

Rinit patogenezinde yenilikler

Recent advances in the pathogenesis of rhinitis

Şadan SOYYIĞIT¹, Betül Ayşe SİN¹

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
Division of Immunology and Allergy, Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey

ÖZ

Rinit, intermittan veya persistan nazal semptomlarla (burun akıntısı, burun kaşınması, burun tıkanıklığı ve hapşırık) karakterize akut veya kronik bir hastalıktır. Allerjik ve allerjik olmayan rinit, toplumun %20-40'ını etkilemektedir. Allerjik rinit patofiziolojisi daha iyi tanımlanmış olmasına karşın allerjik olmayan rinit yeterince anlaşılamamıştır. Allerjik olmayan rinit heterojen bir grup hastalığı içerir. Rinit, nazal mukozanın inflamasyonu olarak tanımlanmakla beraber bazı rinit tiplerinde inflamasyon eşlik etmemektedir. Bu derlemede allerjik ve allerjik olmayan rinit patofiziolojisi ve mekanizmalardaki yeni gelişmeler gözden geçirilecektir. Ayrıca günümüzde yeni bir kavram olarak, daha önce allerjik olmayan rinit tanısı almış bazı kişilerdeki lokal allerjik rinit konusuna değinilecektir.

(*Asthma Allergy Immunol 2013;11:15-22*)

Anahtar kelimeler: Allerjik rinit, allerjik olmayan rinit, lokal allerjik rinit, patofizioloji, nazal semptomlar, nazal inflamasyon, rinopati

ABSTRACT

Rhinitis is a term that describes the acute or chronic intermittent or persistent presence of more than one nasal symptoms including runny nose, itching, sneezing and stuffy nose. Allergic and nonallergic rhinitis is a common respiratory diseases that affects approximately 20-40% of the population. Although allergic rhinitis has a clear definition and its pathophysiology has been thoroughly investigated, nonallergic rhinitis remains poorly understood. However, nonallergic rhinitis consists of several heterogeneous conditions. Despite the term rhinitis implies inflammation of the nasal mucous membranes, some forms of rhinitis are not associated with inflammation. In this review, we overview the conventional pathways in the pathophysiology of allergic, nonallergic rhinitis and then elaborate on the recent advances in the mechanisms. In addition, local allergic rhinitis; a new phenotype of rhinitis that may affect individuals previously diagnosed with nonallergic rhinitis is briefly highlighted.

(*Asthma Allergy Immunol 2013;11:15-22*)

Key words: Allergic rhinitis, nonallergic rhinitis, local allergic rhinitis, pathophysiology, nasal symptoms, nasal inflammation, rhinopathy

Geliş Tarihi: 17/06/2012 • Kabul Ediliş Tarihi: 08/08/2012

Received: 17/06/2012 • Accepted: 08/08/2012

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Uzm. Dr. Şadan SOYYIĞIT
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,
İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
e-posta: sadansoyyigit@gmail.com

GİRİŞ

Rinit, nazal mukozanın inflamasyonu olarak tanımlanmakla beraber bazı rinit tiplerinde inflamasyon eşlik etmemektedir. Bu nedenle özellikle allerjik olmayan, iritanlarla ortaya çıkan ve etyolojisi bilinmeyen rinitlerde rinopati teriminin daha uygun olacağı düşünülmektedir^[1].

Etyolojik olarak rinit, allerjik ve allerjik olmayan şeklinde iki farklı tipe ayrılmaktadır (Tablo 1)^[2]. Allerjik rinit; nazal mukozanın allerjenle maruziyetinden sonra IgE aracılı bir inflamatuvar yanıt olarak tanımlanabilir. Semptomları ise, burun akıntısı, burun tıkanıklığı, burunda kaşıntı ve hapşırıkla karakterizedir. Tanısı, klinik bulgular, inhalan allerjenlere karşı pozitif deri testi ve serum spesifik IgE varlığıyla konur. Allerjik olmayan rinit ise, semptomlar varlığında, negatif deri testi ve serum spesifik IgE ile karakterizedir. Daha önceden allerjik olmayan rinit veya idiyopatik rinit tanısı alan hastaların önemli bir kısmında nazal spesifik IgE üretimi ve nazal allerjen provokasyon testi pozitifliği ile karakterize lokal allerji geliştiği gösterilmiştir. Bu durum, entopi veya lokal allerjik rinit olarak adlandırılmaktadır^[3].

ALLERJİK RİNİT

Allerjik rinit, toplumda %10 ile %20 oranında görülen ve dünyada yaygınlığı giderek artan bir hastalıktır. Nazal yakınmalara çoğu kez göz semptomları da eşlik etmektedir. Ciddi allerjik rinit, yaşam kalitesini, uyku ve iş performansını önemli derecede etkilemektedir^[4]. Solunum yoluyla alınan inhalan allerjenlerin tetiklediği IgE-aracılı aşırı duyarlılık reaksiyonunun sonucunda ortaya çıkan nazal inflamasyonla karakterizedir. Bu reaksiyon sırasında hastalığın klinik bulgularına yol açan bir dizi immünolojik ve biyokimyasal olaylar gerçekleşmektedir. Genetik yatkınlığın yanı sıra epigenetik mekanizmalar ve allerjen maruziyeti gibi çevresel faktörler allerjik rinit gelişmesinde önemli role sahiptir^[5].

