

Allerjik olmayan rinitin özellikleri

Characteristics of nonallergic rhinitis

Ayşe BAÇÇIOĞLU KAVUT¹, Füsün KALPAKLIOĞLU¹

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

ÖZ

Allerjik olmayan rinit (NAR), yıl boyu süren rinit şikayetleriyle karakterize, mekanizması kesin olarak bilinmeyen, tedavisi de netlik kazanmamış bir rinit tipidir. NAR, allerjik rinit kadar sık görülmesine, benzer semptomları olmasına ve hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemesine rağmen, klinik pratikte yeterli öneme sahip değildir. NAR için özel tanısal bir test olmayıp, tipik rinit semptomları yanında allerji deri testleri ve/veya serum spesifik IgE sonuçları negatifliği ve allerji dışı nedeni bilinen rinit tiplerinin dışlanmasıyla tanısı konulabilmektedir. Patofizyolojisi iyi bilinmemekle beraber nazal mukozaya lokalize IgE yanıtı (entopi) veya nörojenik mekanizmanın rinit semptomlarına yol açabileceği öne sürülmektedir. Bu derlemenin amacı; NAR'ın tanımını, sıklığını, tanı yöntemlerini, mekanizmasını ve tedavisini güncel yayınlar ışığında anlatmaktır.

(*Asthma Allergy Immunol 2012;10:63-69*)

Anahtar kelimeler: Allerjik rinit, entopi, nörojenik, allerjik olmayan rinit

Geliş Tarihi: 24/12/2011 • Kabul Ediliş Tarihi: 08/05/2012

ABSTRACT

Nonallergic rhinitis (NAR) is a type of rhinitis with perennial symptoms, unknown aetiology, and no clear treatment suggestions. Even though NAR has similarities with allergic rhinitis with regards to its prevalence, symptoms and impairment on quality of life, its importance is underestimated in clinical practice. There is no single valid test for the diagnosis of NAR as typical rhinitis symptoms, negativity in allergy skin tests and/or specific IgE, and exclusion of nonallergic rhinitis types with known aetiology are required. Pathophysiology of NAR is poorly understood, but a key component involves activation of neurogenic or allergic pathways. The aim of this review was to describe the characteristics, diagnostic methods, prevalence, pathophysiology, and treatment of NAR in the light of recent publications.

(*Asthma Allergy Immunol 2012;10:63-69*)

Key words: Allergic rhinitis, entopy, neurogenic, nonallergic rhinitis

Received: 24/12/2011 • Accepted: 08/05/2012

GİRİŞ

Allerjik olmayan rinit (nonallergic rhinitis; NAR), tüm allerjik dışı rinit nedenleri dışlandı-
ğında tanı konulan rinit tipidir^[1]. NAR tanısı
için; en az iki haftadır, haftanın en az beş günü,
günde en az bir saat süren nazal akıntı, hapşırık
ve/veya tıkanıklık yanında allerji deri testleri
ve/veya serum spesifik IgE sonuçları negatifliği
ve Tablo 1'deki rinit nedenlerinin dışlanması
gereklidir^[1,2].

Etyopatogenezi bilinmeyen bir hastalık olan
NAR'ın tanımı da karışıklıklar içermektedir.
NAR, allerji gösterilemediğinde geriye kalan
mesleki, hormonal, ilaca bağlı gibi diğer rinit
tiplerini kapsamamaktadır. Aksine, nedeni bi-
linmeyen rinit olarak yer almaktadır ve bu ta-
nımda bilinen rinit tipleri dışlandığında, yani
etyolojik sebep bulunamadığında kullanılacak
anlamı taşımaktadır. Öyle ki, çalışmalarda ben-
zer hasta grupları, idiyopatik rinit, vazomotor
rinit, NARES (allerjik olmayan eozinofilik rinit),
allerjik olmayan perennial rinit (nonallergic pe-
rennial rinit), NANIPER (allerjik ve infeksiyöz
olmayan rinit) gibi farklı isimlendirmelerle in-
celenmiştir. Geniş bir literatür taraması sonucu,
NAR'ın diğer tanımlamalardan farklı olduğunu
gördük. Örneğin; NANIPER, NAR dışında hor-
monal ve ilaca bağlı gibi diğer rinit tiplerini de
içermektedir^[2]. Vazomotor rinit, NAR'dan et-

