

Allerjik rinitte diğer farmakoterapi seçenekleri ve alternatif tedavi yöntemleri

Other pharmacotherapy options and alternative treatment methods in allergic rhinitis

Selahattin GENÇ¹, Adin SELÇUK¹

¹ SB Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, Kocaeli, Türkiye
Clinic of Otorhinolaryngology, Derince Training and Research Hospital, Kocaeli, Turkey

ÖZ

Allerjik rinitin farmakoterapisinde intranasal kortikosteroidler, oral antihistaminikler ve seçilmiş olgularda lökotrien reseptör antagonistleri en sık tercih edilen ilaçlardır. Bu ilaçların çeşitli nedenlerle kullanılmadığı, etkin olmadığı, yan etkiye yol açtığı ya da tercih edilmediği durumlarda yeni tedavi yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu yazımızda allerjik rinit tedavisinde kullanılacak diğer farmakoterapi seçenekleri ve alternatif tedavi yöntemleri "Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA)" kılavuzu ve güncel literatür bilgileri eşliğinde anlatılmıştır.

(*Asthma Allergy Immunol 2013;11:59-70*)

Anahtar kelimeler: Rinit, allerjik, perenial, mevsimsel, tedavi

Geliş Tarihi: 26/08/2012 • Kabul Ediliş Tarihi: 06/09/2012

ABSTRACT

Intranasal corticosteroids and oral antihistamines, and leukotriene receptor antagonists in selected cases are the most preferred drugs for pharmacotherapy of allergic rhinitis. Alternative pharmacotherapeutic approaches are needed in cases which those drugs can not be used for various reasons; in cases which resulted in side-effects, not effective, or not preferred. In this paper, other pharmacotherapy options and alternative treatment methods in the treatment of allergic rhinitis are described based on "Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA)" guidelines and current literature.

(*Asthma Allergy Immunol 2013;11:59-70*)

Key words: Rhinitis, allergic, perennial, seasonal, treatment

Received: 26/08/2012 • Accepted: 06/09/2012

GİRİŞ

Allerjik rinitin basamak tedavisine göre allerjenlerden korunmayla semptom kontrolünün sağlanamadığı durumda ilaç tedavisi kullanılır ve intranasal kortikosteroidler ve oral antihistaminikler ilk tercih edilen ilaçlardır^[1-4]. Bu iki ilaçla semptom kontrolünün sağlanamadığı olgularda lökotrien reseptör antagonistleri tedaviye eklenebilmektedir. İntranazal kortikosteroidler allerjik rinit tedavisinde en etkili ilaç kabul edilmekle birlikte, burnun tamamen tıkalı olduğu olgularda kullanılamamaktadır^[1-3]. Benzer şekilde nazal kurutlanma ve epistaksis yan etkisine yol açmış olgularda da intranasal kortikosteroidlere devam edilememektedir. Yeni kuşak H₁ antihistaminiklerle aritmojenik etkiler ve kardiyotoksikite görülebilmektedir^[1]. Lökotrien reseptör antagonistleri mevsimsel allerjik rinitli olgularda kısmen etki sağlasa da perennial allerjik rinitli erişkinlerde klinik etkisinin olmadığı gösterilmiştir^[1].

ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) kılavuzunda, allerjik rinit farmakoterapisinde; ilaç etkinliği, güvenilirliği, maliyet-yarar oranı, hasta tercihi, tedavinin hedefi, hastalığın şiddeti ve kontrol edilebilirliği, önerilere uyumluluk ve eşlik eden morbiditelerin varlığının değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir^[1]. Allerjik rinitli hastanın farmakolojik tedavisini seçerken tüm bu parametreler göz önünde bulundurulmalı ve hasta için en uygun tedaviye yönlendirilmelidir. Allerjik rinit farmakoterapisinde yukarıda bahsedilen temel üç ilacın çeşitli nedenlerle kullanılamadığı, etkin olmadığı, yan etkiye yol açtığı ya da tercih edilmediği durumlarda yardımcı pek çok tedavi seçeneği devreye girmektedir. Bu amaçla, bu derlemede allerjik rinit tedavisinde kullanılan diğer farmakoterapi seçenekleri ve alternatif tedavi yöntemleri (Tablo 1), etki mekanizmaları, klinik etkinlik, yan etki ve güvenlik profilleriyle birlikte ARIA kılavuzu ve güncel literatür bilgileri eşliğinde anlatılmıştır.

KROMONLAR

Mast hücre stabilizatörleri (kromolin sodyum) (Tablo 2), mast hücrelerinin degranülasyonunu engelleyerek, erken faz allerjik reaksiyonda histamin ve diğer mediyatörlerin salınımını inhibe eder. Bu nedenle allerjik rinitli hastalarda degranülasyon oluşuktan sonra, yani semptomların önlenmesinde işe yaramaz. Allerjenle temas öncesinde alındığı zaman etkili olmaktadır^[2-4]. Burun akıntısı, kaşıntı ve hapşı- rıkta etkilidir, konjesyonda hafif etkilidir. Nazal semptomlarda daha belirgin olmak üzere oküler semptomlarda da etkilidir^[1,5]. Kromolin sodyum semptomların azaltılmasında antihistaminikler veya intranasal steroidler kadar etkili değildir^[2,4]. Adrenerjik ajanlarla (ksilometazolin HCl) kombine edilmiş formları mevcuttur. Çok kısa yarılanma ömrü nedeniyle günde 4-6 kez kullanılmalıdır. Hem günlük sık kullanılmasının getirdiği tedaviye uyum sorunu hem de antihistaminikler ve intranasal steroidlerle karşılaştırıldığında etkinliğinin sınırlı ol-

Tablo 1. Allerjik rinit tedavisinde kullanılan diğer farmakoterapi seçenekleri ve alternatif tedavi yöntemleri

Kromonlar (mast hücre stabilizatörleri)
Antikolinergik ajanlar
Dekonjestanlar
Mukolitikler
Topikal antihistaminikler
Sistemik kortikosteroidler
Anti-IgE
Anti-TNF- α
Nazal irrigasyon
Akupunktur
Lazer
Probiyotikler ve bitkisel ilaçlar
İntranazal fototerapi