Duyarlanma ve IgE Sentezi

Allerjik rinitle ilişkili allerjenler; polenler, ev tozu akarlarının fekal partikülleri, hamamböceği artıkları, hayvan tüyleri gibi solunum havasında bulunan protein yapısında antijenlerdir^[6].

Üst hava yolu mukozasında çeşitli yoğunluklarda monosit/makrofaj ve dendritik hücrelerden oluşan antijen sunan hücreler (APCs) bulunur. Özellikle profesyonel antijen sunan hücre olan dendritik hücreler, primer immün yanıtın oluşması ve düzenlenmesinde en önemli hücrelerdir. Bunlar allerjenleri tanıyıp işleyerek onları küçük peptidler halinde majör histokompatibilite sınıf II antijeniyle birlikte daha önce allerjenle karşılaşmamış olan naiv CD4⁺ T hücresine sunar. CD4⁺ T lenfosit aktivasyonu, T hücre yüzeyindeki spesifik T hücre reseptörleri ve dendritik hücre yüzeyindeki allerjen peptid-MHC sınıf II kompleksinin etkileşimini gerektirir ve dendritik hücre üzerindeki CD80-CD86 kostimulatör moleküllerin T hücre yüzeyindeki CD28 reseptörüne bağlanmasıyla gerçekleşir. Th0 olarak bilinen bu hücrelerin Th2 yardımcı hücrelere farklılaşmasında uyarıcı olarak interlökin (IL)-4'ün ortamda bulunması gereklidir^[1]. Allerjik rinitte, inhalan allerjenlere maruziyet sonucunda nazal dokuda mast hücreleri ve bazofiller, CD4⁺ T hücreleri, B hücreleri, makrofajlar ve eozinofilleri içeren

Tablo 1. Rinitin etyolojik sınıflaması

1. Allerjik rinit

Allerjik rinit (sistemik atopi varlığı)

- Klasik sınıflama: Perennial, mevsimsel, mesleksel
- ARIA¹² sınıflaması:
 1. Semptomların süresine göre; persistan ve intermittan
 2. Semptomların ciddiyetine göre; hafif, orta ve ağır

Lokal allerjik rinit (sistemik atopi yokluğu)

- Klasik sınıflama: Perennial, mevsimsel, mesleksel
- ARIA¹² sınıflaması:
 1. Semptomların süresine göre: Persistan ve intermittan
 2. Semptomların ciddiyetine göre: Hafif, orta ve ağır

2. Nonallerjik rinit

İnfeksiyöz	Gıdalar
Mesleksel	Emosyonel
İlaçlar	Atrofik
Hormonal	NARES*
İrritan	İdiyopatik (vazomotor)

* Eozinofili eşlik eden nonallerjik rinit.

inflamatuvar hücre infiltrasyonu vardır. Nazal mukozadaki T hücreleri, Th2 ağırlıklıdır ve IL-3, IL-4, IL-5 ve IL-13 gibi sitokinler salgılar. Bu sitokinlerden IL-4 ve IL-13 aracılığıyla verilen sinyaller, ϵ -germline gen transkripsiyonunu indükleyip spesifik B hücrelerinin plazma hücrelerine farklılaşmasını ve IgE sentezini başlatır. IgE-taşıyan hafıza B hücreleri varsa, bu sitokinler hücrelerin klonal olarak çoğalmasını sağlar. Gerekli olan ikinci sinyal ise, T hücre yüzeyindeki CD40 ligandı ve B hücre yüzeyindeki CD40 arasındaki etkileşimdir. Bu sinyal, B hücre aktivasyonuna ve spesifik IgE sentezi için IgM'den dönüşüme öncülük eder^[1,7].

IgE yapımı sonrası, bu antikolar mast hücresi ve bazofillerin yüzeyindeki tetramerik ($\alpha\beta\gamma 2$) yüksek afiniteli (Fc ϵ RI) reseptörüne bağlanarak hücreyi duyarlı hale getirir. IgE antikoları, aynı zamanda monosit-makrofaj, B hücresi ve dendritik hücreler gibi diğer hücrelerin yüzeyindeki trimerik düşük afiniteli (CD23, Fc ϵ RII) reseptörlere de bağlanabilir^[1].

