



Allerjik Rinit Tanı ve Tedavisindeki Yenilikler

New Developments in the Diagnosis and Therapy of Allergic Rhinitis

Öner ÖZDEMİR¹, Bahri ELMAS²

¹ Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bölümü, Sakarya, Türkiye
Department of Pediatric Allergy and Immunology, Sakarya University, Medical Faculty, Training and Research Hospital, Sakarya, Turkey

² Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Sakarya, Türkiye
Department of Pediatrics, Sakarya University, Medical Faculty, Training and Research Hospital, Sakarya, Turkey

ÖZ

Allerjik rinit (AR) tüm yaş gruplarında görülen en sık ve kronik hastalıklardan biridir. Allerjik rinit IgE-aracılı nazal havayolunun allerjik enflamasyonu olup hapşırık, gözde kaşıntı-sulanma, burun mukozasının şişlik ve enflamasyonu ile kendini gösterir. Küresel sağlık problemi ve çocukluktan erişkinliğe kadar birçok kişiyi etkileyen ağır bir hastalıktır. Dünyada çocukluk çağı AR prevalansı %0.8 - 45 arasında değişmektedir. Türkiye'de değişik bölgelerde sıklığı %2.9- 44 olarak bildirilmektedir. Derlememizin amacı AR teşhis ve tedavisinde güncel tedavi ve teşhis yöntemlerini anlatmaktır. Hastalığın astım üzerine ve hastanın hayatına etkisinden dolayı AR en güvenilir ve etkin tedavi yöntemleriyle tedavi edilmelidir. İkinci kuşak antihistaminikler ve intranasal steroidler tedavinin temel taşlardır. Fakat mevcut ilaçların yeni formülasyonları (rupatadin oral solusyonu, hızlı çözünen ebastin tablet ve intranasal flutikazon propionat ve azelastin hidroklorit kombinasyonu vb.), yeni keşfedilmiş moleküller (siklesonid, bilastin, roflumilast vb.), immünolojik hedefi olan tedaviler (omalizumab gibi) ve klasik olmayan tedaviler (homeopatik yöntemler gibi) AR tedavisinde yeni ufukları temsil etmektedir. Allerjik rinitin doğru teşhis edilmesi tedavi başarısında esastır. Teşhiste ümit verici gelişmeler özgün risk molekülünü tanıyan rekombinant allerjenleri kullanan teşhis yöntemlerinden beklenmektedir. Hastaların duyarlı olduğu kişisel molekülleri tanımlayan pür doğal ve rekombinant allerjenler moleküler ya da belirlenmiş komponentin teşhis yöntemiyle saptanabilir. Böylece, belirlenmiş komponente dayalı teşhis yöntemi provokasyon testine olan ihtiyacı azaltabilir ve allerjen immünoterapisinin özgünlüğünü artırabilir. Yine teşhiste, nazal nitrik oksit (nNO) düzeyini ölçmekte günümüzde değişik yöntemler vardır. Azalmış nNO, kistik fibroz için tipik olmakla beraber, primer silyer diskinezide olduğu kadar düşük değildir. nNO'nun AR gibi üst solunum yolu hastalıklarında klinikte kullanımı yaygınlaşmamıştır.

Anahtar kelimeler: Allerjik rinit, idiopatik rinit, nazal nitrik oksit, immünoterapi

Geliş Tarihi: 11/07/2015 • **Kabul Tarihi:** 24/12/2015

ABSTRACT

Allergic rhinitis (AR) is one of the most common chronic diseases in all age groups. It is an IgE-mediated allergic inflammation of the nasal airways and is characterized by sneezing, swelling and inflammation of the nasal mucosa as well as itchy and watery eyes. It is a global health problem and a burdensome disorder affecting many people from childhood to adulthood. The prevalence of childhood AR shows wide variation throughout the world, ranging from 0.8 to 45%. The prevalence rates for different regions of Turkey ranges from 2.9 to 44%. The aim of the present review is to provide an update on AR treatment and diagnosis. Because of its burden on patient's lives and its impact on asthma, AR should be taken care of properly with effective and safe treatments. Second-generation antihistamines and intranasal steroids represent the milestone of AR therapy. New formulations of available drugs (rupatadine oral solution, ebastine fast-dissolving tablets, combination of intranasal fluticasone propionate and azelastine hydrochloride), recently discovered molecules (ciclesonide, bilastine, roflumilast, etc.), immunologic targets (omalizumab) and unconventional treatments (homeopathic treatments) are representing new frontiers in AR management. An accurate diagnosis of AR is also crucial to increase treatment success. Further promising improvements in diagnostics are expected from recombinant allergen diagnostics identifying particular molecules of risk. Purified native or recombinant allergens, identifying the individual molecules to which patients are sensitized, can be determined by molecular or component resolved diagnostics. These may decrease the need for provocation testing and improve the specificity of allergen immunotherapy. Different methods to measure nasal nitric oxide (nNO) levels are currently being revealed. Decreased nNO concentration is also typical of cystic fibrosis, even though nNO is not as low as in primary ciliary dyskinesia. The clinical utility of nNO remains to be established in upper airway disorders such as AR.

Key words: Allergic rhinitis, nasal nitric oxide, idiopathic rhinitis, immunotherapy

Received: 11/07/2015 • **Accepted:** 24/12/2015

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Öner ÖZDEMİR

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bölümü, Sakarya, Türkiye
e-posta: ozdemir_oner@hotmail.com

GİRİŞ

Bu derleme makalesinde önce allerjik rinit (AR)'in tanımı, sıklığı, fizyopatolojisinden kısaca bahsedildikten sonra, teşhis yöntemleri ve tedavisindeki yenilikler son literatür verileri ışığında detaylıca anlatılacaktır.

ALLERJİK RİNİTİN TANIMI

Allerjik rinit, duyarlı olunan allerjenle karşılaştıktan sonra gelişen IgE-aracılı hipersensitivite reaksiyonuna bağlı burun mukozasının inflamatuvar hastalığıdır. Burun mukozasının inflamasyonu tıkanıklık, akıntı, hapşırık ve kaşıntıya, ayrıca sıklıkla gözde kaşıntı ve konjonktival enjeksiyon gibi şikayet ve belirtilere yol açar. Nazal konjesyon, rinore, paroksizmal hapşırık ve burun kaşıntısı semptomlarından en az ikisinin gün içerisinde 1 saatten fazla ve birbirini izleyen en az 2 gün süre ile gözlenmesi durumunda AR düşünülmelidir. Hastalık sıklıkla üst solunum yolunun tamamını ve konjonktivayı, bazen de alt solunum yollarını tutup aynı kişide astımla beraber olabilmektedir. Çocukluk çağındaki en sık kronik solunum yolu hastalığı olduğu gibi, ABD gibi ülkelerde çocuklarda görülen en sık görülen kronik hastalık olduğu bildirilmektedir (1).

ALLERJİK RİNİTİN SIKLIĞI

Allerjik rinit prevalansı ülke ve yaşa göre değişmekle beraber küresel olarak çocukluk çağında genellikle ortalama %8.5 (%0.8- 45) olarak bulunmuştur. 1995-1997 arasında gerçekleştirilen International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) faz I çalışmasında 6-7 yaş grubu çocuklarda rino-konjonktivit prevalansının %0.8-15 arasında olduğu bildirilmiştir. Çalışmada Doğu Avrupa, Merkez ve Güney Asya'da prevalansın düşük, Pasifik kıyısı ülkeler (Avustralya, Yeni Zelanda, Güney Kore, vb.) ve Güney Amerika'da ise daha yüksek oranda gözlenmiştir (2). Türkiye'de ise 6-7 yaş grubunda genel sıklığın %3-44 arasında olduğu bildirilmektedir (3).

13-14 yaşlarında AR prevalansı 6-7 yaş grubuna göre ISAAC çalışmalarında daha yüksek oranda (%15) bulunmaktadır. 56 ülkeden 155 merkezin katılımı ile yapılan ISAAC Faz I çalışmasında bu yaştaki prevalans %1-40 arasında bulunmuştur. Benzer şekilde, Doğu Avrupa, Merkez ve Güney Asya'da prevalansın düşük, Pasifik kıyısı ülkelerde daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir (2). Türkiye'de 13-14 yaşlarında AR prevalansının %3-23 olduğu, genel olarak Batı bölgeleri ve şehirlerde daha

yüksek sıklıkta bildirilmiştir (4). ISAAC çalışmalarının aksine bu yaş grubundaki Türk çocuklarında 6-7 yaştakilere göre, daha düşük oranda tespit edilmiştir.

PATOFİZYOLOJİ

Allerjik rinit burun mukozasında allerjen teması ile ortaya çıkan IgE-aracılı inflamasyonun klinik sonucudur. IgE-aracılı mekanizma baskın olmakla birlikte semptomların oluşmasından sorumlu tek mekanizma değildir. Allerjenler inhalasyon yolu ile alındıktan sonra nazal mukozada depolanıp buradaki antijen sunan hücrelerce işlenerek MHC-II eksprese eden hücreler tarafından reyonel lenf nodlarında bulunan CD4+T-hücrelerin reseptörlerine sunulurlar. Allerjenle uyarılmış T-hücreler ko-stimülatör sinyallerle T helper 2 (Th2) hücrelere dönüşerek IL-3, IL-4, IL-5, IL-13 gibi sitokinleri salgırlar. Bu sitokinler ise lokal ve sistemik olarak allerjene spesifik IgE oluşumuna, nazal epitel ve mukozaya eozinofilik infiltrasyona, mast hücre proliferasyonu ve hava yollarının enflamasyonuna neden olurlar (5).

Allerjik hastalıkların patogenezinde histaminin rolü iyi tanımlanmıştır. Histamin etkisini H1, H2, H3 ve H4 reseptörleri aracılığıyla gösterir. Allerjik reaksiyonda H1 reseptörleri üzerinden histaminin biyolojik etkileri, düz kas kasılması, bronkospazm, endotel geçirgenliğinde artış ve duysal sinir ve öksürük refleksinin uyarılması ile sonuçlanır. IgE-aracılı Mast hücre cevabı ile burunda kaşıntı, hapşırık ve burun akıntısı oluşmaktadır. Kişilerin %65'inde nazal mukozaya eozinofil, bazofil göçünü ve IgE sentezini kolaylaştıran (IL-4) ve eozinofil olgunlaşmasını destekleyen (IL-5) sitokinleri salan Th2 hücrelerince infiltre edilir. Antihistaminiklerin nazal konjesyon üzerine etkileri oldukça azdır. Nazal konjesyon büyük olasılıkla prostaglandin D2, lökotrienler ve mukozada hücre artışı ile birlikte olan geç faz inflamatuvar cevap ile ilişkilidir (6).

Yeni bulgular AR patogenezinde; H1 antihistaminikler ile inhibe edilemeyen H4 reseptörleri kadar regülatuar T hücreler tarafından allerjik cevabın yetersiz baskılanması gibi diğer mekanizmaların rolünü göstermiştir (7). Regülatuar T hücreleri verimli çalıştıklarında inflamasyonu baskılayabilir ve Th2 hücrelerinin etkisini yok edebilirler. Aynı zamanda inflamatuvar T hücrelerin toplanması ve aktivasyonunu inhibe etmek için Dendritik hücreler gibi antijen sunan hücreler ile de iletişim kurarlar (8).

