

T.C
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**ALERJİK RİNİT ÇALIŞMALARINDA BİR MODEL ÖNERİSİ
(İZOLE ARDIÇ POLEN DUYARLILIĞI)**

**UZMANLIK TEZİ
DR. FERHAT ŞİMŞEK**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. BÜLENT TOPUZ**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 11.04.2014 tarihli 2014TPF007 sayılı kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ – 2016

T.C
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**ALERJİK RİNİT ÇALIŞMALARINDA BİR MODEL ÖNERİSİ
(İZOLE ARDIÇ POLEN DUYARLILIĞI)**

**UZMANLIK TEZİ
DR. FERHAT ŞİMŞEK**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. BÜLENT TOPUZ**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 11.04.2014 tarihli 2014TPF007 sayılı kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ – 2016

Prof. Dr. Bülent TOPUZ danışmanlığında Dr. Ferhat ŞİMŞEK tarafından yapılan “Alerjik rinit çalışmalarında bir model önerisi (İzole ardiç polen duyarlılığı)” başlıklı tez çalışması 22/06/2016 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

Prof. Dr. Bülent TOPUZ

ÜYE

Prof. Dr. Cüneyt Orhan KARA

ÜYE

Prof. Dr. Onur ODABAŞI

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım. / /

Prof. Dr. Ilgaz AKDOĞAN

Pamukkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleŐtirilmesinde, iki yıl boyunca değerli bilgilerini bizlerle payŐalaŐan, kullandığı her kelimenin hayatıma kattığı önemini asla unutmayacağım saygıdeğer danıŐman hocam; Prof. Dr.Bülent TOPUZ'a, çalıŐmam boyunca benden bir an olsun yardımlarını esirgemeyen Prof.Dr. Ali ÇELİK hocama sonsuz teŐekkürlerimi sunarım.

Bu kutsal mesleğin klinik eğitimi boyunca engin tecrübe ve katkılarından yararlandığım, bilgi ve becerimin artmasında katkıları olan, ikinci ailem saygıdeğer hocalarım Prof.Dr. Fazıl Necdet Ardıç'a, Prof.Dr. Cüneyt Orhan Kara'ya, Yrd. Doc. Dr. Funda Tümkaya'ya sonsuz minnettarlığımı ve teŐekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim süresince tüm zorlukları benimle göğüsleyen eŐim Asiye Sucu ŞİMŞEK'e ve hayatımın her evresinde bana destek olan bugünlere gelmemde dualarını, sevgilerini esirgemeyen sevgili babam Bahri Şimşek'e ve elleri öpülesi annem Sultan Şimşek'e sonsuz teŐekkürlerimi sunarım.

DENİZLİ
2016

Ferhat ŞİMŞEK

İÇİNDEKİLER

| | Sayfa No |
|-------------------------------|----------|
| ONAY SAYFASI | III |
| TEŞEKKÜR | IV |
| İÇİNDEKİLER | V |
| SİMGELER VE KISALTMALAR | VI |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | VII |
| TABLOLAR DİZİNİ | VIII |
| ÖZET | IX |
| İNGİLİZCE ÖZET | X |
| GİRİŞ | 1 |
| GENEL BİLGİLER | 3 |
| ALERJİK RİNİT | 3 |
| ARDIÇ POLENİ..... | 16 |
| POLEN TAKVİMİ..... | 21 |
| POLEN MARUZİYET ODALARI..... | 22 |
| GEREÇ VE YÖNTEM | 23 |
| BULGULAR | 31 |
| TARTIŞMA | 41 |
| SONUÇLAR | 48 |
| KAYNAKLAR | 49 |

