak sağlar<sup>[409]</sup>.

### Yaşam Kalitesi Ölçekleri ve Yaşam Kalitesinin Ölçümü

Allerjik rinit ile ilişkili birçok anket geliştirilmiş olup, çoğu geçerliliğini kanıtlamıştır. Anketler hastalığın, hasta yaşam kalitesi, okul performansı, iş performansı, üretkenliği ve daha az formalize edilmiş birkaç özelliği üzerine olan etkilerini ölçmektedir. Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi anketleri, genel (generic) veya hastalığa spesifik (disease specific) olmalarına göre sınıflandırılabilir. Genel yaklaşım, bir hasta grubu için her iki formu birlikte uygulamaktır. Genel ve hastalığa spesifik ölçekler hakkında ilgili bölümde daha geniş bilgi verilmiştir. En çok kullanılanları çocuklar için Kindl ve PedQoL vs.; erişkinler için ise WHOQoL ve short-form-36 (SF-36) vb.'dir. Hastalık spesifik ölçekler için ise, çocuklarda kullanılanı PRQLQ, adölesanlarda kullanılanı ARQLQ ve erişkinlerde kullanılanı RQLQ'dur. PRQLQ, RQLQ ve mini-RQLQ ölçekleri tarafımızdan Türkçe'ye valide edilmiş, geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları bitirilerek uluslararası niteliği olan dergilerde yayınlanmıştır<sup>[410]</sup>.

### Farmakolojik Tedavilerin Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi

Nonsedatif antihistaminler, intranazal kortikosteroidler ve immünoterapinin hem çocuklar hem de erişkinler üzerinde sağlıklı ilgili yaşam kalitesi değerlerini düzelttiğine dair birçok çalışma vardır. Ancak bazı tedavilerin ise tersine sağlıklı ilgili yaşam kalitesi ile ilişkili sıkıntıları daha da arttırdığı gözlemlenmiştir. Örneğin; birinci kuşak antihistaminlerin hem çocuklarda hem de erişkinlerde kullanımı onaylanmıştır ve reçetesiz olarak bile elde edilebilmektedir. Bu ilaçların kan-beyin bariyerini geçip sedasyon yaparak sağlıklı ilgili yaşam kalitesi ölçütlerini bozduğu gösterilmiştir. Sedatif antihistaminlerin çocuklarda öğrenme performansını da azalttığı görülmüştür. Intranazal kortikosteroid kullanımının hem allerjik rinit semptomlarını hem de sağlıklı ilgili yaşam kalitesi değerlerini düzelttiği, uyku bölünmesi, günlük aktiverler, okuldaki konsantrasyon ve emosyonel durumda belirgin düzelmeler sağladığı saptanmıştır.

### Yaşam Kalitesi Ölçekleri Pratik Anlamda Nasıl Kullanılabilir ya da Kullanılmalıdır?

Buraya kadar sunulan kuramsal bilgiler, metodoloji ve enstrümanlarından anlaşılacağı gibi yaşam kalitesi ölçeklerinin kullanımıyla elde edilen parametre duyulanımın ölçümüdür. Yani hastanın ifade ettiği duygu ve sağlıklılılık durumu nümerik bir değer haline getirilmiştir. Tabii ki allerjik rinit olan bir çocukta ya da erişkinde amaç klinik durumunun belirlenmesi ve kontrol durumunu ölçmek ise, diğer ölçüm parametreleri (semptom skoru, nazal akım vs.) ile birlikte kullanılmalıdır. Bu ölçekler klinik izlemde ya da bilimsel bir çalışmada diğer değişkenler gibi (semptom skoru, ilaç gereksinim skoru, serum eozinofilik katyonik protein değeri vs.) sabit değişken olarak kullanılabilir. Elde edilen aritmetik bir değer olduğu için her türlü istatistik karşılaştırma yapılabilir. Ancak, jenerik ölçeklerin hastalık spesifik ölçeklerle birlikte kullanımı önerilir.

Çocukluk çağında ve erişkinlerde allerjik rinit en sık görülen allerjik hastalıktır. Mortalitesi hemen hemen yok olmasına rağmen, morbiditesi yüksek olan bu kronik hastalık grubu, sadece bireysel biyo-psiko-sosyal yapıyı değil, toplumun biyo-psiko-sosyal yapısını da etkilemektedir. Bu nedenle, klinik izlemlerinde geleneksel enstrümanlar yanında biyo-psiko-sosyal yapının psiko-sosyal kısmını da içeren değerlendirmeyi yapabilecek sağlıklı ilgili yaşam kalitesi ölçüm enstrümanları da kullanılmalıdır. Bu ancak, sağlık hizmetinin nihai hedefi olan yaşam kalitesinin değerlendirilmesiyle mümkün olabilir.

14

Tanı

## i. ÖYKÜ ve FİZİK MUAYENE



## Önemli Noktalar

- ✓ Allerjik rinitte öykü tek başına tanı koydurabilir.
- ✓ Nazal muayene bulgularının çoğu tanıyı desteklediği halde allerjik rinite özgü değildir. Mukoza görünümü allerjik ve nonallerjik riniti ayırt ettirmez. Ancak burun muayenesi poliplerin, yabancı cisimlerin ve diğer yapısal anormalliklerin belirlenmesinde önemlidir.

## Öykü

Allerjik rinitte tanı öykü, ayrıntılı fizik muayene ve yardımcı laboratuvar testlerine dayanır. Öykü gerektiğinde tek başına tanı koydurabilir ve oldukça önemlidir. İyi bir öykü ile allerji semptomlarını başlatan etkenler (çevresel allerjenler, mesleki maruziyet), mevsimsel farklar, eşlik eden diğer hastalıklara ait semptomlar (otit, sinüzit, astım gibi), tedaviye yanıt ve ailede atopinin varlığı belirlenebilir<sup>[271]</sup>.

Allerjik öykü alınırken her yakınma ve semptom başlangıç tarihinden itibaren ayrı ayrı sorgulanmalıdır. Semptomların sıklığı (devamlı veya epizodik); yılın hangi döneminde belirgin olduğu (mevsimsel, yıl boyu veya bunların kombinasyonu); şiddeti (geçmişte ve şimdi); süresi; yakınmayı uyaran veya ağırlaştırıcı etkenler (allerjenler, iritanlar, hormonal etkiler, egzersiz, besinler, ilaçlar ve iklim değişiklikleri); tetikleyiciye maruziyetten sonra geçen süre (ani veya geç başlangıçlı); coğrafi, çevresel faktörlerle (ev, iş, kreş) ve özel bir aktiviteyle ilişkisi (örn. yaprakları tırmıklama); tedavide kullanılmış veya kullanılmakta olan ilaçlar, tedavi süresi, etkinliği ve tedavinin herhangi bir yan etkisi olup olmadığı; diğer medikal değerlendirmeler nedeniyle uygulanmış veya uygulanmakta olan tedaviler ve rinit semptomlarıyla ilişkisi; allerjik

semptomların yaşam kalitesi üzerine etkileri ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir.

Her hastada nazal konjesyon, hapşırma, rinore; boğaz semptomları (ağrı, kuruluk ve postnazal akıntı); öksürük; gözlerde kızarıklık, yaşarma ve kaşıntı; ses değişikliği; horlama; sinüsler üzerinde ağrı; kulak ağrısı, tıkanıklığı veya işitmede azalma; burun, göz veya boğazda kaşıntı gibi semptomlar araştırılmalı ve kaydedilmelidir<sup>[271]</sup>.

Çocuklarda allerjik öyküyü değerlendirirken burun çekme, boğaz temizleme, devamlı ağız solunumu, ağız kokusu, öksürük, göz etrafında koyu halkalar ve göz ovalama sorulmalıdır<sup>[271,411]</sup>. Aileler çocuğun iştahsız olduğunu, öğrenme ve dikkat problemlerini, uyku bozukluklarını, yorgun, sinirli ve genel olarak iyi hissetmediğini tanımlayabilirler.

Önceki medikal öykü ayrıca önemlidir. Burun ve sinüslere travma, cerrahi girişimler, allerjiyle ilgili olan veya diğer medikal tanılar sorulmalıdır. Önceki farmakolojik veya cerrahi tedaviye yanıtlar tartışılmalıdır. O anda kullanılmakta olan tüm ilaçlar, bitkisel tedaviler dahil kaydedilmelidir. Çevresel maruziyet ayrıntılı değerlendirilmelidir. Hastanın, yakın akrabalarının, arkadaşlarının, bacaklarının evi, okul ve iş ortamı ev içi ve ev dışı allerjenler açısından araştırılmalıdır. Klima ve ısınma kaynakları ve onların kullanıma şekli sorulmalıdır. Aktif veya pasif sigara dumanı maruziyetini belirlemek de ayrıca önemlidir.

## Fizik Muayene

Rinit öyküsü olan her hastada özellikle üst solunum yolu olmak üzere allerjiden etkilenebilecek tüm organ sistemlerinin fizik muayenesi yapılmalıdır<sup>[271]</sup>. Burun muayenesi rinit tanısını destekler, ancak kesin olarak tanıyı doğrulamaz. Rinitle uyumlu bulgulara ek olarak otit, üstaki tüp disfonksiyonu, akut ve kronik sinüzit, allerjik konjunktivit, astım ve atopik dermatit bulguları araştırılmalıdır. Fizik muayenede dikkat edilmesi gereken durumlar Tablo 9'da özetlenmiştir.

Ancak hasta fizik muayene sırasında asemptomatik ise öykü riniti düşündürse de muayenede hiç bulgu olmayabilir. Ayrıca, burun muayene bulgularının çoğu tanıyı desteklediği halde allerjik rinite özgü değildir. Mukoza görünümü allerjik ve nonallerjik riniti ayırt ettirmez. Ancak burun muayenesi poliplerin, yabancı cisimlerin ve diğer yapısal anormalliklerin belirlenmesinde önemlidir.

**Tablo 9. Rinit semptomları olan hastalarda fizik muayene**

<b>Vital bulgular:</b>	Tartı ve boy ölçümleri dahil olmak üzere kaydedilmelidir.
<b>Genel görünüm:</b>	Yüzde solukluk, ağız solunumunun tercih edilmesi, adenoid yüz görünümü ve sistemik hastalığın herhangi bir bulgusu.
<b>Gözler:</b>	Sulanma, eritem, bulber konjunktivada ödem, palpebral konjunktivada ödem ve kaldırım taşı görünümü, göz kapaklarında şişlik veya dermatit, Dennie-Morgan çizgileri ve alt göz kapakları altında venöz staza bağlı koyu halkalar.
<b>Burun:</b>	Burun tıkanıklığı, burun üzerinde transvers çizgi, burunda deformite (semer burun, burun sırtında deviasyon), septumda deviasyon, perforasyon veya kanama, konka hipertrofisi, mukozada ödem, solukluk, eritem ve kabuklanma, burun salgısı (rengi, miktarı, kokusu ve yoğunluğu), nazal polip, kitle ve yabancı cisim varlığı.
<b>Kulaklar:</b>	Timpanik membranda donukluk, eritem, retraksiyon, perforasyon, hareketliliğin azalması veya artması ve hava-sıvı seviyesi.
<b>Orofarenks:</b>	Ağızda kötü koku, dental maloklüzyon, yüksek arklı damak, tonsil veya adenoid hipertrofisi, orofarenks duvarında kaldırım taşı görünümü, farenkste postnazal akıntı, temporomandibüler eklemdede ağrı veya ağız açma ve kapama sırasında klik sesi, dilde ve ağız mukozasında ülser veya mukozanın örtülü olması.
<b>Boyun:</b>	Lenfadenopati, tiroide büyüme veya hassasiyet.
<b>Solunum sistemi</b>	Astım bulguları, göğüs duvarı deformitesi veya hassasiyet, anormal perküsyon bulguları, hışıltı, oskültasyonda anormal veya azalmış solunum sesleri.
<b>Deri:</b>	Özellikle egzamatöz veya ürtikeryal döküntüler veya dermografizm.
<b>Diğer organ sistemleri:</b>	Öykü ve genel gözlem gerektirirse değerlendirilmelidir.

## ii. ALLERJİ DERİ TESTLERİ



### Önemli Noktalar

- ✓ EAACI ve WHO IgE aracılı allerjik hastalıkların tanısında deri prik testini önermektedir.
- ✓ Standardize edilmiş ve rekombinant DNA teknolojisiyle elde edilmiş saf protein içeren allerjenlerle yapılan deri testleriyle daha güvenilir sonuçlar elde edilmektedir. Polenler, akarlar, bazı mantarlar, venomlar ve lateks için rekombinant teknoloji ile allerjenler üretilmiştir.
- ✓ Besin allerjenlerinin bir kısmı için rekombinant allerjenler vardır (elma, yer fıstığı gibi), diğer besinler için prick to prick testlerinin uygulanması önerilmektedir.
- ✓ Test uygulandıktan 15-20 dakika sonra endürasyon çapı ve eşlik eden eritem değerlendirilir. Endürasyon çapının  $\geq 3$  mm olması, histamine eşit veya daha büyük ödem çapı (histamin  $\geq 3$  mm) pozitif reaksiyon olarak kabul edilir.

IgE aracılı allerjik reaksiyonlarda erken aşırı duyarlılığın gösterilmesinde deri testleri oldukça önemlidir. Uygun şekilde yapıldığında değerli bir tanı yöntemidir<sup>[1,412]</sup>. Deri testlerinde kullanılan yöntemler;

**1. Scratch test:** Artık kullanılmamaktadır.

**2. Deri prik testi:** En sık kullanılan testtir. Semp-tomlar ve provokasyon testleriyle korelasyonu ve negatif prediktif değeri yüksektir<sup>[412-414]</sup>. Farklı aletler kullanılarak (iğne, lanset, çok başlıklı aletler vs.) uygulanabilir. Uygun yöntemle deneyimli kişi tarafından yapılması önemlidir.

**3. İntradermal test:** Allerjen intrakütan olarak uygulanır. Başlangıç dozu prik testte kullanılan allerjenin 1/100-1000 dilüsyonu olmalıdır<sup>[412,415]</sup>.

**4. Prick to prick test:** Ticari besin ekstralarının stabil olmaması nedeniyle özellikle meyve ve sebzeler gibi taze besinlerle bu yöntem uygulanmaktadır<sup>[412,416]</sup>.

**5. Atopi yama testi:** IgE aracılı geç tip reaksiyonları belirlemek amacıyla kullanılır. Bazı allerjenler için ticari ekstralar ve taze besinlerle uygulanmaktadır. İrritasyona bağlı reaksiyonlarla allerjik reaksiyonların ayırımı zor olabilir<sup>[1,412,417]</sup>.

"The European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI)" ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) IgE aracılı allerjik hastalıkların tanısında deri prik

testini önermektedir<sup>[234,418]</sup>. Deri duyarlılığının farklı olması nedeniyle her testte pozitif ve negatif kontrol olması gerekmektedir. Pozitif kontrol solüsyonları ilaç baskısını göstermek, histamine yanıtı zayıf olguları ortaya çıkarmak, teknisyenin uygulamasıyla ilgili değişiklikleri belirlemek için kullanılır. En sık histamin fosfat (1 mg/mL) kullanılmaktadır. Negatif kontrol solüsyonu olarak, allerji aşısındaki dilüentler kullanılır (Salin/%50 gliserinli HSA-salin). Negatif kontrol ile deri testi negatif olmalıdır. Dermografizmi olan hastalarda pozitif sonuç verir<sup>[412]</sup>.

### Deri Prik Testinde Kullanılan Allerjenler

Standardize edilmiş ve rekombinant DNA teknolojisiyle elde edilmiş saf protein içeren allerjenlerle yapılan deri testleriyle daha güvenilir sonuçlar elde edilmektedir. Polenler, akarlar, bazı mantarlar, venomlar ve lateks için rekombinant teknolojiyle allerjenler üretilmiştir. Besin allerjenlerinin bir kısmı için rekombinant allerjenler vardır (elma, yer fıstığı gibi), diğer besinler için prik-prik testlerinin uygulanması önerilmektedir<sup>[1,412]</sup>. Ülkelere göre seçilecek allerjenler değişmekle birlikte deri prik testinde kullanılması önerilen allerjenler Tablo 10'da belirtilmiştir<sup>[419,420]</sup>.

### Test Sonuçlarının Yorumlanması

Test uygulandıktan 15-20 dakika sonra endüasyon çapı ve eşlik eden eritem değerlendirilir. Endüasyon çapının  $\geq 3$  mm olması, histamine eşit veya

**Tablo 10. Deri testinde kullanılması önerilen allerjenler**

<b>Polenler</b>	Çayır, ağaç, yabani ot, hububat
<b>Ev tozu akarları</b>	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> , <i>Dermatophagoides farinae</i>
<b>Hayvan epitelleri</b>	Kedi, köpek, hamam böceği
<b>Mantarlar</b>	<i>Alternaria alternata</i> , <i>Cladosporium album</i>

daha büyük ödem çapı (histamin  $\geq 3$  mm) pozitif reaksiyon olarak kabul edilir<sup>[412]</sup>.

### Testi Etkileyen Faktörler

1. Teknik nedenler; allerjen ekstralarının kalitesi (standardize ve rekombinant allerjenlerde daha iyi), testte uygulanan aletler ve test tekniği.

2. Fizyolojik faktörler; yaş (erken çocukluk döneminde bile pozitif yanıt alınabilir, yaşlı hastalarda yanıt azalmaktadır), mevsimsel değişim (allerjen spesifik IgE yapımına bağlı olarak polen allerjili hastalarda polen mevsiminde deri testinde reaksiyon artabilir ve mevsim dışında azalabilir), uygulanan bölge<sup>[420-423]</sup>.

3. İlaçlar; deri testini etkileyen ilaçlar ve etkileme süreleri Tablo 11'de verilmiştir. Bu ilaçlar deri testinden önce belirtilen süreler kadar kesilmelidir<sup>[419]</sup>.

Testi yorumlarken bazı olabilecek yalancı pozitif ve negatif sonuçlar dikkate alınmalıdır (Tablo 12).

**Tablo 11. Tedavi protokollerinin deri testine etkileri**

İlaç	Etki derecesi	Süre	Klinik anlam
Oral H <sub>1</sub> antihistaminler	++++	2-7 gün	Evet
Oral H <sub>2</sub> antihistaminler		2 gün	
İntranasal H <sub>1</sub> antihistaminler	0+		Yok
İntranasal H <sub>2</sub> antihistaminler			
Sistemik steroid			
Kısa süreli (< 1 hafta)	0		Yok
Uzun süreli	Olabilir		Yok
İnhale steroid	0		Yok
Topikal steroid (> 1 hafta)	+ ile ++	7 gün	Var
Montelukast	0		Yok
Spesifik immünoterapi	0 ile ++		Yok
Omalizumab		6 ay	
Trisiklik antidepressan, fenotiazin	+ ile ++++	2 haftaya kadar	Var

**Tablo 12. Deri testlerinin yorumlanmasında problemler**

Yalancı pozitif sonuçlar	Yalancı negatif sonuçlar
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dermografizm</li> <li>• İrritan reaksiyonlar</li> <li>• Komşu yüksek reaksiyonun yanlış yorumlanması</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Etkinliği düşük veya etkinliğini kaybetmiş allerjen kullanımı</li> <li>• Testi etkileyebilecek ilaçların kullanımı</li> <li>• Deri yanıtını etkileyecek hastalık varlığı uygun olmayan teknik (yeterince delmeme)</li> </ul>

### iii. İN VİTRO TESTLER



#### Önemli Noktalar

- ✓ Serum total IgE allerji dışında başka durumlarda da yükselebildiği için allerjik hastalıkların tanısında kullanılmaz.
- ✓ Serum spesifik IgE ölçümü ilaçlardan etkilenmeden tanı için kullanılır. Ancak deri testine göre daha pahalı ve geç sonuç vermektedir, allerjiyi saptamada da daha az duyarlıdır. Semptomsuz normal bireylerde de yüksek bulunabilir. Yanlış pozitif ve negatiflik olasılığı nedeniyle daima hasta öyküsüyle beraber değerlendirilmelidir. Spesifik IgE tarama testinin duyarlılığı ve özgüllüğü %85'in üzerinde bulunmuştur.
- ✓ Nazal spesifik IgE yalnızca lokal IgE yanıtı bulunabildiği durumu ifade eder. Günümüzde rutin kullanılmayan bu yöntemlerle nonallerjik rinitlerde nazal yıkama ya da biyopsilerde lokal spesifik IgE bulunması ilerde bu testlerin sık kullanılabilceğini göstermektedir.

Allerjik hastalıkların tanısında en önemli ilerleme 1967 yılında IgE'nin keşfiyle olmuştur<sup>[424,425]</sup>.

#### Serum Total IgE

Serum total IgE radioimmünoassay veya enzim immünoassay kullanılarak ölçülür. Normal kişilerde IgE düzeyi doğumdan (0-1 KU/L) ergenlik dönemine kadar artar, sonra yavaşça düşmeye başlar ve 20-30 yaşından sonra plato çizer. Erişkin yaşta 100-150 KU/L'nin üzerindeki değerler yüksek kabul edilir. Allerjik ve parazitik hastalıklar ve diğer birçok durum serum

total IgE düzeyini yükseltebilir<sup>[426]</sup>. Dolayısıyla total serum IgE düzeyi ölçümü allerji tanısını saptamada kullanılmaz<sup>[54,427]</sup>.

#### Klasik Yöntemlerle Serum Spesifik IgE

Serumda allerjen spesifik IgE ölçümü önemlidir.

#### Yöntemler ve Pozitiflik Ölçütleri

Kabul edilebilir ilk serum spesifik IgE ölçüm yöntemi "radio allerge sorbent testi (RAST)" dir<sup>[428,429]</sup>. Günümüzde kullanılan yeni yöntemler ise radio labeled veya enzymlerle etiketlenmiş anti-IgE'dir<sup>[430-435]</sup>. Sonuçlar total radyoaktif ölçüm sınırı (c.p.m.), farklı birimler olarak (RAST sınıflaması, PRU/mL) veya IgE birimi (IU/mL, KU/L) olarak verilir. Bununla birlikte kantitatif ölçümleri kullanmak daha uygundur<sup>[436,437]</sup>.

#### Serum Spesifik IgE Ölçümünü Etkileyen Faktörler

IgE ölçümünü etkileyen çok sayıda etmen vardır<sup>[438]</sup>. Özellikle uygulanacak anti-IgE tercihan Fc fragmanındaki birden fazla epitopa karşı özgüllüğü olan monoklonal antikorların karışımı olmalıdır<sup>[439]</sup>. Kalibrasyonda WHO'nun uluslararası insan IgE hazırlama kaynağı dayanak alınmalıdır<sup>[439]</sup>.

Deri testlerinde olduğu gibi allerjen kalitesi kritik öneme sahiptir ve mümkünse sadece standardize ekstraktlar kullanılmalıdır.

Rekombinant allerjenler çayır otu, huş ağacı poleni ve kayıngiller, zeytin, polenler ve akarlar için kullanılabilir<sup>[440-443]</sup>. İn vitro tanı için tek bir rekombinant allerjen veya birkaç majör rekombinant allerjenin kombinasyonu ham ekstraktların yerini alabilecektir. Diğer bir uygulama da allerjen ekstresine ilgili rekombinant allerjenin ilave edilmesidir. Öyle görülmektedir ki rekombinant allerjenlerin kullanımı polen allerjisinin in vitro tanısını kolaylaştıracaktır. Çayır poleni allerjenik moleküllerinin tam panelinin kullanımı allerjen ekstraktlarının güncel kullanımına benzer sonuçlar vermektedir. Reaktivitenin bireysel özellikleri ve doğru spesifik IgE konsantrasyonu gibi bazı yeni bilgilere yalnızca farklı allerjenik moleküller yoluyla ulaşılabilir<sup>[444]</sup>. Rekombinant allerjen panelleri komponentleri ayrılmış allerji tanısı için uygundur<sup>[445]</sup>. Polen ve besin allerjenleri arasındaki IgE çapraz reaktivitesi oral allerji sendromunun moleküler temelini oluşturmaktadır. Kantitatif huş spesifik IgE düzeyinin, huş polen temasıyla klinik allerjiyi öngörebildiği kanıtlanmıştır<sup>[446]</sup>.



Allerjik hastalıkların tanısında serum spesifik IgE ölçümü deri testine kıyasla daha pahalı olup, sonuç daha geç elde edilmektedir. Üstün yanları ise; antihistamin ilaçlar, trisiklik antidepressanlar gibi ilaç kullanımından ve dermografizm, ciddi atopik dermatit gibi deri hastalıklarından etkilenmez. Hastaya herhangi bir allerjen uygulanmadığı için sistemik reaksiyon riski yoktur. Deri testi gibi spesifik IgE testi sonucu da yanlış pozitif ve yanlış negatifliği nedeniyle hastanın öyküsüyle birlikte değerlendirilmelidir<sup>[447,448]</sup>.

### Serum Spesifik IgE'nin Önemi

Standardize allerjen serum spesifik IgE sonuçları, deri testi ve nazal karşılaşma testiyle yakın korelasyon gösterir. Deri testlerine benzer şekilde, serumda spesifik IgE'nin olmaması semptomları dışlamadığı gibi birçok semptomsuz sağlıklı kişide serum spesifik IgE bulunabilir. Spesifik IgE'nin pozitif olarak değerlendirildiği üst sınır değer (cut-off) genellikle 0.35 KU/L olup, bu değer üzerinde ise pozitif olarak kabul edilir. Ancak bazı duyarlı kişilerde IgE düzeyinin sınır değer altında olabileceği bilinmektedir, dolayısıyla serum spesifik IgE ölçümü, deri prik testine göre daha az duyarlı bir yöntemdir<sup>[449]</sup>.

İnhalen allerjenler ve gıda allerjenleri için, çoğu hastanın semptom tanımladığı IgE sınır değeri hala tartışmalıdır<sup>[450-453]</sup>. Serum spesifik IgE titresi genellikle semptomların ciddiyetiyle bağlantısızdır. Bununla birlikte hırıltı ve serum spesifik IgE düzeyi bir grup hastada bağlantılı bulunmuş olup, bireysel olarak hastalarda bu bulgunun tam değeri henüz bilinmemektedir<sup>[454]</sup>. Bunun nedeni semptomların sadece IgE antikorlarına değil, hedef organın mediyatörlere yanıtına ve nonspesifik aşırı duyarlılığına da bağlı olmasıdır.

Serum spesifik IgE ölçümü tek allerjen testi kullanıldığında yüksek maliyetlidir ve yalnızca belirli bir listedeki allerjenlerle test yapılabilir.

### Mikroarray Tekniği Kullanarak Serum Spesifik IgE Ölçümü

Allerjen mikroarray teknolojisi sadece spesifik antijenik proteini değil, bu antijenin farklı epitoplarını da saptayabilen bir yöntemdir. İnhalen ve besin allerjenlerinde kullanılabilir<sup>[455-457]</sup>. Bu yöntem hala araştırma aşamasında olmakla birlikte gelecekte allerjik hastalıkların tanısında büyük potansiyeli bulunmaktadır.

### Serum Spesifik IgE Tarama Testi

Allerjen karışımını tek seferde ölçen veya birçok farklı allerjeni tek seferde ölçen yöntemler var-

dır<sup>[458-462]</sup>. Bu testler allerjik hastalıkların tanısında tarama testi olarak kullanılır. Bu testlerin klinik önemi üzerine birçok araştırma yapılmıştır. Allerji tanısındaki prediktif değerleri (özgüllük ve duyarlılık) genelde %85'in üzerinde bulunmuştur<sup>[458]</sup>. Bu testlerin genelde kullanımı hastanın allerjik olup olmadığının saptanması ve test pozitifse allerji hastalık yönünden ileri araştırılması şeklindedir.

### Perifer Kan Aktivasyon Belirteçleri

Allerjik hastalarda kandaki bazofiller spesifik allerjenle uyarıldığı zaman degranüle olarak histamin ve sisteinil lökotrienler gibi mediyatörler salgılayabilir. Bu mediyatörlerin ölçümü (örn. histamin salınımı veya sisteinil lökotrien salınımı) veya hücrelerin mikroskopik incelemesi (örn. bazofil degranülasyon testi) veya hücrelerin aktivasyon durumu ölçülebilir. Bazofil degranülasyon testi günümüzde hala tam olarak valide edilememiştir<sup>[463]</sup>.

Yeni bazofil aktivasyon testleri allerjenlerin veya nonspesifik uyarıların varlığında sitoflorometri kullanılarak ölçülen CD63, CD45 veya CD203 ekspresyonuna dayanmaktadır. Bu ölçüm ayrıntılı ekipman ve ileri değerlendirme gerektirir<sup>[464-466]</sup>.

Rekombinant allerjenler histamin salınımı ve bazofilin CD63 aktivasyonu için de kullanılabilir<sup>[467]</sup>. Rekombinant allerjenlerle CD63-bazofil aktivasyon testi allerji tanısındaki rutin testleri destekleyebilir<sup>[468]</sup>. Bazofil allerjen duyarlılık eşiği anti-IgE tedavisinin etkinlik değerlendirmesinde yararlı olabilir<sup>[466]</sup>.

Allerjen teması sonrası sisteinil lökotrien salınımını esas alan testler ilgi çekici olup hala ileri çalışmalara ihtiyaç vardır<sup>[469-471]</sup>. Bu testlerin değerini göstermede daha fazla veriye gereksinim vardır.

### Nazal Spesifik IgE

Bazı hastalarda IgE'nin herhangi bir sistemik salınımı olmaksızın yani deri testleri ve serum spesifik IgE negatifken, yalnızca lokal IgE immün yanıt olduğu öne sürülmüştür<sup>[4,472]</sup>. Sistemik IgE yokken burunda lokal bir yanıtın varlığını desteklemeyen sonuçlara rağmen, son yıllarda destekleyen sonuçlar da vardır<sup>[473-475]</sup>. Nonallerjik/idiyopatik rinitli hastalarda alt turbinat fırça sürüntüsünde spesifik IgE varlığı ve çoklu allerjenle yapılan spesifik nazal provokasyonunu takiben nazal sekresyonlarda spesifik IgE gösterilmiştir<sup>[261,320]</sup>. Günümüzde rutin olarak lokal spesifik IgE ölçümü önerilmemekle birlikte yeni bulgular bu ölçümün gelecekte rutine girebileceğini ve rinit sınıflandırmasını değiştireceğini göstermektedir.



#### iv. NAZAL PROVOKASYON TESTLERİ



##### Önemli Noktalar

- ✓ Nazal provokasyon testleri burun içine uygulanan allerjen ya da nonspesifik bir irritana karşı burunda ödem, tıkanıklık, hapşırma gibi semptomların olması ve hava akım hızında yavaşlama gibi objektif ölçümün yapılmasına dayanır. Allerjenle yapılan nazal provokasyon testleriyle allerjik rinit tanısı konulur, spesifik bir allerjenin rinitin sebebi olduğu doğrulanır. Spesifik allerjen immünoterapisinin etkinliğini izlemede yararlıdır. Nazal provokasyon testi sonrası nazal irrigasyon veya biyopsi ile oluşan inflamatuvar yanıtların değerlendirilmesi de araştırma amaçlı yapılmaktadır.
- ✓ Uygulama yöntemi: Allerjen belirli derecelerde sulandırılarak hazırlanır. Test öncesi hastanın bazal semptomları alınır ve rinomanometrik değerlendirmesi yapılır. İlk olarak burun içine serum fizyolojikle başlanıp sırasıyla artan konsantrasyonlarla allerjen uygulaması yapılır. Her uygulama arasında 15 dakika beklenir. Hastanın semptomlarının olması ya da manometrik ölçümün %20'den fazla düşmesi durumunda test pozitif kabul edilir ve sonlandırılır.

Nazal provokasyon testleri, üst hava yolunun allerjik veya nonallerjik hastalıklarında, allerjenler veya irritanlara verilen nazal yanıtı değerlendirerek, bize tanı ve takip açısından son derece değerli sonuçlar veren testlerdir.

Nazal provokasyon testleri hakkındaki ilk veriler 1873 yılında Blackley tarafından sunulmuştur<sup>[476]</sup>. Ancak ilk bilimsel veriler 1958 yılında Aschan ve Drettner tarafından posterior rinomanometri tekniği kullanılarak elde edilen sonuçlarla bildirilmiştir<sup>[477]</sup>. 1990'lı yıllardan beri ise artık nazal provokasyon testleri ilaçlara olan nazal yanıtlar ve nazal reaksiyonların patofizyolojisini değerlendirmek için standart olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Bugüne kadar birçok bilimsel dernek, nazal provokasyon testlerinin metodolojisi ve tanısal kullanımıyla ilgili uzlaşlı raporları ve rehberler yayınlamışlardır<sup>[1,125,405,478-484]</sup>. Biz de bu bölümde nazal provokasyon testleriyle ilgili, kullanım alanları, teknikleri ve yorumlanması konularında kısaca bilgiler vereceğiz.

#### Kavram ve Endikasyonlar

Nazal provokasyon testinin esası, burun içine verilen nonspesifik uyarana ya da spesifik bir allerjene burunda ödem, tıkanıklık, hava akım hızında yavaşlama, kaşıntı, hapşırma şeklindeki yanıtların olması ve bunun kaydedilmesine dayanır.

Spesifik nazal provokasyon testleri, klinik olarak ve diğer laboratuvar testleriyle allerjik rinit tanısı konulmuş olguların doğrulanmasında kullanılır. Bunun dışında ayrıca, allerji öyküsü çelişkili olan, deri testleri ya da serolojik testlerde tanı konulmayan olguların tanısının doğrulanması açısından kullanılabilir<sup>[1,405,481-484]</sup>. Esasen nazal provokasyon testlerinin en önemli görevi, allerjik rinitli bir hastanın hangi dozda allerjene maruz kaldığında klinik yanıt verdiğinin hesaplanmasıdır. Tüm bunların dışında uygulanan allerjik rinit tedavisinin etkinliğinin, güvenlik profilinin ve kişinin semptomlarını ne düzeyde değiştirdiğinin saptanmasında önemli bir yöntemdir. Bunun yanında uygulanmakta olan spesifik allerjen immünoterapisinin etkinliğini değerlendirmek için kullanılabilir. Mesleki allerjik rinit hastalıklarında sorumlu allerjenin bulunmasında da kullanılabilir<sup>[485-487]</sup>.

Uygulama biçimindeki farklılıklar ve yorumlama tekniklerindeki değişiklikler nedeniyle ortaya çıkan yöntemsel farklar ve uygulanan allerjenle ilgili olarak uygulama esnasında ortaya çıkabilecek olan komplikasyonlar nazal provokasyon testlerinin en önemli sınırlayıcılarıdır.

#### Uygulama Tekniği

Nazal provokasyon testlerinde birçok teknik tanımlanmıştır. Spesifik allerjen uygulamalarında en çok kullanılan teknik, allerjenin belirli konsantrasyonlarda sulandırılarak hazırlanması ve bu allerjenlerin sırasıyla artan konsantrasyonlarla hastaya intranasal olarak uygulanmasıdır. Bazı araştırmacılar ise allerjenin sulandırılmadan direkt buruna inhalasyon yöntemiyle uygulanmasını önermektedirler<sup>[488]</sup>. Ancak bu teknikte allerjen partiküllerinin bazen bronşlara ulaşması ve test esnasında astım atağı şeklinde oluşabilecek komplikasyonlara neden olacağı bilinmemelidir.

Hasta nazal provokasyon testi uygulanacak olan odaya alınıp en az 30 dakika oda atmosferine uyum sağlayacak kadar bekletilir. Hastanın bazal semptom skorları değerlendirildikten sonra nonspesifik yanıtları değerlendirmek için serum fizyolojik vb. solüsyonlarla teste başlanır. Solüsyon buruna verildikten

sonra 15 dakika beklenir. Eğer klinik bir semptom yoksa manometrik olarak burun içi basınç değerlendirilir, %15'ten daha az bir değişim olduysa test yapılabilir ve allerjenlerin artan konsantrasyonlarıyla teste geçilir. Her bir allerjen uygulandıktan 15 dakika sonra semptom skorları kaydedilir, ardından burun içi basınç ve akım hızları değerlendirilir. Buradaki değişim %15'ten daha az ise bir üst konsantrasyonla provokasyona devam edilir. Hastada semptom ve %20'nin üzerinde bir değişim olduğunda test pozitif kabul edilerek sonlandırılır ve bu değişimi yaratan konsantrasyon ve doz kaydedilir.<sup>[405,479,482,488-490]</sup>

Nazal provokasyon testi sonrasında buruna ait objektif değişimlerin saptanması için en çok rinomanometrik yöntemler kullanılmaktadır. Akustik rinometri cihazı bazen bu çalışmalar için kullanılsa da şu an için gelişmesi tam sağlamamış bir araç olduğu belirtilmektedir.<sup>[405]</sup> Bu sebeple nazal hava yolu direnci, hava akım hızları (nazal pik inspiratuar ve ekspiratuar akım hızları) günümüzde daha sıklıkla pasif veya aktif anterior rinomanometri ve aktif posterior rinomanometri yöntemiyle ölçülür. Uygulama açısından nispeten daha kolay olduğu ve değerlendirme kriterleri daha net olduğu için en çok anterior rinomanometrik değerlendirme yapılmaktadır.

Nazal provokasyon testi sonrasında allerjene verilen nazal yanıtın objektif değerlendirilmesi açısından çok daha değişik yöntemler de kullanılmıştır. Bunlar arasında oluşan patofizyolojik değişimi göstermek için kan akım hızındaki değişiklikleri gösterebilen teknikleri, burun içi sıcaklığın artışı gösterebilmek için termografik teknikler denenmiştir.<sup>[491]</sup> Bunun dışında nazal mukozal kalınlığın ölçümü, hidrojen klenens, nazal pH ölçümü vb. gibi geniş kullanım alanı bulamayan yöntemler de vardır.<sup>[405,489,491]</sup>

Nazal provokasyon testinde test sonrasında inflamatuvar yanıtın da değerlendirilmesi yapılabilmektedir. Bunun için değişik teknikler geliştirilmiştir. Nazal irrigasyon, nazal fırçalama, nazal biyopsi teknikleriyle elde edilen materyalde allerjik yanıtların değerlendirilmesi amacıyla hücre ve mediyatörler araştırılmaktadır. Ayrıca nazal nitrik okside nazal inflamasyonun indirekt göstergesi olarak değerlendirilmektedir.<sup>[492-498]</sup>

## v. DİĞER TESTLER

### Nazal Lavaj Sıvısında Belirteçler

Allerjik rinit, pek çok farklı hücrenin katılımıyla oluşan nazal inflamatuvar bir hastalıktır. Nazal inf-

lamasyonu izlemek, hastalığın oluşumu ve tedaviye yanıtını araştırmak için farklı yaklaşımlar kullanılmaktadır. Bu yaklaşımlar son zamanlarda uygulanan nazal nitrik oksit ölçümüyle birlikte nazal lavaj, nazal sitoloji ve nazal biyopsidir.

Nazal lavaj tolere edilebilen, basit ve hızlı yapılan bir inceleme olup nazal boşluğa göç eden hücreler, hücre aktivasyonu, sitokinler, kemokinler ve plazma protein ekstravazasyonu hakkında bilgi veren bir yöntemdir.<sup>[493]</sup> Örneklerdeki incelemeler inflamasyonda rol oynayan hücre sayısı ve hücre yapısı hakkında bilgi verir. Nazal sitoloji örneğinin elde edilmesi daha kolaydır, fakat nazal lavaj daha fazla veri elde edilmesini sağlar. Nazal biyopsi invaziv bir işlemdir. Nazal nitrik oksit pahalı ekipman gerektirir, fakat çabuk sonuç verir. Nazal nitrik oksit ölçümü yalnızca allerjik mukozal inflamasyonu yansıtmaz.<sup>[499]</sup> Ölçülen nazal nitrik oksidin bir kısmı normal koşullar altında sinüslerden köken alır, nazal hastalık için spesifik değildir.

Burundaki inflamasyonu değerlendirmek için sık kullanılan yaklaşımlar; nazal mukozaya göç eden hücre ve mediyatörleri değerlendirmek için nazal lavaj, nazal mukozadaki hücre ve epitelin yapısını değerlendirmek için nazal sitoloji, inflamasyonun yapısını ve düzeyini değerlendirmek için ekshale edilen havadaki belirteçlerdir.

Nazal lavaj sırasında, sıvı nazal boşluğa verilir ve toplanan sıvı çözünebilir faktörler (sitokinler, mediyatörler) için değerlendirilir, sıvının bir kısmı mikroskobik yöntemle hücresel inflamasyonun yapısını araştırmak için santrifüj edilir.<sup>[500]</sup> Birçok uyarı (allerjen, kapsekain, mesleki duyarlılığa neden olan ajanlar) ile provokasyonu takiben oluşturulan akut nazal inflamatuvar yanıt çalışmalarda yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Ancak bu tür uygulamalar klinik pratikte yapılmamaktadır.

Allerjik rinitte rol oynayan mast hücre ve bazofil aktivasyonunu araştırmak için ve bunların uyarılmasıyla granülleri içinde daha önceden bulunan ve uyarı sonucu salınan histamin ve triptaz ölçümleri, uyarı sonucu sentezlenen prostanoidler ve prostaglandinler nazal lavaj sıvısında analiz edilmektedir. Mast hücreleri dokuda bulunan hücrelerdir ve örneklerde görülmez. Bazofil normal dokuda veya nazal boşluk içinde bulunmaz, fakat allerjik oluşumun bir kısmı olarak hava yollarından göç etmesi sonucu hastalık varlığında nazal örneklerde saptanabilir. Eozinofil aktivasyonunun belirteci olarak nazal lavaj sıvısında eozinofil katyonik proteini ve eozinofil peroksidaz artışı vardır.

Sisteinil lökotrienler, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> ve LTE<sub>4</sub> mast hücre, bazofiller ve eozinofilleri içeren hücrelerden salınabilir. Bu nedenle bunların ölçümü hücre temeli için spesifik değildir. Sitokinler (nazal eozinofil göçüğüyle ilişkili olanlar: GM-CSF, IL-3, IL-5) ve bu işlemle bağlantılı kemokinler (eotaksin, RANTES) nazal allerjen provokasyonu sırasında ve hastalığın doğal seyrinde nazal lavaj sıvısında ölçülebilmektedir. Sitokin düzeyindeki değişiklikler laboratuvar koşullarında allerjen provokasyonu ve suprafizyolojik uyarıyla tanımlanmıştır. Bu nedenle doğal olarak gözlenen hastalık sırasındaki değişikliklerle ilişkisini saptamak güçtür.

**Plazma protein eksüdasyonu:** Eksüdasyon; plazmanın, lökositlerin veya her ikisinin birden, bir organın yüzeyine doğru göçü olarak tanımlanabilir. Allerjen, histamin, kinin ve substans P'yi içeren farklı stimuluslar sonrası plazma protein eksüdasyonunda artış olur. Bu durum konsantrasyon ve zaman bağımlıdır. Albumin, glandüler sekresyondan köken alabilir. Nazal lavaj albumin düzeyi mevsimsel allerjik rinitte ve perennial allerjik rinitte yüksek saptanmıştır. Mevsimsel allerjik rinitte ayrıca α<sub>2</sub>-makroglobulin seviyesinde artış gözlenmiştir.

### Nazal Sitoloji ve Histoloji

Burun mukozası solunum yolu epitelinin en kolay erişilebilen parçasıdır ve nazal sitoloji sonuçları mukozada devam eden tüm süreçleri doğru bir şekilde yansıtır. Nazal sitolojinin allerjik rinit tanısında kullanılabilmesi, yeterli örneğin elde edilmesine, örneklerin uygun şekilde hazırlanmasına, boyanmasına ve örneklerin deneyimli kişiler tarafından yorumlanmasına bağlıdır. Öykü, muayene ve allerji testleriyle kesin tanısı konulamamış ve ayırıcı tanısı yapılamamış olgularda diğer tetkiklere ek olarak nazal sitolojik inceleme yapılabilir. Nazal sitoloji aşağıdaki durumlarda yardımcı olabilir<sup>[493]</sup>.

1. Noninflamatuvar rinopatileri, inflamatuvar olanlardan ayırt etmek,
2. Allerjik, nonallerjik ve infeksiyöz rinitlerin ayırıcı tanısını yapmak,
3. Bakteriyel ve viral infeksiyonlar arasındaki ayırıcı tanıyı yapmak,
4. Hastalığın seyrini izlemek,
5. Tedaviye yanıtı izlemek,
6. Nazal hücresel değişikliklerin değerlendirilmesi, solunum sisteminin diğer az erişilebilir bölümlerine ait doğru bilgileri sağlamak.

Hastanın kullandığı ilaçlar sonuçları etkileyeceğinden nazal sitolojiden önce kesilmelidir. Sistemik

ve lokal antihistaminler, antilökotrienler, nazal dekonjestanlar, lokal kromolin ve ipratropium bromür en az beş gün önce kesilmelidir. Ek olarak nazal steroidlerin 14 gün önce, ketotifenin dört hafta önce, sistemik steroidlerin ise sitolojiden en az altı hafta önce kullanımı durdurulmalıdır<sup>[501]</sup>. Nazal sitoloji örneklerinin elde edilmesi, hazırlanması ve değerlendirilmesi için çeşitli teknikler geliştirilmiştir. Ancak materyal toplanmasında hangi tekniğin kullanılacağı ve nazal sitolojik inceleme için hangi yöntemden yararlanılacağı konusunda ortak bir görüş yoktur. Literatürde nazal fırçalama yöntemiyle nazal biyopsi yönteminin karşılaştırıldığı bir çalışmada, fırçalama yönteminin, biyopsi yöntemi kadar yeterli epitel ve inflamatuvar hücre sağladığı gösterilmiştir. Nazal kazıma yöntemi de nazal biyopsiye iyi bir alternatif olabilir<sup>[502]</sup>.

**1. Sümkürme yöntemi:** Bu yöntemde nazal pasajdaki sekresyonlar plastik veya parafinli kağıt üzerine sümkürülür, daha sonra cam kapların içine konur ve sekresyonlar boyama için lama yayılır. En önemli dezavantajı, bu yöntemle alınan hücrelerin yalnızca nazal sekresyonun içeriğini yansıtmaması ve nazal epitelde elde edilecek preparatlardan farklı bir hücre topluluğunu içerebilmesidir. Bu tekniğin bir başka dezavantajı bazı burun rahatsızlıkları olan çocuk ve erişkin hastalarda yeterli sekresyon elde edilmemesidir<sup>[493]</sup>.

**2. Nazal sürüntü:** Ucunda sünger ya da pamuk bulunan çubuklar kullanılarak nazal mukozanın yüzeysel hücreleri elde edilebilir. Çubuklar alt ve orta konkaların arasına sürülerek örnek alınır. Bu alternatif yöntemin dezavantajları hücrelerin pamuğun veya süngerin yüzeyine yapışması ya da hücrelerin lamın yüzeyine aktarılamamasıdır<sup>[493]</sup>.

**3. Burun mukozasını kazıma/fırçalama tekniği:** Aşırı sekresyonlar temizlendikten sonra plastik bir küret kullanarak ya da direkt görsel olarak ince kıllı sitolojik fırçayla örnekleme yapılır. Nazal kazıma yönteminde küçük küretlerle alt konkanın orta 1/3'lük kısmının yüzeyi kazınarak örnekler alınabilir. Nazal kazıntı yöntemi, sümkürme yöntemine göre daha iyi ve yeterli örnek alınmasını sağlar. Sitolojik fırça septum ile alt konka arasına yerleştirilip döndürülür ve geri çekilerek örnek alınır. Bu yöntemlerin avantajları, istenilen bölgeden örnek alınabilmesi, anesteziye gerek kalmadan minimal travma olması, kolay tekrarlanması ve her yaşta ve tüm nazal koşullarda yeterli örnek alınabilmesidir. Nazal sitolojik

incelemede önemli sorunlardan biri yaymadaki inflamatuvar hücrelerin dağılımının homojen olmamasıdır. Sitolojideki homojen dağılımı elde etmek için nazal fırça ya da pamuklu çubuk mukozaya sürüldükten sonra fosfat tamponu (phosphate buffered saline-PBS) içine konup oda ısısında 30 dakika bekletilmeli ve bu sıvı santrifüj edildikten sonra altta kalan çökeltideki hücreler sitospin cihazı içine konularak preparatlar hazırlanmalıdır<sup>[493,503]</sup>.

**4. Mukozal imprint (yüzeysel baskı):** Bu yöntemde albumin-gliserol karışımıyla kaplanmış plastik bir tabaka kullanılır. Plastik tabaka nazal mukozanın belirli bir bölgesi üzerine yavaşça bastırılır ve kaldırılır. Fiksasyon ve boyama işlemleri lam üzerine yapıştırılmış ve lamel ile kapatılmış plastik tabaka üzerinde gerçekleştirilir. Nazal kazıma, imprint ve fırçalama teknikleriyle hem epitel hem de sekresyonlar kolayca elde edilebilir ve bu yöntemler nazal sekresyonları olmayan veya çok az olan hastalarda kullanılan alternatif yöntemlerdir<sup>[504]</sup>.

**5. Nazal lavaj:** Hastanın başı hafif ekstansiyon pozisyonunda (30°) ve yumuşak damağı kapalı iken, her iki burun deliğine 5 mL serum fizyolojik verilir. Hastadan 10 saniye kadar bu pozisyonunda kalması, yutkunmaması ve nefesini tutması istenir. Daha sonra nazal boşluktan geri alınan sıvı santrifüj edilir. Üste kalan sıvıdan (süpernatant) birçok sitokin, enzim ve mediyatör düzeyi ölçülebilir. Altta kalan hücre çökeltisi ise aspire edilerek bir hemositometre içine konulup hücre sayımı yapılabilir. Çökeltideki hücrelerin boyama yapılacak lamın üzerine homojen dağılabilmesi için sitospin cihazıyla preparatlar hazırlanmalıdır<sup>[493,503]</sup>.

**6. Nazal mukozal biyopsi:** Nazal biyopsi nazal mukozanın hücre popülasyonu ve normal yapısı hakkında bilgi verir. Nazal biyopsinin en sık yapıldığı bölge alt konkanın aşağı kenarıdır. Biyopsi işleminin dezavantajları, topikal anestezi ihtiyacı, kanama riski ve biraz travmatik olması nedeniyle seri bir şekilde tekrarlanmasının zor olmasıdır. Ancak, invaziv olmasına karşın iyi tolere edilebilen bir tekniktir. Nazal lavaj, mukozal kazıntı, mukozal imprint (yüzeysel baskı), sümkürme, nazal sürüntü, nazal fırçalama gibi yöntemlerin tümüyle nazal inflamatuvar süreçlerin değerlendirilebilmesine rağmen, nazal mukozanın bütün katmanlarındaki hücrelerin incelenmesini ve vasküler endotel gibi yapısal hava yolu hücrelerinin durumunun incelenmesini sağlayan tek yöntem nazal biyopsidir<sup>[493]</sup>.

**Alınan örneklerin hazırlanması ve boyanması:** Nazal materyalin boyanmasıyla ilgili birçok teknik ve histolojik boya vardır. Preparatta incelenilmek istenen hücre tipine göre uygun boya seçilebilir. Hansel boyası eozinofillerin, Wright boyası bazofillerin, Wright-Giemsa boyası eozinofiller, nötrofiller ve bazofillerin, Papanicolaou (PAP) boyası epitel hücresi (kolumnar, goblet, bazal ve skuamöz hücreler), nükleer ve sitoplazmik değişikliklerin, Toluidin mavisi bazofillerin, Leishman boyası eozinofillerin, Alcian sarısı mast hücrelerin, Alcian mavisi bazofillerin, Randolph's eozinofillerin ve May-Grünwald boyası nötrofillerin gösterilmesinde yararlıdır. Wright-Giemsa boyası eozinofil ve bazofilik kromatik hücre ayırımında oldukça iyi bir yöntemdir<sup>[56,493]</sup>.

**Örneklerin değerlendirilmesi:** Alınan örnekler epitel hücrelerin değerlendirilmesi amacıyla PAP boyası ile inflamatuvar hücreler (eozinofil, bazofil, nötrofillerin) için uygun diğer boyalarla boyanmalıdır. Solunum yolu epiteli içermeyen ya da büyük büyütmede 10'dan az epitel içeren preparatlar inceleme dışı bırakılmalıdır<sup>[273]</sup>. İncelenme için onaylanan lamlar mikroskop altında ilk önce 100'lük büyütmede örneğin yeterliliği ve hücre alanlarının saptanması amacıyla taranmalıdır. Büyük büyütmede (x1000) ve immersiyon yağıyla incelenmelidir. Daha sonra 10 farklı mikroskopik alandaki inflamatuvar hücrelerin (eozinofil, nötrofil, bazofil/mast hücresi) sayımı yapılır. Nazal sitolojinin incelenmesinde kullanılan birinci yöntem kantitatif değerlendirmedir. Bu yöntemde  $\geq +1$  eozinofil veya bazofil görülmesinin allerjik rinit tanısı için gerekli olduğu gösterilmiştir<sup>[273]</sup>. Ayrıca, Mygind ve arkadaşlarının çalışmasında, nazal sekresyonda eozinofil/nötrofil oranının 0.1'den yüksek olmasının allerjik rinit için patognomonik olduğu belirtilmektedir<sup>[505]</sup>. Nazal sitogramın değerlendirilmesi için gerekli olan rehber Tablo 13'te verilmiştir.

Sitolojinin değerlendirilmesinde kullanılan ikinci yöntemde ise hücrelerin yüzdesi hesaplanır. Bu yöntemde her bir yayma için 300 hücre sayılır ve hücrelerin sayısı yüzde olarak ifade edilir<sup>[502]</sup>. Literatürde nazal sitolojideki eozinofil sayısı için kabul görmüş cut-off değeri yoktur<sup>[506]</sup>. Allerjik rinit tanısı için eozinofil sayısının Mygind ve arkadaşları  $> \%10$ , Burrows ve arkadaşları  $\geq \%20$ , Jankowski ve arkadaşları  $\geq \%25$  olması gerektiğini belirtmişlerdir<sup>[505,507,508]</sup>. Miller ve arkadaşları çocuklarda  $\%4$ 'ten fazla eozinofil sayısını, mevsimsel allerjik rinitli hastaların  $\%69$ 'unda, sağlıklı kontrol grubu olgularının ise  $\%7$ 'sinde saptamışlardır<sup>[509]</sup>. Nazal lavaj ya da süm-

**Tablo 13. Nazal sitogramın derecelendirilmesi için kullanılan rehber**

Kantitatif analiz	Yarı kantitatif analiz	Derece
Epitelyal hücreler	Normal morfoloji	N
	Anormal morfoloji	A
	Ciliocytophthoria	CCP
Eozinofiller, nötrofiller		
0*	Yok	0
0.1-1.0*	Ara sıra hücreler	+0.5
1.1-5.0*	Birkaç dağınık hücreler veya küçük kümeler	+1
5.1-15.0*	Orta düzeyde hücreler ve büyük kümeler	+2
15.1-20.0*	Tüm alanı kaplamayan büyük hücre kümeleri	+3
> 20*	Tüm alanı kaplayan büyük hücre kümeleri	+4
Bazofilik hücreler		
0*	Yok	0
0.1-0.3*	Ara sıra hücreler	+0.5
0.4-1.0*	Birkaç dağınık hücre	+1
1.1-3.0*	Orta düzeyde hücreler	+2
3.1-6.0*	Kolayca görülebilir birçok hücre	+3
> 6*	Çok sayıda hücre (her büyük büyütmede 25 hücre gibi)	+4
Bakteri**		
	Görülmedi	0
	Ara sıra küme	+1
	Orta sayıda	+2
	Çok sayıda kolayca görülen	+3
	Tüm alanı kapsayan çok sayıda	+4
Goblet hücreleri***		
0	Yok	0
%1 ile %24	Ara sıra birkaç hücre	+1
%25 ile %49	Orta sayıda	+2
%50 ile %74	Çok sayıda kolayca görülen	+3
%75 ile %100	Tüm alanı kapsayabilen çok sayıda	+4

\* 10 HPF (x1000) başına düşen hücrelerin ortalaması.

\*\* Hücre içi bakterilerin varlığını açıklar.

\*\*\* Epitelyum hücrelere goblet hücrelerin oranının yüzde ifadesi.

CCP: Ciliocytophthoria; A: Anormal; N: Normal.

kürme yönteminde %10 eozinofil saptanması, nazal kazıntı sitogramının +1 derecesine karşılık gelmektedir. Nötrofillerin allerjik hastalıklardaki rolü tartışılmaktadır. Allerjik rinitte arttığını gösteren çalışmalara rağmen kontrol grubuna göre değişiklik olmadığını gösteren çalışmalar da vardır<sup>[506]</sup>. Nazal sitogramı yorumlamak için Tablo 14'te bir rehber verilmiştir.

#### **Nazal sitolojik bulguların yorumlanması:**

Çeşitli klinik tablolardaki nazal sitoloji sonuçları Tablo 15'te verilmiştir.

- **Normal olgular:** Bebek, çocuk ve yetişkinlerin normal nazal mukoza sitolojisi, siliyalı ve siliyasız kolumnar hücre, goblet ve bazal hücreleri içeren çok

sayıda epitel hücrelerinden oluşur. Yeterli miktarda alınmış bir örnek daima bir miktar siliyalı hücre ve goblet hücreleri içermelidir. Genellikle bazal membranın üstündeki yüzeyel tabaka içinde eozinofil ve bazofil görülmez (< +1). Özellikle örnek alt konkanın ön kısmından alınmışsa orta derecede ( $\leq$  +2) nötrofil ve birkaç bakteri ( $\leq$  +1) görülebilir<sup>[510]</sup>.

- **Allerjik rinit:** Mevsimsel allerjik rinit olgularında, atmosferdeki polen sayısının artışıyla birlikte nazal semptomlar ve total eozinofil sayısı artar. Aynı zamanda, polen sezonu boyunca total bazofil sayısı da belirgin artar. Yaşları 0-4 arasında olan allerjik rinitli çocuklarda yapılan nazal kazıma/fırçalama örneklerinde hem eozinofil hem de bazofil sayılarında artış oldu-

**Tablo 14. Nazal sitogramı yorumlamak için kullanılan rehber**

Hücre tipi	Tanısal sınıflama
Eozinofil artışı (1-4+)	Allerji Eozinofilik nonallerjik rinit Asetilsalisilik asit duyarlılığı
Bazofilik hücre artışı (1-4+)	Allerji Eozinofilik nonallerjik rinit Asetilsalisilik asit duyarlılığı Bazofilik nonallerjik rinit
Nötrofil artışı (2-4+)	
Hücre içi bakteri ile birlikte	Nazofarenjit ya da sinüzit
Ciliocytophthoria ile birlikte	Viral üst solunum yolu infeksiyonu
Mantar ile birlikte	Fungal üst solunum yolu infeksiyonu
Bakteri görülmezsizin	İrritan reaksiyon, olası allerjik rinit, sinüzit
Bakteri (2-4+), hücre içi bakteri	Nazofarenjit ya da sinüzit

**Tablo 15. Çeşitli klinik tablolardaki nazal sitoloji sonuçları**

	Eozinofil	Metakromatik (bazofilik) hücreler	Nötrofiller	Bakteri	Siliyalı hücreler	Açıklama
Normal	0	0	0-1+	0		
Allerjik rinit	1-4+	1-4+	1-4+	0		
Vazomotor rinit	0	0	0-1+	0		
NARES	1-4+	1-4+	?	0		
Gebelik	0	0	0-1+	0		
Rinitis medikamentoza	0	0	0-1+	0		
İrritanlar	0	0	1-4+	0		Displazi, metaplazi görülebilir.
Sigara dumanı	1-2+	1-2+	1-4+	0		
Bakteriyel rinosinüzit	0	0	1-4+	1-4+		Hücre içi bakteri olabilir; bakteri görülmeyebilir.
Viral rinit	0	0	1-4+	0	Azalmış	Ciliocytophthoria
Polipler	1-4+	0-4+	?	?	Azalmış	
Atrofik rinit	0	0	1-4+	0	Azalmış	Metaplazi

NARES: Eozinofili ile seyreden nonallerjik rinit sendromu.

ğu gösterilmiştir<sup>[511]</sup>. Nazal sekresyonlardaki eozinofil sayısı ile allerjik rinit bulguları (burun silme, hapşırma, burun akıntısı, konkalarda ödem) arasında son derece anlamlı bir ilişki gösterilmiştir. Ayrıca, atmosferde polen sayısının zirve yaptığı dönemde nötrofil sayısında bir artış eğilimi gözlenir. Mevsimsel allerjik rinitli hastalarda kazıma tekniği kullanılarak alınan nazal sitolojik incelemede %81 eozinofil, %42 bazofil, %64 nötrofil ve %28 bakteri hücresi rapor edilmiştir<sup>[512]</sup>. Özellikle burada allerjik rinitli hastaların örneklerinde bakteri ve nötrofil pozitifliğinin sıklığı dikkat çekicidir.

- **Nonallerjik rinit:** Kronik perennial rinit için değerlendirilen hastaların yaklaşık %50'sinde anamnez ve deri testleriyle allerjik rinit saptanmaktadır. Geriye kalan %50'lik bölümün 2/3'ten fazlasında nazal sitolojide eozinofil saptanmaz. Bu hastalar nonallerjik noninfeksiyöz rinit, bazen de vazomotor rinit olarak adlandırılır. Bu hastalarda eozinofil hücrelerinin azlığına ek olarak granülsüz bazofilik hücreler ya da plazma hücresi yoktur. Allerji saptanmayan kronik rinitli hastaların yaklaşık 1/4'ü nonallerjik rinit ya da NARES olarak sınıflandırılır. NARES'li hastaların alındığı bir çalışmada nazal lavaj örneklerinde %7-74,



spontan toplanan nazal sekresyonlarda ise %19-66 oranında eozinofil saptanmıştır<sup>[513]</sup>. Diğer bir nonallerjik rinit grubunu gebeliğe bağlı rinit oluşturur. Allerjik rinit ya da bakteriyel rinosinüzitle bir ilişki olmadıkça bu tabloda nazal sitoloji normaldir<sup>[493]</sup>.

• *İrritan rinit*: Bu olgularda nazal sitoloji, hastalar çeşitli intranasal uyarılara maruz kaldıktan sonra incelenmiştir. Tuzlu su, soğuk hava ve distile su uyarısı sonrası alınan nazal lavaj sıvısında hücre tipi ya da sayısında değişiklik olmamış, aşırı alfa-adrenerjik ilaç kullanımı sonucunda gelişen rinitis medikamentoza tablosunda nazal lavaj sıvısında hücre tipi ya da sayısında değişiklik gözlenmemiştir. Buna karşın formaldehid uyarısıyla bazen epitel metaplazisi ve displazisi gelişir. Ayrıca, atopik veya nonatopik bireylerin nonspesifik allerjenlerle uyarılması sonucu tekrarlanan nazal kazıma örneklerinde nötrofil artışı gözlenir. Nonatopik çocuklar sigara dumanına maruz kaldıklarında, nazal mukozada bazofil ve eozinofil artışıyla birlikte allerji benzeri bulgular ortaya çıkar<sup>[493]</sup>.

• *İnfeksiyöz rinit*: Nazal sitolojide çok sayıda bakteri özellikle intraselüler bakteri görülmesi enfeksiyon tanısını destekler. Daha az siliyalı hücrelerin varlığı tekrarlayan enfeksiyonun bir bulgusu olabilir. Bu şekilde yapılmış iki çalışma da nazal sitolojiyle sinüzit tanısının konulabileceğini göstermiştir. Ayrıca, 3000 çocuk ve erişkinin alındığı bir çalışmada sümükürme yöntemiyle alınan örneklerde > 5 nötrofil/büyük büyüme alanı [High Power Field (HPF),  $\geq +2$ ] saptanan hastaların sinüs radyografilerinde önemli ölçüde patoloji saptanmıştır. Nazal sitolojide > 5 nötrofil/HPF saptanmasının radyolojik patoloji indeksini öngörmedeki duyarlılığı %86, özgüllüğü ise %40 olarak gözlenmiştir. Bu konuda yapılan bir diğer çalışmada ise, 20 çocukta kazıma tekniği ile (Rhino-probe) alınan nazal sitolojide  $\geq 5$  nötrofil/HPF saptanmasıyla sinüs radyolojisi arasında önemli derecede korelasyon saptanmıştır. Bu korelasyonun duyarlılığı %100, özgüllüğü ise %53 olarak bildirilmiştir<sup>[514]</sup>. Eozinofil, epitel hücresi ve bakteri gibi diğer nazal hücreler ile sinüs radyolojisi arasında önemli bir korelasyon saptanmamıştır. Nazal sitoloji sinüzit tanısında yüksek duyarlılığa sahip olduğundan, hiç nötrofil saptanmazsa hastanın kronik sinüzit olma şansı çok düşüktür. Buna karşın kronik sinüzit tanısında Rhino-prob tekniğinin düşük özgüllüğe sahip olması nedeniyle, Rhino-prob sitolojisinde nötrofil saptanırsa sinüzit tanısının radyolojiyle doğrulanması hala gereklidir. Artmış eozinofil düzeyi, nonallerjik kronik sinüzitli hastaların sinüslerden alınan cerrahi mukoza örnek-

lerinde gözlenmiştir. Bu durum sinüslerde gelişen NARES'in bir uzantısını temsil eder. Bazofilik hücrelerin artışı infektif rinosinüzit olgularında gösterilememiştir. Nazal viral enfeksiyonlarda, siliyalı epitel hücrelerinde destrüktif değişiklikler gelişir<sup>[493]</sup>.

• *Nazal polip*: Polip gelişen kronik sinüzit hastalarıyla sağlıklı insanların mukoza ve sinüs mukozası karşılaştırıldığında, poliplerde eozinofil sayısının belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir. Aynı zamanda nazal polipli hastalarda bazofilik hücrelerde daha fazla sayıda saptanır<sup>[493]</sup>.

• *Atrofik rinit*: Sitolojik incelemede atrofik rinit tanısı, epitelyal skuamöz metaplazi ve kronik inflamatuvar hücre infiltrasyonu varlığında konur<sup>[493]</sup>.

### Ekshalasyon Havasında Nitrik Oksit Ölçümü

Allerjik rinit tanısı, uygun allerjik semptomlar ve bunları destekleyen tanısal testlerle konulur<sup>[1]</sup>. Bu amaçla kullanılan tanısal testler, serbest (serum spesifik IgE) veya hücreye bağlı IgE'nin (deri testleri, nazal ve/veya konjunktival provokasyon testleri) belirlenmesine dayanır<sup>[1]</sup>.

Nitrik oksit memelilerde bulunan bir sinyal molekülüdür. Solunum yolu epitel, damarsal yapıları ve düz kasiyla birçok inflamatuvar hücrede yer alır. Arjinin aminoasidinden nitrik oksit sentetaz enzimleriyle sentezlenir. Ekshalasyon havasında nitrik oksit varlığı ilk defa Gustafsson ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir<sup>[515]</sup>. Ardından Alving ve arkadaşları nazal boşluklarda nitrik oksit düzeyinin, alt solunum yollarından çok daha yüksek konsantrasyonda olduğunu tespit etmişlerdir<sup>[516]</sup>. Üst solunum yollarında nitrik oksit başlıca paranazal sinüslerden sentezlenmektedir ve bu bölgedeki inflamasyonla ilişkilidir<sup>[517]</sup>. Allerjik rinitli olgularda artmış indüklenebilir nitrik oksit sentetaz aktivitesi de nazal mukozadaki persistan inflamasyona bağlanmaktadır<sup>[518]</sup>. Bu nedenle nazal nitrik oksit düzeyinin nazal inflamasyonun hatta allerjik rinitin tanısında kullanılabilecek bir test olabileceği akla gelmiştir. Bu soruya yönelik olarak nazal nitrik oksit düzeyi, allerjik rinitli ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaların bazıları nazal nitrik oksit düzeyini allerjik rinitlerde kontrollere göre anlamlı yüksek bulurken, bazıları ise anlamlı bir fark gösterememişlerdir<sup>[496,519-523]</sup>. Bu çelişkili sonuçlar çalışmalarda kullanılan nazal nitrik oksit yöntemlerindeki farklılıklarla ilişkilendirilmiştir<sup>[1,517]</sup>. Bu nedenle halen allerjik rinitin tanısında rutin olarak nazal nitrik oksit ölçümü önerilmemekte ve daha



fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu bildirilmektedir<sup>[1]</sup>. Ancak nazal nitrik oksit düzeyinin, klinikte nazal semptomların benzediği siliyer diskinezi ve kistik fibrozisli olgularda çok düşük bulunması, bu tanı gruplarında tarama testi olarak kullanılmasına olanak sağlamaktadır<sup>[524,525]</sup>. Yakın zamanda Malinovschi ve arkadaşları epidemiyolojik çalışmalarında, başlangıçta allerjik semptomları olmayan adölesanlarda artmış ekshale nitrik oksit düzeyinin, dört yıl sonra ortaya çıkan yeni rinit olgularını ve başlangıçta rinit yakınmaları olanlarda da bu bulguların devamlılığını yani persistan riniti öngördüğünü bildirmişlerdir<sup>[526]</sup>. Araştırmacılar, başlangıçta ekshale nitrik oksit düzeyi yüksek olup allerjik yakınması veya ailede allerjik hastalık öyküsü

olmayan adölesanların, dört yıl sonra yeni rinit tanısı alma olasılıklarının, başlangıçta ekshale nitrik oksit düzeyi düşük olanlara göre 2.49 kat arttığını göstermişlerdir. Benzer şekilde başlangıçta rinit yakınmaları olan adölesanlarda eğer ekshale nitrik oksit düzeyi yüksekse, dört yıl sonra rinit bulgularının devam etme olasılığı (persistan rinit), düşük olanlara göre 5.11 kat artmış bulunmuştur. Ancak bu çalışmada rinit tanısı anketle konulmuş, deri testleri yapılmamıştır. Bu nedenle artmış ekshale nitrik oksit düzeyinin, adölesanlarda gelecekte ortaya çıkacak rinit tanısını öngördüğü ve bu olguların izleminin uygun olacağı önerilmiştir.