Tablo 2. Mast hücre stabilizatörleri etken maddeleri ve ticari ürünler

Etken madde	Ticari ürün
Kromolin sodyum	Allergocomod nazal sprey Rynacrom-M nazal sprey Vividrin nazal sprey
Kromolin sodyum- Ksilometazolin HCl	Rynacrom- Compound nazal sprey

yonunu engelleyerek, erken faz allerjik reaksiyonda histamin ve diğer mediyatörlerin salınımını inhibe eder. Bu nedenle allerjik rinitli hastalarda degranülasyon oluşuktan sonra, yani semptomların önlenmesinde işe yaramaz. Allerjenle temas öncesinde alındığı zaman etkili olmaktadır^[2-4]. Burun akıntısı, kaşıntı ve hapşı- rıkta etkilidir, konjesyonda hafif etkilidir. Nazal semptomlarda daha belirgin olmak üzere oküler semptomlarda da etkilidir^[1,5]. Kromolin sodyum semptomların azaltılmasında antihistaminikler veya intranasal steroidler kadar etkili değildir^[2,4]. Adrenerjik ajanlarla (ksilometazolin HCl) kombine edilmiş formları mevcuttur. Çok kısa yarılanma ömrü nedeniyle günde 4-6 kez kullanılmalıdır. Hem günlük sık kullanılmasının getirdiği tedaviye uyum sorunu hem de antihistaminikler ve intranasal steroidlerle karşılaştırıldığında etkinliğinin sınırlı ol-

ması nedeniyle birinci basamak allerji tedavisinde pek tercih edilmez^[2,6]. Ancak özellikle gebelerde oldukça güvenilir ilaçlardır, iki yaşından itibaren güvenle kullanılabilir^[1,2]. Kromolinlerin zayıf sistemik emilimleri nedeniyle yan etkileri yok denecek kadar azdır. Ağızda hoş olmayan tat, hapşırma ve kaşıntı gibi yan etkiler bildirilmiştir^[7].

ANTİKOLİNERJİK AJANLAR

İpratropium bromür ve metilskopolamin allerjik rinit tedavisinde kullanılan topikal antikolinergik ajanlardır (Tablo 3). İntranazal ipratropium bromür, özellikle bol rinore ile karakterize rinitlerde faydalıdır. Allerjik rinitte kullanımı faydalı olabilir ancak özellikle soğuk havanın tetiklediği gustatuar rinit gibi nonallerjik iritirant rinitlerde ve bol rinore ile karakterize viral üst solunum yolu infeksiyonlarında daha etkilidir. İpratropium bromürün perennial allerjik rinit ve nonallerjik vazomotor rinitteki burun tıkanıklığına, iritasyon ve hapşırık üzerine etkisi yoktur^[1,8-10]. Günde iki veya üç kez kullanılıyor olmaları tedaviye uyuma zorluk çıkarabilir^[1,2,6]. Üç haftayı aşan uzun süreli kullanımlarında etkinlik ve güvenilirlikleri net değildir. Bu nedenle kısa süreliğine kullanılmalıdır^[3,11,12]. İpratropium bromürün nazal sprey ticari formu halen ülkemizde bulunmamaktadır. Metilskopolamin, kuaterner amonyum antikolinergik olup klorfeniramin gibi antihistaminiklerle ve fenilefrin gibi dekonjestanlarla kombine edilebilir. Allerji yolağına etki etmez, ancak semptomların yatışmasında etkilidir^[9]. Kan beyin bariyerini geçmez ve sistemik olarak absorbe edilmez. Dolayısıyla topikal yan etkileri antiko-

linerjik özelliği nedeniyle ortaya çıkar, nadirdir ve şiddeti doz bağımlıdır^[1,2]. Nazal mukozada kuruluk, epistaksis, baş ağrısı en sık görülen yan etkileridir^[1,2,6]. Yine de özellikle dar açılı glokom, prostat hipertrofisi ve mesane boynunda darlık olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır^[3].

TOPIKAL ANTİHİSTAMİNİKLER

Oral antihistaminikler, çok uzun yıllardan beri allerjik rinit tedavisinde ilk seçenek kullanılan ajanlardır. Yirmi yıldan bu yana, bazı yeni kuşak antihistaminiklerin topikal formları (Tablo 4), allerjik rinit tedavisinde etkili ve güvenilir bir şekilde kullanılmaktadır. İntranazal H₁-antihistaminikler allerjik rinitin kaşıntı, hapşırık, rinore ve nazal konjesyon gibi semptomlarının düzeltilmesinde etkilidir^[13]. Topikal ikinci kuşak antihistaminiklerin oral antihistaminiklerle etkinliği benzerdir. Dolayısıyla hafif-orta şiddetli semptomlarının düzeltilmesinde birinci basamak tedavi olarak kullanılabilir^[14]. Göze uygulandığında allerjik semptomların düzeltilmesinde etkilidir^[15]. Ancak intranazal kullanıldığında oküler semptomların düzeltilmesinde etkili değildir^[16]. Topikal H₁-antihistaminikler günde iki kez kullanılır ve genellikle iyi tolere edilir. Etkileri 15 dakika içinde başlar ve yaklaşık dört saat sürer. Acı tat, baş ağrısı, nazal iritasyon, epistaksis ve sedasyon gibi yan etkileri olabilir^[6]. Oral antihistaminiklerle karşılaştırıldıklarında intranazal antihistaminikler hedef bölgede daha yüksek konsantrasyonlara ulaşır ve sistemik alınmadıkları içinde yan etkileri daha az olmaktadır^[2,6].

Tablo 3. Antikolinergik ajanlar

Etken madde	Ticari ürün
İpratropium bromür %0.03	Atrovent nasal sprey 15 mL
Klorfeniramin-metilskopolamin 2 mg-1.5, 4 mg-1.25 mg oral tablet, 2 mg-1.5 mg oral süspansiyon	Aerohist, Allergy DN
Klorfeniramin, metilskopolamin, fenilefrin	Aerohist Plus, Aerokid
Klorfeniramin, metilskopolamin, psödoefedrin	Codamine

Tablo 4. Topikal antihistaminikler

Etken madde	Ticari ürün
Azelastin	Allergodil, nazal sprey
Olopatadin*	Patanol, nazal damla
Mizolastin	
Norastemizol	
Desloratadin	
Rupatadin**	

* Antihistaminik ve mast hücre stabilizatörü.
** Antihistaminik ve platelet aktive edici faktör (PAF) antagonisti.

Azelastin ve olopatadin allerjik rinit tedavisinde "Food and Drug Administration (FDA)" tarafından onaylı intranasal kullanılabilen antihistaminiklerdir^[6]. Azelastin ikinci kuşak antihistaminikler arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde ilk piyasaya sürülen topikal antihistaminiktir^[17]. Nazal semptomların düzeltilmesinde topikal etkisi hızlı başlar. Mevsimsel allerjik rinitin semptomlarının düzeltilmesinde oral loratadin ve setirizinle karşılaştırılabilecek bir etkinliği vardır^[17,18]. Plasebo kontrollü bir çalışmada araştırmacılar azelastinin hapşırma, ri-

nore, burun tıkanıklığı ve kaşıntı üzerine plaseboya göre önemli ölçüde daha etkili olduğunu göstermişlerdir^[18]. Azelastin ile tedavide en yaygın yan etki %20'lere kadar bildirilen acı tat hissidir. Yine hastaların %11'inde sedasyonla karşılaşmıştır^[17]. Rupatadin, mizolastin, desloratadin ve norastemizol etken maddelerinin topikal formları ülkemizde bulunmamaktadır.