EKLER

SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|---------------|--------------------------------------------------|
| AR: | Alerjik rinit |
| PMO: | Polen maruziyet odası |
| ELİSA: | Enzim linked immünoassay analizi |
| ARIA: | Alerjik rinit ve astım üzerine etkisi |
| TSS: | Total semptom skoru |
| TNSS: | Total nazal semptom skoru |
| IgE: | İmmüoglobülin E |
| IL: | İnterlökin |
| WHO: | Dünya sağlık örgütü |
| MAR: | Mevsimsel alerjik rinit |
| PAR: | Perennial alerjik rinit |
| FDA: | Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi |
| RAST: | Radioallergosorbent test |
| MHC: | Major histokompatibilite kompleksi |
| SPSS: | Statistical Program For social Sciences |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | Sayfa No |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Şekil 1: <i>Juniperus communis</i> | 16 |
| Şekil 2: <i>Juniperus oxycedrus</i> | 16 |
| Şekil 3: <i>Juniperus foetidissima</i> | 17 |
| Şekil 4: <i>Juniperus excelsa</i> | 17 |
| Şekil 5: <i>Cupressaceae</i> familyası polenleri (Bicakci, A, 2009) | 18 |
| Şekil 6: Lanzoni Cihazı. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi çatı katındandan görünüm. | 26 |
| Şekil 7: Lanzoni cihazı iç aparat döner çark üzerinde sikon bant görülmekte | 27 |
| Şekil 8: 1 haftalık periyodu tamamlayan bant | 28 |
| Şekil 9: 28.03.2014 tarihine ait lam lamel arasına yayılmış preparat. | |
| Şekil 10: 01.01.2014-31.12.2014 tarihleri arası polen preparatları | 29 |
| Şekil 11: Denizli ili 01.01.2014- 31.12.2014 tarihleri arasındaki ardıç polen miktarı/m ³ haftalara göre dağılımı | 32 |
| Şekil 12: Hasta takipleri (01.01.2014 tarihinden itibaren yapılmıştır) | 33 |
| Şekil 13: Denizli ili 01.01.2014- 31.12.2014 tarihleri arası ardıç polen miktarı/m ³ -ortalama sıcaklık değerleri haftalara göre dağılımı | 34 |
| Şekil 14: Denizli ili 01.01.2014- 31.12.2014 tarihleri arası Ortalama Sıcaklık- Toplam Yağış mm haftalara göre dağılımı | 34 |
| Şekil 15: Denizli ili 01.01.2014- 31.12.2014 tarihleri arası ardıç polen miktarı/m ³ - Ortalama Nem % haftalara göre dağılımı | 35 |
| Şekil 16: Denizli ili 01.01.2014- 31.12.2014 Polen miktarı/m ³ - ortalama nem %- ortalama sıcaklık - yağış(mm) haftalara göre dağılımı (zskoru) | 35 |
| Şekil 17: Hasta semptom skorları polen miktarı ilişkisi (zskoru) | 37 |
| Şekil 18: Ortalama toplam semptom skorları ile polen miktarı ilişkisi | 38 |

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 19: Ortalama toplam semptom skorları ile polen miktarı ilişkisi | 40 |
| Şekil 20: Denizli cupressaceae familyası atmosferik polen miktarı yıllara göre değişim | 43 |

TABLULAR DİZİNİ

| | Sayfa No |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Tablo 1: Alerjik rinitte ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) grubunun sınıflandırması | 5 |
| Tablo 2: Ardiç polen özellikleri | 18 |
| Tablo 3: Denizli polen takvimi | 19 |
| Tablo 4: Pamukkale Üniversite Hastanesi KBB Anabilim Dalı Allerji Polikliniği Anamnez ve Değerlendirme Formu | 24 |
| Tablo 5: Pamukkale Üniversite Hastanesi KBB Anabilim Dalı Allerji Polikliniği AR semptom skora cetveli | 25 |
| Tablo 6: İzole ardiç alerjisi olan 14 hastanın karakteristik özellikleri | 30 |
| Tablo 7 : Polen sayım verileri | 31 |
| Tablo 8: Meteorolojik veri istatistikleri | 36 |
| Tablo 9: İstatistiksel analiz | 36 |
| Tablo 10: 2014 yılı Denizli, tüm hastalarda ardiç polen alerji semptomlarının başladığı Şubat 1. hafta ve semptom skorlarının en üst düzeye ulaştığı Mart 1. haftadaki ortamala semptom skorları | 39 |

ÖZET

ALERJİK RİNİT ÇALIŞMALARINDA BİR MODEL ÖNERİSİ

İZOLE ARDIÇ POLEN DUYARLILIĞI

Dr. FERHAT ŞİMŞEK

Amaç: Polen maruziyet odaları (PMO), hastaların yüksek ölçüde standardize edilmiş çevre koşulları altında stabil ve yeniden üretilebilir bir allerjene maruz bırakıldığı kapalı bir sistemdir. Bu sistem alerjik rinit patofizyolojisinin aydınlatılmasında, yeni medikal tedavi araştırmalarının yapıldığı çalışmalarda kullanılmaktadır. Bu çalışma, birçok dezavantajı olan bu suni deney ortamında yapılan temel ve klinik bilimsel çalışmaların doğruluğunun araştırılması ve karşılaştırılmasında etkin bir doğal ortam modeli olabilir mi sorusuna yanıt bulmak amacıyla planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: İzole ardıç polen duyarlılığı olan 14 hastadan (7 Erkek,7 Kadın) ortalama yaş: $43.64 \pm 10,37$, 1 Ocak 2014 tarihinden itibaren günlük alerjik rinit semptom skorlaması yapmaları istendi. Ortalama takip süresi: $10,71 \pm 2,43$ hafta olarak izlendi. Ardıç polen takvimi Lanzoni cihazı kullanılarak çıkartıldı. Meteorolojik veriler meteoroloji il müdürlüğünden alındı.