Son zamanlarda yine solunum yolları, cilt ve gastro-intestinal sistemde bulunan timik stromal lenfopetin

(TSLP)'nin, AR ve astım gibi allerjik hastalıkların gelişimini tetiklediği ortaya konulmuştur. Allerjenler TSLP salınımını aktive eder veya Dendritik hücre ve makrofaj gibi hücrelere sunulabilirler. TSLP aynı zamanda Dendritik hücrelerin tip 2 alttipine farklılaşmasını sağlayarak Th2 cevabını başlatır ve Th2 hücrelerini inflamasyon bölgesine çeker. Bu Th2 hücreleri; IgE üreten plazma hücrelerinde artışa yol açan IL-4, yeni eozinofillerin toplanmasını sağlayan IL-5 ve dendritik hücreleri inflamasyon bölgesine çekebilen IL-13 gibi sitokinleri salar (7).

ALLERJİK RİNİTİN SINIFLAMASI

Allerjik rinit, semptomların görülme zamanı veya sıklığına göre genellikle aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir:

İntermittan/Mevsimsel AR (MAR)

Semptomlar polen mevsiminde ortaya çıkmaktadır. Ot ve ağaç polenleri ile mantarlar gibi dış ortam allerjenleri neden olmaktadır. Semptomlar haftada 4 günden az veya toplamda 4 haftadan daha kısa sürmelidir.

Persistan/Perennial AR (PAR)

Yıl boyu semptomları devam eden AR tipidir. Ev tozu akarları, hamam böcekleri, mantar/küf, evcil hayvan epitel ve dokuları gibi iç ortam allerjenleri etkendir. Semptomların haftada 4 günden daha uzun ve en az 4 hafta süre ile varlığı gerekmektedir (1,9).

ALLERJİK RİNİTİN TEŞHİSİ

AR teşhisi; şikayetlerin tipik öyküsü, risk faktörleri (kişisel ya da ailesel allerjik hastalık öyküsü vb.), fizik muayene bulguları yanında, allerjinin varlığını gösteren deri testleri ve/veya serum spesifik IgE ölçümlerine dayanır. Hastaların rinite spesifik semptomları, semptomların sıklığı ve paterni (aralıklı/intermittan, mevsimsel/perennial), tetikleyici faktörler, ilaçlara yanıt, eşlik eden hastalıklar, ev ve işyerindeki çevre koşulları detaylı sorgulanmalıdır. Örneğin; kaşıntı non-allerjik rinit (NAR)'den çok AR'de görülürken hastanın gözle ilgili semptomlarının eşlik etmesi de AR'yi düşündürmesi açısından önemlidir. Semptomların mevsimsel seyri allerjenin saptanması açısından da önemlidir. AR'li hastalarda burun mukozası ödemli, şiş, sulu açık renkli akıntı ile kaplı, açık mor renkten soluk pembe renge değişen bir görünümdedir. Anterior rinoskopi ile burnun ön 1/3 kısmındaki anatomik yapı, septum ve orta meatusu değerlendirmek mümkündür. Orofarinks muayenesinde

postnazal akıntı ile farinkste kaldırım taşı görüntüsü mevcuttur. Allerjik selam, kronik venöz göllenmeye bağlı oluşan gözaltı morlukları fizik muayenede dikkat edilmesi gereken noktalardır (9).

IgE-aracılı mekanizmanın etkili olduğu AR gibi allerjik hastalıkların tanısında izlenmesi gereken yöntemler şöyle sıralanmaktadır: a-) ayrıntılı klinik öykü ile semptom-allerjen ilişkisinin tespit edilmeye çalışılması, b-) allerjene spesifik IgE varlığının deri ya da in vitro testlerde gösterilerek doğrulanması ya da c-) allerjen teması ile semptomların gelişimi arasındaki ilişkinin klinik gözlem olarak ya da provokasyon testleri ile gösterilmesi. Total ve spesifik IgE dışında, AR tanısında hemogram, periferik yayma, sedimentasyon, CRP, nazal smearde eozinofil düzeyi vb. yardımcı testlerdir. Yukarıda bahsedilen bu klasik yöntemlerle 20 yaş öncesinde AR'li hastaların yaklaşık %80'ine, 6 yaş öncesi hastaların ise %40'ına tanı konulabilmektedir (1,9).

KLASİK TEŞHİS YÖNTEMLERİ VE YENİLİKLER

Serum total IgE düzeyleri doğumdan adolesan döneme kadar artış göstermekle beraber zamanla plato şeklinde bir azalma gösterir. Allerjik olmayan paraziter hastalıklar ve diğer birçok durumda nonspesifik total IgE yüksekliği izlenebilmektedir. Bu nedenle allerjik hastalıkların tarama ve teşhisinde total IgE ölçümü rutin olarak önerilmemektedir. Allerjik rinitli hastaların %35-50'sinde total IgE normal düzeyde saptanırken, non-atopik kişilerin %20'sinde total IgE yüksek bulunabilmektedir. Serum total IgE ölçümü radioimmünoassay (RIA) ve enzim immünoassay (EIA) yöntemleri ile yapılabilmektedir. Deri prik testi (DPT) IgE-aracılı allerjinin tespitinde yaygın olarak kullanılan en önemli laboratuvar araçlarından. Uygun teknikle yapılarak deneyimli bir kişi tarafından değerlendirildiğinde duyarlanılmış spesifik allerjenlerin tespitinde oldukça güvenlidir. Ancak DPT sonuçları; allerjenler arasındaki mesafe, uygun bölge ve test için kullanılan aletlerin tipleri, test yapılan mevsim ve testte kullanılan ekstraktların kalitesiyle değişebilmektedir (1,9,10).

Özgün allerjenlerin saptanmasında DPT ve invitro testler aracılığı ile bakılan spesifik IgE (sIgE) önemli rol oynamaktadır. ImmunoCAP™ sistem (Phadia/Thermo Fisher Scientific, Uppsala, Sweden); Immulite™ (Siemens Healthcare Diagnostics, Los Angeles, CA, USA) veya FEIA (fluorescent enzyme immunoassay) ile saptanabilen sIgE; düşük riskli, spesifitesi yüksek, kantitatif sonuç

alınabilen bir testtir. ImmunoCAP ve Immulite sistemleri FDA onaylıdır. Dermatitli ve koopere olmayan çocukta DPT'ye tercih edilebilmektedir. Ancak tanı koymak için tek başına sIgE yeterli değildir. Pozitif test (deri ya da in vitro) klinik öykü ile mutlaka desteklenmeli ve uyumlu olmalıdır. Bazı durumlarda test sonucu negatif ise, provokasyon ile doğrulamak gerekmektedir (1,9,10). sIgE ile güvenilir sonuç almak için allerjen reajanlarında ilgili tüm allerjenik komponentlerin yeterli temsil edilmesi gerekmektedir. Günümüzde sIgE testleri allerjenik ve non-allerjenik komponentlere karşı gelişen duyarlaşmayı tespit etmekte bu da klinikteki önemini azaltmaktadır. Günümüzde gen teknolojileri ile sIgE testleri için purifiye (natürel/n), rekombinant (r) allerjenler ya da sentetik peptid panelleri üretilebilmektedir. Ham ekstraktlar yerine, pür allerjenlerin kullanılması sIgE testlerinin duyarlılığını yükseltmiştir. Tüm allerjen reajanlarında bilindiği gibi bu mümkün değildir ve bundan dolayı rekombinan allerjenlerle zenginleştirme yapılır buna 'spiking' de denilmektedir. Lâteks, nut (kuruyemiş) karışımı, fındık ve wasp (eşek arısı) reajanlarında yapılan bu zenginleştirme ile özellikle negatif prediktif değer artırılmıştır (11). Yine günümüzde modern biochip teknolojisiyle 30µl kadar serum kullanılarak 100'den fazla (ImmunoCAP™ ISAC sIgE 112, Phadia/Thermo Fisher Scientific) allerjene karşı aynı anda topluca sIgE ile bakılabilmektedir (12).

Belirlenmiş (Moleküler) Komponentin Teşhisi

Molecular/Component Resolved Diagnostics (CRD) olarak da adlandırılan, Avrupa'da rutine girmiş ancak ABD'de rutin kullanıma girmeyen allerjen microarray (allerjen çipleri) teknolojisi ile spesifik allerjik protein (molekül) ile birlikte farklı allerjenik epitoplar da saptanabilmektedir. Microarray teknolojisine dayalı assay'de (microarray multipleks platformda) rekombinan allerjenler kullanılarak kişinin allerjisi moleküler düzeyde tespit edilmeye çalışılır. Bu sayede pür allerjen molekülleri veya allerjen dizilerinden oluşan peptid arrayleri kullanılarak aeroallerjen ve yiyeceklere karşı asemptomatik duyarlaşma dahi belirlenebilmektedir (12). Rudolf Valenta ilk olarak 1999'da CRD terimini tip 1 (IgE-aracılı) allerjiyi teşhiste kullanılan ve allerjenik/non-allerjenik komponentlerin karışımından meydana gelen konvansiyonel allerjen ekstraktları yerine belirli allerjenlerin (komponentlerin) kullanıldığı teşhis yöntemi için önermiştir (13). Klinik reaktiviteyi ve allerjinin persistansını ya da aşılıp aşılamayacağını saptamada CRD önemlidir. Örneğin, süt ve fındık allerjilerinde sentetik

peptidlerle saptanan duyarlaşmanın allerjinin persistansını göstermede önemi ortaya konmuştur. CRD ile amaç, belli allerjen komponentine karşı ölçülen sIgE'nin spesifik subpopülasyonları ile allerjik hastalığın klinik yansımaları arasında ilişki kurmaktır. Örneğin elma'nın Mal d 1, 2, 3, 4; inek sütünün Bos d 4, 5, 6, 8; ve tavuk yumurtasının Gal d 1, 2, 3, 4 gibi seçilmiş allerjenik moleküllerinin özgün epitoplarına duyarlaşma ile klinik yansımaları arasında ilişkiyi ortaya koymak gibi (14).

Bir çalışmada 120 IgE-aracılı hipersensitiviteye bağlı solunum yolu şikâyeti olanlarda konvansiyonel test yöntemleri (deri prik, sIgE testleri) ile CRD karşılaştırılmıştır. Hastaların 35/120 (%30)'ünde, CRD konvansiyonel testlerin ötesinde ilgili allerjenlerin saptanmasında üstün bulunmuştur (15). İlk yapılan çalışmalarda; 89-105 allerjene karşı geliştirilen multiarray test sistemlerinin özellikle düşük IgE değerleri olan hastalarda duyarlılıklarının tek tek rekombinant allerjene test etmeye göre yine de daha düşük olduğu bilinmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, multiarray test sisteminin (polen, akar, venom, hayvan, gıda vb. lerinden oluşan 112 allerjeni içeren) polisensitize ve rekürrent idyopatik anafilaktik hastalarda duyarlı olduğu ortaya konulmuştur (16).