Topikal antihistaminikler ikinci kuşak oral antihistaminiklerle düzeltilemeyen nazal semptomların düzeltilmesinde birinci veya ikinci basamak tedavi alternatifi olarak kullanılabilir. Ancak özellikle nazal konjesyonun düzeltilmesinde intranasal steroidlerden daha az etkili olduklarını göz önünde bulundurmak gerekir^[6,19,20].

DEKONJESTANLAR

Dekonjestanlar, geç faz allerjik rinitte nazal ödemi azaltmada faydalıdır (Tablo 5). Alfa-adrenerjik reseptörler üzerinden etkilerini göstererek vazokonstriksiyona yol açar. Hem allerjik rinit hem de non-allerjik rinitteki nazal obstrüksiyonun tedavisinde kısa sürede oldukça etkilidir^[21]. Nazal konjesyonun ön planda olduğu allerjik ri-

Tablo 5. Dekonjestanlar

Etken madde	Ticari ürün
Oral	Sudafed
Psödoefedrin; kapsül, süspansiyon	Sudafed ekspektoran
Psödoefedrin, guaifenesin; süspansiyon	Contex
Fenilpropanolamin, kapsül	Rhinopront
Fenilpropanolamin, fenilefrin; kapsül, süspansiyon	Rhinotusal
Fenilpropanolamin, fenilefrin, deksstrometorfan; kapsül, süspansiyon	
Fenilefrin, kombinasyonları	
Topikal	
Fenilefrin	Nostil
Oksimetazolin; sprey, damla	İliadin, Burazin
Tetrahidrozinol; damla	Burnil
Ksilometazolin; sprey,	Otrivine
Efedrin, nafazolin, antazolin, klorobutanol, mentol; pomad	Sulfarhin

nitli hastalarda, topikal steroidlerin etkisi belirleninceye kadar, medikal tedavinin başlangıç aşamasında tercih edilmelidir. Burun kaşıntısı ve hapşırık üzerine etkili değildir. Topikal ve oral formları mevcuttur.

Oral formları sıklıkla antihistaminikler, guaifenesin, dekstrometorfan gibi ilaçlarla kombine edilir. En sık kullanılan oral formlar psödoefedrin, fenilpropanolamin ve fenilefrindir. Oral formlar alfa-2-nazal mukozal reseptörler için selektif olmakla birlikte, santral sinir sistemi, kardiyovasküler sistem ve genitouriner sistemde alfa-1 ve alfa-2 reseptörlerde de nonselektif etki gösterir. Bu nedenle hipertansiyon, kardiyak hastalık, serebrovasküler hastalık ve üriner retansiyonu olan kişilerde dikkatli kullanılmalıdır. Bunlara ek olarak insomni, tremor, anksiyete ve panik atak gibi yan etkiler de bildirilmiştir^[7].

Intranazal vazokonstriktörlerin üç günden fazla kullanılmaları önerilmemektedir. On günü geçen uzamış kullanımlarında taşiflaksi gelişebilir ve rinitis medikamentoza (ilaçla indüklenen rinit) olarak adlandırılan nazal mukozada rebound obstrüksiyon ortaya çıkabilir^[1]. Sadece nazal konjesyonu ön planda olan allerjik rinitli hastalarda son derece etkili ilaçlar olmasına rağmen, rinitis medikamentoza yan etkisi dolayısıyla, ihtiyaç halinde çok kısa süreli kullanılabilir. Oral formları için bahsedilen yan etkiler, daha düşük etkilerle olmak üzere topikal formları için de geçerlidir. Oksimetazoline tolerans çok hızlı gelişir^[7]. Efedrinin kombine edilmiş pomad formu mevcuttur; ancak kuruluk, kanama, kaşıntı gibi yan etkileri güçlüdür.

MUKOLİTİKLER

Guaifenesin gibi mukolitik ajanlarla mukus tabakanın inceltmesi sağlanabilir. Nazal hava yoluna etkileriyle ilgili yeterli klinik çalışma mevcut olmadığından etkinliği hakkında sınırlı bilgi mevcuttur^[7]. Alt hava yolunda yapılan çalışmalar pulmoner sekresyonları incelediğini ve ekspektoran etki yaptığını göstermiştir^[22]. Özellikle yan etki profilleri çok düşük olduğundan, mukolitiklerin bu etkisinden allerjik üst

solunum yolunda da faydalanılabilir. Gastrointestinal yan etkiler, ağız kuruluğu ve ciltte kızarıklıklara neden olabilir.

SİSTEMİK KORTİKOSTEROİDLER

Kortikosteroidler, intranazal yolla tolere edilemediklerinde ya da burnun tam tıkalı olması nedeniyle kullanılamaması gibi durumlarda, allerjik rinit tedavisinde nadiren oral ya da intramusküler yollarla da kullanılabilir^[1]. Tercih edilen doz, kullanım yolu ya da doz-yanıt ilişkisi hakkında yeterli karşılaştırmalı çalışma yoktur^[1]. 20-40 mg/gün dozuyla başlayan prednizolon kısa süreyle kullanılabilir. Oral ya da intramusküler kortikosteroidlerin iyi bilinen yan etkilerinden dolayı uzun dönem kullanımından kaçınılmalıdır^[1-4,6,7].

ANTI-İGE

İnhale allerjenlerle ortaya çıkan, geleneksel tedaviye dirençli klinik tablonun düzeltilmesinde İgE blokerleri en yeni tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır^[3]. Rekombinant, monoklonal, humanize İgG1 antikoru yapısındadır^[23,24]. Anti-İgE antikoru (omalizumab), İgE'ye bağlanıp serbest İgE kompleksleri oluşturur. Dolayısıyla İgE'nin mast hücreleri ve bazofille etkileşimini engeller ve dolaşımda serbest İgE düzeylerini düşürür^[25]. Böylece mast hücrelerinin aktivasyonu ve duyarlılığı azalmış, eozinofil salınımı ve aktivasyonu azaltılmış olur^[3]. Omalizumabın tedavideki etkinliğini bazofil ve mast hücrelerindeki FcεR1 ekspresyonunu ve fonksiyonunu azaltmasının yanı sıra, nazal dokuda ve kandaki selüler markırlar üzerine antiinflamatuvar etkisiyle gösterir^[26-28]. Omalizumab antiinflamatuvar etkiyi destekler şekilde nazal lavaj sıvısında TNF-α seviyelerinde anlamlı azalma tespit edilmiştir^[29]. Fcε reseptörleri mast hücreleri, bazofil ve dendritik hücrelerdeki İgE'nin bağlandığı reseptörlerdir. İki tip Fcε reseptörü vardır: İgE'nin yüksek afinite ile bağlandığı FcεR1 reseptörü ve düşük afinite ile bağlandığı FcεR2 (CD23) reseptörü. Allerjik hastalarda mast hücrelerinde FcεR1 ekspresyonu artar^[30-32].