yolojisinin kapsaisin reseptör hiperreaktivitesi-
ne bağlı olduğunun bilinmesi, su gibi nazal
akıntı bulunması, semptomlarının sürekli ol-
maması ve ipratropiyuma iyi yanıt vermesiyle
farklılık göstermektedir^[3]. NARES ise NAR'dan
farklı olarak eozinofiliyle ilişkilendirilen, anoz-
mi varlığının yanı sıra ileride nazal polip geli-
me riski taşıyan ve nazal kortikosteroidlere dra-
matik iyi yanıt veren rinit tipidir^[1]. Son olarak,
Dünya Allerji Örgütü (WAO), 2009 yılında NAR
ile ilgili bir uzlaşma raporu yayımlayarak, allerjik
olmayan ve nedeni bilinmeyen rinitleri "aller-
jik olmayan rinopati (NAR)" adı altında toplama-
mıştır^[2]. Biz de WAO'nun yaklaşımını uygun
bularak nedeni bilinmeyen rinit için NAR teri-
mini kullandık ve bu makalede NAR'ın idiyopa-
tik rinitin karşılığı olduğunu belirtmek isteriz.

Allerjik rinit ve NAR'ın toplumdaki sıklığı,
Amerika Birleşik Devletleri'nde 60 milyona/30
milyon, Avrupada 3/1, ülkemizde ise kırıkka-
le'de yapılan çalışmada 2/1 oranında bulun-
muştur^[4-6]. NAR'lı hastaların yaklaşık %71'i ka-
dın iken, allerjik rinitli hastalarda bu oran yak-
laşık %55'tir. Allerjik rinit şikayetleri, çocukluk-
ta veya erişkinlikte başlayabilirken, NAR daha
çok erişkin çağın hastalığıdır ve çocuklukta ade-
noid hipertrofi gibi anatomik bozukluklara bağ-
lı görülebilir^[5,6].

Allerjik rinit gibi NAR semptomları yıl bo-
yu/mevsimsel, aralıklı/sürekli ve hafif/orta-ağır
şiddetli olabilir. Konjunktivit, boğazda kaşıntı
daha çok allerjik rinite eşlik eder^[5]. Astım, sinü-
zit, uyku bozuklukları gibi komorbiditeler hem
allerjik rinit hem de NAR'a eşlik edebilmektedir^[1,5,7].
Bu özellikleriyle NAR hastalarında en
az allerjik rinit hastaları kadar yaşam kalitesin-
de bozulma olduğu gösterilmiştir^[6,8].

Allerjik rinit tanısı, öykü, fizik muayene ve
immünglobulin (Ig) E yanıtının allerji deri testi
veya serumda gösterilmesiyle konurken, NAR'a
özel bir tanısal test yoktur^[1]. NAR tanısı diğer
rinit formlarının dışlanmasıyla konur ve bunun
için detaylı anamnez (son altı ayda sigara içimi,
ilaç kullanımı, mesleki ortam gibi) ve gerekli
görülen testler (allerji deri testi ve/veya serum-
da spesifik IgE, nazal sitoloji, nazal provokas-

Tablo 1. Rinit tipleri*

- İnfeksiyon
- Allerjik
- Mesleki
- İlaça bağlı (samter triadı, rinitis medikamentoza)
- Hormonal
- Diğer;
 - NARES (nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome)
 - Emosyonel
 - Atrofik
 - Senil
 - Gıdalar (gustatuvar)
 - İrritanlar (fiziksel, kimyasal, sigara)

* 1 no'lu kaynaktan alınmıştır.

yon testi, serum immün belirteçleri, sinüs radyolojisi gibi uygulanmaktadır^[1,9]. Kronik sinüzitten şüphelenildiği zaman paranazal bilgisayarlı tomografi çekilmelidir. Ancak anamnez ve muayene sinüzitten şüphelendirmiyorsa, paranazal bilgisayarlı tomografi NAR tanısı için şart değildir (Tablo 2)^[10].