IgE-aracılı allerjilerin saptanmasında, CRD purifiye natif ya da rekombinan allerjenleri kullanarak tekil allerjen moleküllerine IgE duyarlılığını saptamada klinik araştırmalarda artan oranda önem kazanmaktadır. Bilinen allerjen aileleri (Bet v 1 homologları vb.) arasındaki çapraz reaksiyonlar pollinoz, venom veya gıda allerjenleri içinde klinik olarak önemli olanlar ile alakasız sIgE sonuçlarının ayırımında yardımcı olmaktadır. Klinik riski oluşturan ve prognostik olarak özel önemi olan (fındık allerjisinde ciddi klinik reaksiyona yol açan storage proteinlerine duyarlılık gibi) duyarlılık paternlerinin saptanmasında yardımcı olabilir. Örneğin: pollen allerjilerinde, major allerjenler (Bet v 1: huş; Phl p 1/5: ot) klinikte önemli olan duyarlaşmaları oluşturur ve daha az önemli olan ve çapraz reaksiyona yol açan profilin (Bet v 2/4, Phl p 7/12) ya da glikanlar gibi panallerjenlerden ayırımı önemlidir. Gıda allerjilerinde; storage (Ara h 2/ fındık vb.) veya lipid transfer proteinlerine (Pru p 3/ şeftali vb.) duyarlaşma anafilaksi gelişimi için yüksek riski yansıtır. Bet v 1 homologlarına (Ara h 8/ fındık) karşı duyarlaşmalar ise klinikte daha hafif semptomlara yol açarlar. Rekombinan allerjenlere dayalı teşhis yöntemlerindeki gelişmeler ile risk oluşturan özel moleküllerin tanınması kolaylaşacaktır (17). Sonuçta;

CRD provokasyon testlerine ihtiyacı azaltacak ve her hasta için belki de farklı moleküler duyarlaşma profilini saptayarak allerjen immünoterapisi (AIT)'ni component-resolved immunotherapy: Belirlenmiş komponente immünoterapi'ye çevirerek daha başarılı kılacaktır (14,18).

Nazal smear ile AR'li hastaların % 62'sinde nazal eozinofili saptanmaktadır. Nazal smeardaki eozinofil oranına göre AR şiddeti derecelendirilmektedir. Enfeksiyöz rinitlerde nötrofil sayısında artış izlenmektedir. Nazal smear ile eozinofili tespitinde standart bir tekniğin olmaması kısıtlayıcı bir durumdur (9,11).

Nadiren kullanılmasına rağmen mesleksi rinitte nazal allerjen provokasyon testleri uygulanabilir. Nazal mukozanın allerjen (histamin, metakolin, kuru ve soğuk hava) ile karşılaşması sonucu ortaya çıkan semptomların değerlendirildiği nazal provokasyon testleri uygulanabilmektedir (19).

Sakkarin testi ile mukosilier klerens zamanı ölçümü, faz kontrast mikroskop ile mukosilier aktivite ölçümü, elektron mikroskop ile silier atım sayısı ölçümleri yapılarak nazal mukosilier fonksiyon saptanabilmektedir. Allerjik rinitte tanı değeri sınırlı olmakla birlikte kronik rinore ve immotil silia sendromu ayırıcı tanısında değerlidir (17).

Nazal Nitrik Oksit (nNO) Ölçümü

AR teşhisinde noninvaziv ve kolay bir teknikle ölçülebilmesi nedeni ile nNO son yıllarda ilgi çekmektedir. nNO üst solunum yolundaki enflamasyonun sensitif bir göstergesidir. NO üst solunum yollarında başlıca paranasal sinüslerden sentezlenmektedir (20). Portabl bir aletle ölçümler yapılabilir. NO analizi kemiluminesens (NIOX Flex ale-ti) ya da elektrokimyasal metotlarla ölçülebilir. Sonuçları da rinomanometri ile koreledir. Velüm kapalı ya da açık olarak oral ekshalasyon, nazal ekshalasyon, nefesini tutma, mırıldanma ve tidal breathing (düzenli nefes alıp verme) esnasında yapılmalıdır. Ortamdaki NO ve transnazal akım düşüklüğü gibi nedenlerle sonuçlar güvenilir olmayabilir. Ölçüm, sıklıkla 2 değişik metotla yapılmaktadır: volume closed (VC) -nNO vs. tidal breathing (TB) -nNO. Sekiz yaş altında ve nefes tutma esnasında velümü kapalı tutamayan ya da dirence karşı ekspirasyon yapamayanlarda tercih edilen metod TB-nNO'dur. Yine tidal solunumun son 30 saniyesi, regüler TB'nin 10 saniyesi ya da TB'nin ortalama 3-5 zirve değeri kullanılır. Nazal dekonjestan ve steroid kullanımı da nNO düzeylerini etkiler ve genellikle düşürür. Ağır egzersiz esnasında

nNO düzeyleri düşer. 11 yaş altında seviyesi etkilenmekle beraber erişkinlerde düzey etkilenmez. Yine sirkadiyen ritmi vardır ve buna göre sabahları düzeyi düşük öğleden sonrakine göre düşüktür. Allerjik rinitli olgularda artmış indüklenbilir NO sentetaz aktivitesi nazal mukozadaki persistan inflamasyona bağlanmaktadır. MAR'da nNO düzeyleri artarken, PAR'da ise gözlenmemektedir (21). Aynı zamanda ağır nazal obstrüksiyon ve primer silier diskinezi varlığında nNO düzeyleri çok düşük ve kistik fibrozda ise orta derecede düşük bulunmaktadır (22). Bu nedenle nNO düzeyinin nazal inflamasyonun hatta AR'nin tanısında kullanılabilecek bir test olabileceği düşünülmektedir (23).

Kan, idrar veya nazal sekresyonlardan; histamin, prostaglandin D2, sisteinil lökotrienler, kininler, triptaz ve eozinofilik katyonik protein (ECP) ölçümleri allerjik reaksiyon veya provokasyon sonrasında araştırma amaçlı kullanılabilir (24). Seçilmiş olgularda rinomanometri, akustik rinometri ve peak nazal inspiratuar flowmetre (PNIF) nazal havayolu akımını değerlendirmede kullanılabilecek aletlerdir (Şekil 1). PNIF nazal obstrüksiyonu / açıklığı değerlendirme yanında nazal provokasyona cevabı değerlendirmede de kullanılır. Aynı zamanda burna yapılan medikal ve medikal olmayan tedavilere cevabı ölçmede kullanılabilir. Aynı anda ölçülebilen oral akıma oranı da değerlendirmelerde kullanılır. PEFmetre gibi L/dakika cinsinden inspiratuar manevra sırasındaki maksimum nazal akımı gösterir. Cins, yaş, boy ve pulmoner fonksiyondan etkilenen bir parametredir (25). Yine tedaviye cevap alınamayan AR olgularında fleksibl ve rijit rinoskopi, otorinolaringolojik muayene yapılabilir. Koku alma testleri de AR tanısında kullanılabilmektedir. Sinüs grafisi veya paranasal tomografi kronik sinüzit, polip ve septal anormallikleri ekarte etmek veya değerlendirmek için gerekebilir. Boyun lateral grafisi ise adenoid hipertrofiyi tespit etmek için faydalı olabilmektedir.



Şekil 1. Peak nazal inspiratuar flowmetre: Nazal havayolu akımını değerlendirmede kullanılmaktadır.

AYIRICI TANI

Allerjik olmayan rinit (NAR)' in birçok nedeni bulunmaktadır. Allerjik duyarlanma birkaç yılı bulabil-
diğinden 2 yaşın altındaki çocuklarda görülen persistan
rinitlerde AR dışındaki durumlar düşünülmelidir. Adenoid
hipertrofisi, akut ve kronik sinüzit, konjenital anomaliler
(koanal atrezi), yabancı cisim ve nazal polipler bu yaş grubu
çocuklarda sık rastlanan rinit nedenlerindedir. Burunda
tek taraflı semptom, sadece konjesyon, mukopürülan
akıntı, posterior rinore, ağrı, rekürren burun kanaması
ve anozmi gibi şikayetler bulunduğu AR tanısından
uzaklaştırmalıdır (24).

Allerjik olmayan nedenler arasında vazomotor (idiyo-
patik) rinit ve "non-allergic rhinitis with eosinophilia
syndrome (NARES): eozinofilik sendromla beraber olan
non-allerjik rinit" önemlidir. İdiopatik (vazomotor) rinit
tanısı için 2 haftadır, haftada en az 5 gün ve günde de en
az 1 saat süren nazal akıntı, hapşırık ve/veya konjesyon
bulunması gerekmektedir (24). NARES ise; nazofarengeal
kaşıntı, bol sulu rinore ve paroksizmal (durdurulamayan
ve ani) hapşırık semptomları ile birlikte, total IgE'de
yükselme olmadan nazal smearde eozinofili (sıklıkla >
%20) ile seyreden tablodur. Çocukluk çağında çok nadir
görülme ve asetilsalisilik asit duyarlılığının erken formu
olabileceği düşünülmektedir (24,26).

Enfeksiyonlara bağlı rinitte; ÜSYE hikâyesi ile birlikte,
kaşıntının eşlik etmediği ve semptomların 5-7 gün
içerisinde gerilediği tablo görülmektedir. Viral, bakteriyel,
fungal, tüberküloz, sifiliz ve diğer enfeksiyon ajanları ile
oluşabilmektedir. Ayrıca septal deviasyon, ensefalosel,
tümör, konka bullosa gibi yapısal ve mekanik nedenler de
rinit tablosu ile seyredebilmektedir (Tablo I).

KO-MORBİDİTELER

AR ile birlikte atopik dermatit-egzama, astım, allerjik
konjonktivit, kronik öksürük, larenjit ve gastro-özofageal
reflü başlıca komorbid durumlar arasındadır. Astımlı
hastaların yaklaşık 2/3'ünde AR, AR'li olguların 1/3'ünde
ise astım gelişmektedir (27). Nazal obstrüksiyon ve
sensitizasyon nedeniyle oluşan üstaki disfonksiyonuna
bağlı olarak AR'li çocukların %21'inde otitis media
gelişmektedir (28). Osteomeatal kompleksin etkilenmesine
bağlı, özellikle PAR ve küf allerjisi olanlarda daha sık olmak
üzere AR'li hastaların yarısında sinüzit görülmektedir. Bu
hastalarda sinüzit; preseptal selülit, periostit ve subperiostal
apse gibi ciddi komplikasyonlarla seyredebilmektedir. Üst
ve alt solunum yolu enfeksiyonları, konjesyon, postnazal
akıntı, adenoid / tonsil hipertrofisi, anozmi, nazal polip,
nazal obstrüksiyon, ağız solunumu ve obstrüktif uyku
apnesi ile birlikte seyreden habituel horlama diğer
ko-morbid durumlar arasındadır. Yüzde ortodontik
maloklüzyona kadar yol açabildiği bilinmektedir (29).

Tablo I. Allerjik rinit ayırıcı tanısı

Semptom ve Bulgular	Rinit nedeni
Non-allerjik Rinit	Vazomotor (idiopatik), NARES
Fizyolojik	İmmotil silia, Senil / Atrofik rinit, Egzersiz
Hormonal	Hipotiroidi, Menstruel siklus, Gebelik
Refleks	Gustatory (tat alma duyusuyla ilgili)
İrritan rinit	Fiziksel, kimyasal ve radyasyon
Çevresel	Kokular, temperatür, barometrik basınç, soğuk ve soğuk inhalasyon riniti
Medikamentöz rinit (İlaçlara bağlı)	Anti-hipertansifler (rezerpin, prazosin), kokain, ACE-I, Aspirin ve NSAID, diğer ilaçlar
Yapısal ve mekanik faktörler	Septal deviasyon, ensefalosel, adenoid hipertrofi, Yabancı cisim, Tümör, Koanal atrezi, Konka bullosa
Sistemik nedenler	İmmun yetmezlik Sistemik lupus eritomatosis Şjögren sendromu
Kronik enflamatuvar duruma bağlı rinit	Sarkoidoz, Wegener granülomü, orta hat granülomü
Tek taraflı rinit	Tümör, septal deviasyon, yabancı cisim
Nazal polip	Kistik fibrozis
Diğer nedenler	Emosyonel (psikojenik rinit), Gastro-özofageal reflü

ACE-I: Anjiyotensin-converting enzim inhibitörü, NARES: Eozinofilik non-allerjik rinit, NSAID: Nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar.