Subkütan ve intravenöz yolla uygulanabilir. Subkütan verildiğinde genellikle 14 günde, int-

ravenöz verildiğinde 28 günde kandaki etkin konsantrasyonlarına erişir. Subkütanöz veya intravenöz multipl doz omalizumab uygulamasından sonra ortalama 2.9 hafta yarılanma ömrü ile total omalizumab klerensi yavaştır. Omalizumab konsantrasyonu en fazla serumda bulunmuştur, spesifik organ birikimi gözlenmemiştir ve omalizumaba karşı antikor tespit edilmemiştir^[33]. Tedavi ile oluşan immün kompleksler üriner ekskresyonla elimine edilir^[34]. Hem intravenöz hem de subkütanöz yol etkili olmasına rağmen aerosolize anti-IgE serum IgE seviyelerini baskılamamıştır ve allerjene karşı astmatik yanıtı değiştirmemiştir^[35,36]. Bu yüzden aerosolize omalizumab uygulaması faydalı görülmemiştir. Hatta aerosolize omalizumab ile tedavi edilen bir birey omalizumaba karşı antikor geliştirmiştir^[3].

Omalizumabın allerjen uyaranlı nazal yanıtta etkisi iki hafta içinde ölçülebilir^[23]. Polen mevsiminde hastaları allerjik semptomlardan korumak için omalizumab uygulaması en az bir hafta önce başlamalı ve polen mevsimi boyunca devam etmelidir^[37]. Omalizumab kullanımı klinik denemelerde ve piyasaya sürüldükten sonra yapılan sürveyans çalışmalarında nadir (tedavi edilen hastaların %0.1'i) fakat potansiyel olarak ciddi anafilaktik veya anafilaktoid reaksiyonlara yol açabilmektedir^[38]. Bu nedenle omalizumabın ilk üç uygulamasını takiben hastanın vital bulgularının yaklaşık iki saat direkt gözlem altında tutulabileceği bir ortamda uygulanması tavsiye edilmektedir. Daha sonraki ek uygulamalarda yarım saatlik bir gözlem yeterlidir. Allerjik rinitli çocuk ve adölesanlarda subkütan immünoterapi ile kombine kullanıldıklarında ajanların tek başına kullanımına göre daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Dolayısıyla allerjik hastalıkların tedavisinde bu kombinasyon faydalı olabilir^[3]. Omalizumabın mevsimsel rinitli erişkinlerde ve adölesanlarda tüm nazal semptomları azalttığı, yaşam kalitesini artırdığı bulunmuştur^[39,40]. Rinitli ve astımlı hastalarda omalizumab nazal ve bronşiyal semptomları düzeltir, astıma bağlı hekime başvurma sıklığını azaltır^[41]. Anti-IgE tedavisinin maliyeti göz

önüne alındığında geleneksel farmakoterapiye dirençli orta ve ağır şiddetli astımı olan hastalarda kullanımı önerilmiş, astıma göre daha az etkin olduğu rinit tedavisi için önerilmemiştir^[42,43]. Allerjik rinitte tedavi etkinliği antihistaminiklerle ve intranasal kortikosteroidlerle karşılaştırıldığında tartışmalıdır.

ANTI-TNF- α

Tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) çeşitli mikroplara karşı oluşturulan akut inflamatuvar yanıtta ana mediyatördür. Ciddi infeksiyonlarda oluşan sistemik komplikasyonların çoğundan sorumludur. TNF- α 'nın majör kaynağı aktive mononükleer fagositlerdir. T lenfositler, natural killer hücreler ve mast hücreleri TNF- α üretebilir. TNF- α 'nın aynı zamanda allerjik inflamasyonda önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Hem Th2 sitokinlerinin üretimi hem de allerjik inflamasyon alanına Th2'lerin migrasyonu için gereklidir^[44,45]. Allerjik hastalıklarda mast hücreleri ve makrofajlar IgE bağımlı mekanizmalarla TNF- α 'yı salgılar. Genellikle IgE, interlökin (IL)-4 bağımlı bir yolla üretilir. TNF- α , IgE üretiminde IL-4'ün etkisini artırır. Ek olarak, TNF- α , spesifik IgE üretimini ve Th2 sitokinlerin, endotelial lökosit adezyon molekülü-1 ve vasküler hücre adezyon molekülü-1 ekspresyonunu ciddi şekilde bozar. Bu, allerjik rinitte TNF- α 'nın rolünün vazgeçilmez olduğunu gösterir. TNF- α inhibitörleri klinik olarak romatoid artrit, inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi inflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır^[46]. Piyasada üç çeşit TNF- α inhibitörü bulunmaktadır: adalimumab, etanersept ve infliksimab. Allerjik inflamasyon ve TNF- α arasındaki ilişkiye rağmen allerjik rinitli tedavisinde TNF- α inhibitörlerinin kullanılması pek çalışılmamıştır. İnfliksimumab allerjik semptom skorlarını azaltır. Bu anti-allerjik etkisini hem Th2 sitokinlerini, total ve spesifik IgE seviyelerini süprese ederek, hem de nazal mukozaya eozinofillerin infiltrasyonunu azaltarak gösterir. Klinik olarak elde edilebilen TNF- α inhibitörleri sıklıkla TNF- α 'ya karşı monoklonal antikorlardır. Bu antikorlar 1999 yılında piyasaya sürülmüş olup, romatoid artrit, psöriyaz ve Crohn hastalığında kullanılmaktadır.

Bu inhibitörlerin şiddetli bronşiyal astımda de- neysel olarak kullanılmış olmalarına rağmen, al- lerjik hastalıklarda kullanımları henüz kanıtlan- mamıştır^[47-49]. Birkaç prelinik çalışma TNF- α antikorlarının antiallerjik etkisini göstermiş- tir^[50,51].