NAR'da semptomları tetikleyici neden kesinlik kazanmamıştır. Tozlu ortam, sıcaklık değişimi ve belki allerjenlere karşı nazal hiperreaktivite mevcuttur^[9]. Nonspesifik nazal hiperreaktivite bir rinit tipine özel olmayıp allerjik rinit dahil pek çok rinite eşlik edebilir. NAR'lılarda yapılan nazal provokasyon testlerinde, histamin NAR'lıları, kontrol grubundan ayırt edemezken, metakolin burun akıntısı semptomu ön planda olan NAR'lıları kontrolden ayırt edebilmiştir^[11]. Kapsaisin nazal provokasyon testi, allerjik ve vazomotor rinitlerde pozitif çıkarken, NAR için ayırt edici değildir^[12].

ALLERJİK OLMAYAN RİNİTE PATOFİZYOLOJİ

NAR'ın patofizyolojisinde lokal allerji veya nörojenik inflamasyonun rol aldığı öne sürülmektedir.

Tablo 2. Allerjik olmayan rinit (NAR) tanısı için dışlanması gerekli kriterler*

- Allerji deri testi ve/veya serum spesifik IgE pozitifliği
- Nazal pürülan sekresyon
- Son altı ayda sigara içimi
- Nazal polip
- Nazal fonksiyon bozukluğu yapacak derecede anatomik bozukluk
- Paranazal sinüs infeksiyonu
- Hamilelik veya lohusalık
- Nazal fonksiyonları etkileyecek ilaçlar kullanımı
- Kardiyopulmoner ve sistemik hastalık
- Vazomotor rinit
- NARES (allerjik olmayan eozinofilik rinit)

* 3 ve 4 no'lu kaynaklardan alınmıştır.

Entopi

Sistemik bulgu olmaksızın sadece bir mukoza bölgesine lokalize atopi olması "entopi" (entopos Yunanca'da lokal demek) olarak tanımlanmaktadır^[13]. Lokal IgE yanıtı rinite spesifik olmayıp atopik olmayan astımluların bronş lavajı ve mukozasında ve besin allerjisi düşünülenlerin gastrointestinal sisteminde artmış IgE ekspresyonu gösterilmiştir^[14,15]. Aslında entopi yeni bir kavram olmayıp ilk olarak 1975'li yıllarda söz edilmeye başlanmış ve günümüze kadar allerjik rinit ve NAR'lılarda nazal mukozada IgE sentezlenebildiği, allerjen nazal provokasyon testine reaktif yanıt ve allerjen spesifik IgE'nin nazal lavajda, nazal fırça sitolojilerinde ve biyopsi materyalinde gösterilmesiyle kanıtlanmıştır^[16-19]. Ayrıca, NAR'lıların nazal mukozasında allerjik inflamasyonda görülen mast hücre, trip-taz ve IgE pozitif hücreler, plazma hücreleri, epitelde kalınlaşma ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu tespit edilirken, nazal B hücrelerin hücre kültür ortamında allerjenle stimülasyonu ile IgE yapımı gösterilmiştir^[19-23].

Her ne kadar çalışmalarda olguların hepsinde entopi gösterilemese de, nazal mukozanın IgE üretebilme kapasitesi olduğuna kesin gözüyle bakılmaktadır. Bunun gelişme mekanizması olarak şu görüşler ileri sürülmektedir:

1. İzotip dönüşümü hipotezine göre, in vitro deneylerinde, allerjenle provokasyon sonrası 24 saat içinde nazal mukoza hücre kültürü ortamında 3-7 gün içinde immünglobulin üretimi E yönüne değişip, IgE düzeyinde artış gelişmektedir^[21].

2. Allerjik yanıtın devamı için IgE'nin mukozada yüksek afiniteli IgE reseptörü olan FcεRI sayısını artırması gerekmekte olup, bunun için gerekli yüksek IgE konsantrasyonunu lokal olarak sağlaması, sistemik olarak sağlamasından çok daha etkili olacağı için allerjik inflamasyon nazal mukozaya lokalize başlamakta ve belki devam etmektedir^[23].