Sonuçlar: Ardıç polenizasyonun zamanı Ocak 4. hafta–Eylül 4. hafta arasında görüldü. Ardıç polen düzeyi pik zamanı Mart ayı olarak görüldü. Hastaların total semptom skorları(TSS) ile polen miktarı arasında anlamlı korelasyon görüldü ($p=0,006;r=0,67$). Ardıç polen eşik değeri $6-8$ polen tanesi/ m^3 olarak bulundu. Polen miktarı ile sıcaklık arasında pozitif yönde güçlü ilişki ($p=0,002;r=0,739$), nem oranı ile negatif yönde anlamlı ilişki görüldü ($p=0,008;r= -0,653$). Ardıç polenlerin mevsimsel olarak polen takvimine göre en erken salınan polen olması, Ocak ayından Şubat sonuna kadarki sürede eşlik eden polen birlikteliği olmayışı, ardıç polenlerin toplanabilir ve sayısal verilerle gösterilebilir olması, toplumda anlamlı sayıda izole ardıç poleni duyarlı hasta olması, alerjik rinit semptomları ile polen miktarı arasında güçlü bir korelasyon oluşu, ardıç poleni ile çapraz reaksiyon gösteren zeytin, dişbudak ve çimen polen gruplarının mevsimsel olarak daha geç polenizasyon yapıyor olması nedeniyle doğal ortamla birebir ilişkili olarak alerjik rinit tanı, tedavi ve takiplerinde doğal bir model oluşturmaktadır.

SUMMARY

A MODEL PROPOSAL FOR ALLERGIC RHINITIS STUDIES

(JUNIPER POLLEN MONOSENSITIVITY)

FERHAT ŞİMŞEK. MD

Abstract

Background: Environmental Exposure Chambers (EEC), is a closed system where patients are exposed to a stable and reproducible allergen in highly standardized environmental conditions. This system is being used in research of new medical treatment and enlightening pathophysiology of allergic rhinitis. This study is planned to ascertain whether a “natural environmental model” efficient in researching and comparing the validity of clinical and experimental studies that are conducted in these artificial experiment environment which have many disadvantages.

Design and Method: 14 juniperus pollen monosensitive patients (7 male, 7 female) with a mean age of $43.64 \pm 10,37$ are asked to fill an allergic rhinitis symptom score sheet. Mean follow-up time was $10,71 \pm 2,43$ weeks. Juniperus pollen calendar is established by Lanzoni device. Meteorological data was obtained from the city directorship.

Results: The season of juniper pollination was between 4th week of January to 4th week of September. Juniperus pollen level peak season was the month of March. We found a positive correlation between total symptom scores (TSS) and pollen level ($p=0,006$; $r=0,67$). The threshold level for juniperus pollen was 6-8 pollen particles / m^3 . Pollen levels was strongly correlated with temperature levels ($p=0.002$; $r=0,739$) and had a negative correlation with humidity ($p=0,008$; $r=-0,653$).

Juniperus pollens being the first pollen in the seasonal pollen calendar; could be collected and measured quantitatively; there are no accompanying pollens, between January and the end of February, in the environment; there are enough number of patients with isolated juniperus pollen sensitivity in the community; the strong correlation between allergic rhinitis symptoms and pollen levels; late seasonal pollination of cross reacting olive, ash tree and grass groups provide evidence for juniperus pollens to be used as a natural model for allergic rhinitis diagnosis, treatment and follow-ups.

GİRİŞ

Alerjik rinit atopik patolojiler arasında en sık görülen hastalıklardan biridir. Nazal mukozanın inflamasyonu ile karakterize; hapşırma, burun tıkanıklığı, burun akıntısı, burunda ve gözlerde kaşıntı ile ortaya çıkan, nazal hava yolu müköz membranlarının yabancı maddelere karşı tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonuna bağlı gelişen bir hastalıktır(1).