NAZAL İRRİGASYON

Allerjik rinitli hastalarda izotonik ya da hi- pertonik solüsyonlarla yapılan nazal irrigasyon basit, ucuz ve özellikle gebe kadınlarda etkili bir tedavi yaklaşımıdır. Nazal irrigasyon oral anti- histaminikler başta olmak üzere ilaç gereksini- mini azaltır, antibiyotiklere direnç gelişiminin minimize edilmesine yardımcı olur^[52]. Nazal irrigasyonun tam etki mekanizması iyi anlaşıl- mış değildir, muhtemelen çok yönlüdür. İrri- gasyonun etki mekanizmasıyla ilgili hipotezlere bakıldığında; birincisi direkt temizleme etkisi- dir. Tuzlu su nazal pasaja girdiğinde tıkanıklık oluşturan mukus ve kurutlanmaları kaldırır, böylece hasta hemen daha iyi nefes aldığını hisseder^[53,54]. İkinci etkisi inflamatuvar medi- yatörlerin azaltılması ya da uzaklaştırılmasıdır. Nazal mukus histamin, prostaglandin, lökotri- en ve eozinofil-released majör basic protein gi- bi inflamatuvar mediyatörleri içerir^[55]. Üçüncü etkisi siliyer atım frekansını artırarak mukosili- yer klerensi düzeltmesidir^[56,57]. Dördüncü etki- si ise mukozal ödemi azaltmasıdır^[56]. Mukozal staz, infeksiyon ve sekresyonların kalınlaşması mukosiliyer aktiviteyi engeller. Koyulaşmış mu- kusun ve debrisin çıkartılması mukosiliyer kle- rensin normalleşmesine yardımcı olur. İzotonik veya hipertonik salin solüsyonlarıyla nazal irri- gasyon kabuklanmaları, debriseri temizler. Ay- nı zamanda mukusu inceltip, sekresyonların klerensini artırır. İzotonik salin solüsyonları mukosiliyer klerensi daha çok mekanik temizle- me yoluyla artırır. Hipertonik salin solüsyonla- rı ise ödemi azaltır, mukosiliyer klerensi siliyer atım frekansını stimüle ederek, mukusu incel- tip, inflamasyonu süprese ederek artırır^[52]. Ga- ravello ve arkadaşlarının çalışmasında mevsim- sel allerjik rinitli hastalarda hipertonik salin so- lüsyonlarının LTC₄ seviyelerini azalttığı göste- rilmiştir^[58]. Georgitis ve arkadaşları ise allerjik

rinitli hastalarda izotonik salin solüsyonlarıyla irrigasyonun histamin ve LTC₄ seviyelerini azalttığını göstermişlerdir^[59]. Özetle söyleyebi- liriz ki allerjik rinitte nazal irrigasyon ister izo- tonik, ister hipertonik salin solüsyonlarıyla ya- pılsın, bu yöntem yan etkisi olmayan, ucuz ve akıllıca bir uygulamadır^[53].

AKUPUNKTUR

Akupunkturun kesin etki mekanizması bilin- memekle birlikte bu tedavi yöntemini savunan- lar bu yöntemle beta-endorfin, enkefalin ve se- ratonin gibi bazı nörokemikallerin salındığını, bununda allerjik rinitteki inflamatuvar yollarda arabulucu rol üstlendiğini savunmaktadırlar^[60-63]. Allerjik rinitte akupunktur ile tedavinin im- münolojik olarak Th1 ve Th2 kaynaklı proinfla- matuvar ve antiinflamatuvar sitokinler arasın- daki dengesizliği düzelttiğine dair bazı deliller vardır^[64]. Böylece akupunktur immünomodüla- tör rolüyle antiinflamatuvar etkisini göstermek- tedir. Bunu da santral sinir sisteminin kolinerjik antiinflamatuvar yolu gibi nöral immün refleks- ler yoluyla yaptığına inanılmaktadır^[65-67]. Lite- ratüre bakıldığında gerek çocuklarda gerekse erişkinlerde allerjik rinit tedavisinde akupunk- tur kullanımını destekleyecek ya da çürütecek yeterli sayıda randomize, kontrollü çalışma yok- tur^[60-63]. Ancak yine de akupunktur allerjik ri- nit tedavisinde halen kullanılmaktadır.

LAZER

Diyot Lazer

Standart antiallerjik tedavilerden fayda gör-meyen, antiallerjik tedaviye yeterince yanıt alınmayan, antiallerjik tedaviye intoleransı olan veya tedaviye uyum göstermeyen şiddetli allerjik rinitli hastalarda lazer cerrahisi inferior türbinat hipertrofileri için başarılı bir antiobst- rüktif tedavi yaklaşımıdır. Alt konkayla birlikte aynı zamanda orta konka hiperplazilerine, kon- ka büllozaya ve nazal septumdaki bazal krestler, spin tarzındaki deviasyonlara lazerle başarılı bir şekilde müdahale edilebilmektedir^[68]. Diyot la- zer ile yapılan düzeltici cerrahi, rinore, hapşırık ve kaşıntıyı da içeren tüm allerjik nazal semp- tomlarda sürekli ve etkili bir azalma sağlar. Bu

etki allerjik reaksiyonları ortadan kaldırmaktan ziyade nazal hava yolunu açmakla sağlanır. Dolayısıyla diğer tedavi yaklaşımlarına dirençli mevsimsel ve perennial allerjik rinitli hastalarda bu yöntem faydalı olarak görülmektedir^[68].

Diyot lazer tedavisi uygun poliklinik şartlarında, lokal anesteziyle uygulanabilen, iyi tolere edilen, sınırlı doku hasarına yol açan, hızlı ve kansız çalışma olanağı sunan, postoperatif ödem az olduğu, oluşan defektin spontan epitelizeasyonunun tatminkar olduğu, hem mevsimsel, hem de perennial allerjik rinitli hastalarda uzun süren rahatlama sağlayan bir tedavi yaklaşımıdır. Cerrahi sonrası yapılan histopatolojik incelemelerde konkaların lamina probriasında fibrozis geliştiği, damarlanmada ve glandüler asinilerin sayısında ve aktivitelerinde azalma olduğu izlenmektedir^[69-71]. Lazer enerjisinin allerjik rinitin semptomlarını tedavi edici özelliği glandüler asinileri, kolinerjik sinir lifleri ve aferent trigeminal lifleri saran direkt lokal destrüktif etkisiyle sekretuar refleksi, nazal kaşıntıyı ve sistemik hapşırık refleksini etkileyerek göstermektedir^[71-73].