3. Bir başka açıklama ise allerjen sunan hücreler (Langerhans, dendritik hücre) allerjeni yakaladıktan sonra en yakın lokal lenf noduna gidip buradaki T_H hücrelere sunup, B hücreler ta-

rafından IgE sentezinin o bölgede başlamasına neden olmaktadır^[21,24]. Her ne kadar bazı çalışmalar lokal IgE üretiminin nazofarenkstekteki lenf nodları olduğunu öne sürse de, nazal mukozanın allerjenin giriş yerindeki stratejik konumu nedeniyle lokal IgE sentezinde daha etkili olacağı açıktır^[25,26]. Allerjik rinitlilerin nazal mukozasında B hücreler yaklaşık %4, plazma hücreler ise %12-19 oranında IgE sentezlerken, bu oran sağlıklı bireylerde sırasıyla %1 ve < %1'dir. IgE sentezleyen plazma hücrelerin kemik iliğinde de seyrek olması, rinitlilerde IgE kaynağının başlıca nazal mukozaya olduğunu düşündürmektedir^[23]. Ayrıca, IgE sentezi için gerekli immün içerik -antijen sunan hücreler, aktif lenfositler, B hücreler ve mediatörler- nazal dokuda bulunmaktadır^[24].

4. B hücreler, T_H hücrelere antijen sunabilir ve bu sunumu IgE aracılığıyla ya da CD23 ekspresyone ederek yaptıkları için bu olay kolaylaştırılmış antijen sunumu (facilitated antigen presentation) olarak tanımlanmıştır. Özellikle ortamda önceden sentezlenmiş IgE olması yani duyarlanmış bireylerde diğer allerjen ve antijenlere karşı allerjik yanıt gelişmesinde bu yol pozitif feedback yapmaktadır. Bu fenomen allerjik olmayanların nazal mukozasında IgE yanıt gelişmesini izah edebileceği gibi, bir allerjene karşı duyarlılığı olan bireylerde daha sonra pek çok allerjene karşı duyarlılık gelişmesini ve multiallerji tablosunu da açıklayabilir^[26].

5. Bir başka tez ise, somatik hipermutasyon olarak adlandırılan lokal IgE üretiminin sadece hedef organın lenf nodunda gelişmediği ve bizzat hedef organ dokusunda olabileceğidir. Bronş ve nazal mukozaya dokusunda bulunan B hücrelerin klonal genişlemesi ve afinite matürasyonu olması, o bölgede allerjik inflamasyon oluşması için gerekli hücre repertuarının hazır olduğunu göstermektedir^[23,27].

6. Serumda yüksek düzeyde IgE olması allerji kliniğini tetikleyebileceği için, vücut savunma mekanizması olarak IgE'nin anatomik dağılımını sağlayarak IgE'nin dokularda daha yüksek çıkmasına yol açıyor olabilir^[28].

7. Kronik rinosinüzitte ve nazal polipi olanların nazal mukozasına kolonize *Staphylococcus*

aureus enterotoksininin süperantijen gibi davranarak lokal IgE sentezine ve steroidlere dirençli inflamasyona yol açtığı gösterilmiştir^[29].

8. Ayrıca NAR'lıların yapılan allerji deri testlerinde veya spesifik IgE panelinde yer almayan bir allerjene karşı duyarlılığı olabilir. Testlerin uygun şekilde yapılmaması da sistemik IgE yanıtının gösterilememesiyle sonuçlanabilir.

Görüldüğü gibi sistemik atopi olmaksızın lokalize allerji konseptini destekleyen pek çok hipotez bulunmaktadır. Ancak bu çalışmaların hiçbirisinde iddia edilen mekanizma tüm olgularda gösterilmemiştir. Bu da bir hipotezin tek başına rol oynamadığını, ama birçoğunun beraber etkili olabileceğini düşündürmektedir. Sonuçta, lokalize allerjinin başlangıcı bireyler arasında farklılık gösterebilir ve birden çok yol rol oynuyor olabilir. Üstelik tetikleyici yol ne kadar çoksa lokalize allerjinin sistemik atopiye dönüşme olasılığının arttığını düşünüyoruz.