15

## Allerjik Rinit Kontrol ve Şiddetinin Fonksiyonel Değerlendirilmesi

### i. SEMPTOM SKORU



#### Önemli Noktalar

- ✓ Allerjik rinit semptom skorunun değerlendirilmesinde burun kaşıntısı, paroksizmal hapşırma gibi allerjik riniti düşündüren ve anozmi, mukopürülan akıntı gibi allerjik rinitten uzaklaştıran semptomlar önemlidir.

Allerjik rinit tanısında burun kaşıntısı, paroksizmal hapşırma gibi allerjik riniti düşündüren ve anozmi, mukopürülan akıntı gibi allerjik rinitten uzaklaştıran semptomlar önemlidir<sup>[1]</sup>. Hastalığın kontrol ve şiddetini objektif olarak izlemek için ise semptom skorları geliştirilmiştir. Sıklıkla tedaviye yönelik klinik çalışmalarda kullanılır. Hastaların yakınmalarını evde günlük kartlara ya da elektronik günlüklere kaydetmeleri ve yakınmaların şiddetini derecelendirmeleri istenir. Klinik çalışmalarda sık kullanılan bir semptom skoru formatında; hastalardan burun akıntısı, burun tıkanıklığı, burun kaşıntısı, hapşırma, gözlerde kaşıntı, gözlerde sulanma, gözlerde kızarıklık yakınmalarını 0 ile 3 puan arasında derecelendirmeleri istenmiştir<sup>[527,528]</sup>. Semptomların gece ve gündüz farklılık gösterebileceği düşünülerek geliştirilmiş gece bulgularını da (uykuya dalmakta zorluk, sık uyanma gibi) araştıran semptom skoru formatları da vardır<sup>[529,530]</sup>. Tablo 16'da gösterilen bu skorlamada hiçbir semptom olmaması 0, hafif semptomlar 1, zaman zaman kendini gösteren orta şiddetteki semptomlar 2, çoğu zaman rahatsızlık oluşturan ağır semptomlar 3 puan ile değerlendirilmiştir<sup>[530]</sup>.

Sadece nazal semptomların değerlendirildiği total nazal semptom skoru (TNSS) adı verilen skorlama da ise burun tıkanıklığı, burun akıntısı, burun kaşıntısı ve hapşırma yine 0, 1, 2, 3 olmak üzere dört şiddet derecesiyle değerlendirilmektedir<sup>[531]</sup>. Derecelendirmede semptomların günlük aktiviteyi ve uyku etkileyip etkilememesi önemlidir<sup>[532]</sup>.

**Tablo 16. Allerjik rinitte semptom skoru**

#### Gündüz burun şikayetleri:

Tıkanıklık, akıntı, kaşıntı ve hapşırma  
0, 1, 2, 3

#### Gündüz göz şikayetleri:

Gözlerde kaşıntı, kızarıklık, sulanma ve şişlik  
0, 1, 2, 3

#### Gece şikayetleri:

Burun tıkanıklığının şiddeti, uykuya dalmakta zorluk ve burun şikayetleri nedeniyle gece uyanma  
0, 1, 2, 3

### ii. NAZAL İNspirATUAR TEPE AKIM HIZI ve RİNOMANOMETRE



#### Önemli Noktalar

- ✓ Nazal hava yolu açıklığını değerlendirmek için kullanılan yöntemler; rinomanometri, akustik rinometri, video-endoskopik foto-dokümantasyon ve nazal inspiratuar tepe akım hızı (PNIF)'dir.
- ✓ Rinomanometre allerjik rinitte hem patogeneze yönelik hem de kontrol ve şiddeti değerlendiren çalışmalarda kullanılmaktadır. Transnazal basınç hakkında bilgi veren bu test, beş yaşından itibaren nazal açıklığın ölçülmesinde uygulanmaktadır.
- ✓ PNIF hızlı ve ucuz bir testtir, küçük ve taşınabilir olması pratiktir, çocuklarda bile rahatlıkla kullanılabilir. Nazal provokasyon testi sırasında objektif değerlendirme için kullanılabilir. Rinomanometrinin uygulamadığı küçük çocuklarda PNIF ölçülebilir. Rinomanometri değerleri ile PNIF'nin korele olduğu gösterilmiştir.

#### Nazal İspiratuar Tepe Akım Hızı (PNIF)

Nazal hava yolu açıklığını değerlendirmek için rinomanometri, akustik rinometri, video-endoskopik foto-dokümantasyon ve PNIF kullanılmaktadır<sup>[533,534]</sup>. Diğerlerine göre hızlı ve ucuz olması nedeniyle PNIF avantajlı bulunmaktadır. PNIF ölçümünde kullanılan akımölçer astımda kullanılan PEFmetre ile benzer özellikte olup, küçük ve taşınabilir olması da uygulama kolaylığı sağlamaktadır. Kooperasyon gerektirmesine rağmen çocuklarda bile rahatlıkla kullanılabilir<sup>[535]</sup>.

Nazal fonksiyon testleri arasında nazal nitrik oksit, oral PIF, nazal birinci saniye zorlu inspiratuar akım hızı (FIV<sub>1</sub>), oral FIV<sub>1</sub>'in yanı sıra PNIF'de yer almaktadır. PNIF sadece allerjik rinit, obstrüktif uyku apnesi gibi nazal hava yolu obstrüksiyonu yapan hastalıklarda değil nazal provokasyon testlerinde de objektif bir yöntem olarak kullanılmaktadır<sup>[536,537]</sup>.

Allerjik rinitte tedavi ajanlarının etkinliğini araştıran pek çok çalışmada semptom skoru, yaşam kalitesinin yanı sıra nazal açıklığı ölçen objektif bir parametre olması nedeniyle PNIF kullanılmıştır<sup>[530,537,538]</sup>. Özellikle rinomanometrinin uygulanmadığı küçük çocuklarda PNIF ölçümüyle nazal hava yolu akımı gösterilebilir<sup>[536]</sup>. Üstelik rinomanometri ile elde edilen değerlerin PNIF ile korele olduğu gösterilmiştir<sup>[539]</sup>.

Çocuklarda normal PNIF değerlerini gösteren çalışmada; sekiz yaş ve altı 102 çocukta PNIF ölçülmüş ve 30-80 L/dakika arasında saptanmıştır<sup>[535,536]</sup>. Türk çocuklarında normal PNIF değerlerini belirlemek için yapılan çalışmada, ortalama PNIF değeri 10-270 arasında değişmekle birlikte  $71.34 \pm 32.63$  L/dakika olarak bulunmuştur. PNIF persentil eğrilerinin oluşturulduğu bu çalışmada yaşa göre PNIF değerlerinin erkeklerde kızlara göre daha yüksek olduğu, PNIF değerlerinin her iki cinsiyette yaş, boy ve kilo ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır<sup>[540]</sup>.

### Rinomanometre

Rinomanometri, burnun ön ve arkasındaki basınçları ölçerek burundan geçen hava akımını etkileyen transnazal basınç hakkında bilgi sağlar. Anterior, posterior veya postnazal bölgeye basınç dedektörü yerleştirilerek ölçüm yapılır. Aktif anterior rinomanometride nazal akım hızı, nazal pasaj boyunca 150 Pa basınç farkında, sağ ve sol burun deliğinden kaydedilen nazal akım hızlarının mm/saniye biriminden toplamı olarak ifade edilir. Daha az efor gerektirdiği için beş yaşından itibaren nazal açıklığın ölçülmesinde aktif anterior rinomanometri uygulanmaktadır<sup>[534,536,539]</sup>.

Allerjik rinitte hem patogeneze yönelik hem de kontrol ve şiddeti değerlendiren çalışmalarda rinomanometri kullanılmaktadır. Persistan rinitte; allerjik inflamasyonun artmasıyla nazal açıklık azaldığı için inflamasyonu gösteren nazal eozinofil, IL-5 gibi sitokin düzeylerindeki artışa paralel olarak rinomanometrik ölçümde nazal akımın azaldığı saptanmıştır<sup>[541,542]</sup>. Allerjik rinitin süresi ve şiddetine paralel olarak artan nazal obstrüksiyonu objektif olarak gös-

termekte başarılı olmasına karşın özellikle küçük çocuklarda uygulanma zorluğu nedeniyle klinik kullanımı pratik değildir.

### iii. GÖRSEL ANALOG TESTİ

#### Önemli Noktalar

- ✓ Görsel analog testi, hastaların kendi yakınmalarının ciddiyetini belirledikleri bir testtir.

Görsel analog testi, hastaların kendi yakınmalarının ciddiyetini belirledikleri bir testtir<sup>[543]</sup>. Pek çok hastalıkta yıllardır kullanılmaktadır<sup>[544,545]</sup>. Testin uygulanması ve değerlendirilmesi oldukça basittir. Görsel analog testinde, genellikle bir kağıda horizontal veya vertikal 100 mm uzunluğunda bir çizgi çizilir ve hissettiği şiddeti işaretlemesi istenir. Görsel analog skoru tabandan işaretli seviyenin ölçülmesiyle hesaplanır.

Görsel Analog Skala (0-100 mm, En iyi-En kötü)



Allerjik rinitin, burun akıntısı, burun kaşıntısı, burun tıkanıklığı ve hapşırma yakınmaları için ayrı ayrı değerlendirme yapılabilir. Bousquet ve arkadaşları ciddiyet belirlenmesinde cut-off değerini 5 cm olarak önermişler, 5 cm'nin altındaki değerleri hafif rinit, 5 cm'nin üzerindeki değerleri ise orta-ağır rinit olarak tanımlamışlardır<sup>[543]</sup>.

Görsel analog skalası ile yapılan çalışmalar allerjik rinitin hem ciddiyetinin belirlenmesinde hem de tedavi yanıtının değerlendirilmesinde kullanılacak basit ve ucuz bir test olduğunu göstermektedir<sup>[543,546,547]</sup>.

### iv. OLFAKTÖR FONKSİYONLAR

#### Önemli Noktalar

- ✓ Olfaktör fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan testlerin çoğunluğu erişkinler için düzenlenmiştir, ancak çocukluk yaş grubunda uygulanmış testler de vardır.

Koku almada özellikle septum ile orta konkanın anteromedialinden geçen hava akımının majör rol oynadığı düşünülmektedir<sup>[548]</sup>. Hava akımının olfaktör yarığa ulaşmasını engelleyecek patolojiler doğal olarak koku bozukluğuna yol açar. Bu patolojiler, allerjik rinit, akut rinosinüzit, nazal polipozis, septum deviasyonu, rekürren sinüzit, anatomik anomaliler ve bölgenin tümörleri olarak sayılabilir.

Allerjik riniti olan hastalarda olfaktör fonksiyonlarda bozuklukla ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Hotchkiss ve arkadaşları, allerjik riniti olan hastalarda koku almada bozukluk olduğunu belirtmişlerdir<sup>[549]</sup>. Bundan yıllar sonra Cowart ve arkadaşları allerjik rinitli hastalarda koku eşliğinin oldukça yükseldiğini ve %23 hastada koku almada belirgin kayıp olduğunu saptamışlardır<sup>[550]</sup>. Apter ve arkadaşları olfaktör fonksiyonlardaki bozulmanın allerjik rinitli hastalarda, rinosinüziti olan hastalara göre daha hafif olduğunu bildirmişlerdir<sup>[551]</sup>. Simola ve Malmberg allerjik ve nonallerjik rinitli hastaları karşılaştırdıklarında nonallerjik rinitli hastalarda koku alma bozukluğunun daha ağır olduğunu belirtmişlerdir<sup>[552]</sup>. Haro ve arkadaşları, polen allerjisi olan allerjik rinitli hastalarda ev tozu akarı allerjisi bulunanlara göre olfaktör fonksiyonlarda daha fazla bozulma olduğunu gözlemişlerdir<sup>[553]</sup>.

### Olfaktör Fonksiyon Testleri

Bu testleri genel olarak subjektif ve objektif testler olarak ayırabiliriz.

**Objektif testler:** Elektroolfaktografi (EOG), uyarılmış beyin potansiyelleri ölçümü ve elektroensefalografi (EEG)'dir. EOG'de olfaktör epitel üzerine yerleştirilen elektrotlarla potansiyel sumasyonu ölçülür. Uyarılmış beyin potansiyelleriyle online EEG analizi yöntemleri santral yolların çalışmasını gösterir.

**Subjektif testler:** Koku eşik değer testleri, koku algılama testleridir<sup>[554]</sup>. Eşik değer testlerinde, kişinin etil alkol gibi belli bir kokuyu algılayabildiği en düşük konsantrasyon bulunmaya çalışılır. Koku algılama testlerinde, hastaya sunulan belirli kokuların isimlendirilmesi istenir. UPSIT (Pensilvanya Üniversitesi koku tanıma testi), SIT (smell identification test) ve BAST-24 (Barcelona Smell Test-24) bu temele dayanır<sup>[555]</sup>.

BAST-24 testi;

1. Testin yapıldığı odanın sakın, ses izolasyonu olan, iyi havalandırılmış, normal ısı ve nem oranında olması,

2. Test yapılacağı gün hastanın ve testi yapanın parfüm, krem, losyon sürmemesi,

3. Hastanın burnuna kokunun 1 cm mesafeye kadar getirilip, burnuna ya da tutan kişinin parmağına değmeden 5 saniye koklatılması,

4. Hastaya; herhangi bir şey kokladın mı, bu kokuyu tanıyabildin mi, dört seçenekten hangi kokuydu? sorularının sorulması ve puanlandırılarak testin sonlandırılması şeklindedir<sup>[556]</sup>.

Koku analiz testlerini hastanın yaşı, cinsiyeti, kokuya maruz kalış süresi ve kullanılan karışımlar etkiler. Cinsiyetle ilgili olarak kadınların koku algılama ve tanımda erkeklere göre daha güçlü oldukları, spesifik koku algılamada ise fark olmadığı saptanmıştır. Kültürel ve coğrafik farklılıklar nedeniyle kullanılan koku içerikleri kültür ve coğrafyaya göre değiştirilerek kullanılır.

Olfaktör fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan testlerin çoğunluğu erişkinler için düzenlenmiştir, ancak çocukluk yaş grubunda uygulanmış testler de vardır. Üç yaş üzerindeki çocuklarda olfaktör fonksiyonlar değerlendirilebilir. Bu testlerde mümkün olduğunca az sayıda parametre olması, resimlerle ve kelimelerle seçenek sunulması, kültürel farklılıkları ortadan kaldırmak için test yapılan çocuğun ailesine de aynı testin yapılması önerilmektedir<sup>[557]</sup>.

### v. ALLERJİK RİNİTE YAŞAM KALİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

#### Önemli Noktalar

- ✓ Allerjik rinit şiddetinin, yaşam kalitesini etkileyen en önemli faktör olduğu gösterilmiştir.
- ✓ Yapılan çalışmalarda allerjik rinitte yaşam kalitesi bozulmasının rinit semptom skorları ve nazal hiperreaktivite skorlarıyla orta derecede uyumluluk gösterdiği anlaşılmıştır.

Allerjik rinit yaşam kalitesini, öğrenme ve verimlilik kapasitesini önemli derecede bozan bir hastalıktır<sup>[558]</sup>. Hastalar burun tıkanıklığı, burun akıntısı ve hapşırık semptomları nedeniyle kendilerini oldukça rahatsız hissederler. Gece uykusunu rahat uyuyamadıkları için huzursuz oldukları gibi gündüz de yorgun düşerler. Ayrıca ağız kuruluğu, konsantrasyon güçlüğü ve baş ağrısı gibi ek belirtiler de yaşarlar. Mendil taşıma zorunluluğu, burun sümkürme ihtiyacı gibi

problemler de bu hastaların hayatını zorlaştıran faktörlerdir. Günlük aktivitelerinin kısıtlanması hastaları sınırlı ve huzursuz yapar. Allerjik rinit şiddetinin, yaşam kalitesini etkileyen en önemli faktör olduğu gösterilmiştir<sup>[559]</sup>.

Rinite yaşam kalitesi ya jenerik ya da spesifik ölçekler kullanılarak değerlendirilebilmektedir. Jenerik ölçekler (sıklıkla SF-36) kullanılarak yapılan çalışmalarda allerjik rinite yaşam kalitesi bozulmasının rinit semptom skorları ve nazal hiperreaktivite skorlarıyla orta derecede uyumluluk gösterdiği anlaşılmıştır<sup>[1]</sup>. Ancak allerjik rinite özgü yaşam kalitesi ölçeklerinin hastaların hastalıkla ilgili problemlerini daha doğru bir şekilde yansıttığı kabul edilmektedir<sup>[1,560]</sup>. Rino-konjunktivit yaşam kalitesi anketi (RQLQ) ve rinit yaşam kalitesi anketi bu amaçla sık olarak kullanılan olan spesifik anketlerdir ve sonuncu anketin hem yetişkin hem de çocuk versiyonu Türkçe'ye çevrilmiş ve geçerliliği kanıtlanmıştır<sup>[408,409]</sup>. Orta-ağır intermitten veya persistan allerjik rinitli olgularda RQLQ anketi sonuçlarının hafif olgulara kıyasla belirgin şekilde daha bozuk olduğu saptanmıştır<sup>[1]</sup>. Allerjik rinitli hastalarda H<sub>1</sub> antihistaminler, nazal kortikosteroidler, antihistaminlerle nazal kortikosteroidlerin kombinasyonları, lökotrien reseptör antagonistleri ve immünoterapi ile tedavinin RQLQ üzerine etkileri çok sayıda klinik çalışmayla araştırılmıştır<sup>[1]</sup>. Bu çalışmalarda söz konusu tedavilerin RQLQ üzerine etkileri alışılga gelen tedavi etkinliğini belirleme skorlarıyla uyumlu olarak saptanmıştır<sup>[1]</sup>. Allerjik rinitin çocuklardaki etkisini ölçmek amacıyla pediatrik allerjik hastalık yaşam kalitesi ölçeği de geliştirilmiş ve bu ölçek sonuçlarındaki bozukluğun allejen maruziyeti ve hava yolu inflamasyonu doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir<sup>[1]</sup>. Astım ve rinit birlikteliğinin hastanın yaşam kalitesi üzerine olan etkisini ölçmek üzere de "RHINASTHMA" isimli bir ölçek geliştirilmiştir<sup>[561]</sup>.

### Uyku Bozukluğu

Allerjik rinitin uyku bozukluklarına yol açabildiği gösterilmiştir. Zor soluk alıp vermeye bağlı uyku bozukluklarının sosyal yaşam, iş becerileri ve öğrenme gibi fonksiyonları etkilediği, tedavi sonucu uyku kalitesinin düzeldiği ve uyku bozukluklarına bağlı kısıtlanmaların ortadan kalktığı görülmüştür<sup>[562]</sup>.

Burun tıkanıklığı ve burun akıntısı uykuyu en çok etkileyen belirtilerdir; burun tıkanıklığı apne, hipopne ve horlamaya yol açabilir. Allerjik rinitli olgularda obstrüktif apnenin daha sık ve daha uzun süreli olduğu gösterilmiştir. Apne ve hipopne burun tıkanıklığı olan kimselerde olmayanlara göre 1.8 kat daha

fazladır<sup>[382]</sup>. Bir çalışmada perennial allerjik rinitlilerin %68'i, intermitten allerjik rinitlilerin %48'i hastalığın uykularını etkilediğini bildirmişlerdir<sup>[563]</sup>.

### Öğrenme ve Sosyal Yaşam

Semptomları yeteri kadar kontrol altında olmayan allerjik rinitli olgular bu semptomların direkt etkisi veya uyku kalite ve süresinin bozulması ve buna bağlı gündüz yorgunluğu sebebiyle öğrenme gücünü çekerler<sup>[564]</sup>. Birçok hastanın ev ve aile yaşamı allerjik rinitten etkilenir. Allerjen karşılaşmasından çekinme nedeniyle allerjik rinitli hasta ailesiyle birlikte tüm aktivitelere katılmakta zorluk yaşayabilir<sup>[565]</sup>. Benzer şekilde çocuklar öğrenme kapasitelerindeki azalma veya arkadaşlarıyla oyunlara katılmama gibi zorluklar nedeniyle sıkıntı yaşarlar. Bir çalışmada allerjik rinitin sosyal hayat üzerindeki etkisine en çok katkıda bulunan faktörler sırasıyla utanma (%70), engellenme (%72) ve mendil taşıma mecburiyeti, burun ve göz silme veya sümkürme zorunluluğu gibi çeşitli günlük problemler (%98) olarak sıralanmıştır<sup>[566]</sup>.

### Verimlilik ve Sosyoekonomik Etkilenme

Allerjik rinitin sağlık harcamaları yoluyla doğrudan ve iş gücü kaybı nedeniyle dolaylı sosyoekonomik etkileri vardır<sup>[567]</sup>. Olguların yarısında mesleki verimliliğin düştüğü veya iş gücü kaybı yaşandığı saptanmıştır. Mesleki etkilenme mevsimsel rinite %60, perennial rinite %40 civarındadır<sup>[568]</sup>. Sadece hastalığın kendisi değil, kullanılan ilaçlar da verimliliği etkileyebilir. ABD'de allerjik rinitin yılda 3.5 milyon iş günü kaybı ve 2 milyon okul günü kaybına yol açtığı hesaplanmıştır<sup>[569]</sup>. Allerjik rinitin sıklıkla diğer solunum yolu hastalıklarıyla birlikte olması sosyoekonomik etkisini de artırır.

Allerjik rinit en sık astım ile birarada görülmekte ve son yıllarda rinitin astım üzerine olan etkileri üzerinde önemle durulmaktadır. Epidemiyolojik ve klinik çalışmalar rinitin tedavi edilmesiyle astım semptomlarında gerileme olduğunu göstermektedir. Hem allerjik rinit hem de astım tek başlarına yaşam kalitesini ayrı ayrı bozmakla birlikte allerjik rinite bozulmanın daha çok günlük aktiviteler, duygudurum ve davranış gibi sosyal ve mental alt başlıklarda olduğu, astımda ise daha çok fiziksel aktivitelerin etkilendiği dikkati çekmektedir<sup>[570]</sup>. Astım ile rinitin birlikte bulunduğu hastalarda yaşam kalitesi bozukluğunun astımın tek başına bulunduğu olgulardan farklı olmadığı gösterilmiştir<sup>[571]</sup>.

16

## Allerjik Rinitin Ayırıcı Tanısı



## Önemli Noktalar

- ✓ Kronik rinitler, hem yaşam kalitesini bozması hem de komorbid durumları alevlendirmesi nedeniyle direkt ve indirekt maliyeti yüksek bir hastalık grubudur.
- ✓ Kronik rinitin en sık formu allerjik rinittir.

Rinit, hastanın hekime başvurmasına neden olan başlıca yakınmalardan birisidir. Allerjik rinit, kronik rinitin en sık rastlanan formudur ve rastlanma sıklığı toplumdan topluma farklılık göstermekle birlikte, yaklaşık %10-25 arasında değişir. Allerjik riniti olan hastaların %30-50'sinde nonallerjik tetikleyicilerin de etkisi vardır ve allerjik ile nonallerjik rinit birlikte bulunur<sup>[1,572]</sup>. Kronik rinitler, hem yaşam kalitesini bozması hem de komorbid durumları alevlendirmesi nedeniyle direkt ve indirekt maliyeti yüksek bir hastalık grubudur<sup>[230]</sup>. Okula ve iş yerine devam edilen günlerin kaybı, iş yerindeki verimliliğin ve okuldaki başarının azalması gibi etkileri olur<sup>[2]</sup>.

Rinit, burun akıntısı, burunda tıkanıklık, kaşıntı veya hapşırık ile karakterize bir klinik durumdur. En sık rastlanan kronik rinit tipi allerjik rinit olmakla birlikte birçok nonallerjik rinit tipi de vardır<sup>[56,106]</sup> (Tablo 17).

## Rinit Tipleri

**Allerjik rinit:** Atopik bireylerde inhale edilen allerjenik partiküller allerjen spesifik IgE yapımına neden olur. Aynı allerjen daha sonra yeniden inhale edildiğinde mast hücrelerin yüzeyinde bulunan IgE molekülüne bağlanır. Bu bağlanma, IgE aracılığıyla mast hücrelerinin uyarılmasına, daha önceden sentez edilmiş olan histaminin degranülasyonuna ve sisteinil lökotrienler ile PGD<sub>2</sub>'nin sentezine yol açar<sup>[1,56]</sup>. Bu mediyatörler dakikalar içinde akut mukozal ödem, mukus sekresyonunda artış, vasküler geçirgenlik artışıyla vasküler sızma ve duyuşal sinirlerin uyarılmasına neden olur. Bu uyarılmadan saatler sonra geç faz yanıt olarak IL-5 gibi sitokinler ve kemotaktik faktörlerin salınmasıyla eozinofiller başta

Tablo 17. Rinit tipleri

I. Allerjik rinit
II. Nonallerjik rinit
a. Vazomotor/idiyopatik rinit
1. İrritanlarla tetiklenen (örn. klor)
2. Soğuk havayla tetiklenen
3. Egzersizle tetiklenen (örn. koşma)
4. Saptanamayan ve tanımlanamayan tetikleyiciler
b. Tat duyusu ile ilgili rinit
c. İnfeksiyöz rinit
d. NARES
III. Mesleki rinit
a. Protein veya bazı kimyasal etkenlere bağlı IgE aracılı (hayvan proteinleri, lateks, buğday)
b. Çeşitli kimyasal madde inhalasyonu ile IgE dışı ancak bilinmeyen immün mekanizmaların yol açtığı
c. İrritanlarla alevlenen
IV. Diğer rinit sendromları
a. Hormonal değişikliklerin uyardığı
1. Gebelik, menstrüasyon, postmenopozal
2. Akromegali
3. Hipotiroidi
b. İlaçların uyardığı
1. Rinitis medikamentoza
2. Doğum kontrol hapları
3. Antihipertansifler ve diğer kardiyovasküler ilaçlar
4. Asetilsalisilik asit/NSAİİ
5. Antipsikotikler
6. Diğer ilaçlar
c. Atrofik rinit
d. İnflamatuvar-immünolojik hastalıklarla birlikte olan rinit
1. Granümatöz infeksiyonlar
2. Wegener granülomatozu
3. Sarkoidoz
4. Churg-Strauss sendromu
5. Midline granüloma
6. Relapsing polikondritis
7. Amiloidoz

NARES: Eozinofili ile seyreden nonallerjik rinit sendromu; NSAİİ: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç.

olmak üzere diğer inflamatuvar hücre göçü gerçekleşir. Geç faz sırasındaki belirtiler, erken reaksiyon belirtileriyle benzer olabilir ancak burun tıkanıklığı daha baskındır.



Temelinde saptanabilen allerjik mekanizmalar yer alır. Herhangi bir yaşta başlayabilir. Fakat tipik olarak başlangıç yaşı 9-11'dir. Polenler, hayvan tüyleri, funguslar ve ev tozu akarları IgE yapımına ve allerjiye en sık yol açan allerjenlerdir.

**Nonallerjik rinit:** Patogenezi henüz açıklanamamış olan heterojen bir grup hastalığı içermektedir. Ancak bir grubunda bazen inflamasyon bulgular olabilir.

#### Nonallerjik rinit sendromları:

**1. Persistan nonallerjik rinit (PNAR):** İdiyopatik rinit, vazomotor rinit olarak da adlandırılır. Allerji veya infeksiyonlara bağlı olmaksızın gelişen kronik burun akıntısı ve/veya burun tıkanıklığı ile karakterizedir. Isı veya nem değişiklikleri, sigara dumanı, her türlü koku, alkol, egzersiz ve emosyonel faktörler gibi nonallerjik çevresel faktörlere yanıt olarak semptomlar uyarılabilir.

**2. Eozinofili ile seyreden nonallerjik rinit sendromu (NARES):** Allerjenlere karşı saptanabilen bir duyarlılık olmaksızın, yıl boyu süren nazal semptomlarla karakterizedir. Tipik olarak burun tıkanıklığıyla birlikte hapşırık, burun akıntısı, burun kaşıntısı ve sıklıkla koku alamama yakınmaları vardır. Allerjenlere karşı duyarlılık olmamasına rağmen burun sürüntüsünde eozinofili vardır. PNAR'dan farkı da nazal sekresyonlardaki bu eozinofilinin varlığıdır. Genellikle orta yaşlı erişkinlerde rastlanır. NARES'in nazal polipozis ve asetilsalisilik asit duyarlılığının erken evresi olduğuna dair bazı veriler vardır.

**3. Tat duyası ile ilişkili rinit:** Gıda alımından hemen sonra oluşan burun akıntısı söz konusudur. Kolinerjik özelliktir. Sıklıkla, sıcak veya baharatlı gıdaların yenmesinden sonra olur. Alkol içilmesini takiben, etanolün vazodilatasyon yapıcı farmakolojik etkisine bağlı olarak bireyler burun tıkanıklığından yakınabilirler. Diğer organ sistemlerine ait semptomlar olmaksızın sadece rinit semptomlarına yol açan IgE aracılı gıda allerjisi oldukça seyrek görülür.

**4. İlaçların uyardığı rinit:** Hem topikal hem de ağız yoluyla alınan ilaçlar rinite neden olabilir. Üç ile beş günden daha uzun süre kullanılan topikal vazokonstriktörler, kesilmelerini takiben rebound olarak burun yakınmalarını arttırabilirler. Bu duruma siliyer epitel hücrelerin kaybı da eşlik ediyorsa rinitis medikamentoza olarak adlandırılır. Metamfetamin, kokain gibi maddelerin burun içine tekrarlayan kullanımları, rebound konjesyon, erozyon ve septal per-

forasyona neden olabilir. Ağız yoluyla alınan asetilsalisilik asit ve diğer NSAİİ'ler doğum kontrol hapları ve antihipertansifler (özellikle beta-blokerler ve ACE inhibitörleri, aynı zamanda prostat hipertrofinde de kullanılan alfa-adrenerjik antagonistler) ilaca bağlı rinitten sorumlu olabilir.

**5. Hormonal rinit:** Oral kontraseptifler, konjuge östrojenler, progesteronlar, tiroid hastalıkları, akromegali, puberte, menstrüasyon, emzirme, gebelik ve menopoz gibi hormonal değişikliklere neden olan etkenler kronik rinite yol açabilir. Gebelik sırasında hormonların uyardığı vazodilatasyon ve artmış kan akımı, burunda vasküler göllenmeyi arttırarak özellikle burun tıkanıklığına neden olur. Doğumu takiben iki hafta içinde gerilemesi beklenir.

**6. Atrofik rinit:** Hem primer hem de sekonder olarak tanımlanmıştır. Primer form genellikle gelişmekte olan ülkelerde, sıcak iklim şartlarında yaşayan orta ve ileri yaşlı erişkinlerde sıklıkla sinüzitle birlikte görülür. Nazal mukozanın ilerleyici atrofisi, kemik dokusu ve türbinatların rezorpsiyonu altta yatan nedenin infeksiyon olduğunu düşündürür. Genel kabul edilen görüş, yaşla ilişkili mukozal atrofinin sekonder bakteriyel infeksiyonlarla komplike olmasıdır. Burun mukozasının aşırı kuruluğu, kurutların oluşması ve kötü koku başlıca şikayetlerdir. Nazal mukozal doku kaybı, nazal direnci azaltarak paradoksal olarak hastanın ciddi burun tıkanıklığı duymasına neden olur. Sekonder atrofik rinit, travma, nazal kaviteye aşırı cerrahi girişim, irradyasyon ve diğer primer sinüs ya da nazal hastalıklara eşlik eder.

**7. Mesleksel rinit:** Semptomlar tipik olarak iş yerinde maruz kalma sonrası ortaya çıkar, iş yerinden uzaklaşırsa geriler. Bu durum IgE aracılı mekanizmalarla tetiklenebileceği gibi, IgE aracılığı olmayan immünolojik mekanizmalar veya irritasyonla da gelişebilir. Daha önceden kronik riniti olan hastalarda iş yeri özelliklerine göre semptomlar daha da kötüleşebilir. Mesleksel rinit sıklıkla mesleksel astımla birlikte bulunabilir.

#### Ayırıcı Tanıda Göz Önüne Alınması Gereken Diğer Durumlar

**İnfeksiyöz rinosinüzit:** Hem akut viral üst solunum yolu infeksiyonları hem de akut ve kronik bakteriyel sinüzitler rinit semptomlarıyla gelebilir. Bu hastalarda ek olarak ateş, halsizlik ve kas ağrıları gibi konstitüsyonel semptomların olması, burun kaşıntı-



sının olmaması ve tablonun 7-10 gün içinde gerilemesi akut enfeksiyonu düşündürür. Bakteriye sinüzitte, yüz ve baş ağrısı, basınç hissi, pürülan burun akıntısı, postnazal akıntı ve sürekli burun tıkanıklığı bulunabilir. Sadece öyküye dayanılarak rinit ve sinüzit ayırıcı tanısını yapmak güçtür.

**Septal deviasyon:** Tek veya iki taraflı burun tıkanıklığı, postnazal akıntı yakınmaları olur. Nazal kavite muayenesi, fiberoptik rinofaringoskopi ve bilgisayarlı tomografi tanı konulmasına yardımcı olur.

**Adenoid hipertrofi:** Genellikle çocuklarda görülür. İki taraflı burun tıkanıklığı, gece ağız açık uyuma ve horlama yakınmalarına neden olur. Nazofarenksin ayna ile muayenesi, anterior rinofaringoskop veya bilgisayarlı tomografi incelemesiyle tanı konulur.

**Nazal polipler:** Tek veya iki taraflı burun tıkanıklığı, koku alamama ve burun akıntısına neden olan benign inflamatuvar mukozal gelişimlerdir. Nazal polipozise eşlik eden asetilsalisilik asit duyarlılığı ve astım varsa, bu klinik tablo asetilsalisilik asit ile alevlenen solunum yolu hastalığı olarak tanımlanmaktadır.

**Konka bülloza:** Sık rastlanan anatomik bir bozukluktur. Orta turbinatin hava ile dolması burun tıkanıklığına neden olabilir.

**Nazal tümörler:** Burun boşluğuna ait tümörler benign veya malign olabilir ve sıklıkla tıkanıklıkla belirtir. Jüvenil anjiyofibromalar genellikle adolesan çağıdaki erkeklerde görülür ve epistaksis ile belirtir. Nazal karsinomlar tek taraflı burun kanaması ve ağrı yakınmasıyla gelen yaşlılarda düşünülmalıdır.

**Burun içi yabancı cisimler:** Küçük çocuklarda yabancı bir cismin, örneğin oyuncak parçasının burun içine konması, tek taraflı burun tıkanıklığı, kötü koku, pürülan burun akıntısı ve hatta sinüzite neden olabilir.

**Beyin omurilik sıvısı (BOS)'na bağlı burun akıntısı:** İnatçı, açık renkli burun akıntısının varlığı BOS kaçağını düşündürmelidir. Genellikle travma veya cerrahi bir girişimi takiben ortaya çıkarsa bazen

spontan olarak da gelişebilir. Nazal sekresyonlarda bulunmayan beta-2 transferrin protein tayini, gelen sıvının BOS olduğunu göstermesi açısından spesifik bir göstergedir.

**Larengofarengeal/farengonazal reflü:** Gastroözefageal reflü üst özefagusu etkilerken, larenks ve/veya farengeal alan sıklıkla larengofarengeal reflü olarak tanımlanır. Larengofarengeal reflüsü olan bebeklerde nefeste tıkanıklıklar, apneik ataklar ve tekrarlayıcı pnömoniler görülür. Mamaların aspirasyonu sekonder kimyasal/infeksiyöz rinite neden olabilir.

**Siliyer disfonksiyon:** Primer veya sekonder siliyer diskinezi, siliyaların normal işlev görmesini engelleyerek tekrarlayan rinit ve sinüzitlere neden olur.

**Üst solunum yolunu etkileyen sistemik hastalıklar:** Birçoğunun tanısı için biyopsi gerekir.

**a. Wegener granülomatozu:** Sistemik nekrotizan bir vaskülitir. Pürülan burun akıntısı, septal erozyonlar ve perforasyon olabilir.

**b. Sjögren sendromu:** Dış salgı bezlerinde hasara yol açan bu otoimmün hastalık burun tıkanıklığı, kuruluk ve burunda kurutlara neden olabilir.

**c. Sarkoidoz:** Sistemik granülom oluşumlarıyla karakterizedir. Nazal granülomlar burun tıkanıklığı yapabilir.

**d. Churg-Strauss sendromu:** Allerjik granülomatöz anjiitis olarak da bilinir. Kronik rinosinüzit, astım ve periferik kanda eozinofili ile karakterize otoimmün bir vaskülitir.

**e. Relapsing polikondritis:** Kartilajlarda hasarlanmayla karakterize bir hastalıktır. Burun tıkanıklığı, kurut oluşumu ve burun akıntısıyla belirtir. Tekrarlayan ataklar burunda deformiteye neden olabilir.

**f. Amiloidoz:** Üst hava yollarında amiloid birikimi burunda konjesyon veya tam tıkanıklığa neden olabilir.

**g. Midline granüloma:** T hücre lenfomasıdır. Nazal konjesyon ve tıkanıklık gibi rinit semptomlarına neden olur.

17

## Allerjik Rinitte Diğer Uzmanlık Dallarının Yeri



### Önemli Noktalar

- ✓ Allerjik rinit, allerji hastalıkları uzmanları dışındaki branşlar açısından anamnezle teşhis edilebilen bir hastalıktır.
- ✓ Sadece allerji hastalıkları uzmanı tarafından yapılması gereken deri ve/veya spesifik allerji testleri aslında korunma ve tedavi bazlıdır.

Allerjik rinit, allerji hastalıkları uzmanları dışındaki branşlar açısından anamnez ile teşhis edilebilen bir hastalıktır. Ülkemizde mevsimsel rinokonjunktivitinin ana nedeni polen allerjisi olduğundan spesifik immünoterapi düşünülmediği sürece, mevsimsel rinokonjunktivitli hastalara allerji testleri uygulanması gereksizdir. Ancak polen dışı duyarlılıklarla ilişkilendirilebilecek mevsim dışı yakınmaların olduğu ve yıl boyu süren persistan rinitli hastalar gibi anamnezin yetersiz kaldığı durumlarda allerjik değerlendirme gerekebilir.

Sadece allerji hastalıkları uzmanınca yapılması gereken deri ve/veya spesifik allerji testleri aslında korunma ve tedavi bazlıdır.

### Kulak Burun Boğaz Uzmanı

Çocuk ve erişkinlerde allerjik rinit tanısı koyar, ancak allerjik değerlendirme yapamaz. Rinit tedavisi yapabilir. Spesifik immünoterapi gereken durumlarda hastayı allerji hastalıkları uzmanına göndermelidir. Spesifik immünoterapi başlanmış hastanın, idame tedavisini yürütebilir.

Kulak burun boğaz dışı uzmanlık branşları; allerjik rinit teşhisi koydukları hastanın, ayırıcı tanısı açısından ve standart tedaviye yanıt sorunu olduğunda, kulak burun boğaz ve allerji uzmanı (çocuk ya da erişkin) muayenesi istemelidir.

### Pratisyen ve Aile Hekimi

Çocuk ve erişkinlerde allerjik rinit tanısı koyar ve tedavisini yapabilir. Ancak standart tedaviye yanıt vermeyen veya allerjik değerlendirme gereken hastaları kulak burun boğaz veya allerji uzmanına gönderir. Spesifik immünoterapi başlanmış hastanın, idame tedavisini yürütebilir.

### Göğüs ve İç Hastalıkları Uzmanı

Erişkin hastalara allerjik rinit tanısı koyar ve tedavisini yapabilir. Ancak standart tedaviye yanıt vermeyen veya allerjik değerlendirme gereken hastaları kulak burun boğaz veya allerji uzmanına gönderir. Spesifik immünoterapi gereken durumlarda hastayı allerji hastalıkları uzmanına göndermelidir. Spesifik immünoterapi başlanmış hastanın, idame tedavisini yürütebilir.

### Çocuk Hastalıkları Uzmanı

Çocuk hastalara allerjik rinit tanısı koyar ve tedavisini yapabilir. Ancak standart tedaviye yanıt vermeyen veya allerjik değerlendirme gereken hastaları kulak burun boğaz veya allerji uzmanına gönderir. Spesifik immünoterapi gereken durumlarda hastayı allerji hastalıkları uzmanına göndermelidir. Spesifik immünoterapi başlanmış hastanın, idame tedavisini yürütebilir.

### Göz Hastalıkları Uzmanı

Allerjik rinit/rinokonjunktivit tanısı koyabilir ve tedavi başlayabilir. Ayırıcı tanı açısından ve standart tedaviye yanıt sorunu olduğunda, kulak burun boğaz ve allerji uzmanı (çocuk ya da erişkin) muayenesi istemelidir, allerjik değerlendirme yapamaz.

### Dermatoloji Uzmanı

Allerji uzmanı olmadığı sürece, allerjik rinit tanısı ve tedavisi ve allerjik değerlendirme yapamaz. Allerji yandal uzmanı olduğunda, allerji uzmanının haklarına sahip olur.

18

## Allerjik Rinitte Sevk Zinciri



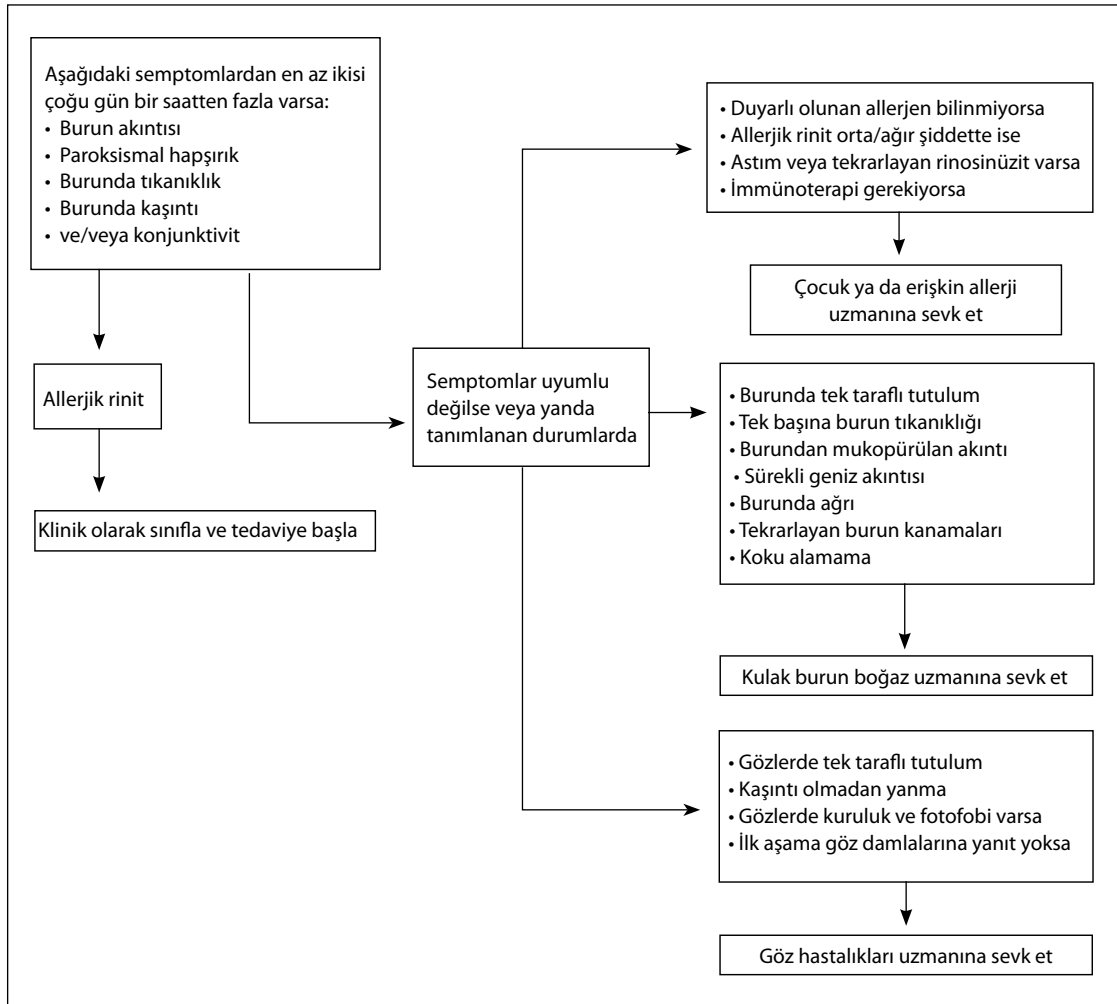
## Önemli Noktalar

- ✓ Hastalarda allerjik rinite eşlik eden diğer allerjik hastalıkların varlığı birkaç branştan doktorun birlikte takibini gerektirir.
- ✓ Allerjik rinit tanısı konulan olgularda mutlaka astım semptomlarının da sorgulanması gerekir.

Allerjik rinitte tanı konulduktan sonra hangi hastanın hangi branştan hekim tarafından izleneceğinin de planlanması gerekir<sup>[573]</sup>. Bu konuda belirleyici olan hastalığın şiddeti, eşlik eden başka allerjik hastalıkların ve yapısal bozuklukların varlığı ve hastanın uygulanan tedaviye verdiği yanıtıdır (Şekil 3).

Allerjik rinit tanısı klinik olarak konulmuşsa uygun bir zamanda hastaya deri prik testlerinin yapılması ve duyarlı olunan allerjenlerin saptanması gerekir. Bu, hem korunma ve ilaç başlanma zamanının saptanması, hem de immünoterapi kararı için gereklidir.

Hastalarda allerjik rinite eşlik eden diğer allerjik hastalıkların varlığı birkaç branştan hekimin birlikte takibini gerektirir<sup>[573]</sup>. Allerjik rinit olgularının yaklaşık olarak %10-40'ında aynı zamanda astım da vardır. Özellikle orta/ağır formdaki allerjik rinit olgularında astım olasılığı çok daha fazladır. Bu nedenle



Şekil 3. Allerjik rinitli hastada sevk zinciri.

allerjik rinit tanısı konulan olgularda mutlaka astım semptomlarının da sorgulanması gerekir. Astım ve allerjik rinit tedavilerinin birlikte yapılması, her iki hastalığın da kontrolünü kolaylaştırırken hastaların ilaç yükünü de azaltmaktadır. Bu grup hastaların mutlaka astım tanısı ve tedavisi konusunda deneyimli uzman hekimler tarafından (allerji ve göğüs hastalıkları uzmanları gibi) izlenmesi gerekir<sup>[1,230]</sup>.

Tedavi rehberlerinde önerilen tedavilere rağmen hastalarda semptomlar kontrol altına alınamıyorsa, sorumlu allerjenler saptanmamış ve bunlara yönelik çevresel önlemler alınmamışsa, hastada ek olarak astım ve/veya tekrarlayan sinüzit varsa ve immüno-terapi yapılması planlanıyorsa hastanın mutlaka bir çocuk ya da erişkin allerji uzmanına sevk edilmesi gerekir. Ayrıca, atopik dermatit semptomlarının da kontrol edilmesi ve hastaların bu yönden de allerji ve dermatoloji uzmanları tarafından izlenmesi gerekir.

Allerjik rinit için mutad olmayan belirtiler [bulguların tek taraflı olması, yalnızca burun tıkanıklığının, burunda mukopürülan akıntının, sürekli geniz akıntısının olması (postnazal drip), burunda ağrı, tekrarlayan burun kanamaları olması ve koku alamama durumu] varsa bu hastaların mutlaka bir kulak burun boğaz uzmanı tarafından değerlendirilmesi gerekir.

Allerjik rinit olgularında sıklıkla eşlik eden hastalıklardan biri de allerjik konjunktivitir. Ancak allerjik konjunktivit ile uyumlu olmayan gözlerde tek taraflı tutulum, kaşıntı olmadan yanma, gözlerde kuruluk ve fotofobi varlığı ve ilk aşamada verilen kortikosteroid içermeyen göz damlalarına yanıt alınamaması durumunda hastaların mutlaka bir göz hastalıkları uzmanı tarafından görülmesi gerekir.

19

## Tedavi

## İ. ÇEVRESEL ve TETİKLEYİCİ FAKTÖRLERİN KONTROLÜ



## Önemli Noktalar

- ✓ Allerjik rinitli hastalarda kontrolünün sağlanması ve sürdürülmesi açısından primer ve sekonder koruma kolay değildir.
- ✓ Allerjik rinit tedavisinde istenilen düzeydeki kontrol, her hastada farmakoterapi ve korunma yöntemlerinin birlikte uygulanmasıyla başarılır.

Günümüzde, atopi genleri taşıyan çocuklarda beslenme ya da allerjenlerden korunmayla duyarlılık gelişiminin önlenmesi (primer korunma) kolay değildir. Duyarlı hale gelmiş, atopik bünye gelişmiş bir çocukta da rinit gibi bir allerjik hastalığın korunma yöntemleriyle ortaya çıkmasının engellenmesi (sekonder korunma) çok zordur<sup>[1]</sup>. Bu durumda ancak hastalık başlangıcı geciktirilebilir<sup>[574]</sup>. Buna rağmen, allerjik riniti klinik olarak başlamış bir hastada korunma yöntemleriyle rinit bulgularının ortaya çıkmasının (tetiklenmesinin) engellenmesi, hatta hastanın ilaç gereksiniminin azaltılması mümkündür (tersiyer koruma)<sup>[1]</sup>. Bu nedenle allerjik rinitli hastaların korunma konusunda bilgilendirilmesi, hastalık kontrolünün sağlanması ve sürdürülmesi açısından çok büyük önem taşır.

**Allerjik Rinit-Çevresel Korunma**

Allerjik hastalıklar klinik olarak başladıktan sonra, öncelikle farmakolojik tedaviyle kontrol altına alınır. Ancak yakınmaların tamamen kontrol altına alınabilmesi için genellikle bu yeterli olmaz. Çevredeki hastalık bulgularını tetikleyecek etkenlerden de uzak durmak gerekir. İstenilen düzeydeki kontrol, hemen hemen her hastada farmakoterapi ve korunma yöntemlerinin birlikte uygulanmasıyla başarılır (Tablo 18).

Allerjik rinitli hastalarda çevre korunma önlemlerine yönelik yapılan çalışmaların metodolojik

**Tablo 18. Allerjik rinitte korunma önlemleri****Polenler**

1. Polen mevsiminde açık havada uzun süre kalınmamalıdır.
2. Evler akşam saatlerinde havalandırılmalıdır.

**Ev tozu akarları**

1. Evlerde nem oranı %50'nin altında olmalıdır.
2. Yerler halı ile kaplanmamalıdır.
3. Nevresim takımları 60°C ısıda yıkanmalıdır.
4. Akarisid, HEPA filtreleri ve akar geçirmeyen yatak kılıfları sadece doktor mutlaka önermişse kullanılmalıdır.

**Küfler**

1. Evlerde nem oranı %50'nin altında olmalıdır.
2. Özellikle banyo gibi küf oluşumuna uygun ortamlar kontrol edilmelidir.
3. Evler sık sık havalandırılmalıdır.
4. Yerler halı ile kaplanmamalıdır.

**Evcil hayvanlar**

1. Evcil hayvanlar evden uzaklaştırılmalıdır.
2. Hayvanlar evde yaşamaya devam ederse yatak odasına alınmamalı, sık yıkanmalıdır.

farklılığının yanı sıra, bu çalışmalara alınan hasta gruplarının klinik heterojenitesi nedeniyle korunma konusunda "meta-analizler" yapılamamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından belli aralıklarla düzenlenen çalıştaylar sonunda allerjik rinit ve allerjik rinitin astım üzerine etkisi (ARIA) ile ilişkili veriler yayınlanmaktadır<sup>[1]</sup>. Sonuncusu 2010 yılında kanıta dayalı verilerle düzenlenen bu rehberde korunma yöntemlerine de yer verilmiştir<sup>[230]</sup>.

**Polenler için Önlemler**

Doğada bulunan çayır, ot, yabani ot ve ağaç polenleri özellikle intermittan rinitte dış ortam tetikleyici etkenleri olarak yer alır. Ancak polenler bazı bölgelerde persistan rinitte de tetikleyici etken olabilir<sup>[1]</sup>. Aynı hastada birden fazla polen grubuna karşı duyarlılık birarada bulunabilir. Allerjik rinitli hastalardaki polen duyarlılığı bölgesel farklılık göstermektedir. Ülkemizde, polenlerin atmosferde aylara göre yükselme oranlarını gösteren ayrıntılı polen haritaları henüz oluşturulmaya başlanmıştır. Polen salınımının yoğunluğu ve süresi yıldan yıla değişse de, polen duyarlı allerjik rinitli hastalarda, her yıl hemen hemen aynı mevsimde klinik bulgular ortaya çıkar. Bu mevsimlerde dış ortamlarda az vakit geçirmek, pikniğe gitmemek, evleri polen düzeylerinin daha düşük

olduğu akşam saatlerinde havalandırmak, öncesinde tüm pencereleri kapalı tutmak ve her akşam duş yapılmasını önermek gereklidir.

### Ev Tozu Akarları İçin Önlemler

Persistan allerjik rinitte en sık karşımıza çıkan iç ortam tetikleyici etkenleri akarlardır. Ev, kreş, okul, cami gibi kapalı alanlarda bulunur. Akarlarla teması önlemek için bazı teknikler geliştirilmiştir. Bunlar; fiziksel (ısıtma, havalandırma, dondurma, yıkama, bariyer yöntemleri, hava filtrasyonu ve vakumlama) ya da kimyasal (akarisidler) teknikler olarak özetlenebilir<sup>[575]</sup>. Akar geçirmeyen yatak-yorgan kılıfları, akarisidler ve HEPA filtreleri kullanımının akar miktarını azalttığı gösterilmiştir<sup>[576]</sup>. Ancak bu önlemlere rağmen rinit bulgularında çok az düzelme olduğu, koruyucu önlem olarak sadece yatak kılıfı kullanmanın da hastalık kontrolünde işe yaramadığı anlaşılmıştır<sup>[230,576]</sup>. Bu nedenle akara duyarlı allerjik rinitli hastalara korunmaya yönelik kesin bir öneride bulunmak zordur. Hastalardan bazı basit önlemlerin hepsine birden uymaları istenmelidir. Örneğin; iç ortam nem oranı %50'nin altına düşünce akarlar kurur ve ölür. Bu nedenle ev içi ortamların kesinlikle nemli, rutubetli olmaması gerekmektedir. Bu anlamda özellikle evlerin en nemli yeri olan banyolara dikkat çekilmesi, buralarda gerekli izolasyon önlemlerinin alınması gereklidir. Yatak odalarında buhar yapılmamalı, akarların çok yoğun bulunduğu yün malzemeler, duvardan duvara kaplı halılar kullanılmamalı, nevresim takımları 60°C'de yıkanmalıdır.

### Küfler İçin Önlemler

Küfler, ev içi ve ev dışında bulunan aeroallerjenlerdir. Genellikle persistan rinitte tetikleyici faktör olarak rol oynarlar. Ev içi ortamların, özellikle de banyoların aşırı nemli ve rutubetli olması, evde havalandırma yetersizliği küflerin çoğalmasına yol açar. İç ortamlarda küf miktarını azaltmak için nem oranının %50'den daha düşük olmasını sağlamak gerekmektedir<sup>[230]</sup>. Hastanın yakınmalarının küf duyarlılığı ile ilişkili olduğu kesin olarak anlaşılmışsa nem azaltıcı cihazlar kullanılabilir. Evlerde bulunan sakı bitkilerinin de küf kaynağı olabileceği unutulmamalıdır. Allerjik rinitte dış ortam küflerine karşı alınacak önlemlerle ilgili kanıta dayalı bir veri henüz elimizde yoktur.

### Hamam Böcekleri İçin Önlemler

Özellikle astım ataklarını tetikledikleri bilinen bu aeroallerjenler persistan rinitte de önemli rol oynar.

Duyarlılık akar allerjilerinde olduğu gibi bölgesel farklar gösterir. Nem oranı yüksek, deniz kenarı yerleşimlerde iç bölgelerden daha yüksek duyarlılık saptanmaktadır. Evlerde halılar, kilimler ve yataklarda bu allerjen bol miktarda bulunur. Ayrıca çevresine, arkasına ulaşımı zor olan eşyalar ve mobilyalar da önemli allerjen kaynaklarıdır. Bu nedenle evlerde düzenli temizlik yapılması, gerektiğinde insektisit kullanılması allerjen miktarında azalmaya yol açar<sup>[577]</sup>.

### Ev Hayvanları İçin Korunma Önlemleri

Kedi, köpek ve kuş duyarlılığı olan allerjik rinitli çocukların evlerinden bu hayvanların uzaklaştırılması gerekmektedir<sup>[230]</sup>. Özellikle kediler evden uzaklaştırılsa bile allerjenleri yıllarca ev içi ortamda kalabilir. Hayvan evden gönderilemiyorsa yatak odasına alınmamalı ve sık sık yıkanmalıdır. HEPA filtrelerinin yararı konusunda kesin kanıt yoktur. Ayrıca akarlar karşı alınan önlemler bu konuda da bir miktar koruma sağlar. Tavşan, hamster, fare ve at gibi hayvanlara karşı da duyarlılık ve hastalık gelişebildiği unutulmalıdır<sup>[577]</sup>.

### İrritan Faktörlerden Korunma

Hava kirliliği, sigara dumanı gibi özellikli olmayan bazı faktörler de özellikle semptomatik allerjik rinitli hastalarda rinit bulgularını artırabilir.

## ii. FARMAKOLOJİK TEDAVİ

### a. Antihistaminler

#### Önemli Noktalar

- ✓ H<sub>1</sub> antihistaminler mevsimsel ve yıl boyu süren allerjik rinit tedavisinde 60 yılı aşkın bir süredir birinci basamak ilaçlar olarak kullanılmaktadır.

H<sub>1</sub> antihistaminler H<sub>1</sub> reseptörlerinin inaktif şekliyle birleşerek (karşı agonist) histamin salınımını engeller. Bu yüzden en iyi sonuç allerjene maruz kalınmadan, histamin salınmadan önce profilaktik olarak düzenli kullanıldığında alınır<sup>[1]</sup>. Oral antihistaminler histaminin neden olduğu burun, damak, boğaz, göz kaşıntısı, akıntısı, hapşırık üzerine oldukça etkilidir; ancak burun tıkanıklığı üzerine olan etkileri glukokortikosteroidler veya nazal dekonjestanlar kadar güçlü değildir<sup>[396]</sup>.

Klorfeniramin, difenhidramin, hidroksizin gibi birinci kuşak antihistaminler allerjik semptomları kontrol etmede oldukça etkin olmalarına karşın sedasyon, dalgınlık, psikomotor performansta azalma gibi santral sinir sistemi etkileri, ağız kuruluğu, idrar retansiyonu, kabızlık gibi antikolinergik yan etkileri olduğundan tercih edilmez. Loratadin, setirizin, feksofenadin, desloratadin, levosetirizin, rupatadin, ebastin daha sonra geliştirilmiş ikinci kuşak antihistaminlerdir<sup>[230]</sup>. Yan etkileri, özellikle de sedatif etkileri oldukça az olduğundan allerjik rinit tedavisinde birinci kuşak antihistaminler yerine tercih edilir. İkinci kuşak oral antihistaminlerin etkisi 1-2 saat içinde başlar. Birinci kuşak antihistaminlerin hepsi, ikinci kuşaktan olanların bazıları karaciğerde hepatik sitokrom P-450 sistemiyle metabolize olur. Makrolid antibiyotikler veya ketokonazol gibi hepatik sitokrom P-450 sistemini inhibe eden ilaçlarla birlikte kullanıldıklarında kanda metabolize olmayan kısımlarının artarak yüksek toksik dozlara ulaşma riski olduğundan doz ayarlaması yapılması gerekir. Ülkemizde bulunan oral antihistaminler Tablo 19'da verilmiştir<sup>[578,579]</sup>.

Intranazal antihistaminler çocuklarda mevsimsel allerjik rinitte kullanılabilir. Nazal tıkanıklık üzerine etkisi oral antihistaminlere göre daha belirgin olabilir; ancak acı tadı olması, çocuklar tarafından intranazal kullanımının tercih edilmemesi ve sistemik emilime bağlı sedatif etkileri dezavantajlarıdır<sup>[271]</sup>. Etkileri yarım saatten az bir sürede başlar. Ülkemizde bulunan nazal antihistaminler Tablo 19'da verilmiştir.

### b. Nazal ve Sistemik Steroidler



#### Önemli Noktalar

- ✓ Nazal kortikosteroidler halen hem allerjik hem de nonallerjik rinit tedavisinde kullanılan en güçlü ilaçlardır.
- ✓ Orta-ağır veya persistan allerjik rinit tedavisinde birinci basamak tedavide önerilirler.
- ✓ Sistemik kortikosteroidler yan etkileri nedeniyle allerjik rinit tedavisinde ilk basamak ilaç seçeneği değildir. Ancak diğer tedavilerin etkisiz olduğu durumlarda kullanılabilir.

**Nazal kortikosteroidler:** Nazal kortikosteroidler halen hem allerjik hem de nonallerjik rinit tedavisinde kullanılan en güçlü ilaçlardır. Nazal kortikosteroidler hapsirik, kaşıntı, akıntı ve tıkanıklık gibi burun belirtilerini etkin biçimde azaltır. Başlangıçta ikinci basamak tedavi seçeneği olarak önerilen nazal kortikosteroidler günümüzde, özellikle persistan veya ağır belirtiler gösteren allerjik rinitli hastaların çoğunda ilk seçenek olarak kullanılmaktadır<sup>[54]</sup>.

Nazal kortikosteroidlerin allerjik rinit tedavisinde kullanılmasının mantığı, reseptör bölgesinde yüksek oranda ilaç yoğunluğu oluşturabilmesi ve sistemik yan etki riskinin en düşük düzeyde olmasıdır.

Burun içine uygulanan bir ilaç doğrudan lokal emilim veya oral alınan ilacın gastrointestinal emilimi yoluyla sistemik dolaşıma geçebilir. Buruna uygulanan ilaçların büyük kısmı hızla temizlenerek boğaza iner ve yutularak gastrointestinal sistemden de emilir. Bu durumda, emilen ilacın karaciğerden ilk geçiş metabolizmasıyla inaktive edilmesi, sistemik etkinin azaltılması için önemlidir. Flunisolid, beklometazon dipropionat ve budesonid gibi eski bileşiklerde sistemik emilim oranları daha yüksektir. Bu bileşiklerin 1/3-1/2 kadarı sistemik dolaşıma geçebilir. Budesonid için sistemik dolaşıma geçiş daha çok lokal emilim ile olur. Daha yeni bileşiklerden flutikazon propionat ve mometazon furoat hızlı ve yoğun bir ilk geçiş metabolizmasına uğratılır. Bunların sistemik emilimleri ihmal edilebilir düzeydedir<sup>[580]</sup>.

**Klinik etkiler:** Genel olarak nazal kortikosteroidler ile belirgin klinik etkinliğe günler-haftalar boyunca kullanıldığında ulaşılabilir. Ancak, daha yeni ilaçlarla belirtilerin kontrolü 1-2 günde sağlanabilir. Mevsimsel allerjik rinitli hastalarda plaseboya göre siklesonid ile en erken 12. saatte, mometazon furoat ile 7. saatte belirgin klinik etkinlik sağlandığı bildirilmiştir<sup>[581,582]</sup>.

Güncel veriler, nazal kortikosteroidler arasındaki farmakodinamik ve farmakokinetik özellik farklılıklarına rağmen allerjik rinit belirtilerini düzeltmede birbirlerine üstünlüklerinin olmadığını göstermektedir. Çok sayıda iyi düzenlenmiş kontrollü çalışmanın verilerine göre bütün nazal kortikosteroidler hem mevsimsel, hem de perennial allerjik rinit üzerine etkilidir<sup>[580]</sup>.

Nazal kortikosteroidler, allerjik rinit tedavisinde tek başına kullanılabilen en etkin ilaçlardır ve birçok çalışma grubu tarafından orta-ağır veya persistan allerjik rinit tedavisinde birinci basamak tedavi seçeneği olarak önerilir<sup>[1,271]</sup>. Allerjik rinokonjunktivitli



**Tablo 19. Ülkemizde bulunan ikinci kuşak antihistaminler**

<b>H<sub>1</sub> antihistamin</b>	<b>Ticari ismi</b>	<b>Endikasyon</b>	<b>Günlük doz</b>
<b>Oral</b>			
Setirizin	Allerset tablet (10 mg), şurup (5 mg/mL), damla (10 mg/mL)	≥ 12 yaş	10 mg
	Cetryn tablet, şurup	6-11 yaş	5-10 mg
	Cetityrol tablet	6 ay-5 yaş	5 mg
	Hitrizin tablet, şurup, damla		
	Lergy şurup		
	Ressital tablet		
	Rynset tablet, şurup		
	Setiral tablet		
	Yenizin şurup		
	Zyntra tablet		
	Zyrtec tablet, şurup, damla		
Levosetirizin	Crebros tablet (5 mg)	≥ 12 yaş	5 mg
	Xyzal tablet, şurup (0.5 mg/mL), damla (5 mg/mL)	6-11 yaş	2.5-5 mg
		2-6 yaş	2 x 1.25 mg
Loratadin	Alarin tablet (10 mg), şurup (5 mg/5 mL)	≥ 12 yaş	10 mg
	Claritine tablet, şurup	6-11 yaş	5-10 mg
	Lorantis tablet	2-5 yaş	5 mg
	Loritime tablet, şurup		
Desloratadin	Aerius tablet (5 mg), şurup (2.5 mg/5 mL)	≥ 12 yaş	5 mg
	Deloday tablet, şurup	6-11 yaş	2.5 mg
	Doxafin tablet, şurup	1-5 yaş	1.25 mg
	Lordes tablet, şurup	6-11 ay	1 mg
Feksofenadin	Feksine tablet (120-180 mg)	≥ 12 yaş	120, 180 mg
	Fexadyne tablet	2-11 yaş	2 x 30 mg
	Fexavil tablet		
	Fexizin tablet		
	Fexofen tablet		
	Fexofen 6-11 pediatrik şurup (30 mg/5 mL)		
	Telfast tablet		
	Vivafeks tablet		
Rupatadin	Rupafin tablet (10 mg)	> 12 yaş	1 x 1
Ebastin	Kestine tablet (10 mg)	> 12 yaş	1 x 1-2
<b>İntranazal/intraoküler</b>			
Azelastin	Allergodil nazal sprey, göz damlası	> 6 yaş	2 x 1
Olopatadin	Patanol göz damlası	> 3 yaş	2 x 1
Epinastin	Relestat göz damlası	≥ 12 yaş	2 x 1

hastalarda hem burun, hem de göz belirtilerini düzeltir. Oral antihistaminlere göre hem toplam nazal semptom skorları, hem de tıkanıklık skorları üzerine olan etkisi belirgin olarak üstündür<sup>[228]</sup>. Oral lökotrien antagonistlerine göre allerjik rinit belirtilerini daha etkin biçimde düzeltir ve sınırlı veri olmasına rağmen antihistamin-lökotrien kombinasyonlarına eşit veya daha üstün etki sağlar<sup>[583,584]</sup>.

Ayrıca, nazal kortikosteroidlerin burun tıkanıklığı üzerine etkisi nazal antihistaminlere göre belirgin üstünlük gösterir<sup>[229]</sup>. Çoğu zaman bir nazal kortikosteroidde oral antihistamin eklenmesi, tek başına nazal kortikosteroid tedavisine göre ilave bir üstünlük sağlamamaktadır<sup>[538]</sup>. Ancak, nazal kortikosteroidlere nazal antihistamin eklenmesi, monoterapiye göre belirgin üstünlük sağlamaktadır<sup>[585]</sup>.

Nazal kortikosteroid preparatlar arasında hem her bir dozda farklı hacimde ilaç püskürtmesi, hem de tat, koku gibi farklar olması, klinik etkinlikleri açısından birbirleri üzerine bir fark oluşturmamasına rağmen hasta uyumu yönünden önemli olabilir.