Farklı bir T hücre alt tipi olan T regülatör hücreler (Tregs); Th2 veya Th1 yönünde gelişecek olan immün yanıtı, IL-10 ve TGF- β gibi inhibitör sitokinler salgılayarak ve sitotoksik T lenfosit antijeni-4 (CTLA-4) ve programlı hücre ölümü-1 (PD-1) gibi hücre yüzey molekülleri aracılığıyla baskılar. Ayrıca, efektör T hücrelerin apoptozuna neden olur. Düzenleyici hücrelerin (Tregs), doğal ve indüklenebilir Tregs (Tr1) olmak üzere iki alt grubu tanımlanmıştır. İlk grup, hücre yüzeylerinde CD25 ve transkripsiyon faktör forkhead box p3 (Foxp3) ekspresyonunun fazla olmasıyla karakterizedir^[1,8]. Adaptif Foxp3+ Treg hücreler, IL-4 yapımının süpresyonu ve mukozal toleransın sağlanmasında önemlidir. Allerjik ve allerjik olmayan bireylerde, spesifik IL-4 sentezleyen efektör T hücreler, IL-10 üreten Tr1 hücreler ve CD25⁺ Tregs, farklı oranlarda bulunur. Th2 ve Tregs hücreleri arasındaki denge klinik olarak allerji gelişmesinde önemlidir^[9]. Allerjik rinitli hastalarda CD25⁺ Tregs'de defekt olduğu, nazal allerjen provokasyonundan sonra nazal mukozada Foxp3^{high} T hücrelerin arttığı gösterilmiştir^[10,11].

Erken ve Geç Dönem Allerjik Reaksiyon

Nazal mukozanın epitelinde artmış olan mast hücreleri, antijenle tekrar karşılaştığında aktive olur. Antijenler, mast hücre yüzeyinde bulunan IgE moleküllerine bağlanır. Fc reseptörleri aracılığıyla iki veya daha fazla IgE molekülünün allerjenle çapraz bağlanması, mast hücre degranülasyonuna ve erken faz yanıtına neden olan önceden ve yeni yapılan mediatörlerin salınmasına yol açar. Histamin ve triptaz lokalize inflamasyona yol açan mediatörlerdir. Erken faz yanıtını, antijen stimülasyonunu takiben 4-6 saat sonra gelişen geç faz hücresel inflamatuvar yanıt takip eder^[5].

Allerjik rinitte, erken ve geç fazların her ikisi de kaşıntı, hapşırık, rinore gibi klinik semptomlara yol açar. Semptomlar, allerjen maruziyetinden hemen sonra oluşur ve birkaç dakika içerisinde artarak bir saat içinde kaybolur. Geç semptomlar, akut semptomlardan farklı olup özellikle nazal konjesyon belirgindir. Bununla beraber, hastaların %50'sinde geç semptomlar vardır. Geç dönemin özelliği, inflamatuvar hücrelerin reaksiyon bölgesine toplanması ve aktivasyonu ile nazal hiperreaktivitenin gelişmesidir^[1,12].

Duyarlı bireylerde allerjenle temastan sonra dakikalar içinde IgE-allerjen etkileşimi, mast hücresi ve bazofil degranülasyonuna, histamin ve triptaz gibi önceden yapılmış mediatörlerin, nötral proteazların yanı sıra, sisteinil lökotrienler (LTC₄, LTD₄, LTE₄) ve prostaglandinler (PGD₂) gibi yeniden sentezlenen mediatörlerin salınımına yol açar. Bu mediatörlerin hedef yerleri de farklıdır. Histamin, sinir uçlarındaki H₁ reseptörlerini aktive ederek hapşırık ve kaşıntıya sebep olur. Mukozal kan damarlarındaki H₁ ve H₂ reseptörleriyle etkileşimi nazal konjesyona ve plazma sızıntısına yol açar. Sülfidopeptid lökotrienler, kan damarları ve mukozal bezlerdeki CysLT₁ (sisteinil lökotrien 1) ve CysLT₂ (sisteinil lökotrien 2) reseptörlerini etkileyerek nazal konjesyonla burun tıkanıklığına ve mukus sekresyonuyla burun akıntısına yol açar. Triptaz ve TNF- α allerjik reaksiyonun erken döneminde salınır, ancak akut semptomlardaki rolleri hala anlaşılmamıştır^[1,8].

Mast hücrelerinin de submukozada sayıları artmıştır. Nazal mukozaya hücre göçü, allerjen maruziyetinden sonra akut olarak ve birkaç saat içinde primer efektör hücreler, mast hücreleri ve bazofillerden salınan kemokinler ve sitokinlerle sağlanır. Mast hücrelerinden yeni sentez edilen PGD₂, LTC₄, platelet aktive edici faktör (PAF), sitokinler, eozinofil kemotaktik faktör, nötrofil ve eozinofil için kemoatraktan özellik gösterir^[5].