Nörojenik Mekanizma

Normalde duyu sinirleri uyarılınca kaşıntı, motor refleks sonucu hapşırık, parasempatik ve sempatik refleks sonucu burunda akıntı veya tıkanıklık gelişir^[30]. Nörojenik yol devamlı uyarılırsa reseptörler artar ve rinit kliniği gelişebilir^[10,11]. İrritanlar burunda önce hızlı miyelinli A sinirlerini uyararak ağrı, daha sonra miyelinsiz C tipi duyu sinirlerini uyararak nöropeptid [substans P, vazointestinal peptid (VIP), kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP)] salınımına ve semptomlara yol açar (antidromik refleks)^[10]. Miyelinsiz duyu C-fiberleri diğer adıyla ağrı reseptörleri acı biberde bulunan kapsaisin maddesine özel reseptörleriyle (TRPV1) duyarlıdır ve vazomotor rinitte bu reseptörlerin hiperreaktivitesi mevcuttur^[31]. Ayrıca NAR'da, trigeminal sinir üzerinden santral yanıt sonucu parasempatik aktivite artışı da gelişir (ortodromik refleks)^[12].

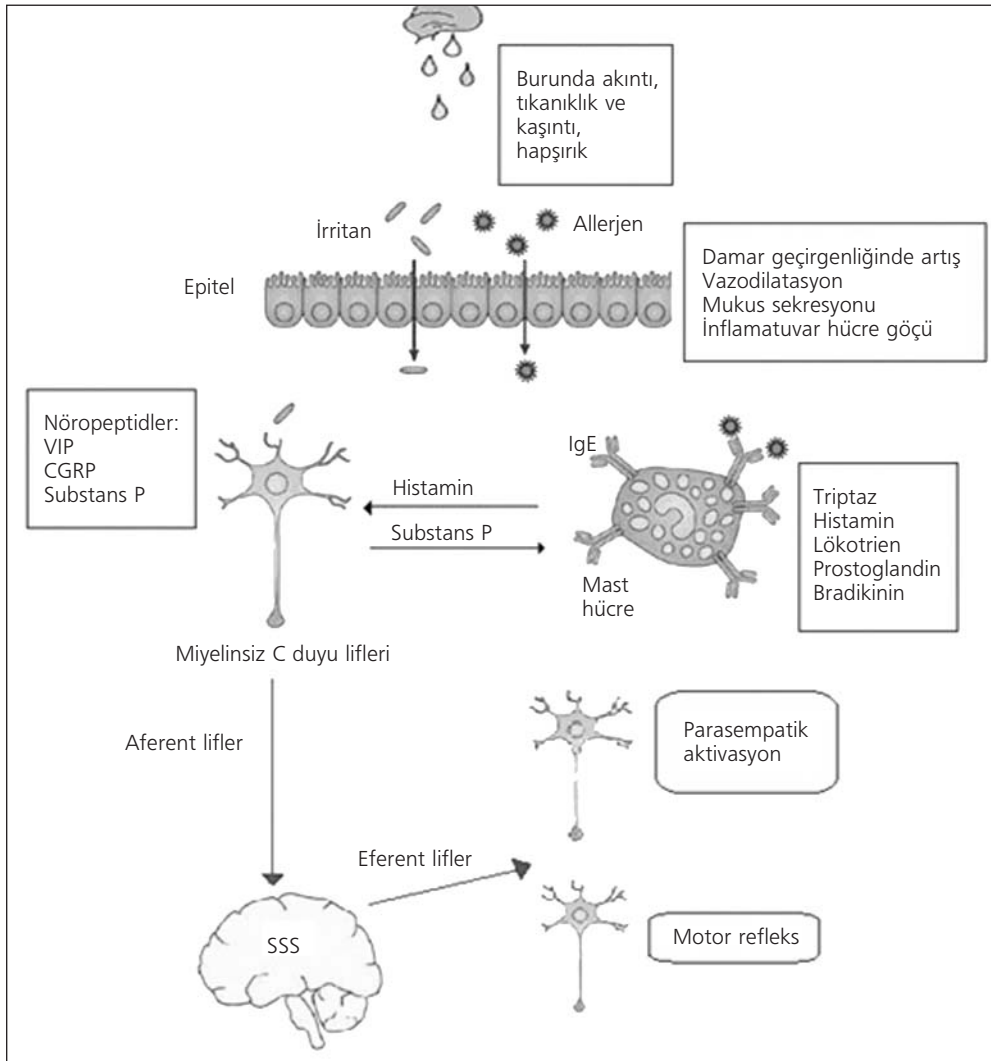
NAR için öne sürülen üçüncü bir mekanizma ise entopi ve nörojenik mekanizmanın beraber rol oynamasıdır. Nörojenik yanıt, substans P ile bazofil aktivasyonu, mast hücre degranülasyonu ve dokuda histamin artışı yaparak allerjik inflamasyona yol açabilir^[32,33]. Allerjik yol da