AR'li hastalarda uyku bozukluğu, yorgunluk, okul performans bozukluğu, mental, emosyonel ve sosyal problemler görülebilmektedir. Uyku bozukluğu, yorgunluk gibi semptomlar sonunda dikkat eksikliği gelişebilmektedir. İlginç olarak, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan hastaların da %75'inde AR semptomları izlenmekte ve %69'unda DPT pozitif bulunmaktadır (30). Herhangi bir allerjik hastalığa sahip olmanın Kawasaki hastalığı geliştirme riskini (1.4 kat) artırdığı bilinmektedir (31). Yine AR'li hastalarda nazofaringeal karsinoma gelişme riskinde artış mevcuttur (32).

ALLERJİK RİNİT TEDAVİSİNDEKİ YENİLİKLER

AR tedavisi allerjiden korunma, hasta eğitimi, farmakolojik tedavi ve AIT'den oluşur. Semptomların zamanı ve şiddeti, günlük yaşam kalitesi üzerine etkileri uygulanacak tedaviyi belirler. Doktor-hasta işbirliği temelinde hasta eğitimi verilmeli ve hastalıkla ilgili uzun dönem tedavi beklentileri tartışılmalıdır. Allerjenler, iritanlar, medikasyonlar gibi tetikleyici faktörlerin azaltılması semptom kontrolünde önemlidir. Allerjiden sakınma önlemlerinin uygulanması özellikle evcil hayvan duyarlı çocuklarda AR semptomlarını kontrol altına almada etkin olmakla birlikte, ev tozu akarı veya ev içinde yaşayan küf mantarlarına duyarlı çocuklarda yeterli etkinlik sağlayamamaktadır. Ancak ARIA 2008 kılavuzunda allerjik kişilerin ev tozu akarı ve hayvan epitelinden kaçınmasının AR'den korunmasında yeterli olmadığı bildirilmektedir. Polen allerjisi olanlar da pencerelerin özellikle sabah vakitlerinde kapalı tutulması ve polen mevsiminde dışarıda geçirilen zamanın azaltılması önerilebilir (1,10,24).

Farmakolojik tedavide seçenekler; oral veya topikal antihistaminikler, oral ve topikal dekonjestanlar, topikal kromonlar, topikal antimuskarinikler, topikal veya nadiren sistemik kortikosteroidlerden oluşur. AR tedavisinde ilaçlar genellikle oral veya intranasal yoldan uygulanmaktadır. Özellikle intranasal uygulama ile sistemik yan etkiler oluşmadan yüksek doz ilaç direkt olarak burun içine verilebilmektedir. Fakat nazal pasajın tam kapalı olduğu durumlarda ilaç verilemeyebilir. İlaçların etkileri hastaya göre değişebilmekte ve uzun etkileri bulunmamaktadır.

FARMAKOLOJİK TEDAVİ VE YENİLİKLER

Tedavide oral veya topikal antihistaminikler ve topikal veya sistemik kortikosteroidler en sık kullanılan ilaçlardır. Ayrıca henüz deneysel düzeyde olan ve burada kısaca değinilecek olan moleküller de ümit vaat edici görünmektedir.

Antihistaminikler

AR tedavisinde hastalığın şiddetine bakılmaksızın topikal veya oral yolla kullanılabilir. Oral kullanılan 1. kuşak antihistaminikler kan-beyin bariyerini geçtikleri için sedatif ve antikolinergik etkiler oluştururlar. Bu nedenle AR tedavisinde kullanımları tavsiye edilmemektedir. 2008 ARIA kılavuzunda AR tedavisinde 2. kuşak antihistaminikler önerilmektedir (10). Yeni 2. kuşak antihistaminik olan *Rupatadine* semptomatik AR tedavisinde oral solüsyon olarak hızlı etkili olmakta ve iyi tolere edilmektedir. *Rupatadine* H1 reseptörler üzerinden etki ederken aynı zamanda etkin bir PAF (trombosit aktive edici faktör) antagonisti olması nedeni ile hem MAR hem de PAR tedavisinde kullanılmaktadır. Potter ve ark. (33) çok merkezli plasebo kontrollü klinik çalışmada 6-11 yaş arasında PAR'lı hastalarda *rupatadin*, 1 mg/mL oral solüsyonun etkinlik ve güvenilirliği araştırılmıştır. Nazal/non-nazal semptomlar, yaşam kalitesi ve klinik iyileşmede plaseboya göre önemli derecede daha üstün bulunmuştur. Yine 2. kuşak bir antihistaminik olan *Ebastine* hızlı çözünen tablet formu ile etkili ve güvenlidir. Bu form özellikle hasta uyumu ve etkisinin hızlı başlaması ile normal tablet formlarından üstündür (34). *Azelastin* gibi intranasal antihistaminikler, burun kaşıntısı, aksırık ve rinoreyi gidermede etkilidir. Günde 2 kez uygulanmaları gerekir. Ancak AR tedavi rehberlerinin son güncellemelerinde intranasal antihistaminikler ile ilgili farklı görüşler ortaya çıkmıştır (35). ARIA güncellemesinde PAR tedavisinde intranasal antihistaminiklerin kullanılmaması tavsiye edilmektedir (1,10,36).

İntranazal Kortikosteroidler

Erken ve geç semptomları inhibe eden en etkili tedavidir. Göz semptomları üzerinde de etkilidirler. IL-4, IL-5 ve IL-13 gibi sitokinlerin sekresyonunu inhibe ederek eozinofili ve IgE oluşumunu azaltırlar. İntranazal uygulamada sulu spreylelerin (flutikazon furoat) piyasaya çıkması ve yaygın kullanımı ile birlikte eski kloroflorokarbon kuru spreylelerin kullanımı terk edilmiştir. Ancak son zamanlarda FDA tarafından beklometazon ve ciclesonide kuru nazal spreyle için onay verilmiştir (36). Bu tür nazal spreyleler özellikle çocuk ve gençlerde burun tıkanıklığı nedeni ile sulu spreylelerin sıkılamadığı ve posterior nazal bölgede sulu nazal spreyle hissetmek istemeyen hastalar için uygun olabilir. Terapötik düzeye 7 saat içerisinde, maksimum etkinliğe 2 haftada ulaşırlar. Semptomlar intermittan/mevsimsel ise maksimum semptom kontrolü için mevsim

öncesi kullanıma başlanmalıdır. Beklametazon hariç diğer topikal steroidlerin hipotalamo-pitüiter-adrenal aksa yan etkisi yoktur. *Ciclesonide* astım tedavisinde kullanılmakta olan bir kortikosteroiddir. Hidrofluoroalkan propellant ile birlikte ciclesonide (CIC-HFA)'in nazal sprey solüsyonu AR tedavisi için geliştirilmiştir. Ratner ve ark. tarafından 12 yaş üzerinde MAR'lı hastalarda yapılan randomize çift kör, çok merkezli çalışmada günlük 74µg ve 148µg CIC-HFA uygulamanın etkili, güvenli ve iyi tolere edildiği bildirilmiştir. CIC-HFA ile tedavi edilen tüm hastalarda göz semptomları da dahil AR semptom ve bulgularında anlamlı düzelleme izlenmiştir (37). Ancak Varshney ve ark. (38) tarafından yapılan çalışmada steroidle tedavi edilen AR'li hastalarda flutikazon koku, rahatlatma hissi ve burunda tahriş yapma konusunda ciclesonide göre üstün bulunmuştur. FDA önderliğinde yapılan büyüme çalışmasında flutikazon furoatın büyüme üzerine minimal etkisi olduğu bildirilmektedir. Yeni ajanların çoğu AR ile birlikte seyreden oküler semptomların tedavisi için de onay almıştır. Birçok çalışmada bir antihistaminik veya LTRA ile birlikte intranazal kortikosteroid kombinasyonu üzerine çalışılsa da, çoğunlukla sonuçlar kombinasyon tedavisinin tekli intranazal steroid tedavisinden daha etkili olmadığı yönündedir (39).

İntranazal Kortikosteroid ve İkinci Jenerasyon Antihistaminik Kombinasyonu

Yeni çalışmalarda orta ve şiddetli AR'li hastalarda intranazal antihistaminik ve kortikosteroid kombinasyonunun tekli ajan tedavilerine göre daha etkili olduğu bildirilmektedir. *Flutikazon propionat* ve *azelastin hidroklorit* kombinasyonunun kullanıldığı MAR hastalarında, flutikazon ve azelastin kullanılan hastalara göre semptomlarda daha çok rahatlatma ve daha iyi klinik etki gösterdiği, orta-ağır AR tedavisinde ilerleme olarak ifade edilebileceği bildirilmiştir. Ayrıca tek seferde verilmesinin hasta uyumunu da artıracığı belirtilmiştir (40).

Dekonjestanlar

Sempatomimetik etki ile vazokonstriksiyon oluşturarak kan akımını ve mukozal ödemi azaltırlar. Etkisi topikal kullanımda 12 saat, oral kullanımda ise 24 saate kadar sürebilmektedir. Nazal konjesyon üzerine etkili iken kaşıntı, hapsirik ve rinorede etkisi azdır. On günden uzun süren kullanımda rinitis medikamentoza olarak adlandırılan taşiflaksi, nazal mukozada ribaund ödem ve ilaç ilişkili kimyasal rinit tablosu gelişebilmektedir

(24,41). Ayrıca iritabilite, taşikardi, anksiyete, baş ağrısı ve sersemlik yapabilir. Hamilelerde, psikiyatrik bozukluklarda ve hipertansiflerde kullanılmaz.

Lökotrien Reseptör Antagonistleri (LTRA)

Nazal konjesyon, rinore ve hapsiriğe etkili olduğu belirtilmektedir. Çalışmalarda montelukastın MAR ve astımlı hastalarda nazal ve bronşiyal semptomları azalttığı bildirilmiştir. Aynı zamanda montelukast kullanımı β-agonist kullanım ihtiyacını da azalttığı da gösterilmiştir. Özellikle astım ile birlikte olan AR olgularında tercih edilebileceği belirtilmiştir. MAR tedavisinde plaseboya göre daha etkili, oral H1 antihistaminiklere eşdeğer ve intranazal kortikosteroidlere göre daha zayıf bir etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (42).

Kromolinler

Mast hücre stabilizatörleridir. İntranazal kullanımları sınırlı etkinliğe sahiptir. İntraoküler topikal kullanım için uygundur. Kromolinler güvenli ilaçlardır, ancak günde 3-4 kez kullanılmaları hasta uyumu açısından dezavantaj oluşturmaktadır (43).

İntranazal Antikolinergikler (Ipratropium)

Rinoreyi bloke eder, diğer semptomlar üzerine etkisi yoktur. Lokal ve sistemik yan etkileri çok azdır. Çalışmalarda PAR ve vazomotor rinitlerde rinoreyi azalttığı, fakat hapsirik ve nazal obstrüksiyon üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Antikolinergik etkiye bağlı topikal yan etkiler yaygın değildir ve doza bağımlıdır (44).