Th2 lenfosit kaynaklı sitokinler, allerjenle karşılaştıktan sonra mukozal inflamasyonun gelişmesinde temel rolü oynamaktadır. IL-3, IL-4, IL-5 ve IL-13 başlıca inflamatuvar yanıtı oluşturan sitokinlerdir. IL-5 eozinofillerin, IL-3 ve IL-4 ise hem eozinofillerin hem de bazofillerin inflamasyon alanında toplanmasında etkilidir. Bazofil, mast hücreleri ve Th2 hücrelerinden sentezlenen IL-13, TARC (thymus and activation regulated chemokine) ve monosit kaynaklı kemokin salınımını uyararak Th2 hücrelerinin toplanmasını sağlar. En önemlisi ise, Th2 kaynaklı sitokinler ve diğer hücrelerin B lenfositlerden IgE sentezini devamlı indüklemesidir^[1,5].

IL-4 ve IL-13, fibroblastlardan RANTES (Regulated upon activation normal T cell expressed and secreted), eotaksin, membran kofaktör protein ve eozinofil kemotaktik faktör sekresyonunu uyarır. Fibroblastlarda IgE reseptörlerinin aktivasyonu ile prostaglandin ve lökotrien üretimine sebep olur. Lökotrienler eozinofilleri inflamasyon alanına çekerek, mikrovasküler kaçığa, mukus gland sekresyonuna ve kinin etkisinin artmasına neden olur^[13].

Vasküler endotelde interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve E-selektin ekspresyonunun Th2 sitokinler tarafından indüklenmesi, eozinofillerin inflamasyon alanına transendotelial göçünü artırır. İnflamatuvar hücrelerden IL-4'e yanıt olarak salınan TNF- α 'da, VCAM-1 ekspresyonunu artırır^[13].

Geç faz reaksiyon, artmış Th2 lenfosit, eozinofil, bazofil, nötrofil, monosit ve bu hücrelerden salınan sitokin, kemokin ve mediatörler ile karakterizedir. Bu allerjik süreçte, eozinofillerin

önemli yeri vardır^[8,13]. Allerjen maruziyetinden sonra hızlıca nazal mukozaya ulaşır. IL-3, IL-5, GM-CSF (granülosit monosit koloni stimüle edici faktör) gibi sitokinleri sentezler ve salgılar. IL-5, güçlü kemoatraktan özelliğe sahiptir ve eozinofillerin yaşam süresini uzatarak aktivasyonu üzerinde otokrin etki gösterir^[4]. Eozinofiller, süperoksit anyon ve hidrojen peroksit gibi serbest oksijen radikalleri üreterek, nazal epitele hasar verir ve inflamatuvar reaksiyonun şiddetini artırır. En önemlisi ise, eozinofiller LTC₄, tromboksan A₂, platelet aktive edici faktör gibi lipid mediatörlerin önemli bir kaynağıdır. Yine aktive eozinofillerdeki granüllerden salınan majör bazik protein (MBP), eozinofil katyonik protein (ECP), eozinofil kökenli nörotoksin (EDN) ve eozinofil peroksidaz (EPO), nazal epitel hücrelerine zarar verir^[5,14]. Bu etkiler, geç faz yanıtın inflamatuvar özelliklerine ve nazal hiperreaktiviteye katkıda bulunur. Geç faz reaksiyon, semptomatik olarak özellikle burun tıkanıklığıyla kendini gösteren nazal konjesyon ve vizing şeklinde ortaya çıkabilen nazobronşiyal hiperreaktiviteye yol açar^[13].

Epitel hücreleri gibi yapısal hücreler, mast hücreleri ve o bölgeye toplanmış olan diğer inflamatuvar hücreler, allerjik inflamasyonun devam etmesinden sorumludur. Allerjik rinitte nazal epitel hücreleri, eikosanoidler, endopeptidazlar, sitokin ve kemokinler (IL-6, IL-8, GM-CSF, TNF- α , TARC, eotaksin, kök hücre faktör) salınımıyla immünmodülatör aktivite gösterir ve ICAM-1, VCAM-1 adezyon molekül ekspresyonunu artırır, matriks metalloproteinazların (MMP-2, MMP-9 ve MMP-13) salınımına yol açar. Ayrıca, HLA-DR ve CD-86 eksprese ederek antijenin T hücresine sunumuna yardımcı olur^[5].

LOKAL ALLERJİK RİNİT

Sistemik olarak atopi bulunmayan ve idiyo-patik ya da allerjik olmayan rinit düşünülen bazı olgularda nazal mukozada lokal olarak spesifik IgE antikorlarının yapımının ve Th2 tipinde mukozal hücre infiltrasyonunun süregelen allerjik inflamasyona neden olduğu gösterilmiş-