nörojenik yolu aktive edebilmektedir. Allerjenlerin IgE aracılı mast hücre degranülasyonu yapmasıyla salınan histamin, miyelinsiz C sinir liflerindeki histamin-1 (H1) reseptörlerini uyarak substans P salınımına, santral sinir sistemini uyarıp lokal parasempatik aktivasyona, hapşırık refleksine ve kaşıntının hissedilmesine yol açmaktadır (Şekil 1)^[34]. Ayrıca, yüksek afiniteli IgE reseptörünün mast ve bazofillerde olduğu kadar, duyu sinirleri üzerinde de gösterilmesi IgE aracılı nörojenik aktivasyonu düşündürmektedir^[35]. Biz de çalışmalarımızda, allerjenle nazal provokasyonun, NAR'da öncelikle nöropeptid artışı ve daha az olarak allerjik inflamasyona, allerjik

rinitte ise yoğun olarak allerjik inflamasyon ve bir miktar nöropeptid artışına yol açtığını gösterdik. Bu sonuçlara göre nöropeptidler ve allerjik reaksiyon rinit oluşumunda beraber yer almaktadır^[36]. Ayrıca, allerjik rinitlilerin sadece %43'ünün saf allerjik olduğu, allerjik olmayan rinitlilerin %23'ünün saf ve %34 hastanın hem allerjik hem allerjik olmayan rinit özellikleri taşıması da, bazı rinitlilerde her iki mekanizmanın yer aldığının göstergesidir^[10].

ALLERJİK OLMAYAN RİNİTİN TEDAVİSİ

Patofizyolojisi bilinmeyen NAR'da, etkinliği kesinlik kazanmış tek bir tedavi seçeneği bulun-



Şekil 1. Allerjik ve nörojenik reaksiyonların birbiriyle etkileşimi.

mamaktadır. Burun tıkanıklığı ön plandaysa, topikal sempatomimetiklerden fayda alınabilir, ama uzun süre kullanımı rinitis medikamentozaya yol açabilir. Antikolinergik ajanlar, rinorenin ön planda olduğu NAR'da ve yaşlılarda önerilmektedir^[1]. Hapşırık şikayetinin ön planda olduğu olgular antihistaminiklerden fayda görebilir. Antihistaminikler, allerjik rinitte histamin reseptör blokajıyla etkili olurken, NAR'da anti-inflamatuvar ve nöropeptid blokajı yaparak etkili olmaktadır^[3]. Topikal azelastin ve flutikazon propiyonat, NAR için "Food and Drug Administration (FDA)" tarafından onaylanan ilaçlardır^[3]. Topikal steroidler, muhtemelen NAR'da en sık reçete edilen ilaçlardır ve etyolojiden bağımsız antiinflamatuvar etki göstermeleriyle NAR hastalarında en az allerjik rinit kadar fayda göstermektedirler^[37]. Steroidler, NAR ve allerjik rinitte, damar permeabilitesinde azalma, mast hücre stabilizasyonu ve inflamatuvar hücre göçünün engellenmesiyle antiinflamatuvar etki göstermektedirler. NAR'ın nörojenik olduğunu, dolayısıyla inflamasyon bulunmadığı için antiinflamatuvar tedavinin yeri olmadığını bildiren yayınlar vardır^[38]. Ancak nöropeptidlerin vazodilatasyon, plazma ekstravazasyonu, granüler hücre infiltrasyonu, mast hücre degranülasyonu sonucu histamin ve lökotrien salınımı ve mukozal sekresyon artışına yol açarak nazal dokuda inflamasyona yol açtığına ortaya konulması, antiinflamatuvar tedavilerin etkili olabileceğinin bir başka kanıtıdır^[39].