Anti-IgE ve Anti-Sitokinler

Rekombinan monoklonal anti-IgE antikoru (omalizumab) olup serbest IgE ile kompleksler oluşturarak mast hücreleri ve bazofillere bağlanmasını engeller ve dolaşımdaki serbest IgE seviyelerini düşürür. Ayrıca eozinofil ve mast hücrelerinde FcεRI ekspresyonunu azaltır. AR'li adolesan ve erişkinlerde nazal semptomları azalttığı ve hayat kalitesini artırdığı gösterilmiştir. FDA tarafından 12 yaş ve üzeri şiddetli astımlı hastalarda kullanımı onaylanmış olup tedavi ile bu hastalardaki AR'de düzelleme gözlemlendiği bildirilmektedir. Ağır ve perennial allerjene duyarlı allerjik astımlılarda endikasyonu vardır (45). Ayrıca, MAR'da immünoterapi ile birlikte kullanımında omalizumab, immünoterapi etkinliğini arttırmakta ve görülebilen yan etkileri azaltmaktadır (46). Allerjik

rinitte etkin olmasına rağmen pahalı olması, nadir de olsa (tedavi edilen hastaların % 0.1'i) anafilaksi ve anafloktoid reaksiyon riski nedeni ile kullanımını sınırlıdır (45).

Anti-IL-4 (paskolizumab), anti-IL-13 (CAT-354), anti-IL-5 (mepolizumab) ve anti-TNF- α monoklonal antikorlarının klinik çalışmaları az sayıdaki astımlı hastada araştırılmıştır. Allerjik rinitli hastalarda sistemik anti-IL-13 monoklonal antikor verilimi sonrasında allerjen provokasyonuna bağlı nazal semptom skorlarında düzelme görülmüştür. Ancak bu moleküllerle AR çalışmaları özellikle hayvan modellerinde yoğunlaşmıştır. Öte yandan IL-15, IL-17A, IL-17E (IL-25), IL-21, IL-31, IL-33, OX40L, TSLP, CD20, CD23, CD25, CD11a ve IL-2R potansiyel monoklonal antikor hedefleri olup, allerjik hastalıkların tedavisinde zaman zaman umut veren deneysel çalışmalarla gündeme gelmektedirler (47). Hastalık fenotipinin iyi tanımlanması monoklonal antikor/anti-sitokin tedavilerinin daha güvenli ve etkin olarak kullanımına olanak sağlayacaktır.

DİĞER İMMÜNÖTERAPİ MODELLERİ

Çevre kontrolü ve optimum ilaç kullanımına yanıt vermeyen orta veya şiddetli AR olgularında immünoterapi etkindir. AR'de kurtarıcı ilaç ihtiyacını ve semptomları azaltmada alternatif tedavi olarak önerilir.

Sublingual İmmünoterapi

Yeni yaklaşımlarda özellikle polen allerjilerinde önerilen sublingual immünoterapi (SLIT) güvenilir olması nedeni ile subkutan immünoterapiye (SCIT) alternatif olarak gösterilmektedir. Allerjene spesifik cevaplarda (IgG4/IgE oranında) değişiklik, inflamatuvar hücre aktivasyonu, Th2 cevabının Th1 cevabına değişimi ve regülatuar T hücre aktivasyonu SLIT etki mekanizmalarındandır. Çim polen ekstraktı ile SLIT uygulanması pek çok ülkede 5 yaş ve üzerindeki çocuklarda lisanslı olduğu halde, oral yolla SLIT uygulanmasının 5 yaşından küçük çocuklarda da güvenli bir şekilde yapılabileceği bazı çalışmalarda gösterilmiştir (48). İyi planlanmış kapsamlı çalışmalarda çocuk ve erişkinlerde çim allerjenleri ile yapılan SLIT çalışmalarında nazal ve oküler semptomlarda önemli derecede hafifleme tespit edilmiş ve ilaç kullanımının azaldığı bildirilmiştir. Diğer bir çalışmada 3 yıllık çim tablet ile yapılan SLIT sonrasında en az 2 yıl boyunca hastalık semptomlarının kontrol altında kaldığı bildirilmiştir (49). SLIT'in yan etkileri genellikle üst solunum yolu ve gastrointestinal sistemde sınırlıdır.

SLIT, allerjistler için klasik SCIT yerine önemli alternatiflerden birisidir. Oral solüsyonlar dışında, yakın gelecekte kullanılabilir hale gelecek olan çim ve ragweed tabletlerin yanında ağaç poleni, ev tozu akarları, kedi ve köpek allerjisi için tabletler yakın bir gelecekte kullanılabilir hale gelecektir. SLIT, özellikle ağrılı olmaması ve evde uygulanabilirliği nedeni ile hekim ve hasta açısından konforlu olmakla birlikte yüksek güvenlik profilini gerektirmektedir. Çoklu allerjen duyarlılığı olan bir hastada tekli allerjenle SLIT'nin rolü hâlâ en çok tartışılan konulardan birisidir (10,24,36).

Daha sık uygulanan ve iyi bilinen SCIT, çocuklarda ve erişkinlerde polen ve ev tozu akarı allerjilerinin tedavilerinde etkindir. AIT allerjik hastalıkların doğal seyrini değiştirme potansiyeli olan tek tedavi şeklidir. AIT yeni duyarlaşmayı ve astıma dönüşümü engelleyip geçiktirebilir. Bu etki tedavinin kesilmesinden sonra yıllarca sürmekte ve allerjik hastalıkta küratif tedavi olanağı sağlamaktadır. Bu nedenle MAR'li çocuklarda erken dönemde AIT'ye başlanması önerilmekte ve daha etkili olduğu bilinmektedir (50,51).

İntralenfatik İmmünoterapi

Bu alanda zamanımızda artan sayıda yapılan çalışmalar mevcuttur. İntralenfatik immünoterapi ile direkt lenf nodu içine allerjen enjekte edilmektedir. Geleneksel SCIT kadar etkili olması yanında daha düşük dozda allerjen ve daha az sayıda enjeksiyon gerektirir. Kedi tüyüne allerjisi olan 20 hastayla gerçekleştirilen Faz I/IIA çalışmada; hastalara modifiye bir rekombinant allerjen olan MAT-Fel d 1 allerjeni ya da plasebo 2 ayda 3 intralenfatik enjeksiyonla verilmiştir. Plasebo grubunda MAT-Fel d 1'e nazal toleransta 3 kat artmaya karşın, immünoterapi verilenlerde toleransın 74 kata kadar artış gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca intralenfatik immünoterapi regülatuar T hücre yanıtını ve plaseboyla karşılaştırıldığında kedi tüyüne spesifik blokan antikor (IgG4) yanıtını anlamlı düzeyde 6 kata kadar artırmaktadır (52).

Epikütanöz İmmünoterapi

Literatürde, intralenfatik immünoterapiye benzer olumlu sonuçlar bildirilmektedir. Bu yöntemle allerjen ekstraktları deriye yama şeklinde yapıştırılarak epikütan olarak uygulanmaktadır. Senti ve ark. tarafından yapılan çalışmada çayır otu poleni ekstraktı deriye yama olarak 12 hafta boyunca, haftada 1 kez 48 saat süreyle uygulanmıştır. Çayır otu poleni sezonunun 4 hafta öncesinde başlatılan

ve sezon boyunca sürdürülen tedavi sonunda aktif immünoterapi alan grupta plasebo grubuna göre daha az semptom bildirilmiştir. Buna rağmen nazal provokasyon skorlarında değişiklik gözlenmemiştir. En sık rastlanan yan etki immünoterapi uygulanan alanda gelişen lokal ekzematöz reaksiyondur. Bu immünoterapi şekliyle ilgili araştırmalar halen devam etmektedir (53).

ALLERJEN İMMÜNÖTERAPİ UYGULAMASINDA YENİLİKLER

Rekombinan Allerjen Ekstraktları

Rekombinant teknoloji ile invitro olarak "wild-type" denilen sentetik allerjenlerin üretilmesi en yeni gelişmelerdendir. Halen kullanılmakta olan ticari ekstraktlar içerdikleri allerjen miktarı açısından tutarsız bileşenlere sahiptirler. Ayrıca, mevcut ekstraktlar hastanın kişisel duyarlılığı ile asıl ilişkili allerjen epitopunu içermeyebilir veya kişinin duyarlı olmadığı allerjenlere karşı yeni duyarlanmalar geliştirebilme riskine sahiptir. Ayrıca proinflatuvar ve Th2 sistemini uyarıcı özellikte biyoaktif bileşenlere sahip olma ihtimali vardır. Rekombinasyon teknolojisi ile daha stabil, istenildiği kadar yüksek miktarda, iyi belirlenmiş, kişiye özel moleküllerin üretilmesi ve bu allerjenlerin kullanımıyla potansiyel risklerin önlenmesi teorik olarak mümkündür. Örneğin, çok yeni olarak IgE-aracılı gelişen yan etkilerden kaçınmak için IgE epitopu çıkarılmış bir rekombinant "hipoallerjenik allerjen derivatı" geliştirilmiştir (54). Detaylara dikkat edilerek hazırlanan bu "izoallerjenler"; hem blokan IgG4 tipi antikor hem de T hücre yanıtını uyarabilen epitoplara sahiptir. Rekombinasyon teknolojiyle üretilen çayır otu poleni allerjenlerinin karışımı ya da yalnızca huş (birch) polen allerjeni (Bet v 1) ile uygulanan tedavinin başarılı sonuçları rekombinan allerjenlerin beklentileri karşılayacağını düşündürmektedir (55).

Adjuvanlar

AIT'nin başarı sırrı uygun hasta seçimi ve doğru allerjen ekstraktının hazırlanmasına bağlıdır. Doğru ekstraktın hazırlanması için uzun yıllardır tercih edilen su bazlı "coca solüsyonu" zamanla yerini allerjen salınım süresini uzatarak daha az enjeksiyonla, daha uzun süre etkili alüminyum hidroksit, tirozin kalsiyum fosfat gibi adjuvanlar içeren depo ya da yarı-depo şeklindeki ürünlere bırakmıştır. Adjuvanlar antijenik olmadıkları halde, TLR sistemi üzerinden immün sistem yanıtının Th2 yönünden Th1 yönüne doğru kaymasını sağlayarak

tedavinin etkinliğini artırabilmektedirler. Günümüzde üzerinde en çok çalışılan iki adjuvan MPL (3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipid A) ve CpG-oligonükleotid'lerdir. Hiçbiri FDA onayı da alamadığından, allerjen ekstraktları olarak günümüzde halen rutin kullanıma girmiş değildirlir (56).

DNA Aşılıarı

Teorik olarak tüm protein yapısının yerine sadece allerjen kodlayan DNA'nın üretilmesinin daha ucuz ve stabil olması beklenir. Yapılan çok sayıda hayvan modeli çalışmasında çıplak DNA kullanılarak genetik aşılama denemiş ancak uygun vektörün, veriliş yolunun, uygun bölgenin tespiti gibi sorunların henüz aşılama, DNA aşılmasının insanlar için yakın gelecekte rutin bir tedavi yöntemi olarak kullanılmasını engellemektedir. Ayrıca, yan etkilere neden olan bir allerjenin kalıcı olarak verilebilmesi ve kullanılan vektör sekanslarına karşı immün reaksiyonların gelişebilme olasılığı diğer temel sorunlardandır. Bu riskleri azaltabilecek, ortama "hipoallerjenler" yayan hızla parçalanabilir nükleik asitlerin geliştirilmesi çalışmaları devam etmektedir (57).