tir. Bu durum son yıllarda entopi kavramıyla tanımlanmış olup lokalize allerjik rinit (LAR) olarak kabul edilmektedir^[2,15]. LAR'ın diğer karakteristik özelliği, nazal spesifik provakasyon testinin pozitif olması ve nazal sekresyonda IgE, triptaz ve eozinofil katyonik protein (ECP) seviyelerinin artmasıdır^[2]. Bu hastalarda, nazal mukozada eozinofilleri ve mast hücrelerini içeren inflamasyon söz konusudur. Deri testinin negatif bulunması ve serum spesifik IgE antikörlerinin yokluğuna rağmen çeşitli allerjenlerle (ev tozu akarı, çayır poleni ve zeytin ağacı poleni) yapılan nazal provokasyon testi ile nazal semptomlar meydana gelmekte, erken ve geç fazda sırasıyla mast hücre aktivasyonu ile triptaz ve eozinofil aktivasyonu ile ECP nazal sekresyonda saptanabilmektedir^[1]. Rondon ve arkadaşları bu konuda oldukça ayrıntılı çalışmalar yayınlamışlardır. Allerjik olmayan rinit olarak tanı konulan hastalarda spesifik nazal allerjen provokasyonuna pozitif yanıtın sonra uzun süreli izlem sonucunda deri testlerinde inhalan allerjenlere duyarlılık geliştiğini bildirmişlerdir^[3,16].

Nörojenik Mekanizma

Nazal semptomlar nöral yolla da oluşabilir. Allerjik rinit patogeneğinde, sempatik, parasempatik ve periferik duyu sinirlerinin rolü vardır. Bu sinirlere ait nörotransmitterler ve nöropeptidler, nazal ve pulmoner mukozada bulunur. Nörotransmitterler, sekresyonlar, düz kas tonusu, vazodilatasyon ve inflamasyon bölgesine hücrelerin toplanması suretiyle patogeneşte önemli rol oynar. Lokal depolarizasyon, akson refleksi veya dorsal arka kök refleksleriyle periferik duyu sinir uçlarının aktivasyonu nörotransmitterlerin salınımına neden olur. Bunlar periferde mast hücreleri, immün hücreler ve vasküler düz kaslar gibi hedef hücreler üzerindeki etkiyle inflamasyon oluşturur. Bu durum, vazodilatasyon nedeniyle kızarıklık ve sıcaklık hissi, plazmanın damar dışına çıkmasıyla ödem ve bazı duyu nöronların ekstabilesindeki değişikliklere bağlı olarak aşırı duyarlılıkla karakterizedir. Allerjik rinitteki hapsirik ve astımda öksürük bunun klinik belirtileridir.

Mast hücreleri ve periferik sinir sistemi arasında fonksiyonel iki yönlü bir iletişim vardır. Mast hücreleri sıklıkla sinirlere yakın bir konumda bulunur. Histamin gibi mast hücresi kaynaklı mediatörler aferent nöronlardan nöropeptid salınımına neden olur ve granül içeriklerinin salınması için onları daha da uyarır. Bradikinin, PGE₂, ve LTD₄ gibi diğer mediatörler de duyu sinir uçlarını sensitize ve aktive edebilir^[13,17]. Sinir uçlarının MBP ve ECP gibi eozinofil kaynaklı sitotoksik proteinlere maruz kalması ve IL-1 β , TNF- α gibi sitokinlerle nöronal reseptörlerin ekspresyonunun artması da nöronal hiperekstabiliteyi yani sinirsel aşırı uyarılabilirlik durumunu artırabilir. Bu ise, inflamasyon bölgesinde nöronlardan verilen sinyallerin immün hücrelerden salınan mediatörlerle nasıl etkilendiğini göstermektedir. Peptiderjik nöronlar, submukozal bezler, damarlar ve epitelyum gibi üst hava yolundaki yapıları innerve eder. Kapsaisinle yapılan çalışmalar, allerjik rinit ve astımda nöropeptidlerin rolünün daha iyi anlaşılmasında yardımcı olmuştur. Nazal mukozaya kapsaisin yani vanniloidin tekrarlayan uygulamaları allerjik rinit semptomlarını hafifletmiştir. Akut uygulama ise, duyu sinirlerini aktive ederek substans P (SP), kalsitonin-*gen* ilişkili peptid (CGRP), gibi nöropeptidlerin salınımıyla sonuçlanır ve yanma, konjesyon, rinore gibi semptomlar ortaya çıkar^[18]. Kobayda histaminin intranasal uygulanması SP'nin indüklenmesine neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, duyarlı hayvanda allerjen provokasyonunun SP, nörokinin A ve vazodilatatif intestinal peptid ile birlikte diğer nöromediatörlerin salınımına da yol açtığı bilinmektedir. Dokulardaki miktarının hapsirik sıklığı ile uyumlu olması SP'nin erken faz reaksiyonda rol oynadığını düşündürmektedir. SP, hava yolu inflamasyonunda iyi bilinen bir sitokin olan IL-1'i indükler. SP'nin nörokinin (NK)-1 reseptörlerine bağlanması, stres sinyallerinin geçişi, ağrı, düz kas spazmı ve inflamasyona eşlik eder. NK1 reseptörünün, mukus sekresyonu ve plazma proteinlerinin damar dışına çıkmasıyla hava yolu obstrüksiyonunda rol oynadığı dü-