KTP/532 YAG Lazer

Nazal mukoz membranlar damardan oldukça zengindir. Özellikle alt ve orta konka mukozasının lamina probria tabakası çok sayıda venöz yapılar içerir. Allerjik reaksiyonlarda bu yapılar kanla dilate olur ve böylece mukozanın kalınlığı artar. Bunun sonucu olarak da nazal hava pasajı daralır ve nazal solunum zorlaşır^[74]. Allerjik rinitteki tedavi edici etkisine bakıldığında KTP/532 lazer, epitele müdahale etmeden mukozaya 2 mm kadar penetre olmakta, dokudaki damarları koagüle etmekte ve dolayısıyla mukozaya kan akımını azaltarak konkal dokunun konjesyonunu engellemektedir. Aynı şekilde mukozaya kan akımı azaldığında rinore de azalmaktadır^[74-76]. KTP/532 lazer epitele zarar vermemekte, dolayısıyla kanama ve kabuklanmaya yol açmamaktadır. Uygun poliklinik şartlarında ve lokal anesteziyle uygulanabilmektedir. İşlem ortalama yedi dakika sürmekte ve hasta acı hissetmemektedir. Nazal mukozaya intakt olduğu için tampon gerekmemektedir.

Düşük enerjiyle kullanıldığında postoperatif dönemde nazal lavaj gerekmemektedir. İşlemin hemen sonrasında hasta günlük aktivitelerine devam edebilmektedir. Bildirilebilecek tek yan etkisi, işlemi takip eden ilk haftada oluşabilecek nazal konjesyondur^[74].

PROBİYOTİKLER ve BİTKİSEL İLAÇLAR

Araştırmacılar bağırsak mikroflorasında bulunan bakterilerin Th1/Th2 oranında düzenleyici bir rol oynadığını göstermişlerdir. Bu düzenleme immün süreci ve infeksiyonun kontrolünü destekleyebilir. Bazı mikroorganizmaların probiyotik olarak takviyesi yoluyla bu düzenleme gerçekleştirilebilir^[77]. Probiyotik kavramı yüz yılı aşındır bilinmektedir. En iyi bilinen probiyotik ajanlar *Lactobacillus* ve *Bifidobacteria* türleridir^[78]. İntestinal bariyer mikroorganizmalara ve yabancı maddelere karşı vücudun en kuvvetli bariyeridir. Probiyotikler gastrointestinal traktustaki interselüler bağlantıları kuvvetlendirip intestinal sızıntıyı azaltır, Th1 yolunu ve sitokinlerini aktive eder ve böylece allerjik yanıtı azaltır^[79,80]. Dolayısıyla intestinal flora immün yanıtın dengesinde önemli bir rol üstlenmektedir ve probiyotik ajanlar Th1/Th2 oranını Th1 lehinde artırarak antiallerjik rol üstlenebilir.

İNTRANAZAL FOTOTERAPİ

Fototerapi, sedef hastalığı ve atopik dermatit gibi immün dermatolojik hastalıkların tedavisinde uzun yıllardır kullanılmaktadır. Allerjik rinitte burun içine fototerapi uygulayabilmek amacıyla fototerapinin burun içine uyarlanmış şekli olan rinofototerapi cihazları geliştirilmiştir: Bionase (TM), Allergy Reliever SN206 ve Rhinolight®, Pubmed ve Cochrane veritabanında bilimsel araştırmalarla etkinlikleri gösterilmiş olanlarıdır^[81]. Hekim tarafından herhangi bir cerrahi operasyona veya anesteziye gerek olmadan, hastalara ikişer dakikalık seanslar halinde uygulanan ağrısız ve yan etkisiz bir soğuk ışık tedavisidir. Gebeler, laktasyon dönemindeki anneler, böbrek ya da kalp yetmezliği olan hastalar ya da ilaç almayı kabul etmeyen allerjik rinitli hastalarda alternatif tedavi yöntemidir. On dört yaşın altındakilerde ve ultraviyole

Tablo 6. Allerjik rinitte semptomların giderilmesinde kullanılan diğer medikal tedavilerin semptomlara etkileri

Antiallerjik ajan	Hapşırma	Kaşıntı	Konjesyon	Rinore	Göz semptomları
Kromonlar (mast hücre stabilizatörleri)	+	+	+/-	+	+/-
İntranazal antikolinergikler	-	-	-	++	-
Oral dekonjestanlar	-	-	+	-	-
İntranazal dekonjestanlar	-	-	++	-	-
Mukolitikler	-	-	-	+/-	-
Topikal antihistaminikler	+	+	+/-	+	-
Anti-IgE	++	++	++	+	+
Nazal irrigasyon	+/-	+/-	+	+	-

++: Çok iyi fayda sağlar, +: Fayda sağlar, +/-: Minimal fayda sağlar, -: Etkisi yoktur.

ışınlarına aşırı hassasiyeti olanlarda kullanımı önerilmemektedir. Ayrıca, nazal pasajda mekanik obstrüksiyonu bulunan hastalarda etkili kullanım sağlanamaz. Etkinliği ve güvenilirliği yönünden uzun süreli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır^[81].

Allerjik rinitte semptomların giderilmesinde kullanılan diğer tedavilerin semptomlara etkileri Tablo 6'da belirtilmiştir. Tedavi etkinlikleri için daha fazla sayıda çalışma gerektiren tedavi yöntemleri tabloya alınmamıştır^[1]. ARIA kılavuzu 2010 revizyonunda; allerjik rinit tedavisinde akupunktur, homeopati, butterbur, butterbur dışındaki diğer bitkisel tedaviler, intranazal fototerapi, fototerapi dışında aromaterapi, kromoterapi, antroposofi gibi diğer fiziksel tedavi yöntemlerinin klinik kullanımı önerilmemiştir. Bu tedavi yöntemlerinin kanıta dayalı bilimsel sonuçlarını belirtebilmek için yeterli sayıda ve kalitede çalışma mevcut olmadığı bildirilmiştir^[1].

KAYNAKLAR

1. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al; Global Allergy and Asthma European Network; Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:466-76.
2. Valero A, Munoz-Cano R, Sastre J, Navarro AM, Marti-Guadano E, Davila I, et al. The impact of allergic rhinitis on symptoms, and quality of life using the new criterion of ARIA severity classification. *Rhinology* 2012;50:33-6.
3. Cingi C, Kayabasoglu G, Nacar A. Update on the medical treatment of allergic rhinitis. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2009;8:96-103.
4. Lehman JM, Lieberman PL. Office-based management of allergic rhinitis in adults. *Am J Med* 2007;120:659-63.
5. James IG, Campbell LM, Harrison JM, Fell PJ, Ellers-Lenz B, Petzold U. Comparison of the efficacy and tolerability of topically administered azelastine, sodium cromoglycate and placebo in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis and rhino-conjunctivitis. *Curr Med Res Opin* 2003;19:313-20.
6. Sur DK, Scandale S. Treatment of allergic rhinitis. *Am Fam Physician* 2010;81:1440-6.
7. Melvin TA, Patel AA. Pharmacotherapy for allergic rhinitis. *Otolaryngol Clin North Am* 2011;44:727-39.
8. Wagenmann M, Naclerio RM. Complications of sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:552-4.
9. Weber RW. Allergic rhinitis. *Prim Care* 2008;35:1-10.
10. Kaiser HB, Findlay SR, Georgitis JW, Grossman J, Rattner PH, Tinkelman DG, et al. Long-term treatment of perennial allergic rhinitis with ipratropium bromide nasal spray 0.06%. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:1128-32.
11. Pleskow W, Grubbe R, Weiss S, Lutsky B. Efficacy and safety of an extended-release formulation of desloratadine and pseudoephedrine vs the individual components in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:348-54.
12. Rosenwasser LJ. Treatment of allergic rhinitis. *Am J Med* 2002;113(Suppl 9A):17-24.
13. LaForce CF, Corren J, Wheeler WJ, Berger WE. Efficacy of azelastine nasal spray in seasonal allergic rhinitis patients who remain symptomatic after treatment