Alerjik rinit global bir sağlık problemi olup dünya nüfusunun yaştan bağımsız olarak yaklaşık %4-40 oranında etkilediği ve prevalansının artma eğiliminde olduğu bilinmektedir (2). Cingi ve ark, 4125 gönüllü üzerinden yaptığı prevalans çalışmasında Türkiye’de alerjik rinit prevalansı: %23,1 (erkek %22.3, kadın %23.8) oranında görülmektedir. Kentsel alanda yaşayan hastalarda bu oran % 23.8 iken kırsal alanda oran %18.4 olarak bildirilmiştir(3). Topuz ve ark, Denizli il merkezindeki erişkin nüfusta alerjik rinit görülme sıklığını araştırmıştır. Tıp öğrencilerinin, 1010 gönüllü üzerinde yaptıkları anket çalışmasında Alerjik riniti olduğunu bildirenlerin oranı %10.8, bir hekim tarafından alerjik rinit tanısı konan hastaların oranı %5.2 olarak bulunmuştur(4).

Polenler dış ortamın en yaygın alerjenidir. Farklı coğrafi yapı ve iklim yapısına sahip bölgelerden oluşan ülkemizde, bu farklılık bölgeler arası hakim alerjenik polen çeşitliliğine neden olmaktadır.

Yaşanılan bölgede atmosferde bulunan polenlerin belirlenmesi, alerjik hastalıkların tanı, tedavisi ve takibinde çok önemlidir. Bu amaçla polen toplama cihazları kullanılarak atmosferik polenlerin tespiti yapılmaktadır (5).

Bu çalışmaya konu olan ardıç ağaç poleni Akdeniz iklim özelliklerine sahip olan Denizli ilinde yaygın olarak görülmekte ve duyarlılığa neden olmaktadır.

Polen maruziyet odaları(PMO),hastaların yüksek ölçüde standardize edilmiş çevre koşulları altında stabil ve yeniden üretilebilir bir allerjene maruz bırakıldığı kapalı bir sistemdir. Bu sistem alerjik rinit patofizyolojisinin araştırılmasında, yeni tedavi araştırmalarında, özellikle antihistaminikler, kortikosteroidler, lökotrien antagonistleri ve immünoterapi gibi farmakolojik ajan etkilerinin değerlendirildiği faz 3 çalışmalarında kullanılmaktadır (6).

Polen maruziyet odaları (PMO) kısıtlılıkları arasında birçok faktör söz konusudur. Kapalı ortamın doğal maruziyet durumlarını yansıtmaması, mevsimsel alerjen maruziyeti sırasında farklı hava koşullarının varlığı (yağmur, sıcaklık, nem, rüzgar hızı), çevresel kirlenmeler ve farklı alerjen kaynakları gibi birçok kofaktör polen düzeyini etkilemektedir.

Polen maruziyet odaları çalışmalarında mevsimsel semptom alevlenmelerinin yokluğu, gerçek hayatta alerjene maruz kalma süresine göre daha kısa süre maruziyet, deney ortamı (suni çevre, katılımcıların normal yaşam aktivitelerinin azlığı, diğer gönüllülere yakınlık), katılımcıların demografilerinin PMO bölgesine kısıtlı olması, daha yüksek konsantrasyonda alerjen maruziyeti PMO'larının kısıtlılıkları arasında sayılır(6,10).

Bu eksikliklerin ışığında, Polen maruziyet odası çalışmalarında alınan verinin geçerliliğini teyit etmek için, deneysel ortamda oluşan klinik veriler ile doğal ortamda oluşan klinik verilerin karşılaştırılması sıklıkla önerilmektedir(8-12).

Bu çalışma, birçok dezavantajı olan bu suni deney ortamında yapılan, temel ve klinik bilimsel çalışmaların doğruluğunun araştırılması ve karşılaştırılmasında, etkin bir "doğal ortam modeli" olabilir mi? sorusuna yanıt bulmak amacıyla planlanmıştır.

Çalışmamızda, Ardıç poleni mevsimsel olarak polen takvimine göre en erken salınan polen olması, polenlerinin toplanabilir ve sayısal verilerle gösterilebilir olması, Ocak ayından Şubat sonuna kadarki sürede eşlik eden polen birlikteliği olmayışı, toplumda anlamlı sayıda izole ardıç poleni duyarlı hasta olması, alerjik rinit semptomları ile polen miktarı arasında güçlü bir korelasyon bulunması, ardıç poleni ile çapraz reaksiyon gösteren zeytin, dişbudak ve çimen polen gruplarının mevsimsel olarak daha geç polenizasyon yapıyor olması nedeniyle çalışma materyali olarak kullanılmıştır.