şünülmüştür. Kortikosteroidlerin, taşıkininler gibi nöropeptidlerin sentezini inhibe ederek preprotaşikin-A genini represe ederek, taşıkinin reseptörlerinin ekspresyonunu azalttığı ve taşıkininleri parçalayan nötral endopeptidazın ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir. Kemik iliğinde inflamatuvar hücrelerin yapımı nörotropik faktörlerden etkilenmektedir ki, bu da alerjik rinitte nörojenik komponentin rolünü göstermektedir. Hematopoietik sitokinlerle beraber bir nörotropin olan sinir büyüme faktörü (NGF), eozinofil ve bazofillerin büyüme ve farklılaşmasını etkilemektedir. NGF, kronik alerjik rinitli hastaların nazal sıvısında bulunur ve nazal allerjenle provokasyonda akut olarak salınır. NGF, nöroterminal fonksiyonu değiştiren ve sinirlerde nöropeptid içeriğini artıran sinyaller oluşturan ve sinir büyümesini uyaran akut etkilere neden olmaktadır. Ayrıca, eozinofil ve bazofillerin büyüme ve farklılaşmasını etkilemektedir. Sonuç olarak, nöral ve inflamatuvar mekanizmalar arasındaki etkileşim alerjik rinit patogenezinde önemli yer tutmaktadır^[18,19].

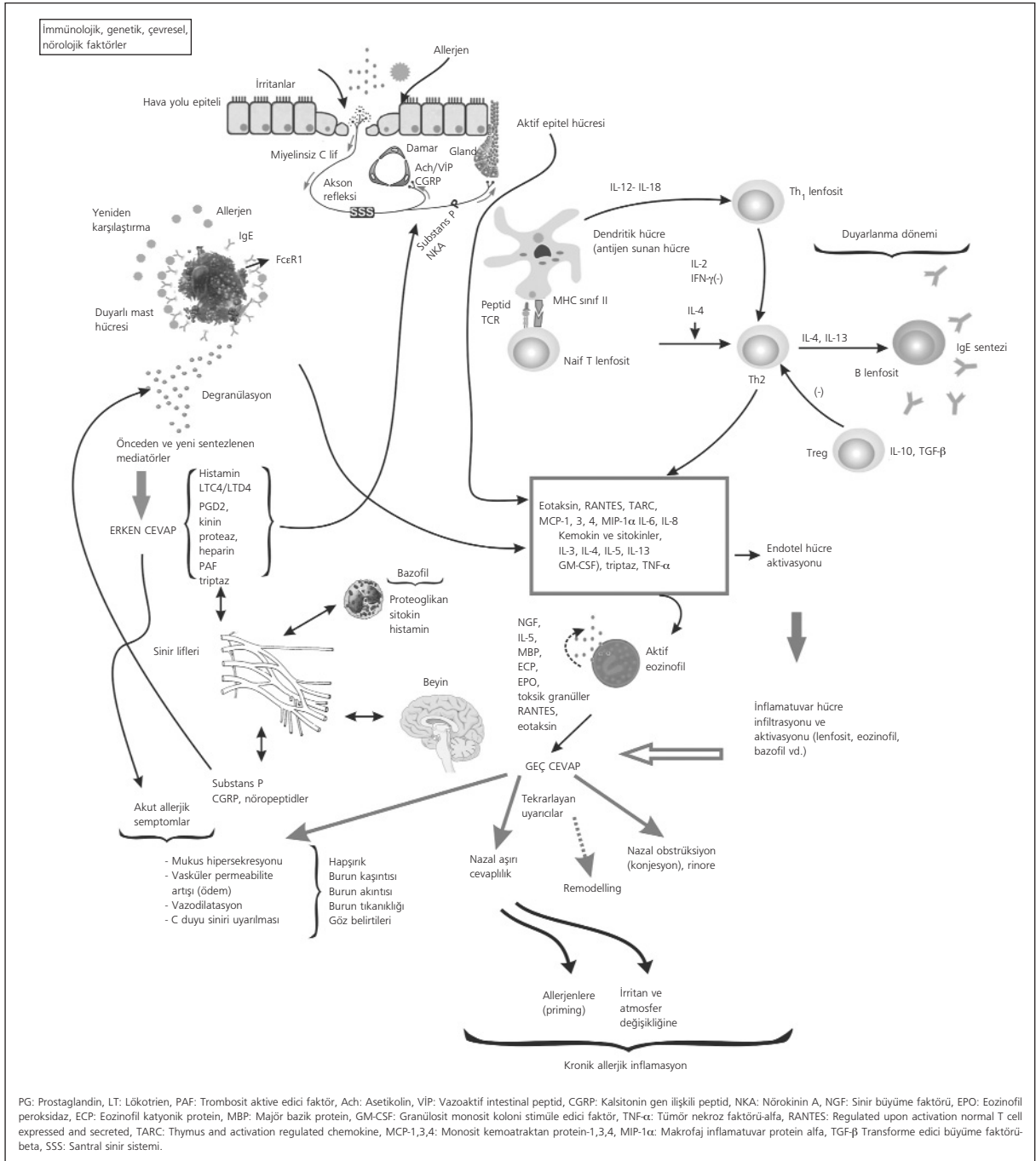
Duyu sinir lifleri ve eferent sempatik ve parasempatik nöronlar arasındaki karşılıklı iletişim nazal epitelin mukoza bariyerini regüle eder. Nazal nosiseptif duyu sinirleri miyelinsiz C lifleridir, glandları ve derindeki subepitelyal damarları innerve eder. Bunlardan SP salınımı, endotel hücrelerinde E-selektin ve VCAM ekspresyonunu artırır. Bu da geç faz yanıtta önemli olan lökosit infiltrasyonunda artışla sonuçlanır. İlginç olarak, alerjik kişilere substans P verildiğinde, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, TNF- α ve IFN- γ mRNA düzeyleri artarken, alerjik olmayan kişilerde sadece IL-6 ve IL-6 mRNA artmaktadır. Allerjenlerle uzun süreli uyarılma, nöronların depolarize olmaya duyarlılığını artırır. Alerjik kişilerin nöronları bradikinin ve endotelin varlığında depolarize olacaktır oysa bu maddeler alerjik olmayan kişide hiç yanıt oluşturmaz^[17].