Gen Tedavisi

Allerjenlerin hücrelere ve immün toleransın geliştiği yerlere (kemik iliği, timus, dalak vb.) direkt verilmesini amaçlayan fakat deneysel aşamadaki bir tedavi yöntemidir. Çayır otu poleni allerjeni kullanılarak yapılan hayvan deneyleri umut vericidir. Özellikle riskli hastalar için uygun hipoallerjenin üretilmesi ve güvenilir vektörlerin bulunmasıyla profilaktik tedavide uygun seçenek gibi görünmektedir (58).

Biyolojik Ajanlarla Kombinasyon

T-hücre aktivasyonu ve efektör fonksiyonlarını (IL-4, IL-5 üretimini) baskılayan daklizumab ve sitokin inhibitörlerinin konvansiyonel AIT ile beraber uygulandığı zaman tedavinin klinik etkinliğinin arttığı görülmüştür. "Diğer adjuvanlar" ya da "tolerojenler" olarak adlandırılan bu yeni monoklonal antikorlar oldukça güvenilirdir, ancak etkinlikleri son zamanlarda tartışılmaktadır. Bir diğer monoklonal antikor olan omalizumab'ın, özellikle rush AIT sırasında gelişebilecek ağır bir anafilaksi riskinden korunmak için immünoterapiyle kombine edilerek uygulandığı çalışmalarda, bu kombine yaklaşımın anafilaksi riskini azalttığı gösterilmiştir (46-48).

TAMAMLAYICI VE ALTERNATİF TEDAVİLER

Kortikosteroidler, antihistaminikler ve LTRA gibi klasik ilaçları uzun süreli kullanmak zorunda olan AR'li hastalar, ilaçların olası yan etkileri nedeni ile tamamlayıcı tedavi yöntemlerine yönelebilmektedirler. AR tedavisinde tamamlayıcı ve alternatif tedavi sıklıkla kullanılmasına rağmen hastalara yapılan öneriler yeterli kanıtla dayalı değildir. Tedavilerin etkinliği mevcut yeni kanıtlarla desteklenememiştir. Dikkat edilmesi gereken ise, tamamlayıcı ve alternatif tedavilerin beklenmedik yan etkilerinin olabilmesi ve diğer ilaçlarla etkileşebilmesidir (59).

Akupunktur

PAR'lı çocuklarda yapılan kontrollü bir çalışmada günlük semptomlarda önemli iyileşme ve semptomsuz gün sayısında artış saptanmıştır. Asya'da yapılan yeni çalışmalarda akupunkturun PAR'li hastaların semptom ve yaşam kalitelerinde iyileşme sağladığı bildirilse de, uzun süreli ve daha fazla çalışma gerektiği savunulmaktadır (60). AR tedavisinde akupunktur kullanımı ile ilgili randomize kontrollü çalışmalarda akupunkturun etkisini gösteren yeterli kanıt yoktur (10,24). AR belirtilerini azaltmada etkisinin yetersiz olması ve olası komplikasyon riskinden dolayı tavsiye edilmemektedir.

Bitkisel İlaçlar

Bazı çalışmalarda AR'li hastalarda etkili bulunmuştur, fakat rutin olarak önerilebilecek kadar yeterli çalışma yoktur. İlaçların güvenliği ve diğer ilaçlarla etkileşimi hakkında endişeler vardır (10). Bitkisel ilaçlar güvenli bir şekilde standardize edilmemiştir ve zararlı maddeler de içerebilirler (61).

Homeopati

AR tedavisindeki yeri tartışmalıdır. Gründling ve ark. (62) tarafından Avusturya'da allerjik hastalığı (AR, astım, atopik dermatit vb.) olanlar üzerinde yapılan bir çalışmada homeopatik tedavi gören hastaların semptomlarında önemli ölçüde iyileşme ve ilaç tedavisinde azalma sağlandığı bildirilmiştir. Fakat masraflı olması ve olası yan etkilerinden dolayı tercih edilmemektedir.

Probiyotikler

Epidemiyolojik veriler sağlıklı çocuklara göre allerjik çocukların bağırsak flora içeriklerinde Clostridia

sayılarının yüksek, Bifidobakteri ve Laktobasil sayılarının düşük olduğunu göstermektedir. Özellikle Laktobasiller başta olmak üzere probiyotikler bağırsak florasında konağın faydasına yönelik değişikliklere yol açmaktadır. İntestinal florada probiyotik bakterilerin artışının inflamatuvar yanıt ve immüneyi düzenleyerek allerjik hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde yararlı olabileceği bildirilmektedir. Probiyotiklerin sitokinler, Th1/Th2 dengesi, IgE üretimi ve serum inflamatuvar parametrelerinde değişiklik yaparak immünomodülatör etki gösterdiği, tolerojenik Dendritik hücrelerin gelişimini uyardığı, regülatuvar T hücrelerinin üretimini artırdığı ve TLR-2 /TLR-9 üzerinden immünostimülasyon yaptığı çalışmalarda gösterilmiştir. Probiyotik tüketiminin allerjik hastalardaki eozinofil sayısında, allerjik ve proinflamatuvar sitokinlerin üretiminde ve bazofil sayılarında azalma sağladığı ve TGF-β ve IL-10 dönüşümünü sağlayan CD4+-T hücrelerinin gelişimini uyardığı saptanmıştır (63). Lue ve ark. (64) MAR tanılı 7-12 yaş arasında 63 çocuğa tedavide levosetirizine ek olarak Laktobasillus johnsoni EM1 verildiğinde AR semptomlarında düzelleme izlendiğini ve bu düzelmeyen probiyotik kullanımının kesilmesinden 3 ay sonrasına kadar devam ettiğini bildirmişlerdir. Benzer şekilde, Singh ve ark. (65) tarafından yapılan çalışmada oral Bifidobakteriyum laktis'in MAR'lı hastalarda nazal semptomlar ve immün parametreler üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak; probiyotiklerin klinik faydaları bakterinin suşu, dozu, verilme şekli, zamanı ve kişinin diet ve yaşı gibi faktörlere bağlıdır. Probiyotikler allerjik hastalıkların semptomları üzerine etkili olabilir ancak bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır ve halen rutin olarak önerilmezler (63).

Diğer Tedaviler

Son zamanlarda yeni moleküllerin yanı sıra burun filtreleri gibi mekanik yaklaşımlar ve burun lavajı ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Nazal filtreler veya polen bloke edici kremler ragweed ve çimen polenine maruziyet sırasında nazal semptomları azaltabilir (66). Polen inhalasyonunu engellemek için yüz maskesi ve gözlük takmak, şiddetli rüzgâr yoksa veya polen mevsiminin zirve yaptığı zaman dışında etkilidir. İnert selüloz tozu saman nezlesi için İngiltere'de 1994 yılından beri satışa sunulmuştur ve polene bağlı AR'de etkili olduğu bildirilmektedir (67). Burnun serum fizyolojik ile yıkanması basit ve ucuz bir yöntemdir ve bir dereceye kadar etkinliği vardır. Rinofototerapi bazı olgularda faydalı olabildiği bildirilmekle beraber, kullanımı ile ilgili daha fazla veriye ihtiyaç vardır (68).

Cerrahi Tedavi

Nadiren gereksinim duyulmaktadır. Kistik fibrozis veya immün yetmezlik gibi altta yatan önem-li nedenler olmayan hastalarda AR ile birlikte, alt konka hipertrofisi, septal deviasyon, kemik yapının anatomik varvasyonları, dirençli polip, ikincil kronik sinüzit ve mantar hastalıklarında cerrahi tedavi gerekebilmektedir (69).

ALLERJİK RİNİT TEDAVİSİNDE GELECEKTEN BEKLENTİLER

β 2-adrenoreseptörlerin klasik olarak bronşiyal düz kaslar üzerinde olduğu bilirse de, eozinofiller, nötrofiller, lenfositler, makrofajlar ve mast hücreleri gibi birçok inflamatuvar hücre üzerinde de bulunabildikleri belirlenmiştir. Russo ve ark. (70) intranasal salbutamolün AR'li hastalarda adenozin monofosfat ilişkili nazal cevabı azalttığını tespit etmişlerdir. Bu etkinin nazal mukozadaki β 2-adrenoreseptörlerin stimülasyonu ile mast hücre degranülasyonunun azalması sonucu gerçekleştiği düşünülmektedir. Lipwort ve ark. (71) çalışmalarında mast hücre aktivasyonunun rolünü belirlemek için intranasal salmeterol+flutikazon propionatın kombine veya tek başına nazal adenozin monofosfat üzerine etkilerini araştırmışlardır. Flutikazon tek başına uzun süreli kullanımda kombinasyon kadar iyi etki göstermiştir. Flutikazonun salmeterol ile kombine olarak verildiğinde daha etkili olmadığını ve uzun etkili β 2 agonistlerin uzun süreli kullanımda etkilerindeki azalmanın β 2-adrenoreseptör down-regülasyonu ile açıklanabileceğini bildirmişlerdir. Sonuç olarak; salmeterol AR için etkin görünmemektedir.

Astım ve AR epidemiyolojik ve patogenetik olarak pek çok benzerlikler gösterdiğinden adenozin ve fosfodiesteraz-4 (PDE4) inhibitörleri AR tedavisinde de etkili olabilir. Rimmer ve ark. (72) tarafından yapılan bir çalışmada intranasal adenozin A_{2A} reseptör agonist/ adenozin A_3 reseptör antagonist tedavisi ile nazal blokajda düzlenme izlenirken rinore, hapsirik sayısı ve PNIF ölçümünde plaseboya göre anlamlı fark saptanmadığı bildirilmiştir. Pek çok prelinik ve klinik çalışma allerjik astımda PDE4 inhibitörlerinin etkinliğini göstermektedir. Böylece PDE4 inhibitörleri, *Roflumilast* gibi, sadece astımda değil AR tedavisinde de umut vaat eden bir tedavi seçeneği olabilir (73). Yine esterlenmiş bir glukokortikosteroid olan *Rofleponid palmitat* AR ve astım tedavisi için üzerinde çalışılan bir ön ilaçtır. Lokal olarak daha hidrofilik ve kolay

elimine edilebilen rofleponid'e metabolize olarak inaktif lipofilik bir ilaca nazal mukozanın maruziyetini sağlamak üzere tasarlanmıştır (74).

Allerjik cevabın erken fazında üretilen prostaglandin D2'nin CRTH2 reseptörü ile yüksek afiniteli etkileşim yoluyla Th2 lenfositler, eozinofiller ve bazofillerin birikimi ve aktivasyonuna katkıda bulunduğu öne sürülmektedir. *CRTH2 antagonisti OC000459*'ün öncelikle havayolu inflamasyonunu azalttığı ve orta persistan astımı olan kişilerde akciğer fonksiyonları ve yaşam kalitesini artırdığı gösterilmiştir (75). Horak ve ark. (76) tarafından yapılan çalışmada allerjik rino-konjunktiviti olan kişilerde plasebo ile karşılaştırıldığında OC000459 nazal semptomlar üzerinde en az levosetirizin veya feksofenadin kadar etkili ve flutikazon furoata benzer etkilerinin olduğu gösterilmiştir.