İntranazal kapsaisin, vazomotor rinite özel tedavi seçeneği olmakla beraber, NAR'lı hastalarda diğer tedavilere yanıt yoksa denenebilir. Ancak kapsaisinin sadece kapsaisin reseptörleri üzerinden nörojenik yolu baskılması, diğer nörojenik reseptörlere ve IgE aracılı inflamasyona etkili olmaması NAR'da etkisini azaltmaktadır^[40]. NAR'da kimyasal sklerozan ajan, elektrokoter ile denervasyon ve vidian nöronektomi ile pregangliyonik nöron harabiyeti yapılabilir, ancak renervasyon olasılığı vardır^[10]. NAR için gelecek vadeden tedaviler ise anti-substans p reseptör tedavisi ve histamin-3 reseptörü agonistleridir^[1,10].

SONUÇ

Görüldüğü gibi NAR'ın etyolojisi, özellikleri, tanısal yöntemleri ve tedavisi allerjik rinit gibi netlik kazanmamıştır. Ancak toplumda sık görülmesi ve en az allerjik rinit kadar yaşam kalitesini etkilemesi NAR'ın önemini göstermektedir ve bu alanda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and Allergen). *Allergy* 2008;63 (Suppl 86):8-160.
2. Kaliner MA, Baraniuk JN, Benninger M, Bernstein JA, Lieberman P, Meltzer EO, et al. Consensus definition of nonallergic rhinopathy, previously referred to as vasomotor rhinitis, nonallergic rhinitis, and/or idiopathic rhinitis. *WAO Journal* 2009;2:119-20.
3. Scarupa MD, Kaliner MA. Non-allergic rhinitis, with a focus on vasomotor rhinitis. *WAO Journal* 2009;2:20-5.
4. Settigane RA, Charnock DR. Epidemiology of rhinitis: allergic and nonallergic. *Clin Allergy Immunol* 2007;19:23-34.
5. Molgaard E, Thomsen SF, Lund T, Pedersen L, Nolte H, Backer V. Differences between allergic and nonallergic rhinitis in a large sample of adolescents and adults. *Allergy* 2007;62:1033-7.
6. Kalpaklioglu AF, Kavut AB. Allergic and nonallergic rhinitis: Can we find the differences/similarities between the two pictures? *J Asthma* 2009;46:481-5.
7. Kalpaklioglu AF, Kavut AB, Ekici M. Allergic and nonallergic rhinitis: the threat for obstructive sleep apnea. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;103:20-5.
8. Kalpaklioglu AF, Baççioğlu A. Evaluation of quality of life: impact of allergic rhinitis on asthma. *J Clin Invest* 2008;18:168-73.
9. Kaliner MA. Classification of nonallergic rhinitis syndromes with a focus on vasomotor rhinitis, proposed to be known henceforth as nonallergic rhinopathy. *WAO Journal* 2009;2:98-101.
10. van Rijswijk JB, Blom HM, Fokkens WJ. Idiopathic rhinitis, the ongoing quest. *Allergy* 2005;60:1471-81.
11. Baroody FM, Wagenmann M, Naclerio RM. Comparison of the secretory response of the nasal mucosa to methacholine and histamine. *J Appl Physiol* 1993;74:2661-71.
12. Sanico AM, Philip G, Proud D, Naclerio RM, Togias A. Comparison of nasal mucosal responsiveness to neuro-