### **Yan etkiler:**

• **Lokal:** Sık lokal yan etkiler kuruluk, iğnelenme-yanma hissi ve kanamadır. Bu yan etkilerin sıklığı %5-10 arasında değişir ve farklı nazal kortikosteroidler arasında değişiklik göstermez. Septum perforasyonu çok nadir bir yan etkidir. Çoğunlukla tedavinin ilk 12 ayı içinde oluşur ve olguların çoğu genç kadınlardır. Kanama ve perforasyon gibi yan etkileri önlemenin en iyi yolu spreyin septumdan uzağa uygulanmasıdır. Klinik olarak belirgin kandidiyaz ise son derece nadirdir<sup>[580]</sup>.

• **Sistemik:** Potansiyel kaygılara rağmen nazal kortikosteroidlerin önerilen dozlardaki kullanımı hipotalamik-pitüiter-adrenal aks üzerine belirgin etki göstermez<sup>[580]</sup>. Nazal kortikosteroidlerin kemik büyümesi ve boy uzaması üzerine etkileri de birçok çalışmada araştırılmış, sadece bir çalışmada bir yıl nazal beklometazon dipropionat kullanımının boy uzamasında plaseboya göre küçük ama belirgin bir azalma yaptığı gösterilmiştir<sup>[586]</sup>. Diğer nazal kortikosteroidlerle yapılan çalışmalarda boy üzerine belirgin bir olumsuz etki gösterilmemiştir<sup>[586]</sup>.

**Sistemik kortikosteroidler:** Sistemik kortikosteroidler, allerjik rinit tedavisinde hiçbir zaman ilk basamak ilaç seçeneği değildir ve ancak diğer tedavilerin etkisiz olduğu durumlarda kullanılabilir. Oral (prednizolon, 20-40 mg/gün) veya intramusküler depo (metilprednizolon, 40-80 mg/enjeksiyon) uygulamalar için önerilen dozlar vardır. Sistemik korti-

kosteroidler özellikle burun tıkanıklığı olmak üzere bütün rinit belirtilerini baskılar. Genel olarak öneri oral yoldan kullanım lehinedir. Depo preparatların lokal enjeksiyon olarak nazal türbinlere veya poliplere uygulanmasından körlük gibi ciddi yan etkileri nedeniyle kesinlikle kaçınılmalıdır. Sistemik kortikosteroidler glokom, herpes keratiti, diabetes mellitus, psikiyatrik bozukluklar, osteoporoz, ağır hipertansiyon, tüberküloz ve diğer kronik infeksiyonların varlığı halinde kontrendikedir. Ayrıca sistemik kortikosteroidler, gebelerde ve çocuklarda kullanılmamalıdır<sup>[580]</sup>.

### **c. Antilökotrienler ve Kombinasyonları**

#### **Önemli Noktalar**

- ✓ Lökotrien reseptör antagonistlerinin mevsimsel allerjik rinitte çocuk ve erişkin hastalarda kullanımı önerilirken, persistan allerjik rinitte okul çağı öncesi çocuklar dışındaki yaş gruplarında kullanımı önerilmemektedir.
- ✓ Nazal steroid tedavisine rağmen yakınmaları devam eden allerjik rinitli hastalara öncelikle antihistaminlerin eklenmesi tedavi maliyetini azaltmak açısından daha uygun bir yaklaşımdır.

Sisteinil lökotrienler inflamasyonun endojen mediyatörlerinden olup bronkokonstriksiyon, mukus üretimi, mukozal ödem ve inflamasyonu, hava yolunun eozinofil infiltrasyonunu ve dendritik hücre matürasyonunu uyararak allerjik hava yolu hastalığında önemli rol oynamaktadır. Lökotrienlerin inhibisyonu ilk önceleri astım tedavisi için bir seçenek olarak sunulmuş, daha sonra allerjik rinit de dahil olmak üzere diğer allerjik hastalıkların tedavi stratejisi içinde yer almaya başlamıştır<sup>[230,271,587-589]</sup>.

Allerjik rinit tedavisini konu alan rehberlere bakıldığında lökotrien reseptör antagonistlerinin tedavide tercih edilebilecek bir seçenek olduğu görülmektedir<sup>[230,588]</sup>.

**Etki mekanizması ve güvenlik:** Lökotrien antagonistleri lökotrienleri başlıca iki yol üzerinden inhibe eder: 5-lipooksijenaz yolağı blokajı ile lökotrien sentez inhibisyonu (örn. zileuton), hedef hücreler

üzerindeki sisteinil lökotrien reseptörlerinin blokajı (örn. montelukast, pranlukast ve zafirlukast). Birçok ülkede montelukast dışındaki lökotrien antagonistlerinin allerjik rinit tedavisinde onaylı olmaması ve allerjik rinit için randomize kontrollü çalışmaların montelukast ile olması nedeniyle bu yazıda montelukasttan bahsedilecektir<sup>[587]</sup>.

Lökotrien antagonistleri oral yoldan çok hızlı absorbe edilir, plazma proteinlerine bağlanma oranları çok yüksektir. Genellikle iyi tolere edilirler ve yan etki profili düşük ajanlardır. Nadiren karın ağrısı, baş ağrısı, döküntü, anjiyoödem, pulmoner eozinofili ve artralji gibi yan etkiler bildirilmiştir. Montelukastın yarılanma ömrü 5 saat olup, önerilen doz erişkinlerde günde bir kez 10 mg, 5-12 yaş arası çocuklarda 5 mg, 5 yaşından küçük çocuklarda ise 4 mg'dir<sup>[587]</sup>.

**Etkinlik:** Montelukastın mevsimsel allerjik rinitteki etkinliğiyle ilgili birçok randomize, kontrollü çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda montelukastın etkinliği plasebo, antihistaminler ve nazal steroidlerle karşılaştırılmıştır. Montelukastın plaseboya göre gün içi nazal semptom skorlarında, nazal konjesyon skorlarında, rinore, kaşıntı ve hapşırmada belirgin oranda etkin olduğu gösterilmiştir. Montelukast ile monoterapinin loratadin ve setirizin ile karşılaştırıldığı çalışmalarda, montelukastın nazal ve göz semptomlarını gidermedeki etkinliğinin ve hayat kalitesine etkilerinin bu antihistaminlerle benzer olduğu gösterilmiştir. Ancak çoğu çalışmada gündüz ve gece burun semptomlarını azaltma açısından topikal nazal steroidlerin montelukasttan daha etkin olduğu bildirilmiştir<sup>[590]</sup>.

Montelukastın perennial allerjik rinitteki etkinliği mevsimsel allerjik rinitteki kadar kapsamlı şekilde araştırılmamıştır. Randomize kontrollü yapılan tek çalışmada ve az sayıdaki hastalarla yapılan diğer çalışmalarda montelukast ile perennial allerjik rinit hastalarının nazal semptomlarında düzelme olduğu gösterilmiştir<sup>[591]</sup>.

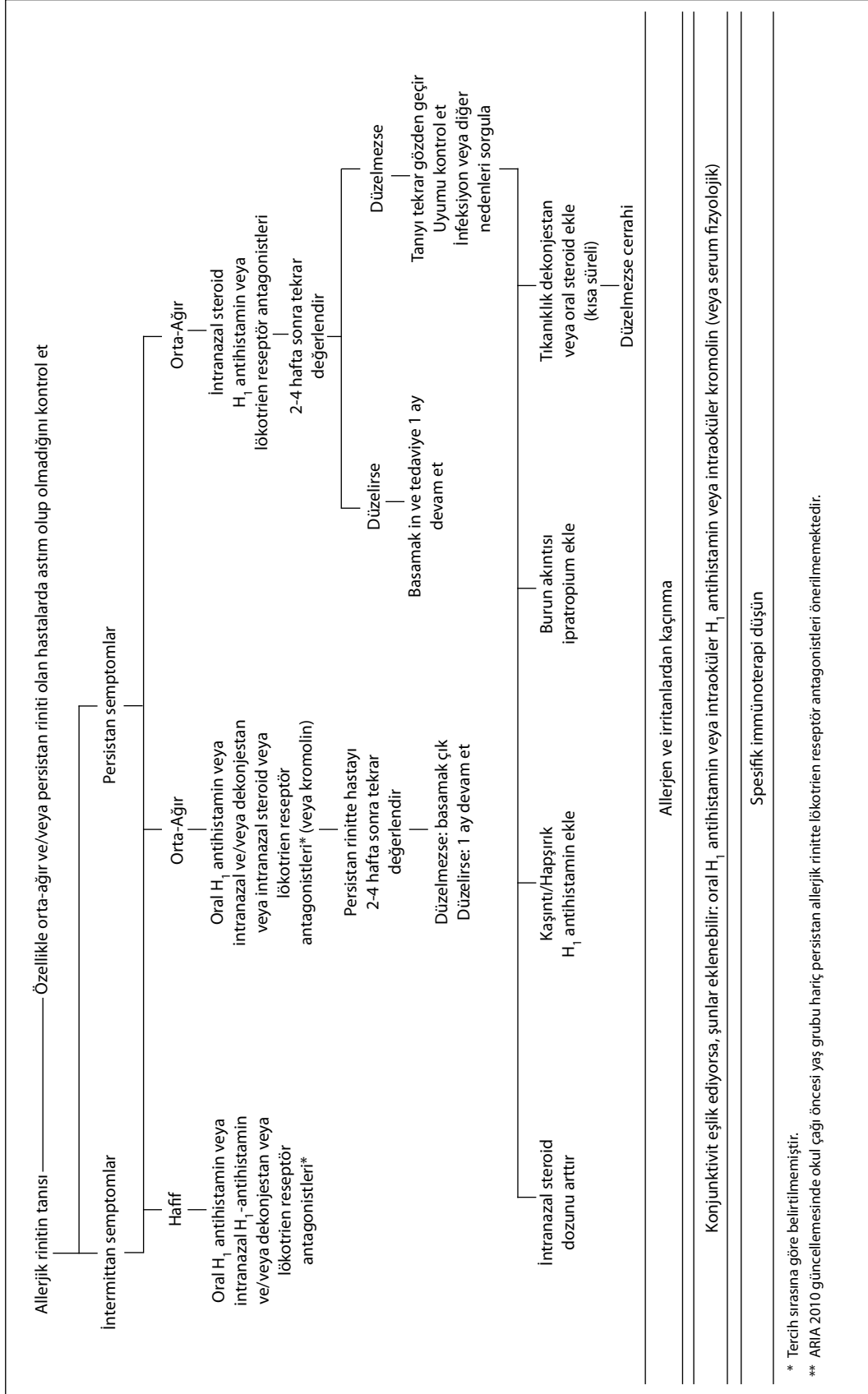
Allerjik rinit ile ilgili temel bir rehber olan ARIA'da allerjik rinitin mevsimsel ve perennial yerine, semptomların süresine (intermittan/persistan) ve şiddetine göre sınıflanması ve tedavinin buna göre planlanması önerilmektedir<sup>[1]</sup> (Şekil 4).

Bu sınıflamaya göre intermittan semptomları olan hafif ve orta-ağır şiddetteki hastalar ve hafif semptomları olan persistan allerjik rinitli hastaların tedavisinde H<sub>1</sub> antihistaminler ilk sırada verilmiş olsa da diğer önerilen seçeneklerde tercih sırasının olmadığı vurgulanmaktadır. Diğer seçenekler arasında

lökotrien reseptör antagonistleri de yer almaktadır. Orta-ağır derecede semptomları olan persistan allerjik rinitli hastalarda topikal intranasal kortikosteroidler birinci sırada önerilirken, H<sub>1</sub> antihistaminler ve lökotrien reseptör antagonistleri alternatif tedavi olarak sunulmuştur<sup>[1]</sup>. ARIA kılavuzunun 2010 güncellemesinde ise lökotrien reseptör antagonistlerinin mevsimsel allerjik riniti olan erişkin ve çocuklar (kanıt düzeyi yüksek) ile persistan allerjik rinitli okul çağı öncesi çocuklarda kullanılması (kanıt düzeyi düşük) önerilmiş, persistan allerjik rinitli erişkinlerde kullanılmaması (kanıt düzeyi yüksek) vurgulanmıştır. Mevsimsel allerjik rinitli hastalarda ve persistan allerjik rinitli okul çağı öncesi çocuklarda oral H<sub>1</sub> antihistaminlerin lökotrien reseptör antagonistlerine göre öncelikli seçilmesi (kanıt düzeyi orta) yine mevsimsel allerjik rinitli hastalarda intranasal glukokortikosteroidlerin lökotrien reseptör antagonistlerine göre öncelikli tercih edilmesi önerilmiştir<sup>[230]</sup>.

Amerikan Allerji, Astım ve İmmünoloji Akademisinin 2008 yılında yayınladığı rinit rehberinde lökotrien reseptör antagonistlerin mevsimsel ve perennial allerjik rinitte etkin olduğu vurgulanmış, İngiliz BSA-CI rinit rehberinde de lökotrien reseptör antagonistlerinin astımla birlikte persistan veya mevsimsel allerjik riniti olan hastaların tedavisinde yeri olabileceği belirtilmiştir<sup>[271,587]</sup>. Yakın zamanda persistan allerjik rinitte montelukastın tek başına ve antihistaminlerle kombinasyonunun nazal semptomlarda iyileşmeyi sağladığına, bu hastaların hayat kalitesini arttırdığına ilişkin çalışmalar yayınlanmaya başlanmıştır. Ancak erişkin persistan allerjik rinitte montelukastın rehberle önerilir olabilmesi için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Astım ve allerjik rinit birlikteliğinin yüksek olduğu çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir. Montelukastın hafif ve orta astımda ve allerjik rinitte tedavi seçeneği olması nedeniyle astım ve allerjik rinit birlikteliği olan hastalarda kullanılmasının uygun olacağı düşüncesi ortaya atılmıştır. İnhal kortikosteroid alan astım ve allerjik rinitli hastalarda tedaviye montelukast eklenmesinin astım ilişkili morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir, ancak montelukast ile monoterapi önerilmemektedir<sup>[389,591-597]</sup>. ARIA 2010 güncellemesinde allerjik rinit ve astım birlikteliği olan hastada seçilecek olan monoterapinin mutlaka inhale kortikosteroid olması gerektiği, lökotrien reseptör antagonistlerinin ancak inhale kortikosteroid kullanmak istemeyen hastalarda seçilebileceği belirtilmektedir<sup>[230]</sup>.



\* Tercih sırasına göre belirtilmiştir.

\*\* ARIA 2010 güncellemesinde okul çağı öncesi yaş grubu hariç persistan allerjik rinitte lökotrien reseptör antagonisti önerilmemektedir.

Şekil 4. Allerjik rinit tedavi algoritması (ARIA rehberi 2008).

**Kombine tedavi yaklaşımları:** Allerjik rinit tedavisinde lökotrien reseptör antagonistleri, nazal kortikosteroidler ve antihistaminlerin değişik kombinasyonlar şeklinde birlikte kullanılmasının etkinliği birçok çalışmada araştırılmıştır<sup>[584,598-602]</sup>. Montelukast ile antihistamin kombinasyonunun monoterapiye göre additif etkilerinin olabileceği görülmektedir<sup>[598]</sup>. Montelukast ve antihistamin kombinasyon tedavisinin nazal mometazon ile karşılaştırıldığında etkinliğinin benzer olduğu, nazal flutikazon propionat ile yapılan çalışmalarda ise nazal flutikazon propionatın bu kombinasyona oranla daha etkin olduğu gösterilmiştir. Mevsimsel allerjik rinit tedavisinde kombine ilaç kullanımının etkinliğini araştıran randomize plasebo kontrollü iyi planlanmış bir çalışmada, nazal flutikazon propionat, nazal flutikazon propionat ve setirizin, nazal flutikazon propionat ve montelukast ve setirizin-montelukast kombinasyonu etkinliği karşılaştırılmıştır. Dört tedavinin de plaseboya göre üstün olduğu, nazal flutikazon propionat, nazal flutikazon propionat ve setirizin, nazal flutikazon propionat ve montelukast kombinasyonlarının setirizin, montelukast kombinasyonuna göre daha etkin olduğu, flutikazon propionat tedavisine setirizin veya montelukast eklenmesinin ise tekli flutikazon propionat tedavisine göre ek avantaj sağlamadığı sonucuna varılmıştır<sup>[603]</sup>. Ülkemizden yapılan bir çalışmada ise nazal mometazona montelukast eklenmesinin toplam nazal semptom ve rinokonjunktivit hayat kalitesi skorlarında anlamlı iyileşmeye neden olduğu gösterilmiştir. Ülkemizden yapılan başka bir çalışmada ise nazal kortikosteroid ve antihistamin kombinasyon tedavisi kullandığı halde semptomları devam eden mevsimsel allerjik rinitli %10'luk bir hasta grubunun ise ancak montelukast verilmesiyle semptomlarının kontrol altına alınabildiği gösterilmiştir<sup>[604]</sup>.

#### d. Dekonjestanlar



##### Önemli Noktalar

- ✓ Dekonjestanlar allerjik ve nonallerjik rinitli hastalarda nazal konjesyonu ortadan kaldırmakta etkilidir.
- ✓ Yan etkilerinin daha az olması nedeniyle oral dekonjestanlar yerine topikal dekonjestanlar tercih edilmelidir.

Allerjik rinit burunda akıntı, kaşıntı, hapşırma ve burun tıkanıklığıyla karakterizedir<sup>[271]</sup>. Nazal konjesyon bu semptomların sıklıkla en belirgin ve en rahatsızlık verici olanıdır<sup>[380]</sup>. Allerjik rinitli hastaların %84'ünde hastalığın seyri sırasında değişik zamanlarda bulunduğu saptanmıştır<sup>[363]</sup>. Nazal konjesyon ve nazal hava yolu obstrüksiyonu sıklıkla uyku bozukluklarıyla birlikte ve hastaların yaşam kalitesini bozduğu gösterilmiştir<sup>[564]</sup>.

Yüksek prevalansı ve istenmeyen etkileri allerjik rinitli hastalarda nazal konjesyonun kontrolünü önemli kılmaktadır. Nazal konjesyon nöral, vasküler ve inflamatuvar elementleri içeren kompleks bir patolojiye sahiptir<sup>[605]</sup>. Dekonjestanlar allerjik ve nonallerjik rinitli hastalarda nazal konjesyonu ortadan kaldırmakta etkilidir. Burundaki etkisi burun mukozası kan damarlarının duvarındaki düz kaslarında bulunan postsinaptik alfa-adrenerjik reseptörlerin direkt ve indirekt aktivasyonu ile olmaktadır<sup>[606]</sup>. Semptomimetik mekanizmalar aktive olduğunda oluşan kas kontraksiyonu vazokonstriksiyona neden olmaktadır. Damar dışına daha az sıvı çıkışı olmakta ve mukus üretimi ve ödem azalmaktadır. Bunun sonucunda da hava akımı direnci düşmektedir.

Dekonjestanların hem sistemik (örn. fenilefrin, psödoefedrin) hem de topikal (örn. oksimetazolin) formu vardır.

Oral dekonjestanların etkisi 12-24 saatte ortaya çıkar. Fakat yarı ömürleri kısadır. Oral formlar  $\alpha_2$  burun mukozası reseptörleri için selektiftir. Fakat genitouriner, kardiyovasküler ve santral sinir sistemindeki  $\alpha_1$  ve  $\alpha_2$  reseptörleri üzerinde nonselektif etkilidir. Bu nedenle oral dekonjestanlar mesane boynu obstrüksiyonu, hipertiroidizm, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalığı olan rinitlilerde dikkatli kullanılmalıdır. Diğer yan etkileri uykusuzluk, tremor, huzursuzluk, anksiyete, panik atak ve çarpıntıdır. Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluklarında kullanılan ilaçlar ve kafein gibi uyarıcılarla birlikte kullanımı yan etkilerini artırabilir.

Altı yaşın üzerindeki çocuklarda uygun dozlarda kullanıldığında çok iyi tolere edilir. Fakat daha küçük çocuklarda psikoz, ataksi, halüsinasyonlar hatta ölüm olabilir<sup>[607]</sup>. Bu yüzden altı yaşın altındaki çocuklarda oral dekonjestanlar kullanılmadan önce dikkatle düşünülmelidir. Ayrıca, gebelerde ilk trimesterde kullanılmamalıdır<sup>[271]</sup>.

Topikal dekonjestanlar; burun konjesyonu ve tıkanıklığının hızlı bir şekilde düzelmesini sağlar.

Bu nedenle ihtiyaç olduğu zaman kullanılır. Fakat kaşıntı ve hapşırma üzerinde etkileri yoktur. İntranazal kortikosteroidlerle karşılaştırıldığında topikal dekonjestanların nazal konjesyona etkisinin daha iyi olduğu saptanmıştır<sup>[608]</sup>. Fakat "rinitis medikamentoza" gelişme riski nedeniyle uzun süreli kullanımı önerilmemektedir<sup>[609]</sup>. Bu nedenle beş günden daha az bir süre kullanılmaktadır. Devamlı nazal dekonjestan kullanan hastalar kronik konjesyonu tedavi için bu ilaçlara bağımlı hale gelebilirler. Eğer uzun süreli bir tedaviye gereksinim varsa oral ajanlar önerilmelidir<sup>[610]</sup>. Topikal dekonjestanlar toksik ve terapötik doz arasındaki güvenlik aralığının dar olması nedeniyle bir yaşından küçük çocuklarda kullanılmamalıdır<sup>[55]</sup>. Gebelerde ilk trimestırda kısa süreli kullanıldığı zaman oral ajanlardan daha iyi bir güvenlik profiline sahiptir<sup>[271]</sup>.

Topikal dekonjestanlar burun ve boğazda kuruluk, lokal batma, yanma ve hapşırmaya neden olabilir. Topikal dekonjestanların sık olarak intermitan kullanımı yapılmaktadır. Fakat bu yaklaşımın yararı ve etkisini gösteren güvenilir bir çalışma bulunmamaktadır.

Eğer semptom yalnızca nazal konjesyonsa dekonjestanlarla monoterapi yararlıdır. Fakat allerjik rinit genellikle birçok semptomla birlikte bulunmaktadır. Antihistaminlerle kombinasyonu yapılabilir. Fakat bir antihistaminle oral dekonjestanların kombinasyonunun her iki ilacın ayrı ayrı verilmesine göre daha iyi etki gösterdiğine dair yeterli veri yoktur<sup>[611]</sup>.

Dekonjestanların altta yatan hastalığı tedavi etmediği, yalnızca ek ve geçici bir tedavi seçeneği olarak düşünülmesi gerektiği hastalara anlatılmalıdır.

### e. Antikolinergik Ajanlar



#### Önemli Noktalar

- ✓ Allerjik rinitte antikolinergik ilaçlarla tedavi uzlaşma raporlarında yer almamaktadır. Ancak antikolinergik ilaçlar çok sulu burun akıntılarında seçenek olarak düşünülmelidir.

Rinitli hastaların günlük aktivitelerini ve yaşam stillerini tekrarlayan hapşırma, fazla burun akıntısı, kronik nazal tıkanıklık ve ciddi postnazal akıntı dramatik olarak etkilemektedir<sup>[612]</sup>. Bu semptomların tedavisinde, sempatomimetik, kromolin sodyum

ve/veya intranazal kortikosteroidler ya da seçenek olarak sistemik antihistaminler, sempatomimetikler, kortikosteroidler veya allerjen spesifik immünoterapi kullanılmaktadır.

Antikolinergik ajanların orijini, atropin ve skopolaminin derive olduğu Belladonna bitkilerinde bulunur<sup>[613,614]</sup>. Atropin 1831 yılında izole edilmiştir. Astım ve gastrointestinal motilite bozuklukları gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmış olmasına rağmen, bu maddelerin kullanımı ağız kuruluğu, idrar retansiyonu, pupiller dilatasyon ve kardiyak yan etkileri nedeniyle kısıtlanmıştır. Son zamanlarda, yan etkileri olmayan antikolinergik ajanlar geliştirmek için çabalar artmış, ipratropium bromür ve tiotropium bromür gibi atropinin dörtlü amonyum bileşikleride edilmiştir.

Solunum yolları vagus siniri ile parasempatik kontrol altındadır. Asetilkolin muskarinik reseptörlerle aktivitesini gösterir. Muskarinik beş tip reseptörden akciğerlerde M1, M2 ve M3 olarak üç tipi, burunda ise M1 ve M3 reseptörleri vardır<sup>[614]</sup> (Tablo 20).

Atropin laringospazmı ve üst solunum yollarında sekresyonları azaltmada kullanılmıştır. Rinit tedavisinde kullanılan bazı oral preparatları hala bulunmaktadır. İpratropium bromür KOAH, astım, allerjik ve nonallerjik rinit ile soğuk algınlığı rinosinde ve yaşlılardaki rinitte endikedir<sup>[614]</sup>. Tablo 21'de atropin ve ipratropium bromürün özellikleri gösterilmiştir.

Rinitte aköz nazal sprey, KOAH ve astımda aköz nebülizer solüsyon ve ölçülü doz inhaler tek başına ya da albuterolle kombine olarak kullanılabilir.

Topikal intranazal ipratropium bromür %0.03, %0.06 solüsyon sulu sekresyon volümünü azaltır fakat diğer semptomlara etkisi çok az ya da yoktur (Tablo 22). Bu nedenle topikal intranazal kortikoste-

**Tablo 20. Solunum yolunda muskarinik reseptörlerin yeri ve fonksiyonları**

Reseptör	Lokalizasyon	Fonksiyon
M1	Alveol bezler, ganglia	Transmisyonları artırır
M2	Postganglionik sinirler	Negatif feedback
	Transmisyonları azaltır	
M3	Akciğer düz kasları	Düz kas
	Bezler	kontraksiyonu, mukoz ve seröz bezlerden sekresyon

**Tablo 21. Atropin ve ipratropium bromürün karşılaştırılması**

<b>İpratropium bromür</b>	<b>Atropin</b>
Atropinin sentetik analogu	Batonik orijinli
Suda eriyebilir	Suda eriyebilir
Solunum yolundan emilmez	Solunum yolunda emilebilir
SSS etkisi yok	SSS etkili
Mukosilyer temizlemede azalma yok	Mukosilyer temizlemede azalma

SSS: Santral sinir sistemi.

**Tablo 22. Kronik rinitte ipratropium bromür**

Yaklaşım	Allerjik ve nonallerjik perennial rinitte rinorenin semptomatik endikasyonu
Formülasyon	Perennial rinitte %0.03 solüsyon Soğuk algınlığında %0.06 solüsyon Soğuk algınlığında 3-4 x 2 sprej/gün
Yan etkileri	Çoğu hasta için iyi tolere eder Göze temastan kaçınılmalı
Diğer kullanım	Gustatuar rinit

roid ve antihistaminlere dirençli allerjik rinitte daha faydalıdır<sup>[109,615]</sup>. Sık yan etkileri nazal irritasyon, kuruluk ve hafif epistaksistir. Soğuk hava ile temas ya da baharatlı yiyecekler alınmasından sonra oluşan refleks ilişkili rinitte de yararlıdır.

#### f. Mast Hücre Stabilizatörleri



#### Önemli Noktalar

- ✓ Zayıf klinik etkinliklerinin yanı sıra kısa etki süreleri ve yan etkileri nedeniyle kromonlar günümüzdeki allerjik rinit rehberlerinde ilk tercih olarak önerilmemektedir.
- ✓ Sadece mükemmel güvenilirlik özellikleri nedeniyle bazı özellikli hasta gruplarında alternatif tedavi seçeneği olarak kullanılabilirler.

Mast hücre stabilizatörlerinin keşfi allerjik hastalıkların (allerjik astım, allerjik rinit, allerjik rino-konjunktivit, mastositoz) farmakolojik tedavisi için oldukça umut verici bir gelişme olarak değerlendirilmiş ve 1970'li yılların başlarından itibaren yaygın

olarak kullanılmaya başlanmıştır<sup>[616]</sup>. Ancak, zayıf klinik etkinliğe sahip olmaları her geçen gün klinik kullanımlarını kısıtlamıştır. Günümüzde sadece allerjik rinit ve/veya konjunktivitte alternatif tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır<sup>[1,56,587,617]</sup>. Etkilerini mast hücre duvarını stabilize ederek, eozinofil ve epitel hücrelerin aktivasyonunu engelleyerek gösterir<sup>[617]</sup>. Kullanımdaki mast hücre stabilizatörleri kromolin sodyum, nedokromil sodyum ve ketotifendir.

Kromolin sodyum antik Mısır döneminden itibaren antispazmodik etkisi nedeniyle kullanılan *Amni visnaga* adlı bitkinin yapısında bulunan helin (khelin) maddesinin sentetik analogudur. Kromon-2-karboksilik asit türevi, beyaz, renksiz, suda çözünebilir özelliğine sahip ve tümüyle fizyolojik pH'da iyonize olabilen bir maddedir. Nedokromil sodyum ise doğal elde edilen pirakinolin dikarboksilik asidin sodyum tuzundan oluşan kimyasal bir maddedir<sup>[617,618]</sup>.

Kromonların oral alımı sonrasında sistemik emilimleri oldukça düşüktür ve hedef dokuda yeterli ilaç konsantrasyonuna ulaşamaz. Bu nedenle tedavi amaçlı topikal (inhalasyon, intranasal ve intraoküler) uygulama formları kullanılmaktadır<sup>[617]</sup>. Topikal kullanımlarında sistemik biyoyararlanım oranları %10'un altındadır. Aynı zamanda, plazma proteinlerine zayıf olarak bağlandıkları için diğer ilaçlarla etkileşimleri oldukça azdır. Plazma klerensleri oldukça hızlıdır ve vücuttan metabolize olmadan idrar ve dışkıyla atılır. Ayrıca düşük çözünürlüğe sahip olmaları nedeniyle yağ dokusunda depolanmaz, anne sütünden ve kan beyin bariyerinden geçemez<sup>[617-620]</sup>. Tüm bu farmakokinetik özellikler kromonlara mükemmel güvenilirlik profili sağlamaktadır<sup>[1,56,617]</sup>. Literatürde bugüne kadar kromonların kullanımına bağlı ciddi bir sistemik yan etki bildirilmemiştir<sup>[109,230,621]</sup>.

Kromonların etki spektrumu oldukça geniştir<sup>[617]</sup>. Başta mast hücresi olmak üzere allerjik inflamatuvar yanıtta rol oynayan diğer (eozinofil, monosit, makrofaj, epitel ve sinir) hücreler üzerine inhibitör etkileri bulunmaktadır<sup>[621,622]</sup>. Esas olarak mast hücre duvarını stabilize edip proinflamatuvar sitokin ve mediyatörlerin salınımını inhibe ederek etki gösterir<sup>[617,621]</sup>. Yapılan çalışmalarda, mast hücresinden kromolin sodyumun histamin, fosfolipaz A<sub>2</sub> ve TNF- $\alpha$  salınımını; nedokromil sodyumun da buna benzer şekilde histamin, heparin, proteaz, TNF- $\alpha$ , PGD<sub>2</sub> ve LTC<sub>4</sub> salınımını inhibe ettiği göste-



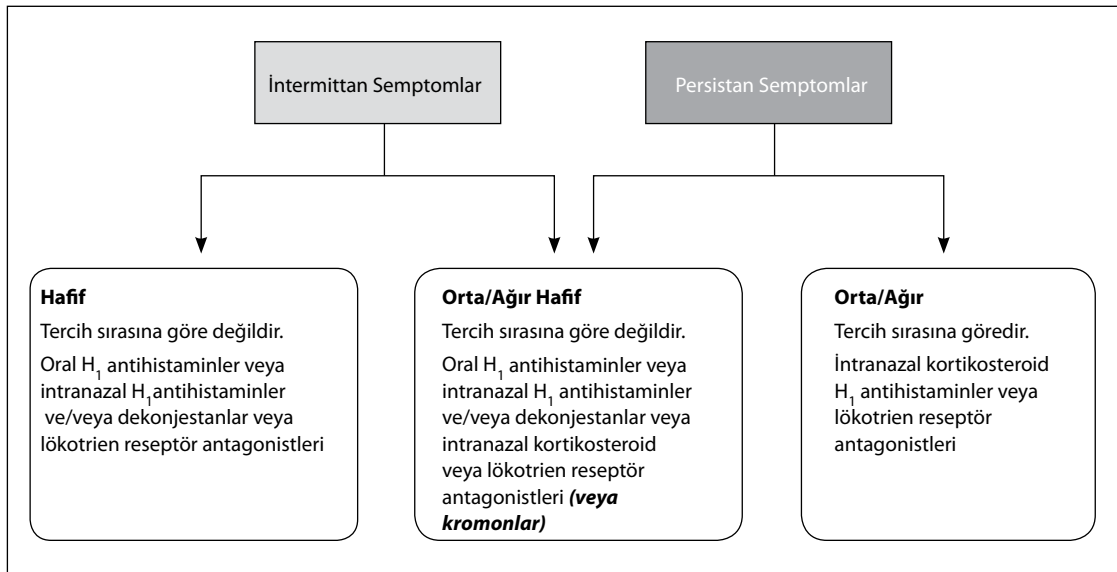
rilmiştir<sup>[617,618]</sup>. Kromonların, eozinofil kemotaksisini inhibe edici özellikleri de bulunmaktadır. Çalışmalarda, kromolin sodyumun zimozan aktive eden serumun uyardığı eozinofil kemotaksisini, nedokromil sodyum da LTB<sub>4</sub>, platelet aktive edici faktör ve IL-5'e bağlı eozinofil yanıtını baskıladığı gösterilmiştir<sup>[617,618,620]</sup>. Mast hücre stabilizatörleri hem erken, hem de geç dönem allerjik yanıtın önlenmesinde etkilidir<sup>[617,619,621,623]</sup>.

Kendilerine özgül bir etki mekanizmasına sahiptirler<sup>[621]</sup>. Antijenik uyarımın sonrası mast hücre degranülasyonu için hücre içine kalsiyum ve klor iyonlarının geçişi gereklidir<sup>[56]</sup>. Kromonların kalsiyum kanallarını doğrudan etkilemeden hücre içine kalsiyum geçişini azalttıkları bilinmektedir. Bunu hücre membranında bulunan klor kanallarını bloke ederek yaparlar. Kromonların hava yolu epitel hücrelerinde klor kanallarının aktivitesini bloke edebildiği çalışmalarla gösterilmiştir<sup>[621,624-626]</sup>.

Kromonların klinik etkinlik düzeyleri güvenilirlik profillerine göre zayıftır<sup>[1,56,230]</sup>. Yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda anlamlı klinik etkiye sahip oldukları gösterilmişse de bu klinik etkileri orta düzeydedir<sup>[627-629]</sup>. İntranasal kortikosteroid, intranasal veya oral antihistaminlere göre klinik etkinlikleri yapılan çalışmalarda anlamlı düzeyde zayıf bulunmuştur<sup>[1,230,587,630,631]</sup>. Geçmişte kullanılan birinci kuşak (sedatif) antihistaminlerin günlük yaşamı etkileyecek düzeyde antikolinerjik ve santral

sinir sistemi baskılayıcı etkilerinin olması, ilk üretilen intranasal kortikosteroidlerin (örn. beklometazon dipropionat) yüksek sistemik biyoyararlanımlarına bağlı olarak özellikle çocuklarda büyüme üzerine olumsuz etkiler oluşturabilmesi nedeniyle, yüksek güvenilirlik profiline sahip mast hücre stabilizatörleri allerjik rinit tedavisinde yaygın olarak kullanılmıştır<sup>[595,632]</sup>. Ancak, 1990'lı yılların ortalarından itibaren kan beyin bariyerini geçemeyen ikinci kuşak (nonsedatif) antihistaminlerin, sistemik biyoyararlanımı düşük uzun süreli kullanımlarda dahi önemli sistemik yan etki gelişmeyen ikinci kuşak intranasal kortikosteroidlerin klinik kullanıma girilmesiyle, daha zayıf tedavi etkinliğine sahip mast hücre stabilizatörlerinin allerjik rinit tedavisindeki kullanımları oldukça azalmıştır<sup>[1,56,587]</sup>.

Günümüzde kullanılan uluslararası allerjik rinit tedavi rehberlerinde intranasal kortikosteroidler veya ikinci kuşak (sedatif olmayan) antihistaminler ilk tedavi basamağını oluşturmaktadır (Şekil 5)<sup>[1,56,230,587]</sup>. Allerjik rinit tedavisinde en güçlü klinik etkinliğe sahip ilaçlar intranasal kortikosteroidlerdir<sup>[1,56,587]</sup>. Allerjik rinitli bir hasta için en uygun ilacın seçiminde, tedavi etkinliğinin yanı sıra hastalık şiddeti (hafif, orta veya şiddetli), semptom süresi (intermittan veya persistan), hasta uyumu (doz aralığı, ilacın uygulama şekline alışma, maliyet), eşlik eden komorbid hastalık varlığı ve ilacın güvenilirliği göz önünde bulundurulması gereken diğer önemli noktalar<sup>[1]</sup>.



Şekil 5. ARIA kılavuzunun önerdiği allerjik rinit basamak tedavisi<sup>[1]</sup>.

Kromonların zayıf klinik etkinliklerinin yanında kısa etki süreleri nedeniyle en az günde dört kez kullanılması gerekliliği hastaların tedaviye uyumunu güçleştiren ve kullanımını kısıtlayan bir diğer önemli faktördür. Ayrıca, intranazal kullanıma bağlı nazal iritasyon, kuruluk ve ağızda hoş olmayan tat hissi gibi lokal yan etkileri de hasta tercihinin etkileyen bir diğer olumsuz faktördür<sup>[1,56,587]</sup>. Rehberlerde %4'lük intranazal sprey formlarının kullanılması tavsiye edilmektedir<sup>[1,109,587]</sup>. Ülkemizde 2010 yılı başlarına kadar sodyum kromoglikat içerikli Allegro-comod® ve Allergocrom® jenerik isimli intranazal sprey formları mevcutken, bu tarihten itibaren iki yıldır ülkemizde intranazal kromonlar piyasada bulunmamaktadır. Bu durum ülkemize özel kullanımlarını kısıtlayıcı diğer bir faktördür. Bu kısıtlayıcı faktörler nedeniyle kromonlar günümüzdeki allerjik rinit rehberlerinde ilk tercih olarak önerilmemektedir<sup>[1,56,230,587]</sup>. Sadece mükemmel güvenilirlik özellikleri nedeniyle bazı özellikli hasta gruplarında alternatif tedavi seçeneği olarak kullanılabilirliği belirtilmektedir<sup>[1,56,230,587,621]</sup>.

- Hafif intermittan semptomlu çocuk ve erişkin hastalarda bilinen allerjene maruziyet öncesinde (örn. kedi epiteline duyarlılığı bilinen allerjik rinitli hastanın kedinin bulunduğu eve ziyareti öncesinde) alternatif tedavi seçeneği olarak kullanılabilir. Intranazal kullanımda klinik etkisinin çok kısa sürede başlaması, semptom olmayan hastada semptomların başlamasını önlemede daha etkili olması tercih edilmesindeki faktörlerdir<sup>[1,56,230,621]</sup>.

- Üç yaşın altındaki hafif intermittan rinitli çocuklarda yüksek güvenilirlik profili nedeniyle oral antihistamin tedavisine alternatif olarak kullanılabilir<sup>[1,56,621]</sup>.

- Gebe kadınlarda ve emziren annelerde yüksek güvenilirlik profili nedeniyle alternatif tedavi seçeneği olarak kullanılabilir<sup>[1,56,587,621]</sup>.

- Yaşlı ve/veya eşlik eden hastalıklara sahip hastalarda diğer ilaçlarla etkileşime girmemeleri nedeniyle alternatif tedavi seçeneği olarak kullanılabilir<sup>[621]</sup>.

Intraoküler mast hücre stabilizatörlerinin allerjik konjunktivit tedavisindeki klinik etkinlikleri allerjik rinitteki klinik etkinliklerine göre daha iyidir ve daha yaygın olarak kullanılmaktadır<sup>[1]</sup>. Ülkemizde Allersol®, Allegro-comod® ve Allergocrom® jenerik isimli sodyum kromoglikat içerikli intraoküler göz damlaları bulunmaktadır.

## g. Tedavide Özel Durumlar

### Önemli Noktalar

- ✓ Nazal steroidler gebelikte (ilk trimestırda), glokom ve diyabette dikkatli kullanılmalıdır. Dekonjestanlar yaşlılıkta dikkatli kullanılmalıdır. Hipertansiyonda önerilmez.
- ✓ İkinci kuşak antihistaminler epilepside dikkatli kullanılmalı, yaşlılıkta yarı dozda başlanmalıdır.

**Gebelik:** Gebelerde allerjik rinit için ilk uygulanacak tedavi allerjenden kaçınma olmalıdır. Eğer korunma önlemleri yetersiz kalırsa farmakolojik tedaviye geçilebilir. Yüksek güvenlik profili nedeniyle intranazal kromolinler ilk seçenek olarak akla gelmekle birlikte, bu ilaç ülkemizde bulunmamaktadır. Epidemiyolojik çalışmalarda birinci kuşak antihistaminlerin gerek ilk trimestırda, gerekse tüm gebelik boyunca kullanılmasının hiçbir konjenital malformasyona yol açmadığı görülmüştür<sup>[633]</sup>. Çeşitli retrospektif ve prospektif çalışmalar loratadin ve setirizinin de gebelikte güvenli olduğunu göstermiştir. Hayvan çalışmaları setirizin, levosetirizin ve loratadinin gebelikte güvenli olduğunu kanıtlamakla birlikte, yeterli derecede kontrollü insan çalışması olmadığı için bu ilaçlar gebelik kategorisi olarak B grubunda değerlendirilmektedir. Buna karşılık feksofenadin, desloratadin, azelastin ve olopatadin C kategorisinde yer almaktadır. Şiddetli burun tıkanıklığı durumunda tedaviye intranazal steroidler eklenebilir (beklometazon dipropionat ve budesonid). Sistemik absorpsiyon oranları düşük olduğu için nispeten güvenli seçenek oldukları düşünülmektedir. Gebeliğin ilk trimestırında risk/yarar oranları titizlikle dikkate alınmalıdır<sup>[634,635]</sup>. Dekonjestanların fetüs üzerine olumsuz bir etkisi gösterilmemiştir, gerektiğinde kısa süre için kullanılabilir<sup>[636]</sup>. Laktasyon süresince feksofenadin, loratadin ve desloratadin güvenli antihistaminler olarak kabul edilmektedir. Köpekte yapılan çalışmalar anne sütüne geçme oranının yüksek olduğunu gösterdiği içi setirizin laktasyon sırasında önerilmemektedir<sup>[633]</sup>.

**Yaşlılık:** Yaşlılarda burun mukozası kuruma eğilimindedir. İzotonik su ile burun yıkaması bu kuruluğu gidermede etkili olur ve rahatlık sağlar<sup>[637]</sup>. Birinci kuşak antihistaminlerin bilinen yan etkileri yaşlılarda

çok daha ciddi sonuçlar doğurabilir. Bu nedenle bu grup antihistaminler yaşlılarda çok dikkatli kullanılmalı, prostat hipertrofisi, mesane boynu darlığı ve dar açılı glokomu olanlarda kullanılmaktan kaçınılmalıdır. İkinci kuşak antihistaminler daha iyi tolere edilir, çok daha az sedatif ve antikolinergik yan etkileri vardır<sup>[637]</sup>. Yaşlılarda bu ilaçlar yetişkin dozlarında genellikle güvenle kullanılabilir; yalnız levosetirizin ve feksofenadin için yetişkin dozun yarısıyla başlanması önerilmektedir<sup>[633]</sup>. Azelastin ve olopatadin gibi topikal antihistaminlerde doz azaltılmasına gerek yoktur. Dekonjestanlar yan etki riskleri nedeniyle yine yaşlılarda çok dikkatli olarak kullanılmalı, hipertansiyonu, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalığı ve mesane boynu darlığı olanlarda kullanılmamalıdır. Gerek intranasal kortikosteroidler, gerekse nonsteroid antiinflamatuvar spreyler (kromolin) yaşlılarda oldukça güvenlidir<sup>[638]</sup>. Kontrollü çalışma bulunmamasıyla birlikte genellikle güvenli ilaçlar olan lökotrien reseptör antagonistleri yaşlılarda da güvenli kabul edilmektedir. Çevresel kontrol önlemleri ve farmakolojik tedaviye rağmen semptomları kontrol altına alınamayan yaşlı hastalarda spesifik immünoterapi denenebilir<sup>[637]</sup>.

**Hipertansiyon:** Kısa dönem kullanıldığında topikal  $\alpha_2$ -agonistlerin sistemik yan etkileri olmadığı kabul edilmekle birlikte, uzun süre kullanım sistemik vazokonstriksiyon ve ağır komplikasyonlara yol açabilir. Bu nedenle hipertansiyonu olan hastalarda topikal ve oral dekonjestan ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır.

**Diabetes mellitus:** İntranazal steroid kullanımına bağlı olarak hem çocuklarda, hem de yetişkinlerde ortaya çıkan Cushing sendromuna dair az sayıda olgu bildirisi bulunmaktadır. Bu nedenle özellikle diyabetik hastalarda uzun süreli intranasal kortikosteroid kullanımı konusunda dikkatli olunması gerekir<sup>[639]</sup>.

**Glokom:** Nazal steroidlerin oküler yan etkilerine dair çok az kanıt mevcuttur. Bir olguda sadece intranasal steroide bağlı olarak, altı olguda ise intranasal ve inhaler kortikosteroidlerin birlikte kullanımına bağlı göz içi basınç artışı bildirilmiştir<sup>[640]</sup>. Bir çalışmada mevsimsel allerjik riniti olan 61 olguda bir yıl nazal flutikazon kullanımının glokoma yol açmadığı gösterilmiştir. Bui ve arkadaşları ise glokomu olan ve nazal steroid kullanan olgularda nazal steroidin kesilmesiyle göz içi basıncında düşme saptamışlardır. Buna göre nazal steroid başlanmasından önce glokom öyküsü araştırılması önerilmektedir<sup>[641]</sup>.

**Epilepsi:**  $H_1$  antihistaminlerin konvülsiyonlara yol açabildiği konusunda sınırlı sayıda olgu sunumu vardır. Yeni bir makalede  $H_1$  antihistamin kullanan çocukların daha fazla oranda atipik konvülsiyonla başvurdukları gösterilmiştir<sup>[642]</sup>. Bu çalışmada çocukların kullandıkları  $H_1$  antihistaminler çoğunlukla birinci kuşak (13/3) olmakla birlikte epilepsi öyküsü olan hastalarda antihistaminlerin dikkatle kullanılması önerilmektedir.

**Sporcular:** Sistemik steroidler ve oral dekonjestanlar doping olarak kabul edildiği için yarışma dönemlerinde kullanılmamalıdır.

### iii. ALLERJEN-SPESİFİK İMMÜNÖTERAPİ

#### a. Sublingual ve Subkütan İmmünoterapi

##### Önemli Noktalar

- ✓ Günümüzde allerjik rinitin astıma ilerleyişini durdurabilme potansiyeli olan yegane tedavi şekli allerjen spesifik immünoterapidir.
- ✓ Ev tozu akarı gibi perennial allerjenlere bağlı allerjik rinit tedavisinde immünoterapinin etkinliği mevsimsel allerjenlere göre daha azdır.
- ✓ İmmünoterapi üç yıl süresince sürekli veya mevsim öncesi uygulanabilir.
- ✓ Tedavi başlangıcından sonraki iki yıl içinde klinik bir düzelleme görülmezse tedavi kesilmelidir.

Spesifik immünoterapi allerjen maddenin hastaya gittikçe artan dozlarda uygulanması yoluyla semptom ve ilaç kullanımında düzelleme ve uzun süreli tolerans sağlamak amacıyla yapılır. İmmünoterapinin etkili olabilmesi için hasta seçiminde özenli ve dikkatli olmak gereklidir. Gereken önlemler altında immünoterapi güvenli bir tedavi yöntemidir. Günümüzde spesifik immünoterapi; subkütan, sublingual ve oral immünoterapi olarak uygulanmaktadır.

##### İmmünoterapinin etki mekanizması:

**Antikor yanıtları:** Genel olarak subkütan immünoterapi ile allerjene özgü IgE yanıtı baskılanırken, IgG<sub>4</sub> blokan antikor yapımı uyarılır<sup>[643-645]</sup>. Son

yıllarda immünoterapi ile allerjene özgü IgG<sub>4</sub>/IgE oranının ve spesifik IgA antikor düzeylerinin artmasının önemi vurgulanmaktadır. Polene duyarlı saman nezleli hastalarda uygulanan subkütan immünoterapi sonrasında blokan IgG<sub>4</sub> antikorları aracılığıyla allerjene özgü IgE'nin B hücrelerine bağlanmasının in vitro olarak baskılandığı gösterilmiştir<sup>[643,646]</sup>.

Sublingual immünoterapinin spesifik antikor yanıtları üzerine etkisi konusunda literatürdeki veriler daha azdır. Bazı çalışmalarda sublingual immünoterapi sonrası spesifik IgG<sub>4</sub> düzeylerinde artış gözlenirken, diğer bazılarında IgG<sub>4</sub> ve IgE yanıtlarının değişmediği gözlenmiştir<sup>[647-649]</sup>. Akarlara duyarlı astımlı çocuklarda sublingual immünoterapi uygulaması spesifik IgE düzeyini azaltırken, spesifik IgA düzeylerini arttırdığı, IgG<sub>4</sub> yanıtına ise etkisinin olmadığı gösterilmiştir<sup>[650]</sup>. Ot polenine duyarlı hastalarda yürütülen diğer bir çalışmada ise üç farklı dozda sublingual tabletler kullanılmış ve en yüksek doz ile tedavi alan grupta spesifik IgG düzeyinin en çok arttığı, mevsimsel IgE artışının ise en az olduğu gösterilmiştir<sup>[651]</sup>. Son olarak polen duyarlı hastalarda kullanılan sublingual tabletlerin spesifik IgG<sub>4</sub> düzeyini üç kat arttırdığı gösterilmiştir<sup>[652]</sup>.

**T hücre yanıtları:** Subkütan immünoterapinin genel olarak allerjen-spesifik Th<sub>2</sub> yanıtını, Th<sub>1</sub> ve/veya Treg hücre yanıtına dönüştürdüğü kabul edilmektedir. Akar ve polen duyarlı hastalarda uygulanan subkütan immünoterapi sonrasında allerjen ile uyarılan periferik kan mononükleer hücre kültür üst sıvılarında IL-10 salınımının arttığı, eş zamanlı olarak T hücre proliferasyonunun azaldığı ve bu etkinin CD4 + CD25 + Foxp3 + T hücreler aracılığıyla olduğu gösterilmiştir<sup>[643,653]</sup>.

Sublingual immünoterapide allejen spesifik T hücre yanıtı üzerine benzer etkileri olduğu kabul edilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda sublingual immünoterapi sonrasında allerjen ile kültüre edilen periferik kan mononükleer hücrelerden IL-10 ve TGF-β salınımının arttığı ve bu artıştan CD4 + CD25 + Foxp3 + T hücrelerin sorumlu olduğu gösterilmiştir<sup>[647,654]</sup>. Son olarak akar duyarlı astımlı çocuklarda sublingual immünoterapi ve subkütan immünoterapinin birinci yıldaki sitokin kinetiğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, tedavinin dördüncü ayında subkütan immünoterapinin IL-10 ve IFN-γ yanıtını uyardığı, sublingual immünoterapinin ise IL-10 ve TGF-β yanıtını uyardığı ve 12. aya geldiğinde her iki immünoterapi grubunda da kontrollere kıyasla IL-10 ve TGF-β yanıtının yüksek olduğu gösterilmiştir<sup>[655]</sup>.

### **Sublingual immünoterapide oral mukozal**

**yanıt:** Sublingual immünoterapinin etki mekanizmasında özellikle sublingual bölgede bulunan Langerhans benzeri lokal dendritik hücrelerin önemli rol aldığı varsayılmakta ve son yıllarda bu konuda çalışmalar yürütülmektedir. Oral Langerhans hücreleri ciltteki Langerhans hücrelerden farklı olarak yüzeylerinde yüksek afiniteli IgE reseptörleri ve yüksek oranda MHC-I ve MHC-II ile bazı ko-stimülatuar molekülleri taşımaktadır<sup>[656-659]</sup>. Ayrıca, oral Langerhans hücreleri, TLR-4'ün aktivasyonu ile dendritik hücrelerin lokal lenfoid bölgedeki T hücrelerinden IL-10 ve TGF-β salınımını uyararak oral tolerans oluşumuna katkıda bulunmaktadır<sup>[660]</sup>.

### **Klinik etkinlik:**

**Subkütan immünoterapi:** Subkütan immünoterapinin allerjik rinit tedavisinde klinik olarak etkili olduğu pek çok çalışmayla kanıtlanmıştır<sup>[530,661,662]</sup>. Mevsimsel allerjik riniti olanlarda subkütan immünoterapiyle plasebo kullanımının karşılaştırıldığı toplam 51 çalışma ve 2871 hastanın alındığı bir Cochrane sistematik meta-analizi sonucunda subkütan immünoterapi uygulanan grupta plasebo kullanan gruba kıyasla mevsimsel semptomların daha fazla düzeldiği ve kurtarıcı ilaç kullanımına ihtiyacının daha az olduğu görülmüştür<sup>[663]</sup>. Bu çalışmaların dokuzu 18 yaşından küçük hastalarda yapılmıştır. Passalacqua ve arkadaşları bu meta-analizi 2000-2006 yılları arasında yapılmış olan 15 yeni araştırmayı da ekleyerek GALEN çalışması çerçevesinde güncellemişlerdir<sup>[664]</sup>. Yine bu çalışmalarda da semptomlarda ve ilaç kullanım ihtiyacında azalma olduğu görülmüştür. Perennial rinit tedavisinde subkütan immünoterapi uygulanmasının etkinliği ile ilgili hiç sistematik derleme veya meta-analiz yoktur, ancak etkin olduğunu gösteren bireysel çalışmalar vardır. Yapılan bir çalışmada ev tozu akarı immünoterapisinin semptomların %58'inde azalma ve kurtarıcı ilaç kullanımında %20 azalma sağladığı gösterilmiştir<sup>[665]</sup>. Bir çift-kör plasebo kontrollü çalışmada ev tozu akarı immünoterapisi uygulanan rinitli hastaların semptom ve ilaç skorları, görsel analog skoru, nazal provokasyon ve deri prik testi sonuçlarında belirgin düzelme saptanmıştır<sup>[666]</sup>.

İnal ve arkadaşlarının ev tozu akarı duyarlı allerjik rinit ve/veya astımı olan çocuklarla yaptıkları bir çalışmada subkütan immünoterapi uygulanan hastalar ile farmakoterapi alan hastalar karşılaştırıldığında, subkütan immünoterapi alan grupta yeni allerjen duyarlanmalarının farmakoterapi grubuna göre belirgin daha az olduğu gösterilmiştir ve araştırmacılar

tarafından subkütan immünoterapi tedavisinin yeni allerjen duyarlanmalarını önleme potansiyeline de sahip olduğu öne sürülmüştür<sup>[667]</sup>.

**Sublingual immünoterapi:** Sublingual immünoterapi allerjen ekstrelerinin hastanın kendisi veya ebeveyni tarafından dil altına uygulanması ve burada 1-2 dakika tutulduktan sonra yutulması prensibine dayanır. Çalışmalarda ilk yıllarda immünoterapi sublingual damla şeklinde uygulanırken daha sonraları sublingual ağızda eriyen allerjen tabletleri de kullanılmaya başlanmıştır. Allerjik rinit hastalarında sublingual immünoterapi kullanımının semptomlarında ve ilaç kullanım ihtiyacında azalmaya yol açtığını bildiren çalışmalardan başka Eylül 2002 tarihine kadar yapılmış olan toplam 979 adet hasta ve 22 adet çalışmanın dahil edildiği bir meta-analiz yapılmıştır<sup>[668,669]</sup>. Bu meta-analize göre sublingual immünoterapi kullanımı plaseboya göre klinik olarak daha etkilidir<sup>[670]</sup>. Son dönemlerde 42 adet çift-kör plasebo kontrollü çalışmayla yapılan bir Cochrane meta-analizinde sublingual immünoterapi ile rinit semptomlarında ve ilaç kullanımında plaseboya kıyasla daha belirgin azalma sağlandığı gösterilmiştir<sup>[671]</sup>. Ayrıca, yine son zamanlarda Cochrane kollaborasyon yöntemiyle yapılan sistematik derleme veya meta-analizlerde sublingual immünoterapinin allerjik rinit olan çocukların da tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir<sup>[672,673]</sup>. Penagos ve arkadaşları tarafından yapılan meta-analize yaşları 4-18 yıl arasında değişen 484 allerjik rinitli çocuk alınmış ve sublingual immünoterapi tedavisinin bu çocuklarda plaseboya kıyasla ilaç kullanım gereksiniminde ve semptom skorlarında azalma sağladığı gösterilmiştir<sup>[672]</sup>. Son 4-5 yılda allerjik rinitli veya astımlı hastalara sublingual çim poleni tableti uygulanan yeterli istatistiksel güce sahip, iyi planlanmış, çift-kör plasebo kontrollü randomize çalışmalar yapılmıştır ve bu çalışmalarda günlük semptom ve ilaç kullanım skorlarında anlamlı azalma saptanmıştır (sırasıyla %16 ve %28, %30 ve %38, %35 ve %46, %28 ve %24, %24 ve %34)<sup>[651,652,674-678]</sup>.

### Güvenlik:

**Subkütan immünoterapi:** Subkütan immünoterapi sırasında görülen yan etkiler hastada astım tanısının olması, yüksek doz allerjen kullanılması, hızlandırılmış programın uygulanması, yeni allerjen vialinin açılması, polen mevsimi sırasında tedavi verilmesi, sorumlu allerjene karşı duyarlılığın şiddetli olması ve beraberinde beta-bloker kullanımının olması gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak gelişebilir<sup>[679,680]</sup>.

Akçakaya ve arkadaşlarının yaptığı bir retrospektif çalışmada, ev tozu akarı duyarlılığına bağlı astım ve allerjik riniti olan çocuk hastalara uygulanmış olan toplam 5760 adet enjeksiyonun 206 (%3.7)'sında lokal reaksiyonlar, 12 (%0.2)'sinde ise sistemik reaksiyonlar gözlemlendiği bildirilmiştir<sup>[681]</sup>. Otuz sekiz adet çalışmanın gözden geçirilmesi sonrasında konvansiyonel subkütan immünoterapi uygulaması sırasında her enjeksiyon başına sistemik reaksiyon görülme sıklığı %0.05-3.2 arasında bulunmuş, bu sistemik reaksiyonların büyük çoğunluğu da doz arttırımı sırasında gelişmiştir<sup>[682]</sup>.

Çim poleni ve ev tozu akarı allerjenleriyle yapılan bir konvansiyonel immünoterapi çalışmasında %84'ü astım tanısıyla izlenmekte olan hastaların %4.8'inde sistemik reaksiyon oluşumu gözlemlenmiştir<sup>[683]</sup>. Reaksiyonlar genellikle doz arttırımı sırasında oluşmuş ve hiçbir hayatı tehdit edici nitelikte olmamıştır. Ayrıca, Avrupa'da 1981-2000 yılları arasında 4600 adet hastaya uygulanmış olan subkütan immünoterapi tedavisi sırasında 141 adet fatal olmayan anafilaktik reaksiyon geliştiği bildirilmiştir<sup>[684]</sup>.

Amerikan Allerji Astım ve İmmünoloji Akademisi (American Academy of Allergy Asthma and Immunology-AAAAI) komitesi subkütan immünoterapi uygulanmasına bağlı fatal reaksiyon (n= 46) görülme sıklığını, uygulanan 2-2.5 milyon allerjen dozunda bir olarak bildirmiştir<sup>[685]</sup>.

**Sublingual immünoterapi:** Sublingual immünoterapi uygulaması sırasında en sık bildirilen yan etkiler ağızda kaşıntı ve irritasyondur<sup>[652,686,687]</sup>. Bu yan etkiler sıklıkla uygulama sonrasında tekrarlayabilmektedir. Ayrıca hastalarda nadiren karın ağrısı, bulantı veya ishal de görülebilmektedir<sup>[688]</sup>.

Toplam 4378 adet hastanın katıldığı 66 adet SLIT çalışmasının gözden geçirilmesi sonrasında hayatı tehdit edici ciddi bir reaksiyon rapor edilmediği görülmüştür. Hastaların %12'sinde her 1000 dozdan 2.7'sinde yan etki saptanmıştır<sup>[689]</sup>.

Allerjik riniti ile birlikte hafif intermittan astımı olan 31 yaşındaki bir kadın hastaya alternaria, kedi, köpek ve polen allerjenlerinden oluşan bir karışım ile uygulanan sublingual immünoterapi sırasında hastada şiddetli bir sistemik reaksiyon geliştiği bildirilmiştir<sup>[690]</sup>. Tedavinin üçüncü gününde sublingual immünoterapi uygulanmasından sonraki birkaç dakika içinde vücutta yaygın kaşıntı, el ve ayaklarda anjiyo-ödem, dispne, vizing ve baş dönmesi oluşmuştur. Bir başka şiddetli sistemik reaksiyon da 11 yaşında allerjik riniti ve astımı olan bir kız hastaya polen mevsimi

sırasında sabahları ev tozu akarı allerjisi, akşamları ise mevsimsel polen allerjisi karışımı uygulanması sırasında gözlenmiştir<sup>[691]</sup>. Polen damlasının uygulanmasından sonraki üç dakika içinde hastada dudaklarda şişme, göğüs ve karın ağrısı, yüksek ateş ve kusma görülmüştür. Bu iki hasta da epinefrin ihtiyacı olmadan semptomatik tedaviyle başarılı bir şekilde tedavi edilmişlerdir. Bir başka bildirilen olgu da normal dozun altı katı dozda ev tozu akarı allerjisi almasından sonraki beş dakika içerisinde jeneralize kaşıntı, kızarıklık, ürtiker, hışıltı ve hipotansiyon gelişen 16 yaşında bir kız hasta olmuştur<sup>[692]</sup>. Bu hasta yoğun bakım ünitesinde 24 saat süreyle tedavi edilmiş ve düzelmiştir. Sublingual polen tableti tedavisi alan iki hastada da tableti aldıktan sonraki birkaç dakika içinde sistemik reaksiyon gelişmiş ve rahatlatıcı ilaçlarla tedavi edilmişlerdir<sup>[679]</sup>.

**Subkütan immünoterapi ile sublingual immünoterapinin karşılaştırılması:** Günümüze kadar subkütan immünoterapi ile sublingual immünoterapi uygulamasını karşılaştıran birkaç adet çalışma vardır<sup>[693-696]</sup>. Ev tozu akarına duyarlı erişkinlerde yapılan bir çalışmada hastalar sublingual immünoterapi, subkütan immünoterapi ve plasebo alacakları şekilde randomize edilmişler, bir yıllık tedavi sonrasında subkütan immünoterapi grubunda astım ve rinit skorlarında belirgin düzelmeye görülürken sublingual immünoterapi grubunda sadece rinit semptomları düzelmiştir<sup>[695]</sup>. Her iki grupta da başlangıçtaki ilaç kullanım skorlarında anlamlı azalma saptanmıştır. Plasebo grubunda ise herhangi bir parametrede düzelmeye görülmemiştir. Bir başka çift-kör plasebo kontrollü çalışmada semptom ve ilaç kullanım skorlarında hem subkütan immünoterapi hem de sublingual immünoterapi gruplarında düzelmeye saptanırken, plasebo grubunda bir değişiklik olmamıştır<sup>[693]</sup>. Rinit skoru subkütan immünoterapi grubunda 0.75 azalırken, sublingual immünoterapi grubunda 0.36 azalmıştır. *Alternaria*'ya karşı iki yıl süreyle sublingual immünoterapi alan bir grup hasta subkütan immünoterapi alanlarla kıyaslanmış ve subkütan immünoterapi grubunda rinit skorlarında daha çok düzelmeye olmuştur<sup>[694]</sup>. Çim poleni allerjisi olan hastaların alındığı çift-kör bir çalışmada yine subkütan immünoterapi ve sublingual immünoterapi grupları kıyaslanmış ve her iki grupta da semptom ve ilaç kullanım skorlarında düzelmeye görülmüştür<sup>[696]</sup>. Cilt reaktivitesi, IgG ve spesifik IgG<sub>4</sub> gibi immünolojik parametreler sadece subkütan immünoterapi grubunda düzelmeye göstermiştir.

İlk kez pediatrik yaş grubunda sublingual immünoterapi, subkütan immünoterapi ve farmakoterapinin randomize kontrollü olarak karşılaştırıldığı çalışmada subkütan immünoterapi ve sublingual immünoterapi gruplarının rinit, astım, ilaç kullanımı ve görsel analog skalası skorlarında ve ev tozu akarına karşı cilt duyarlılığında farmakoterapi grubuna kıyasla belirgin azalma görülmüştür<sup>[697]</sup>. Ayrıca, her iki immünoterapi grubunda da farmakoterapi grubuna kıyasla nazal provokasyon eşik dozunda artış saptanmıştır. Aynı araştırmacıların daha yakın zamanlarda ev tozu akarı duyarlı çocuklarda yaptıkları bir başka prospektif çalışmada hastalar subkütan immünoterapi, başlangıçta subkütan immünoterapi ve idamede sublingual immünoterapi, sublingual immünoterapi ve farmakoterapi grubu olmak üzere dört ayrı gruba randomize edilmişler ve 12 aylık bir izlem süresi sonrasında başlangıç, 1., 4. ve 12. aylarda semptom/ilaç kullanım skorları ve allerjen spesifik nazal reaktivite açısından karşılaştırılmışlardır<sup>[655]</sup>. Semptom ve ilaç kullanım skorlarında en erken iyileşme subkütan immünoterapi ve subkütan immünoterapi + sublingual immünoterapi gruplarında (4. ayda) ve daha sonra sublingual immünoterapi grubunda (12. ay) saptanmıştır. Allerjen spesifik nazal provokasyon testinde pozitiflik hem subkütan immünoterapi hem de sublingual immünoterapi grubunda farmakoterapi grubuna kıyasla 4. ve 12. aylarda belirgin azalmıştır.

**İmmünoterapinin uygulanma süresi ve uzun dönem etkinliği:** İmmünoterapi uygulamasının tedavi sonlandırıldıktan sonra uzun süreli etkili olabilmesi için genellikle en az 3-4 yıl süreyle verilmesi önerilmektedir. Uzun süreli etkinin oluşmasında IgE'ye karşı gelişmiş olan IgG-asosiyat serum inhibitör aktivitenin rolü olduğu düşünülmektedir<sup>[698]</sup>.

**Subkütan immünoterapi:** Subkütan immünoterapi uygulamasının uzun dönem etkinliğini inceleyen birkaç çalışma vardır. Çim polenine duyarlı allerjik rinitli hastalarda çift-kör plasebo kontrollü bir çalışmada tedavi bitiminden 3-4 yıl sonra dahi semptom veya ilaç kullanım skorlarında belirgin bir farklılık saptanmamıştır<sup>[699]</sup>. Bir ile sekiz yıl süreyle ev tozu akarına karşı subkütan immünoterapi uygulanan astımlı 40 hasta ile yapılan bir başka çalışmada da tedavi bitimini izleyen üç yıl içinde hastaların yarısında relaps gözlenmiştir<sup>[700]</sup>. Bu çalışmada üç yıl süreyle çim poleni ekstreziyle uygulanan subkütan immünoterapinin etkinliğinin tedavi bitiminden sonraki üç yıl devam etmekte olduğu gösterilmiştir.



Yaşları 16-25 yıl arasında olan çim ve/veya huş ağacı poleni duyarlı ve mevsimsel allerjik riniti olan toplam 147 hasta ile yapılan çok merkezli prospektif bir çalışmada, hastaların bir grubuna üç yıl boyunca spesifik immünoterapi uygulanırken kontrol grubuna uygulanmamıştır<sup>[701]</sup>. Her iki grup hasta da tedaviden sonraki yedi yıl süresince izlenmiş ve bu sürenin sonunda spesifik immünoterapi uygulanan grupta klinik olarak immünoterapi etkinliğinin hala devam ettiği ve ayrıca astım gelişiminin kontrol grubuna göre çok daha az olduğu görülmüştür.

Ev tozu akarı duyarlılığı olan olgularda subkütan immünoterapi uygulanarak yapılan bir çift-kör plasebo kontrollü çalışmada üç ve beş yıllık tedavi süreleri karşılaştırılmıştır<sup>[702]</sup>. Gruplardan biri tedaviyi üç yılda sonlandırırken, diğer grup beş yıla tamamlamıştır. İzlem süresinin sonunda toplam 240 hastanın klinik bulguları değerlendirilmiş ve başlangıca göre rinit semptomlarında üç yıllık tedavi gören grupta %50, beş yıllık tedavi grubunda ise %70 azalma olduğu, ayrıca her iki grupta da görsel analog skalasında düzelme ve hayat kalitesinde artış olduğu görülmüştür. Üç yıllık immünoterapi süresi ile beş yıllık immünoterapi süresi arasında rinit ve astım semptomlarının düzeltilmesi açısından istatistiksel bir fark bulunamamıştır. Tüm bu bulgular üç yıllık immünoterapi süresinin etkinliğinin en az iki yıl süreyle devam ettiğini desteklemektedir.