Sedasyona yol açmayan yeni bir 2. kuşak H1 reseptör antagonisti olan *Bilastine*; loratadin, feksofenadin ile birlikte piperidin sınıfına ait bir antihistaminiktir. Reseptöre afinitesi setirizinden 3 kat, feksofenadinden 6 kat daha yüksektir. Bilastine miks H1 antagonisti olarak davranır (33nM'ye kadar yarışmalı, 100 nM'den sonra yarışmasız antagonist. H1 antagonistliği yanında Bilastine'nin IL-4 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını azaltan anti-inflamatuvar özellikleri de gösterilmiştir. Sıçanda yapılan çalışmalarda, histaminle uyarılan endotel permeabilitesinde, mikrovasküler ekstrasvazyonda ve bronş düz kaslarında gevşeme ile bronkospazmın azaltılmasında setirizine göre 11 kat daha etkili olduğu gösterilmiştir (77). Başka bir çalışmada çim allerjisi bulunan AR'li hastalarda Bilastine'nin feksofenadinden daha etkili ve en az setirizin kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Diğer bir çalışmada Bilastine'nin desloratadin ile karşılaştırılabilir bir klinik etkisi bulunmuştur (78). Bilastine aç olarak alındığında hızlı bir şekilde emilir ve önemli bir kısmı metabolize olmaz. Karaciğer sitokrom P450 enzim sistemi üzerinde herhangi bir etkisi yoktur ve ketakonazol, eritromisin ya da diltiazem birlikte alındığında Bilastine dozunda değişikliğe gerek yoktur. Yaklaşık olarak %95'i vücuttan gaita (%67) ve idrarla (%33) atılır. Bilastine santral sinir sistemi ve kardiyovasküler etkileri yönünden iyi bir güvenlik profiline sahiptir. Setirizinin aksine alkol ve lorazepamın santral sinir sistemi depresan etkilerini artırmaz. Terapötik dozlardan daha yüksek dozlarda kullanımında bile QTc intervalinde uzamaya yol açmadığı bildirilmiştir. Bilastine sağlıklı kişilerde tüm dozlarda iyi tolere edilir. Yan etkiler açısından plasebo ile eşdeğer

Tablo II. Yakın gelecekteki muhtemel yeni tedavi seçenekleri

İntranazal β2 agonistleri: salbutamol / salmeterol
Glukokortikoid esteri: Rofleponid palmitat
Adenozin A2A reseptör agonist / adenozin A3 reseptör antagonistleri
Fosfodiesteraz-4 (PDE4) inhibitörleri: Roflumilast
Prostaglandin D2'nin reseptörü (CRTH2) antagonisti: OC000459
Yeni non-sedatif histamin H1 blokeri: Bilastine
Histamin H3 / H4 reseptör antagonistleri
Th2 sitokin inhibitörü: Suplatast tosilat
Selektif TLR-7 agonistleri
Lipozomal bazlı nazal spreyler
İmmunoterapide yenilikler: DNA aşılı, gen tedavisi, biyolojik ajanlarla kombinasyon

Th2: T-helper 2, TLR: Toll-like reseptör.

bulunmuştur. Setirizine göre yorgunluk ve uyku hali daha az oluşur (79). Sonuç olarak; bu çalışmalar yeni bir antihistaminik olarak Bilastine'in hızlı başlangıçlı (<1 saat) ve uzun etkili (>26 saat) olması nedeni ile AR'nin nazal ve non-nazal semptomlarını iyileştirmede etkili olduğu ve hastanın yaşam kalitesini artırdığını göstermektedir.

Son zamanlarda, histamin H3 / H4 reseptör antagonistleri olan yeni antihistaminik ilaçlarla, AR ve allerjik solunum yolu hastalıklarının tedavisi ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Ancak literatürdeki mevcut veriler, burun tıkanıklığını azaltmada H1 antagonistleri ile karşılaştırıldığında ek bir fayda sağlamadığını göstermektedir (80).

Bir Th2 sitokin inhibitörü olan *Suplatast tosilat* allerjik kişilerde Th1/Th2 dengesini düzelter ve şu anda bazı ülkelerde kullanılan imünomodülatör bir bileşiktir. İn vitro veya hayvan modellerinde IL-4 ve IL-5 üretimini süprese ederek, selektif Th2 sitokin inhibitörü olarak etki gösterdiği ve AR tedavisinde etkili olduğu klinik olarak ispatlanmıştır. Furukido ve ark. (81) *Suplatast tosilat*'ın insan nazal mukozasında Th2 yolunu baskılayabileceğini göstermişlerdir.

Bakteriyel (metillenmemiş CpG DNA sekansları; gram-negatiflerde lipopolisakarit [LPS], gram pozitiflerde muramik asit olarak), viral (çift-sarmal RNA), ve fungal (sporlar ve hifa içeren kitin) maddeler, antijen sunan hücreler üzerindeki TLR'yi uyarabilir. Bakteriyel LPS/DNA sekansları, viral RNA ve bakteriyel / viral CpG DNA; sırasıyla TLR-4, TLR-7 ve TLR-9 ligandları gibi hareket eder (82). Bu reseptörlerin aktivasyonu ile Th1, Th3 ve

Treg lenfositlerin ekspresyonunda artış ile Th2-aracılı allerjik duyarlılığa koruyucu bir immün cevap sağlanır. TLR agonistleri tarafından immün sistemin enfeksiyon benzeri kontrollü bir şekilde uyarılması ile benzer bir etki elde edilebilir. Ayrıca, topikal hava yolu tedavisi için optimize edilmiş selektif TLR-7 agonistleri tarafından nazal mukozanın tekrarlanan uyarımları ile bir allerjene karşı immün cevapta kalıcı bir azalma sağlayabilmektedir (83).

Mukozal bariyer bozukluklarının AR patogenezinde önemli rol oynadığına dair kanıtların elde edilmesi tedavi ile ilgili yeni yaklaşımları gündeme gelmiştir. Böhm ve ark. (84) koruyucu nazal yüzey tabakasının %75 içeriğini oluşturan fosfolipitlerden oluşan lipozomlar üzerinde çalışmışlardır. Onların gözlemsel çalışmalarında lipozomal bazlı nazal spreylerin tek başına veya kombine olarak nazal uygulaması ile hasarlanmış hücre membranlarına entegrasyonla solunum yolu bariyerinde düzelleme ve yaşam kalitesinde standart antihistaminik/glukokortikoid spreylerle tedavi ile karşılaştırılabilir bir iyileşme sağlayarak AR semptomlarında iyileşme sağladıkları gösterilmiştir. Yakın gelecekteki yukarıda bahsedilen muhtemel yeni tedavi seçenekleri Tablo II'de özetlenmiştir.

Sonuç olarak; tüm klasik ya da yeni geliştirilen tedavi seçeneklerine rağmen AR hâlâ çocukluk çağındaki en sık kronik solunum yolu hastalığı olarak kalmayı sürdürmektedir. Yeni geliştirilen daha etkin ve kişisel olarak belirlenmiş moleküler komponente dayalı allerjen immünoterapi gibi seçeneklerle prevalansının azaltılması en büyük beklentimizdir.

KAYNAKLAR

1. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N; Aria Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(5 Suppl):S147-S334.
2. Strachan D, Sibbald B, Weiland S, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson HR, et al., Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in childhood (ISAAC). *Pediatr Allergy Immunol* 1997; 8:161-76.
3. Tamay Z, Akçay A, Ergin A, Güler N. Prevalence of allergic rhinitis and risk factors in 6- to 7-year old children in İstanbul, Turkey. *Turk J Pediatr* 2014;56:31-40.
4. Akçay A, Tamay Z, İnan M, Gürses D, Zincir M, Öneş Ü. Denizli'deki 13-14 yaş okul çocuklarında allerjik hastalık belirtilerinin yaygınlığı. *Turk Pediatr Ars* 2006;41: 81-6.
5. Dykewicz MS, Hamilos DL. Rhinitis and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:S103-15.
6. Bachert C. The role of histamine in allergic disease: Re-appraisal of its inflammatory potential. *Allergy* 2002;57:287-96.
7. Broide DH. Allergic rhinitis: Pathophysiology. *Allergy Asthma Proc* 2010; 31:370-4.
8. Osguthorpe JD. Pathophysiology of and potential new therapies for allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2013; 3(5):384-92.
9. Duman H, Dibek Mısırlıoğlu E, Giniş T, Bostancı İ. Çocuklarda Allerjik Rinit. *Çocuk Dergisi* 2010; 10:62-8.
10. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al; World Health Organization; GA(2)LEN; AllerGen. 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.
11. Masthoff LJ, Pasmans SG, van Hoffen E, et al. Diagnostic value of hazelnut allergy tests including rCor a 1 spiking in double-blind challenged children. *Allergy* 2012;67(4):521-7.
12. Knol EF, Knulst AC. Application of multiplexed immunoglobulin E determination on a chip in component-resolved diagnostics in allergy. *Clin Exp Allergy* 2010;40(2):190-2.
13. Treudler R. Update on in vitro allergy diagnostics. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012;10(2):89-97.
14. Treudler R, Simon JC. Overview of component resolved diagnostics. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013; 13(1):110-7.
15. Lizaso MT, García BE, Tabar AI, et al. Comparison of conventional and component-resolved diagnostics by two different methods (Advia-Centaur/Microarray-ISAC) in pollen allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107(1):35-41.
16. Melioli G, Bonifazi F, Bonini S, et al; Italian Board for ISAC (IBI). The ImmunoCAP ISAC molecular allergology approach in adult multi-sensitized Italian patients with respiratory symptoms. *Clin Biochem* 2011;44(12):1005-11.
17. De Amici M, Alesina R, Moratti R, et al. Component-resolved diagnosis for phlegm allergy: The role of recombinants. *J Asthma* 2010;47(7):750-3.
18. Sastre J, Landivar ME, Ruiz-García M, Andregnette-Rosigno MV, Mahillo I. How molecular diagnosis can change allergen-specific immunotherapy prescription in a complex pollen area. *Allergy* 2012;67(5):709-11.
19. Malm L, Gerth van Wijk R, Bachert C. Guidelines for nasal provocations with aspects on nasal patency, airflow, and airflow resistance. International Committee on Objective Assessment of the Nasal Airways, International Rhinologic Society. *Rhinology* 2000; 38:1-6.
20. Struben VM, Wieringa MH, Feenstra L, de Jongste JC. Nasal nitric oxide and nasal allergy. *Allergy* 2006; 61:665-70.
21. Kawamoto H, Takeno S, Yajin K. Increased expression of inducible nitric oxide synthase in nasal epithelial cells in patients with allergic rhinitis. *Laryngoscope* 1999; 109:2015-20.
22. Beydon N, Chambellan A, Alberti C, de Blic J, Clément A, Escudier E, et al. Technical and practical issues for tidal breathing measurements of nasal nitric oxide in children. *Pediatr Pulmonol* 2015;50(12):1374-82.
23. Manna A, Montella S, Maniscalco M, Maglione M, Santamaria F. Clinical application of nasal nitric oxide measurement in pediatric airway diseases. *Pediatr Pulmonol* 2015;50:85-99.
24. Tuncer A, Yüksel H. Türkiye Ulusal Allerji Ve İmmünoloji Derneği Allerjik Rinit Tanı ve Tedavi Rehberi 2012. Ankara. Bilimsel Tıp Yayınevi 2012.
25. Ozturan O, Gürdal MM. Peak nasal inspiratory flowmeter in evaluation of nasal obstruction. *Kulak Burun Bogaz İhtis Derg* 2010; 20(3):154-60.
26. Bachert C. Persistent rhinitis - allergic or nonallergic? *Allergy* 2004;59 (Suppl 76):11-5; discussion 15.
27. Guerra S, Sherrill DL, Martinez FD, Barbee RA. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:419-25.
28. Tomonaga K, Kurono Y, Mogi G. The role of nasal allergy in otitis media with effusion. A clinical study. *Acta Otolaryngol Suppl* 1988;458:41-7.
29. Vázquez-Nava F, Quezada-Castillo JA, Oviedo-Treviño S, Saldivar-González AH, Sánchez-Nuncio HR, Beltrán-Guzmán FJ, et al. Association between allergic rhinitis, bottle feeding, non-nutritive sucking habits, and malocclusion in the primary dentition. *Arch Dis Child* 2006;91:836-40.
30. Özdemir O, Elmas B. Correlation between prevalence of allergic rhinitis and certain diseases. *MOJ Immunol* 2015; 2(2): 00042.
31. Wei CC, Lin CL, Kao CH, Liao YH, Shen TC, Tsai JD, et al. Increased risk of Kawasaki disease in children with common allergic diseases. *Ann Epidemiol* 2014;24:340-3.
32. Lin KT, Huang WY, Lin CC, Jen YM, Lin CS, Lo CH, et al. Subsequent risk of nasopharyngeal carcinoma among patients with allergic rhinitis: a nationwide population-based cohort study. *Head Neck* 2015;37:413-7.
33. Potter P, Maspero JF, Vermeulen J, et al. Rupatadine oral solution in children with persistent allergic rhinitis: A randomized, doubleblind, placebo-controlled study. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:144-50.