- nal stimulation in non-allergic and allergic rhinitis: effects of capsaicin nasal challenge. *Clin Exp Allergy* 1998;28:92-100.
13. Powe DG, Jagger C, Kleinjan A, Carney AS, Jenkins D, Jones NS. 'Entopy': localized mucosal allergic disease in the absence of systemic responses for atopy. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1374-9.
 14. Takhar P, Corrigan CJ, Smurthwaite L, O'Connor BJ, Durham SR, Lee TH, et al. Class switch recombination to IgE in the bronchial mucosa of atopic and nonatopic patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:213-8.
 15. Berin MC, Li H, Sperber K. Antibody-mediated antigen sampling across intestinal epithelial barriers. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1072:253-61.
 16. Rondon C, Romero JJ, Lopez S, Antunez C, Martin-Casanez E, Torres MJ, et al. Local IgE production and positive nasal provocation test in patients with persistent nonallergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:899-905.
 17. Rondon C, Dona I, Lopez S, Campo P, Romero JJ, Torres MJ, et al. Seasonal idiopathic rhinitis with local inflammatory response and specific IgE in absence of systemic response. *Allergy* 2008;63:1352-8.
 18. Carney AS, Powe DG, Huskisson RS, Jones NS. Atypical nasal challenges in patients with idiopathic rhinitis: More evidence for the existence of allergy in the absence of atopy? *Clin Exp Allergy* 2002;32:1436-40.
 19. Powe DG, Huskisson RS, Carney AS, Jenkins D, Jones NS. Evidence for an inflammatory pathophysiology in idiopathic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2001;31:864-72.
 20. Powe DG, Keightley A, Chester M, Sisson M, Jones NS. Mucosal thickening in allergic and idiopathic rhinitis mucosa and its probable mechanism. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;103:14-9.
 21. Takhar P, Smurthwaite L, Coker HA, Fear DJ, Banfield GK, Carr VA, et al. Allergen drives class switching to IgE in the nasal mucosa in allergic rhinitis. *J Immunol* 2005;174:5024-32.
 22. Kleinjan A, Godthelp T, van Toornenbergen AW, Fokkens WJ. Allergen binding to specific IgE in the nasal mucosa of allergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:515-21.
 23. Smurthwaite L, Walker SN, Wilson DR, Birch DS, Merrett TG, Durham SR, et al. Persistent IgE synthesis in the nasal mucosa of hay fever patients. *Eur J Immunol* 2001;31:3422-31.
 24. Ganzer U, Bachert C. Localization of IgE synthesis in immediate-type allergy of the upper respiratory tract. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1988;50:257-64.
 25. Powe DG, Jones NS. Local mucosal immunoglobulin E production: Does allergy exist in non-allergic rhinitis? *Clin Exp Allergy* 2006;36:1367-72.
 26. Carlsson F, Hjelm F, Conrad DH, Heyman B. IgE enhances specific antibody and T-cell responses in mice overexpressing CD23. *Scand J Immunol* 2007;66:261-70.
 27. Snow RE, Djukanovic R, Stevenson FK. Analysis of immunoglobulin E VH transcripts in a bronchial biopsy of an asthmatic patient confirms bias towards VH5, and indicates local clonal expansion, somatic mutation and isotype switch events. *Immunology* 1999;98:646-51.
 28. Gould HJ, Sutton BJ. IgE in allergy and asthma today. *Nat Rev Immunol* 2008;8:205-17.
 29. Zhang N, Gevaert P, van Zele T, Perez-Novo C, Patou J, Holtappels G, et al. An update on the impact of *Staphylococcus aureus* enterotoxins in chronic sinusitis with nasal polyposis. *Rhinology* 2005;43:162-8.
 30. Adkinson NF, Bochner BB, Buse WW, Holgate ST, Lemanske RF, Simons FE. *Middleton's Allergy Principles and Practice*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier, 2009:973-1293.
 31. Baraniuk JN. Neural regulation of mucosal function. *Pulm Pharmacol Ther* 2008;21:442-8.
 32. Shanahan F, Denburg JA, Fox J, Bienenstock J, Befus D. Mast cell heterogeneity: effects of neuroenteric peptides on histamine release. *J Immunol* 1985;135:1331-7.
 33. Matsuda H, Kawakita K, Kiso Y, Nakano T, Kitamura Y. Substance P induces granulocyte infiltration through degranulation of mast cells. *J Immunol* 1989;142:927-31.
 34. Kim D, Baraniuk JN. Neural aspects of allergic rhinitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;15:268-73.
 35. Miyahara S, Miyahara N, Lucas JJ, Joetham A, Matsubara S, Ohnishi H, et al. Contribution of allergen-specific and nonspecific nasal responses to early-phase and late-phase nasal responses. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:718-24.
 36. Baccioglu Kavut A. İdyopatik rinitle local IgE yanıtının araştırılması (Tez). Kırıkkale: Kırıkkale Üniversitesi; 2010.
 37. Kalpaklıoğlu AF, Kavut AB. Comparison of azelastine versus triamcinolone nasal spray in allergic and nonallergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy* 2010;24:29-33.
 38. Scarupa MD, Kaliner MA. Non-allergic rhinitis, with a focus on vasomotor rhinitis. *WAO Journal* 2009;2:20-5.
 39. 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.
 40. Ciabatti PG, D'Ascanio L. Intranasal capsicum spray in idiopathic rhinitis: a randomized prospective application regimen trial. *Acta Otolaryngol* 2009;129:367-71.