**Sublingual immünoterapi:** Sublingual immünoterapi tabletlerinin etkinliğinin uzun süreli olduğuna dair kanıtlar vardır. Di Rienzo ve arkadaşları allerjik astım/rinit olan 60 adet çocuk hastanın 35'ine süresi 4-5 yıl arasında değişen sublingual immünoterapi uygularken 25'ine sadece ilaç tedavisi uygulamış ve tedavi bitiminden beş yıl sonrasında sublingual immünoterapi uygulanan grupta klinik etkinliğin devam etmekte olduğunu görmüşlerdir<sup>[703]</sup>. Bir başka çalışmada yaşları 4-16 yıl arasında değişen astımlı çocuk hastalara üç yıl süreyle uygulanan sublingual immünoterapinin klinik etkinliğinin tedavi bitiminden üç yıl sonra devam ettiği gösterilmiştir<sup>[704]</sup>. Diğer bir plasebo kontrollü çalışmada üç yıl süreyle uygulanan sublingual immünoterapinin tedavi bitiminden bir yıl sonrasında kadar etkinliğinin sürdüğü gösterilmiştir<sup>[675]</sup>.

Tahamiler ve arkadaşlarının yaptığı ve 137 ev tozu akarı duyarlılığı olan hastanın alındığı çalışmada gruplardan birine iki yıllık sublingual immünoterapi uygulamasının arkasından bir yıl plasebo verilmiş, diğer gruba da üç yıl süreyle sublingual immünoterapi uygulanmış ve ikinci gruptaki hastalarda semptom-

larda daha belirgin ve uzun süreli düzelme saptanmıştır<sup>[705]</sup>. Bu çalışma da sublingual immünoterapinin etkinliğinin uzun süreli olması için en az üç yıl kullanması gerektiğini göstermektedir.

Orta-ağır şiddette ve polen duyarlılığına bağlı allerjik riniti olan 600 adet erişkin hastaya çim allerjen tablet immünoterapinin uygulandığı bir çift-kör randomize kontrollü çalışmada üç yıllık tedavi sonrasında ortaya çıkan etkinlik tedavinin sonlandırılmasından bir yıl ve iki yıl sonrasında kadar devam etmiştir<sup>[706,707]</sup>. İmmünoterapinin mevsim öncesinde uygulanmasının daha uygun ve daha az maliyetli olduğuna dair veriler vardır. Bu uygulamada mevsim öncesi dönemde 4-7 subkütan immünoterapi enjeksiyonu uygulanmış olması gerekir<sup>[708,709]</sup>. Eğer sublingual immünoterapi uygulanacaksa tedaviye mevsimden en az sekiz hafta önce başlanmalı ve en az 16 hafta devam edilmelidir<sup>[710]</sup>.

**Oral allerjen spesifik immünoterapi:** Allerjen ekstratlarının oral yolla verilmesi ilk kez 1920'li yıllarda denenmiş, ancak zaman içerisinde subkütan yolla karşılaştırılınca daha az etkin bulunmaları ve bu yolla daha yüksek dozda kullanılmaları gerekliliğinin beraberinde getirdiği gastrointestinal sistem yan etkileri nedeniyle terk edilmişlerdir. Günümüzde iyileştirilmiş formülleri 1980'li yıllardan beri Avrupa'da yeniden denenmeye başlanmıştır. Oral yolla uygulanan allerjen spesifik immünoterapide, allerjenlerin gastrik sistemde sindirilmeleri nedeniyle konvansiyonel enjeksiyon immünoterapisinde verilen dozlara oranla 200 katı bulan daha yüksek dozların verilmesi gerekmektedir. Bu yüksek dozların yol açabileceği olası gastrik yan etkiler aside dirençli mikrokapsüllü aköz allerjen ekstratlarıyla aşılıma çalışılmış, daha az miktarda allerjenin daha tutarlı bir dozda verilebileceği bu form ile uygulanan çayır poleni immünoterapisinin klinik olarak etkin ve güvenli olduğu bildirilmiştir<sup>[711]</sup>. Yüksek dozların avantajı ise, hedef organ duyarlılığında ve semptomlarda belirgin azalma sağlamasıdır. Polen, yanı sıra ev tozu akarı duyarlılığı olan hastalarda klinik olarak etkin bir allerjen spesifik immünoterapi yoludur. Etki mekanizması konvansiyonel immünoterapiye benzerdir. Zaman içerisinde allerjen spesifik IgE düzeylerinde azalma izlenirken allerjen spesifik blokan IgG<sub>1</sub> ve IgG<sub>4</sub> antikorları artmaktadır<sup>[712]</sup>. Son yıllarda Avrupa'da yaygın olarak kullanılan oral immünoterapi tabletleri yakında ülkemizde de kullanılması beklenmektedir.

**Çoklu allerjen immünoterapisinin klinik etkinliği:** Allerjen immünoterapinin klinik etkinliği,



kullanılan allerjene özgüdür. Norman ve Lichtenstein, hem yabancı ot hem de çim allerjisi olanlara uygulanan yabancı ot subkütan immünoterapinin sadece yabancı ot mevsiminde semptomların azalmasını sağladığını göstermişlerdir<sup>[713]</sup>. Frew ve arkadaşları, semptomları sadece çim poleni mevsimiyle sınırlı tek veya çoklu allerjene duyarlı saman nezleli olgularda tek çim poleni subkütan immünoterapinin her iki grupta da semptom ve ilaç kullanımının azaltılmasında aynı derecede etkili olduğunu görmüşlerdir<sup>[714]</sup>. Lowell ve Franklin, yabancı ot allerjenini çoklu allerjen karışımının içinde kullandıklarında da yabancı ota bağlı mevsimsel semptomların tedavi edilmesinde etkili olduğunu göstermişlerdir<sup>[715]</sup>. Tüm bu kanıtlar birlikte değerlendirildiğinde denilebilir ki tek bir allerjenle uygulanan subkütan immünoterapi polisensitize hastalarda da etkindir; aynı allerjenin çoklu allerjenin içine konulmasıyla uygulanan subkütan immünoterapi de ilgili allerjene karşı klinik olarak etkindir.

Tersine, bir karışım içinde çoklu allerjen kullanımı ile uygulanan immünoterapinin tüm bu allerjenlere karşı etkili olduğuna dair veriler ikna edici değildir. Perennial astımı ve çoklu allerjileri olan çocuklara çift-kör olarak uygulanan subkütan immünoterapi ile plasebo kıyaslandığında aralarında bir etkinlik farkı gösterilememiştir<sup>[716]</sup>. Ancak bir başka çalışmada çim ve zeytin polenine karşı duyarlılığı olan hastalara çim ve zeytin ekstrelerinden oluşan subkütan immünoterapi uygulanmış ve etkin olduğu görülmüştür<sup>[717]</sup>. Çim ve kayın ağacı allerjenleriyle yapılmış olan sublingual immünoterapi ile her iki allerjene bağlı mevsimsel semptomlar azaltılmakla birlikte, çalışmada plasebo kullanılmadığı için bu etkilerin plasebo etkisine bağlı olup olmadığı net olarak söylenememiştir<sup>[718]</sup>. Bu çalışmanın tersine, çift-kör plasebo kontrollü bir çalışmada çoklu allerjen karışımı içinde sublingual olarak kullanılan çim poleni allerjeni nazal provokasyon titrelerinin düzeyini veya serum spesifik IgG<sub>4</sub> düzeylerini etkilemezken, sadece çim poleni kullanılması her iki parametrenin de artmasıyla sonuçlanmıştır<sup>[719]</sup>.

Günümüzde immünoterapide kullanılan ticari ürünler sadece birbiriyle ilişkili veya çapraz reaksiyon gösteren allerjenleri içerir; çim için dört veya altı farklı çim çeşidi allerjenini, ev tozu akarı için *Dermatophagoides pteronyssinus* ve *Dermatophagoides farinae* allerjenini içerir. Birbiriyle ilişkisiz allerjenlerin karıştırılması teknik olarak mümkündür ancak enzimatik komponentler arasında etkileşim

olabileceği göz önünde bulundurularak ayrıntılı kalite kontrolü ve dayanıklılık çalışmaları yapılması gereklidir<sup>[720]</sup>. Örneğin; çim allerjenleri mantar veya hamamböceği ekstreleriyle karıştırıldığında dayanıksız hale gelmektedir<sup>[721]</sup>. Bu nedenle günümüz koşullarında çoklu allerjen allerjisi olan kişilerde allerjen karışımıyla gerek subkütan gerekse sublingual yoldan immünoterapi uygulanması önerilmektedir.

**Çocuklarda allerjen immünoterapi:** Çevre kontrolü ve optimum ilaç kullanımına yanıt vermeyen orta şiddette veya şiddetli allerjik rinit olan çocuklarda spesifik allerjen immünoterapi etkindir. Ayrıca, allerjik rinit olan çocuklara immünoterapi uygulanmasının astım gelişmesini önlediği veya en azından geciktirdiği düşünülmektedir<sup>[722]</sup>. Çim poleni ekstresi ile sublingual immünoterapi uygulanması pek çok ülkede beş yaş ve üzerindeki çocuklarda lisanslı olduğu halde, sublingual immünoterapi veya subkütan immünoterapi uygulanmasının beş yaşından küçük çocuklarda da güvenli bir şekilde yapılabileceği sınırlı sayıda da olsa birkaç çalışmada gösterilmiştir<sup>[723-725]</sup>.

**Allerjen immünoterapi endikasyonları:** Allerjik rinit tanısı konulduğunda öncelikle ilaç kullanımı ve allerjenden kaçınma üzerinde yoğunlaşılmalıdır. Eğer tüm bu önlemlere rağmen hastanın semptomları devam ediyor veya artıyorsa veya hasta ilaç kullanımını reddediyorsa immünoterapi uygulanması uygun olacaktır.

Hastalara veya çocuk hastaların ebeveynlerine immünoterapinin semptomları tümten ortadan kaldırmayıp tedavinin birinci yılında semptomlarda ve ilaç kullanımında %30-40 düzeyinde bir azalma sağlayabileceği ve ilaç tedavisinin eskisine göre daha etkili olabileceği açıklanmalıdır.

Ev tozu akarı gibi perennial allerjenlere bağlı allerjik rinit tedavisinde immünoterapinin etkinliği mevsimsel allerjenlere göre daha azdır. Yine de yarar görüldüğünü bildiren çalışmalar vardır<sup>[726]</sup>. Immünoterapinin hayvan tüyü özellikle kedi tüyü allerjilerine karşı da etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır<sup>[727,728]</sup>. *Alternaria* ve *Cladosporium* gibi mold duyarlılığı olanlarda da immünoterapinin etkinliği bildirilmiştir.

Immünoterapi en az üç yıl süresince sürekli veya mevsim öncesi uygulanır. Eğer tedavi başlangıcından sonraki iki yıl içinde klinik bir düzelme görülmezse tedavi kesilmelidir.

**Allerjen immünoterapi kontrendikasyonları:** ABD’de ise hastanın astımının olması çok önemli düzeyde bir kontrendikasyon olarak kabul edilmez<sup>[729]</sup>. Beta-bloker kullanan rinitli hastalara allerjen immünoterapi başlanmamalıdır, çünkü bu ilaçlar tip-1 hipersensitivite reaksiyonlarının kardiyak, solunumsal ve kütanöz etkilerini arttırarak anafilaksinin tedavisini güçleştirebilir<sup>[730,731]</sup>. Hipotansiyon veya bronkospazmın tolere edilemediği kronik bir hastalığı, immünyetmezliği, malignitesi, otoimmün hastalığı olanlar ve immünsüpresif ilaç kullananlarda immünoterapi uygulaması göreceli olarak kontrendikedir<sup>[729]</sup>. Bu hastalarda dikkatli bir kar-zarar değerlendirmesi yapılmalıdır. Immünoterapinin bilinen bir teratojenik etkisi olmamasına rağmen gebelik sırasında immünoterapi başlanmamalıdır, ancak idame tedavisi sırasında sistemik bir problem yaşamamış olanların tedavilerine devam etmelerine izin verilebilir<sup>[732]</sup>.

**Immünoterapinin alternatif uygulanma yolları:** Subkütan ve sublingual yöntemlerin dışında alternatif bazı immünoterapi yöntemleri de denmektedir. Nazal immünoterapinin iyi planlanmış kontrollü çalışmalarda allerjik rinit tedavisinde klinik olarak etkili olabildiği gösterilmiştir<sup>[733-735]</sup>. Ancak bu yöntem topikal nazal premedikasyon gerektirebilen persistan lokal yan etkiler nedeniyle hastalar tarafından pek kabul görmemektedir<sup>[736]</sup>.

## b. Yeni Immünoterapi Modelleri

### Önemli Noktalar

- ✓ Rekombinant teknoloji ile istikrarlı bir nitelikte ve istenildiği kadar yüksek miktarlarda, iyi tanımlanmış, kişiye özel moleküllerin üretilmesi teorik olarak mümkün görünmektedir.
- ✓ Adjuvanlar kendileri antijenik özelliğe sahip olmadığı halde, Toll-like reseptörler üzerindeki etkileri ile immün yanıtın Th<sub>2</sub> yönünden Th<sub>1</sub> yönüne doğru kaymasını sağlayarak allerjen spesifik immünoterapinin etkinliğini arttırabilen maddelerdir.

İdeal bir allerjen spesifik immünoterapiden başlıca beklenenler; pratik bir veriliş yoluna sahip olması,

idame dozuna kısa sürede ve güvenle ulaşabilme, idame süresinin mümkün olduğunca kısa sürmesi, daha az, mümkünse hiç olmayan sistemik yan etkilere sahip olması ve sağladığı klinik etkinliğin uzun yıllar devam etmesi olarak özetlenebilir. Bugün için tüm bu özelliklere sahip bir allerjen spesifik immünoterapi modeli henüz geliştirilememiş olmakla beraber son 20 yılda “Yeni Immünoterapi Modelleri” konusunda önemli gelişmeler elde edilmiştir.

Bu bölümde ideal allerjen spesifik immünoterapiye ulaşabilmek için yapılan çalışmalar arasından en umut verici olanlar; “Yeni allerjen spesifik immünoterapi veriliş yolları”, “Yeni allerjen ve allerjen ekstratları” ve “Gelecekte immünoterapi modelleri” olmak üzere başlıca üç ana bölümde ve ulaşılabilen kanıt ve öneri düzeyleri eşliğinde verilecektir (Tablo 23)<sup>[737]</sup>.

**Yeni allerjen spesifik immünoterapi veriliş yolları:** Allerjen ekstratlarının klasik subkütan yolun dışında verilmesi yıllardır ilgi çeken bir konudur. İnt-

**Tablo 23. Kanıt ve öneri düzeyleri tablosu\***

#### Kanıt düzeyleri

Ia	Randomize kontrollü çalışmaların meta-analizlerine göre elde edilen kanıtlar
Ila	Randomize olmayan en az bir kontrollü çalışmanın sonuçlarına göre elde edilen kanıtlar
IIb	En az bir yarı deneysel çalışmanın sonuçlarına göre elde edilen kanıtlar
III	Deneysel olmayan tanımlayıcı çalışmaların sonuçlarına göre elde edilen kanıtlar
IV	Uzman komite görüşüne dayalı kanıt, klinik deneyime sahip uzman görüşlerine göre elde edilen kanıtlar
LB	Laboratuvar tabanlı çalışmalardan elde edilen çalışmaların sonuçlarına göre elde edilen kanıtlar
NR	Henüz değerlendirmeye alınmamış araştırmaların sonuçlarına göre elde edilen kanıtlar

#### Öneri düzeyleri

A	Kategori I düzeyinde kanıta dayanan öneri
C	Kategori III düzeyinde kanıta dayanan veya kategori I ve II düzeyindeki kanıtların yorumuna dayalı öneri
D	Kategori IV düzeyinde kanıta dayanan veya kategori I, II ve III düzeyindeki kanıtların yorumuna dayalı öneri

\* 737 no’lu kaynaktan alınmıştır.

ranazal, intrabronşiyal, sublingual, oral, intralenfatik ve epikütan uygulamalar arasından intranazal ve intrabronşiyal allerjen uygulamalar lokal yan etkileri ve sublingual immünoterapinin gündeme gelmesiyle hemen hemen terk edilmiş yöntemlerdir. Sublingual immünoterapi, özellikle ev tozu akarları ve polenlerle uygulandığı zaman allerjik rinit ve astımlı hastalarda semptomları belirgin olarak düzeltmekte ve ilaç kullanımına olan gereksinimi azaltmaktadır (öneri düzeyi A).

**Intralenfatik immünoterapi:** Intralenfatik yolla üç kez enjeksiyon olarak uygulanan allerjen spesifik immünoterapinin, üç yıl süreyle konvansiyonel yöntemle subkütan olarak uygulanan immünoterapi kadar etkili olduğu gösterilmiştir (Kanit düzeyi NR). Çayır poleni allerjisi olan 165 hastada inguinal lenf nodlarına dört hafta arayla üç kez enjekte edilen çayır poleni ekstraktı immünoterapisiyle üç yıl süreyle uygulanan klasik subkütan çayır poleni immünoterapisi karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiş ve üç yılın sonunda iki yöntem arasında klinik etkinlik açısından fark bulunmamıştır. Ancak intralenfatik yolla uygulanan immünoterapi modelinde allerjene nazal tolerans çok daha hızlı geliyor ve aynı klinik etkinlik için çok daha az miktarda allerjen ekstraktı yeterli oluyor gibi görünmektedir<sup>[738]</sup>. En güncel intralenfatik immünoterapi araştırması, bu yıl içerisinde yine aynı grup tarafından yayınlanmıştır. Kedi tüyü allerjisi olan 20 hastayla gerçekleştirilen bu Faz I/IIA çalışmada 20 hastaya modifiye bir rekombinant allerjen olan MAT-Fel d 1 allerjeni ya da plasebo iki ay içerisinde üç enjeksiyonla intralenfatik olarak uygulanmıştır. Plasebo grubunda üç kat artan nazal toleransa karşın, intralenfatik immünoterapi uygulanan grupta MAT-Fel d 1'e karşı artan toleransın 74 kat olduğu bildirilmiştir. Yanı sıra intralenfatik immünoterapi Treg yanıtını ve kedi spesifik blokan IgG<sub>4</sub> yanıtını da altı katı bulan artışlarla plaseboya göre anlamlı olarak yükseltmektedir<sup>[739]</sup>. Konu hakkındaki umut veren sonuçlarla çalışmalar hızla devam etmektedir.

**Transkütan/epikütan immünoterapi:** Bu yöntemle allerjen ekstraktları deriye yama olarak yapıştırılarak epikütan olarak uygulanmaktadır. Plasebo kontrollü bir çalışmada oldukça etkin bir tedavi yöntemi olarak bildirilmiştir (Kanit düzeyi NR). Bu çalışmada çayır poleni ekstraktı deriye yama olarak 12 hafta boyunca, haftada bir kez ve 48 saat süreyle uygulanmıştır. Araştırma sonunda çayır poleni sezondan dört hafta önce başlatılan ve sezon boyunca

ca devam eden tedavi sonunda aktif immünoterapi alan grupta plasebo grubuna göre daha az semptom bildirilmiştir. Bununla beraber nazal provokasyon skorlarında farklılık izlenmemiştir. En sık görülen yan etki immünoterapi uygulanan bölgede gelişen lokal ekzematöz reaksiyon olarak bildirilmiştir, konu hakkındaki araştırmalar devam etmektedir<sup>[740]</sup>.

### Yeni allerjen ve allerjen ekstraktları:

**Rekombinant allerjenler:** Allerjen spesifik immünoterapi için en umut veren yeniliklerden birisi rekombinant "wild-type" ya da daha basitçe sentetik allerjenlerin üretilmesidir. Rekombinant teknolojiyle in vitro olarak üretilen bu allerjenler yapısal ve immünolojik özellikleri açısından doğal allerjenlerin tam benzerleridir ancak hastanın duyarlılık derecesi göz önüne alınarak, bireye özgü uygunluğu belirlenmiş oranlarda allerjen spesifik immünoterapi formülüne eklenebilmeleri bu allerjenleri farklı ve avantajlı kılan temel özellikleridir. Halen kullanmakta olduğumuz ticari olarak ulaşılabilen allerjen ekstraktlarının içerdikleri allerjen miktarı açısından tutarsız bileşiklere sahip olabilecekleri iyi bilinmektedir. Ek olarak, mevcut ekstraktlar hastanın bireysel duyarlılığı ile asıl ilişkili olan allerjeni taşımayabilir ya da hastanın duyarlı olmadığı diğer proteinlere karşı yeni duyarlanmalar geliştirme riskine sahip olabilir<sup>[741]</sup>. Bunların yanı sıra proinflatuvar ve Th<sub>2</sub> indükleyici kapasiteye sahip biyoaktif yapılara sahip olma olasılıkları da vardır<sup>[742]</sup>. Rekombinant teknoloji ile istikrarlı bir nitelikte ve istenildiği kadar yüksek miktarlarda, iyi tanımlanmış, kişiye özel moleküllerin üretilmesi ve bu allerjenlerin allerjen spesifik immünoterapide kullanılmasıyla tüm bu potansiyel risklerin önlenmesi teorik olarak mümkün görünmektedir. Çok yeni olarak IgE aracılı yan etkilerden korunmak için IgE epitopu çıkarılmış bir rekombinant "hipoallerjenik allerjen derivatı" geliştirilmiştir<sup>[743]</sup>. İnce detaylarla hazırlanan bu "izoallerjenler"; hem blokan IgG tipi antikor hem de T hücre yanıtını indüklemekle avantajını sağlayan IgG ve T hücre epitoplarına beraberce sahiptir. Bu teknolojiyle üretilen çayır poleni allerjenleri karışımı ya da yalnızca birch polen allerjeni (Bet v 1) ile uygulanan allerjen spesifik immünoterapilerin başarılı sonuçları rekombinant allerjenlerin beklentileri karşılayacağını doğrular niteliktedir<sup>[744,745]</sup>. Yıllardır süren başarılı çalışma sonuçlarını takiben rekombinant birch polen allerjeni içeren ilk aşının rutin allerjen spesifik immünoterapi için ticari olarak sunulması beklenmektedir.

**Adjuvanlardaki yenilikler:** Allerjen spesifik immünoterapinin başarısının sırrının altında uygun hasta seçimi ve doğru allerjen ekstraktının hazırlanması yatar. Doğru ekstraktın hazırlanması için uzun yıllar tercih edilen su bazlı "coco solüsyonu" zaman içerisinde yerini allerjen salınım süresini uzatarak daha az enjeksiyonla, daha uzun süreli etki sağlayan alüminyum hidroksit, tirozin kalsiyum fosfat benzeri adjuvanlar içeren depo ya da yarı-depo preparatlara bırakmıştır. Adjuvanlar kendileri antijenik özelliğe sahip olmadığı halde, TLR'ler üzerindeki etkileriyle immün yanıtın Th<sub>2</sub> yönünden Th<sub>1</sub> yönüne doğru kaymasını sağlayarak allerjen spesifik immünoterapinin etkinliğini arttırabilen maddelerdir. Günümüzde üzerinde en çok çalışılan iki adjuvan MPL (3 deasetile monofosfolipid A) ve CpG-oligonükleotidlerdir, henüz hiçbirisi FDA onaylı allerjen ekstraktları olarak ulaşılabilir değildir<sup>[746,747]</sup>.

### Gelecekte immünoterapi modelleri:

**DNA aşılı:** Teorik olarak tüm protein yapının yerine sadece allerjen kodlayan DNA'nın üretilmesinin çok daha ucuz ve daha stabil olması beklenir. Bu amaçla yapılan sayısız hayvan modeli çalışmasında çıplak DNA kullanılarak genetik aşılımlar denenmiş ancak uygun vektörün tespiti, allerjen spesifik immünoterapi verilmiş yolu, uygun verilmiş bölgesi gibi sorunların henüz aşılabilmesi, aşının insanlar için yakın gelecekte rutin bir tedavi yöntemi olarak kullanılmasını engellemiştir. Yanı sıra yan etkilere sebep olan bir allerjenin kalıcı olarak verilebilmesi ve kullanılan vektör sekanslarına karşı immün reaksiyonların gelişebilmesi olasılıkları diğer temel sorunlardır<sup>[741]</sup>. Bu riskleri azaltabilecek, ortama "hipoallerjenler" salın hızla parçalanabilir nükleik asitlerin geliştirilmesi çalışmaları devam etmektedir<sup>[748]</sup>.

**Gen tedavisi:** Allerjenlerin hücrelere ve immün toleransın geliştiği bölgelere (kemik iliği, timus, dalak vb.) direkt olarak verilmesini hedefleyen ama henüz deneysel aşamada olan bir tedavi yöntemidir. Çayır poleni antijeni kullanılarak yapılan hayvan deneyi çalışmaları umut vericidir. Verilebilecek güvenilir vektörlerin bulunması, uygun hipoallerjenin üretilmesiyle özellikle risk altındaki kişiler için profilaktik tedavi olarak uygun olabilecek gibi görünmektedir<sup>[749]</sup>.

**Biyolojik ajanlarla kombinasyon:** T hücre aktivasyonunu (daklizumab) ve efektor fonksiyonlarını (IL-4, IL-5) baskılayan sitokin inhibitörlerinin konvansiyonel spesifik immünoterapiyle beraber

uygulandığı zaman allerjen spesifik immünoterapinin klinik etkinliğini arttırdığı gösterilmiştir. "Diğer adjuvanlar" ya da "tolerojenler" olarak adlandırılan bu yeni monoklonal antikorlar oldukça güvenilirdir, ancak son zamanlarda etkinlikleri tartışmalıdır. Bir diğer "mab" olan IgE'ye karşı geliştirilmiş antikor omalizumabın, allerjen spesifik immünoterapi, özellikle rush yöntemle uygulanan allerjen spesifik immünoterapi sırasında gelişebilecek olası bir ağır anafilaksi riskinden korunmak için immünoterapiyle kombine edilerek uygulandığı çalışmalarda, bu kombine yaklaşımın anafilaksi riskini azalttığı gösterilmiştir. Bu yeni model, "allerjen spesifik immünoterapinin geleceği" başlığı altında "araştırmaları devam eden umut veren yeni bir yöntem" olarak yerini almıştır<sup>[747]</sup>.

## iv. TAMAMLAYICI ve ALTERNATİF TEDAVİLER

### Önemli Noktalar

- ✓ Allerjik rinit tedavisinde tamamlayıcı ve alternatif tedaviler sıklıkla kullanılmasına rağmen hastalara yapılan öneriler yeterli kanıta dayalı değildir.
- ✓ Tamamlayıcı ve alternatif tedavilerin yan etkileri olabilir ve diğer ilaçlarla etkileşebilir.

Son çalışma raporlarına göre tamamlayıcı ve alternatif tedavi kullanım sıklığı toplumda %25-50 (%70'e kadar) arasındadır<sup>[750-755]</sup>. Bu oran çocuklarda da benzerdir<sup>[756]</sup>. Allerjik rinit tedavisinde tamamlayıcı ve alternatif tedavi sıklıkla kullanılmasına rağmen hastalara yapılan öneriler yeterli kanıta dayalı değildir<sup>[757]</sup>. Tamamlayıcı ve alternatif tedavilerin etkinliği son mevcut kanıtlarla desteklenmemiştir<sup>[757]</sup>. Randomize çift-kör, plasebo kontrollü çalışmalar gereklidir<sup>[1]</sup>. Tamamlayıcı ve alternatif tedavilerin yan etkileri olabilir ve diğer ilaçlarla etkileşebilir<sup>[758-760]</sup>.

**Akupunktur:** Akupunkturun allerjik rinite etkisini gösteren çalışma sayısı fazla değildir. Yapılmış çalışmaların da çoğu randomize ve kontrollü değildir<sup>[761,762]</sup>. Randomize ve kontrollü yapılan çalışmada ise akupunkturun etkili olduğu gösterilememiştir<sup>[763]</sup>. Perennial allerjik rinitli çocuklarda yapılan kontrollü bir çalışmada günlük semptomlarda

önemli iyileşme ve semptomsuz gün sayısında artış saptanmıştır<sup>[764]</sup>. Sonuç olarak randomize kontrollü çalışmalarda allerjik rinit tedavisinde akupunkturun etkisini gösteren yeterli kanıt yoktur<sup>[1]</sup>. Akupunktur, allerjik rinit belirtilerini azaltmada etkisinin yetersiz olması ve olası komplikasyon riskinden dolayı tavsiye edilmemektedir<sup>[765]</sup>.

**Bitkisel ilaçlar:** Bazı bitkisel ilaçlar allerjik rinitte etkili bulunmuştur fakat kesin tavsiye etmeyi sağlayacak kadar yeterli çalışma yoktur<sup>[766-768]</sup>. Bu ilaçların güvenliği ve diğer ilaçlarla etkileşimi hakkında endişeler vardır<sup>[1]</sup>. Bitkisel ilaçlar güvenli bir şekilde standardize edilmemiştir ve zararlı maddeler de içerebilir<sup>[758-760]</sup>. Efedrin içeren ilaçlar ABD’de yasaklanmıştır<sup>[769]</sup>. DSÖ’ye göre bitkisel ilaç ve karışımların hazırlama yöntemi, dozu, içeriğindeki bileşenler ve aktif maddelerin açıkça tanımlanması zorunlu ön koşuldur<sup>[770,771]</sup>. Sonuç olarak bitkisel ilaçlar, allerjik rinit belirtilerini azaltmada etkisinin yetersiz olması, diğer ilaçlarla etkileşme olasılığı ve yan etki risklerinden dolayı tavsiye edilmemektedir<sup>[765]</sup>.

**Homeopati:** Allerjik rinit tedavisinde homeopatiyi faydalı bulan çalışmalar yanında faydasız bulan çalışmalar da mevcuttur<sup>[757]</sup>. Sonuç olarak homeopatinin faydasının tartışmalı olması, masraflı olması ve olası yan etkilerinden dolayı tercih edilmemektedir<sup>[765]</sup>. Kullanılabilmesi için yeni yapılacak randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır<sup>[1]</sup>.

**Fiziksel teknikler ve diğer alternatif tedaviler:** Rinofototerapinin etkili olduğunu gösteren verilere rağmen yeni çalışmalara ihtiyaç vardır<sup>[1,772]</sup>. Allerjik rinitli hastalarda probiyotik kullanımı için büyük randomize çalışmalara ihtiyaç vardır<sup>[773,774]</sup>. Bariyer tedavisi olarak nazal filtre, polen bloke edici krem, selüloz toz, yüz maskesi ve gözlük, serum fizyolojikle burun ve sinüs yıkanması uygulamaları vardır. Serum fizyolojikle yıkama basit ve pahalı olmayan bir yöntemdir. Biraz faydası olabilir<sup>[775-777]</sup>. Nazal filtre veya polen bloke edici kremler polen mevsiminde ragweed ve çimen polenlerine maruziyeti azaltarak burun semptomlarını azaltabilir<sup>[778,779]</sup>. Polen bloke edici krem, polenlere bağlı allerjik rinitte semptomların azalmasına neden olması ve yan etkisi olmamasından dolayı kullanılabilir<sup>[779]</sup>. Selüloz tozlar burun içine sıkılarak bariyer oluşturmaktadır. Polenlere bağlı allerjik rinit semptomlarını azalttığı bulunmuştur<sup>[780]</sup>. Japonya’da polen mevsiminde yüz maskesi ve gözlük takma geleneği yaygındır. Bu maskeler allerjik rinit semptomlarının önlenmesinde etkili olabilir<sup>[781]</sup>.

## v. DİĞER TEDAVİLER (Anti-IgE, Anti-Sitokinler vb.)

### Önemli Noktalar

- ✓ Anti-IgE monoklonal antikorunu omalizumab, dolaşımdaki serbest IgE antikorlarına bağlanarak bunların mast hücreleri ve bazofilere bağlanmasını engeller. Ülke-mizde ağır ve perennial allerjene duyarlı allerjik astımlılarda endikasyonu vardır. Çalışmalarda mevsimsel allerjik rinitlerde semptom skorlarını iyileştirmekte ve ilaç ihtiyacını azaltmakta olup, plaseboya göre daha etkin ve güvenli olarak bulunmuştur. Spesifik immünoterapi ile birlikte kullanımında, omalizumab spesifik immünoterapi etkinliğini arttırmakta ve yan etkileri azaltmaktadır.
- ✓ Anti-IL-4 (paskolizumab), anti-IL-13 (CAT-354), anti-IL-5 (mepolizumab) ve anti-TNF- $\alpha$  monoklonal antikorlarının klinik çalışmaları az sayıdaki astımlı hastada yoğunlaşmıştır. Allerjik rinitli hastalarda sistemik anti-IL-13 monoklonal antikor sonrasında nazal allerjen provokasyonunda, total nazal semptom skorlarında düzelme görülmüştür, ancak bu moleküllerle allerjik rinit çalışmaları özellikle hayvan modellerinde yoğunlaşmıştır.

Allerjik hastalıkların immünotogenezinin daha iyi anlaşılması, monoklonal antikor ve antisitokin tedavilerinin geliştirilmesine imkan sağlamaktadır<sup>[782]</sup>. Hastalıkların teşhis ve tedavisinde monoklonal antikorlar ilk kez 1975 yılında Köhler ve Milstein’in tanımlamasından sonra kullanılmıştır<sup>[783]</sup>. Önceleri monoklonal antikorlar spesifik antijenle immünize edilen hayvanlardan elde edilen hücre seri veya klonlarından üretilirken, hibridomalar ise immünize hayvanın B hücrelerinin miyelom hücreleriyle harmanlanması sonrası elde edilerek daha fazla antikor üretebilen ölümsüz hücrelerin üretilmesiyle elde edilmekteydi<sup>[783,784]</sup>. Ancak klinikte kullanılan ilk monoklonal antikorlara karşı gelişen insan-anti-fare antikorları tedavi başarısını etkilemiş, hatta hayatı tehdit edebilen anafilaksi gelişimine de yol açmıştır<sup>[785-787]</sup>. Hümanize antikor üretim yöntemlerini, transgenik farelerin kullanıma girmesiyle “tam insan antikorları”nın üretildiği yöntemlerin geliştirilmesi süreci takip etmiştir<sup>[784,787-789]</sup>. Monoklonal antikor



bazlı tedavi yöntemleri genelde prensip olarak bir reseptörün fonksiyonlarını engellemeyi, efektör moleküllerin spesifik reseptörlerine bağlanmasını önlemeyi ya da spesifik hücre popülasyonlarını tamamen ortadan kaldırmayı hedeflemektedir<sup>[784]</sup>.

Allerjik hastalıkların tedavisinde monoklonal antikorlar arasında hakkında en çok araştırma yapılan omalizumab, hümanize bir anti-IgE monoklonal antikorudur. Dolaşımdaki serbest IgE antikorlarına bağlanarak bunların mast hücreleri ve bazofiller üzerindeki yüksek afiniteli FcεR1 reseptörlerine bağlanmasını engeller. Omalizumabın günümüzde erişkin ve 12 yaş üstü çocuklarda orta ve ağır derecede allerjik astımlılarda kullanılması FDA tarafından onaylanmıştır<sup>[790]</sup>. Omalizumab kullanımı sırasında görülebilen beklenmeyen etkiler nadir olmakla birlikte, %0.09-0.2 hastada fatal olmayan anafilaksi gözlemlenmiştir. Omalizumab kullanımı hücrelerde FcεR1 ekspresyonunu da azaltır. IgE'yi hedefleyen tedaviler aynı zamanda bu molekülün düşük afiniteli reseptörlerine bağlanmasını da engelleyerek Th<sub>2</sub> tipi yanıtın büyümesine engel olur<sup>[791]</sup>. Mevsimsel allerjik rinitlerde omalizumab kullanımı semptom skorlarını iyileştirmekte ve ilaç ihtiyacını azaltmaktadır. Omalizumab kullanımı Japon sedir ağacı poleni duyarlı mevsimsel allerjik rinit hastalarında plasebo grubuna göre etkin ve güvenli olarak bulunmuştur<sup>[792]</sup>. Ayrıca, mevsimsel allerjik rinitlerde spesifik immünoterapi ile birlikte kullanımında, omalizumab spesifik immünoterapi etkinliğini arttırmakta ve spesifik immünoterapi sırasında görülebilen yan etkileri azaltmaktadır<sup>[793]</sup>.

Allerjik immün yanıtta rol alan diğer sitokinlerden IL-4 (paskolizumab), IL-13 (CAT-354), IL-5 (mepolizumab) ve TNF-α'ya karşı geliştirilen monoklonal antikorların çeşitli allerjik hastalıkların tedavisi üzerine etkisini araştıran birçok klinik araştırma gerçekleştirilmiştir. Bu konuyla ilgili birçok çalışma da sürmektedir<sup>[794-799]</sup>. Bu araştırmalar ağırlıklı olarak az sayıdaki astımlı hasta popülasyonlarında yoğunlaşmakla birlikte bu sitokinleri hedefleyen monoklonal antikorlar henüz allerjik rinitte kullanım alanı bulamamıştır. Allerjik rinit çalışmaları özellikle hayvan modellerinde yoğunlaşmıştır. İnsanlarda sistemik olarak uygulanan anti-IL-13 monoklonal antikor sonrasında nazal allerjen provokasyonu yapılan *Phleum pratense* duyarlı rinitli hastalarda total nazal semptom skorlarında düzleme görülmüştür<sup>[800]</sup>.

Öte yandan IL-15, IL-17A, IL-17E (IL-25), IL-21, IL-31, IL-33, OX40L, TSLP, CD20, CD23, CD25,

CD11a ve IL-2R potansiyel monoklonal antikor hedefleri olup, allerjik hastalıkların tedavisinde zaman zaman umut veren deneysel çalışmalarla gündeme gelmektedir<sup>[801-807]</sup>. Ancak unutulmamalıdır ki hastalık fenotipinin iyi tanımlanması monoklonal antikor/antisitokin tedavilerinde özellikle spesifik bir hedefi ön planda tutan bu yöntemlerin daha güvenli ve etkin olarak kullanımına olanak sağlayacaktır.

## vi. CERRAHİ TEDAVİLER

### Önemli Noktalar

- ✓ Allerjik rinitin cerrahi tedavisinde çok sayıda teknik tanımlanmıştır.
- ✓ Mukozayı ve mukosilyer fonksiyonu koruyucu cerrahiler konkaların doğal işlevlerini bozmaması bakımından tercih edilmektedir.
- ✓ Total veya parsiyel konka rezeksiyonunun önemli komplikasyonlara neden olması nedeniyle, son yıllarda minimal invaziv cerrahi teknikleri ön plana çıkarılmıştır.
- ✓ Allerjik rinit hastalarında cerrahi tedavinin amacı doğal anatomik yapıyı ve fizyolojik fonksiyonları koruyarak başta burun tıkanıklığı olmak üzere nazal semptomların hafifletilmesi, ilaç gereksiniminin azaltılmasıdır.
- ✓ Submukozal konka rezeksiyonu, türbinoplasti, konka lateralizasyonu, radyofrekans, elektrokoterizasyon, lazer koterizasyon, kriyocerrahi gibi yöntemlerle konkaların hacmi küçültülüp burun tıkanıklığı ve sekresyonu azaltılabilmektedir. Bu tekniklerin en önemli komplikasyonu konka kıkırdak ve kemik yapılar alınırken üzerindeki mukozaya hasar verilmesine bağlı gelişen mukosilyer klerens üzerine olumsuz etki kurutlanma ve ağrı gibi etkileridir.
- ✓ İntranazal fototerapinin ise burun mukozasına uygulanan UVA ve UVB ile nazal aşırı duyarlılığı önlediği öne sürülmektedir.
- ✓ Komplikasyon olasılığı yüksek bir operasyon olan Vidian nörektomiyle parasempatik aktivitenin baskılanması mümkün olabilmektedir.

**Tablo 24. Allerjik rinitte kullanılabilecek cerrahi yöntemler**

Total konka rezeksiyonu
Parsiyel konka rezeksiyonu
Submukozal konka rezeksiyonu (SMR)
Ultrasonik kemik aspiratörleriyle SMR
Türbinoplasti
Mikrodebrider türbinoplasti
Konka lateralizasyonu
Radyofrekans termal ablasyon
Elektrokoterizasyon
Lazer koterizasyon
Kriyocerrahi
Fototerapi
Vidian nörektomi

Allerjik rinitin cerrahi tedavisinde amaç; doğal anatomi ve fizyolojiyi mümkün olduğunca koruyarak, başta burun tıkanıklığı olmak üzere nazal semptomların hafifletilmesi ve medikal tedaviye olan ihtiyacın azaltılmasıdır. Allerjik rinitin cerrahi tedavisinde çok sayıda teknik tanımlanmıştır (Tablo 24). Günümüzde mukozayı ve mukosilyer fonksiyonu koruyucu cerrahiler konkaların doğal işlevlerini bozmaması bakımından tercih edilmektedir. Özellikle total veya parsiyel konka rezeksiyonunun önemli komplikasyonlara neden olması nedeniyle, son yıllarda minimal invaziv cerrahi teknikleri ön plana çıkarılmıştır.<sup>[35,808-811]</sup>

#### **Allerjik rinit tedavisinde kullanılabilecek cerrahi teknikler:**

##### **1. Total veya parsiyel konka rezeksiyonu:**

Total konka rezeksiyonunda konka yapışma yerinden kesilir. Doğal anatomik burun yapısını büyük ölçüde bozan bu girişim, nazal fizyolojinin bozulması, fonksiyonlarını yerine getirememesine yol açmaktadır. Kanama, kurutlanma, sineşi, atrofik rinit, osteit ve ağrı gibi çeşitli komplikasyonlara neden olması da önemli dezavantajlardır.

Parsiyel konka rezeksiyonunda konkanın ön ya da arka ucu kesilir. Komplikasyonları total rezeksiyona göre daha azdır ancak konka tekrar hipertrofiye uğrayarak nüks gelişebilir. Rezeksiyon makas ya da lazerle yapılabilir. Uygulanması basit bir işlemdir. Her iki teknikte de nazal tampona ihtiyaç duyulur. Konka rezeksiyon tekniklerinin burun tıkanıklığının yanında burun akıntısı ve burun kaşıntısı üzerinde de etkili olduğu bildirilmektedir.<sup>[812]</sup>

##### **2. Submukozal konka rezeksiyonu (SMR):**

SMR'de konka kemiği submukozal olarak rezekte edilir. Alt konka ön ucuna yapılan vertikal insizyon ile konka kemiğine ulaşılır ve kemik üzerinden dokular tüm yapışma yerlerinden periost altından eleve edilir. Daha sonra kemik yapışma yerinden kesilerek eksize edilir. Nazal tampon uygulamayı gerektirir. SMR konkaların doğal fonksiyonlarını korumayı amaçlayan mukoza koruyucu bir tekniktir. Eksizyon tamamen submukozal olarak yapılır. Bu nedenle konka rezeksiyonu sonrası görülen ciddi komplikasyonlar bu teknikte sık görülmez. SMR konka hacmini küçülterek burun tıkanıklığını azaltır ve inflamatuvar hücre sayısını azaltarak sekresyon miktarını düşürür. Ayrıca, hapşırma ve sekresyon artışından sorumlu tutulan postnazal sinirde harabiyete neden olduğu belirtilmektedir<sup>[813,814]</sup>. Özellikle konkanın kemik hipertrofilerinde daha uygun bir yaklaşımdır. İyileşme döneminde gelişen skarla yumuşak dokuda küçülme sağlanabilse de mukozal hipertrofilerde başarısız olabilir. Yumuşak dokuyu submukozal alanda eksize edebildiği için mikrodebrider türbinoplastiyle beraber uygulamak mukozal hipertrofileri olan olgularda başarıyı artırabilir.

##### **3. Ultrasonik kemik aspiratörleriyle SMR:**

Son yıllarda geliştirilen ultrasonik kemik aspiratörleriyle SMR denenmiş ve başarılı sonuçlar alındığı belirtilmiştir<sup>[815]</sup>. Bu teknikte ultrasonik dalgalar kemiği emülsifiye ederken, eş zamanlı olarak sulama ve aspirasyon yapılabilmesi temiz bir cerrahi alan sağlamaktadır. Bu işlemde konka kemiğini çevreleyen yumuşak doku ve mukozada termal veya mekanik bir hasar yaratmadan, direkt görüş altında, hassas ve kademeli olarak kemik rezeksiyonu sağlanabilmektedir. Kullanımı kolay, komplikasyon riski düşük ve etkin tedavi sağlayabilecek bir tekniktir. Nörovasküler yapılara zarar vermemesi nedeniyle başta kulak cerrahisi olmak üzere diğer cerrahi alanlarda da geniş kullanım potansiyeli olan bu teknik için geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

##### **4. Türbinoplasti:**

Teknik olarak SMR'ye benzer. Konkanın kemik kısmının yanında lateral mukozası da rezeksiyona dahil edilir. Konka mukozası kemikten eleve edildikten sonra kalan mediyal mukozal laterale katlanarak nazal tampon yerleştirilir. Konkanın hem kemik hem de mukozal hipertrofinin beraber olduğu durumlarda uygundur ancak uygulanması zor bir tekniktir. Atrofik rinit riskini azaltarak total konka rezeksiyonuna bir alternatif oluşturabilir. Komplikasyonları konka rezeksiyon tekniklerine benzerdir.



**5. Mikrodebrider türbinoplasti:** Mikrodebrider ile uygun miktarda doku rezeksiyonu kontrollü olarak yapılabilir ve eş zamanlı olarak bu dokular aspire edilebilir. Bu teknik özellikle nazal polipozisli hastalara da yaygın olarak kullanılmaktadır. Mikrodebrider türbinoplasti 2 mm'lik kesicilerle SMR için de kullanılmış ve başarılı sonuçlar alındığı bildirilmiştir<sup>[816]</sup>. Mukoza koruyucu bir teknik olan mikrodebrider türbinoplasti lokal anestezi altında uygulanabilir. Kemik hipertrofisine bağlı konka hipertrofisi olan hastalarda kemik doku da rezeksiyona dahil edilebilir. Klasik türbinoplastiden farkı yumuşak doku rezeksiyonunun submukozal alanda olmasıdır. SMR'ye göre operasyon süresi daha kısa ve kanama miktarı daha azdır<sup>[817]</sup>. Klinik başarısının radyofrekans termal ablasyonuna daha üstün olduğunu belirten yazarlar vardır<sup>[818]</sup>. Nazal tampona ihtiyaç göstermesi önemli bir dezavantajdır.

**6. Konka lateralizasyonu:** Alt konkaların basitçe lateral duvara yaklaşmasını sağlayan bir yöntemdir. Mekanik olarak nazal pasajı genişletmeyi sağlar. Konkalar önce mediyalize edilerek kırık oluşturulur ve daha sonra lateralize edilir. Tam kırık olmasına dikkat edilmelidir; yaş ağaç kırığı yapılırsa nüks ihtimali yüksektir. Konka hacimlerinde bir değişiklik yaratmaz, mukozaya zarar verilmez. Elektrokoterizasyon veya radyofrekans termal ablasyonu (RFTA) ile beraber uygulanabilir. Konka lateralizasyonu uygulanması kolay, komplikasyon olasılığı ve maliyeti düşük bir tekniktir. Hafif veya orta derecede alt konka hipertrofisi olan hastalarda uzun dönemde başarılı olduğu belirtilmiştir<sup>[819]</sup>.

**7. Radyofrekans termal ablasyonu (RFTA):** Radyofrekans enerjisi hücre düzeyinde iyonlarda aşırı hareketlenme meydana getirir. Dokunun yoğunluğuna, elektrolit ve sıvı konsantrasyonuna bağlı olarak dokuda direnç gelişir. Aktif elektrodun yakını dokuda iyon hareketlerindeki sürtünmeler direnç oluşturur. Bunun sonucunda kontrollü lokal ısı artışı olur. Koagülasyon nekrozu ile hücre ölümü gerçekleşir ve bu termal lezyon haftalar içinde fibrozis ile iyileşir. Oluşan submukozal skar çevre dokularda çekilmelere neden olarak doku hacmini küçültür. RFTA'ya konka ilk günlerde ödeme yanıt verir. Fibrozisin gelişmesiyle konka giderek küçülür ve postoperatif yaklaşık üçüncü haftada doku hacmi en düşük seviyeye ulaşır.

RFTA total veya parsiyel türbinektomi gibi klasik konka küçülme cerrahisi yöntemlerine iyi bir alternatiftir. Son yıllarda konka hipertrofisinin tedavisinde

kullanılan popüler yöntemle arasında yer almaktadır. Medikal tedaviye dirençli allerjik riniti olan hastalarda RFTA'nın uzun dönem sonuçlarının başarılı olduğu görülmüştür<sup>[820,821]</sup>. RFTA'nın intranasal steroid tedavisinden daha etkin olduğunu belirten yazarlar vardır<sup>[822]</sup>.

**8. Elektrokoterizasyon:** Konkanın submukozal elektrokoterizasyonu bipolar veya monopolar koterlerle yapılabilir. Koterizasyon ektramukozal olarak da yapılabilir. Uygulanması kolay ve maliyeti düşük bir işlemdir. RFTA ile benzer prensibe dayanır, ancak RFTA'dan farklı olarak dokuya verilen enerji ve ısı miktarı belli değildir. Kontrolü ve standardizasyonu zor olduğu için ağrı, mukoza hasarı, sineşi ve kurutlanma gibi komplikasyonlara neden olabilir. Konka kemiği koterize edilirse osteite neden olabilir.

**9. Lazer koterizasyonu:** Alt konka hipertrofilerinde CO<sub>2</sub>, YAG, KTP (potasyum titanil fosfat) lazer diode ve argon lazer kullanılmıştır<sup>[823,824]</sup>. Lokal anestezi altında uygulanabilir. İşlem sırasında kanama kontrolü başarılı bir şekilde sağlanır ve nazal tampona ihtiyaç olmayabilir. Konkanın rezeksiyonu için ya da koagülasyon amacıyla kullanılabilir. Lazer submukozal skar ve venöz sinüslerin obliterasyonuna neden olarak konkaların hacmini küçültür ve sekretuar hücrelerin sayısını azaltır. Ayrıca, allerjik rinitli hastalarda alt konkalara uygulanan KTP lazerin eozinofil göçünü önlediği saptanmıştır<sup>[825]</sup>. Konkanın mukozal hipertrofilerinde daha başarılıdır. Cerrahi öncesi topikal dekonjestanların etkisiyle ameliyat sonrası hastaların subjektif memnuniyeti arasında korelasyon olduğu saptanmıştır<sup>[826]</sup>. Mukozaya zarar veren uygulamalarda nazal mukosilyer aktivite üzerinde belirgin olumsuz etkileri gösterilmiştir<sup>[824]</sup>. Mukozal hasara neden olduğu için sineşi, kurutlanma ve ağrıya neden olabilir. Ancak teknolojinin gelişimiyle lazer teknolojisinde önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Konkanın mukozasında sadece 2 mm çapında bir giriş dışında zarar vermeyen, fizyolojisini bozmayan, ancak konka hacmini başarıyla küçülten diode lazer son günlerden en efektif, en az travmatik ve yaşam kalitesine en kısa sürede en yüksek fayda sağlayan yöntem olarak öne çıkmaktadır. Ancak cihaz maliyeti henüz çok yüksek olduğu için halen dünya genelinde ulaşılması zor ve maliyeti yüksek bir tedavidir. Yıllar içinde çok daha yaygınlaşacağı düşüncesindedir.

**10. Kriyocerrahi:** Sıvı nitrojen, CO<sub>2</sub> veya nitröz oksit kullanılabilir. Lokal anestezi altında uygulanabilir, komplikasyon riski düşük, basit bir tekniktir. Mukozal hipertrofilerde uygulanabilir. Parsiyel alt konka

rezeksiyonuyla karşılaştırılabilir sonuçları olduğu, ancak etkisinin bir yıldan sonra azaldığı kaydedilmiştir<sup>[827]</sup>. İşlem gerekirse tekrar edilebilir. Kriyocerrahi sonrası yapılan histolojik incelemelerde epitelde dökülmeler, venöz sinüzoidlerde fibrozis ve submukozal bezlerde azalma gibi değişikliklerin ortaya çıktığı görülmüştür<sup>[828]</sup>. Alt konka hipertrofisi için kriyocerrahi uygulanan allerjik riniti olmayan hastalarla karşılaştırıldığında allerjik riniti olan hastalarda nüks ihtimalinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir<sup>[829]</sup>.

**11. İntranazal fototerapi:** Fototerapi immünite aracılı dermatolojik hastalıklarda uzun yıllardır kullanılmaktadır. Allerjik rinit üzerine fototerapinin etkinliğini ortaya koyan çalışmalar son yıllarda artış göstermiştir. Fototerapi ultraviyole A, ultraviyole B veya görünür ışıkla veya bunların kombinasyonu şeklinde uygulanmaktadır. Etkisini bölgesel bir immünsüpresyonla göstermektedir. Allerjik rinitte oluşan hipersensitiviteyi önlediği belirtilmektedir<sup>[830,831]</sup>. Hastalar tarafından iyi tolere edilen, güvenli bir tekniktir. İntranazal fototerapinin burun mukozası hücreleri üzerinde zararlı etkileri olmadığı belirtilmiştir<sup>[832,833]</sup>. Fototerapi sonrası oluşan DNA hasarının iki ay içinde onarıldığı ve kanserleşmeye neden olmadığı gösterilmiştir<sup>[833]</sup>. Hastalarda subjektif olarak semptomatik iyileşme sağladığı, ancak nazal hava akımının objektif parametrelerinde değişikliğe neden olmadığı görülmüştür<sup>[834]</sup>.

**12. Vidian nörektomi:** Vidian sinirinin taşıdığı parasempatik innervasyon konkalarda konjesyona ve sekresyon artışına neden olur. Bu sinirin kesilmesiyle parasempatik aktivite baskılanır. Bu cerrahi işlemin amacı allerjik rinitli hastalarda burun tıkanıklığı ve burun akıntısının azaltılmasıdır. Son yıllarda endoskopik tekniklerin ilerlemiş olmasına rağmen halen uygulanması güç ve önemli komplikasyonlara neden olma riski olan bir tekniktir. Vidian sinirine

ulaşmak için uygulanabilecek çeşitli yaklaşımlar vardır. Transantral yaklaşımda maksiller sinüsün anterior ve posterior duvarları geçildikten sonra vidian sinirine ulaşılır. Bu teknikte cerrahi alanda yakın komşuluğu olan internal maksiller arter, maksiller sinir, süperior alveoler sinir ve sfenopalatin ganglionun zarar görme riski vardır. Transpalatal yaklaşım sonrası oronazal veya orosinüzal fistül gelişebilir. Transetmoidal yaklaşımda etmoid arter kanaması ve optik sinir hasarı oluşabilir. Endoskopik transnazal yaklaşım son yıllarda diğer yaklaşımlara göre daha fazla ön plana çıkmıştır ve komplikasyon riskinin daha düşük olduğu belirtilmektedir<sup>[835]</sup>.

## vii. ALLERJİK RİNİTTE BASAMAK TEDAVİSİ

### Önemli Noktalar

- ✓ Allerjik rinitli bir hastada ilaç seçimi semptomlara ve yakınmaların şiddetine göre yapılmalıdır.
- ✓ Allerjik rinit tedavisinde yaklaşımın basamak şeklinde yapılması ve tercihin semptomların şiddetine ve özelliğine göre düzenlenmesi önerilir.

Allerjik rinitli bir hastada ilaç seçimi semptomlara göre ve yakınmaların şiddetine göre yapılmalıdır. Tablo 25'te tedavide kullanılan ilaçların rinit semptomları üzerine etkileri özetlenmiştir.

Allerjik rinit tedavisinde yaklaşımın basamak şeklinde yapılması ve tercihin semptomların şiddetine ve özelliğine göre düzenlenmesi önerilir. Tedavi ile saptanan kontrol durumuna göre basamak inme veya çıkma şeklindeki yaklaşım Şekil 6'da, tedavi algorit-

**Tablo 25. Allerjik rinit tedavisinde kullanılan ilaçların rinit semptomları üzerine etkileri**

İlaçların sınıfları	Verilme yolu	Çok etkili	Orta etkili	Etkisi az
Antihistaminler	Oral	H, BA, BK	GS	Ko
	Nazal	BA	H, Ko, BK	GS
Kortikosteroidler	Nazal/Oral	H, B	Ko, BK	GS
Mast hücresi stabilizerleri	Nazal	---	---	H, BA, BK, Ko, GS
Dekonjestanlar	Nazal	---	Ko	H, BA, BK, GS
	Oral	---	---	Ko, H, BA, BK, GS
Antikolinergikler	Nazal	BA	---	H, BK, GS, Ko
Antilökotrienler	Oral	---	Ko, GS	H, BK, BA

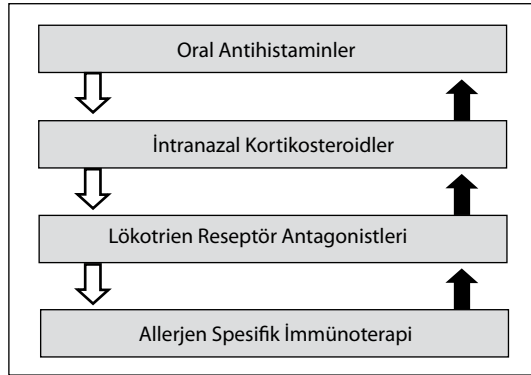
H: Hapşırık, BA: Burun akıntısı, BK: Burun kaşınması, GS: Göz semptomları, Ko: Nazal konjesyon (Kaynak: Mandhane SN, et al. *Allergic rhinitis: an update on disease, present treatments and future prospects. Int Immunopharmacol* 2011;11:1652).

ması Şekil 7'de özetlenmiştir. Tedavide genellikle tek ilaç verilmelidir. Çalışmalarda kombinasyon tedavilerinin hiçbirinin, nazal kortikosteroidlerle monoterapiden daha üstün olduğu gösterilmemiştir. Ancak ağır, persistan rinitli hastalarda semptomların kontrolü sağlanamadığında kişiye özel kombinasyonlar da tavsiye edilebilir.

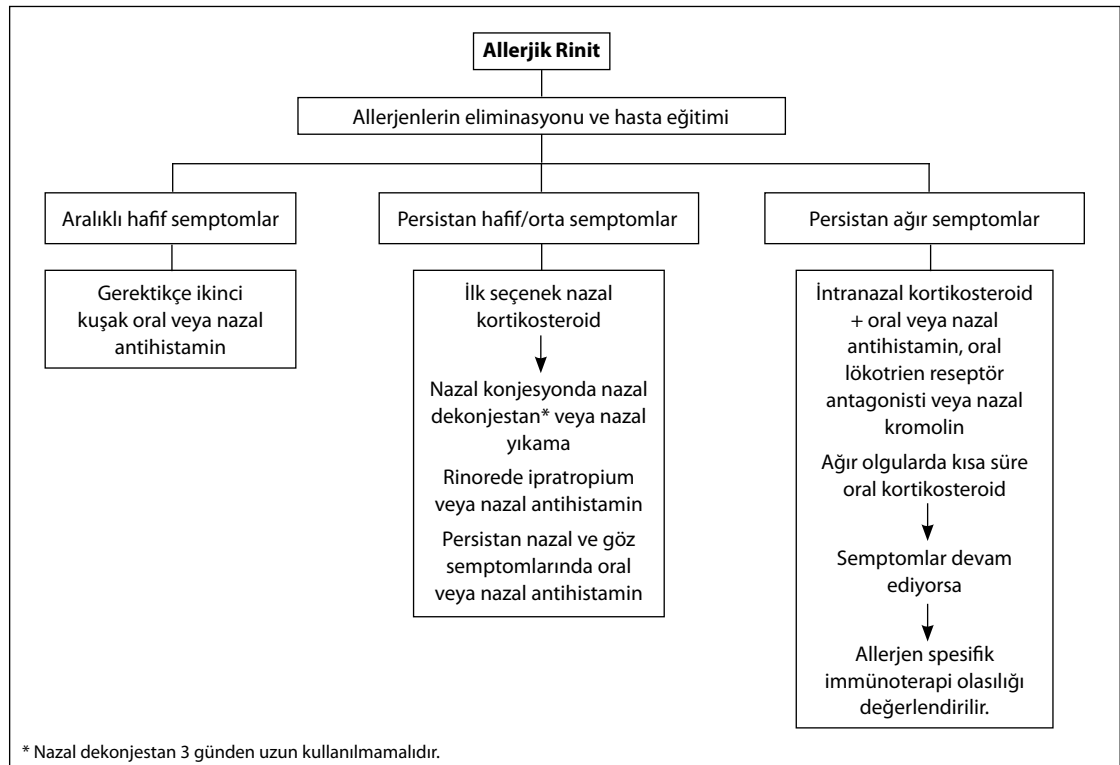
- Nazal dekonjestanlar üç günden uzun kullanılmamalıdır.
- Persistan semptomlu hastada 2-4 hafta takip sonucu tedavi başarısız ise bir basamak yukarıdaki

tedaviye geçilir. Sonuç iyi olduğunda da tedavi bir ay uzatılarak izlenir.

- Allerjik rinitte cerrahi tedavinin yeri yoktur. Ancak deviasyon gibi yapısal patolojiler, nazal polip, sinüzit, adenoid hipertrofi gibi allerjik rinite eşlik eden durumlarda nazal akımı düzeltmek, kullanılan topikal ilaçların daha iyi dağılımını sağlamak amacıyla önerilebilir.



Şekil 6. Allerjik rinitte basamak tedavisi<sup>[836]</sup>.



Şekil 7. Allerjik rinitte tedavi algoritması<sup>[271,837,838]</sup>.

## i. EPİDEMİYOLOJİK KANITLAR

### Önemli Noktalar

- ✓ Astımı olan birçok kişide rinit de vardır. Bu durum "tek hava yolu tek hastalık" kavramını destekler.
- ✓ Riniti olmayanlarda astım prevalansı %2'nin altında iken, riniti olanlarda %10-40 gibidir.
- ✓ Astımlı hastaların çoğunluğu rinit semptomları da tarifler.
- ✓ Astım ve allerjik rinit birlikteliği olan erişkin ve çocuklarda daha sık astım ilişkili hastane yatışı ve poliklinik başvurusu görülür.
- ✓ Allerjik rinitli birçok hastada metakolin ve histamine artmış bronş aşırı duyarlılığı mevcuttur.

Nazal hava yollarıyla birlikte paranazal sinüsler solunum sisteminin ilk kısmını oluşturmaktadır<sup>[54,345,839]</sup>. Nazal ve bronşiyal mukoza arasındaki benzerlikler, burun ve akciğer arasındaki fonksiyonel olarak tamamlayıcı ilişki kavramını desteklemektedir<sup>[840]</sup>. Astımı olan hastaların çoğunda birlikte rinitin de görülmesi tek hava yolu tek hastalık kavramını öne sürmektedir<sup>[841]</sup>. Allerjik rinit, sıklıkla var olan astımı kötüleştirmekte, atak riskini, acil başvurularını ve hastaneye yatış sayılarını arttırmaktadır. Bununla birlikte, rinitli hastaların sadece bazılarında astım olduğu, astım ve rinit arasında farklılıklar bulunduğu unutulmamalıdır<sup>[344,842]</sup>.

### Astım ve Rinit Arasındaki Epidemiyolojik İlişki

- Astımlıların çoğunda rinit vardır.
- Riniti olan bazı hastalarda astım vardır.
- Rinitte (özellikle persistan ve/veya orta/ağır rinitte) astım prevalansı artar.
- Allerji; rinit ve astımla ilişkilidir.
- Mesleksel ajanlar rinit ve astıma neden olabilir.
- Nonallerjik rinit, astımla ilişkilidir.

- Allerjik ve nonallerjik rinit, astım için risk faktörleridir.

- Rinit; nonspesifik bronşiyal hiperreaktiviteyle ilişkili olabilir.

- Rinit-astım birlikteliğinin astım kontrolünü bozduğu görülmektedir.

- Astım ataklarının çoğu nazal viral infeksiyonlarla ilişkilidir.

### Rinitli Hastalarda Astım Prevalansı

Epidemiyolojik çalışmalar sürekli olarak astım ve rinitin aynı hastalarda sıklıkla birarada bulunduğunu vurgulamaktadır<sup>[54]</sup>. Riniti olmayanlarda astım prevalansı genellikle %2'nin altındadır. Riniti olanlarda astım prevalansı çalışmadan çalışmaya %10-40 arasında değişmektedir<sup>[65,843-845]</sup>. Hem ev içi hem de ev dışı allerjenlere duyarlı olan hastalarda astıma yatkınlık bunlardan birine duyarlı olanlardan daha fazladır<sup>[844]</sup>. Riniti olan tüm hastalarda astım gelişebilse de, orta/ağır persistan riniti olanlarda hafif ve/veya intermitan riniti olanlara göre bu ihtimal daha kuvvetlidir<sup>[65,846]</sup>. Astımlı hastalarda mukozal ödem sıkça gözlenmektedir<sup>[847]</sup>. Astım semptomları olan veya olmayan rinitli hastalardaki bu fark, kısmen bronşiyal hiperreaktivitesi olan hastalardaki dispne algısıyla ilişkili olabilir<sup>[848]</sup>.

### Astımlı Hastalarda Rinit Prevalansı

Astımlı hastaların çoğunluğu rinit semptomları da tariflemektedir<sup>[30,49,849-864]</sup>. Buna rağmen, bazı durumlarda semptomlar bir organda yoğunlaşabilmekte ve bazen diğer organlarda belirtiler var olduğu halde gözden kaçabilmektedir. Yine okul öncesi çocuklarda, nazal semptomlar ve hırıltı hayatın ileri dönemlerinden farklılıklar gösterebilir<sup>[865]</sup>. Astım gelişiminde rinit allerjiden bağımsız bir faktördür<sup>[54,866]</sup>. Gelişmekte olan bazı ülkelerde ortaya çıkan sonuçlar batılı toplumlardakilerden farklılık göstermektedir<sup>[854,867-869]</sup>. Bu ülkelerde rinit ve astım birbirinden bağımsız olabilir. Rinit ve astımın prevalansı; kırsal toplumlar ve düşük gelirli ülkelerde, gelişmiş batılı sanayileşmiş topluluklardan daha düşüktür. Semptomların prevalansı ve tıbbi tanı sıklığındaki gözle görülür değişiklikler, sağlık kurumlarına erişimdeki güçlükler ve farkındalığın olmamasına bağlı tanının atlanmasını gündeme getirmektedir<sup>[870,871]</sup>. Vietnam, Nijerya, Bangladeş veya Brezilya gibi diğer gelişmekte olan ülkelerde, çocukluk çağı atopik semptom prevalansı ve rinit-astım arasındaki ilişki gelişmiş ülkelerdekilerle benzerlik göstermektedir<sup>[872-875]</sup>.

### Astım Kontrolünde Risk Faktörü Olarak Rinit

Astım ve allerjik riniti olan erişkin ve çocuklarda daha sık astım ilişkili hastane yatışı ve poliklinik baş-

vurusu görülür, ayrıca bu hastaların sağlık harcamaları tek başına astımı olanlardan daha fazladır<sup>[876-881]</sup>. Yine bu hastalarda daha fazla iş gücü kaybı ve verimlilikte azalma izlenebilir. Ancak, bazı çalışmalarda bu ilişki tam olarak gösterilememiştir<sup>[882]</sup>. Bazı diğer çalışmalarla allerjik rinit ve astım arasındaki ilişkiyi göstermede bir model oluşturulmuştur<sup>[345]</sup> (Şekil 8). Bu modeldeki temel ilke; astım ve rinit gibi solunum yolunu tutan bu iki hastalığın, birlikte tek sendromun belirtilerini göstermesidir. Buna göre; hastada rinit ne kadar ağırsa, astım da o kadar ağırdır<sup>[883]</sup>.