GENEL BİLGİLER

Tarihçe

Alerji kelimesi Yunanca'dan köken alıp farklı tepki vermek anlamına gelir. Rinit, nazal mukozanın enflamasyonu olarak tanımlanır(13). Alerji terimi ilk kez 1906 yılında Avusturya'lı Clemens von Pirquet tarafından "vücudun kendine yabancı maddelere değişmiş yanıt verme kapasitesi" olarak tanımlamıştır. Prausnitz ve Küstner 1921 yılında, balık alerjisi olan bir kişiye intradermal balık ekstresi enjekte ettiklerinde ani bir kızarıklık ve ödem gözleyip, ilk alerjik reaksiyonun tanımını yapmışlardır. İlk kez Cooke 1923 yılında, Yunanca'da "yerinde olmayan" anlamına gelen "atopi" terimini kullanmıştır. Ishizaka 1967 yılında, saman nezleli hastaların serumunda alerjik reaksiyonları oluşturan Immunglobulin E (IgE) antikoru bularak, temel alerji kavramında önemli gelişmeleri başlatmıştır. Mossmann ve Coffman tarafından 1986'da T helper (Th) hücrelerinin farklı fonksiyonel özellikleri olan sitokinlerin sentezlediğinin belirlenmesi alerjik hastalıklarda patogeneze yönelik yapılan çalışmaların Th2 hücreler üzerinde yoğunlaşmasına neden olmuştur (14, 15). Sonraki yıllarda yapılan çalışmalar alerjik hastalıkların patogenezinde major efektör hücrelerin eozinofil, bazofil, lenfosit, nötrofil, makrofaj ve mast hücrelerinden oluşan inflamatuvar hücreler olduğunu ve alerjik inflamasyonun bifazik karakterde olduğunu göstermiştir. Bugün artık, alerjik inflamasyonun gelişimi ve sonuçlarından tek bir hücre tipinin sorumlu olmadığı, alerjik inflamasyonun kemokin kontrolünde hedef dokuya göç eden inflamatuvar hücreler ile normalde o dokuda bulunan; endotel, epitel, düz kas hücreleri ve fibroblastlar arasındaki karmaşık etkileşim sonucu oluştuğu kabul edilmektedir (14,16).

ALERJİK RİNİT TANIMI VE SINIFLAMASI

Alerjik rinit (AR), alerjen ile temas sonrasında nazal mukoza membranlarında oluşan inflamasyon nedeni ile meydana gelen, burunda konjesyon, akıntı, kaşıntı, hapşırık, gözlerde ve boğazda kaşıntı gibi yakınmalarla seyreden, yaşam kalitesini düşüren, üretkenliği etkileyen, aktiviteyi kısıtlayan, sinüzit, orta kulak iltihabı ve astım gelişimine zemin hazırlayan bir hastalıktır (17,18).

Alerjik rinit, mevsimsel alerjik rinit, perennial alerjik rinit ve mikst tip alerjik rinit olmak üzere 3 tipe ayrılır. Daha çok polenlerin sorumlu olduğu mevsimsel alerjik rinit (MAR) sıklıkla burun kaşıntısı ve ardarda gelen hapşırıklara neden olur. Perennial alerjik rinit (PAR) ise alerjik rinitlerin yıl boyu süren, belli bir mevsime bağlı olmayan formudur. Semptomlar

mevsimsel formla benzerlik göstermekle birlikte burun tıkanıklığı daha belirgindir. Yapılan bir çalışmada AR hastalarında %72'si miks, %17'si mevsimsel ve %11'i perennial alerjik rinit olarak değerlendirilmiştir (19).