Çok sayıdaki allerjenlerin yanı sıra, C lifleri dışarıdan gelen fiziksel ve kimyasal iritanlarla (nikotin, sigara dumanı, aldehid, formaldehid,

izosiyanatlar, sülfür dioksit ve diğer toksik maddeler) da uyarılabilir. Ayrıca duyu sinirleri, alerjik reaksiyondaki mediatörlerle uyarılabilir. Bu sinyaller santral sinir sistemine taşınarak kaşıntı hissini tetikleyebilir. Daha sonra, eferent motor (hapşırık) ve otonom nöronları aktive etmek için sekonder sinapslar boyunca ilerler. Parasempatik eferent sinirlerle taşınan aksiyon potansiyelleri glandüler aktivasyon ve burun akıntısına yol açar. Aynı zamanda biraz vazodilatasyon yapar. Sempatik nöral deşarjın baskılanması ise, diğer yandan vazodilatasyon ve nazal konjesyonla sonuçlanır^[8,17]. Taşikininler ve diğer nöropeptidlerin nazal mukozada salınmasıyla sensöri (duyusal) liflerin antidromik stimülasyonu yani akson refleksi, glandüler aktivasyon, vazodilatasyon ve damar geçirgenliği artışıyla damar dışına plazma çıkışı semptomların gelişmesinde katkı sağlar. Solunum yolu epitelinde hasarlanma olduğunda sinir uçları eozinofillerden salınan sitotoksik proteinlere maruz kalır, duyu sinir liflerinin nonspesifik uyarılara duyarlılığı artar ve hem duyusal aferent hem de onu çevreleyen eferent lifler uyarılır buna retrograd akson refleksi denir. Daha sonra duyu sinir lifleri SP ve nörokinin A gibi nöropeptidleri salgılar bu mediatörler düz kas kontraksiyonu, goblet hücrelerden mukus salınımı ve kapillerlerden plazma sızıntısına yol açar^[12,13]. Nöropeptid salınımı aynı zamanda lökosit toplanması ve aktivasyonuna da neden olabilir. Duyu sinirlerinin antidromik olarak uyarılmasıyla gelişen tüm bu süreç nörojenik inflamasyon fenomenini oluşturur^[16]. Rinit patogenezi Şekil 1’de gösterilmiştir.

Nazal Hiperreaktivite

Genelde rinitli ve özellikle alerjik rinitli hastalarda, çeşitli çevresel nonspesifik uyarılara karşı nazal duyarlılık artmıştır. Nazal aşırı yanıtılık halinin nedeni tam olarak anlaşılmasa da, inflamasyona bağlı olarak veya inflamasyon olmadan, uyarılabilme eşiğinin düşmesi veya C-liflerinin sayısındaki artıştan dolayı nöral fonksiyonda süregelen aktivite geliştiği kabul edilmektedir^[1].



Şekil 1. Rinit patogenezi.

ALLERJİK OLMAYAN RİNİT

Allerjik olmayan rinit, eozinofilik ve eozinofilik olmayan şeklinde iki alt tipe ayrılan heterojen bir hastalıktır. Eozinofilik olmayan tip, mesleksel, hormonal, ilaçlar ve gıdalarla indük-

lenen rinit ve vazomotor rinit olarak sınıflandırılabilir. Eozinofilik tip ise, nazal eozinofili ile karakterizedir ve sıklıkla nazal polipozis ve intrensek astım ve asetilsalisilik asit intoleransıyla birlikte[20].