### Astım ve Rinit Prevalansında Değişiklikler

Benzer yöntemleri kullanarak, aynı toplulukta astım ve rinit prevalanslarındaki değişiklikleri inceleyen birçok çalışma vardır. Bu çalışmaların sonuçları değişiklik göstermektedir. ISAAC Faz 1 çalışmasından beş yıl sonra semptom prevalanslarındaki değişiklikleri incelemek için çalışma tekrarlanmıştır<sup>[884]</sup>. Birçok merkezde semptom prevalanslarında artış bulunurken, önceden yüksek semptom prevalansı olan yaşlı astım grubundaki astım semptomlarının prevalanslarında artış görülmemiştir. Bazı çalışmalar astım ve rinit prevalanslarında paralel artışlar göstermiş, bazıları göstermemiştir<sup>[885,886]</sup>. Sık olarak, rinit prevalansındaki artışın astım prevalansındaki artıştan fazla olduğu, bazı ülkelerde de rinit prevalansında azalma olduğu bulunmuştur<sup>[887-895]</sup>. Yüksek prevalanslı bölgelerde astım veya rinit rahatsızlığı olan kişilerin oranının platoya ulaşabildiği görülmektedir<sup>[892]</sup>. Ardışık düzenlenen dört çalışma; İsviçre’de yaşayan 5-7 yaşlarındaki çocuklarda, astım ve saman nezlesi prevalansındaki artışın durduğunu, buna rağmen özellikle kızlarda atopik dermatit semptomlarının hala

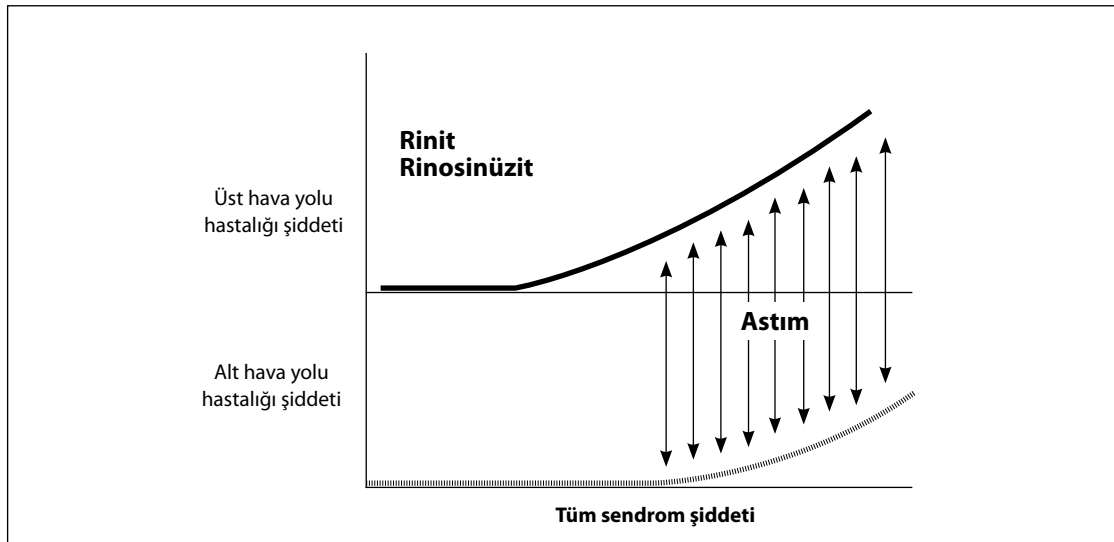
artışta olabileceğini göstermiştir<sup>[896,897]</sup>. Estonya’da da benzer sonuçlar gözlenmiştir<sup>[898]</sup>. Bu çalışmalar rinit ve astım prevalansındaki değişikliklerin farklılığını gösterirken, bu iki hava yolunun arasındaki ilişkiye varyasyonları göstermek için dizayn edilmemiştir.

### Rinit ve Nonspesifik Bronşiyal Hiperaktivite Arasında İlişki

Allerjik rinitli birçok hastada özellikle polen zamanı ve hemen sonrasında metakolin ve histamine artmış bronş aşırı duyarlılığı mevcuttur<sup>[899-904]</sup>. Bununla birlikte, astım ve rinitlilerin arasında, allerjen tipi ve reaktivite derecesiyle açıklanamayacak şekilde hava yolu reaktivitesinin miktarında büyük farklar mevcuttur. Yakın zamanda yapılmış bir çalışmada, rinit ve astımı olan hastaların, sadece riniti olanlara göre soğuk havaya karşı daha güçlü nazal yanıt olduğu gösterilmiştir<sup>[905]</sup>. Perennial rinitli hastalarda, bronş aşırı duyarlılığı mevsimsel rinitlilere göre daha sık ve daha ağır seyretmektedir<sup>[899,906]</sup>. Persistan rinitli kişilerde, bronş aşırı duyarlılığı intermittan rinitlilere göre daha ağır seyretmektedir<sup>[907]</sup>. Allerjik rinit ve astımı birbirinden ayırt etmede metakolin doz-yanıt şeması kullanılabilir<sup>[908]</sup>.

### Astım İçin Risk Faktörü Olarak Allerjik Rinit

Atopi başlama yaşı; astım ve rinit veya tek başına rinit gelişiminde önemli bir karıştırıcı faktör olabilir. Bebeklik ve erken çocukluk döneminde alt solunum yolu semptomları sıklıkla nazal semptomlardan daha önce gelişir<sup>[277]</sup>. Bu yaş grubunda kesin astım tanısı koymak çok güçtür. Bir Avustralya çalışmasında, altı yaş öncesinde atopi ortaya çıkmasının geç çocukluk dönemine uzanan astım gelişiminde, altı yaş sonra-



Şekil 8. Rinit-astım şiddeti arasındaki ilişki.

sında ortaya çıkan atopinin ise mevsimsel allerjik rinit gelişiminde belirleyici olduğu bulunmuştur.<sup>[909,910]</sup> Astım, riniti olanlarda olmayanlara göre daha sık ortaya çıkmaktadır. "Children Respiratory" çalışması, bebeklikte doktor tanılı allerjik rinit varlığının, 11 yaşında astım gelişme riskinin iki katına çıkmasında bağımsız olarak ilişkili olduğunu göstermiştir.<sup>[911]</sup> Üniversite öğrencilerinin 23 yıllık takibinde çocuk ve erişkinlerde allerjik rinitin astım için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.<sup>[912]</sup> Allerjik riniti olan öğrencilerin %10.5'inde, allerjik riniti olmayanların %3.6'sında astım gelişmiştir. Bu çalışma diğer çalışmalarla da teyit edilmiştir.<sup>[913-918]</sup> Tüm çalışmalarda astımın başlangıcı allerjik rinitle ilişkili bulunmuştur. ABD'de gerçekleştirilen bir araştırmada rinit; atopik ve nonatopik hastalarda astım gelişme riskini üç kat, yüksek IgE'li hastalarda astım gelişme riskini beş kat arttırmıştır. Ağır nazal semptomları ve doktor tanılı sinüzit öyküsü olan persistan rinitli hastalarda astım gelişme riski de artış göstermektedir. Otörler, hem atopik hem de nonatopik kişilerde erişkin başlangıçlı astım için rinitin belirgin bir risk faktörü olduğunda karar kılmışlardır. Ancak burada atopik hastalarda mı allerjik rinit dolayısıyla astım geliştiği yoksa nazal hastalığın mı astıma neden olduğu net değildir. Çocukluk çağındaki bronşiyal aşırı duyarlılık ve eşlik eden atopik bulguların astım gelişme riskini arttırması prognostik bir belirleyici olarak tanımlanmalı, bu bulguların yokluğu gelecekte astım için düşük riski belirtmelidir.<sup>[916-919]</sup>

## ii. ASTIM ve RİNİT MEKANİZMASININ FARKLARI ve ORTAK NOKTALARI



### Önemli Noktalar

- ✓ Allerjik rinit ve astım sistemik birer hastalıktır.
- ✓ Sistemik allerjik yanıtın her iki hastalıkta benzer ve aynı yönleri vardır.

Alt ve üst solunum yolunun birleşik veya tek hava yolu olduğunu kabul eden görüş belirlenmiş ve kabul görmüştür. Nazal ve bronşiyal hava yolunun ilişkisiyle ilgili öne sürülen mekanizmalar;

1. Nazobronşiyal nöral refleks,
2. İnflamatuvar materyalin burundan akciğerlere drenajı,
3. Burnun koruyucu fonksiyonunun kaybı,
4. Nazal inflamasyonun sistemik yayılımı.

Burundan giren kuru, soğuk hava ile bronkopazm olduğunu gösteren çalışmalarla nazobronşiyal refleks öne sürülmüştür. Nazal allerjen provokasyonu, bronş yanıtını arttırmaktadır. Nazal metakolin provokasyonu ile alt solunum yolu direncinde değişimler gösterilmiştir. Ancak bu refleksi destekleyen çalışmalarda uyumlu sonuçlar alınmamaktadır.

Direkt inflamatuvar veya infekte materyalin aspirasyonu, iki bölge arasındaki etkileşimin mekanizması olarak görülmektedir. Nazal sekresyon aspirasyonu, özellikle uykuda gerçekleşir. Ancak radyoaktif işaretli nazal materyal çalışmalarında bu da net gösterilememiştir.

Burun, havayı süzer, ısıtır ve nemlendirir. Burunda konjesyon olup nazal solunum zorlaşınca bu koruyucu fonksiyonlar bozulur. Ağız solunumuyla alınan soğuk ve kuru hava, allerjen ve iritanları da içerdiği için bronş aşırı yanıtı oluşturur.

Alt ve üst solunum yolu ilişkisinde majör mekanizmanın sistemik inflamasyon olduğuna inanılmaktadır. Nazal allerjen provokasyonu ile periferik kanda eozinofil ve lökositlerde sitokin ekspresyonu artmaktadır. Allerjen inhalasyonundan 24 saat sonra kemik iliğinde eozinofil ve bazofil öncü hücrelerinin arttığı ve IL-5 düzeyinin yükseldiği gösterilmiştir.

Mevsimsel allerjik rinitli hastalarda, mevsim dışı dönemde nazal allerjen provokasyonu yapılmıştır. Bu işlemden önce ve provokasyondan 24 saat sonra nazal ve bronşiyal biyopsi örnekleri alınmıştır. Provokasyon sonrası bronş biyopsisinde eozinofil hücreler, ICAM-1, VCAM-1 ve E-selektin düzeyleri yükselmiştir. Bu çalışmayla solunum yolu inflamasyonu artışının, adezyon moleküllerinin upregülasyonu yoluyla olduğu öne sürülmüştür.

Bir başka çalışmada, allerjik rinitli ve astımlı çocuklarda allerjenle nazal uygulama yapıldığında, hem astım grubunda hem de rinit grubunda kontrole göre ekshale nitrik oksit düzeyinin anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir.

Allerjik rinit olup astımı olmayan bir grupta da allerjenle segmental bronş provokasyonu yapılmıştır. İşlem öncesi ve 24 saat sonrası alınan bronş ve nazal mukozaya biyopsileri incelenmiştir. Bronşta ve nazal mukozada bazofillerin arttığı gösterilmiştir.

Tedaviden yola çıkan çalışmalarla da tek hava yolu görüşü desteklenmiştir. Astım ve polen duyarlı allerjik riniti olan hastalarda polen mevsimi boyunca nazal kortizon tedavisi uygulandığında; bronş duyarlılığında beklenen artışın olmasını önlediği, ilaç kullanmayanlarda bu artışın olduğu gösterilmiştir.<sup>[920]</sup>



Allerjik rinit, sistemik bir hastalık olmakla birlikte, sadece lokal olan formu; lokal allerjik rinitte tanımlanmıştır. Sistemik atopi olmaksızın doğal karşılaşılan allerjenlere; lokal olarak spesifik IgE yanıtı, Th<sub>2</sub> tipi mukozal hücre infiltrasyonu, nazal allerjen provokasyonuna inflamatuvar mediyatör salınımlarıyla (triptaz, eozinofil katyonik protein gibi) yanıt veren bir klinik durumdur. Daha önce nonallerjik veya idiopatik rinit tanısı alan hastaların bir kısmı bu gruba girmektedir. Tanıda serumdan spesifik IgE ölçümü veya deri testi yardımcı olmaz. Etkeni saptamak için allerjenle nazal provokasyon yapmak gerekir. Birlikte konjunktivit, astım veya her ikisi de eşlik edebilir. Bu hastalarda ileride sistemik allerji çıkıp çıkmayacağı net değildir<sup>[261]</sup>.

Genetik olarak burun ektodermal, bronşlar endodermal kökenlidir. Bu embriyolojik fark, remodeling olaylarının da farklı seyrini belirler.

Remodeling sırasında bronş epitelinde değişiklikler olur, nazal mukozada değişiklik olmaz. Astımlı çocukların solunum yolu epiteli, sağlıklılara göre çok daha fazla TGF-β2, VEGF ve periostin, disintegrin ve metalloproteinaz 33 (ADAM33) ekspres eder<sup>[921]</sup>.

Allerjik rinitte, elektron mikroskopi düzeyinde sitoplazmada vakuoller ve interselüler mesafede artış gözlenir. Allerjik rinitte siliyer hücre displazisi ve metaplazisi de bulunabilir.

Astımda olduğu gibi allerjik rinitte de bazal membranın retiküler kısmında kalınlaşma vardır.

Rinitte goblet hücre artışına ait fikir birliği yoktur. Ancak sekresyon artmış, kanallar uzamış, dejenerasyonlar ve obstrüksiyonlar oluşmuştur.

Rinitte tipik anjiyogenez oluşmaz. Yine de "platelet-derived endothelial cell growth factor 1" ve VEGF düzeyleri artmıştır. Damarsal değişimin diğer bulguları olarak arteriyoller duvarda incelleme ve harabiyet, vasküler duvarda globulin ve kompleman birikimi ve vazodilatasyon görülür.

Rinitte, kollajen ve diğer ekstraselüler ürünlerin depolanması, kısmen artmış fibroblast sayısı ve aktivitesine bağlanır. Nitrik oksit, hem astımda hem de allerjik rinitte artar; inflamasyonun izleminde kullanılabilir. Onkostatın M (IL-16 ailesi) ve hem oksijenaz enzimi de allerjik rinitte artmıştır. Hem oksijenaz, oksidatif hasara karşı koruma amaçlıdır. Allerjenle temastan 9-10 saat sonra proteolitik bir enzim olan matriks metalloproteinazlarda artar. Allerjinin moleküler mekanizmalarından olan ve hücre yüzeyinde etkileşimi önemli olan TIMP-1 ve TIMP-2 mRNA düzeyleri de allerjik rinitli mukozada artmış olarak saptanmıştır<sup>[922]</sup>.

### iii. KLİNİK BULGULAR ve TEDAVİ SONUÇLARINA AİT KANITLAR

#### Önemli Noktalar

- ✓ Astım birlikteliği orta ve ağır rinitlerde daha fazladır.
- ✓ Rinitin eşlik ettiği astım olgularında astım nedeniyle hastaneye yatışlar, planlanmamış doktor başvuruları ve ilaç kullanımı daha fazla bulunmuştur.
- ✓ Mesleki astıma yol açtığı bilinen maddelerin bir çoğu aynı zamanda mesleki rinite de neden olabilir.
- ✓ Astımlılarda rinit semptomları olmadığı halde nazal mukozada inflamasyon olabileceği gösterilmiştir.
- ✓ Allerjik rinit ve astım tedavisine ortak yaklaşım gerekmektedir. Ayrıca rinit tedavisinin astımı olumlu etkileyebileceği ve rinitin erken tedavisinin astım gelişimini engelleyebileceği bilinmelidir.

Allerjik rinit toplumda yaygın olarak (%10-20) görülen bir hastalıktır. Allerjik inflamasyon tüm solunum sistemini içine alan sistemik bir klinik tablodur. Bunu kanıtlayan epidemiyolojik ve immünopatolojik veriler vardır<sup>[1,923,924]</sup>.

#### Rinit Astım Birlikteliğine İlişkin Epidemiyolojik Veriler

Epidemiyolojik verilere göre rinit ve astım sıklıkla birarada bulunur. Rinitli hastaların %10-40'ında, aynı zamanda astım olduğu bildirilmiştir. Orta-ağır derecede yıl boyu süren rinitli olgularda astım birlikteliğine, intermittan riniti olan ve daha hafif seyreden olgulardan daha fazla rastlanmaktadır. Rinitli hastalarda rastlanılan bir başka özellik ise astım semptomları olmadığı halde nonspesifik hava yolu duyarlılığı oranının yüksek oluşudur. Astımlı hastaların %60-80'inde üst solunum yollarına ait semptomlar bulunmaktadır<sup>[344,876,925]</sup>. Rinit varlığı atopiden bağımsız olarak astım gelişimi açısından bir risk faktörüdür. Rinitin eşlik ettiği astım olgularında astım nedeniyle hastaneye yatışlar, planlanmamış doktor başvuruları ve ilaç kullanımı daha fazla bulunmuştur.

Rinit astım için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Rinit ve astımın başlangıcı atopinin ortaya çıkış zamanına göre değişik özellik göstermektedir.



Riniti olan olgularda astım, riniti olmayanlara göre daha fazla oranda gelişmektedir.<sup>[230,926,927]</sup> Yıl boyu süren rinit, daha ağır nazal semptomlar ve sinüzit varlığı astım gelişme riskini arttırmaktadır.

### Ortak Risk Faktörleri

Astım ve rinit için ortak risk faktörleri vardır. Allerjenler ve asetilsalisilik asit hem astım hem de rinit için iyi tanımlanmış risk faktörleri olup, alt ve üst solunum yollarında semptom oluşturur. Mesleksel allerjen teması astım, rinit semptomları ve kronik öksürüğe yol açar. Mesleksel astıma yol açtığı bilinen maddelerin birçoğu aynı zamanda mesleksel rinite de neden olabilir.<sup>[928-930]</sup>

### İmmün Mekanizmada Benzerlikler ve Farklılıklar

Üst ve alt solunum yolları anatomik olarak farklı yerler olmalarına karşın, patofizyolojik benzerlikler gösterir. Allerjik rinit ve astım gelişiminde IgE aracılı duyarlanma söz konusudur, inhalan allerjenlere karşı allerjen spesifik IgE oluşumu ve her iki dokuda allerjik inflamasyon gelişmesi bu iki hastalığın temel özellikleridir. Astımlılarda rinit semptomları olmadığı halde nazal mukozada inflamasyon olabileceği gösterilmiştir.<sup>[931]</sup> Tam tersine allerjik riniti olup astım semptomları tanımlamayanlarda orta derecede eozinofilik inflamasyon ve hafif bazal membran kalınlaşması saptanmıştır. Astımlı hastalarda sıklıkla gözlenen remodeling değişiklikleri ortamdaki inflamatuvar hücreler ve sitokinler benzer olmasına karşın nazal mukozada aynı derecede görülmemiştir. Üst veya alt hava yollarının herhangi birinde allerjen maruziyeti sonucunda gelişen inflamasyonun sistemik inflamasyona neden olduğu ve sonuçta her iki bölgenin de ortak etkilendiği öne sürülmektedir.<sup>[910,932,933]</sup>

### Rinit ve Astım Tedavisine Ortak Yaklaşım

Astıma sıklıkla rinitin eşlik etmesi, olayın sistemik bir inflamasyon oluşu, rinit ve astımın bir diğerinin kontrolü üzerinde etkili oluşu, allerjik rinit ve astım tedavisine ortak yaklaşım gerektirmektedir.<sup>[934-937]</sup>

### Lokal Steroid Uygulaması

**Nazal steroidlerin rinit ve astım birlikteliğinde astım kontrolü üzerine etkileri:** Allerjik rinit ve astımın birlikte görüldüğü olgularda rinitin optimal tedavisinin astımın kontrol altına alınmasında yararlı olduğu öne sürülmektedir. Ancak rinit ve astımı birlikte olan hastalarda nazal steroidlerin astım semptomları ve solunum fonksiyon parametreleri üzerine doğrudan bir etkisi olmadığı, astımda

gözlenen olumlu değişikliklerin nazal inflamasyonun azalmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.

### Astım ve rinit birlikteliğinde inhaler steroidlerin rinit semptomları üzerindeki etkileri:

Astıma yönelik kullanılan inhaler steroidlerin üst solunum yoluna ait semptomlar üzerindeki etkilerine dair yapılan araştırmalar çelişkili sonuçlar içermektedir. Nazal steroidlerle monoterapinin rinite hafif astımın eşlik ettiği durumlarda bir seçenek olabileceği, ancak bu konunun araştırmalarla kanıtlanması gerektiği sonucuna varılmıştır. Astım semptomlarının daha belirgin olduğu olgularda ise nazal ve inhaler steroidlerin birlikte kullanılmasının astım kontrolü açısından daha iyi sonuç verdiğine dair görüş birliği oluşmuştur.

**Oral uygulanan ilaçlar:** Oral yolla uygulanan ilaçlar her iki sistem üzerinde etkili olabilecekleri için rinit ve astım birlikteliğinde tercih edilebilir.

**Sistemik steroidler:** Sistemik steroid uygulaması ağır astımlı olgularda ve atakta gerek olduğunda kaçınılmaz olmaktadır, allerjik rinitte ise yaygın topikal steroid uygulanmasına karşın, sistemik kortikosteroid kullanımı oldukça nadirdir. Allerjik rinit tedavisinde ilk seçenek ilaçlar arasında yer almamaktadır ve diğer tedavi yöntemlerinin etkisiz kaldığı olgularda kullanılmalıdır.

**Antihistaminler:** Antihistamin ilaçlar allerjik rinit tedavisinde ilk seçenek olarak yer alır, ancak astım tedavisinde kullanılmaları önerilmez. Astıma eşlik eden rinit varlığında rinit semptomlarına yönelik olarak uygulanabilir.

**Lökotrien reseptör antagonistleri:** Lökotrien reseptör antagonistleri astımda etkinlikleri bilinen ve tedavi rehberlerinde yer alan ilaçlardır. Son zamanlarda allerjik rinit tedavisinde de kullanılmaya başlanılmışlardır. Ancak rinitin eşlik ettiği astımın tedavisinde ilk seçenek olarak inhaler steroidler önerilmektedir.

**Anti-IgE tedavisi (Omalizumab):** Kontrol altına alınamayan ağır astımlı olgular için önerilmektedir. Omalizumabın mevsimsel ve perennial allerjik rinitli olgularda da etkinliği gösterilmiştir. Rinitin eşlik ettiği ağır allerjik astımı olan ve optimal tedaviye rağmen astımı kontrol altına alınamayan olgularda önerilmektedir.

**Spesifik immünoterapi:** Rinit ve astım birlikteliğinde immünoterapi (subkütan ve sublingual) önerilmektedir. İmmünoterapi ile rinitli olgularda yeni duyarlılık gelişmesinin önlendiğini ve astım gelişme riskinin azaldığını gösteren çalışmalar vardır.

21

## Diğer Komorbid Durumlar ve Komplikasyonlar

### i. KONJUNKTİVİT



#### Önemli Noktalar

- ✓ Allerjik konjunktivit, göz kapakları, konjunktiva ve/veya korneayı etkileyen, gözde kaşıntı, batma, kızarıklık, ödem ve sulanmaya neden olan hipersensitivite reaksiyonlarının genel adıdır.
- ✓ Allerjik konjunktivit; akut, allerjik, vernal, atopik ve dev papiller konjunktivit olarak sınıflandırılır.

Allerjik konjunktivit, göz kapakları, konjunktiva ve/veya korneayı etkileyen, gözde kaşıntı, batma, kızarıklık, ödem ve sulanmaya neden olan hipersensitivite reaksiyonlarının genel adıdır. Semptom ve bulgular, patofizyoloji, hastalık şiddeti ve tedavi yanıtı açısından farklılıklar gösteren heterojen bir hastalık grubudur<sup>[1,938]</sup> (Tablo 26).

Allerjik konjunktivit sıklıkla akut, allerjik, vernal ve atopik olarak sınıflanır. Kontakt lens veya

oküler protez gibi iritasyon oluşturan durumlarla ilişkili dev papiller konjunktivit gerçek bir allerjik hastalık olmamakla birlikte vernal keratokonjunktivitte benzerliklerinden dolayı bu grup içerisinde değerlendirilmektedir. Allerjik konjunktivit bu grup hastalıkların %95'inden fazlasını oluşturur, vernal keratokonjunktivit ve atopik konjunktivit ise çok daha az görülen ancak kronik ve daha ağır formlardır<sup>[939,940]</sup>.

#### Akut Allerjik Konjunktivit

Gaz veya sıvı formdaki iritanlara veya hayvan tüyü gibi farklı birçok maddeye kaza sonucu yoğun maruziyetle gelişir. Yoğun kaşıntı, sulanma ve gözlerde yanmanın eşlik ettiği, hiperemi ve kemozisin gözleendiği akut bir hipersensitivite reaksiyonudur<sup>[1]</sup>.

#### Allerjik Konjunktivit

Allergen maruziyeti sonrasında oluşan tipik konjunktival reaksiyondur. Dış ortam allerjenleri, iç ortam allerjenlerine göre daha fazla allerjik konjunktivite neden olur. Allerjik konjunktivit genel olarak toplumun %15-20'sini etkiler, ancak polen allerjisi olan rinit olgularının %75'inden fazlasında konjunktival semptomlar vardır<sup>[939]</sup>. Allerjik riniti olan olgular allerjik konjunktivit semptomları açısından sorgulanmalıdır. Konjunktival semptomlar sıklıkla hastalar tarafından çok önemsenmez ve başvuru anında konjunktivit bulguları olmayabilir, bu nedenle konjunktivit tanısı kolaylıkla gözden kaçabilir<sup>[1,939]</sup>.

Klinik olarak semptomlar hafif ve orta şiddettedir. En önemli semptomları kaşıntı, kızarıklık ve

**Tablo 26. Allerjik konjunktivitinin farklı formlarının özellikleri**

	Allerjik konjunktivit	Vernal keratokonjunktivit	Atopik keratokonjunktivit	Dev papiller konjunktivit
Sık görülen yaş	20-40	< 10	< 5 veya 20-50	Fark yok
Cinsiyet	Fark yok	Erkek	Erkek	Fark yok
Patofizyoloji	IgE, mast hücreleri, eozinofiller	Th <sub>2</sub> , eozinofiller, IgE	IgE, mast hücreleri, Th <sub>2</sub> + Th <sub>1</sub> , mikrobiyal ajanlar?	T lenfositler (Th <sub>0</sub> ?), lökotrienler, mekanik inflamasyon?
Kızarıklık	%100	%100	%100	%100
Kaşıntı	%100	%100	%100	%100
Fotofobi	Sık	Yoğun	Mutlaka	Mutlaka
Sekresyon	Seröz	Mukoz	Değişken	Filamentöz
Göz kapağı tutulumu	Ödem	Ödem	Dermatit	-
Kornea tutulumu	-	++	+++	±
Tarsal konjunktiva	+	++	++	±

göz kapaklarında şişiktir. Hastalar gözde sulanma ve yanma hissinden de şikayet edebilir. Muayenede konjunktival hiperemi, ödem ve papiller reaksiyon görülür.

### Vernal Keratokonjunktivit

Daha çok ılıman ve subtropik bölgelerde gözlenen ancak tüm dünyada görülebilen, çocuk ve genç erişkin yaş grubunu etkileyen önemli bir hastalıktır. Hastalık genellikle mevsimsel özellik gösterir, ilkbaharda başlayıp, sonbaharda bitme eğilimindedir. Ancak özellikle subtropik veya çöl alanlarında yıl boyu olan formları da nadir değildir. Olguların yaklaşık %50'sinde allerjik rinit, astım, atopik dermatit gibi diğer allerjik hastalıklar mevcuttur. Fakat atopi ile ilişkisi gösterilememiştir<sup>[941]</sup>.

Semptomları gözde kaşıntı, kızarıklık, şişme ve akıntıdır. Hastaların büyük çoğunluğu fotofobiktir. En karakteristik bulgusu üst tarsal konjunktivadaki dev papillerdir. "Kaldırım taşı" şeklindeki papiller üst göz kapağının kaldırılmasıyla kolaylıkla görülür. Dev papillerin arasında yapışkan bir mukus sekresyonu vardır. Vernal keratokonjunktivitte kornea etkilenbilir. Santral korneada birleşme eğilimi gösteren noktasal keratit görülebilir. Bu durum epitelin altında beyaz-gri bir plak oluşumu ve skarlaşmaya yol açarak görmeyi etkileyebilir. Vernal konjunktivit hastalarında özellikle üst limbusta, "Trantas noktaları" denilen küçük beyaz noktalar görülür. Bu noktalar vernal keratokonjunktivit aktifken oluşur ve semptomlar yatışınca kaybolur<sup>[942]</sup>.

### Atopik Keratokonjunktivit

Göz kapaklarının ve cildin egzamatöz lezyonlarıyla ilişkili bir keratokonjunktivittir. Göz bulguları değişkendir. Göz kapakları, yüzde ve gövdede dermatit lezyonları vardır. Hafiften şiddetliye kadar değişen kemozis görülebilir. Dev papiller olabilir ancak şart değildir. Vernal keratokonjunktivite benzer şekilde konjunktival skarlaşma ve Trantas noktaları görülebilir. Atopik keratokonjunktivitte farklı olarak, atopik katarakt da gelişebilir. Bu hastaların erken yaşta katarakt operasyonu geçirmesi nadir değildir. Tedavisinde kullanılan kortikosteroid tedavisi de katarakt gelişimine katkı sağlar<sup>[939]</sup>.

Atopik keratokonjunktivit ve vernal keratokonjunktivit birbirine benzeyen özellikleri olmakla birlikte vernal keratokonjunktivit 20'li yaşlarda düzelirken, bu düzelme atopik keratokonjunktivitte gözlenmez.

### Dev Papiller Konjunktivit

Gerçek bir göz allerjisi olmayıp irritasyona bağlı gelişir. Üst palpebral konjunktivada dev, orta veya küçük papillerle karakterizedir. Konjunktivada vernal keratokonjunktiviteye benzer değişiklikler olduğu için bu grup içerisinde sınıflanmıştır<sup>[943]</sup>. Korneal lezyonların olmaması veya nadir olmasıyla vernal keratokonjunktivitten ayrılır. Dev papiller konjunktivit nedenleri allerjenler değil, kontakt lens, oküler protezler, limbal dikiş veya dermoidler gibi iritanlardır. Allerji oranı normal popülasyondan farklıdır. İritan etkiler ortadan kaldırıldığında düzelme görülür<sup>[939,943]</sup>.

## ii. ALLERJİK RİNOSİNÜZİTLER ve NAZAL POLİP

### Önemli Noktalar

- ✓ Akut rinosinüzitte %25 oranında allerjik etyoloji gösterilmiştir. Allerjik rinitli olgularda akut rinosinüzit alevlenmesi daha fazladır.
- ✓ Kronik rinosinüzitli olgularda sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında atopi oranı daha yüksektir (%50-80 arasında).
- ✓ Allerjik rinitin klinik izleminde kronik rinosinüzit gelişebilir. Bu durumda her iki patolojinin de tedavi edilmesi gerekir.
- ✓ Kronik rinosinüzitlilerin %20'sinde nazal polip eşlik edebilir.

Allerjik rinitin klinik izleminde kronik rinosinüzit gelişebilir. Bu durumda her iki patolojinin de tedavi edilmesi gerekir. Allerjik rinitin ilk klinik sunumu rinosinüzit şeklinde olabilir. Bu nedenle kronik rinosinüzitle uyumlu klinik bulgu veren olgularda detaylı allerji öyküsü araştırılmalıdır. Allerjik rinite sinüzit eşlik ettiğinde semptomlar daha ciddidir ve bu olgularda allerjinin eşlik etmediği grupla karşılaştırıldığında daha fazla sinüs cerrahisi gerekmiştir.

### Epidemiyoloji

Kronik rinosinüzit anlamlı bir direkt maliyete yol açan önemli bir halk sağlığı sorunudur<sup>[737]</sup>. Kronik rinosinüzit sıklığı ABD'de 220.267 kişide %14, Kanada'da 73.364 kişide %3.4, Kore'de %1.01 olarak saptanmıştır. Yakın zamanda Avrupa'da 12 ülkeden 19 merkezin katılımıyla 57.128 bireyde

gerçekleştirilen anket çalışmasında, kronik rinosinüzit sıklığı ortalama %10 (Range: %6.9-%27.1) bulunmuştur. Kronik rinosinüzitlilerin %20'sinde nazal polip eşlik edebilir. Akut rinosinüzitte %25 oranında allerjik etyoloji gösterilmiştir. Allerjik rinitli olgularda akut rinosinüzit alevlenmesi daha fazladır. Özellikle 29 yaşın altındaki grupta bu oran kontrol grubuyla karşılaştırıldığında %57'ye karşı %29'dur. Kronik rinosinüzitli olgularda sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında atopi oranı daha yüksektir (%50-80 arasında).

ABD'de gerçekleştirilen ve 116'sı allerjik rinitli olmak üzere toplam 522 erişkinin dahil edildiği araştırmada allerjik rinitli hastaların %27'sinde rinosinüzit saptanmıştır. Sağlıklı grupta bu oran %4 olarak bildirilmiştir. Kronik rinosinüzitli olgularda sıklıkla iç ortam allerjenlerine duyarlılık vardır<sup>[1,944]</sup>.

### Allerjik Rinitte Sinüzit Gelişme Mekanizması

Allerjik rinitte sinüzit gelişimi birkaç farklı mekanizmayla açıklanmaktadır. Özellikle bölgesel yapısal bozukluk olması ve allerjik inflamasyonun rolü üzerinde durulmaktadır. Özellikle semptomları ağır olan olgularda mukozal ödeme bağlı olarak drenaj orifislerinin daralması sonucu sinüslerin havalanmasında bozulma ve bakteriyel kolonizasyon gözlenir<sup>[92,945]</sup>. Bunun sonucu olarak bu olgularda rinosinüzit oluşur. Mukosilyer klenrensin bozulması da sinüzit gelişimini etkiler.

Kronik rinosinüzitli hastalarda etmoid doku ve nazal polip dokusunun histopatolojik incelenmesinde lokal T hücre infiltrasyonu ve IL-4 ve IL-5 gibi Th<sub>2</sub> tipi sitokin profili hakimdir. Bu sitokinler lokal IgE yapımını stimüle eder, bölgesel eozinofil infiltrasyonuna neden olur, eozinofil ömrünü uzatır. Nazal allerjen provokasyonu veya doğal allerjen maruziyeti sinüslere eozinofil göçüne neden olur.

### Sınıflama

Son yıllardaki araştırmalarda sinüs mukozasındaki inflamasyonun nazal mukozadaki inflamasyonla birlikte olduğunun gösterilmesi sonucu "sinüzit" terimi yerine "rinosinüzit" tanımlamasının kullanılması önerilmektedir<sup>[946-948]</sup>. Rinosinüzitler üç grupta incelenir:

- Akut rinosinüzit,
- Kronik rinosinüzit,
- Nazal polip.

Bu klinik durumların tanımlanmasında ve tedavisinde uluslararası rehberlerde bazı farklılıklar olmak-

la birlikte ortak kabul edilen yaklaşımlara aşağıda yer verilmiştir.

**Akut rinosinüzit:** Allerjik rinit semptomlarına aşağıdaki semptomların eşlik etmesi durumunda akut rinosinüzit düşünülür. Burun tıkanıklığı/konjesyon veya burun akıntısı (öne veya postnazal, pürülans ±) semptomlarına, yüzde ağrı/basınç hissi veya koku duyusunun kaybı/azalması semptomlarından en az birinin eşlik etmesi durumudur. Akut olarak ortaya çıkar, semptomlar 12 haftadan daha kısa süredir bulunur. Semptomların şiddeti VAS skoru ile değerlendirilir. "0" puan hiç yakınma olmamasına, "10" puan ise çok şiddetli yakınma olmasına denk gelir. VAS 0-3: Hafif hastalık, > 3-7: Orta şiddette hastalık, > 7-10: Şiddetli hastalık anlamındadır.

Akut rinosinüzit üç klinik tabloda görülür:

• **Akut viral rinosinüzit (soğuk algınlığı):** Akut rinosinüzitin en sık nedenidir. Tipik viral infeksiyonda semptomlar 2-3 günde en şiddetli duruma gelir, takip eden günlerde düzelme olur, 10-14 günde tamamen iyileşir.

• **Akut postviral rinosinüzit:** Semptomların beş günden sonra artması veya 10 günden uzun süren semptomların olması durumunda düşünülür. On iki haftadan kısa sürer.

• **Akut bakteriyel rinosinüzit:** Nadiren görülür (%0.5-2). Koyu renk burun akıntısı, ciddi lokal ağrı, 38°C'yi geçen ateş, sedimentasyon ve C-reaktif protein yüksekliği, başlangıçtaki iyileşme dönemini takiben semptomlarda kötüleşme olması durumlarından en az üçünün olması, akut rinosinüzitin bakteriyel kökenli olabileceğini düşündürür.

**Tanı:** Akut rinosinüzit tanısında anamnez ve fizik inceleme yeterlidir. Fizik incelemede sinüslerin muayenesinde hassasiyet, nazal veya postnazal pürülans veya pürülans olmayan akıntı görülür. Tanıda düz sinüs grafisi çekilmesi önerilmez. Paranasal sinüslerin bilgisayarlı tomografiyle değerlendirilmesi rutin yaklaşımda önerilmez<sup>[949]</sup>. Şiddetli semptomlar veya alta yatan immünyetmezlik varsa veya komplikasyon geliştiğinden şüphelenilen durumlarda endikedir.

**Tedavi:** Gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınmak için viral ya da bakteriyel orijini düşündüren klinik bulguların iyi değerlendirilmesi gerekir. Tedavi VAS skorlarına göre yönlendirilir.

Hafif hastalıkta (VAS 0-3) veya beş günden kısa süreli semptomlarda semptomatik tedavi:

- Nazal dekonjestan (tek başına kullanıma ait veri yok, öneri düzeyi: D),

- İntranazal salin (kanıt düzeyi: 1a, öneri düzeyi: A),
- Analjezik (nonsteroid antiinflatuvar ilaç) (kanıt düzeyi: 1b, öneri düzeyi: A).

Orta şiddette hastalıkta (VAS > 3-7) veya beş günden uzun süren semptomlarda:

- İntranazal kortikosteroid (kanıt düzeyi: 1a, öneri düzeyi: A),
- Oral antibiyotik (kanıt düzeyi: 1a, öneri düzeyi: A);
- Önerilen antibiyotikler (14-21 gün süreyle),
- Amoksisilin + klavulanik asit,
- 2-3. kuşak sefalosporinler,
- Kinolonlar.

Şiddetli hastalıkta (VAS > 7-10) (başlangıç klinik tabloda ciddi ağrı ve 38°C'nin üstünde ateş olması):

- Oral antibiyotik (kanıt düzeyi: 1a, öneri düzeyi: A),
- Oral kortikosteroid (kanıt düzeyi: 1a, öneri düzeyi: A),
- Şiddetli ağrı olması durumunda kısa süreli oral kortikosteroid (kanıt düzeyi: 1a, öneri düzeyi: A).

Oral nonsedatize ikinci kuşak H<sub>1</sub> antihistamin: Allerjik riniti olan olgularda her şiddette akut rinosinüzit de önerilir (kanıt düzeyi: 1b, öneri düzeyi: B).

**Kronik rinosinüzit:** Burun tıkanıklığı/konjesyon veya burun akıntısı (öne veya postnazal, pürülan ±) semptomlarına, yüzde ağrı/basınç hissi veya koku duyusunun kaybı/azalması semptomlarından en az birinin eşlik etmesi durumudur. Semptomlar 12 haftadan uzun süredir devam etmektedir<sup>[950-952]</sup>. Semptomların klinik şiddeti değişkendir. Semptomların şiddeti VAS skoruyla değerlendirilir. "0" puan hiç yakınma olmasına, "10" puan ise çok şiddetli yakınma olmasına denk gelir. VAS 0-3: Hafif hastalık, > 3-7: Orta şiddette hastalık, > 7-10: Şiddetli hastalık anlamındadır. VAS skoru 5'i geçtiğinde hastaların yaşam kalitesi etkilenir.

**Tanı:** Uyumlu anamnez ve fizik inceleme bulguları varlığı tanıda önemlidir. Detaylı allerji öyküsü alınmalıdır. Anterior rinoskop veya endoskop ile nazal pasajın durumu, eşlik eden nazal polip varlığı değerlendirilmelidir. Allerji ile uyumlu öykü varlığında uzmanı tarafından yapılmak üzere allerji deri testleri önerilir. Tedaviyle düzelmeyen veya komplikasyon geliştiği düşünülen durumlarda uzmanı tarafından paranazal sinüs tomografisi çekilmelidir.

#### **Tedavi:**

*Nazal polip olmaksızın kronik rinosinüzit:* Hafif hastalık (VAS: 0-3):

- İntranazal kortikosteroid (kanıt düzeyi: 1a, öneri düzeyi: A),
- Nazal lavaj (kanıt düzeyi: 1a, öneri düzeyi: A),
- Üç ay tedavi sonrası yanıt yoksa orta-ağır şiddette hastalık gibi tedavi edilir.

Orta-ağır şiddette hastalık (VAS: > 3-10):

- İntranazal kortikosteroid (kanıt düzeyi: 1a, öneri düzeyi: A),
- Nazal lavaj (kanıt düzeyi: 1a, öneri düzeyi: A),
- Uzun süreli makrolid tedavisi (kanıt düzeyi: 1b, öneri düzeyi: C),
- Alevlenme döneminde antibiyotik tedavisi (dört haftadan kısa) (kanıt düzeyi: II, öneri düzeyi: B),
- Oral nonsedatize 2. kuşak H<sub>1</sub> antihistamin: Allerjik riniti olan olgularda önerilir (öneri düzeyi: D).

*Nazal polip ile birlikte olan kronik rinosinüzit:* Hafif hastalık (VAS: 0-3):

- İntranazal kortikosteroid sprey (üç ay süreyle) (kanıt düzeyi: 1a, öneri düzeyi: A);
- Yanıt varsa tedaviye devam edilir, altı ayda bir kontrole çağrılır.
- Yanıt yoksa kısa süreli oral kortikosteroid başlanır (bir ay süreyle) (A tipi kanıt).
- Yine yanıt yoksa tomografi çekilir, cerrahi seçenek değerlendirilir.

Orta şiddette hastalık (VAS: > 3-7):

- İntranazal kortikosteroid damla (üç ay süreyle) (kanıt düzeyi: 1a, öneri düzeyi: A);
- Yanıt varsa tedaviye devam edilir, altı ayda bir kontrole çağrılır.
- Yanıt yoksa kısa süreli oral kortikosteroid başlanır (bir ay süreyle).
- Yine yanıt yoksa tomografi çekilir, cerrahi seçenek değerlendirilir.

Ağır şiddette hastalık (VAS: 8-10):

- Oral kortikosteroid + intranazal kortikosteroid damla (bir ay süreyle) (kanıt düzeyi: 1a, öneri düzeyi: A).
- Yanıt varsa sadece intranazal kortikosteroid damla ile devam edilir.
- Yine yanıt yoksa tomografi çekilir, cerrahi seçenek değerlendirilir.

Oral nonsedatize ikinci kuşak H<sub>1</sub> antihistamin: Allerjik riniti olan olgularda önerilir (kanıt düzeyi: 1b, öneri düzeyi: C).

**Diğer tedaviler:**

**Asetilsalisilik asit desensitizasyonu:** Asetilsalisilik asit duyarlılığı olup (asetilsalisilik asit ve diğer COX-1 inhibitörü nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanımı sonrası nefes darlığı, hırıltı, öksürük, burun tıkanıklığı, akıntısı, gözlerde sulanma, kaşıntı olması), tekrarlayan nazal polipi olan olgularda bir tedavi yöntemi olarak önerilir (kanıt düzeyi: 2, öneri düzeyi: C). Asetilsalisilik asit küçük dozlardan başlanarak tolerans gelişinceye kadar verilir. Daha sonra hasta asetilsalisilik asidi düzenli olarak kullanır. Bu tedavi yöntemiyle nazal polipli hastalarda polip nüksünde gecikme, yıllık sinüs infeksiyon sayısında azalma ve sistemik kortikosteroid dozunda azalma gözlenir.

**iii. ALLERJİK FUNGAL SINÜZİT****Önemli Noktalar**

- ✓ Allerjik fungal sinüzit, mantarlara bağlı gelişen noninvaziv inflamatuvar bir durumdur.
- ✓ Hastalar, genellikle atopik genç erişkinlerdir.
- ✓ Tanı, elde edilen sinüzal müsinin histopatolojik incelemesiyle konulur.
- ✓ İnhalen allerjenlere duyarlılık saptanabilir.
- ✓ Tedavi; fonksiyonel sinüs cerrahisi ardından topikal kortikosteroidlerle yapılır.

Mantarlara bağlı oluşan sinüzitlerin noninvaziv bir formu olan allerjik fungal sinüzit, birçok inflamatuvar modalitenin rol oynadığı kompleks bir durum olmakla beraber ağırlıklı olarak infeksiyondan ziyade ekstramukozal fungal sinüs allerjenlerine karşı bir tip 1 ve 3 hipersensitivite yanıtı olarak ortaya çıkan kontrolsüz inflamatuvar reaksiyonun sonucunda gelişir ve cerrahi gerektiren tüm rinosinüzitlerin %6-9'unu oluşturmaktadır. Hastalar genellikle immünkompetan, atopik, genç erişkinlerdir ve yavaş gelişen, tek taraflı olan burun tıkanıklığı ve akıntısı, postnazal akıntı, baş ağrısı ve koku alma bozukluğu şikayetleriyle başvurur. Ayrıca bu hastalar, öz geçmişlerinde daha önce tekrarlayan kereler sinüzite yönelik alınmış medikal tedavi ve geçirilmiş cerrahi öyküsü verebilirler. Hastaların muayenesi sırasında yapışkan burun akıntısı, tıkaçıcı polipoid nazal kitle, proptoz, telekantus ve fasiyal dismorfizm saptanabilir<sup>[953]</sup>.

Allerjik fungal sinüzit tanısı esasen cerrahi olarak elde edilen, allerjik veya eozinofilik müsin olarak adlandırılan, fungal hifler ve eozinofiller içeren yoğun kıvamlı, koyu renkli karakteristik sinonazal inflamatuvar eksüdatın histopatolojik incelemesiyle olur ve mukozal nekroz, granülom oluşumu ve dev hücreler gibi doku invazyonu belirtileri saptanmaz. Sadece histopatolojik inceleme değil belirli başka özellikler de bu hastalarda tipiktir. Örneğin; kronik rinosinüzit, nazal polipozis ve anormal paranazal bilgisayarlı tomografi bulguları saptanır<sup>[954]</sup>. Görüntüleme yöntemlerinin allerjik fungal sinüzit tanısındaki yeri çok değerlidir. Bilgisayarlı tomografide, en iyi yumuşak doku penceresinde görülen, santralinde hiperatenüasyon alanları içeren, etraf kemikte itilme sınırında erozyonun olabileceği multipl opasifiye sinüsler izlenir. Allerjik fungal sinüzitte kemik erozyonu görülme sıklığı, diğer inflamatuvar sinüzitlere kıyasla neredeyse 10 kez fazladır. Opasifikasyonların içinde mantar metabolizma ürünleri olan ferromanyetik madde birikimine bağlı heterojen ve hiperdens odaklarla çift dansite görünümü oluşur. Manyetik rezonans görüntüleme tetkikinde ise T1 ve T2 imajlarda santralde eozinofilik müsinine ait düşük dansite ve bunun etrafında inflame mukozaya bağlı yüksek sinyal yoğunluğu vardır<sup>[955]</sup>. Cerrahide elde edilen viskoelastik materyal allerjik müsin, fıstık ezmesi görünümündedir. Bu materyalin hematoksilen-eozinle yapılan boyamasının histopatolojik incelemesinde yoğun olarak boyanan piknotik ve degranüle, yer yer nekrotik eozinofil katmanları ve bunları çevreleyen daha az yoğun boyanan Charcot-Leyden olarak bilinen küçük, lipofosfataz kristalleri ve eozinofil degranülasyon ürünleri içeren müsin saptanır. Allerjik müsinin, Gomori'nin metenamın gümüşü gibi bir materyalle yapılan fungal boyamasının incelemesinde dağınık fungal hifler saptanır. Mantar boyalarıyla spesifik türün saptanması henüz güvenilir olmayan bir yöntemdir, bu yüzden türün belirlenmesi için müsinin kültürü yapılmalıdır. Kültürlerde sıkça *D. bipolarisspicifera* ve *D. curvularialunata* gibi *Dematiaceous* veya *A. fumigatus*, *A. niger* ve *A. flavus* gibi *Aspergillus* türleri üretilmektedir. Müsinin bakteriyel kültüründe ise *S. aureus* üreyebilir. Tanıda hataya götürebilecek bir yol ofis şartlarında alınan nazal materyalin incelenmesi ve kültürüdür, çünkü hem klasik eozinofilik müsinin bu yolla elde edilmesi güçtür hem de mantarlardan ziyade herhangi bir kronik rinosinüzit hastasında saptanabilen pek çok saprofitik nazal mikroorganizmanın üreme olasılığı yüksektir<sup>[956,957]</sup>.



Allerjik fungal sinüzitte saptanabilen diğer bir klinik bulgu inhalan atopisidir. Allerjik fungal sinüzit hastalarına yapılan deri testlerinde, genellikle başta allerjik fungal sinüzit etyolojisinde suçlanan küfler olmak üzere pek çok aeroallerjene karşı hipersensitivite saptanır. Atopinin, allerjik fungal sinüzit immünopatogenezindeki rolü önemli ve açık; fakat, tek başına yetersizdir; çünkü, allerjik fungal sinüzit olmadan da allerjik rinit sinüzit etyolojisindeki mantarlara karşı atopi görülebilmektedir. Bazı araştırmalar sistemik allerji olmaksızın fungal antijenlere karşı lokal tip 1 hipersensitivite yanıtının gelişebileceğini bildirmişlerdir. Allerjik fungal sinüzit patogenezindeki diğer bir önemli faktör de IgE'dir. Allerjik fungal sinüzit hastalarında total ve antijen spesifik serum IgE düzeyleri sık olarak artmış olarak saptanır ve total serum IgE düzeyindeki zaman içindeki değişimin hastanın klinik durumunu yansıtabildiği belirtilmektedir. Klinik durumun göstergesi olabilecek başka bir parametre de allerjik fungal sinüzit nedeni mantarlara karşı oluşan antijen spesifik IgG (özellikle IgG<sub>3</sub> alt tipi) düzeyindeki artıştır. *S. aureus* süperantijenlerine spesifik serum IgE düzeyi artışının bu hastalarda sıkça saptanması ve total serum IgE düzeyi ile korelasyon göstermesi bu süperantijenlerin hastalıkta rolü olabileceğini düşündürmektedir<sup>[956,958]</sup>. Allerjik fungal sinüzite eşlik edebilen diğer durumlar reaktif hava yolu hastalığı, asetilsalisilik asit/nonsteroid antiinflamatuvar ilaç hipersensitivitesi, allerjik bronkopulmoner mikoz ve sinobronşiyal allerjik mikoz sendromudur<sup>[954]</sup>.

Yönetimi hayli zor olan, inatçı ve relapslarla seyreden bir hastalık olan allerjik fungal sinüzitin tedavisine dair henüz yayınlanmış randomize prospektif kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır. Mevcut tedaviler retrospektif incelemeler, olgu analizleri ve ABPA gibi allerjik fungal sinüzite benzer hastalıkların tedavi modellerine dayanmaktadır. Tüm allerjik fungal sinüzit tanılı hastaların tedavisindeki ilk ve esas yöntem yoğun müsinle tıkalı sinüsleri açmak ve hastalıklı mukozayı uzaklaştırmak, normal mukozayı ise korumak amacıyla yapılan fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisidir ve etkilenen sinüslerin yetersiz cerrahisi durumunda yüksek tekrarlama oranı vardır. Cerrahi sonrası verilen sistemik ve topikal kortikosteroid tedavisi hem semptomları hem de yineleyen cerrahi gereksinimini azaltmaktadır ki pek çok uzman fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi ve topikal kortikosteroid kombine tedavisinin en iyi sonuçları verdiğini belirtmektedir<sup>[959]</sup>. Sistemik antifungal tedavinin etkinliği yoktur, topikal

antifungallerin ise birlikte kullanıldığında topikal kortikosteroid etkinliğini arttırabileceği fakat henüz bu konuda yeterli bilgi bulunmadığı görüşü hakimdir. Retrospektif bir analizde allerjik fungal sinüzit hastalarının aeroallerjenlere yönelik yapılan immünoterapiden fayda görebildikleri bildirilmiştir. Allerjik inflamatuvar yanıtın azaltılması amacıyla tüm aeroallerjenleri ve biliniyorsa etyolojik mantarı da içeren immünoterapinin şiddetli savunucuları vardır. Topikal nazal salin irrigasyonu, lökotrien modülatörleri ve makrolid antibiyotikler allerjik fungal sinüzitin medikal tedavisinde gündemde olan diğer yöntemlerdir<sup>[960,961]</sup>.

#### iv. ADENOİD HİPERTROFİ ve TUBAL DİSFONKSİYON

##### Önemli Noktalar

- ✓ Adenoid hipertrofi ile allerji arasındaki ilişki halen tartışmalıdır.
- ✓ Allerjik rinit varlığının çocuklarda adenoid hipertrofi gelişme riskini arttırdığı, ancak en önemli nedeni olmadığı söylenebilir.
- ✓ Adenoid hipertrofinin cerrahi olmayan tedavisinde, altta yatabilecek allerjik bir hastalığın tedavisi, uzamış intranasal steroid tedavilerinin yan etkilerinden kaçınmak için önemli bir seçenek olacaktır.

Adenoid dokusu Waldeyer Halkası'nın bir parçası olarak nazofarengal bölgede lokalize olan periferik bir lenfoid dokudur<sup>[962]</sup>. Yaşamın erken dönemlerinde solunum yollarıyla alınan mikroorganizmalara karşı bağışıklığın gelişmesinde rol almaktadır. Adenoid dokunun hacmi yaşla birlikte giderek artar ve 5-6 yaşlarında maksimum düzeye çıkar, sonrasında 8-9 yaş civarında yavaş yavaş küçülmeye başlar<sup>[963]</sup>. Adenoid hipertrofi semptomları; burun tıkanıklığı, ağız açık nefes alıp verme, horlama ve bunlara bağlı olarak gelişen adenoid yüz görünümüdür<sup>[840]</sup>. Ancak hipertrofinin derecesine bağlı olarak daha ciddi komplikasyonlara (obstrüktif uyku apne sendromu, kor pulmonale, gelişme geriliği, kronik otitis media, ağır orofasiyal ve dental anomaliler gibi) da yol açabilmektedir. Günümüzde cerrahi tedavi endikasyonlarında infeksiyonlardan ziyade bu obstrüktif bulgular ilk sıraları almıştır. Hipertrofinin yaptığı tuba östaki dis-



fonksiyonu sonucu kronik ve rekürren efüzyonlu otitis media da görülen komplikasyonlardandır.

Orta kulak boşluğunun yeterince havalanamaması, burada negatif basıncı ve parsiyel karbondioksit basıncını arttırarak orta kulak mukozasında sekretuar hiperplazi ve sekresyonda artışa ve efüzyona yol açmaktadır.<sup>[964]</sup>

Adenoid hipertrofiyle allerji arasındaki ilişki halen tartışmalıdır. Yapılan bir çalışmada, allerjik riniti olan çocuklarda küf allerjenlerine duyarlılığın adenoid hipertrofi açısından önemli bir risk faktörü olduğu, bu nedenle küflere erken dönemde önlem alınmasının adenoid hipertrofi gelişimini engelleyebileceği vurgulanmıştır. Doku çalışmalarında atopiklerden alınan adenoid dokularında IgE oluşturan yoğun plazma hücreli popülasyonu saptanmıştır.

Çocuklarda allerjik rinit ve adenoid hipertrofi semptomları da benzerdir ve birbirinden ayrılması gereklidir. Allerjik çocukların adenoid dokularında nonatopik olanlara göre CD1a+ Langerhans hücresi ve eozinofillerin yanı sıra IL-4 ve IL-5 mRNA pozitif hücrelerin de daha yüksek oranda olduğu gösterilmiştir.<sup>[840]</sup>

Adenoid hipertrofi etyolojisinde, allerjik rinitin kesin rolü gösterilememiş olmasına karşın, semptomatik adenoid hipertrofi bütünü çocuklarda allerji sorgulanmalı ve pozitif öyküsü olanlarda spesifik IgE çalışmalıdır. Bununla birlikte adenoid hipertrofi allerjik rinitli çocuklarda da antihistaminlerin etkinliğini araştıran düzenli klinik çalışmalar bulunmamaktadır. Aksine nazal steroidlerin atopik ve atopik olmayan çocuklarda adenoidle ilişkili semptomları aynı derecede azalttığı gösterilmiştir.<sup>[965]</sup>

Yapılan bir çalışmada allerjik riniti olan çocuklarda adenoid hipertrofi oluşma olasılığı, diğer hipersensitiviteli çocuklardan (astım, atopik dermatit) ve hipersensitivitesi olmayanlardan daha yüksek oranda saptanmış ve bu olasılık altı yaş civarında pik değerlere ulaşmıştır.<sup>[966]</sup> Öte yandan allerjik rinitli çocuklar da dahil olmak üzere 8-9 yaş arasında adenoid hipertrofi sıklığında keskin bir düşüş meydana gelmiştir. Bu gözleme dayanarak allerjik rinitin belirli yaşlarda adenoid hipertrofisi için önemli bir faktör olduğu belirtilmiştir. Büyük olasılıkla olgunlaşma süreci sonlandıkça tüm lenfatik sistemde değişiklikler meydana gelmekte ve bu sonuca yol açmaktadır. Bu çalışmada ayrıca adenoid hipertrofi çocuklarda hipertrofisi olmayanlara göre daha sık oranda bitki polen ve küf allerjisi birlikteliği de gösterilmiştir. Hangi allerjen faktörün daha ön

planda olduğu ise çevre koşullarına göre değişim gösterebilmektedir.<sup>[967]</sup> Gıda allerjisinin de adenoid hipertrofisinde rolü olabileceği üzerinde durulmaktadır. Bu çalışmaların sonucuna göre, allerjik rinit varlığının çocuklarda adenoid hipertrofi gelişme riskini arttırdığı, ancak en önemli nedeni olmadığı söylenebilir.

Di Berardino ve arkadaşları adenoid hipertrofili hastalara tedavi olarak öncelikle hipertonik solüsyonla nazal yıkama, intranasal steroid ve oral antihistamin kullanımını önermektedirler.<sup>[968]</sup> Üç haftalık uygulamayı takiben hastaların çoğunda klinik bir rahatlama olduğunu belirtmektedirler. Takiben hastalara birinci basamak allerji testlerini (deri testi ve serum spesifik IgE), bunlar negatifse ikinci basamak olarak spesifik nazal provokasyon testlerini uygulamayı önermektedirler.<sup>[969]</sup> Özellikle küf mantarlarının etken olduğu durumlarda, hastalığın doğal gidişini değiştirmek için muhtemel allerjik sebeplerin saptanması ve spesifik immünoterapinin göz önüne alınması son derece önemlidir. Adenoid hipertrofisinin cerrahi olmayan tedavisinde, altta yatabilecek allerjik bir hastalığın tedavisi, uzamış intranasal steroid tedavilerinin yan etkilerinden kaçınmak için önemli bir seçenek olacaktır.<sup>[968]</sup>

## v. OTİTİS MEDIA ve EFÜZYON



### Önemli Noktalar

- ✓ Allerjik hastalıkların efüzyonlu otitis media ile ilişkisi halen tartışmalı bir konudur.
- ✓ Efüzyonlu otitis medialis bir hastada, allerji öyküsü ve allerjik rinit gibi başka semptomlar varsa, allerji tedavisinin verilebileceği belirtilmektedir.

Çocukluk döneminde, viral üst solunum yolu infeksiyonlarından sonra en çok görülen hastalık olan otitis media, orta kulak boşluğunda gelişen herhangi bir inflamatuvar durumu tarif eden genel bir terimdir. Akut otitis media, ateş ve ağrı gibi akut infeksiyon bulgularının hızlı ortaya çıktığı, orta kulağın inflamatuvar bir hastalık tablosudur. Efüzyonlu otitis media ise, akut infeksiyonun bulgu ve belirtilerinin olmadığı, ancak orta kulak boşluğunda seröz ya da mukoid sıvı birikimiyle tanımlanan orta kulağın inflamatuvar yanıtıdır. Yapılan çalışmalarda, okul önce-

si çocukların %35-70'inin en az bir kez efüzyonlu otitis media atağı geçirdiği saptanmıştır. Çocuklarda görülen işitme kayıplarının en sık nedeni, efüzyonlu otitis mediadır. Hafif ya da orta derecede kronik iletim tipi işitme kayıpları, çocuklarda dil gelişimini bozabilir ve öğrenme kabiliyetlerini etkileyebilir.

Yaşın küçük olması, erkek cinsiyet, biberonla beslenme, pasif sigara içimi, allerji, düşük sosyoekonomik durum, kreş bakımı, kış mevsimi, genetik yatkınlık, immünyetmezlik, siliyer bozukluklar ve kraniyofasiyal anomali olması, efüzyonlu otitis medianın oluşumunda önemli risk faktörlerindedir.

Etyopatogeneizde birçok faktör suçlanmaktadır. Östaki disfonksiyonu, viral ve bakteriyel infeksiyonlar, mukosilyer bozukluklar ve allerji bunlar içinde en önemli olanlardır. Östaki tüpünün anatomik veya fonksiyonel bozukluğuna yol açabilen allerji, infeksiyon, inflamasyon ve adenoid hipertrofi gibi nazal obstrüksiyon yapan nedenler orta kulakta sıvı birikimine neden olabilir. Çocuklarda bu tüpün yapısı erişkinlerden belirgin farklılık gösterir. Süt çocuklarında östaki tüpü geniş, kısa ve horizontal yerleşimlidir. Çocuk büyüdükçe tüp uzar, daralır ve daha oblik bir seyir alır. Bu nedenle yedi yaşından sonra çocuklarda kulak infeksiyonlarında azalma gözlenir<sup>[970,971]</sup>.

Allerjik hastalıkların efüzyonlu otitis media ile ilişkisi halen tartışmalı bir konudur. Yapılan çalışmalarda allerjik rinitli çocukların %21-49'unda efüzyonlu otitis media tespit edilmiş, efüzyonlu otitis medialı çocukların da %50'sinde allerjik rinit saptanmıştır. Efüzyonlu otitis mediada allerjinin rolü ile ilgili en çok kabul gören mekanizma, allerjik rinitte mast hücreleri ve bazofillerden salınan kimyasal mediyatörlere bağlı olarak östaki tüpünde inflamasyon ve tıkanıklık gelişmesidir. Allerjik rinitin neden olduğu nazal obstrüksiyona bağlı efüzyonlu otitis media ve orta kulak mukozasının allerjik şok organ olduğu şeklindeki hipotezler çok kabul görmemiştir. Besin allerjileri veya inhalan allerjilerin etkili olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Çocuk büyüdükçe efüzyonlu otitis media insidansının azalması, ancak allerjik rinitin yaşla artması nedeniyle, efüzyonlu otitis media gelişiminde allerji dışında başka faktörlerin de etkili olabileceğini düşündürmektedir<sup>[972]</sup>.

Allerjik rinitli çocuklarda östaki fonksiyonunun daha kolay bozulduğu, mukozal inflamatuvar süreçte kronik değişikliklerin daha kolay geliştiği bildirilmiştir. Allerjik rinitin bakteriyel infeksiyon ve östaki tıkanıklığı gibi diğer risk faktörleriyle beraber efüzyonlu otitis media gelişimine katkı sağlayan bir faktör olduğu düşünülmektedir.

Deri testinde en az bir allerjen pozitifliği olan allerjik rinitli çocukların, timpanostomi tüpü takılması öncesi alınan orta kulak sıvılarında, atopik olmayanlara göre belirgin derecede yüksek eozinofil, T lenfosit ve immünohistokimyasal olarak IL-4 ve IL-5 pozitif hücreler saptanmıştır. Ayrıca Th<sub>2</sub> hücreleri ve sitokin seviyeleri atopik çocuklarda yalnız orta kulak sıvısında değil, aynı zamanda torus tubarius ve adenoid doku biyopsi örneklerinde de saptanmıştır. Atopik olmayanlarda ise, IFN- $\gamma$  pozitif hücreler belirgin bulunmuştur<sup>[973,974]</sup>.

Allerji ve efüzyonlu otitis media arasında neden-sonuç ilişkisini ve ilaçların etkinliğini gösteren yeterli kanıt olmadığı için, tedavi konusu da halen tartışmalıdır. Ancak efüzyonlu otitis medialı bir hastada, allerji öyküsü ve allerjik rinit gibi başka semptomlar varsa, allerji tedavisinin verilebileceği belirtilmektedir.

Allerji tedavisinde eliminasyon, medikal tedavi ve immünoterapi düşünülebilir. Sorumlu allerjenden kaçınma yani eliminasyon, özellikle zamanın çoğunu ev içi ortamda geçiren küçük çocuklar için ayrıca önem taşır. Allerji testlerinde saptanan ev tozu akarları, hamam böcekleri, mantarlar ve hayvan deri döküntülerinden korunmaya yönelik önlemler alınmalıdır.

Medikal tedavide, dekonjestanlar, antihistaminler, kromolin sodyum, oral steroidler ve intranasal steroidler kullanılabilir. Östaki tüpünde çok az sayıda venöz sinüzoidler olması nedeniyle, efüzyonlu otitis media tedavisinde dekonjestanların çok etkili olmadıkları düşünülebilir. Antihistaminler, spesifik reseptör bölgelerini bloke eder. Oral steroidler, 7-14 gün gibi kısa süreli kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda, %30 oranında cerrahiye gidişi azalttığı belirtilmiştir. İnflamatuvar mediyatör salınımını engelleyip, peritübüler lenfoid doku küçülmesini sağlar. Östaki tüpünden sürfaktan salınımını artırır ve orta kulaktaki sıvının viskozitesini düşürür. Ancak özellikle çocuklarda bu ilaçların potansiyel yan etkileri nedeniyle kullanımları sınırlıdır. Bu nedenle genellikle intranasal steroidler tercih edilmektedir. İntranasal steroidler, topikal vazokonstriksiyon, vasküler permeabilitede azalma yaparak erken ve geç dönem allerjik reaksiyonu engeller.

İlaçla ve çevre kontrolü ile düzelmeyen efüzyonlu otitis medialarda tedavi seçeneği olarak immünoterapi kullanılabilir. Sublingual immünoterapinin etkinliği halen araştırma aşamasındadır.

Sonuç olarak; bu tedavilere rağmen yanıt alınamayan hastalarda ise cerrahi tedavi uygulanabilir<sup>[962,971,972]</sup>.

## vi. KRONİK ÖKSÜRÜK (ALLERJİK RİNİTE BAĞLI)



### Önemli Noktalar

- ✓ Rinosinüzit, tonsillit, otitis media ve astım allerjik rinitin en önemli kronik öksürük nedenleridir.

Allerjik rinit tüm yaş gruplarını etkileyen, yaygın görülen bir sağlık problemidir. Genellikle hastalar tarafından dikkate alınmaz veya yetersiz tedavi edilir ve yaşam kalitesi bozulur. Allerjik rinit nadiren tek başına bulunur. Komorbid pek çok hastalıkla birlikte. Astım, kronik otitis media, rinosinüzit, orofarengeal lenfoid hipertrofi, obstrüktif uyku apnesi ve uyku bozuklukları sıklıkla birlikte görülür. İyi tedavi edilmeyen yetersiz tedavi alan allerjik rinitli olgularda bu komorbid hastalıklarda şiddetlenme ortaya çıkabilir. Bu hastalıklar ortak patofizyolojik yolları paylaşır. Allerjik rinit ile diğer komorbiditeler arasında yakın ilişki bilinmektedir<sup>[975]</sup>.

Erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da allerjik rinitle birlikte komorbiditeler sık olarak karşılaşılan bir durumdur. Temelde yatan inflamatuvar olay akciğerler, kulak patolojileri ve büyümeyi olumsuz etkileyebilmekte, öğrenme ve uyku problemleri ortaya çıkarabilmektedir. Akut sinüzit, akut otitis media, seröz otitis media ve adenoid hipertrofiyle sıklıkla birlikte seyretmektedir<sup>[962]</sup>.

Şimdiye kadar yapılan çalışmalar seçilmiş topluluklarda yapıldığı için, genel popülasyonu değerlendiren araştırma Amerika'da, 400 allerjik rinit ve 522 normal olgu alınarak yapılmıştır<sup>[976]</sup>.

Bu araştırmaya göre allerjik rinitli erişkinlerin çoğunda yılın belli aylarında yakınmalar ortaya çıkmaktadır. Allerji yakınmalarının en çok görüldüğü aylar bahar ayları olarak belirtilmektedir. En sık görülen yakınmalar; nazal konjesyon (%56), postnazal drip (%48), hapşırma (%45), gözlerde sulanma (%41), burun akıntısı (%41), gözlerde kaşınma (%38), burunda kaşıntı (%31), öksürük (%26), baş ağrısı (%21), boğazda kaşıntı (%20), yüzde ağrı ve basınç hissi (%18), kulak ağrısı (%16)'dır<sup>[976]</sup>.

Astım ve nazal allerjiler arasındaki ilişki belirgindir. Allerjik rinitli olguların %38'inde daha önce astım tanısı vardır. Nazal allerjilerle sinüs hastalıklarının birlikteliği sıktır. Allerjik rinitli olguların %66'sında rinosinüzit veya diğer sinüs hastalıkları eşlik eder. Ri-

nosinüzit ve sinüs problemleri nazal allerjileri olanlarda üç kat fazladır. Nonallerjik rinitli olguların ancak %20'sinde sinüs problemleri saptanmıştır<sup>[975]</sup>.