- with fexofenadine. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93:154-9.
14. Dykewicz MS, Fineman S, Skoner DP, Nicklas R, Lee R, Blessing-Moore J, 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.
 15. Katelaris CH, Ciprandi G, Missotten L, Turner FD, Bertin D, Berdeaux G. A comparison of the efficacy and tolerability of olopatadine hydrochloride 0.1% ophthalmic solution and cromolyn sodium 2% ophthalmic solution in seasonal allergic conjunctivitis. *Clin Ther* 2002;24:1561-75.
 16. Yanez A, Rodrigo GJ. Intranasal corticosteroids versus topical H1 receptor antagonists for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:479-84.
 17. Prenner BM, Schenkel E. Allergic rhinitis: treatment based on patient profiles. *Am J Med* 2006;119:230-7.
 18. Newson-Smith G, Powell M, Baehre M, Garnham SP, MacMahon MT. A placebo-controlled study comparing the efficacy of intranasal azelastine and beclomethasone in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1997;254:236-41.
 19. Corren J, Storms W, Bernstein J, Berger W, Nayak A, Sacks H. Azelastine/Cetirizine Trial No. 1 (ACT 1) Study Group. Effectiveness of azelastine nasal spray compared with oral cetirizine in patients with seasonal allergic rhinitis. *Clin Ther* 2005;27:543-53.
 20. Berger WE, White MV. Rhinitis Study Group. Efficacy of azelastine nasal spray in patients with an unsatisfactory response to loratadine. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:205-11.
 21. Graf P. Rhinitis medicamentosa: a review of causes and treatment. *Treat Respir Med* 2005;4:21-9.
 22. Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;23:CD001831.
 23. Cyr MM, Denburg JA. Systemic aspects of allergic disease: the role of the bone marrow. *Curr Opin Immunol* 2001;3:727-32.
 24. Pfaar O, Klimek L. Specific immunotherapy for allergic rhinitis. *Current methods and innovative developments. HNO* 2008;56:764-75.
 25. Holgate S, Casale T, Wenzel S, Bousquet J, Deniz Y, Reisner C. The anti-inflammatory effects of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:459-65.
 26. Plewako H, Arvidsson M, Petruson K, Oancea I, Holmberg K, Adelroth E, et al. The effect of omalizumab on nasal allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:68-71.
 27. Bez C, Schubert R, Kopp M, Ersfeld Y, Rosewich M, Kuehr J, et al. Effect of anti-immunoglobulin E on nasal inflammation in patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1079-85.
 28. Beck LA, Marcotte GV, MacGlashan D, Togias A, Sani S. Omalizumab-induced reductions in mast cell Fcεpsilon RI expression and function. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:527-30.
 29. Bousquet J, Vignola AM, Demoly P. Links between rhinitis and asthma. *Allergy* 2003;58:691-706.
 30. 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.
 31. Hanf G, Noga O, O'Connor A, Kunkel G. Omalizumab inhibits allergen challenge-induced nasal response. *Eur Respir J* 2004;23:414-18.
 32. Van Cauwenberge P. Nasal sensitization (review). *Allergy* 1997;52 (33 Suppl):7-9.
 33. Ottaviano G, Scadding GK, Coles S, Lund VJ. Peak nasal respiratory flow; normal range in adult population. *Rhinology* 2006;44:32-5.
 34. Weiner J, Abramson M, Puy R. Intranasal steroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: Systematic review of randomized controlled trials. *BMJ* 1998;317:1624-9.
 35. Cingi C, Cakli H, Us T, Akgün Y, Kezban M, Ozudogru E, Cingi E, Ozdamar K. The prevalence of allergic rhinitis in urban and rural areas of Eskişehir-Turkey. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2005;33:151-6.
 36. Fokkens WJ, Godthelp T, Holm AF, Klein-Jan A. Local corticosteroid treatment: the effect on cells and cytokines in nasal allergic inflammation. *Am J Rhinol* 1998;12:21-6.
 37. Allen DB. Systemic effects of intranasal steroids: an endocrinologist's perspective. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106 (4 Suppl):S179-90.
 38. Price K, Hamilton R. Anaphylactoid reactions in two patients after omalizumab administration after successful long-term therapy. *Allergy Asthma Proc* 2007;28:313-9.
 39. Adelroth E, Rak S, Haahtela T, Aasand G, Rosenhall L, Zetterstrom O, et al. Recombinant humanized mAb-E25, an anti-IgE mAb, in birch pollen-induced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:253-9.
 40. Chervinsky P, Casale T, Townley R, Tripathy I, Hedgecock S, Fowler-Taylor A, et al. Omalizumab, an anti-IgE antibody, in the treatment of adults and adolescents with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:160-7.
 41. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, Boulet LP, Hedgecock S, Blogg M, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in pa-