Rinitin allerjik ve allerjik olmayan formunda hastaların nazal mukozalarında bazı farklılıklar vardır. Nazal epitelde mast hücreleri ve IgE pozitif hücreler her iki rinit formunda da vardır. Buna karşın, allerjik rinitte IL-4 ve IL-13 mRNA ekspresyonunun artışıyla birlikte, yüksek sayıda CD20⁺ B hücreleri ve Iε (germline transcript) ve Cε (IgE ağır zincir için mRNA artışı) eksprese eden hücrelerin eşlik ettiği gözlenmiştir^[8,20]. Ancak allerjik olmayan rinitte, sinüs biyopsi materyallerinde predominant sitokin IL-13 olarak bulunmuştur. Eozinofili ile birlikte olan allerjik olmayan rinitte ise, nazal smearlarda %5-25 oranında eozinofili bulunur^[20].

Allerjik olmayan rinitte patofizyoloji tam olarak anlaşılacakla birlikte, bazı olgularda nazal sempatik ve parasempatik sinir sistemi arasındaki dengenin bozulduğu saptanmıştır^[20].

Heterojen bir grup hastalığı içeren IgE aracılı olmayan allerjik olmayan rinitte, nörojenik mekanizmaların önemli rol oynadığı, sensörinöral bozukluk ya da otonom sinir sisteminde fonksiyon bozukluğu olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, rinopati teriminin kullanılması önerilmektedir^[1,21]. Teorik olarak aşırı parasempatik aktivite, rinoreye sebep olurken sempatik sistemin baskılanması ise nazal konjesyona neden olur. Bir çalışmada, idiyopatik (vazomotor) rinitte parasempatik aktivitenin arttığı bulunmuştur. Diğer çalışmalarda ise, jeneralize disotonomi gösterilmiştir^[1].

KAYNAKLAR

1. Sin B, Togias A. Pathophysiology of allergic and nonallergic rhinitis. *Proc Am Thorac Soc* 2011;8:106-14.
2. Rondon C, Campo P, Togias A, Fokkens WJ, Durham SR, Powe DG, et al. Local allergic rhinitis: concept, pathophysiology, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1460-7 doi: 10.1016/j.jaci.2012.02.032.
3. Rondon C, Canto G, Blanca M. Lokal allergic rhinitis: a new entity, characterization and further studies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:1-7
4. Dykewicz MS, Hamilos DI. Rhinitis and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:103-15.
5. Pawankar R, Mori S, Ozu C, Kimura S. Overview on the pathomechanisms of allergic rhinitis. *Asia Pac Allergy* 2011;1:157-67.
6. Small P, Kim H. Allergic rhinitis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2011;7(Suppl 1):S3-S8.
7. Okano M. Mechanisms and clinical implications of glucocorticosteroids in the treatment of allergic rhinitis. *Clin Exp Immunol* 2009;158:164-73.
8. Orban NT, Saleh H, Durham SR. Allergic and non-allergic rhinitis. In: Adkinson NF Jr, Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF Jr, Simons FER (eds). *Middleton's Allergy. Principles & Practice*. 7th ed. Philadelphia: Mosby, Elsevier, 2009:973-90.
9. Akdis M, Verhagen J, Taylor A, Karamloo F, Karagiannis C, Cramer R, et al. Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells. *J Exp Med* 2004;199:1567-75.
10. Grindebacke H, Wing K, Andersson AC, Suri-Payer E, Rak S, Rudin A. Defective suppression of Th2 cytokines by CD4CD25 regulatory T cells in birch allergics during birch pollen season. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1364-72.
11. Skrinko I, Scheel C, Johansen FE, Jahnsen FL. Experimentally induced accumulation of Foxp3⁺ T cells in upper airway allergy. *Clin Exp Allergy* 2011;41:954-62.
12. Min YG. The pathophysiology, diagnosis and treatment of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2010;2:65-76.
13. Mandhane NS, Shah HJ, Thenmami R. Allergic rhinitis: an update on disease, present treatments and future prospects. *International Immunopharmacology* 2011;11:1646-62.
14. Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, Khan DA, et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(Suppl 2):S1-84.
15. Payne SC, Chen PG, Borish L. Local class switching in nonallergic rhinitis. *Curr Opin Otolaryngol & Head Neck Surg* 2011;19:193-8.
16. Rondon C, Inmaculada D, Torres MJ, Campo P, Blanca M. Evaluation of patients with non-allergic rhinitis supports conversion to allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1098-102
17. Tran NP, Vickery J, Blaiss MS. Management of rhinitis: allergic and non-allergic. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011;3:148-56.
18. Sarin S, Undem B, Sanico A, Togias A. The role of the nervous system in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:999-1014.
19. Raap U, Braunstahl GJ. The role of neurotrophins in the pathophysiology of allergic rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:8-13.
20. Novak N, Bieber T. Allergic and nonallergic forms of atopic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:252-62.
21. Salib RJ, Harries PG, Nair SB, Howarth PH. Mechanisms and mediators of nasal symptoms in non-allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2008;38:393-404.