Allerjik rinitli olgular uykuya geçmede veya kaliteli uykuda normal bireylere göre üç kat fazla zorluk çekmektedirler<sup>[962,976,977]</sup>.

Allerjik rinit ve rinosinüzitte birbiriyle örtüşen yakınmalar vardır. Burunda tıkanıklık ve akıntı ortak yakınmalardır. Erişkinlerde ve çocuklarda sinüzitin öksürüğe nasıl neden olduğu tartışmalıdır. Hapşırma, kaşıntı ve göz yakınmaları allerjik riniti işaret ederken, baş ağrısı, yüzde ağrı, postnazal drip ve koku alma bozukluk sinüzit lehinedir. Allerjik inflamasyonla sinüs hastalıkları arasında farklı mekanizmalar söz konusudur. Nazal mukozadaki allerjik inflamasyon mukozada konjesyona, osteomeatal komplekste mukus drenajının bozulmasına neden olmaktadır. Allerjen inhalasyonu sistemik yolla IL-5 eozinopoez ve periferik eozinofilinin oluşması yani sistemik yolla sinüs hastalıkları ortaya çıkabilmektedir. Sinüs hastalıkları multifaktöriyeldir. Sadece allerjik inflamasyon değil, anatomik, genetik, immünolojik, mikrobiyolojik ve çevresel faktörler sinüs hastalıklarını ortaya çıkarabilmektedir<sup>[978]</sup>.

Kronik öksürük erişkinlerin %10-20'sini etkilemektedir. Kronik öksürüğün üç temel nedeni üst solunum yolları öksürük sendromu (postnazal drip sendromu), astım ve gastroözefageal reflü hastalığıdır. Allerjik rinit ve sinüzitte öksürük komorbid durumlardan biridir. Allerjik rinit ve rinosinüzitte öksürüğün ortaya çıkma mekanizmalarından ilki postnazal driptir. Sinüslerden veya burundan kaynaklanan sekresyonlar hipofarenks ve larenksteki sinir uçlarını uyarmaktadır. Rinosinüzitteki öksürüğün bir diğer nedeni çevresel faktörlere duyarlılıktır.

Allerjik rinitli olgularda allerjen mevsiminde öksürük refleksi artmaktadır. Öksürük refleksi burundan kaynaklanabilmekte, nazal duyu sinirleri aracılığıyla iletilmektedir. Rinosinüzit öksürük refleksini ortaya çıkarmaktadır. Çevresel ve endojen öksürüğü tetikleyen faktörler devreye girince öksürük şiddeti artmaktadır. Rinosinüzitte postnazal drip, nazal sekresyonların aspirasyonu gibi endojen öksürük tetikleyicileri devreye girerken, altta yatan diğer hastalıklara bağlı (astım, öksürük varyant astım, eozinofilik bronşit, gastroözefageal reflü hastalığı) da öksürük şiddetini arttırabilmektedir<sup>[979]</sup>.

Allerjik rinitte ortaya çıkan uyku sorunları, uykuda solunum bozukluğu, uyku apnesi, nazal konjesyon ve obstrüksiyona bağlıdır<sup>[980]</sup>.

Allerjik rinit, uykuda solunum bozukluğuna ilave olarak somnolans, sabah baş ağrıları ve kognitif fonksiyon bozukluğuna neden olabilir ve uyku bozukluğunun derecesi allerjik rinitin şiddetiyle ilişkilidir<sup>[981]</sup>.

Craig ve arkadaşları 2355 allerjik rinitli hastada nazal konjesyonun uyku üzerindeki subjektif etkisini değerlendirmiş, hastaların yarısında uykuya dalmada ve uykuda güçlük yaşadığı görülmüştür<sup>[982]</sup>. Yüksel ve arkadaşları 16 allerjik rinitli olguda semptom skoru, subjektif uyku kalite ölçümünü tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmiş ve tedaviden sonra değerlerde belirgin düzelme saptamışlardır<sup>[69]</sup>.

Nazal konjesyon, allerjik rinitli hastalardaki en ciddi semptomdur.

Allerjik rinit ile uykuda solunum bozuklukları arasındaki ilişkinin temelini nazal konjesyon oluşturur<sup>[983]</sup>.

Young ve arkadaşları 4927 erişkini içeren Wisconsin kohort çalışmasında allerjiye sekonder burun tıkanıklığı olan hastalarda obstrüktif uyku apne sıklığını, burun tıkanıklığı olmayan hastalara göre 1.8 kat daha fazla bulmuşlardır<sup>[382]</sup>.

Ülkemizde Söğüt ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çocuklarda uykuda solunum durması sendromu değerlendirilmiş ve allerjik rinitli çocuklarda habitüel horlama sıklığı, horlamayanlara göre dört kat daha fazla, obstrüktif uyku apne sendromu sıklığı %1.3 olarak bulunmuştur<sup>[381]</sup>.

## vii. GASTROÖZEFAGEAL REFLÜ ve LARENJİT

### Önemli Noktalar

- ✓ Gastroözefageal reflü hastalığı, özellikle öksürükle birlikte olan kronik rinit ve rinosinüzitli olguların ayırıcı tanısında düşünülmelidir.
- ✓ Gastroözefageal reflü gibi laringofarengeal reflü de kronik rinit ve rinosinüzite neden olur.
- ✓ Antiallerjik tedaviye yanıtız olgularda gastroözefageal reflü varlığı akla gelmeli ve antireflü tedavi eklenmelidir.

Allerjik rinit, Tip 1 immün reaksiyonla karakterize, burunda tıkanıklık, akıntı ve kaşıntı yakınmalarıyla

la seyreden, göz, kulak, sinüs, larenks ve farenksin olaya eşlik edebildiği en sık görülen kronik rinittir. Ayırıcı tanı perennial nonallerjik rinit, postinfeksiyöz rinit, bakteriyel sinüzit, allerjik fungal sinüzit, anatomik anomalilere bağlı rinit, fizik veya şimik iritanlara bağlı rinit, çevresel rinit, rinitis medikamentoza ve gebelik riniti gibi kronik rinit yapan nedenler arasında yapılmalıdır. Gastroözefageal reflü hastalığı, özellikle öksürükle birlikte olan kronik rinit ve rinosinüzitli olgularda ayırıcı tanıda düşünülmelidir<sup>[983]</sup>.

Gastroözefageal reflü mide içeriğinin özefagusu spontan kaçışı anlamına gelen, sıklığı giderek artmakta olan kronik bir hastalıktır. Gastroözefageal reflü hastalığı klinikte iştahsızlık, kilo kaybı, kusma gibi gastrointestinal semptomların yanında disfaji, öksürük, hışıltı, ses kısıklığı gibi üst ve alt hava yolu bulgularına yol açabilir.

Öksürük ve ses kısıklığı gibi üst hava yolu yakınmaları belirgin olan hastalarda laringofarengeal reflü ayrı bir antite olarak araştırılmalıdır. Laringofarengeal reflüde, gastroözefageal reflü hastalığından farklı olarak klasik reflünün gastrointestinal sistem bulguları saptanmayabilir. Endoskopik olarak hastaların %50'sinde reflü özefajit bulguları saptanmaz ve ayrıca ciddi özefajit bulguları da laringofarengeal reflü düzeyini yansıtmayabilir. Üst hava yolu epiteli gastrik reflü içeriğinin zararlandırıcı etkisine özefagus epiteline göre daha duyarlıdır<sup>[984]</sup>. Gastrik içeriğin kimyasal zarar verici etkisiyle oluşan larenjit tablosu, belirti ve bulguların çoğundan sorumludur. Laringofarengeal reflü semptom ve bulguları astım, allerji, infeksiyon, sesin kötü kullanımı ve alkol tüketimi gibi durumlarda da olabilen nonspesifik bulgulardır<sup>[985,986]</sup>. Bu hastalar postnazal akıntı, kronik öksürük, boğazda irritasyon ve temizleme hissi gibi laringofarengeal bulguların yanı sıra kronik sinüzit, otit gibi ektrafarengeal bulgularla da başvurabilir<sup>[984]</sup>. Laringofarengeal reflü larenks, farenks, orta kulak ve paranazal sinüs hastalıklarının patogeneğinde de rol alabilir<sup>[984]</sup>. Kronik rinosinüzit tanılı olgularda laringofarengeal sıklığı yüksektir ve endoskopik sinüs cerrahisi yapılan olgularda, gastroözefageal reflü öyküsünün operasyon sonuçlarını öngören en önemli faktör olduğu belirtilmiştir<sup>[987]</sup>. Antireflü tedavinin diğer medikal tedavilere eklenmesinin tedavi başarısını yükseltmesi, laringofarengeal reflünün kronik rinosinüzit oluşumunda katkı veren ek önemli bir faktör olduğu tezini destekler<sup>[988]</sup>. Laringofarengeal reflü endoskopik sinüs cerrahisi yapılan kronik rinosinüzitli olgularda, çift kanallı 24 saatlik pH monitörizasyonu ile %88 sıklıkta (kontrol %55) saptanmış-

tır. Bu olgu grubunda nazal sekresyonlarda pepsin düzeyinin de pH monitörizasyon bulgularıyla korele olarak saptanması, gastroözefageal reflünün kronik rinosinüzitle ilişkisini desteklemektedir<sup>[92,989]</sup>.

Kelly ve arkadaşları medikal ve cerrahi tedaviye yanıtız ciddi gastroözefageal reflü hastalığı olan çocuk olgularda allerjik bulgulara dikkat çekmiş ve hipoallerjenik diyetle reflü bulgularının gerileyebileceğini bildirmişlerdir. Dirençli reflü yakınmaları olan olgularda, özefagus biyopsilerinde yoğun eozinofil infiltrasyonu saptanan eozinofilik özefajit, düşünülmesi gereken önemli bir hastalıktır<sup>[990]</sup>. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, gastroözefageal reflü ve eozinofilik özefajitin aynı klinik bulguların farklı klinik prezentasyonu olabileceğini desteklemektedir<sup>[991]</sup>.

Reflü bulgularıyla gelip, eozinofilik özefajit saptanan olgularda astım, egzama, allerjik rinit gibi allerjik hastalıkların birlikteliği ve %50'den yüksek oranlarda atopi öyküsü varlığı ile %70'e varan oranlarda total IgE yüksekliği, bu grup olgularda allerjik yapının önemli etkisini vurgulamaktadır<sup>[992,993]</sup>. Hastaların %5-50'sinde periferik kanda eozinofili de saptanmıştır. Eozinofilik özefajit patogenezinde IL-13, IL-5 ve eotaksin rol alması Th<sub>2</sub> tipi immün yanıtın ve allerjik inflamasyonun göstergesidir<sup>[994]</sup>.

Eozinofilik özefajit başlangıcının sıklıkla bahar ve yaz aylarında olmasıyla mevsimsel ataklar çocuk ve erişkin ot polen duyarlılığı olan hastalarda gözlenebilmektedir. Erişkinlerin aksine çocuklarda gıda duyarlılığı daha belirgindir. Sorumlu gıda allerjenleri

erişkinlerle benzer olmakla beraber, çocuklarda inek sütü allerjisi diğer gıdalara göre 18 kat fazla olarak bildirilmiştir<sup>[991]</sup>. Öksürükle birlikte saptanan gıda alımı reddi, eozinofilik özefajitte gıda allerjisi varlığını destekleyen önemli bir klinik bulgudur<sup>[995]</sup>. Gıda eliminasyonu tanı konan, ancak Tip 1 immün yanıt laboratuvar bulguları negatif olan olgularda olası gecikmiş tip gıda duyarlılığı açısından yama (patch) testi, gıda spesifik IgE, deri testi gibi diğer laboratuvar testleriyle birlikte uygulanmalıdır<sup>[996]</sup>.

Allerjik rinitli olgularda, burun tıkanıklığı, hapsirik ve öksürük sırasında, karın içi basıncının artması ve ayrıca astımın da eşlik ettiği komorbid olgularda aynı mekanizma veya ilaçların etkisiyle alt özefagus sfinkteri basıncının düşmesiyle sekonder gastroözefageal reflü de gelişebilmektedir<sup>[997]</sup>.

Kronik öksürük, burun akıntısı ve tıkanıklığıyla kronik rinosinüzit bulguları olan olgularda kronik üst hava yolu inflamasyonu postinfeksiyöz, allerjik, nonspesifik (sigara, hava kirliliği, gastroözefageal reflü vs.) nedenlidir. Bu etkenlerden bir veya fazlasının birlikteliği yakınmaların oluşumu, persistansı ve ağırlaşmasında etkili olabilir.

Sonuç olarak; öksürük; hapsirik, burun tıkanıklığı veya burun akıntısı gibi kronik rinosinüzit bulgularıyla gelen olgularda allerjik rinit en sık neden olmakla birlikte özellikle antiallerjik tedaviye yanıtız olgularda gastroözefageal reflü hastalığının varlığı akla gelmeli ve allerjik rinit tedavisine antireflü tedavi eklenmelidir.

22

## Şiddetli Kronik Üst Solunum Yolu Hastalığı



### Önemli Noktalar

- ✓ Kronik üst solunum yolu hastalıklarının maliyeti ve sıklığı tüm dünyada gün geçtikçe artmaktadır.
- ✓ Şiddetli kronik üst solunum yolu hastalığı, kronik üst solunum yolu hastalıkları olarak sınıflandırılan allerjik rinit, nonallerjik rinit, nazal polipele beraber veya tek başına kronik rinosinüzit ve mesleksel rinit olup, rehberlere dayalı, uygun ve yeterli tedaviyi almasına rağmen semptomları kontrol altına alınmayan, ağır hastaları tanımlamaktadır.
- ✓ Şiddetli kronik üst solunum yolu hastalığı bulunan hastaların yaşam kaliteleri, sosyal hayatları, iş/okul performansları ve uyku kaliteleri bozulmuştur.
- ✓ Şiddetli kronik üst solunum yolu hastalığı olanlarda başta astım olmak üzere komorbiditeler daha sık ve yaşam kalitesi daha bozuk olduğu için şiddetli kronik üst solunum yolu hastalığına gidişi öngörececek risk faktörlerini belirlemek için geniş epidemiyolojik araştırmalara ve tedavi için de yeni ilaçlara ihtiyaç vardır.

Şiddetli kronik üst solunum yolu hastalığı, kronik üst solunum yolu hastalıkları olarak sınıflandırılan allerjik rinit, nonallerjik rinit, nazal polipele beraber veya tek başına kronik rinosinüzit ve mesleksel rinit olup, rehberlere dayalı, uygun ve yeterli tedaviyi almasına rağmen semptomları kontrol altına alınamayan, ağır hastaları tanımlamaktadır<sup>[998]</sup>. Bu hastaların yaşam kaliteleri, sosyal hayatları, iş/okul performansları ve uyku kaliteleri bozulmuştur<sup>[1,361]</sup>.

Kronik üst solunum yolu hastalıklarının maliyeti ve sıklığı tüm dünyada gün geçtikçe artmaktadır<sup>[1]</sup>. Bununla birlikte dünyada pek çok ülkede sağlık harcamaları, özellikle ilaç geri ödemeleri iptal edilerek azaltılmaya çalışılmaktadır. Allerjik rinitte

ağır hastalık olarak kabul edilmediği için ilaç geri ödemesi olasılığı çok daha düşüktür. Bunun etkilerinden biri hastaların gerektiğinden daha az tedavi edilmesi olurken, diğer bir etkisi bu hastalıklara yönelik yeni ilaçların keşfinin azalması olacaktır; çünkü yeni bir ilaç geliştirmek çok pahalı bir iştir ve ilaç endüstrisi geri ödemesi yapılmayacak bir ilaca bu kadar fazla yatırım yapmak istemeyecektir. Dolayısıyla zaten kontrol altına almakta zorlanılan şiddetli kronik üst solunum yolu hastalığı daha da büyük sorun olacaktır.

Allerjik rinit heterojen hasta gruplarını kapsamaktadır ve bu heterojeniteye etki eden pek çok faktör vardır. Hastalar mono- veya polisensitize olabilirler. Polisensitizasyonun daha fazla kronik inflamasyon nedeniyle daha ağır bir hastalık fenotipine neden olup olmadığı net değildir. Ayrıca, nonallerjik tetikleyiciler de allerjenlerin neden olduğu inflamasyonla değişen oranlarda etkileşebilir.

Ağır persistan allerjik riniti olan hastaların yaklaşık %20'sinin semptomları rehberlere dayalı optimum tedaviyle kontrol altına alınamamaktadır ve bu hastaların bazılarında şiddetli semptomlar, özellikle gözle ilişkili semptomlar vardır<sup>[999]</sup>. İlaçlarla kontrol altına alınamayan bu şiddetli semptomlar spesifik immünoterapiyle kontrol altına alınabilir görünmekle birlikte, bunu kesin olarak ileri sürebilmek için daha çok sayıda bunu destekleyen araştırmalara ihtiyaç vardır. Yeni tedavi modalitelerine ihtiyaç duyulmasına rağmen bu alanda araştırma beklenenden çok azdır. Allerjik rinitli hastaların hepsinde astım ortaya çıkabilmekle birlikte orta/ağır persistan riniti olan hastalarda intermittan ve hafif allerjik riniti olanlara göre astım gelişme olasılığı daha fazladır<sup>[65]</sup>.

Nonallerjik rinitte oldukça sık karşılaşılan ve fenotipleri çok iyi belirlenmemiş bir üst hava yolu hastalığı olup, muhtemelen çoğu zaman nonallerjik rinit ve allerjik rinit sıklıkla birlikte görülmektedir. Toplum bazlı çalışmalarda nazal semptomları olan hastaların ancak %50'sinden azında allerji gösterilmiştir<sup>[29]</sup>. Nonallerjik rinitin şiddeti, yaşam kalitesi üzerine etkisi ve sosyoekonomik yükü de tartışma konusudur, çünkü iyi tanımlanmış nonallerjik rinitli hastalar üzerinde daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Nonallerjik rinitin tedavisi de tam olarak çözümlenmemiş bir sorundur. Bu alanda, özellikle de şiddetli kronik üst solunum yolu hastalığı olan nonallerjik rinitli hastalarda yeni tedavilere gereksinim vardır. Çok sayıda araştırmada allerjik rinitli hastalarda etkili olan tedavilerin nonallerjik rinitli hastalarda da etkili



olduğu gösterilmiş olmakla birlikte nonallerjik rinitin farklı fenotipleri tedaviye farklı yanıt verebilir.

Kronik rinosinüzit (nazal polip dahil) paranasal sinüsler ve burnun inflamasyonudur. Sadece semptomlara dayanılarak kronik rinosinüzit tanısı konulamaz, bunun için uzmanlarca yapılacak endoskopik değerlendirme ve bilgisayarlı tomografiye gerek vardır. Kronik rinosinüzitle ilgili araştırmaların çoğu ankete dayalı olarak yapıldığı için, bu hastaların büyük bir kısmında sinüs tutulumu olmaksızın sadece nonallerjik rinit olabileceği düşünülmektedir.

Yapılan araştırmaların çoğunda kronik rinosinüzitli hastaların yaşam kalitesinin belirgin olarak bozulduğu belirlenmiştir. Bu hastaların kronik obstrüktif akciğer hastalığı, konjestif kalp yetmezliği ve sırt ağrısı olan hastalarla karşılaştırıldığında daha fazla vücut ağrıları ve daha kötü sosyal fonksiyonları olduğu bildirilmiştir<sup>[1000,1001]</sup>. Kronik rinosinüzit daha sık cerrahi girişim ve toplum üzerinde daha fazla yüklenen önemli bir sağlık sorunudur. Özellikle şiddetli kronik üst solunum yolu hastalığı olarak kronik rinosinüzitin gerçek prevalansı ve şiddeti kadar sosyal yaşam ve hastalık maliyeti üzerine etkisi konusunda iyi planlanmış ve yönetilmiş epidemiyolojik araştırmalara ihtiyaç vardır.

Asetilsalisilik asit hipersensitivitesi olan pek çok hasta ağır astımla ilişkili şiddetli kronik üst solunum yolu hastalığı (yaygın nazal polipozis ve anozmi) şek-

linde ortaya çıkar. Son yıllarda bu durum asetilsalisilik asitle alevlenen hava yolu hastalığı olarak adlandırılmıştır. Genel toplumdaki sıklığı %1 ve astımlılardaki sıklığı %10 civarında olup, bu hastaları belirleyen kolay ulaşılabilir bir test olmadığı için hastalık prevalansı olduğundan daha düşük tahmin ediliyor olabilir<sup>[1002]</sup>. Hastalığın tedavisi uzun süreli sistemik steroid kullanımı gerektirebilir. Lökotrien modifiye edici ajanlar da buna eşlik eden ağır astımın tedavisine katkıda bulunur.

İş yeri ortamı, mesleki duyarlaştırıcı ajanlar ve iritanlar nedeniyle astım, allerjik rinit ve nonallerjik rinitin genel yüküne önemli derecede katkıda bulunur. Bu durumlar iş yerinde ortaya çıkabilir veya alevlenebilir. İşle ilişkili solunum yolu hastalıklarının uzun latent dönemleri olabilir ve bir kez geliştikten sonra sorumlu risk faktörlerinden kaçınılsa bile artık kronik hale gelir. İşle ilişkili allerjik rinitin erken tanınması hastaları nedensel ajana maruziyetten koruyarak şiddetli kronik üst solunum yolu hastalığına ilerlemesini önlemek açısından çok önemli bir adımdır.

Şiddetli kronik üst solunum yolu hastalığı olanlarda başta astım olmak üzere komorbiditeler daha sık ve yaşam kalitesi daha bozuk olduğu için şiddetli kronik üst solunum yolu hastalığına gidişi öngörecektir risk faktörlerini belirlemek için geniş epidemiyolojik araştırmalara ve tedavi için de yeni ilaçlara ihtiyaç vardır.

23

**Çocuklarda Allerjik Rinit****Önemli Noktalar**

- ✓ Çocuklarda farklı rinit nedenleri vardır. Bunlardan %50 kadarı allerji nedeniyle oluşur.
- ✓ Tanıda öykü, deri prik testleri ve allerjene özgü IgE tarama testleri önemli yer tutar.
- ✓ Tüm allerjik hastalıklarda olduğu gibi allerjik rinit tedavisi hasta ve aile eğitimi, allerjenler ve çevre faktörlerinden korunma, ilaç tedavisi ve immünoterapi uygulamalarını içerir.

Allerjik rinit, çocuklarda en sık rastlanan allerjik hastalıktır. Rinitin semptom süresi ve şiddetine göre yapılan ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) sınıflaması çocuk popülasyonunda 2011 yılında onaylanmıştır<sup>[1,230]</sup>. Çocuklarda farklı rinit nedenleri vardır. Bunlardan %50 kadarı allerji nedeniyle oluşur. Allerjik ve nonallerjik riniti semptomlara dayanarak ayırt etmek oldukça güçtür.

Rinitin, okul öncesi çocukları giderek artan oranlarda etkilediği bilinmesine rağmen, halen dağılım, epidemiyolojik veriler, risk faktörleri ve doğal öykü konusundaki bilgiler yetersizdir<sup>[75]</sup>.

Çocuklarda respiratuar allerji sıklığı doğumla dört yaş arası %6 iken, bunların %4'ünün riniti olduğu rapor edilmiştir<sup>[49]</sup>. Altı yaşa doğru doktor tanımlı allerjik rinit çocukların %40'ından fazlasında oluşur. Bu yaş grubunda rinit için risk faktörleri açık değildir. Doğum kohort çalışmaları inhalan allerjenlerin önemli olduğunu gösterir.

**Tanı**

Okul öncesi çocuklarda allerjik rinit ve astım tanısı koymak oldukça güçtür, semptomlar sıklıkla infeksiyöz rinitle karışır. Ancak iki haftadan uzun süren semptomlar infeksiyon dışı nedenlerin araştırılmasını gerektirir. Hapşırık, burun kaşınması-akıntısı-tıkanıklığına ilave orta-ağır allerjik rinitli hastalarda gürültülü nefes alma, tekrarlayan boğaz temizleme ve horla-

ma siktir, zamanla koku ve tat kaybı da gelişir. Bu çocuklarda açık ağız, çatlak dudaklar, hipertrofik jinvjal mukozaya, uzun yüz, dental moloklüzyonlar ve allerjik shiner gözlenir. Aynı zamanda allerjik selam veya yatay çizgi gibi burun kaşınmasına sekonder bulgulara rastlanır. Geceleri gözlenen uyku bozukluğu nedeniyle oluşan gündüz halsizliği vardır. Allerjik rinite eşlik eden komorbid durumlar arasında astım, atopik dermatit/egzama, allerjik konjunktivit, kronik sinüzit, rezidüel veya persistan efüzyonlu otit sayılabilir.

Öykü ailede atopi varlığı ve çocuklukta atopi gelişimini göstermesi yönünden son derece önemlidir. Deri prik testleri erken yaşta uygulanıp değerlendirilebilir. Pozitif ise atopi ve allerjen duyarlılığını gösterir. Ancak sonuçlar çocuğun semptomları ve allerjik hastalık bulgularıyla uyumlu olmalıdır. Yüksek serum IgE düzeyleri atopi için iyi bir prediktör değildir, çünkü düzeyler yaşla değişir. Pediatrik phadiotop ile saptanan antijene özgü IgE varlığı çocuklukta atopik hastalık gelişimini öngörebilir, ancak okul öncesi çocuklarda testin yararı, düşük duyarlılığı (%22-47) nedeniyle sınırlıdır. Yeni bir test olan infant phadiotop daha duyarlı ve özgüdür. İnfantlarda besin allerjenlerine pozitif test daha sonraki yıllarda inhalan allerjenlere duyarlılık gelişimini öngörür. Phadiotop ve f x 5 (miks besin allerjisi IgE testi) kombinasyonunun, çocuklarda allerjik hastalığın araştırılmasında daha güvenilir olduğu rapor edilmiştir.

Okul öncesi çocuklarda allerjik rinitin ayırıcı tanısında infeksiyöz rinit (genellikle viral) yabancı cisim, anatomik varyasyonlar (unilateral koanal atrezi), benign tümörler (dermoid kist), meningoensefaloel, kistik fibrozis ve ilgili hastalıklar, mukosilyer diskinezi ve obstrüksiyon oluşturan adenoid hipertrofi akla gelmelidir.

Büyük çocuklarda allerjik rinit ayırıcı tanısında ise travmalar (septal hematoma, nazal kemik kırığı) serebrospiral sıvı rinosesi, nazal glioma ve uzun süre topikal dekonjestan kullanımına bağlı rinitis medikamentoza düşünülmelidir. Çocuklarda nazal polip sık görülmez, varsa kistik fibrozis yönünden araştırılmalıdır.

**Tedavi**

Tüm allerjik hastalıklarda olduğu gibi allerjik rinit tedavisi hasta ve aile eğitimi, allerjenler ve çevre faktörlerinden korunma, ilaç tedavisi ve immünoterapi uygulamalarını içerir. Ailede atopi öyküsü varlığına bakılmaksızın tüm infantlar en az ilk üç ay sadece anne sütü almalıdır. Bu allerji ve astımdan korunmada yüksek değere sahiptir. Gebe veya emziren annelere allerji gelişimini önlemek için eliminasyon önerilmemesi, ancak bu anneler ve bebekleri çevresel sigara

maruziyetinden korunmalıdır. Ev içi allerjenleri özellikle de akarlarla karşılaşmayı önleyici çoklu önlemler alınmalı, hayvanla temas kısıtlanmamalıdır.

### Farmakolojik Tedavi

Allerjik rinit ve astım okul öncesi ve okul çağı çocuklarda sık görülür ve çoğunlukla birlikte. Astım kontrol ilaçları kullanan hastalar genellikle rinit ilaçları da kullanılır. Bu nedenle hem rinit hem de astımı olan çocuklarda tedaviye ait yan etkilerin dikkatle izlenmesi gerekir. Çocuklarda tedavi prensipleri erişkinlerle aynıdır. Ancak dozlar adapte edilmeli, bu yaş grubunda yan etkilerden korunmak için özel dikkat sarf edilmelidir.

Günümüzde allerjik rinitli çocuklara reçete edilen pek çok ilacın pediatrik kullanım onayı yetersizdir. Doktorlar infant ve çocuklardaki gelişimsel değişimlerin ilaçların absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve ekspresyonunu önemli ölçüde etkilediğini, bunların da optimal doz, etki ve güvenilirliği etkileyeceğini hatırd tutmalıdır. Özellikle büyüme ve kognitif fonksiyonlara yönelik yan etkiler çok önemlidir. Allerjik rinit tedavisinde kullanılan ilaçların (eski H<sub>1</sub> antihistamin ve intranasal kortikosteroidler) pediatrik dozu özellikle infant ve okul öncesi çocuklarda yapılan çalışmalardan elde edilen verilerden çok, adölesan ve erişkinlerde yapılan klinik-farmakolojik çalışmalardan elde edilen verilere dayanır<sup>[1003,1004]</sup>. Az sayıda ilaç infantlarda ve okul öncesi yaşta test edilmiştir. Bu nedenle allerjik rinitte kullanılan ilaç paketlerinde "güvenilirlik ve etkinliği küçük çocuklarda kanıtlanmıştır" ibaresinin bulunması gerekir.

Oral glukokortikosteroidler ve depo preparatların küçük çocuklarda kullanımından kaçınılmalıdır. Bunların çocukların büyüme hızı üzerine etkileri açıktır. İntranasal glukokortikosteroidler allerjik rinitte etkili tedavidir, fakat gerçekte sık olmayan sistemik yan etkiler konusunda ailelerin endişeleri göz ardı edilmemelidir. Daha az absorbe edilen (biyoyararlanım < %30) modern intranasal glukokortikosteroidler semptomları kontrol eden minimal dozda kullanılmalıdır. Betametazon gibi yüksek biyoyararlanıma sahip intranasal glukokortikosteroidler çocuklarda tercih edilmemelidir. Bir yıldan uzun süre düzenli intranasal glukokortikosteroidler kullanan çocuklarda büyüme hızı azalabilir. Ancak bir yılı aşkın takip çalışmalarında flutikazon propionat, mometazon furoat veya triamsinolon asetonid kullananlarda gelişme geriliği saptanmamıştır. Mometazon furoat iki yaş ve üzerinde, flutikazon propionat dört yaş ve üzerinde, diğer intranasal glukokortikosteroidler beş yaş ve üzerinde kullanılabilir.

Pek çok çocuk oral ilaç kullanımını intranasal yola tercih ettiği için allerjik rinit tedavisinde H<sub>1</sub> antihistamin kullanımı önemlidir<sup>[1003]</sup>. Birinci kuşak oral H<sub>1</sub> antihistaminler sedasyon, halsizlik gibi santral sinir sistemi yan etkilerine sahiptir. Çocuklarda hiperreaktivite, insomnia ve irritabilite oluşabilir, kognitif fonksiyonlar etkilenir. İkinci kuşak H<sub>1</sub> antihistaminlerde bu yan etkiler gözlenmemektedir. İkinci kuşak H<sub>1</sub> antihistaminlerin farmakokinetik çalışmaları çocuklarda yapılmıştır, ancak infantlarda yapılan çalışma sayısı azdır. Sitokrom P-450 enzimiyle etkileşim karaciğerde metabolize edilen H<sub>1</sub> antihistaminlerin metabolizmasını yavaşlatır. Çocuklarda sık kullanılan makrolid antibiyotikler de aynı etkiye sahiptir. Bu nedenle birlikte kullanılmalıdır. İkinci kuşak H<sub>1</sub> antihistaminlerin çoğu allerjik rinit tedavisinde etkili ve güvenli ise de çocuklarda sadece setirizin, levosetirizin ve desloratadin uzun süreli etkinlik ve güvenilirlik açısından çalışmıştır. Levokabastin ve azelastin gibi intranasal topikal H<sub>1</sub> antihistaminler hızlı başlayan etki sağlar, topikal kullanım nedeniyle yan etki çok azdır. Bu ilaçlar semptomları göz ve burna sınırlı çocuklarda yararlıdır. Ülkemiz dahil bazı ülkelerde montelukast çocuklarda allerjik rinit tedavisinde onay almıştır. Oral dekonjestanların farmakokinetikleri çocuk ve erişkinde farklıdır. Bu ilaçlar çocuklarda hiperaktivite ve insomnia nedeni olabilir. Disodyum kromoglikat allerjik rinokonjunktivitli hastalarda sık kullanılan ilaçlardan biridir, ancak intranasal glukokortikosteroidler ve antihistaminlerden daha az etkilidir. Ancak günde 4-6 kez kullanılmaları nedeniyle hasta uyumunu sağlamak güçtür. Nedokromil sodyum da çocuklarda çalışılmış, ancak daha az kabul görmüştür. Nazal serum fizyolojik damla ve spreyle yemek ve uykudan önce burun temizliğinde yardımcı olabilir. Farmakolojik tedavi kişisel olmalı ve polifarmasiden kaçınılmalıdır.

### Nonfarmakolojik Tedavi

Çocuklarda nonfarmakolojik tedavi aile ve hastanın eğitimi, hastalığın rekürren veya persistan oluşu, tetikleyen allerjen ve başta sigara olmak üzere solunum yolu irritanlarından kaçınmayı içerir. Allerjen spesifik subkütan immünoterapi hem güvenilirlik hem de aylar-yıllarca enjeksiyon uygulanmasındaki güçlük nedeniyle önerilmez<sup>[661]</sup>. Çocuklarda sublingual immünoterapi uygulamaları konusunda da çalışmalar vardır<sup>[668]</sup>. Bu tür uygulama güvenlidir. Ancak etkisinin kanıtlanması gerekir. Subkütan immünoterapi, allergoid immünoterapi ve sublingual immünoterapi allerjik rinitli çocuklarda muhtemelen daha sonraki yıllarda astım ve yeni duyarlılık gelişimini önleyebilir.

1. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update [in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen]. *Allergy* 2008;63(Suppl 86):S8-S160.
2. Kaliner MA. Nonallergic rhinopathy (formerly known as vasomotor rhinitis). *Immunol Allergy Clin North Am* 2011;31:441-55.
3. Powe DG, Huskisson RS, Carney AS, et al. Evidence for an inflammatory pathophysiology in idiopathic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2001;31:864-72.
4. Powe DG, Jagger C, Kleinjan A, et al. Entopy: localized mucosal allergic disease in the absence of systemic responses for atopy. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1374-9.
5. Fokkens W, Lund V, Mullol J. EPOS 2007: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 2007;45:97-101.
6. Moscato G, Vandenplas O, Van Wijk RG, et al. EAA-Cl position paper on occupational rhinitis. *Respir Res* 2009;10:16.
7. Ellegard EK. The etiology and management of pregnancy rhinitis. *Am J Respir Med* 2003;2:469-75.
8. Jedrzejczak-Czechowicz M, Lewandowska-Polak A, Bienkiewicz B, Kowalski ML. Involvement of 15-lipoxygenase and prostaglandin EP receptors in aspirin-triggered 15-hydroxyeicosatetraenoic acid generation in aspirin-sensitive asthmatics. *Clin Exp Allergy* 2008;38:1108-16.
9. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)-classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA(®) and GA2LEN/HANNA\*. *Allergy* 2011;66:818-29.
10. Varghese M, Glaum MC, Lockey RF. Drug-induced rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2010;40:381-4.
11. Graudenz GS, Landgraf RG, Jancar S, et al. The role of allergic rhinitis in nasal responses to sudden temperature changes. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1126-32.
12. Silvers WS, Poole JA. Exercise-induced rhinitis: a common disorder that adversely affects allergic and nonallergic athletes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96:334-40.
13. Hakansson K, von Buchwald C, Thomsen SF, et al. Nonallergic rhinitis and its association with smoking and lower airway disease: a general population study. *Am J Rhinol Allergy* 2011;25:25-9.
14. Georgalas C, Jovancevic L. Gustatory rhinitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;20:9-14.
15. Sahin Yilmaz AA, Corey JP. Rhinitis in the elderly. *Curr Allergy Asthma Rep* 2006;6:125-31.
16. Ly TH, deShazo RD, Olivier J, et al. Diagnostic criteria for atrophic rhinosinusitis. *Am J Med* 2009;122:747-53.
17. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 1996;9:687-95.
18. Zhang L, Han D, Huang D, et al. Prevalence of self-reported allergic rhinitis in eleven major cities in china. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;149:47-57.
19. Ng TP, Tan WC. Epidemiology of allergic rhinitis and its associated risk factors in Singapore. *Int J Epidemiol* 1994;23:553-8.
20. Sakurai Y, Nakamura K, Teruya K, et al. Prevalence and risk factors of allergic rhinitis and cedar pollinosis among Japanese men. *Preventive Medicine* 1998;27:617-22.
21. Kim TB, Kim YK, Chang YS, et al. Association between sensitization to outdoor spider mites and clinical manifestations of asthma and rhinitis in the general population of adults. *Journal of Korean Medical Science* 2006;21:247-52.
22. Dotterud LK, Odland JO, Falk ES. Atopic diseases among adults in the two geographically related arctic areas Nikel, Russia and Sor-Varanger, Norway: possible effects of indoor and outdoor air pollution. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2000;14:107-11.

23. Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J* 2004;24:758-64.
24. Meltzer EO, Szwarberg J, Pill MW. Allergic rhinitis, asthma, and rhinosinusitis: diseases of the integrated airway. *Journal of Managed Care Pharmacy* 2004;10:310-7.
25. Tschopp JM, Sistek D, Schindler C, et al. Current allergic asthma and rhinitis: diagnostic efficiency of three commonly used atopic markers (IgE, skin prick tests, and Phadiatop). Results from 8329 randomized adults from the SAPALDIA Study. *Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults. Allergy* 1998;53:608-13.
26. Bousquet PJ, Leynaert B, Neukirch F, et al. Geographical distribution of atopic rhinitis in the European Community Respiratory Health Survey I. *Allergy* 2008;63:1301-9.
27. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet* 1998;351:1225-32.
28. Bjorksten B, Clayton T, Ellwood P, Stewart A, Strachan D. Worldwide time trends for symptoms of rhinitis and conjunctivitis: Phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:110-24.
29. Weinmayr G, Forastiere F, Weiland SK, et al. International variation in prevalence of rhinitis and its relationship with sensitization to perennial and seasonal allergens. *Eur Respir J* 2008;32:1250-61.
30. Sakar A, Yorgancioglu A, Dinc G, et al. The prevalence of asthma and allergic symptoms in Manisa, Turkey (a western city from a country bridging Asia and Europe). *Asian Pac J Allergy Immunol* 2006;24:17-25.
31. Dinmez S, Ogus C, Erengin H, Cilli A, Ozbudak O, Ozdemir T. The prevalence of asthma, allergic rhinitis, and atopy in Antalya, Turkey. *Allergy Asthma Proc* 2005;26:403-9.
32. Kalyoncu AF, Karakoca Y, Demir AU, et al. Prevalence of asthma and allergic diseases in Turkish university students in Ankara. *Allergologia et Immunopathologia* 1996;24:152-7.
33. Ozdemir N, Ucgun I, Metintas S, Kolsuz M, Metintas M. The prevalence of asthma and allergy among university freshmen in Eskisehir, Turkey. *Respir Med* 2000;94:536-41.
34. Basak O, Basak S, Gultekin B, Tekin N, Soylemez A. The prevalence of allergic rhinitis in adults in Aydin, Turkey. *Rhinology* 2006;44:283-7.
35. Cingi C, Songu M, Ural A, et al. The Score for Allergic Rhinitis Study in Turkey. *Am J Rhinol Allergy* 2011;25:333-7.
36. Kurt E, Metintas S, Basyigit I, et al. Prevalence and Risk Factors of Allergies in Turkey (PARFAIT): results of a multicentre cross-sectional study in adults. *Eur Respir J* 2009;33:724-33.
37. Talay F, Kurt B, Tug T, Yilmaz F, Goksugur N. Prevalence and risk factors of asthma and allergic diseases among schoolchildren in Bolu, Turkey. *Acta Paediatrica* 2008;97:459-62.
38. Yuksel H, Dinc G, Sakar A, et al. Prevalence and comorbidity of allergic eczema, rhinitis, and asthma in a city in western Turkey. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18:31-5.
39. Bahceciler NN, Ozdemir C, Kucukosmanoglu E, et al. Association between previous enterobiasis and current wheezing: evaluation of 1018 children. *Allergy Asthma Proc* 2007;28:174-82.
40. Tomac N, Demirel F, Acun C, Ayoglu F. Prevalence and risk factors for childhood asthma in Zonguldak, Turkey. *Allergy Asthma Proc* 2005;26:397-402.
41. Zeyrek CD, Zeyrek F, Sevinc E, Demir E. Prevalence of asthma and allergic diseases in Sanliurfa, Turkey, and the relation to environmental and socioeconomic factors: is the hygiene hypothesis enough? *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16:290-5.
42. Kendirli GS, Altintas DU, Alparslan N, Akmanlar N, Yurdakul Z, Bolat B. Prevalence of childhood allergic diseases in Adana, Southern Turkey. *Eur J Epidemiol* 1998;14:347-50.
43. Karaman O, Turgut CS, Uzuner N, et al. The determination of asthma, rhinitis, eczema, and atopy prevalence in 9- to 11-year-old children in the city of Izmir. *Allergy Asthma Proc* 2006;27:319-24.
44. Ece A, Ceylan A, Saraclar Y, Saka G, Gurkan F, Haspolat K. Prevalence of asthma and other allergic disorders among schoolchildren in Diyarbakir, Turkey. *Turk J Pediatr* 2001;43:286-92.
45. Selcuk ZT, Caglar T, Enunlu T, Topal T. The prevalence of allergic diseases in primary school children in Edirne, Turkey. *Clin Exper Allergy* 1997;27:262-9.
46. Akcakaya N, Kulak K, Hassanzadeh A, Camcioglu Y, Cokugras H. Prevalence of bronchial asthma and allergic rhinitis in Istanbul school children. *Eur J Epidemiol* 2000;16:693-9.
47. Tamay Z, Akcay A, Ones U, Guler N, Kilic G, Zencir M. Prevalence and risk factors for allergic rhinitis in primary school children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007;71:463-71.
48. Civelek E, Cakir B, Boz AB, et al. Extent and burden of allergic diseases in elementary school children: a national multicenter study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20:280-8.
49. Kuyucu S, Saraclar Y, Tuncer A, et al. Epidemiologic characteristics of rhinitis in Turkish children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase 2. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:269-77.
50. Civelek E, Yavuz ST, Boz AB, et al. Epidemiology and burden of rhinitis and rhinoconjunctivitis in



- 9- to 11-year-old children. *Am J Rhinol Allergy* 2010;24:364-70.
51. Selcuk ZT, Demir AU, Tabakoglu E, Caglar T. Prevalence of asthma and allergic diseases in primary school children in Edirne, Turkey, two surveys 10 years apart. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:711-7.
  52. Kurt E, Metintas S, Basyigit I, et al. Prevalence and risk factors of allergies in Turkey: results of a multi-centric cross-sectional study in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:566-74.
  53. Bayram I, Guneser-Kendirli S, Yilmaz M, Altintas DU, Alparlan N, Bingol-Karakoc G. The prevalence of asthma and allergic diseases in children of school age in Adana in southern Turkey. *Turk J Pediatr* 2004;46:221-5.
  54. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. ARIA Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(Suppl 5):S147-S334.
  55. Dykewicz MS, Fineman S, Skoner DP, et al. Diagnosis and management of rhinitis: complete guidelines of the Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma and Immunology. American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:478-518.
  56. Orban NT, Saleh H, Durham SR. Allergic and non-allergic rhinitis. In: Adkinson NF, Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, et al (eds). *Middleton's Allergy Principles and Practice*. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2009:973-90.
  57. Ng ML, Warlow RS, Chrishanthan N, Ellis C, Walls R. Preliminary criteria for the definition of allergic rhinitis: a systematic evaluation of clinical parameters in a disease cohort (I). *Clin Exp Allergy* 2000;30:1314-31.
  58. Dykewicz MS, Corren J. Rhinitis, nasal polyps, sinusitis and otitis media. In: Adelman DC, Casale TB, Corren J (eds). *Manual of Allergy and Immunology*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002:56-74.
  59. Bavbek S. Klinik ve tanı yöntemleri. Bavbek S (editör). *Allerjik Rinit*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003:48-60.
  60. Çelikel S. Allerjik rinit. Kalyoncu AF (editör). *Allerji Hastalıklarında Yeni Ufuklar-Çocuk ve Erişkinde Astım ve Allerji Hastalıkları*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi, 2010:263-82.
  61. Damadoğlu E, Kalyoncu AF. Allerjik rinitte tanı. Şekerel BE (editör). *Allerjik Rinit*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2010:89-97.
  62. Önerci M. Allerjik rinitte muayene bulguları. Önerci M (editör). *Allerjik Rinosinüzitler*. Ankara: Rekmay, 2002:57-61.
  63. van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology*. *Allergy* 2000;55:116-34.
  64. Kirmaz C, Yuksel H, Bayrak P, Yilmaz O. Symptoms of the olive pollen allergy: do they really occur only in the pollination season? *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005;15:140-5.
  65. Bousquet J, Annesi-Maesano I, Carat F, et al. Characteristics of intermittent and persistent allergic rhinitis: DREAMS study group. *Clin Exp Allergy* 2005;35:728-32.
  66. Bauchau V, Durham SR. Epidemiological characterization of the intermittent and persistent types of allergic rhinitis. *Allergy* 2005;60:350-3.
  67. Todo-Bom A, Loureiro C, Almeida MM, et al. Epidemiology of rhinitis in Portugal: evaluation of the intermittent and the persistent types. *Allergy* 2007;62:1038-43.
  68. Yuksel H, Yilmaz O, Kirmaz C, Eser E. Validity and reliability of the Turkish translation of the Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire. *Turk J Pediatr* 2009;51:154-60.
  69. Yuksel H, Sogut A, Yilmaz H, et al. Sleep actigraphy evidence of improved sleep after treatment of allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;103:290-4.
  70. Keil T, Bockelbrink A, Reich A, et al. The natural history of allergic rhinitis in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:962-9.
  71. Kirmaz C, Aydemir O, Bayrak P, et al. Sexual dysfunction in patients with allergic rhinoconjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95:525-9.
  72. Sogut A, Yilmaz O, Dinc G, Yuksel H. Prevalence of habitual snoring and symptoms of sleep-disordered breathing in adolescents. *Int J Ped Otorhinolaryngol* 2009;73:1769-73.
  73. Kalpaklioglu AF, Kavut AB, Ekici M. Allergic and nonallergic rhinitis: the threat for obstructive sleep apnea. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;103:20-5.
  74. Szeinbach SL, Seoane-Vazquez EC, Beyer A, Williams PB. The impact of allergic rhinitis on work productivity. *Prim Care Respir J* 2007;16:98-105.
  75. Jauregui I, Davila I, Sastre J, et al. Validation of ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) classification in a pediatric population: the PEDRIAL study. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:388-92.
  76. Ozturk F, Turktas I, Asal K, et al. Effect of intranasal triamcinolone acetonide on bronchial hyperresponsiveness in children with seasonal allergic rhinitis and comparison of perceptual nasal obstruction with acoustic rhinometric assessment. *Int J Ped Otorhinolaryngol* 2004;68:1007-15.
  77. Keskin O, Alyamac E, Tuncer A, et al. Do the leukotriene receptor antagonists work in children with grass pollen-induced allergic rhinitis? *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:259-68.
  78. Yuksel H, Kirmaz C, Yilmaz O, et al. Nasal mucosal expression of nitric oxide synthases in patients with



- allergic rhinitis and its relation to asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:12-6.
79. Inal A, Kendirli SG, Yılmaz M, et al. Indices of lower airway inflammation in children monosensitized to house dust mite after nasal allergen challenge. *Allergy* 2008;63:1345-51.
  80. Kirmaz C, Degirmenci PB, Tunali D, Yuksel H. Lower respiratory tract complications during nasal provocation: nonspecific stimulant or specific allergen? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;98:524-32.
  81. International Consensus Report on Diagnosis and Management of Rhinitis. International Rhinitis Management Working Group. *Allergy* 1994;49(Suppl 19):S1-S34.
  82. Turner RB, Hayden GF. The common cold. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, Schor NF, Behrman RE (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011:1434-6.
  83. Fokkens W, Lund V, Mullol J. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps Group. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinology* 2007;45(Suppl 20):S1-S139.
  84. Dal T. Enfeksiyöz rinitler. Önerci M (editör). *Allerjik Rinosinüzitler*. Ankara: Rekmay, 2002:169-81.
  85. Rosenfeld RM, Andes D, Bhattacharyya N, et al. *Clinical Practice Guideline: adult sinusitis*. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;137(Suppl 3):S1-S31.
  86. Slavin RG, Spector SL, Bernstein IL, et al. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, the American College of Allergy, Asthma and Immunology, and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. The diagnosis and management of sinusitis: a practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116(Suppl 6):S13-S47.
  87. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, et al. Rhinosinusitis Initiative. Rhinosinusitis: developing guidance for clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118(Suppl 5):S17-S61.
  88. Pappas DE, Hendley JO. Sinusitis. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, Schor NF, Behrman RE (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011:1436-8.
  89. Gwaltney JM Jr. Acute community-acquired sinusitis. *Clin Infect Dis* 1996;23:1209-23.
  90. Thomas M, Yawn BP, Price D, Lund V, Mullol J, Fokkens W; European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps Group. EPOS Primary Care Guidelines: European Position Paper on the Primary Care Diagnosis and Management of Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2007- a summary. *Prim Care Respir J* 2008;17:79-89.
  91. Chakrabarti A, Denning DW, Ferguson BJ, et al. Fungal rhinosinusitis: a categorization and definitional schema addressing current controversies. *Laryngoscope* 2009;119:1809-18.
  92. Hamilos DL. Chronic rhinosinusitis: epidemiology and medical management. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:693-707.
  93. Clement P, Fisher BT. Rhinosinusitis. In: Shah SS (ed). *Pediatric Practice Infectious Diseases*. Philadelphia: The McGraw-Hill, 2009:281-98.
  94. Bent JP, Kuhn FA. Diagnosis of allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;111:580-8.
  95. Camacho ID, Burdick A, Benjamin L, Casiano R. Chronic rhinitis: a manifestation of leprosy. *Ear Nose Throat J* 2011;90:1-3.
  96. Prstačić R, Jurlina M, Žižić-Mitrečić M, Janjanin S. Primary nasopharyngeal tuberculosis mimicking exacerbation of chronic rhinosinusitis. *J Laryngol Otol* 2011;125:747-9.
  97. Botelho-Nevers E, Gouriet F, Lepidi H, et al. Chronic nasal infection caused by *Klebsiella rhinoscleromatis* or *Klebsiella ozaenae*: two forgotten infectious diseases. *Int J Infect Dis* 2007;11:423-9.
  98. deShazo RD, Chapin K, Swain R. Fungal sinusitis. *N Engl J Med* 1997;337:254-9.
  99. Ferguson BJ. Definitions of fungal rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin North Am* 2000;33:227-35.
  100. Kantarcıoğlu AS, Yücel A. Mantarların rinosinüzitlerdeki rolü: epidemiyoloji, mikoloji, immünoloji, patogenezi, sınıflama kriterleri, laboratuvar tanımı, antifungallerin tedavideki yeri. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi* 2006;37:137-54.
  101. Slavin R. Occupational rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83:597-601.
  102. Castano R, Theriault G. Defining and classifying occupational rhinitis. *J Laryngol Otol* 2006;120:812-7.
  103. Puchner TC, Fink JN. Occupational rhinitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2000;20:303-22.
  104. Malo JL, Yeung-Chan M. Occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:317-28.
  105. Karjalainen A, Martikainen R, Klaukka T, Saarinen K, Uitti J. Risk of asthma among Finnish patients with occupational rhinitis. *Chest* 2003;123:283-8.
  106. Setticone RA. Other causes of rhinitis: mixed rhinitis, rhinitis medicamentosa, hormonal rhinitis, rhinitis of the elderly, and gustatory rhinitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2011;31:457-67.
  107. Bavbek S, Dursun B, Dursun E, Korkmaz H, Sertkaya Karasoy D. The prevalence of aspirin hypersensitivity in patients with nasal polyposis and contributing factors. *Am J Rhinol Allergy* 2011;25:411-5.
  108. Cingi C, Ozdoganoglu T, Songu M. Nasal obstruction as a drug side effect. *Ther Adv Respir Dis* 2011;5:175-82.
  109. Greiner AN, Meltzer EO. Overview of the treatment of allergic rhinitis and nonallergic rhinopathy. *Proc Am Thorac Soc* 2011;8:121-31.
  110. Gani F, Braida A, Lombardi C, et al. Rhinitis in pregnancy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2003;35:306-13.
  111. Namazy JA, Schatz M. Asthma and rhinitis during pregnancy. *Mt Sinai J Med* 2011;78:661-70.

112. Ellegard EK. Pregnancy rhinitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006;26:119-35.
113. Ayrim A, Keskin E, Özol D, et al. Influence of self-reported snoring and witnessed sleep apnea on gestational hypertension and fetal outcome in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2011;283:1955-199.
114. Franklin K, Holmgren PA, Jönsson F, et al. Snoring, pregnancy-induced hypertension, and growth retardation of the fetus. *Chest* 2000;117:137-41.
115. Kallen BA, Olausson P. Use of oral decongestants during pregnancy and delivery outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:480-5.
116. Ellegard K, Ocarsson J, Bougoussa M, et al. Serum level of plasental growth hormon is raised in pregnancy rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124:439-43.
117. Graf P, Juto JE. Decongestion effect and rebound swelling of the nasal mucosa during 4-week use of oxymetazoline. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1994;56:157-60.
118. Park YW. Nasal granuloma gravidarum. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;126:591-2.
119. Rabago D, Zgierska A. Saline nasal irrigation for upper respiratory conditions. *Am Fam Physician* 2009;80:117-9.
120. Turnbull GL, Rundell O, Rayburn WF, et al. The external nasal dilator. *J Reprod Med* 1996;41:897-902.
121. Graf P. Rhinitis medicamentosa: a review of causes and treatment. *Treat Respir Med* 2005;4:21-9.
122. Ellegard EK, Hellgren M, Karlsson NG. Fluticasone propionate aqueous nasal spray in pregnancy rhinitis. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2001;26:394-400.
123. Kallen B. Use of antihistamine drugs in early pregnancy and delivery outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;11:146-52.
124. Hernandez RK, Mitchell AA, Werler MM. Decongestant use during pregnancy and its association with preterm delivery. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010;88:715-21.
125. Lund VJ, Aaronson A, Bousquet J, et al. International Consensus Report on the diagnosis and management of rhinitis. *Allergy* 1994;19:5-34.
126. Bachert C. Persistent rhinitis-allergic or nonallergic? *Allergy* 2004;59(Suppl 76):S11-S25.
127. Helenius IJ, Tikanken HO, Sarna S, Haahtela T. Asthma and increased bronchial responsiveness in elite athletes: atopy and sport event as risk factors. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:646-52.
128. Leroyer C, Malo JL, Girard D, Dufour JG, Gautri D. Chronic rhinitis in workers at risk of reactive airways dysfunction syndrome due to exposure to chlorine. *Occup Environ Med* 1999;56:334-8.
129. Shusterman DJ, Murphy MA, Balmes JR. Subjects with seasonal allergic rhinitis and non rhinitic subjects react differentially to nasal provocation with chlorinegas. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:732-40.
130. Ojima M, Tonori H, Sato T, et al. Odor perception in patients with multiple chemical sensitivity. *Tohoku J Exp Med* 2002;198:163-73.
131. Russel AS, Lieberman P. Update on non allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86:494-508.
132. Proud D, Bailey GS, Naclerio RM, et al. Tryptase and histamine as markers to evaluate mast cell activation during the responses to nasal challenge with allergen, cold, dry air, and hyperosmolar solutions. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:1098-110.
133. Shusterman D, Balmes J, Murhy MA, Baraniuk J. Chlorine inhalation produces nasal airflow limitation in allergic rhinitis without mast cell degranulation. *Eur Respir J* 2003;21:652-7.
134. Bascom R. Air pollution. In: Mygind N, Naclerio RM (eds). *Allergic and Nonallergic Rhinitis*. Copenhagen: Munksgaard, 1999:33.
135. Black A, Evans JC, Hadfield EH, et al. Impairment of nasal mucociliary clearance in wood workers in the furniture industry. *Br J Ind Med* 1974;31:10-7.
136. Mahakit P, Pumhlrun P. A preliminary study of nasal mucociliary clearance in smokers, sinusitis and allergic rhinitis patients. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1995;13:119-21.
137. Mullen JBM, Wright JL, Wiggs BR, Pare PD, Hogg JC. Structure of central airways in current smokers and ex-smokers with and without mucus hypersecretion: relationship to lung function. *Thorax* 1987;42:843-8.
138. Hadar T, Yaniv E, Shvili Y, Koren R, Shvero J. Histopathological changes of the nasal mucosa induced by smoking. *Inhal Toxicol* 2009;21:1119-22.
139. Bascom R, Kesavanathan J, Fitzgerald TK, Cheng KH, Swift DL. Sidestream tobacco smoke exposure acutely alters human nasal mucociliary clearance. *Environ Health Perspect* 1995;103:1026-30.
140. Bascom R, Kesavanathan J, Permutt T, Fitzgerald TK, Sauder L, Swift DL. Tobacco smoke upper respiratory response relationships in healthy nonsmokers. *Fundam Appl Toxicol* 1996;29:86-93.
141. Davis KS, Casey SE, Mulligan JK, Mulligan RM, Schlosser RJ, Atkinson C. Murine complement deficiency ameliorates acute cigarette smoke-induced nasal damage. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;143:152-8.
142. Cohen NA, Zhang S, Sharp DB, et al. Cigarette smoke condensate inhibits transepithelial chloride transport and ciliary beat frequency. *Laryngoscope* 2009;119:2269-74.
143. Gudziol H, Krause J, Stadeler M, Guntinas-Lichius O. Smokers develop a nasal obstruction in supine position. *Laryngorhinootologie* 2011;90:416-20.
144. Kjergaard T, Cvanarova M, Steinsvag SK. Cigarette smoking and self-assessed upper airway health. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011;268:219-26.
145. Annesi-Maesano I, Oryszczyn MP, Neukirch F, Kauffmann F. Relationship of upper airway disease to tobacco smoking and allergic markers: a cohort study

- of men followed up for 5 years. *Int Arch Allergy Immunol* 1997;114:193-201.
146. Hellgren J, Lillienberg L, Jarlstedt J, Karlsson G, Torén K. Population-based study of non-infectious rhinitis in relation to occupational exposure, age, sex, and smoking. *Am J Ind Med* 2002;42:23-8.
  147. Annesi-Maesano I, Oryszczyn MP, Raheison C, et al. Increased prevalence of asthma and allied diseases among active adolescent tobacco smokers after controlling for passive smoking exposure. A cause for concern? *Clin Exp Allergy* 2004;34:1017-23.
  148. Noakes PS, Holt PG, Prescott SL. Maternal smoking in pregnancy alters neonatal cytokine responses. *Allergy* 2003;58:1053-8.
  149. Virkkula P, Liukkonen K, Suomalainen AK, Aronen ET, Kirjavainen T, Pitkäranta A. Parental smoking, nasal resistance and rhinitis in children. *Acta Paediatr* 2011;100:1234-8.
  150. Keil T, Lau S, Roll S, et al. Maternal smoking increases risk of allergic sensitization and wheezing only in children with allergic predisposition: longitudinal analysis from birth to 10 years. *Allergy* 2009;64:445-51.
  151. Zuraimi MS, Tham KW, Chew FT, Ooi PL, David K. Home exposures to environmental tobacco smoke and allergic symptoms among young children in Singapore. *Int Arch Allergy Immunol* 2008;146:57-65.
  152. Raphael GD, Raphael MH, Kaliner MA. Gustatory rhinitis: a syndrome of food induced rhinorrhea. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:110-5.
  153. Waibel KH, Chang C. Prevalence and food avoidance behaviors for gustatory rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:200-5.
  154. Kaliner MA, Baraniuk JN, Benninger M, et al. Consensus definition of nonallergic rhinopathy (NAR), previously referred to as vasomotor rhinitis (VMR), nonallergic rhinitis, and/or idiopathic rhinitis. *WAO J* 2009;2:119-20.
  155. Kay AB, Kaplan AP, Bousquet J, Holt PG. *Allergy and Allergic Diseases*. 2<sup>nd</sup> ed. Oxford: Wiley-Blackwell, 2008.
  156. Yeak S, John AB, Chee N, Chng HH. Rhinitis in Singapore. *Allergy* 1996;51:757-8.
  157. Holmes TH, Treuting T, Wolff HG. Life situations, emotions and nasal disease. *Psychosom Med* 1951;13:71.
  158. Wolf S, Holmes TH, Treuting T, Goodell H, Wolff HG. An experimental approach to psychosomatic phenomena in rhinitis and asthma. *J Allergy* 1950;21:1.
  159. Van Cauwenberge P, Juniper EF. Comparison of the efficacy, safety and quality of life provided by fexofenadine hydrochloride. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21(Suppl 3):S40-S5.
  160. Desmond O. Results of treatment of chronic vasomotor rhinitis, response to psychological treatment. *BMJ* 1954:554-5.
  161. Kiecolt-Glaser JK, Preacher KJ, MacCallum RC, Atkinson C, Malarkey WB, Glaser R. Chronic stress and age-related increases in the proinflammatory cytokine IL-6. *Proc Natl Acad Sci* 2003;100:9090-5.
  162. Marshall GD. Neuroendocrine mechanisms of immune dysregulation: applications to allergy and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93:11-7.
  163. Wu CY, Sarfati M, Heusser C, et al. Glucocorticoids increase the synthesis of immunoglobulin E by interleukin 4-stimulated human lymphocytes. *J Clin Invest* 1991;87:870-7.
  164. Buske-Kirschbaum A, Geiben A, Hellhammer D. Psychobiological aspects of atopic dermatitis: an overview. *Psychother Psychosom* 2001;70:6-16.
  165. Kodama A, Horikawa T, Suzuki T, et al. Effect of stress on atopic dermatitis: investigation in patients after the great Hanshin earthquake. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:173-6.
  166. Liu LY, Coe CL, Swenson CA, Kelly EA, Kita H, Buse WW. School examinations enhance airway inflammation to antigen challenge. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1062-7.
  167. Sandberg S, Paton JY, Ahola S, et al. The role of acute and chronic stress in asthma attacks in children. *Lancet* 2000;356:982-7.
  168. Chen E, Miller G. Stress and inflammation in exacerbations of asthma. *Brain Behav Immun* 2007;21:993-9.
  169. Ritz T, Steptoe A. Emotion and pulmonary function in asthma: reactivity in the field and relationship with laboratory induction of emotion. *Psychosom Med* 2000;62:808-15.
  170. Richardson LP, Lozano P, Russo J, McCauley E, Bush T, Katon W. Asthma symptom burden: relationship to asthma severity and anxiety and depression symptoms. *Pediatrics* 2006;118:1042-51.
  171. Cuffel B, Wamboldt M, Borish L, Kennedy S, Crystal-Peters J. Economic consequences of comorbid depression, anxiety, and allergic rhinitis. *Psychosomatics* 1999;40:491-6.
  172. Goodwin RD. Self-reported hay fever and panic attacks in the community. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88:556-9.
  173. Hart EL, Lahey BB, Hynd GW, Loeber R, McBurnett K. Association of chronic overanxious disorder with atopic rhinitis in boys: a four-year longitudinal study. *J Clin Child Psychol* 1995;24:332-7.
  174. Katon WJ, Richardson L, Lozano P, McCauley E. The relationship of asthma and anxiety disorders. *Psychosom Med* 2004;66:349-55.
  175. Kimata H. Enhancement of allergic skin responses by total sleep deprivation in patients with allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;128:351-2.
  176. Buske-Kirschbaum A, Fischbach S, Rauh W, Hanker J, Hellhammer D. Increased responsiveness of the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis to stress in newborns with atopic disposition. *Psychoneuroendocrinology* 2004;29:705-11.

177. Wright RJ, Finn P, Contreras JP, et al. Chronic caregiver stress and IgE expression, allergen-induced proliferation, and cytokine profiles in a birth cohort redispersed to atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1051-7.
178. Iris B, Mary J, Jerome K, Davis K. Is allergic rhinitis more frequent in young adults with extreme shyness? A preliminary survey. *Psychosomatic Med* 1990;52:517-25.
179. Kagan J, Reznick JS, Snidman N. The physiology and psychology of behavioral inhibition in children. *Child Dev* 1987;58:1459-73.
180. Nasr S, Altman EG, Meltzer HY. Concordance of atopic and affective disorders. *J Affective Disord* 1981;3:291-6.
181. Ossosky HJ. Endogenous depression in infancy and childhood. *Compr Psychiatry* 1974;15:19-25.
182. Sugeran AA, Southern DL, Curan JF. A study of antibody levels in alcoholic, depressive, and schizophrenic patients. *Ann Allergy* 1982;48:166-71.
183. Weeke ER. Epidemiology of hay fever and perennial allergic rhinitis. *Monogr Allergy* 1987;21:1-20.
184. Bell IR. A kinin model of mediation for food and chemical sensitivities: biobehavioral implications. *Ann Allergy* 1975;35:206-15.
185. Czubalski K, Mossakowski Z, Zawisza E, Makowska W. Electroencephalographic investigation of allergic disorders. *J Psychosom Res* 1979;23:235-9.
186. Kagan J, Reznick JS, Snidman N. Biological bases of childhood shyness. *Science* 1988;240:167-71.
187. Marshall P. Attention deficit disorder and allergy: a neurochemical model of the relation between the illnesses. *Psychol Bull* 1989;106:434-46.
188. Konno A, Terada N, Okamoto Y, Togawa K. The role of chemical mediators and mucosal hyperreactivity in nasal hypersecretion in nasal allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:620-6.
189. Bell IR, Guilleminault C, Dement WC. Hypersomnia, multiple system symptomatology, and selective IgA deficiency. *Biol Psychiatry* 1978;13:751-7.
190. Tinnensen P, Hindberg I, Schaffalitzky de 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.
191. Van Houten M, Posner BI. Circumventricular organs: receptors and mediators of direct peptide hormone action on brain. *Adv Metab Disord* 1983;10:269-89.
192. Jackson RT, Tigges J, Arnold W. Subarachnoid space of the CNS, nasal mucosa, and lymphatic system. *Arch Otolaryngol* 1979;105:180-4.
193. DeLorenzo AJD. The olfactory neuron and the blood-brain barrier. In: Wolstenholme GEW (ed). *Taste and Smell in Vertebrates*. London: Elsevier, 1970:151-76.
194. Talamo BR, Rudel RA, Kosik KS, et al. Pathological changes in olfactory neurons in patients with Alzheimer's disease. *Nature* 1989;337:736-9.
195. Cain DP. The role of the olfactory bulb in limbic mechanisms. *Psychol Bull* 1974;81:654-71.
196. Keck T, Lindemann J. Simulation and air-conditioning in the nose. *Laryngo-Rhino-Otol* 2010;89(Suppl 1):S1-S14.
197. Kehrl W, Sonnemann U. Dexpanthenol nasal spray as an effective therapeutic principle for treatment of rhinitis sicca anterior. 1998;77:506-12.
198. Moore EJ, Kern EB. Atrophic rhinitis: a review of 242 cases. *Am J Rhinol* 2001;15:355-61.
199. Eliás B, Szent-Iványi T. Studies on swine atrophic rhinitis. I. Investigations into the epizootiology, diagnosis, and specific prevention of the disease. *Zentralbl Veterinarmed B* 1981;28:363-70.
200. De Jong MF, Nielsen JP. Definition of progressive atrophic rhinitis. *Vet Rec* 1990;126:93.
201. Chhabra N, Houser SM. The diagnosis and management of empty nose syndrome. *Otolaryngol Clin North Am* 2009;42:311-30.
202. Payne SC. Empty nose syndrome: what are we really talking about? *Otolaryngol Clin North Am* 2009;42:331-7.
203. Houser SM. Surgical treatment for empty nose syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;133:858-63.
204. Goodman M, Hays S. Asthma and swimming: a meta-analysis. *J Asthma* 2008;45:639-47.
205. Bernard A. Chlorination products: emerging links with allergic diseases. *Curr Med Chem* 2007;14:1771-82.
206. Helbling A, Jenoure P, Müller U. The incidence of hay fever in leading Swiss athletes. *Schweiz Med Wochenschr* 1990;120:231-6.
207. Weiler J, Layton T, Hunt M. Asthma in United States olympic athletes who participated in the 1996 summer games. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:722-6.
208. Maiolo C, Fuso L, Todaro A, et al. Prevalence of asthma and atopy in Italian olympic athletes. *Int J Sports Med* 2003;24:139-44.
209. Langdeau J, Turcotte H, Thibault G, et al. Comparative prevalence of asthma in different groups of athletes: a survey. *Can Respir J* 2004;11:402-6.
210. Helenius I, Haahtela T. Allergy and asthma in elite summer sport athletes. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:444-52.
211. Nystad W, Harris J, Sundgot Borgen J. Asthma and wheezing among Norwegian elite athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:266-70.
212. Levesque B, Duchesne JF, Gingras S, et al. The determinants of prevalence of health complaints among young competitive swimmers. *Int Arch Occup Environ Health* 2006;80:32-9.