- tients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy* 2004;59:709-17.
42. Brown R, Turk F, Dale P, Bousquet J. Cost-effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma. *Allergy* 2007;62:149-53.
 43. Oba Y, Salzman GA. Cost-effectiveness analysis of omalizumab in adults and adolescents with moderate-to-severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:265-9.
 44. Mo JH, Kang EK, Quan SH, Rhee CS, Lee CH, Kim DY. Anti-tumor necrosis factor-alpha treatment reduces allergic responses in an allergic rhinitis mouse model. *Allergy* 2011;66:279-86.
 45. Artis D, Humphreys NE, Bancroft AJ, Rothwell NJ, Potten CS, Grecis RK. Tumor necrosis factor alpha is a critical component of interleukin 13-mediated protective T helper cell type 2 responses during helminth infection. *J Exp Med* 1999;190:953-62.
 46. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther* 2008;117:244-79.
 47. Berry MA, Hargadon B, Shelley M, Parker D, Shaw DE, Green RH, et al. Evidence of a role of tumor necrosis factor alpha in refractory asthma. *N Engl J Med* 2006;354:697-708.
 48. Erin EM, Leaker BR, Nicholson GC, Tan AJ, Green LM, Neighbour H, et al. The effects of a monoclonal antibody directed against tumor necrosis factor-alpha in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:753-62.
 49. Morjaria JB, Chauhan AJ, Babu KS, Polosa R, Davies DE, Holgate ST. The role of a soluble TNF-alpha receptor fusion protein (etanercept) in corticosteroid refractory asthma: a double blind, randomised, placebo controlled trial. *Thorax* 2008;63:584-91.
 50. Deveci F, Muz MH, Ilhan N, Kirkil G, Turgut T, Akpolat N. Evaluation of the antiinflammatory effect of infliximab in a Mouse model of acute asthma. *Respirology* 2008;13:488-97.
 51. Kim J, McKinley L, Natarajan S, Bolgos GL, Siddiqui J, Copeland S, et al. Antitumor necrosis factor-alpha antibody treatment reduces pulmonary inflammation and methacholine hyper-responsiveness in a murine asthma model induced by house dust. *Clin Exp Allergy* 2006;36:122-32.
 52. Ural A, Oktemer TK, Kizil Y, Ileri F, Uslu S. Impact of isotonic and hypertonic saline solutions on mucociliary activity in various nasal pathologies: clinical study. *J Laryngol Otol* 2009;123:517-21.
 53. Garavello W, Somigliana E, Acaia B, Gaini L, Pignataro L, Gaini RM. Nasal lavage in pregnant women with seasonal allergic rhinitis: a randomized study. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;151:137-41.
 54. Kurtaran H, Karadag A, Catal F, Avci Z. A reappraisal of nasal saline solution use in chronic sinusitis. *Chest* 2003;124:2036-7.
 55. Ponikau JU, Sherris DA, Kephart GM, Kern EB, Congdon DJ, Adolphson CR, et al. Striking deposition of toxic eosinophil major basic protein in mucus: implications for chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:362-9.
 56. Tomooka LT, Murphy C, Davidson TM. Clinical study and literature review of nasal irrigation. *Laryngoscope* 2000;110:1189-93.
 57. Boek WM, Graamans K, Natziyl H, van Rijk PP, Huizing EH. Nasal mucociliary transport: new evidence for a key role of ciliary beat frequency. *Laryngoscope* 2002;112:570-3.
 58. Garavello W, Romagnoli M, Sordo L, Gaini RM, Di Bernardino C, Angrisano A. Hypersaline nasal irrigation in children with symptomatic seasonal allergic rhinitis: a randomized study. *Pediatr Allergy Immunol* 2003;14:140-3.
 59. Georgitis JW. Nasal hyperthermia and simple irrigation for perennial rhinitis. *Changes in inflammatory mediators. Chest* 1994;106:1487-92.
 60. Ng DK, Chow PY, Ming SP, Hong SH, Lau S, Tse D, et al. A double-blind, randomized, placebo controlled trial of acupuncture for the treatment of childhood persistent allergic rhinitis. *Pediatrics* 2004;114:1242-7.
 61. Xue CC, English R, Zhang JJ, Da Costa C, Li CG. Effect of acupuncture in the treatment of seasonal allergic rhinitis: a randomized controlled clinical trial. *Am J Chin Med* 2002;30:1-11.
 62. Brinkhaus B, Witt CM, Jena S, Liecker B, Wegscheider K, Willich SN. Acupuncture in patients with allergic rhinitis: a pragmatic randomized trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101:535-43.
 63. Roberts J, Huissoon A, Dretzke J, Wang D, Hyde C. A systematic review of the clinical effectiveness of acupuncture for allergic rhinitis. *BMC Complement Altern Med* 2008;8:13.
 64. Kim AR, Choi JY, Kim JI, Jung SY, Choi SM. Acupuncture treatment of a patient with persistent allergic rhinitis complicated by rhinosinusitis and asthma. *Evid Based Complement Alternat Med* 2011;2011:798081.
 65. Kim JI, Lee MS, Jung SY, Choi JY, Lee S, Ko JM, et al. Acupuncture for persistent allergic rhinitis: a multicentre, randomised, controlled trial protocol. *Trials* 2009;14:10:54.
 66. Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature* 2002;420:853-9.
 67. Zijlstra FJ, Berg-de Lange I van den, Huygen FJ, Klein J. Anti-inflammatory actions of acupuncture. *Mediators Inflamm* 2003;12:59-69.
 68. Caffier PP, Scherer H, Neumann K, Lück S, Enzmann H, Haisch A. Diode laser treatment in therapy-resis-

- tant allergic rhinitis: impact on nasal obstruction and associated symptoms. Lasers Med Sci 2011;26:57-67.*
69. 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.*
70. Schmidt J, Zalewski P, Olszewski J, Olszewska-Ziaber A. Histopathological verification of clinical indications to partial inferior turbinectomy. *Rhinology 2001;39:147-50.*
71. Elwany S, Abel Salaam S. Laser surgery for allergic rhinitis: the effect on seromucinous glands. *Otolaryngol Head Neck Surg 1999;120:742-4.*
72. Kim D, Baraniuk JN. Neural aspects of allergic rhinitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2007;15:268-73.*
73. Pfaar O, Raap U, Holz M, Hörmann K, Klimek L. Pathophysiology of itching and sneezing in allergic rhinitis. *Swiss Med Wkly 2009;139:35-40.*
74. Yaniv E, Hadar T, Shvero J, Tamir R, Nageris B. KTP/532 YAG laser treatment for allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy 2009;23:527-30.*
75. Tan MH, Dover JS, Hsu TS, Arndt KA, Stewart B. Clinical evaluation of enhanced nonablative skin rejuvenation using a combination of a 532 and 1,064 nm laser. *Laser Surg Med 2004;34:439-45.*
76. Clark C, Cameron H, Maseley H, Ferguson J, Ibbotson SH. Treatment of superficial cutaneous vascular lesions: experience with the KTP/532 nm laser. *Lasers Med Sci 2004;19:1-5*
77. Nogueira JC, Goncalves Mda C. Probiotics in allergic rhinitis. *Braz J Otorhinolaryngol 2011;77:129-34.*
78. Morais MB, Jacob CM. The role of probiotics and prebiotics in pediatric practice. *J Pediatr (Rio J) 2006;82 (5 Suppl):S189-97.*
79. Qin HL, Shen TY, Gao ZG, Fan XB, Hang XM, Jiang YQ, Zhang HZ. Effect of lactobacillus on the gut microflora and barrier function of the rats with abdominal infection. *World J Gastroenterol 2005;11:2591-6.*
80. Furrie E. Probiotics and allergy. *Proc Nutr Soc 2005;64:465-9.*
81. Leong SC. Rhinophototherapy: gimmick or an emerging treatment option for allergic rhinitis. *Rhinology 2011;49:499-506.*