34. Guadaño EM, Serra-Batles J, Meseguer J, Castillo JA, De Molina M, Valero A, Picado C; Rupatadine Study Group. Rupatadine 10 mg and ebastine 10 mg in seasonal allergic rhinitis: A comparison study. *Allergy* 2004;59:766-71.
35. Lee T, Pickard S. Meta-analysis of azelastine nasal spray for the treatment of allergic rhinitis. *Pharmacotherapy* 2007;27:852-9.
36. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:466-76.
37. Ratner P, Jacobs R, Mohar D, Huang H, Desai SY, Hinkle J. Evaluation of the efficacy and safety of ciclesonide hydrofluoroalkane nasal aerosol, 80 or 160 mg once daily, for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:471-9.
38. Varshney J, Varshney H, Dutta SK, Hazra A. Comparison of sensory attributes and immediate efficacy of intranasal ciclesonide and fluticasone propionate in allergic rhinitis: A randomized controlled trial. *Indian J Pharmacol* 2012;44:550-4.
39. Di Lorenzo G, Pacor ML, Pellitteri ME, Morici G, Di Gregoli A, Lo Bianco C, et al. Randomized placebo-controlled trial comparing fluticasone aqueous nasal spray in mono-therapy, fluticasone plus cetirizine, fluticasone plus montelukast and cetirizine plus montelukast for seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2004;34:259-67.
40. Carr W, Bernstein J, Lieberman P, Meltzer EO, Bachert C, Price D, et al. A novel intranasal therapy of azelastine with fluticasone for the treatment of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:4252-9.
41. Graf P. Rhinitis medicamentosa: Aspects of pathophysiology and treatment. *Allergy* 1997;52:28-34.
42. Rodrigo GJ, Yañez A. The role of antileukotriene therapy in seasonal allergic rhinitis: A systematic review of randomized trials. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96:779-86.
43. 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.
44. Mygind N, Borum P. Intranasal ipratropium: Literature abstracts and comments. *Rhinol Suppl* 1989;9:37-44.
45. Bousquet J, van Cauwenberge P, Ait Khaled N, Bachert C, Baena-Cagnani CE, Bouchard J, et al. Pharmacologic and anti-IgE treatment of allergic rhinitis. ARIA update. *Allergy* 2006;61:1086-96.
46. Kamin W, Kopp MV, Erdnuess F, Schauer U, Zielen S, Wahn U. Safety of anti-IgE treatment with omalizumab in children with seasonal allergic rhinitis undergoing specific immunotherapy simultaneously. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:160-5.
47. Tanaka H, Nagai H, Maeda Y. Effect of anti-IL-4 and anti-IL-5 antibodies on allergic airway hyperresponsiveness in mice. *Life Sci* 1998;62:169-74.
48. Rienzo VD, Minelli M, Musarra A, et al. Postmarketing survey on the safety of sublingual immunotherapy in children below the age of 5 years. *Clin Exp Allergy* 2005;35:560-4.
49. Durham SR, Yang WH, Pedersen MR, Johansen N, Rak S. Sublingual immunotherapy with once-daily grass allergen tablets: A randomized controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:802-9.
50. Nelson HS, Makatsori M, Calderon MA. Subcutaneous immunotherapy and sublingual immunotherapy: Comparative efficacy, current and potential indications, and warnings-United States Versus Europe. *Immunol Allergy Clin North Am* 2016;36(1):13-24.
51. Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:251-6.
52. Senti G, Cramer R, Kuster D, et al. Intralymphatic immunotherapy for cat allergy induces tolerance after only 3 injections. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1290-6.
53. Senti G, Graf N, Haug S, et al. Epicutaneous allergen administration as a novel method of allergen specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:997-1002.
54. Linhart B, Mothes-Luksch N, Vrtala S, Kneidinger M, Valent P, Valenta RA. Hypoallergenic hybrid molecule with increased immunogenicity consisting of derivatives of the major grass pollen allergens, Phl p 2 and Phl p 6. *Biol Chem* 2008;389:925-33.
55. Pauli G, Larsen TH, Rak S, et al. Efficacy of recombinant birch pollen vaccine for the treatment of birch allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:951-60.
56. Drachenber KJ, Wheeler A, Stubner P, et al. A well tolerated grass pollen specific allergy vaccine containing a novel adjuvant MPL reduces allergy symptoms after only four preseasonal injections. *Allergy* 2001;56:498-505.
57. Bauer R, Scheibhofer S, Kern K, et al. Generation of hypoallergenic DNA vaccines by forced ubiquitination: preventive and therapeutic effects in a mouse model of allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:269-76.
58. Baranyi U, Linhart B, Pilat N, et al. Tolerization of a type I allergic immune response through transplantation of genetically modified hematopoietic stem cells. *J Immunol* 2008;180:8168-75.
59. Bielory L. Complementary and alternative interventions in asthma, allergy, and immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93:45-54.
60. Choi SM, Park JE, Li SS, et al. A multicenter, randomized, controlled trial testing the effects of acupuncture on allergic rhinitis. *Allergy* 2013;68:365-74.
61. Saper RB, Kales SN, Paquin J, Burns MJ, Eisenberg DM, Davis RB, et al. Heavy metal content of ayurvedic herbal medicine products. *JAMA* 2004;292:2868-73.

62. Gründling C, Schimetta W, Frass M. Real-life effect of classical homeopathy in the treatment of allergies: A multicenter prospective observational study. *Wien Klin Wochenschr* 2012;124:11–7.
63. Ozdemir O. Various effects of different probiotic strains in allergic disorders: An update from laboratory and clinical data. *Clin Exp Immunol* 2010;160:295–304.
64. Lue KH, Sun HL, Lu KH, et al. A trial of adding *Lactobacillus johnsonii* EM1 to levocetirizine for treatment of perennial allergic rhinitis in children aged 7–12 years. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012;76:994–1001.
65. Singh A, Hacini-Rachinel F, Gosoni ML, et al. Immunomodulatory effect of probiotic *Bifidobacterium lactis* NCC2818 in individuals suffering from seasonal allergic rhinitis to grass pollen: An exploratory, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Eur J Clin Nutr* 2013;67:161–7.
66. D'Amato G, Liccardi G, Salzillo A, et al. Nasal filters in prevention of seasonal rhinitis induced by allergenic pollen grains. *Open clinical study. Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2012;44:83–5.
67. Emberlin JC, Lewis RA. A double blind, placebo controlled trial of inert cellulose powder for the relief of symptoms of hay fever in adults. *Curr Med Res Opin* 2006;22:275–85.
68. Koreck AI, Csoma Z, Bodai L, Ignacz F, Kenderessy AS, Kadocsa E, et al. Rhinophototherapy: a new therapeutic tool for the management of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:541–7.
69. Ragab SM, Lund VJ, Scadding G. Evaluation of the medical and surgical treatment of chronic rhinosinusitis: A prospective, randomised, controlled trial. *Laryngoscope* 2004;114:923–30.
70. Russo C, Zeng D, Prosperini G, et al. Effect of salbutamol on nasal symptoms and mast cell degranulation induced by adenosine 5' monophosphate nasal challenge. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1192–6.
71. Lipworth BJ, Short P, Burns P, Nair A. Effects of intranasal salmeterol and fluticasone given alone and in combination in persistent allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108:54–9.
72. Rimmer J, Peake HL, Santos CM. Targeting adenosine receptors in the treatment of allergic rhinitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy* 2007;37:8–14.
73. Schmidt BM, Kusma M, Feuring M, et al. The phosphodiesterase 4 inhibitor roflumilast is effective in the treatment of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:530–6.
74. Ahlström-Emanuelsson C, Andersson M, Persson C, et al. Topical treatment with aqueous solutions of rofleponide palmitate and budesonide in a pollen-season model of allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2004;34:731–5.
75. Hirai H, Tanaka K, Yoshie O, et al. Prostaglandin D2 selectively induces chemotaxis in T helper type 2 cells, eosinophils, and basophils via seven-transmembrane receptor CRTH2. *J Exp Med* 2001;193:255–61.
76. Horak F, Zieglmayer P, Zieglmayer R, et al. The CRTH2 antagonist OC000459 reduces nasal and ocular symptoms in allergic subjects exposed to grass pollen, a randomised, placebo-controlled, doubleblind trial. *Allergy* 2012;67:1572–9.
77. Corcóstegui R, Labeaga L, Innerarity A, et al. In vivo pharmacological characterisation of bilastine, a potent and selective histamine H1 receptor antagonist. *Drugs R D* 2006;7:219–31.
78. Horak F, Zieglmayer P, Zieglmayer R, et al. The effects of bilastine compared with cetirizine, fexofenadine, and placebo on allergen-induced nasal and ocular symptoms in patients exposed to aeroallergen in the Vienna Challenge Chamber. *Inflamm Res* 2010;59:391–8.
79. Jauregizar N, Fuente LDL, Lucero ML, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of the antihistaminic (H1) effect of bilastine. *Clin Pharmacokinet* 2009;48:543–54.
80. Kiss R, Keserü GM. Histamine H4 receptor ligands and their potential therapeutic applications: an update. *Expert Opin Ther Pat* 2012;22:205–21.
81. Furukido K, Takeno S, Ueda T, et al. Suppression of the Th2 pathway by suplatast tosilate in patients with perennial nasal allergies. *Am J Rhinol* 2002;16:329–36.
82. Creticos PS, Eiden JJ, Broide DH, et al. Immunotherapy with immunostimulatory oligonucleotides linked to purified ragweed Amb a1 allergen: Effects on antibody production, nasal allergen provocation, and ragweed seasonal rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:743–4.
83. Greiff L, Cervin A, Ahlström-Emanuelsson C, et al. Repeated intranasal TLR7 stimulation reduces allergen responsiveness in allergic rhinitis. *Respir Res* 2012;13:53.
84. Böhm M, Avgitidou G, El Hassan E, et al. Liposomes: A new non-pharmacological therapy concept for seasonal allergic-rhinoconjunctivitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012;269:495–502.