213. Bernard A, Carbonnelle S, de Burbure C, Michel O, Nickmilder M. Chlorinated pool attendance, atopy, and the risk of asthma during childhood. *Environ Health Perspect* 2006;114:1567-73.
214. Bernard A, Carbonnelle S, Dumont X, Nickmilder M. Infant swimming practice, pulmonary epithelium integrity, and the risk of allergic and respiratory diseases later in childhood. *Pediatrics* 2007;119:1095-103.
215. Bernard A, Nickmilder M, Voisin C. Outdoor swimming pools and the risks of asthma and allergies during adolescence. *Eur Respir J* 2008;32:979-88.
216. Massin N, Bohadana AB, Wild P, Hery M, Toamain JP, Hubert G. Respiratory symptoms and bronchial responsiveness in lifeguards exposed to nitrogen trichloride in indoor swimming pools. *Occup Environ Med* 1998;55:258-63.
217. Passali D, Damiani GC, Passali FM, Bellussi L. Alterations in rhinosinusal homeostasis in a sportive population: our experience with 106 athletes. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2004;261:502-6.
218. Jorres R, Nowak D, Magnussen H. The effect of ozone exposure on allergen responsiveness in subjects with asthma or rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:56-64.
219. Gelardi M, Ventura MT, Fiorella R, et al. Allergic and non-allergic rhinitis in swimmers: clinical and cytological aspects. *Br J Sports Med* 2012;46:54-8.
220. Katelaris CH, Carrozzi FM, Burke TV, Byth K. Patterns of allergic reactivity and disease in olympic athletes. *Clin J Sport Med* 2006;16:401-5.
221. Graham DM, Blaiss MS. Quality-of-life outcomes measures of asthma and allergic rhinitis. *Pediatr Ann* 2000;29:438-43.
222. Blaiss MS. Cognitive, social, and economic costs of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2000;21:7-13.
223. Walker S, Khan-Wasti S, Fletcher M, et al. Seasonal allergic rhinitis is associated with a detrimental effect on examination performance in United Kingdom teenagers: case-control study. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:381-7.
224. Foresi A, Leone C, Pelucchi A, et al. Eosinophils, mast cells, and basophils in induced sputum from patients with seasonal allergic rhinitis and perennial asthma: relationship to methacholine responsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:58-64.
225. Stevens WJ, Vermeire PA, van Schil LA. Bronchial hyperreactivity in rhinitis. *Eur J Respir Dis* 1983;128(Pt1):72-80.
226. Shturman-Ellstein R, Zeballos RJ, Buckley JM, Souhara JF. The beneficial effect of nasal breathing on exercise-induced bronchoconstriction. *Am Rev Respir Dis* 1978;118:65-73.
227. Griffin MP, McFadden ER, Ingram RH. Airway cooling in asthmatic and nonasthmatic subjects during nasal and oral breathing. *J Allergy Clin Immunol* 1982;69:354-9.
228. Weiner JM, Abramson MJ, Puy RM. Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials. *Br Med J* 1998;317:1624-9.
229. Yanez A, Rodrigo GJ. Intranasal corticosteroids versus topical H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:479-84.
230. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *Allergy Clin Immunol* 2010;126:466-76.
231. Church MK, Maurer M, Simons FE, et al. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. *Allergy* 2010;65:459-66.
232. Church MK. Non H1 receptor effects of antihistamines. *Clin Exp Allergy* 1999;29:147-50.
233. Passalacqua G, Bousquet J, Bachert K, et al. The clinical safety of H1 receptor antagonists. *Allergy* 1996;50:555-60.
234. Bousquet J, Lockey R, Malling H. WHO Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998;53(Suppl):S54.
235. Canonica GW, Passalacqua G. Noninjection routes for immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:437-48.
236. World Anti-Doping Agency. Prohibited List. <http://www.wada-ama.org/en/World-Anti-Doping-Program/Sports-and-Anti-Doping-Organizations/International-Standards/Prohibited-List/>. Accessed July 17, 2010.
237. van Rijswijk JB, Blom HM, Fokkens WJ. Idiopathic rhinitis, the ongoing quest. *Allergy* 2005;60:1471-81.
238. Forester JP, Calabria CW. Local production of IgE in the respiratory mucosa and the concept of the entopy: does allergy exist in nonallergic rhinitis? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:249-55.
239. Sivers WS. The skier's nose: a model of cold induced rhinorrhea. *Ann Allergy* 1991;67:32-6.
240. Jaredh SS, Smith TL, Torrico L, et al. Autonomic nervous system evaluation of patients with vasomotor rhinitis. *Laryngoscope* 2000;110:1828-31.
241. Schroer B, Pien LC. Nonallergic rhinitis: common problem, chronic symptoms. *Cleve Clin J Med* 2012;79:285-93.
242. Jacobs R, Lieberman P, Kent E, Silvey M, Locantore N, Philpot EE. Weather/temperature-sensitive vasomotor rhinitis may be refractory to intranasal corticosteroid treatment. *Allergy Asthma Proc* 2009;30:120-7.
243. Monteseirin J, Camacho MJ, Bonilla I, Sanchez-Hernandez C, Hernandez M, Conde J. Honymoon rhinitis. *Allergy* 2001;56:353-4.
244. Broms P, Malm L. Oral vasoconstrictors in perennial non-allergic rhinitis. *Allergy* 1982;37:67-74.
245. Lieberman P. Treatment update: nonallergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2001;22:199-202.

246. Banov CH, Lieberman P. Efficacy of azelastine nasal spray in the treatment of vasomotor (perennial nonallergic) rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86:28-35.
247. Ciprandi G. Treatment of nonallergic perennial rhinitis. *Allergy* 2004;59(Suppl 76):16-23.
248. Di Lorenzo G, Pacor ML, Amodio E, et al. Differences and similarities between allergic and nonallergic rhinitis in a large sample of adult patients with rhinitis symptoms. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;155:263-70.
249. Kalpaklioglu AF, Kavut AB. Allergic and nonallergic rhinitis: can we find the differences/similarities between the two pictures? *J Asthma* 2009;46:481-5.
250. Rondón C, Fernandez J, Canto G, Blanca M. Local allergic rhinitis: concept, clinical manifestations, and diagnostic approach. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20:364-71.
251. Payne SC, Chen PG, Borish L. Local class switching in nonallergic rhinitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;19:193-8.
252. Rondon C, Romero JJ, L'opez S, et al. Local IgE production and positive nasal provocation test in patients with persistent nonallergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:899-905.
253. Hoddeson EK, Pratt E, Harvey RJ, Wise SK. Local and systemic IgE in the evaluation and treatment of allergy. *Otolaryngol Clin North Am* 2010;43:503-20.
254. Rondón C, Canto G, Blanca M. Local allergic rhinitis: a new entity, characterization and further studies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:1-7.
255. Rondón C, Campo P, Herrera R, et al. Nasal allergen provocation test with multiple aeroallergens detects polysensitization in local allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:1192-7.
256. Rondón C, Doña I, López S, et al. Seasonal idiopathic rhinitis with local inflammatory response and specific IgE in absence of systemic response. *Allergy* 2008;63:1352-8.
257. Baççioğlu Kavut A. İdyopatik rinitte lokal IgE yanıtının araştırılması. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Uzmanlık Tezi. 2010.
258. Rondón C, Doña I, Torres MJ, Campo P, Blanca M. Evolution of patients with nonallergic rhinitis supports conversion to allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1098-102.
259. Rondón C, Blanca-López N, Aranda A, et al. Local allergic rhinitis: allergen tolerance and immunologic changes after preseasonal immunotherapy with grass pollen. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1069-71.
260. Kalpaklioglu AF, Kavut AB. Comparison of azelastine versus triamcinolone nasal spray in allergic and nonallergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy* 2010;24:29-33.
261. Rondon C, Campo P, Toghias A, et al. Local allergic rhinitis: concept, pathophysiology, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1460-7.
262. Duffy DL, Martin NG, Battistutta D, et al. Genetics of asthma and hay fever in Australian twins. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:1351-8.
263. Haagerup A, Bjerke T, Schoitz PO, et al. Allergic rhinitis--a total genome-scan for susceptibility genes suggests a locus on chromosome 4q24-q27. *Eur J Hum Genet* 2001;9:945-52.
264. Bu LM, Bradley M, Soderhall C, et al. Genome-wide linkage analysis of allergic rhinoconjunctivitis in a Swedish population. *Clin Exp Allergy* 2006;36:204-10.
265. Kruse LV, Nyegaard M, Christensen U, et al. A genome-wide search for linkage to allergic rhinitis in Danish sib-pair families. *Eur J Hum Genet* 2012;20:965-72.
266. Ramasamy A, Curjuric I, Coin LJ, et al. A genome-wide meta-analysis of genetic variants associated with allergic rhinitis and grass sensitization and their interaction with birth order. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:996-1005.
267. Gulen F, Tanac R, Altinoz S, et al. The Fc gamma-R11a polymorphism in Turkish children with asthma bronchial and allergic rhinitis. *Clin Biochem* 2007;40:392-6.
268. Zeyrek D, Tanac R, Altinoz S, et al. Fc gamma R11a-158 polymorphism in Turkish children with asthma bronchiale and allergic rhinitis. *Ped Allergy Immunol* 2008;19:20-4.
269. Ozbek OY, Atac FB, Ogun E, Ozbek N. Plasminogen activator inhibitor-1 gene 4G/5G polymorphism in Turkish children with asthma and allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2009;30:41-6.
270. Eskandari HG, Unal M, Ozturk OG, Vayisoglu Y, Muslu N. Leukotriene C4 synthase A-444C gene polymorphism in patients with allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;134:997-1000.
271. Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(Suppl 2):S1-S84.
272. Soni A. Allergic Rhinitis: Trends in Use and Expenditures, 2000 and 2005. Statistical Brief #204. May 2008 Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. [Cited 2010 March 10]. Available from [http://www.meps.hhr.gov/mepsweb/data\\_files/publications/st204/stat204.shtml](http://www.meps.hhr.gov/mepsweb/data_files/publications/st204/stat204.shtml).
273. Chawes BL, Kreiner-Moller E, Bisgaard H. Objective assessments of allergic and nonallergic rhinitis in young children. *Allergy* 2009;64:1547-53.
274. Herr M, Clarisse B, Nikasinovic L, et al. Does allergic rhinitis exist in infancy? Findings from the PARIS birth cohort. *Allergy* 2011;66:214-21.
275. Duhme H, Weiland SK, Keil U, et al. The association between self-reported symptoms of asthma and allergic rhinitis and self-reported traffic density on street of residence in adolescents. *Epidemiology* 1996;7:578-82.



276. Bernstein DI. Diesel exhaust exposure, wheezing and sneezing. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012;4:178-83.
277. Kulig M, Klettke U, Wahn V, Forster J, Bauer CP, Wahn U. Development of seasonal allergic rhinitis during the first 7 years of life. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:832-9.
278. Sultesz M, Gabor Katona A, Andor Hirschberg B, Gabriella Galffy C. Prevalence and risk factors for allergic rhinitis in primary school children in Budapest. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010;74:503-9.
279. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989;299:1259-60.
280. Dunder T, Tapiainen T, Pokka T, Uhari M. Infections in child day care centers and later development of asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161:972-7.
281. Matheson MC, Walters EH, Simpson JA, et al. Relevance of the hygiene hypothesis to early vs. late onset allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2009;39:370-8.
282. Lewis SA, Britton JR. Measles infection, measles vaccination and the effect of birth order in the aetiology of hay fever. *Clin Exp Allergy* 1998;28:1493-500.
283. Tischer CG, Hohmann C, Thiering E, et al; ENRIECO consortium. Meta-analysis of mould and dampness exposure on asthma and allergy in eight European birth cohorts: an ENRIECO initiative. *Allergy* 2011;66:1570-9.
284. Levetin E, Neaville WA, Ausdenmoore R, Bush RK. Aeroallergens and environmental factors. In: Adelman DC, Casale TB, Corren J (eds). *Manual of Allergy Immunology*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2012:52-66.
285. Platts-Mills TAE. Indoor allergens. In: Adkinson NF Jr, Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, Simons FER (eds). *Middleton's Allergy Principles and Practice*. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2009:539-55.
286. Chapman MD. Indoor allergens. In: Leung DYM, Sampson HA, Geha R, Szeffler SJ (eds). *Pediatric Allergy*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2010:266-73.
287. Esch RE, Busch RK. Aerobiology of outdoor allergens. In: Adkinson Jr NF, Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, Simons FER (eds). *Middleton's Allergy Principles and Practice*. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2009:509-37.
288. Weber RW. Outdoor allergens. In: Leung DYM, Sampson HA, Geha R, Szeffler SJ (eds). *Pediatric Allergy*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2010:259-65.
289. Higgins TS, Reh DD. Environmental pollutants and allergic rhinitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;20:209-14.
290. Hersoug LG, Husemoen LL, Thomsen SF, Sigsgaard T, Thuesen BH, Linneberg A. Association of indoor air pollution with rhinitis symptoms, atopy and nitric oxide levels in exhaled air. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;153:403-12.
291. Peden D, Reed CE. Environmental and occupational allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:150-60.
292. Eriksson J, Ekerljung L, Pulleirits T, et al. Prevalence of chronic nasal symptoms in western sweden: risk factors and relation to self-reported allergic rhinitis and lower respiratory symptoms. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;154:155-63.
293. Lin SY, Reh DD, Clipp S, et al. Allergic rhinitis and second hand smoke: a population based study. *Am J Rhinol Allergy* 2011;25:66-71.
294. Tammemagi CM, Davis RM, Benninger MS, et al. Second hand smoke as a potential cause of chronic rhinosinusitis: a case-control study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;136:327-34.
295. Heinrich J, Wichmann HE. Traffic related pollutants in Europe and their effect on allergic diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:341-8.
296. Nel AE, Diaz-Sanchez D, Ng D, Hiura T, Saxon A. Enhancement of allergic inflammation by the interaction between diesel exhaust particles and the immune system. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:539-54.
297. Nihlén U, Greiff L, Montnémy P, et al. Incidence and remission of self-reported allergic rhinitis symptoms in adults. *Allergy* 2006;61:1299-304.
298. D'Amato G. Outdoor air pollution, climate and allergic respiratory disease: evidence of a link. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1391-3.
299. Lindgren A, Strohm E, Nihlén U, Montnémy P, Axmon A, Jakobsson K. Traffic exposure associated with allergic asthma and allergic rhinitis in adults. A cross-sectional study in southern Sweden. *Int J Health Geogr* 2009;8:25.
300. Keleş N, Ilicali C. The impact of outdoor pollution on upper respiratory diseases. *Rhinology* 1999;36:24-7.
301. Viegi G, Paoletti P, Carrozzi L, et al. Prevalence rates of respiratory symptoms in Italian general population samples exposed to different levels of air pollution. *Environ Health Perspect* 1991;94:95-9.
302. McConnell R, Berhane K, Gilliland F, et al. Asthma in exercising children exposed to ozone: a cohort study. *Lancet* 2002;359:386-91.
303. Kim BJ, Kwon JW, Seo JH, et al. Association of ozone exposure with asthma, allergic rhinitis, and allergic sensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107:214-9.
304. Hwang BF, Jaakkola JJ, Lee YL, Lin YC, Guo YL. Relation between air pollution and allergic rhinitis in Taiwanese school children. *Respir Res* 2006;7:23.
305. Glad JA, Brink LL, Talbott EO, et al. The relationship of ambient ozone and PM (2.5) levels and asthma emergency department visits: possible influence of gender and ethnicity. *Arch Environ Occup Health* 2012;67:103-8.

306. Cakmak S, Dales RE, Coates F. Does air pollution increase the effect of aeroallergens on hospitalization for asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:228-31.
307. Avol EL, Gauderman WJ, Tan SM, London SJ, Peters JM. Respiratory effects of relocating to areas of differing air pollution levels. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:2067-72.
308. Gehring U, Wijga AH, Brauer M, et al. Traffic-related air pollution and the development of asthma and allergies during the first 8 years of life. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:596-603.
309. Ozturk AB, Bayram H. Dizel egzoz partiküllerinin allerjik rinit prevalansı ve patogenezi üzerine etkileri. *Asthma Allergy Immunol* 2011;9:123-30.
310. Diaz-Sanchez D, Dotson AR, Takenaka H, Saxon A. Diesel exhaust particles induce local IgE production in vivo and alter the pattern of IgE messenger RNA isoforms. *J Clin Invest* 1994;94:1417-25.
311. Diaz-Sanchez D, Tsien A, Fleming J, Saxon A. Combined diesel exhaust particulate and ragweed allergen challenge markedly enhances human in vivo nasal ragweed-specific IgE and skews cytokine production to a T helper cell 2-type pattern. *J Immunol* 1997;158:2406-13.
312. Ozturk AB. Dizel egzoz partiküllerinin insan nazal epitelyum hücrelerinin inflamatuvar parametrelerine etkisi. *Uzmanlık Tezi: Gaziantep Üniversitesi; Gaziantep* 2012.
313. Bayram H, Devalia JL, Khair OA, et al. Comparison of ciliary activity and inflammatory mediator release from bronchial epithelial cells of nonatopic nonasthmatic subjects and atopic asthmatic patients and the effect of diesel exhaust particles in vitro. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:771-82.
314. Knox RB, Suphioglu C, Taylor P, et al. Major grass pollen allergen Lol p 1 binds to diesel exhaust particles: implications for asthma and air pollution. *Clin Exp Allergy* 1997;27:246-51.
315. Diaz-Sanchez D, Garcia MP, Wang M, Jyrala M, Saxon A. Nasal challenge with diesel exhaust particles can induce sensitization to a neoallergen in the human mucosa. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1183-8.
316. Lee YL, Shaw CK, Su HJ, et al. Climate, traffic-related air pollutants and allergic rhinitis prevalence in middle-school children in Taiwan. *Eur Respir J* 2003;21:964-70.
317. Bayram H, Rusznak C, Khair OA, Sapsford RJ, Abdelaziz MM. Effect of ozone and nitrogen dioxide on the permeability of bronchial epithelial cell cultures of non-asthmatic and asthmatic subjects. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1285-92.
318. Bayram H, Sapsford RJ, Abdelaziz MM, Khair OA. Effect of ozone and nitrogen dioxide on the release of proinflammatory mediators from bronchial epithelial cells of nonatopic nonasthmatic subjects and atopic asthmatic patients in vitro. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:287-94.
319. Devalia JL, Rusznak C, Davies RJ. Allergen/irritant interaction—its role in sensitization and allergic disease. *Allergy* 1998;53:335-45.
320. Reisacher WR. Mucosal brush biopsy testing of the inferior turbinate to detect local, antigen-specific immunoglobulin E. *Int Forum Allergy Rhinol* 2012;2:69-74.
321. Wise SK, Ahn CN, Schlosser RJ. Localized immunoglobulin E expression in allergic rhinitis and nasal polyposis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;17:216-22.
322. Klein Jan A, Vinke JG, Severijnen LW, Fokkens WJ. Local production and detection of (specific) IgE in nasal B-cells and plasma cells of allergic rhinitis patients. *Eur Respir J* 2000;15:491-7.
323. Canonica GW, Compalati E. Minimal persistent inflammation in allergic rhinitis: implications for current treatment strategies. *Clin Exp Immunol* 2009;158:260-71.
324. Murdaca G, Colombo BM, Puppo F. The role of Th17 lymphocytes in the autoimmune and chronic inflammatory diseases. *Intern Emerg Med* 2011;6:487-95.
325. Amin K. The role of mast cells in allergic inflammation. *Respir Med* 2012;106:9-14.
326. Barnes PJ. Pathophysiology of allergic inflammation. *Immunol Rev* 2011;242:31-50.
327. Sogut A, Yilmaz O, Kirmaz C, et al. Regulatory-T, T-helper 1, and T-helper 2 cell differentiation in nasal mucosa of allergic rhinitis with olive pollen sensitivity. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;157:349-53.
328. Qiu S, Du Y, Duan X, et al. Cytotoxic T lymphocytes mediate chronic inflammation of the nasal mucosa of patients with atypical allergic rhinitis. *N Am J Med Sci* 2011;3:378-83.
329. Emin O, Hasan A, Aysegul D, Rusen D. Total antioxidant status and oxidative stress and their relationship to total IgE levels and eosinophil counts in children with allergic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012;22:188-92.
330. Gratziau C, Rovina N, Makris M, Simoes DC, Papatropoulos A, Roussos C. Breath markers of oxidative stress and airway inflammation in seasonal allergic rhinitis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2008;21:949-57.
331. Lieber G, Jimenez J, Hunter JC, McLeod RL, Jia Y. Concomitant activity of histamine and cysteinyl leukotrienes on porcine nasal mucosal vessels and nasal inflammation in the rat. *Pharmacology* 2010;85:311-8.
332. Boulay ME, Duchesneau E, Jacques E, Chakir J, Boulet LP. CysLT1-R expression following allergen provocation in asthma and allergic rhinitis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2010;83:15-22.
333. Mandhane NS, Shah HJ, Thennati R. Allergic rhinitis: an update on disease, present treatments and future prospects. *Int Immunopharmacol* 2011;11:1646-62.

334. Tran NP, Vickery J, Blaiss MS. Management of rhinitis: allergic and non-allergic. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011;3:148-56.
335. Sarin S, Udem B, Sanico A, Togias A. The role of the nervous system in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:999-1014.
336. Min YG. The pathophysiology, diagnosis and treatment of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2010;2:65-76.
337. Raap U, Braunstahl GJ. The role of neurotrophins in the pathophysiology of allergic rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:8-13.
338. Wilson SJ, Lau L, Howarth PH. Inflammatory mediators in naturally occurring rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1998;28:220-7.
339. Canning BJ. Neurology of allergic inflammation and rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2002;2:210-5.
340. Chanez P, Vignola AM, Vic P, et al. Comparison between nasal and bronchial inflammation in asthmatic and control subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:588-95.
341. Coker HA, Durham SR, Gould HJ. Local somatic hypermutation and class switch recombination in the nasal mucosa of allergic rhinitis patients. *J Immunol* 2003;171:5602-10.
342. Cotran R, Kumar V, Robin S. Inflammation and repair. In: Cotran RS, Kumar V, Robin SL (eds). *Robbins Pathologic Basis of Disease*. Philadelphia: WB Saunders, 1989:39-87.
343. Howarth PH, Wilson J, Bousquet J, Rak S, Pauwels R. Airway remodeling. In: Lenfant C (ed). *Lung Biology in Health and Disease Series*. New York: Marcel Dekker, 1999.
344. Bousquet J, Jacquout W, Vignola AM, Bachert C, Van Cauwenberge P. Allergic rhinitis: a disease remodeling the airways? *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:43-9.
345. Togias A. Rhinitis and asthma: evidence for respiratory system integration. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1171-84.
346. Carayol N, Campbell A, Vachier I, et al. Modulation of cadherin and catenins expression by tumor necrosis factor-alpha and dexamethasone in human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002;26:341-7.
347. Frieri M. Clinical and basic science research on allergic rhinitis and asthma from Nassau University Medical Center. *Allergy Asthma Proc* 2001;22:167-72.
348. Ishii J, Naito K, Miyata S, Senoh Y, Yokoyama N, Baba R. An electron microscopic study of the relation between epithelial cell damage and eosinophilia in the nasal mucosa of patients with nasal allergy. *Arerugi* 2000;49:1156-62.
349. Lim MC, Taylor RM, Naclerio RM. The histology of allergic rhinitis and its comparison to cellular changes in nasal lavage. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:136-44.
350. Minshall E, Ghaffar O, Cameron L, et al. Assessment by nasal biopsy of long-term use of mometasone furoate aqueous nasal spray (Nasonex) in the treatment of perennial rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;118:648-54.
351. Amin K, Rinne J, Haahtela T, et al. Inflammatory cell and epithelial characteristics of perennial allergic and nonallergic rhinitis with a symptom history of 1 to 3 years' duration. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:249-57.
352. Gluck U, Gebbers J. Epithelial changes in seasonal allergic rhinitis throughout the year: evidence of coexistent air pollution and local secretory IgA deficiency? *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2000;62:68-75.
353. Karlsson G, Pipkorn U. Natural allergen exposure does not influence the density of goblet cells in the nasal mucosa of patients with seasonal allergic rhinitis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1989;51:171-4.
354. Sanai A, Nagata H, Konno A. Extensive interstitial collagen deposition on the basement membrane zone in allergic nasal mucosa. *Acta Otolaryngol* 1999;119:473-8.
355. Mora PM, Blanco E, Campos JJM, Espinosa AG, Fogelbach GG, Tinajeros OAC. Nasal remodeling in patient with perennial allergic rhinitis. *Rev Alerg Mex* 2003;50:79-89.
356. van Toorenbergen AW, Gerth van Wijk R, Vermeulen AM. Allergen induced matrix metalloproteinase-9 in nasal lavage fluid. *Allergy* 1999;54:293-4.
357. Shaida A, Kenyon G, Devalia J, Davies RJ, MacDonald TT, Pender SL. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in the nasal mucosa of patients with perennial allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:791-6.
358. Kim TH, Lee HM, Lee SH, et al. Remodelling of nasal mucosa in mild and severe persistent allergic rhinitis with special reference to the distribution of collagen, proteoglycans, and lymphatic vessels. *Clin Exp Allergy* 2010;40:1742-54.
359. Salib RJ, Howarth PH. Remodelling of the upper airways in allergic rhinitis: is it a feature of the disease? *Clin Exp Allergy* 2003;33:1629-33.
360. Moon IJ, Kim DY, Rhee CS, Lee CH, Min YG. Role of angiogenic factors in airway remodeling in an allergic rhinitis murine model. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012;4:37-45.
361. Santos CB, Pratt EL, Hanks C, McCann J, Craig TJ. Allergic rhinitis and its effect on sleep, fatigue and daytime somnolence. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:579-89.
362. Sundberg R, Toren K, Hoglund D, Aberg N, Brisman J. Nasal symptoms are associated with school performance in adolescents. *J Adolesc Health* 2007;40:581-3.
363. Canonica GW, Bousquet J, Mullol J, Scadding GK, Virchow JC. A survey of the burden of allergic rhinitis in Europe. *Allergy* 2007;62(Suppl 85):S17-S25.

364. Schatz M. A survey of the burden of allergic rhinitis in the USA. *Allergy* 2007;62(Suppl 85):S9-S16.
365. Meltzer EO, Bukstein DA. The economic impact of allergic rhinitis and current guidelines for treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;106(Suppl 2):S12-S6.
366. Malone DC, Lawson KA, Smith DH, Arrighi HM, Battista C. A cost of illness study of allergic rhinitis in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:22-7.
367. Craig TJ, McCann JL, Gurevich F, Davies MJ. The correlation between allergic rhinitis and sleep disturbance. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(Suppl 5):S139-S45.
368. Vuurman EF, van Veggel LM, Uiterwijk MM, Leutner D, O'Hanlon JF. Seasonal allergic rhinitis and antihistamine effects on children's learning. *Ann Allergy* 1993;71:121-6.
369. Lamb CE, Ratner PH, Johnson CE, et al. Economic impact of workplace productivity losses due to allergic rhinitis compared with select medical conditions in the United States from an employer perspective. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1203-10.
370. Kramer MF, De La Chaux R, Dreher A, Pfrogner E, Rasp G. Allergic rhinitis does not constitute a risk factor for obstructive sleep apnea syndrome. *Acta Otolaryngol* 2001;121:494-9.
371. Gul A, Cinar F, Evren C, Ugur MB, Sarikaya S. The prevalence of allergic rhinitis in patients with simple snoring and obstructive sleep apnea syndrome. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 2011;21:70-5.
372. Ng DK, Chan CH, Hwang GY, Chow PY, Kwok KL. A review of the roles of allergic rhinitis in childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Allergy Asthma Proc* 2006;27:240-2.
373. Simons FE. Learning impairment and allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 1996;17:185-9.
374. Simons FE. H1-antihistamines: more relevant than ever in the treatment of allergic disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112(Suppl 4):S42-S52.
375. Reed SD, Lee TA, McCrory DC. The economic burden of allergic rhinitis: a critical evaluation of the literature. *Pharmacoeconomics* 2004;22:345-61.
376. Schramm B, Ehlfen B, Smala A, Quednau K, Berger K, Nowak D. Cost of illness of atopic asthma and seasonal allergic rhinitis in Germany: 1-yr retrospective study. *Eur Respir J* 2003;21:116-22.
377. Celik G, Mungan D, Abadoğlu O, Pinar NM, Misirligil Z. Direct cost assessments in subjects with seasonal allergic rhinitis living in Ankara, Turkey. *Allergy Asthma Proc* 2004;25:107-13.
378. American Academy of Allergy AalASHwaomsa-saa-AN, 2009.
379. Soni A. Allergic rhinitis: trends in use and expenditures tR, MD: agency for healthcare research and quality; 2008. Statistical brief 204.
380. Shedden A. Impact of nasal congestion on quality of life and work productivity in allergic rhinitis: findings from a large online survey. *Treat Respir Med* 2005;4:439-46.
381. Sogut A, Altin R, Uzun L, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea syndrome and associated symptoms in 3-11 year-old Turkish children. *Pediatr Pulmonol* 2005;39:251-6.
382. Young T, Finn L, Kim H. Nasal obstruction as a risk factor for sleep-disordered breathing. The University of Wisconsin Sleep and Respiratory Research Group. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:757-62.
383. Camhi SL, Morgan WJ, Pernisco N, Quan SF. Factors affecting sleep disturbances in children and adolescents. *Sleep Med* 2000;1:117-23.
384. Landstra AM, Postma DS, Boezen HM, van Aalderen WM. Role of serum cortisol levels in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:708-12.
385. Reinberg A, Gervais P, Levi F, Smolensky M, Del Cerro L, Ugolini C. Circadian and circannual rhythms of allergic rhinitis: an epidemiologic study involving chronobiologic methods. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:51-62.
386. Murray JJ, Nathan RA, Bronsky EA, et al. Comprehensive evaluation of cetirizine in the management of seasonal allergic rhinitis: impact on symptoms, quality of life, productivity, and activity impairment. *Allergy Asthma Proc* 2002;23:391-8.
387. American Academy of Allergy. Asthma and Immunology. The Allergy report. Available at: <http://www.theallergyreport.com/reportindex.html> [accessed 20.04.06].
388. Moinuddin R, deTineo M, Maleckar B, Naclerio RM, Baroody FM. Comparison of the combinations of fexofenadine-pseudoephedrine and loratadin montelukast in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:73-9.
389. Santos CB, Hanks C, McCann J, Lehman EB, Pratt E, Craig TJ. The role of montelukast on perennial allergic rhinitis and associated sleep disturbances and daytime somnolence. *Allergy Asthma Proc* 2008;29:140-5.
390. Hughes K, Glass C, Ripchinski M, et al. Efficacy of the topical nasal steroid budesonide on improving sleep and daytime somnolence in patients with perennial allergic rhinitis. *Allergy* 2003;58:380-5.
391. McColley SA, Carroll JL, Curtis S, Loughlin GM, Sampson HA. High prevalence of allergic sensitization in children with habitual snoring and obstructive sleep apnea. *Chest* 1997;111:170-3.
392. Kaditis AG, Finder J, Alexopoulos EL, et al. Sleep-disordered breathing in 3860 Greek children. *Pediatr Pulmonol* 2004;37:499-509.
393. Marshall PS, O'Hara C, Steinberg P. Effects of seasonal allergic rhinitis during treatment with intra-



- nasal budesonide. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:240-4.
394. Urschitz MS, Guenther A, Eggebrecht E, et al. Snoring, intermittent hypoxia and academic performance in primary school children. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:464-8.
395. Mir E, Panjabi C, Shah A. Impact of allergic rhinitis in school going children. *Asia Pasific Allergy* 2012;2:93-100.
396. Bousquet J, Reid J, van Weel C, et al. Allergic rhinitis management pocket reference 2008. *Allergy* 2008;63:990-6.
397. Chivato T, Valovirta E, Dahl R, Monchy J, Thomsen A, Palkonen S. Allergy, living and learning: diagnosis and treatment of allergic respiratory diseases in Europe. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012;22:168-79.
398. Marshall PS, O-Hara C, Steinberg P. Effects of seasonal allergic rhinitis on selected cognitive abilities. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84:403-10.
399. Blaiss MS. Pediatric allergic rhinitis: physical and mental complications. *Allergy Asthma Proc* 2008;29:1-6.
400. Moscato G, Rolla G, Siracusa A. Occupational rhinitis: consensus on diagnosis and medicolegal implications. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;19:36-42.
401. Meggs WJ. RADS and RUDS- the toxic induction of asthma and rhinitis. *J Toxicol* 1994;2:487-501.
402. Siracusa A, Desrosiers M, Marabini A. Epidemiology of occupational rhinitis: prevalence, aetiology and determinants. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1519-34.
403. Ruoppi P, Koistinen T, Susitaival P, Honkanen J, Soinen H. Frequency of allergic rhinitis to laboratory animals in university employees as confirmed by chamber challenges. *Allergy* 2004;59:295-301.
404. Nathan RA, Eccles R, Howarth PH, Steinsvag SK, Toggias A. Objective monitoring of nasal patency and nasal physiology in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:442-59.
405. Malm L, Gerth van Wijk R, Bachert C. Guidelines for nasal provocations with aspects on nasal patency, airflow, and airflow resistance. International Committee on Objective Assessment of the Nasal Airways, International Rhinologic Society. *Rhinology* 2000;38:1-6.
406. Yüksel H. Pediatrik allerjide yaşam kalitesi. Öneş Ü (editör). *Güncel Çocuk Sağlığı: Pediatrik Allerji*. 2008:158-61.
407. Juniper EF, Stahl E, Doty RL, Simons FER, Allen DB, Howarth PR. Clinical outcomes and adverse effect monitoring in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:390-413.
408. Yüksel H, Yılmaz Ö, Söğüt A, Kırmaz C. Validation and reliability study of the Turkish version of pediatric rhinitis quality of life questionnaire. *Turk J Pediatr* 2009;51:361-6.
409. Yüksel H, Yılmaz O, Alkan S, Değirmenci PB, Kırmaz C. Validity and reliability of Turkish version of rhinitis and mini-rhinitis quality of life questionnaire. *Allergol Immunopathol* 2009;37:293-7.
410. Yuksel H, Yilmaz O, Sogut A, Ertan P, Onur E. Correlation of quality of life with clinical parameters and ECP levels in children with allergic rhinoconjunctivitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;148:18-22.
411. Berger WE. Allergic rhinitis in children: diagnosis and management strategies. *Paediatr Drugs* 2004;6:233-50.
412. Demoly P, Bousquet J, Romano A. In vivo methods for study of allergy: skin tests, techniques and interpretation. In: Middleton E, Adkinson NF, Bochner BS, et al. (eds). *Allergy, Principles and Practice*. 7<sup>th</sup> ed. St. Louis: Mosby, 2008:1267-79.
413. Demoly P, Bousquet J, Manderscheid JC, Dreborg S, Dhivert H, Michel FB. Precision of skin prick and puncture tests with nine methods. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:758-62.
414. Karakaya G, Ozturk AB, Kalyoncu AF. Prediction of atopy by skin prick tests in patients with asthma and/or persistent rhinitis. *Allergol Immunopathol* 2012;40:37-40.
415. Oppenheimer J, Nelson HS. Skin testing. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;2(Suppl 1):S6-S12.
416. Sanchez-Lopez G, Cizur M, Sanz B, Sanz ML. Prick-prick with fresh foods in patients with latex allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2000;10:280-2.
417. Niggemann B. The role of the atopy patch test (APT) in diagnosis of food allergy in infants and children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2001;12(Suppl 14):S37-S40.
418. EAACI. Position paper: Allergen standardization and skin tests. The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 1993;48(Suppl 14):S48-S82.
419. Bousquet J, Heinzlering L, Bachert C, et al; Global Allergy and Asthma European Network; Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy* 2012;67:18-24.
420. Şahiner UM, Civelek E, Yavuz ST, Büyüktiryaki AB, Tuncer A, Şekerel BE. Skin prick testing to aeroallergen extracts: what is the optimal panel in children and adolescents in Turkey? *Int Arch Allergy Immunol* 2012;157:391-8.
421. Menardo JL, Bousquet J, Rodiere M, Astruc J, Michel FB. Skin test reactivity in infancy. *J Allergy Clin Immunol* 1985;75:646-51.
422. Sin BA, Inceoglu O, Mungan D, Celik G, Kaplan A, Misirligil Z. Is it important to perform pollen skin prick tests in the season? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86:382-6.
423. Oppenheimer JJ, Nelson HS. Seasonal variation in immediate skin test reactions. *Ann Allergy* 1993;71:227-9.
424. Ishizaka K, Ishizaka T. Identification of gamma-E-antibodies as a carrier of reaginic activity. *J Immunol* 1967;99:1187-98.

425. Johansson SG. Raised levels of a new immunoglobulin class (IgND) in asthma. *Lancet* 1967;2:951-3.
426. Zetterstrom O, Johansson SG. IgE concentrations measured by PRIST in serum of healthy adults and in patients with respiratory allergy. A diagnostic approach. *Allergy* 1981;36:537-47.
427. Dykewicz MS, Fineman S. Executive summary of joint task force practice parameters on diagnosis and management of rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:463-8.
428. Wide L, Bennich H, Johansson SG. Diagnosis of allergy by an in-vitro test for allergen antibodies. *Lancet* 1967;2:1105-7.
429. Johansson SG, Bennich H, Foucard T. Quantitation of IgE antibodies and allergens by the radioallergosorbent test, RAST. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1973;45:55-6.
430. Bousquet J, Chanez P, Chanal I, Michel FB. Comparison between RAST and Pharmacia CAP system: a new automated specific IgE assay. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:1039-43.
431. Pastorello EA, Incorvaia C, Pravettoni V, Marelli A, Farioli L, Ghezzi M. Clinical evaluation of CAP System and RAST in the measurement of specific IgE. *Allergy* 1992;47:463-6.
432. Kelso JM, Sodhi N, Gosselin VA, Yunginger JW. Diagnostic performance characteristics of the Standard Phadebas RAST, modified RAST, and pharmacia CAP system versus skin testing. *Ann Allergy* 1991;67:511-4.
433. de Blay F, Zana H, Oner M, Verot A, Velten M, Pauli G. Receiver operating characteristic analysis: a useful method for a comparison of the clinical relevance of two in vitro IgE tests. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:255-63.
434. Gleeson M, Cripps A, Hensley M, Wlodarczyk J, Henry R, Clancy R. A clinical evaluation in children of the Pharmacia ImmunoCAP system for inhalant allergens. *Clin Exp Allergy* 1996;26:697-702.
435. Cobbaert CM, Jonker GJ. Allergy testing on the IMMULITE 2000 Random-Access immunoanalyzer-a clinical evaluation study. *Clin Chem Lab Med* 2005;43:772-81.
436. Soderstrom L, Kober A, Ahlstedt S, et al. A further evaluation of the clinical use of specific IgE antibody testing in allergic diseases. *Allergy* 2003;58:921-8.
437. Ahlstedt S, Murray CS. In vitro diagnosis of allergy: how to interpret IgE antibody results in clinical practice. *Prim Care Respir J* 2006;15:228-36.
438. Bernstein I. Proceedings of the task force on guidelines for standardizing old and new technologies used for the diagnosis and treatment of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:487-526.
439. Yman L. Standardization of IgE antibody assays. *J Int Fed Clin Chem* 1991;3:198-203.
440. Laffer S, Duchene M, Reimtzter I, et al. Common IgE-epitopes of recombinant Phl p 1, the major timothy grass pollen allergen and natural group I grass pollen isoallergens. *Mol Immunol* 1996;33:417-26.
441. Cramer R, Lidholm J, Gronlund H, Stuber D, Blaser K, Menz G. Automated specific IgE assay with recombinant allergens: evaluation of the recombinant *Aspergillus fumigatus* allergen I in the Pharmacia Cap System. *Clin Exp Allergy* 1996;26:1411-9.
442. Quiralte J, Llanes E, Barral P, et al. Ole e 2 and Ole e 10: new clinical aspects and genetic restrictions in olive pollen allergy. *Allergy* 2005;60:360-5.
443. Park JW, Kim KS, Jin HS, et al. Der p 2 isoallergens have different allergenicity, and quantification with 2-site ELISA using monoclonal antibodies is influenced by the isoallergens. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1042-7.
444. Mari A. Skin test with a timothy grass (*Phleum pratense*) pollen extract vs. IgE to a timothy extract vs. IgE to rPhl p 1, rPhl p 2, nPhl p 4, rPhl p 5, rPhl p 6, rPhl p 7, rPhl p 11, and rPhl p 12: epidemiologic and diagnostic data. *Clin Exp Allergy* 2003;33:43-51.
445. Scheurer S. Improvement of the diagnosis of allergy by using purified allergens. *Clin Exp Allergy* 2006;36:1483-6.
446. De Amici M, Mosca M, Vignini M, Quagliani S, Moratti R. Recombinant birch allergens (Bet v 1 and Bet v 2) and the oral allergy syndrome in patients allergic to birch pollen. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:490-2.
447. Siles RI, Hsieh FH. Allergy blood testing: a practical guide for clinicians. *Cleve Clin J Med* 2011;78:585-92.
448. Greiner AN, Hellings PW, Rotiroti G, Scadding GK. Allergic rhinitis. *Lancet* 2011;378:2112-22.
449. Chinoy B, Yee E, Bahna SL. Skin testing versus radioallergo sorbent testing for indoor allergens. *Clin Mol Allergy* 2005;3:4.
450. Pastorello EA, Incorvaia C, Ortolani C, et al. Studies on the relationship between the level of specific IgE antibodies and the clinical expression of allergy: I. Definition of levels distinguishing patients with symptomatic from patients with asymptomatic allergy to common aeroallergens. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:580-7.
451. Niemeijer NR, Fluks AF, deMonchy JG. Optimization of skin testing: II. Evaluation of concentration and cutoff values, as compared with RAST and clinical history, in a multicenter study [see comments]. *Allergy* 1993;48:498-503.
452. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:891-6.
453. Boyano Martinez T, Garcia-Ara C, Diaz-Pena JM, Munoz FM, Garcia Sanchez G, Esteban MM. Validity of specific IgE antibodies in children with egg allergy. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1464-9.
454. Simpson A, Soderstrom L, Ahlstedt S, Murray CS, Woodcock A, Custovic A. IgE antibody quantification



- and the probability of wheeze in preschool children. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:744-9.
455. Deinhofer K, Sevcik H, Balic N, et al. Microarrayed allergens for IgE profiling. *Methods* 2004;32:249-54.
456. Harwanegg C, Hiller R. Protein microarrays for the diagnosis of allergic diseases: state-of-the-art and future development. *Clin Chem Lab Med* 2005;43:1321-6.
457. Matsuya T, Otake K, Tashiro S, Hoshino N, Katada M, Okuyama T. A new time-resolved fluorometric microarray detection system using core-shell-type fluorescent nanosphere and its application to allergen microarray. *Anal Bioanal Chem* 2006;385:797-806.
458. Eriksson NE. Allergy screening with Phadiatop and CAP Phadiatop in combination with a questionnaire in adults with asthma and rhinitis. *Allergy* 1990;45:285-92.
459. van Toorenenbergen AW, Oranje AP, Vermeulen AM, Aarsen RS. IgE antibody screening in children. Evaluation of the Phadiatop Paediatric. *Allergy* 1991;46:180-5.
460. Costongs GM, Bas BM. The first fully automated allergy analyser Uni-CAP: comparison with IMMULITE for allergy panel testing. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997;35:885-8.
461. Crobach MJ, Kaptein AA, Kramps JA, Hermans J, Ridderikhoff J, Mulder JD. The Phadiatop test compared with RAST, with the CAP system; proposal for a third Phadiatop outcome: inconclusive. *Allergy* 1994;49:170-6.
462. Kam KL, Hsieh KH. Comparison of three in vitro assays for serum IgE with skin testing in asthmatic children. *Ann Allergy* 1994;73:329-36.
463. Benveniste J. The human basophil degranulation test as an in vitro method for the diagnosis of allergies. *Clin Allergy* 1981;11:1-11.
464. Knol EF, Mul FP, Jansen H, Calafat J, Roos D. Monitoring human basophil activation via CD63 monoclonal antibody 435. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:328-38.
465. Gane P, Pecquet C, Crespeau H, Lambin P, Leynardier F, Rouger P. Flow cytometric monitoring of allergen induced basophil activation. *Cytometry* 1995;19:361-5.
466. Nopp A, Johansson SG, Ankerst J, et al. Basophil allergen threshold sensitivity: a useful approach to anti-IgE treatment efficacy evaluation. *Allergy* 2006;61:298-302.
467. Valenta R, Ferreira F, Grote M, et al. Identification of profilin as an actin-binding protein in higher plants. *J Biol Chem* 1993;268:22777-81.
468. Erdmann SM, Sachs B, Schmidt A, et al. In vitro analysis of birchpollen-associated food allergy by use of recombinant allergens in the basophil activation test. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;136:230-8.
469. Rossi RE, Monasterolo G, Operti D. A comparative study of the tryptase release test and the cellular allergen stimulation test (CAST) in mite sensitive patients. *Clin Exp Allergy* 1998;28:752-7.
470. Medrala W, Malolepszy J, Medrala AW, et al. CAST-ELISA test-a new diagnostic tool in pollen allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1997;7:32-5.
471. Ferrer M, Sanz ML, Prieto I, Vila L, Oehling A. Study of IgE-dependent sulphido leukotriene cellular releasability. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1998;8:17-22.
472. Huggins KG, Brostoff J. Local production of specific IgE antibodies in allergic-rhinitis patients with negative skin tests. *Lancet* 1975;2:148-50.
473. Miadonna A, Leggeri E, Tedeschi A, Zanussi C. Clinical significance of specific IgE determination on nasal secretion. *Clin Allergy* 1983;13:155-64.
474. Deuschl H, Johansson SG. Specific IgE antibodies in nasal secretion from patients with allergic rhinitis and with negative or weakly positive RAST on the serum. *Clin Allergy* 1977;7:195-202.
475. Ortolani C, Miadonna A, Adami R, Restuccia M, Zanussi C. Correlation of the specific IgE in serum and nasal secretions with clinical symptoms in atopics. *Clin Allergy* 1981;11:249-56.
476. Blackley C. Experimental researches on the causes and nature of catarrhus aestivus. London: Balliere Tindall & Cox, 1873.
477. Aschan G, Drettner B. Nasal obstruction at provocation experiments in patients with hay-fever. *Acta Otolaryngol* 1958;140:91-9.
478. Bachert C, Gonsior E, Berdel D. Richtlinien für die durchführung von nasalen Provokationen mit Allergen bei Erkrankungen der oberen Luftwege. *Allergologie* 1990;13:53-6.
479. Druce HM, Schumacher MJ. Nasal provocation challenge. The Committee on Upper Airway Allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:261-4.
480. Schumacher MJ. Nasal provocation test. *Rhinology* 1992;14:242-6.
481. Melillo G, Bonini S, Cocco G, et al. EAACI provocation tests with allergens. Report prepared by the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Subcommittee on provocation tests with allergens. *Allergy* 1997;52(Suppl 35):S1-S35.
482. Litvyakova LI, Baraniuk JN. Nasal provocation testing: a review. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86:355-65.
483. Litvyakova LI, Baraniuk JN. Human nasal allergen provocation for determination of true allergic rhinitis: methods for clinicians. *Curr Allergy Asthma Rep* 2002;2:194-202.
484. Gosepath J, Amedee RG, Mann WJ. Nasal provocation testing as an international standard for evaluation of allergic and nonallergic rhinitis. *Laryngoscope* 2005;115:512-6.
485. Valero A, Amat P, Sanosa J, Sierra P, Malet A, Garcia PA. Hypersensitivity to wheat flour in bakers. *Allergol et Immunopathol* 1988;16:309-14.

486. Desrosiers M, Nguyen B, Ghezzi H, Leblanc C, Malo JL. Nasal response in subjects undergoing challenges by inhaling occupational agents causing asthma through the nose and mouth. *Allergy* 1998;53:840-8.
487. Airaksinen L, Tuomi T, Vanhanen M, Voutilainen R, Toskala E. Use of nasal provocation test in the diagnostics of occupational rhinitis. *Rhinology* 2007;45:40-6.
488. Rosenberg GL, Rosenthal RR, Norman PS. Inhalation challenge with ragweed pollen in ragweed-sensitive asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 1983;71:302-10.
489. Druce HM. Nasal provocation challenge-strategies for experimental design. *Ann Allergy* 1988;60:191-5.
490. Van Hage-Hamsten M, Pauli G. Provocation testing with recombinant allergens. *Methods* 2004;32:281-91.
491. Demoly P, Campbell B, Lebel B, Bosquet J. Experimental models in rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1999;29(Suppl 3):S72-S6.
492. Kochetova IUI, Mokronosova MA, Liaporova TV. Changes in the cytological analysis of nasal secretions during a nasal secretion. *Klin Lab Diagn* 2002;11:12-4.
493. Howarth PH, Persson CGA, Metzler EO, Jacobson MR, Durham SR, Silkoff PE. Objective monitoring of nasal airway inflammation in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(Suppl 1):S414-S41.
494. Gorski P, Krakowiak A, Pazdrak K, Palczynski C, Ruta U, Walusiak J. Nasal challenge test in the diagnosis of allergic respiratory diseases in subjects occupationally exposed to a high molecular allergen (flour). *Occup Med (London)* 1998;48:91-7.
495. Castano R, Thériault G, Maghni K, Ghezzi H, Malo JL, Gautrin D. Reproducibility of nasal lavage in the context of the inhalation challenge investigation of occupational rhinitis. *Am J Rhinol* 2008;22:271-5.
496. Kharitonov SA, Rajakulasingam K, O'Connor B, Durham SR, Barnes PJ. Nasal nitric oxide is increased in patients with asthma and allergic rhinitis and may be modulated by nasal glucocorticoids. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:58-64.
497. Braunstahl GJ, Fokkens WJ, Overbeek SE, Klein Jan A, Hoogsteden HC, Prins JB. Mucosal and systemic inflammatory changes in allergic rhinitis and asthma: a comparison between upper and lower airways. *Clin Exp Allergy* 2003;33:579-87.
498. American Thoracic Society; European Respiratory Society. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:912-30.
499. Quirce S, Lemiere C, Blay de F, et al. Non invasive methods for assessment of airway inflammation in occupational settings. *Allergy* 2010;65:445-58.
500. Frischer T, Baraldi E. Upper airway sampling. *Am J Respir Care Med* 2000;162:28-30.
501. Nowacki Z, Neuberger J, Strzałka K, Szczepanik M, Szczepanik R, Mazurek H. Is prediction of the allergic march possible on the basis of nasal cytology? *Pneumonol Alergol Pol* 2010;78:263-70.
502. Jacobson MR, Juliusson S, Lowhagen O, Balder B, Kay AB, Durham SR. Effect of topical corticosteroids on seasonal increases in epithelial eosinophils and mast cells in allergic rhinitis: a comparison of nasal brush and biopsy methods. *Clin Exp Allergy* 1999;29:1347-55.
503. Raulf-Heimsoth M, Wirtz C, Papenfuss F, Baur X. Nasal lavage mediator profile and cellular composition of nasal brushing material during latex challenge tests. *Clin Exp Allergy* 2000;30:110-21.
504. Pipkorn U, Enerbäck L. A method for the preparation of imprints from the nasal mucosa. *J Immunol Methods* 1984;73:133-7.
505. Mygind N. *Nasal Allergy*. 2<sup>nd</sup> ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1979:170-81.
506. Canakcioglu S, Tahamiler R, Saritzali G, et al. Evaluation of nasal cytology in subjects with chronic rhinitis: a 7-year study. *A J Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;30:312-7.
507. Burrows B, Hasan FM, Barbee RA, et al. Epidemiologic observations on eosinophilia and its relation to respiratory disorders. *Am Rev Respir Dis* 1980;122:709-19.
508. Jankowski R, Persoons M, Foliguet B, et al. Eosinophil count in nasal secretions of subjects with and without nasal symptoms. *Rhinology* 2000;38:23-32.
509. Miller RE, Paradise JL, Friday GA, Fireman P, Voith D. The nasal smear for eosinophils. Its value in children with seasonal allergic rhinitis. *Am J Dis Child* 1982;136:1009-11.
510. Cohen GA, MacPherson GA, Golembesky HE, Jalowayski AA, O'Connor RD. Normal nasal cytology in infancy. *Ann Allergy* 1985;54:112-4.
511. Zeiger RS, Heller S. Development of nasal basophilic cells and nasal eosinophils from age 4 months through 4 years in children of atopic parents. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:723-34.
512. Meltzer EO, Orgel HA, Bronsky EA, et al. A dose-ranging study of fluticasone propionate aqueous nasal spray for seasonal allergic rhinitis assessed by symptoms, rhinomanometry, and nasal cytology. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:221-30.
513. Jacobs RL, Freedman PM, Boswell RN. Nonallergic rhinitis with eosinophilia (NARES syndrome): clinical and immunologic presentation. *J Allergy Clin Immunol* 1981;67:253-62.
514. Jong CN, Olson NY, Nadel GL, Phillips PS, Gill FF, Neiburger JB. Use of nasal cytology in the diagnosis of occult chronic sinusitis in asthmatic children. *Ann Allergy* 1994;73:509-14.

515. Gustafsson LE, Leone AM, Persson MG, Wiklund NP, Moncada S. Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, guinea pigs and humans. *Biochem Biophys Res Commun* 1991;181:852-7.
516. Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Respir J* 1993;6:1368-70.
517. Struben VM, Wieringa MH, Feenstra L, de Jongste JC. Nasal nitric oxide and nasal allergy. *Allergy* 2006;61:665-70.
518. Kawamoto H, Takeno S, Yajin K. Increased expression of inducible nitric oxide synthase in nasal epithelial cells in patients with allergic rhinitis. *Laryngoscope* 1999;109:2015-20.
519. Arnal JF, Didier A, Rami J, et al. Nasal nitric oxide is increased in allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1997;27:358-62.
520. Baraldi E, Azzolin NM, Carrà S, Dario C, Marchesini L, Zacchello F. Effect of topical steroids on nasal nitric oxide production in children with perennial allergic rhinitis: a pilot study. *Respir Med* 1998;92:558-61.
521. Henriksen AH, Sue-Chu M, Holmen TL, Langhammer A, Bjermer L. Exhaled and nasal NO levels in allergic rhinitis: relation to sensitization, pollen season and bronchial hyperresponsiveness. *Eur Respir J* 1999;13:301-6.
522. Palm JP, Alving K, Lundberg JO. Characterization of airway nitric oxide in allergic rhinitis: the effect of intranasal administration of L-NAME. *Allergy* 2003;58:885-92.
523. Maniscalco M, Sofia M, Carratù L, Higenbottam T. Effect of nitric oxide inhibition on nasal airway resistance after nasal allergen challenge in allergic rhinitis. *Eur J Clin Invest* 2001;31:462-6.
524. Wodehouse T, Kharitonov SA, Mackay IS, Barnes PJ, Wilson R, Cole PJ. Nasal nitric oxide measurements for the screening of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 2003;21:43-7.
525. Dötsch J, Demiraçça S, Terbrack HG, Hüls G, Rascher W, Köhl PG. Airway nitric oxide in asthmatic children and patients with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 1996;9:2537-40.
526. Malinowski A, Alving K, Kalm-Stephens P, Janson C, Nordvall L. Increased exhaled nitric oxide predicts new-onset rhinitis and persistent rhinitis in adolescents without allergic symptoms. *Clin Exp Allergy* 2012;42:433-40.
527. Wilson AM, Sims EJ, Orr LC, et al. Effects of topical corticosteroid and combined mediator blockade on domiciliary and laboratory measurements of nasal function in seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:344-9.
528. Ahlstrom-Emanuelsson C, Persson CG, Svensson C, et al. Establishing a model of seasonal allergic rhinitis and demonstrating dose-response to a topical glucocorticosteroid. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:159-65.
529. Meltzer EO, Malmstrom K, Lu S, et al. Concomitant montelukast and loratadine as treatment for seasonal allergic rhinitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:917-22.
530. Can D, Tanaç R, Demir E, Gülen F, Veral A. Efficacy of pollen immunotherapy in seasonal allergic rhinitis. *Pediatr Int* 2007;49:64-9.
531. Lee DKC, Jackson CM, Soutar P, et al. Effects of single or combined histamine H1-receptor and leukotriene CysLT1-receptor antagonism on nasal adenosine monophosphate challenge in persistent allergic rhinitis. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57:714-9.
532. Karakoc GB, Yılmaz M, Altıntaş DU, Kendirli SG. Can serum-specific IgE/total IgE ratio predict clinical response to allergen-specific immunotherapy in children monosensitized to house dust mite? *J Allergy (Cairo)* 2012;2012:694094.
533. Krouse J, Lundz V, Fokkens W, Meltzer E. Diagnostic strategies in nasal congestion. *Int J Gen Med* 2010;3:59-67.
534. Wheeler SM, Corey JP. Evaluation of upper airway obstruction—an ENT perspective. *Pulm Pharmacol Ther* 2008;21:433-41.
535. Prescott CAJ, Prescott KE. Peak nasal inspiratory flow measurement: an investigation in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1995;32:137-41.
536. Schumacher MJ. Nasal congestion and airway obstruction: the validity of available objective and subjective measures. *Curr Allergy Asthma Rep* 2002;2:245-51.
537. Mim M, Sussman G, Hebert J, Lumry W, Lutsky B, Gates D. Desloratadine therapy for symptoms associated with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96:460-5.
538. Can D, Tanac R, Demir E, Gulen F, Veral A. Is the usage of intranasal glucocorticosteroids alone in allergic rhinitis sufficient? *Allergy Asthma Proc* 2006;27:248-53.
539. Wihl J, Malm L. Rhinomanometry and nasal peak expiratory and inspiratory flow rate. *Ann Allergy* 1988;61:50-5.
540. Can D, Gülen F, Tanaç R, Demir E, Yenigün A. Ege bölgesi okul çocuklarının nazal inspiratuar tepe akım hızı değerleri. *Asthma Allergy Immunol* 2011;9:138-43.
541. Priftis KN, Drigopoulos K, Sakalidou A, Triga M, Kallis V, Nicolaidou P. Subjective and objective nasal obstruction assessment in children with chronic rhinitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006;70:501-5.
542. Ciprandi G, Tosca MA, Marseglia GL, Klersy C. Relationships between allergic inflammation and nasal airflow in children with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:258-61.
543. Bousquet PJ, Combescure C, Neukirch F, et al. Visual analog scales can assess the severity of rhinitis graded

- according to ARIA guidelines. *Allergy* 2007;62:367-72.
544. Hornblow AR, Kidson MA. The visual analog scale for anxiety: a validation study. *Aust N Z J Psychiatry* 1976;10:339-41.
545. EC. Measurement of pain. *Lancet* 1974;2:1127-31.
546. Marseglia GL, Cirillo I, Klersy C, et al. Clinical assessment of nasal decongestion test by VAS in adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20:187-91.
547. Bousquet PJ, Combescure C, Klossek JM, Dures JP, Bousquet J. Change in visual analog scale in a pragmatic randomized cluster trial of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1349-54.
548. Leopold DA. The relationship between nasal anatomy and human olfaction. *Laryngoscope* 1988;98:1232-8.
549. Hotchkiss WI. Influence of prednisone on nasal polypoidosis with anosmia. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1956;24:278-83.
550. Cowart BJ, Flynn-Rodden K, McGeady SJ, Lowry LD. Hyposmia in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:747-51.
551. Apter AJ, Mott A, Frank M, Clive J. Allergic rhinitis and olfactory loss. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;75:311-6.
552. Simola M, Malmberg H. Sense of smell in allergic and nonallergic rhinitis. *Allergy* 1998;53:190-4.
553. Haro J, Benitez P, Alobid I, Gonzales JA, Pascual B, Mullol J. Olfactory alterations in allergic rhinitis to pollens and mites. *Acta Otorinolaringol Esp* 2008;59:47-51.
554. Passali GC, Ralli M, Gali J, Calo L, Paludetti G. How relevant is the impairment of smell for the quality of life in allergic rhinitis? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:238-42.
555. Doty RL, Shaman P, Dann M. Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfaction. *Physiol Behav* 1984;32:489-502.
556. Cardesin A, Alobid I, Benitez P, et al. Barcelona Smell Test-24 (BAST-24): validation and smell characteristics in the healthy Spanish population. *Rhinology* 2006;44:83-9.
557. Dalton P, Mennella JA, Cowart BJ, Maute C, Pribitkin EA, Reilly JS. Evaluating the prevalence of olfactory dysfunction in a pediatric population. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1170:537-42.
558. Schoenwetter WF, Dupclay L Jr, Appajosyula S, Botteman MF, Pashos CL. Economic impact and quality of-life burden of allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin* 2004;20:305-17.
559. Bousquet J, Neukirch F, Bousquet PJ, et al. Severity and impairment of allergic rhinitis in patients consulting in primary care. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:158-62.
560. Juniper EF, Rohrbaugh T, Meltzer EO. A questionnaire to measure quality of life in adults with nocturnal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:484-90.
561. Baiardini I, Pasquali M, Giardini A, et al. Rhinasthma: a new specific QoL questionnaire for patients with rhinitis and asthma. *Allergy* 2003;58:289-94.
562. Mansfield LE, Diaz G, Posey CR, Flores-Neder J. Sleep disordered breathing and daytime quality of life in children with allergic rhinitis during treatment with intranasal budesonide. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:240-4.
563. Blaiss M, Reigel T, Philpot E. A study to determine the impact of rhinitis on sufferers sleep and daily routine. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(Suppl 2):S197.
564. Nathan RA. The burden of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2007;28:3-9.
565. Meltzer EO. Quality of life in adults and children with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(Suppl 1):S45-S53.
566. Tanner LA, Reilly M, Meltzer EO, Bradford JE, Mason J. Effect of fexofenadine HCl on quality of life and work, classroom, and daily activity impairment in patients with seasonal allergic rhinitis. *Am J Manag Care* 1999;5(Suppl 4):S235-S47.
567. Blaiss MS. Important aspects in management of allergic rhinitis: compliance, cost, and quality of life. *Allergy Asthma Proc* 2003;24:231-8.
568. Scadding GK, Richards DH, Price MJ. Patient and physician perspectives on the impact and management of perennial and seasonal allergic rhinitis. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2000;25:551-7.
569. Kay GG. The effects of antihistamines on cognition and performance. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:622-7.
570. Leynaert B, Neukirch C, Liard R, Bousquet J, Neukirch F. Quality of life in allergic rhinitis and asthma. A population-based study of young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1391-6.
571. Kalpaklıoğlu AF, Baççioğlu A. Evaluation of quality of life: impact of allergic rhinitis on asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18:168-73.
572. Anz CB, Dykewicz MS. Rhinitis. In: Adelman DC, Casale TB, Corren J (eds). *Manual of Allergy and Immunology*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2012:67-80.
573. ARIA in the pharmacy: management of allergic rhinitis symptoms in the pharmacy. *Allergic rhinitis and its impact on asthma*. *Allergy* 2004;59:373-87.
574. Chen YC, Tsai CH, Lee YL. Early-life indoor environmental exposures increase the risk of childhood asthma. *Int J Hygiene Envir Health* 2011;215:19-25.
575. Sheikh A, Hurwitz B, Nurmatov U, van Schayck CP. House dust mite avoidance measures for perennial allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD001563.



576. Nurmatov U, vanSchayck CP, Hurwitz B, Sheikh A. House dust mite avoidance measures for perennial allergic rhinitis: an updated Cochrane systematic review. *Allergy* 2012;67:158-65.
577. Sheehan WJ, Rangithienchai PA, Wood RA, DonRivard BA. Pest and allergen exposure and abatement in inner city asthma: a work group report of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology Indoor Allergy/Air Pollution Committee. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:575-81.
578. Gentile DA, Skoner DP. Allergic rhinitis: management. In: Leung DYM, Sampson HA, Geha R, Szefer SJ (eds). *Pediatric Allergy, Principles and Practice*. 2<sup>nd</sup> ed. Edinburgh: Saunders, 2010.
579. Rachelefsky GS. Pharmacologic management of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:367-9.
580. Meltzer EO. The role of nasal corticosteroids in the treatment of rhinitis. *Immunol Allergy Clin N Am* 2011;31:545-60.
581. Ratner PH, Wingertzahn MA, van Bavel JH, Hampel F, Darken PF, Shah T. Efficacy and safety of ciclesonide nasal spray for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1142-8.
582. Berkowitz RB, Roberson S, Zora J, et al. Mometasone furoate nasal spray is rapidly effective in the treatment of seasonal allergic rhinitis in an outdoor (park), acute exposure setting. *Allergy Asthma Proc* 1999;20:167-72.
583. Nathan RA, Yancey SW, Waitkus-Edwards K, et al. Fluticasone propionate nasal spray is superior to montelukast for allergic rhinitis while neither affects overall asthma control. *Chest* 2005;128:1910-20.
584. Pullerits T, Praks L, Ristioja V, Lötval J. Comparison of a nasal glucocorticoid, antileukotriene, and a combination of antileukotriene and antihistamine in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:949-55.
585. Ratner PH, Hampel F, Van Bavel J, et al. Combination therapy with azelastine hydrochloride nasal spray in the treatment of patients with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:74-81.
586. Skoner DP, Rachelefsky GS, Meltzer EO, et al. Detection of growth suppression in children during treatment with intranasal beclomethasone dipropionate. *Pediatrics* 2000;105:E23.
587. Scadding GK, Durham SR, Mirakian R, et al. BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis. BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2008;38:19-42.
588. Rodrigo GJ, Yanez A. The role of antileukotriene therapy in seasonal allergic rhinitis: a systematic review of randomized trials. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96:779-86.
589. Grainger J, Drake-Lee A. Montelukast in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol* 2006;31:360-7.
590. Patel P, Philip G, Yang W, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of montelukast for treating perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95:551-7.
591. Philip G, William-Herman D, Patel P, et al. Efficacy of montelukast for treating perennial allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2007;28:296-304.
592. Borderias L, Mincewicz G, Paggiaro PL, et al. Asthma control in patients with asthma and allergic rhinitis receiving add-on montelukast therapy for 12 months: a retrospective observational study. *Curr Med Res Opin* 2007;23:721-30.
593. Chen ST, Lu KH, Sun HL, Chang WT, Lue KH, Chou MC. Randomized placebo-controlled trial comparing montelukast and cetirizine for treating perennial allergic rhinitis in children aged 2-6 yr. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:49-54.
594. Ciebiada M, Górka-Ciebiada M, Dubuske LM, Górski P. Montelukast with desloratadine or levocetirizine for the treatment of persistent allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:664-71.
595. Adsule SM, Misra D. Long term treatment with montelukast and levocetirizine combination in persistent allergic rhinitis: review of recent evidence. *J Indian Med Assoc* 2010;108:381-2.
596. Cingi C, Ozlugedik S. Effects of montelukast on quality of life in patients with persistent allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;142:654-8.
597. Ciebiada M, Górka-Ciebiada M, Barylski M, Kmiecik T, Górski P. Use of montelukast alone or in combination with desloratadine or levocetirizine in patients with persistent allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy* 2011;25:1-6.
598. Ciprandi G, Tosca MA, Milanese M, Schenone G, Rica V. Antihistamines added to an antileukotriene in treating seasonal allergic rhinitis: histamine and leukotriene antagonism. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2004;36:67-70.
599. Cingi C, Gunhan K, Gage-White L, Unlu H. Efficacy of leukotriene antagonists as concomitant therapy in allergic rhinitis. *Laryngoscope* 2010;120:1718-23.
600. Di Lorenzo G, Pacor ML, Pellitteri ME, et al. Randomized placebo-controlled trial comparing fluticasone aqueous nasal spray in mono-therapy, fluticasone plus cetirizine, fluticasone plus montelukast and cetirizine plus montelukast for seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2004;34:259-67.
601. Saengpanish S, de Tineo M, Naclerio RM, Baroody FM. Fluticasone nasal spray and the combination of loratadine and montelukast in seasonal allergic rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:557-62.
602. Wilson AM, Orr LC, Sims EJ, Lipworth BJ. Effects of monotherapy with intranasal corticosteroid or combined oral antihistamine and leukotriene receptor antagonists in seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2001;31:61-8.

603. Pinar E, Eryigit O, Oncel S, Cali C, Yılmaz O, Yuksel H. Efficacy of nasal corticosteroids alone or combined with antihistamines or montelukast in treatment of allergic rhinitis. *Auris Nasus Larynx* 2008;35:61-6.
604. Topuz B, Ogmen GG. Montelukast as an adjuvant to mainstay therapies in patients with seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2003;33:823-6.
605. Rosenwasser L. New insights into the pathophysiology of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2007;28:10-5.
606. Johnson DA, Hricik JG. The pharmacology of alpha-adrenergic decongestants. *Pharmacotherapy* 1993;13:110.
607. Marinetti L, Lehman L, Casto B, et al. Over-the-counter cold medications-postmortem findings in infants and the relationship to cause of death. *J Anal Toxicol* 2005;29:738-43.
608. Barnes ML, Bialosterski BT, Gray RD, et al. Decongestant effects of nasal xylometazoline and mometasone furoate in persistent allergic rhinitis. *Rhinology* 2005;43:291-5.
609. Morris S, Eccles R, Martez SJ, et al. An evaluation of nasal response following different treatment regimes of oxymetazoline with reference to rebound congestion. *Am J Rhinol* 1997;11:109-15.
610. Hatton RC, Winterstein AG, McKelvey RP, et al. Efficacy and safety of oral phenylephrine: systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2007;41:381-90.
611. Falliers CJ, Redding MA. Controlled comparison of a new antihistamine-decongestant combination to its individual components. *Ann Allergy* 1980;45:75-80.
612. Georgitis JW. Nasal atropine sulfate efficacy and safety of 0.050% and 0.075% solutions for severe rhinorrhea. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124:916-20.
613. Rodriguez JL. Anticholinergic Agents in Respiratory Diseases Current Clinical Practise: Allergic Diseases: Diagnosis and Treatment. 3<sup>rd</sup> ed. Totawa, NJ: Humana Press, 2007.
614. Fryer AD, Jacoby DB. Cholinergic mechanisms and anticholinergic therapy in respiratory diseases. *Middleton's Allergy: Principles and Practice*. 7<sup>th</sup> ed. Mosby, An Imprint of Elsevier, 2008.
615. Reid JK, Davis BE, Cockcroft DW. The effect of ipratropium nasal spray on bronchial methacholine challenge. *Chest* 2005;128:1245-7.
616. Cos JS. Disodium cromoglycate (FPL 670 "Intal"): a specific inhibitor of reaginic antigen-antibody mechanisms. *Nature* 1967;216:1328-9.
617. Edward AM, Holgate ST. The cromones: cromolyn sodium and nedocromil sodium. *Allergy: Principles and Practise*. Middletons Allergy. 7<sup>th</sup> ed. USA: Mosby, 2008:1591-9.
618. Paşaoğlu G, Bavbek S. Kromonlar. Gemicioğlu B (editör). *Tanımdan Tedaviye Astım*. 1. Baskı. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kitap Dizisi-3, 2004:372-8.
619. Chauhan AJ, Witjers NJ, Krishna MT, Holgate ST. Cromones. In: Barnes P (ed). *Asthma: Basic Mechanism and Clinical Management* 3<sup>rd</sup> ed. Academic Press, 1998:708-22.
620. Bulut I. Mast hücre stabilizatörleri. *Türkiye Klinikleri J Allergy-Special Topics* 2012;5:40-4.
621. Ratner PH, Ehrlich PM, Fineman SM, et al. Use of intranasal cromolyn sodium for allergic rhinitis. *Mayo Clin Proc* 2002;77:350-4.
622. Holgate ST. Reflections on the mechanism(s) of action of sodium cromoglycate (Intal) and the role of mast cells in asthma. *Respir Med* 1989;83:25-31.
623. Stenton GR, Chow SM, Lau HY. Inhibition of rat peritoneal mast cell exocytosis by frusemide: a comparison with disodium cromoglycate. *Life Sci* 1998;62:49-54.
624. Alton EW, Norris AA. Chloride transport and the actions of nedocromil sodium and cromolyn sodium in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:102-5.
625. Altounyan RE. Review of clinical activity and mode of action of sodium cromoglycate. *Clin Allergy* 1980;10(Suppl):481-9.
626. Kay AB, Walsh GM, Moqbel R, et al. Disodium cromoglycate inhibits activation of human inflammatory cells in vitro. *J Allergy Clin Immunol* 1987;80:1-8.
627. Handelman NI, Friday GA, Schwartz HJ, et al. Cromolyn sodium nasal solution in the prophylactic treatment of pollen-induced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1977;59:237-42.
628. Cohan RH, Bloom FL, Rhoades RB, et al. Treatment of perennial allergic rhinitis with cromolyn sodium. Double-blind study on 34 adult patients. *J Allergy Clin Immunol* 1976;58:121-8.
629. Meltzer EO; NasalCrom Study Group. Efficacy and patient satisfaction with cromolyn sodium nasal solution in the treatment of seasonal allergic rhinitis: a placebo-controlled study. *Clin Ther* 2002;24:942-52.
630. Vermeulen J, Mercer M. Comparison of the efficacy and tolerability of topical levocabastine and sodium cromoglycate in the treatment of seasonal allergic rhinoconjunctivitis in children. *Pediatr Allergy Immunol* 1994;5:209-13.
631. Sensi LG, Seri A, Siracusa A, et al. Allergic rhinitis in children: effects of flunisolide and disodium cromoglycate on nasal eosinophil cationic protein. *Clin Exp Allergy* 1997;27:270-6.
632. Bender B, Milgrom H. Neuropsychiatric effects of medications for allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:523-8.
633. Hoyte FCL, Katial RK. Antihistamine therapy in allergic rhinitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2011;31:509-43.
634. Keles N. Treatment of allergic rhinitis during pregnancy. *Am J Rhinol* 2004;18:23-8.
635. Mullol J, Obando A, Puyols L, Alobid I. Corticosteroid treatment in chronic rhinosinusitis: the possibility



- ties and the limits. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009;29:657-68.
636. Gilbert C, Mazzotta P, Loebstein R, Koren G. Fetal safety of drugs used in the treatment of allergic rhinitis: a critical review. *Drug Saf* 2005;28:707-19.
637. Slavin RG. Treating rhinitis in the older population: special considerations. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2009;5:9.
638. Slavin RG. Special considerations in treatment of allergic rhinitis in the elderly: role of intranasal corticosteroids. *Allergy Asthma Proc* 2010;31:179-84.
639. Brochier S, Alexopoulou O, Maiter D, Buyssechart M. An unusual case of secondary diabetes due to surreptitious nasal steroid use. *Diabetes Care* 2005;28:1535-6.
640. Bui CM, Chen H, Joos KM. Discontinuing nasal steroids might lower intraocular pressure in glaucoma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1042-7.
641. Razeghinejad MR, Myers JS, Katz LJ. Iatrogenic glaucoma secondary to medications. *Am J Med* 2011;124:20-5.
642. Miyata I, Saegusa H, Sakurai M. Seizure-modifying potential of histamine H1 antagonists: a clinical observation. *Pediatr Int* 2011;53:706-8.
643. Jutel M, Akdis M, Budak F, et al. IL-10 and TGF- $\beta$  cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. *Eur J Immunol* 2003;33:1205-14.
644. Nouri-Aria KT, Wachholz PA, Francis JN, et al. Grass pollen immunotherapy induces mucosal and peripheral IL-10 responses and blocking IgG activity. *J Immunol* 2004;172:3252-9.
645. Mothes N, Heinzkill M, Drachenberg KJ, et al. Allergen-specific immunotherapy with a monophosphoryl lipid A-adjuvanted vaccine: reduced seasonally boosted immunoglobulin E production and inhibition of basophil histamine release by therapy-induced blocking antibodies. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1198-208.
646. Pilette C, Nouri-Aria KT, Jacobson MR, et al. Grass pollen immunotherapy induces an allergen-specific IgA2 antibody response associated with mucosal TGF- $\beta$  expression. *J Immunol* 2007;178:4658-66.
647. Walker SM, Varney WA, Gaga M, Jacobson MR, Durham SR. Grass pollen immunotherapy: efficacy and safety during a 4-year follow-up study. *Allergy* 1995;50:405-13.
648. Strobel S, Mowat AM. Immune responses to dietary antigens: oral tolerance. *Immunol Today* 1998;19:173-81.
649. Flicker S, Steinberg P, Norderhaug L, et al. Conversion of grass pollen allergen-specific human IgE into a protective IgG(1) antibody. *Eur J Immunol* 2002;32:2156-62.
650. Van Neerven RJ, Wikborg T, Lund G, et al. Blocking antibodies induced by specific allergy vaccination prevent the activation of CD4+ T cells by inhibiting serum-IgE-facilitated allergen presentation. *J Immunol* 1999;163:2944-52.
651. Durham SR, Yang WH, Pederson MR, Johansen N, Rak S. Sublingual immunotherapy with once-daily grass allergen tablets: a randomized controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:802-9.
652. Didier A, Malling HJ, Worm M, et al. Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. *Allergy Clin Immunol* 2007;120:1338-45.
653. Francis JN, Till SJ, Durham SR. Induction of IL-10+CD4+CD25+ T cells by grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1255-61.
654. O'Hehir RE, Gardner LM, de Leon MP, et al. House dust mite sublingual immunotherapy: the role for transforming growth factor-beta and functional regulatory T cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:936-47.
655. Keles S, Karakoc-Aydiner E, Ozen A, et al. A novel approach in allergen-specific immunotherapy: combination of sublingual and subcutaneous routes. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:808-15.
656. Allam JP, Stojanovski G, Friedrichs N, et al. Distribution of Langerhans cells and mast cells within the human oral mucosa: new application sites of allergens on sublingual immunotherapy? *Allergy* 2008;63:720-7.
657. Allam JP, Novak N, Fuchs C, et al. Characterization of dendritic cells from human oral mucosa: a new Langerhans' cell type with high constitutive Fc $\epsilon$ RI expression. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:141-8.
658. Allam JP, Klein E, Bieber T, Novak N. Transforming growth factor-beta 1 regulates the expression of the high-affinity receptor for IgE on CD34 stem cell-derived CD1 dendritic cells in vitro. *J Invest Dermatol* 2004;123:676-82.
659. Passalacqua G, Bagnasco M, Mariani G, Falagiani P, Canonica GW. Local immunotherapy: pharmacokinetics and efficacy. *Allergy* 1998;53:477-84.
660. Allam JP, Peng WM, Appel T, et al. Toll-like receptor 4 ligation enforces tolerogenic properties of oral mucosal Langerhans cells. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:368-74.
661. Keskin O, Tuncer A, Adalioglu G, Sekerel BE, Sackesen C, Kalayci O. The effects of grass pollen allergoid immunotherapy on clinical and immunological parameters in children with allergic rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:396-407.
662. Sahin E, Taş E, Dagtekin Ergur EN, Cuhali BD, Gürsel AO. The results of specific immunotherapy for house dust mites in patients with allergic rhinitis. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 2008;18:79-84.
663. Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD001936.

664. Passalacqua G, Durham SR. Allergic rhinitis and its impact on asthma update: allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:881-91.
665. Varney VA, Tabbah K, Mavroleon G, Frew AJ. Usefulness of specific immunotherapy in patients with severe perennial allergic rhinitis induced by house dust mite: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1076-82.
666. Ewan PW, Alexander MM, Snape C, Ind PW, Agrell B, Dreborg S. Effective hyposensitization in allergic rhinitis using a potent partially purified extract of house dust mite. *Clin Allergy* 1988;18:501-8.
667. Inal A, Altintas DU, Yilmaz M, et al. Prevention of new sensitizations by specific immunotherapy in children with rhinitis and/or asthma monosensitized to house dust mite. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2007;17:85-91.
668. Bahceciler NN, İşik U, Barlan IB, Başaran MM. Efficacy of sublingual immunotherapy in children with asthma and rhinitis: a double-blind, placebo controlled study. *Pediatr Pulmonol* 2001;32:49-55.
669. Cingi C, Aynaci S, Cakli H, et al. Efficacy of long-term sublingual-oral immunotherapy in allergic rhinitis. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2005;25:214-9.
670. Bufe A, Eberle P, Franke-Beckmann E, et al. Phase III trial with grass allergen tablet for sublingual immunotherapy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:127.
671. Radulovic S, Calderon MA, Wilson D, Durham S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD002893.
672. Penagos M, Compalati E, Tarantini F, et al. Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:141-8.
673. Calderon MA, Birk AO, Andersen JS, Durham SR. Prolonged preseasonal treatment phase with Grazax sublingual immunotherapy increases clinical efficacy. *Allergy* 2007;62:958-61.
674. Dahl R, Kapp A, Colombo G, et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass allergen tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:434-40.
675. Ott H, Sieber J, Brehler R, et al. Efficacy of grass pollen sublingual immunotherapy for three consecutive seasons and after cessation of treatment: the ECRIT study. *Allergy* 2009;64:1394-401.
676. Dahl R, Stender A, Rak S. Specific immunotherapy with SQ standardized grass allergen tablets in asthmatics with rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2006;61:185-90.
677. Wahn U, Tabar A, Kuna P, Halcken S, Montagut A, De Beaumont O. Efficacy and safety of 5 grass pollen sublingual immunotherapy in pediatric allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:160-6.
678. Bufe A, Eberle P, Franke-Beckmann E, et al. Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:167-73.
679. Windom HH, Lockey RF. An update on the safety of specific immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:571-6.
680. Dursun AB, Sin BA, Oner F, Misirligil Z. The safety of allergen immunotherapy (IT) in Turkey. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2006;16:123-8.
681. Akçakaya N, Hassanzadeh A, Camcioğlu Y, Cokuğraş H. Local and systemic reactions during immunotherapy with adsorbed extracts of house dust mite in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85:317-21.
682. Stewart GE, Lockey RF. Systemic reactions from allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:567-78.
683. Tabar AI, Garcia BE, Rodriguez A, et al. A prospective safety-monitoring study of immunotherapy with biological standardized extracts. *Allergy* 1993;48:450-3.
684. Ragusa VF, Massolo A. Nonfatal systemic reactions to subcutaneous immunotherapy: a 20-year experience comparison of two 10-year periods. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2004;36:52-5.
685. Lockey RF, Benedict LM, Turkeltaub PC, Bukantz SC. Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:660-77.
686. Torres Lima M, Wilson D, Pitkin L, et al. Grass pollen sublingual immunotherapy for seasonal rhinoconjunctivitis: a randomized controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2002;32:507-14.
687. Alvarez-Cuesta E, Berges-Gimeno P, Mancebo EG, et al. Sublingual immunotherapy with a standardized cat dander extract: evaluation of efficacy in a double blind placebo controlled study. *Allergy* 2007;62:810-7.
688. Bousquet PJ, Cox LS, Durham SR, et al. Sub-lingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2009. *Allergy* 2009;64(Suppl 91):S1-S59.
689. Cox LS, Linnemann DL, Nolte H, et al. Sublingual immunotherapy: a comprehensive review. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1021-35.
690. Dunskey EH, Goldstein MF, Dvorin DJ, Belecanech GA. Anaphylaxis to sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006;61:1235.
691. Eifan AO, Keles S, Bahceciler NN, Barlan IB. Anaphylaxis to multiple pollen allergen sublingual immunotherapy. *Allergy* 2007;62:567-8.
692. Blazowski L. Anaphylactic shock because of sublingual immunotherapy over-dose during third year of maintenance dose. *Allergy* 2008;63:374.
693. Kinchi MS, Poulsen LK, Carat F, Andre C, Hansen AB, Malling HJ. Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen-specific immunotherapy: a randomized placebo-controlled, double blind, double dummy study. *Allergy* 2004;59:45-53.

694. Bernardis P, Agnoletto M, Pucinelli P, et al. Injective versus sublingual immunotherapy in *Alternaria tenuis* allergic patients. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1996;6:55-62.
695. Mungan D, Misirligil Z, Gurbuz L. Comparison of the efficacy subcutaneous and sublingual immunotherapy in mite-sensitive patients with rhinitis and asthma- a placebo controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82:485-90.
696. Quirino T, Iemoli E, Siciliani E, et al. Sublingual versus injective immunotherapy in grass pollen allergic patients: a double blind (double dummy) study. *Clin Exp Allergy* 1996;26:1253-61.
697. Eifan AO, Akkoc T, Yildiz A, et al. Clinical efficacy and immunological mechanisms of sublingual and subcutaneous immunotherapy in asthmatic/rhinitis children sensitized to house dust mite: an open randomized controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2010;40:922-32.
698. Eifan AO, Shamji MH, Durham SR. Long-term clinical and immunological effects of allergen immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;11:586-93.
699. Durham SR, Walker SM, Varga EM, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999;341:468-75.
700. Des Roches A, Paradis L, Knani J, et al. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. V. duration of the efficacy of immunotherapy after its cessation. *Allergy* 1996;51:430-3.
701. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy* 2007;62:943-8.
702. Tabar AI, Arroabarren E, Echechipia S, et al. Three years of specific immunotherapy may be sufficient in house dust mite respiratory allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:57-63.
703. Di Rienzo V, Marcucci F, Puccinelli P, et al. Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study. *Clin Exp Allergy* 2003;33:206-10.
704. Ozdemir C, Yazı D, Gocmen I, et al. Efficacy of long-term sublingual immunotherapy as an adjunct to pharmacotherapy in house dust mite-allergic children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:508-15.
705. Tahamiler R, Saritzali G, Canakcioglu S. Long-term efficacy of sublingual immunotherapy in patients with perennial rhinitis. *Laryngoscope* 2007;117:965-9.
706. Durham SR, Emminger W, Kapp A, et al. Long-term clinical efficacy in grass pollen-induced rhinoconjunctivitis after treatment with SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:131-8.
707. Durham SR. GT-08 investigators. Sustained effects of grass pollen AIT. *Allergy* 2011;66(Suppl 95):S50-S2.
708. Corrigan CJ, Kettner J, Doemer C, Cromwell O, Narhus A. Efficacy and safety of preseasonal-specific immunotherapy with an aluminium-adsorbed six-grass pollen allergoid. *Allergy* 2005;60:801-7.
709. Drachenberg KJ, Wheeler AW, Stuebner P, Horak F. A well-tolerated grass pollen-specific allergy vaccine containing a novel adjuvant, monophosphoryl lipid A, reduces allergic symptoms after only four pre-seasonal injections. *Allergy* 2001;56:498-505.
710. Durham SR. Sublingual immunotherapy: what have we learnt from the 'big trials'? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:577-84.
711. TePas EC, Hoyte EG, McIntire JJ, et al. Clinical efficacy of microencapsulated timothy grass pollen extract in grass-allergic individuals. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:25-31.
712. Nelson HS. Immunotherapy for inhalant allergens. In: Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER (eds). *Middleton's Allergy Principles and Practice*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Mosby, 2003:1455-73.
713. Norman PS, Lichtenstein LM. The clinical and immunologic specificity of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1978;61:370-7.
714. Frew AJ, Powell RJ, Corrigan CJ, Durham SR. Efficacy and safety of specific immunotherapy with SQ allergen extract in treatment-resistant seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:319-25.
715. Lowell FC, Franklin W. A double-blind study of the effectiveness and specificity of injection therapy in ragweed hay fever. *N Engl J Med* 1965;273:675-9.
716. Adkinson NF Jr, Eggleston PA, Eney D, et al. A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children. *N Engl J Med* 1997;336:324-31.
717. Alvarez-Cuesta E, Aragonese-Gilsanz E, Martin-Garcia C, Berges-Gimeno P, Gonzales-Mancebo E, Cuesta-Herranz J. Immunotherapy with depigmented glutaraldehyde-polymerized extracts: changes in quality of life. *Clin Exp Allergy* 2005;35:752-8.
718. Marogna M, Spadolini I, Massolo A, et al. Effects of sublingual immunotherapy for multiple or single allergens in polysensitized patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;98:274-80.
719. Amar SM, Harbeck RJ, Sills M, Silveria LJ, O'Brien H, Nelson HS. Response to sublingual immunotherapy with grass pollen extract: monotherapy versus combination in a multiallergen extract. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:150-6.
720. Valenta R, Kraft D. From allergen structure to new forms of allergen-specific immunotherapy. *Curr Opin Immunol* 2002;14:718-27.
721. Grier TJ, LeFevre DM, Duncan EA, Esch RE. Stability of standardized grass, dust mite, cat, and short ragweed allergens after mixing with mold or cockroach extracts. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99:151-60.

722. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy* 2008;63:5-34.
723. Ibanez MD, Kaiser F, Knecht R, et al. Safety of specific sublingual immunotherapy with SQ standardized grass allergen tablets in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:516-22.
724. Finegold I. Immunotherapy: when to initiate treatment in children. *Allergy Asthma Proc* 2007;28:698-705.
725. Rienzo VD, Minelli M, Musarra A, et al. Post-marketing survey on the safety of sublingual immunotherapy in children below the age of 5 years. *Clin Exp Allergy* 2005;35:560-4.
726. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *L Allergy Clin Immunol* 1998;102:558-62.
727. Hedlin G, Heilborn H, Lilja G, et al. Long-term follow-up of patients treated with a three-year course of cat or dog immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:879-85.
728. Nanda A, O'Connor M, Anand M, et al. Dose dependence and time course of the immunologic response to administration of standardized cat allergen extract. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1339-44.
729. Walker SM, Durham SR, Till SJ, et al. Immunotherapy for allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1177-200.
730. Javeed N, Javeed H, Javeed S, Moussa G, Wong P, Rezai F. Refractory anaphylactoid shock potentiated by beta-blockers. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996;39:383-3.
731. Kivity S, Yarchovsky J. Relapsing anaphylaxis to bee sting in a patient treated with beta-blocker and Ca blocker. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:669-70.
732. Blaiss MS. Management of rhinitis and asthma in pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:16-22.
733. Welsh PW, Zimmermann EM, Yunginger JW, Kern EB, Gleich GJ. Preseasonal intranasal immunotherapy with nebulized short ragweed extract. *L Allergy Clin Immunol* 1981;67:237-42.
734. D'Amato G, Lobelafo G, Liccardi G, Cazzola M. A double blind placebo controlled trial of local nasal immunotherapy in allergic rhinitis to paritaria pollen. *Clin Exp Allergy* 1995;25:141-8.
735. Marcucci F, Sensi LG, Caffarelli C, et al. Low-dose local nasal immunotherapy in children with perennial allergic rhinitis due to dermatophagoides. *Allergy* 2002;57:23-8.
736. Bahceciler NN, Cobanoglu N. Subcutaneous versus sublingual immunotherapy for allergic rhinitis and/or asthma. *Immunotherapy* 2011;3:747-56.
737. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: developing guidelines. *BMJ* 1999;318:593-6.
738. Senti G, Prinz Vavricka BM, Erdmann I, et al. Intralymphatic allergen administration renders specific immunotherapy faster and safer: a randomized controlled trial. *Proc Natl Acad Sci* 2008;105:17908-12.
739. Senti G, Cramer R, Kuster D, et al. Intralymphatic immunotherapy for cat allergy induces tolerance after only 3 injections. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1290-6.
740. Senti G, Graf N, Haug S, et al. Epicutaneous allergen administration as a novel method of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:997-1002.
741. Valenta R, Ferreira F, Focke-Tejkl M, et al. From allergen genes to allergy vaccines. *Annu Rev Immunol* 2010;28:211-41.
742. Focke M, Marth K, Flicker S, Valenta R. Heterogeneity of commercial timothy grass pollen extracts. *Clin Exp Allergy* 2008; 38:1400-8.
743. Linhart B, Mothes-Luksch N, Vrtala S, Kneidinger M, Valent P, Valenta RA. Hypoallergenic hybrid molecule with increased immunogenicity consisting of derivatives of the major grass pollen allergens, Phl p 2 and Phl p 6. *Biol Chem* 2008;389:925-33.
744. Pauli G, Larsen TH, Rak S, et al. Efficacy of recombinant birch pollen vaccine for the treatment of birch-allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:951-60.
745. Patel P, Salapatek A. Pollinex Quattro: a novel and well-tolerated, ultra short-course allergy vaccine. *Expert Rev Vaccines* 2006;5:617-29.
746. Cox L, Nelson H, Lockey R, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(Suppl 1):S1-S55.
747. Ring J, Gutermuth J. 100 years of hyposensitization: history of allergen-specific immunotherapy (ASIT). *Allergy* 2011;66:713-24.
748. Bauer R, Scheibhofer S, Kern K, et al. Generation of hypoallergenic DNA vaccines by forced ubiquitination: preventive and therapeutic effects in a mouse model of allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:269-76.
749. Baranyi U, Linhart B, Pilat N, et al. Tolerization of a type I allergic immune response through transplantation of genetically modified hematopoietic stem cells. *J Immunol* 2008;180:8168-75.
750. McLennan AH, Wilson DH, Taylor AW. Prevalence and cost of alternative medicine in Australia. *Lancet* 1996;347:569-73.
751. Blanc PD, Trupin L, Earnest G, Katz PP, Yelin EH, Eisner MD. Alternative therapies among adults with a reported diagnosis of asthma or rhinosinusitis: data from a population-based survey. *Chest* 2001;120:1461-7.
752. Kessler RC, Davis RB, Foster DF, et al. Long term trends in the use of complementary and alternative medical therapies in the USA. *Ann Intern Med* 2001;135:262-8.
753. Fisher P, Ward A. Complementary medicine in Europe. *BMJ* 1994;309:107-11.



754. Eisenberg DM, Kessler RC, Foster C, Norlock FE, Calkins DR, Delbanco TL. Unconventional medicine in the United States. Prevalence, costs, and patterns of use. *N Engl J Med* 1993;328:246-52.
755. Barnes PM, Powell-Griner E, McFann K, Nahin RL. Complementary and alternative medicine use among adults: United States, 2002. *Adv Data* 2004;343:1-19.
756. Shenfield G, Lim E, Hansel H. Survey of the use of complementary medicines and therapies in children with asthma. *J Paediatr Child Health* 2002;38:252-7.
757. Passalacqua G, Bousquet PJ, Carlsen KH, et al. ARIA update: I. Systematic review of complementary and alternative medicine for rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1054-62.
758. Bielory L. Complementary and alternative interventions in asthma, allergy, and immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93 (2 Suppl 1):S45-S54.
759. Saper RB, Kales SN, Paquin J, et al. Heavy metal content of ayurvedic herbal medicine products. *JAMA* 2004;292:2868-73.
760. Niggemann B, Gruber C. Side-effects of complementary and alternative medicine. *Allergy* 2003;58:707-16.
761. World Health Organization. *Acupuncture: review and analysis of reports on controlled clinical trials*. Geneva: World Health Organization, 2002.
762. Linde K, Vickers A, Hondras M, et al. Systematic review of complementary therapies-an annotated bibliography. Part 1. Acupuncture. *BMC Complementary Alternat Med* 2001;1:3 ([www.biomedcentral.com](http://www.biomedcentral.com)).
763. Wolkenstein E, Horak F. Protective effect of acupuncture on allergen provoked rhinitis. *Wien Med Wochenschr* 1998;148:450-3.
764. Ng DK, Chow PY, Ming SP, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of acupuncture for the treatment of childhood persistent allergic rhinitis. *Pediatrics* 2004;114:1242-7.
765. Bousquet J, Schönemann HJ, Zuberbier T, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *Allergy* 2010;65:1212-21.
766. Schapowal A. Randomised controlled trial of butterbur and cetirizine for treating seasonal allergic rhinitis. *BMJ* 2002;324:144-6.
767. Gray RD, Haggart K, Lee DK, Cull S, Lipworth BJ. Effects of butterbur treatment in intermittent allergic rhinitis: a placebo-controlled evaluation. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93:56-60.
768. Schapowal A. Treating intermittent allergic rhinitis: a prospective, randomized, placebo and antihistamine controlled study of Butterbur extract Ze 339. *Phytother Res* 2005;19:530-7.
769. Food and Drug Administration, HHS. Final rule declaring dietary supplements containing ephedrine alkaloids adulterated because they present an unreasonable risk. Final rule. *Fed Regist* 2004;11:69.
770. WHO Expert committee on specifications for pharmaceutical preparations. Thirty-fourth report. Geneva: WHO, 1996:178-84 (WHO Technical Report series no. 863).
771. Research guidelines for evaluation of the safety and efficacy of herbal medicines. Manila: World Health Organization Regional Office for the Western Pacific 1993:35-40.
772. Koreck AI, Csoma Z, Bodai L, et al. Rhinophototherapy: a new therapeutic tool for the management of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:541-7.
773. Giovannini M, Agostoni C, Riva E, et al. A randomized prospective double blind controlled trial on effects of long-term consumption of fermented milk containing *Lactobacillus casei* in pre-school children with allergic asthma and/or rhinitis. *Pediatr Res* 2007;62:215-20.
774. Tamura M, Shikina T, Morihana T, et al. Effects of probiotics on allergic rhinitis induced by Japanese cedar pollen: randomized doubleblind, placebo-controlled clinical trial. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;143:75-82.
775. Spector SL, Toshener D, Gay I, Rosenman E. Beneficial effects of propylene and polyethylene glycol and saline in the treatment of perennial rhinitis. *Clin Allergy* 1982;12:187-96.
776. Taccariello M, Parikh A, Darby Y, Scadding G. Nasal douching as a valuable adjunct in the management of chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 1999;37:29-32.
777. Passali D, Damiani V, Passali FM, Passali GC, Bellussi L. Atomized nasal douche vs. nasal lavage in acute viral rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;131:788-90.
778. O'Meara TJ, Sercombe JK, Morgan G, Reddel HK, Xuan W, Tovey ER. The reduction of rhinitis symptoms by nasal filters during natural exposure to ragweed and grass pollen. *Allergy* 2005;60:529-32.
779. Schwetz S, Olze H, Melchisedech S, Grigorov A, Latza R. Efficacy of pollen blocker cream in the treatment of allergic rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:979-84.
780. Emberlin JC, Lewis RA. A double blind, placebo controlled trial of inert cellulose powder for the relief of symptoms of hay fever in adults. *Curr Med Res Opin* 2006;22:275-85.
781. Gotoh M, Okubo K, Okuda M. Inhibitory effects of facemasks and eyeglasses on invasion of pollen particles in the nose and eye: a clinical study. *Rhinology* 2005;43:266-70.
782. Ozdemir C. Monoclonal antibodies in allergy; current applications and promising trials. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2009;3:201-10.
783. Kohler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975;256:495-7.

784. Novak JC, Lovett-Racke AE, Racke MK. Monoclonal antibody therapies and neurologic disorders. *Arch Neurol* 2008;65:1162-5.
785. Abramowicz D, Crusiaux A, Goldman M. Anaphylactic shock after retreatment with OKT3 monoclonal antibody. *N Engl J Med* 1992;327:736.
786. Schroff RW, Foon KA, Beatty SM, Oldham RK, Morgan AC Jr. Human anti-murine immunoglobulin responses in patients receiving monoclonal antibody therapy. *Cancer Res* 1985;45:879-85.
787. Weiner LM. Fully human therapeutic monoclonal antibodies. *J Immunother* 2006;29:1-9.
788. Clark M. Antibody humanization: a case of the Emperor's new clothes? *Immunol Today* 2000;21:397-402.
789. Matsuda F, Ishii K, Bourvagnet P, et al. The complete nucleotide sequence of the human immunoglobulin heavy chain variable region locus. *J Exp Med* 1998;188:2151-62.
790. Bousquet J, Chiron R, Humbert M. Biologics in asthma: difficulties and drawbacks. *Expert Opin Biol Ther* 2008;8:1921-8.
791. Verbruggen K, Van Cauwenberge P, Bachert C. Anti-IgE for the treatment of allergic rhinitis--and eventually nasal polyps? *Int Arch Allergy Immunol* 2009;148:87-98.
792. Okubo K, Nagakura T. Anti-IgE antibody therapy for Japanese cedar pollinosis: omalizumab update. *Allergol Int* 2008;57:205-9.
793. Kamin W, Kopp MV, Erdnuess F, Schauer U, Zielen S, Wahn U. Safety of anti-IgE treatment with omalizumab in children with seasonal allergic rhinitis undergoing specific immunotherapy simultaneously. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:160-5.
794. Kasaian MT, Donaldson DD, Tchistiakova L, et al. Efficacy of IL-13 neutralization in a sheep model of experimental asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007;36:368-76.
795. Kim J, Remick DG. Tumor necrosis factor inhibitors for the treatment of asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2007;7:151-6.
796. Russo C, Polosa R. TNF-alpha as a promising therapeutic target in chronic asthma: a lesson from rheumatoid arthritis. *Clin Sci (Lond)* 2005;109:135-42.
797. Tanaka H, Nagai H, Maeda Y. Effect of anti-IL-4 and anti-IL-5 antibodies on allergic airway hyperresponsiveness in mice. *Life Sci* 1998;62:169-74.
798. Van Oosterhout AJ, Ladenius AR, Savelkoul HF, Van Ark I, Delsman KC, Nijkamp FP. Effect of anti-IL-5 and IL-5 on airway hyperreactivity and eosinophils in guinea pigs. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:548-52.
799. Mepolizumab: 240563, anti-IL-5 monoclonal antibody-GlaxoSmithKline, anti-interleukin-5 monoclonal antibody-GlaxoSmithKline, SB 240563. *Drugs R D* 2008;9:125-30.
800. Nicholson GC, Kariyawasam HH, Tan AJ, et al. The effects of an anti-IL-13 mAb on cytokine levels and nasal symptoms following nasal allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:800-7.
801. Farshidi A, Sadeghi P. Successful treatment of severe refractory atopic dermatitis with efalizumab. *J Drugs Dermatol* 2006;5:994-8.
802. Hassan AS, Kaelin U, Braathen LR, Yawalkar N. Clinical and immunopathologic findings during treatment of recalcitrant atopic eczema with efalizumab. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:217-21.
803. Kagi MK, Heyer G. Efficacy of basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2 receptor monoclonal antibody, in a patient with severe chronic atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2001;145:350-1.
804. Poole JA, Meng J, Reff M, Spellman MC, Rosenwasser LJ. Anti-CD23 monoclonal antibody, lumiliximab, inhibited allergen-induced responses in antigen-presenting cells and T cells from atopic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:780-8.
805. Simon D, Hosli S, Kostylina G, Yawalkar N, Simon HU. Anti-CD20 (rituximab) treatment improves atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:122-8.
806. Weinberg JM, Siegfried EC. Successful treatment of severe atopic dermatitis in a child and an adult with the T-cell modulator efalizumab. *Arch Dermatol* 2006;142:555-8.
807. Ozdemir C, Akdis CA. Discontinued drugs in 2006: pulmonary-allergy, dermatological, gastrointestinal and arthritis drugs. *Expert Opin Investig Drugs* 2007;16:1327-44.
808. Katelaris CH, Lee BW, Potter PC, et al. Prevalence and diversity of allergic rhinitis in regions of the world beyond Europe and North America. *Clin Exp Allergy* 2012;42:186-207.
809. Cingi C, Kayabasoglu G, Nacar A. Update on the medical treatment of allergic rhinitis. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2009;8:96-103.
810. Kim YH, Kim BJ, Bang KH, Hwang Y, Jang TY. Septoplasty improves life quality related to allergy in patients with septal deviation and allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;145:910-4.
811. Jose J, Coatesworth AP. Inferior turbinate surgery for nasal obstruction in allergic rhinitis after failed medical treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD005235.
812. Barbosa Ade A, Caldas N, Morais AX, Campos AJ, Caldas S, Lessa F. Assessment of pre and postoperative symptomatology in patients undergoing inferior turbinectomy. *Braz J Otorhinolaryngol* 2005;71:468-71.
813. Mori S, Fujieda S, Igarashi M, Fan GK, Saito H. Submucous turbinectomy decreases not only nasal stiffness but also sneezing and rhinorrhea in patients with perennial allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1999;29:1542-8.
814. Mori S, Fujieda S, Yamada T, Kimura Y, Takahashi N, Saito H. Long-term effect of submucous turbinectomy in patients with perennial allergic rhinitis. *Laryngoscope* 2002;112:865-9.



815. Greywoode JD, Van Abel K, Pribitkin EA. Ultrasonic bone aspirator turbinoplasty: a novel approach for management of inferior turbinate hypertrophy. *Laryngoscope* 2010;120(Suppl 4):S239.
816. Huang TW, Cheng PW. Changes in nasal resistance and quality of life after endoscopic microdebrider-assisted inferior turbinoplasty in patients with perennial allergic rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132:990-3.
817. El Henawi Del D, Ahmed MR, Madian YT. Comparison between power-assisted turbinoplasty and submucosal resection in the treatment of inferior turbinate hypertrophy. *J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2011;73:151-5.
818. Cingi C, Ure B, Cakli H, Ozudogru E. Microdebrider-assisted versus radiofrequency-assisted inferior turbinoplasty: a prospective study with objective and subjective outcome measures. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2010;30:138-43.
819. Buyuklu F, Cakmak O, Hizal E, Donmez FY. Outfracture of the inferior turbinate: a computed tomography study. *Plast Reconstr Surg* 2009;123:1704-9.
820. Lin HC, Lin PW, Friedman M, et al. Long-term results of radiofrequency turbinoplasty for allergic rhinitis refractory to medical therapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;136:892-5.
821. Süslü AE, Köybaşı Şanal S, Biçer YÖ, Ongun Y. Alt konka hipertrofilerinde radyofrekans tedavisinin uzun dönem sonuçları. *KBB-Forum* 2008;7:71-4.
822. Gunhan K, Unlu H, Yuceturk AV, Songu M. Intranasal steroids or radiofrequency turbinoplasty in persistent allergic rhinitis: effects on quality of life and objective parameters. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011;268:845-50.
823. Ferri E, Armato E, Cavaleri S, Capuzzo P, Ianniello F, Argon plasma surgery for treatment of inferior turbinate hypertrophy: a long-term follow-up in 157 patients. *J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2003;65:206-10.
824. Sapçi T, Sahin B, Karavus A, Akbulut UG. Comparison of the effects of radiofrequency tissue ablation, CO2 laser ablation, and partial turbinectomy applications on nasal mucociliary functions. *Laryngoscope* 2003;113:514-9.
825. Chusakul S, Choktaweekarn T, Snidvongs K, Phannaso C, Aemjaturapat S. Effect of the KTP laser in inferior turbinate surgery on eosinophil influx in allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;144:237-40.
826. Volk GF, Pantel M, Guntinas-Lichius O, Wittekindt C. Prognostic value of anterior rhinomanometry in diode laser turbinoplasty. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;136:1015-9.
827. Rakover Y, Rosen G. A comparison of partial inferior turbinectomy and cryosurgery for hypertrophic inferior turbinates. *J Laryngol Otol* 1996;110:732-5.
828. Berger G, Ophir D, Pitaro K, Landsberg R. Histopathological changes after coblation inferior turbinate reduction. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;134:819-23.
829. Chiossone E, Gutierrez JR, Emmanuelli JL. Cryosurgery of the inferior nasal turbinates. *Auris Nasus Larynx* 1990;17:87-93.
830. Csoma Z, Koreck A, Ignacz F, et al. PUVA treatment of the nasal cavity improves the clinical symptoms of allergic rhinitis and inhibits the immediate-type hypersensitivity reaction in the skin. *J Photochem Photobiol B* 2006;83:21-6.
831. Cingi C, Cakli H, Yaz A, Songu M, Bal C. Phototherapy for allergic rhinitis: a prospective, randomized, single-blind, placebo-controlled study. *Ther Adv Respir Dis* 2010;4:209-13.
832. Apuhan T, Terzi EH, Kükner A, Gök U. Histopathological evaluation of the effect of intranasal phototherapy on nasal mucosa in rabbits. *J Photochem Photobiol B* 2011;105:94-7.
833. Koreck A, Szechenyi A, Morocz M, et al. Effects of intranasal phototherapy on nasal mucosa in patients with allergic rhinitis. *J Photochem Photobiol B* 2007;89:163-9.
834. Leong SC. Rhinophototherapy: gimmick or an emerging treatment option for allergic rhinitis? *Rhinology* 2011;49:499-506.
835. Jang TY, Kim YH, Shin SH. Long-term effectiveness and safety of endoscopic vidian neurectomy for the treatment of intractable rhinitis. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2010;3:212-6.
836. Small P, Kim H. Allergic rhinitis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2011;7(Suppl 1):S1-S8.
837. Sur DN, Scandale S. Treatment of allergic rhinitis. *Am Fam Physician* 2010;81:1440-6.
838. Greiner AN, Meltzer EO. Pharmacologic rationale for treating allergic and non-allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:985-96.
839. Cruz AA. The united airways require a holistic approach to management. *Allergy* 2005;60:871-4.
840. Hellings PW, Fokkens WJ. Allergic rhinitis and its impact on otorhinolaryngology. *Allergy* 2006;61:656-64.
841. Bousquet J, Vignola AM, Demoly P. Links between rhinitis and asthma. *Allergy* 2003;58:691-706.
842. Bachert C, Vignola AM, Gevaert P, Leynaert B, Van Cauwenberge P, Bousquet J. Allergic rhinitis, rhinosinusitis, and asthma: one airway disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24:19-43.
843. Linneberg A, Henrik Nielsen N, Frolund L, Madsen F, Dirksen A, Jorgensen T. The link between allergic rhinitis and allergic asthma: a prospective population-based study. *The Copenhagen Allergy Study. Allergy* 2002;57:1048-52.
844. Leynaert B, Neukirch C, Kony S, et al. Association between asthma and rhinitis according to atopic sensitization in a population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:86-93.

845. Downie SR, Andersson M, Rimmer J, et al. Association between nasal and bronchial symptoms in subjects with persistent allergic rhinitis. *Allergy* 2004;59:320-6.
846. Antonicelli L, Micucci C, Voltolini S, et al. Allergic rhinitis and asthma comorbidity: ARIA classification of rhinitis does not correlate with the prevalence of asthma. *Clin Exp Allergy* 2007;37:954-60.
847. Hellgren J, Toren K, Balder B, Palmqvist M, Lowhagen O, Karlsson G. Increased nasal mucosal swelling in subjects with asthma. *Clin Exp Allergy* 2002;32:64-9.
848. Aronsson D, Tufvesson E, Bjermer L. Allergic rhinitis with or without concomitant asthma: difference in perception of dyspnoea and levels of fractional exhaled nitric oxide. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1457-61.
849. Linneberg A, Jorgensen T, Nielsen NH, Madsen F, Frolund L, Dirksen A. The prevalence of skin-test-positive allergic rhinitis in Danish adults: two cross-sectional surveys 8 years apart. The Copenhagen Allergy Study. *Allergy* 2000;55:767-72.
850. Montnemery P, Svensson C, Adelroth E, et al. Prevalence of nasal symptoms and their relation to self-reported asthma and chronic bronchitis/emphysema. *Eur Respir J* 2001;17:596-603.
851. Peroni DG, Piacentini GL, Alfonsi L, et al. Rhinitis in pre-school children: prevalence, association with allergic diseases and risk factors. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1349-54.
852. Terreehorst I, Oosting AJ, Tempels-Pavlica Z, et al. Prevalence and severity of allergic rhinitis in house dust mite-allergic patients with bronchial asthma or atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1160-5.
853. Bugiani M, Carosso A, Migliore E, et al. Allergic rhinitis and asthma comorbidity in a survey of young adults in Italy. *Allergy* 2005;60:165-70.
854. Georgy V, Fahim HI, El Gaafary M, Walters S. Prevalence and socioeconomic associations of asthma and allergic rhinitis in Cairo, Egypt. *Eur Respir J* 2006;28:756-62.
855. Al Frayh AR, Shakoor Z, Gad El Rab MO, Hasnain SM. Increased prevalence of asthma in Saudi Arabia. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86:292-6.
856. Zanolin ME, Pattaro C, Corsico A, et al. The role of climate on the geographic variability of asthma, allergic rhinitis and respiratory symptoms: results from the Italian study of asthma in young adults. *Allergy* 2004;59:306-14.
857. Rosado-Pinto J, Gaspar A, Morais-Almeida M. Epidémiologie de l'asthme et des maladies allergiques dans les pays lusitanophones. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2006;46:305-6.
858. Banac S, Tomulic KL, Ahel V, et al. Prevalence of asthma and allergic diseases in Croatian children is increasing: survey study. *Croat Med J* 2004;45:721-6.
859. Kivity S, Sade K, Abu-Arisha F, Lerman Y. Epidemiology of bronchial asthma and chronic rhinitis in schoolchildren of different ethnic origins from two neighboring towns in Israel. *Pediatr Pulmonol* 2001;32:217-21.
860. Yu JH, Lue KH, Lu KH, Sun HL, Lin YH, Chou MC. The relationship of air pollution to the prevalence of allergic diseases in Taichung and Chu-Shan in 2002. *J Microbiol Immunol Infect* 2005;38:123-6.
861. Shamssain MH, Shamsian N. Prevalence and severity of asthma, rhinitis, and atopic eczema in 13- to 14-year-old schoolchildren from the North-east of England. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86:428-32.
862. Janahi IA, Bener A, Bush A. Prevalence of asthma among Qatari schoolchildren: International Study of Asthma and Allergies in Childhood, Qatar. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:80-6.
863. Linneberg A, Nielsen NH, Madsen F, Frolund L, Dirksen A, Jorgensen T. Increasing prevalence of specific IgE to aeroallergens in an adult population: two cross-sectional surveys 8 years apart: the Copenhagen Allergy Study. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:247-52.
864. Ohta K, Bousquet PJ, Aizawa H, et al. Prevalence and impact of rhinitis in asthma. SACRA, a cross-sectional nation-wide study in Japan. *Allergy* 2011;66:1287-95.
865. Viegi G, La Grutta S. Rhinconjunctivitis and wheeze in preschool children: a different relationship than in adults (United or Coexistent Airways Disease)? *Allergy* 2007;62:344-7.
866. Leynaert B, Neukirch F, Demoly P, Bousquet J. Epidemiologic evidence for asthma and rhinitis comorbidity. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:201-5.
867. Celedon JC, Palmer LJ, Weiss ST, Wang B, Fang Z, Xu X. Asthma, rhinitis, and skin test reactivity to aeroallergens in families of asthmatic subjects in Anqing, China. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1108-12.
868. Mavale-Manuel S, Joaquim O, Macome C, et al. Asthma and allergies in school children of Maputo. *Allergy* 2007;62:265-71.
869. Ait-Khaled N, Odhiambo J, Pearce N, et al. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis and eczema in 13- to 14-year-old children in Africa: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase III. *Allergy* 2007;62:247-58.
870. Dennis R, Caraballo L, Garcia E, et al. Asthma and other allergic conditions in Colombia: a study in 6 cities. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93:568-74.
871. Hailu S, Tessema T, Silverman M. Prevalence of symptoms of asthma and allergies in school children in Gondar town and its vicinity, northwest Ethiopia. *Pediatr Pulmonol* 2003;35:427-32.
872. Nga NN, Chai SK, Bihn TT, et al. ISAAC-based asthma and atopic symptoms among Ha Noi school children. *Pediatr Allergy Immunol* 2003;14:272-9.
873. Falade AG, Olawuyi F, Osinusi K, Onadeko BO. Prevalence and severity of symptoms of asthma, allergic

- rhino-conjunctivitis and atopic eczema in secondary school children in Ibadan, Nigeria. *East Afr Med J* 1998;75:695-8.
874. Kabir ML, Rahman F, Hassan MQ, Ahamed F, Mridha MA. Asthma, atopic eczema and allergic rhinoconjunctivitis in school children. *Mymensingh Med J* 2005;14:41-5.
875. Sole D, Camelo-Nunes IC, Vana AT, et al. Prevalence of rhinitis and related-symptoms in school children from different cities in Brazil. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2004;32:7-12.
876. Bousquet J, Gaugris S, Kocevar VS, et al. Increased risk of asthma attacks and emergency visits among asthma patients with allergic rhinitis: a subgroup analysis of the improving asthma control trial. *Clin Exp Allergy* 2005;35:723-7.
877. Price D, Zhang Q, Kocevar VS, Yin DD, Thomas M. Effect of a concomitant diagnosis of allergic rhinitis on asthma-related health care use by adults. *Clin Exp Allergy* 2005;35:282-7.
878. Sazonov Kocevar V, Thomas J III, Jonsson L, et al. Association between allergic rhinitis and hospital resource use among asthmatic children in Norway. *Allergy* 2005;60:338-42.
879. Thomas M, Kocevar VS, Zhang Q, Yin DD, Price D. Asthma-related health care resource use among asthmatic children with and without concomitant allergic rhinitis. *Pediatrics* 2005;115:129-34.
880. Gaugris S, Sazonov-Kocevar V, Thomas M. Burden of concomitant allergic rhinitis in adults with asthma. *J Asthma* 2006;43:1-7.
881. Sole D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Melo KC, Naspitz CK. Is rhinitis alone or associated with atopic eczema a risk factor for severe asthma in children? *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:121-5.
882. Kanani AS, Broder I, Greene JM, Tarlo SM. Correlation between nasal symptoms and asthma severity in patients with atopic and nonatopic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:341-7.
883. Marple BF. Allergic rhinitis and inflammatory airway disease: interactions within the unified airspace. *Am J Rhinol Allergy* 2010;24:249-54.
884. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, et al. ISAAC Phase three study group. *Lancet* 2006;368:733-43.
885. Latvala J, Von Hertzen L, Lindholm H, Haahtela T. Trends in prevalence of asthma and allergy in Finnish young men: nationwide study, 1966-2003. *BMJ* 2005;330:1186-7.
886. Braback L, Hjern A, Rasmussen F. Trends in asthma, allergic rhinitis and eczema among Swedish conscripts from farming and non-farming environments. A nationwide study over three decades. *Clin Exp Allergy* 2004;34:38-43.
887. Lee SL, Wong W, Lau YL. Increasing prevalence of allergic rhinitis but not asthma among children in Hong Kong from 1995 to 2001 (Phase 3 International Study of Asthma and Allergies in Childhood). *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:72-8.
888. Demir E, Tanac R, Can D, Gulen F, Yenigun A, Aksakal K. Is there an increase in the prevalence of allergic diseases among school children from the Aegean region of Turkey? *Allergy Asthma Proc* 2005;26:410-4.
889. Selnes A, Nystad W, Bolle R, Lund E. Diverging prevalence trends of atopic disorders in Norwegian children. Results from three cross-sectional studies. *Allergy* 2005;60:894-9.
890. Anderson HR, Ruggles R, Strachan DP, et al. Trends in prevalence of symptoms of asthma, hay fever, and eczema in 12-14 year olds in the British Isles, 1995-2002: questionnaire survey. *BMJ* 2004;328:1052-3.
891. Huurre TM, Aro HM, Jaakkola JJ. Incidence and prevalence of asthma and allergic rhinitis: a cohort study of Finnish adolescents. *J Asthma* 2004;41:311-7.
892. Robertson CF, Roberts MF, Kappers JH. Asthma prevalence in Melbourne school children: have we reached the peak? *Med J Aust* 2004;6:273-6.
893. Teeratakulpisarn J, Wiangnon S, Kosalaraksa P, Heng S. Surveying the prevalence of asthma, allergic rhinitis and eczema in school-children in Khon Kaen, Northeastern Thailand using the ISAAC questionnaire: phase III. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2004;22:175-81.
894. Vellinga A, Droste JH, Vermeire PA, et al. Changes in respiratory and allergic symptoms in school children from 1996 to 2002, results from the ISAAC surveys in Antwerp (Belgium). *Acta Clin Belg* 2005;60:219-25.
895. Galassi C, De Sario M, Biggeri A, et al. Changes in prevalence of asthma and allergies among children and adolescents in Italy: 1994-2002. *Pediatrics* 2006;117:34-42.
896. Grize L, Gassner M, Wuthrich B, et al. Trends in prevalence of asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis in 5-7-year old Swiss children from 1992 to 2001. *Allergy* 2006;61:556-62.
897. Braun-Fahrlander C, Gassner M, Grize L, et al. No further increase in asthma, hay fever and atopic sensitisation in adolescents living in Switzerland. *Eur Respir J* 2004;23:407-13.
898. Annus T, Riikjarv MA, Rahu K, Bjorksten B. Modest increase in seasonal allergic rhinitis and eczema over 8 years among Estonian school children. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:315-20.
899. Leynaert B, Bousquet J, Henry C, Liard R, Neukirch F. Is bronchial hyperresponsiveness more frequent in women than in men? A population-based study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1413-20.
900. Lombardero M, Garcia-Selles FJ, Polo F, et al. Prevalence of sensitization to *Artemisia allergens* Art v 1, Art v 3 and Art v 60 kDa. Cross-reactivity among Art v 3 and other relevant lipid-transfer protein allergens. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1415-21.
901. Sotomayor H, Badier M, Vervloet D, Orehek J. Seasonal increase of carbachol airway responsiveness in patients allergic to grass pollen. Reversal by corticosteroids. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:56-8.

902. Lowhagen O, Rak S. Modification of bronchial hyper-reactivity after treatment with sodium cromoglycate during pollen season. *J Allergy Clin Immunol* 1985;75:460-7.
903. Madonini E, Briatico-Vangosa G, Pappacoda A, Mac-cagni G, Cardani A, Saporiti F. Seasonal increase of bronchial reactivity in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:358-63.
904. Prieto L, Berto JM, Gutierrez V, Tornero C. Effect of inhaled budesonide on seasonal changes in sensitivity and maximal response to methacholine in pollen-sensitive asthmatic subjects. *Eur Respir J* 1994;7:1845-51.
905. Hanes LS, Issa E, Proud D, Togias A. Stronger nasal responsiveness to cold air in individuals with rhinitis and asthma, compared with rhinitis alone. *Clin Exp Allergy* 2006;36:26-31.
906. Riccioni G, Della Vecchia R, Castronuovo M, et al. Bronchial hyperresponsiveness in adults with seasonal and perennial rhinitis: is there a link for asthma and rhinitis? *Int J Immunopathol Pharmacol* 2002;15:69-74.
907. Cuttitta G, Cibella F, La Grutta S, et al. Non-specific bronchial hyper-responsiveness in children with allergic rhinitis: relationship with the atopic status. *Pediatr Allergy Immunol* 2003;14:458-63.
908. Alvarez-Puebla MJ, Garcia-Figueroa BE, Tabar-Purroy AI, Olaguibel-Rivera JM. Discriminant analysis in allergic rhinitis and asthma: methacholine dose-response slope allows a good differentiation between mild asthma and rhinitis. *Respir Med* 2003;97:30-6.
909. Von Mutius E, Weiland SK, Fritzsche C, Duhme H, Keil U. Increasing prevalence of hay fever and atopy among children in Leipzig, East Germany [see comments]. *Lancet* 1998;351:862-6.
910. Peat JK, Salome CM, Woolcock AJ. Longitudinal changes in atopy during a 4-year period: relation to bronchial hyperresponsiveness and respiratory symptoms in a population sample of Australian school children. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:65-74.
911. Wright AL, Holberg CJ, Martinez FD, Halonen M, Morgan W, Taussig LM. Epidemiology of physician-diagnosed allergic rhinitis in childhood. *Pediatrics* 1994;94:895-901.
912. Settignano RJ, Settignano GA. IgE and the allergy-asthma connection in the 23-year follow-up of Brown University students. *Allergy Asthma Proc* 2000;21:221-5.
913. Plaschke PP, Janson C, Norrman E, Bjornsson E, Ellbjär S, Jarvholm B. Onset and remission of allergic rhinitis and asthma and the relationship with atopic sensitization and smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:920-4.
914. Guerra S, Sherrill DL, Martinez FD, Barbee RA. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:419-25.
915. Toren K, Olin AC, Hellgren J, Hermansson BA. Rhinitis increase the risk for adult-onset asthma-a Swedish population-based case-control study (MAP-study). *Respir Med* 2002;96:635-41.
916. Porsbjerg C, Von Linstow ML, Ulrik CS, Nepper-Christensen S, Backer V. Risk factors for onset of asthma: a 12-year prospective follow-up study. *Chest* 2006;129:309-16.
917. Morais-Almeida M, Gaspar A, Pires G, Prates S, Rosado-Pinto J. Risk factors for asthma symptoms at school age: an 8-year prospective study. *Allergy Asthma Proc* 2007;28:183-9.
918. Valero A, Pereira C, Loureiro C, et al. Interrelationship between skin sensitization, rhinitis, and asthma in patients with allergic rhinitis: a study of Spain and Portugal. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19:167-72.
919. Ferdousi HA, Zetterstrom O, Dreborg S. Bronchial hyper-responsiveness predicts the development of mild clinical asthma within 2 yr in school children with hay-fever. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:478-86.
920. Tan RA, Corren J. The relationship of rhinitis and asthma, sinusitis, food allergy, and eczema. *Immunol Allergy Clin North Am* 2011;31:481-91.
921. Constantino GTL, Mello JF Jr. Remodelling of the lower and upper airways. *Otorinolaringol.* 2009;75:790-7.
922. Lopez-Guisa JM, Powers C, File D, Cochrane E, Jimenez N, Debley JS. Airway epithelial cells from asthmatic children differentially express proremodelling factors. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:990-7.
923. Adams RJ, Fuhlbrigge AL, Finkelstein JA, et al. Intranasal steroids and the risk of emergency department visits for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:636-42.
924. Berger WE. Treatment of allergic rhinitis and other immunoglobulin E-mediated diseases with anti-immunoglobulin E antibody. *Allergy Asthma Proc* 2006;27(Suppl 1):S29-S32.
925. Braunstahl G, Overbeek SE, Klein-Jan A, et al. Nasal allergen provocation induces adhesion molecule expression and tissue eosinophilia in upper and lower airways. *JACI* 2001;107:469-76.
926. Braunstahl G, Klein-Jan A, Overbeek SE, et al. Segmental bronchial provocation induces nasal inflammation in allergic rhinitis patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:2051-7.
927. Busse WW, Casale TB, Dykewicz MS, et al. Efficacy of montelukast during the allergy season in patients with chronic asthma and seasonal aeroallergen sensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96:60-8.
928. Dahl R, Nielsen LP, Kips J, et al. Intranasal and inhaled fluticasone propionate for pollen-induced rhinitis and asthma. *Allergy* 2005;60:875-81.
929. Greiff L, Andersson M, Svensson C, et al. Effects of orally inhaled budesonide in seasonal allergic rhinitis. *Eur Respir J* 1998;11:1268-73.
930. Niggeman B, Jacobsen L, Dreborg S, et al. Five year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy



- and long term prevention of asthma in children. *Allergy* 2006;61:855-9.
931. Pawankar R. Allergic rhinitis and asthma: are they manifestations of one syndrome? *Clin Exp Allergy* 2006;36:1-4.
932. Philip G, Nayak AS, Berger WE, et al. The effect of montelukast on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1549-58.
933. Price DB, Swern A, Tozzi CA, et al. Effect of montelukast on lung function in asthma patients with allergic rhinitis: analysis from the COMPACT trial. *Allergy* 2006;61:737-42.
934. Price DB, Hernandez D, Magyar P, et al. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. *Thorax* 2003;58:211-6.
935. Scadding G, Walker S. Poor asthma control? Then look up the nose. The importance of co-morbid rhinitis in patients with asthma. *Prim Care Respir J* 2012;21:222-8.
936. Stelmach R, Nunes MPT, Ribeiro M, et al. Effect of treating allergic rhinitis with corticosteroids in patients with mild-to-moderate persistent asthma. *Chest* 2005;128:3140-7.
937. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy* 2004;59:709-17.
938. Mantelli F, Lambiase A, Bonini S. A simple and rapid diagnostic algorithm for the detection of ocular allergic diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:471-6.
939. Friedlaender MH. Ocular allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;11:477-82.
940. Ona SJ, Abelson MB. Allergic conjunctivitis: update on pathophysiology and prospects for future treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:118-22.
941. Leonardi A, Motterle L, Bortolotti M. Allergy and the eye. *Clin Exp Immunol* 2008;153(Suppl 1):S17-S21.
942. Jun J, Bielory L, Raizman MB. Vernal conjunctivitis. *Immunol All Clin North Am* 2008;28:59-82.
943. Elhers WH, Donshik PC. Giant papillary conjunctivitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:445-9.
944. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 2012;50:1-12.
945. Meltzer EO, Hamilos DL. Rhinosinusitis diagnosis and management for the clinician: a synopsis of recent consensus guidelines. *Mayo Clin Proc* 2011;86:427-43.
946. Ling M, Hamilos DL. Are we closer to understanding the pathophysiology of chronic rhinosinusitis? *Clin Exp Allergy* 2011;41:144-6.
947. Pleis JR, Lethbridge-Cejku M. Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 2006. *Vital Health Stat* 2007;10:1-153.
948. Chen Y, Dales R, Lin M. The epidemiology of chronic rhinosinusitis in Canadians. *Laryngoscope* 2003;113:1199-205.
949. Min YG, Jung HW, Kim HS, Park SK, Yoo KY. Prevalence and risk factors of chronic sinusitis in Korea: results of a nationwide survey. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1996;253:435-9.
950. Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, et al. Chronic rhinosinusitis in Europe--an underestimated disease. A GA<sup>2</sup>LEN study. *Allergy* 2011;66:1216-23.
951. Stevenson DD. Aspirin sensitivity and desensitization for asthma and sinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2009;9:155-63.
952. Lee RU, Stevenson DD. Aspirin-exacerbated respiratory disease: evaluation and management. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011;3:3-10.
953. Montone KT, Livolsi VA, Feldman MD, et al. Fungal rhinosinusitis: a retrospective microbiologic and pathologic review of 400 patients at a single university medical center. *Int J Otolaryngol* 2012, doi: 10.1155/2012/684835.
954. Schubert M. Allergic fungal sinusitis: pathophysiology, diagnosis and management. *Medical Mycology* 2009;47(Suppl 1):S324-S30.
955. Manning SC, Merkel M, Kriesel K, et al. Computed tomography and magnetic resonance diagnosis of allergic fungal sinusitis. *Laryngoscope* 1997;107:170-6.
956. Matthew WR, Bradley FM. Allergic fungal rhinosinusitis: diagnosis and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;15:18-22.
957. Granville L, Chirala M, Cernoch P, Ostrowski M, Truong LD. Fungal sinusitis: histologic spectrum and correlation with culture. *Human Pathology* 2004;35:474-81.
958. Manning SC, Holman M. Further evidence for allergic pathophysiology in allergic fungal sinusitis. *Laryngoscope* 1998;108:1485-96.
959. Karci B, Burhanoğlu D, Erdem T, et al. Fungal infections of the paranasal sinuses. *Rev Laryngol Otol Rhinol* 2001;122:31-5.
960. Marple BF. Allergic fungal rhinosinusitis: current theories and management strategies. *Laryngoscope* 2001;111:1006-19.
961. Schubert MS. Allergic fungal sinusitis: pathogenesis and management strategies. *Drugs* 2004;64:363-74.
962. Sih T, Mion O. Allergic rhinitis in the child and associated comorbidities. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:107-13.
963. Criscuoli G, D'amora S, Ripa G, et al. Frequency of surgery among children who have adenotonsillar hypertrophy and improve after treatment with nasal beclamethasone. *Pediatrics* 2013;111:236-8.

964. Kemaloğlu YK. Orta kulak efüzyonları. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2005;1:41-9.
965. Cengel S, Akyol MU. The role of topical nasal steroids in the treatment of children with otitis media with effusion and/or adenoid hypertrophy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006;70:639-45.
966. Modrzyński M, Zawisza E. An analysis of the incidence of adenoid hypertrophy in allergic children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007;71:713-9.
967. Huang SW, Giannoni C. The risk of adenoid hypertrophy in children with allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:350-5.
968. Di Berardino F, Romagnoli M. Adenoidal hypertrophy and allergic rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:646.
969. Di Berardino F. Allergic or nonallergic rhinitis? *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:620.
970. Hızalan Mİ. Effüzyonlu otitis media. Çelik O (editör). *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi*. İstanbul, 2002:116-42.
971. Rosenfeld RM, Culpepper L, Doyle KJ, et al. Clinical practice guideline. Otitis media with effusion. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:95-117.
972. Haberal Can İ, Önerci M. Efüzyonlu otitis media ve alerji. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2:35-7.
973. Nguyen LH, Manoukian JJ, Tewfik TL, et al. Evidence of allergic inflammation in the middle ear and nasopharynx in atopic children with otitis media with effusion. *J Otolaryngol* 2004;33:345-51.
974. Tewfik TL, Mazer B. The links between allergy and otitis media with effusion. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;14:187-90.
975. Hadley AJ, Derebery J. Comorbidities and allergic rhinitis: not just a runny nose. *J Fam Pract* 2012;61:11-5.
976. Meltzer EO, Gross GN, Katial R, Storms WW. Allergic rhinitis substantially impacts patient quality of life: findings from the Nasal Allergy Survey Assessing Limitations. *J Fam Pract* 2012;61(2 Suppl):S5-10.
977. Hardy SM. Late phase allergy and eustachian tube. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;125:339-45.
978. Berrettini S, Carabelli A, Sellari-Franceschini S, et al. Perennial allergic rhinitis and chronic sinusitis: correlation with rhinologic risk factors. *Allergy* 1999;54:242-8.
979. Tatar M, Plevkova J, Brozmanova M, Pecova R, Kollarik M. Mechanisms of the cough associated with rhinosinusitis. *Pulmonary Pharmacol Ther* 2009;22:121-6.
980. Suratt PM, Turner BL, Wilhoit SC. Effect of intranasal obstruction on breathing during sleep. *Chest* 1986;90:324-9.
981. Leger D, Annesi-Maesano I, Carat F, et al. Allergic rhinitis and its consequences on quality of sleep: an unexplored area. *Arch Intern Med* 2006;166:1744-8.
982. Craig TJ, Ferguson BJ, Krouse JH. Sleep impairment in allergic rhinitis, rhinosinusitis, and nasal polyposis. *Am J Otolaryngol* 2008;29:209-17.
983. Melvin R. Pratter chronic upper airway cough syndrome secondary to rhinosinus diseases (previously referred to as postnasal drip syndrome): ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2006;129:63-71.
984. Ali Mel-S. Laryngopharyngeal reflux: diagnosis and treatment of a controversial disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:28-33.
985. Reulbach TR, Belafsky PC, Blalock PE, et al. Occult laryngeal pathology in a community-based cohort. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;124:448-50.
986. Hicks DM, Ours TM, Abelson TI, et al. The prevalence of hypopharyngeal findings associated with gastroesophageal reflux in normal volunteers. *J Voice* 2002;16:564-79.
987. Chambers DW, Davis WE. Long term outcome analysis of functional endoscopic sinus surgery: correlation of symptoms with endoscopic examination findings and potential prognostic factors. *Laryngoscope* 1997;107:504-10.
988. Bothwell MR, Parsons DS, Talbot A, et al. Outcome of reflux therapy on pediatric chronic sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;122:255-62.
989. Ozmen S, Yucel OT, Sinici I, et al. Nasal pepsin assay and pH monitoring in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2008;118:890-4.
990. Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, Yardley JH, Perman JA, Sampson HA. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterology* 1995;109:1503-12.
991. Straumann A, Aceves SS, Blanchard C, et al. Pediatric and adult eosinophilic esophagitis: similarities and differences. *Allergy* 2012;67:477-90.
992. Simon D, Marti HP, Heer P, Simon HU, Braathen LR, Straumann A. Eosinophilic esophagitis is frequently associated with IgE-mediated allergic airway diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1090-2.
993. Almansa C, Krishna M, Buchner AM, et al. Seasonal distribution in newly diagnosed cases of eosinophilic esophagitis in adults. *Am J Gastroenterol* 2009;104:828-33.
994. Straumann A, Bauer M, Fischer B, Blaser K, Simon HU. Idiopathic eosinophilic esophagitis is associated with a T-helper 2-type allergic inflammatory response. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:954-61.
995. Newton J, Furuta GT, Atkins D, Spomer K. Eosinophilic esophagitis: recognizing the clues. *Gastroenterol Nurs* 2011;34:147-52.
996. Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, et al. 14 years of eosinophilic esophagitis: clinical features and prognosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:30-6.
997. Lane AP, Pine HS, Pillsbury HC III. Allergy testing and immunotherapy in an academic otolaryngology practice: a 20-year review. *Otolaryngology Head Neck Surg* 2001;124:9.



998. Bousquet J, Bachert J, Canonica JW, et al. Unmet needs in severe chronic upper airway disease (SCU-AD). *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:428-33.
999. White P, Smith H, Baker N, Davis W, Frew A. Symptom control in patients with hay fever in UK general practice: how well are we doing and is there a need for allergen immunotherapy? *Clin Exp Allergy* 1998;28:266-70.
1000. Albid I, Bernal-Sprekelsen M, Mullol J. Chronic rhinosinusitis and nasal polyps: the role of generic and specific questionnaires on assessing its impact on patient's quality of life. *Allergy* 2008;63:1267-79.
1001. Gliklich RE, Metson R. The health impact of chronic sinusitis in patients seeking otolaryngologic care. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;113:104-9.
1002. Stevenson DD, Szczeklik A. Clinical and pathological perspectives on aspirin sensitivity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:773-88.
1003. Orhan F, Sekerel BE, Adalioglu G, Pinar M, Tuncer A. Effect of nasal triamcinolone acetonide on seasonal variations of bronchial hyperresponsiveness and bronchial inflammation in nonasthmatic children with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:438-45.
1004. Dizdar EA, Sekerel BE, Keskin O, et al. The effect of regular versus on-demand desloratadine treatment in children with allergic rhinitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007;71:843-9.