Mevsimsel alerjik rinitte en sık karşılaşılan alerjenler ot ve ağaç polenleridir (14,20). Perennial alerjik rinite sebep olan alerjenler ise ev tozu akarları, hayvan kaynaklı proteinler, hamam böceği ve yine ev içi mantarlardır (21). Ancak duyarlı olunan alerjene göre yapılan bu sınıflama her zaman klinik görünümü yansıtmamaktadır. Çünkü alerjik rinitli hastalarda enfeksiyon, sigara ve keskin kokular gibi nonspesifik uyarınlar da alerjenle karşılaşma olmasa dahi yakınmaların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir (20). Ayrıca bazı polenler belirli coğrafi bölgelerde atmosferde yıl boyu kalabildiğinden hastalarda mevsimselden ziyade yıl boyu süren yakınmalara yol açmaktadır (22). Duyarlılığı nedeniyle yıl boyu süren rinit grubuna giren bir hastanın yakınmaları bir yıl içinde aynı dağılımı göstermeyebilir ya da hem polen hem de mantarlara duyarlı olan bir hastada semptomatik dönemin tanımlanmasında zorluk yaşanabilir. Ayrıca hasta birden fazla alerjene karşı duyarlı olabilir ve yıl boyu devam eden yakınmaları baharda artış gösterebilir. Öte yandan inflamasyonun hafif olduğu olgularda polen döneminde mevsimsel özellik oluşturacak kadar belirgin yakınmalar olmayabilir. Bu sebeple yakın zamanda hastaları yakınmaların süresine göre persistan ve intermittan yakınmaları olanlar diye sınıflama eğilimi vardır (20).

Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization) (WHO) ile işbirliği içinde yürütülen “alerjik rinit ve astım üzerine etkisi (ARIA)” başlıklı çalışmada tüm bu öne sürülen gerekçelerle alerjik rinite yeni bir sınıflama getirilmiştir. Yeni önerilen bu alerjik rinit sınıflaması; yakınmaların sürekliliği ve şiddetini esas almaktadır. Yakınmaların sürekliliğine göre intermittan ve persistan; şiddete göre hafif ve orta-ağır olarak gruplandırılması üzerinde durulmaktadır. Bu sınıflamada intermittan hastalarda yakınmaların haftada 4 günden az veya yılda 4 haftadan kısa sürdüğü; persistan hastalarda ise yakınmaların hem haftada 4 günden daha fazla, hem de yılda 4 haftadan uzun sürdüğü kabul edilmektedir. Ayrıca hastalık şiddetinin de hafif veya orta-ağır olmak üzere iki alt başlık altında incelenmesi önerilmektedir (20).

Tablo 1: Alerjik rinitte ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) grubunun sınıflandırması

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Aralıklı Semptom süresi Haftada <4 gün yada <ardışık hafta | Persistan Semptom süresi Haftada >4 gün ve <ardışık hafta |
| Hafif Aşağıdakilerin tümü - Normal uyku - Günlük aktiviteler, spor ve /veya boş zaman etkinliklerinde bozulma yok - İş ve okul hayatında etkilenme yok - Rahatsızlık verici semptomlar | Orta – ağır Aşağıdakilerden biri yada daha fazlası - Uyku bozukluğu - Günlük aktiviteler, spor ve /veya boş zaman etkinliklerinde bozulma - İş ve okul hayatının etkilenmesi - Rahatsızlık verici semptomlar |

EPİDEMİYOLOJİ

Alerjik rinitin global bir sağlık problemi olup dünya nüfusunun yaştan bağımsız olarak yaklaşık %10-25'ini etkilediği ve prevalansının artma eğiliminde olduğu bilinmektedir (23).

Çocukluk döneminde geçirilen enfeksiyonlar, değişen yaşam şartları, çevre ve hava kirliliği, kapalı ortamlarda daha çok yaşamak, sigara içimi, diyet alışkanlığındaki değişiklikler ve bazı genetik faktörler rinitin görülme sıklığını etkilemektedir (20, 24). Alerjik rinit prevalansı değişik ülkelerde yapılan çalışmalarda %4-40 olarak saptanmıştır (2). Örneğin, alerjik rinit her yıl 20-40 milyon Amerikalıyı etkilemekte olup buna erişkinlerin %30'u ve çocukların %40'ı dahildir (25,26).

Alerjik rinit olgularının %80'i 20 yaşından önce başlar. Ortalama başlangıç yaşı, 12-15 yaş arasındadır. Çocukluk çağında erkeklerde daha sıktır, ancak yaş ilerledikçe bu oran eşitlenir ve hatta kadınlarda daha fazla görülmeye başlar (27).

RİSK FAKTÖRLERİ

Genetik Yatkınlık

Alerjik rinit gelişiminde multifaktöriyel poligenik kalıtım söz konusudur. Bu nedenle pek çok farklı genetik kod olabilmektedir. Ailesel olarak atopik hastalıklara yatkınlık söz konusudur (28). Halen geçerli olan tahminlere göre bir alerjik ebeveyni olan çocuğun alerji geliştirme riski %30-50 iken, ebeveynlerinden her ikisi de alerjikse bu oran %60-80'e yükselmektedir. Son yıllarda atopinin kalıtımında annenin daha belirleyici rol oynadığı öne

sürülmüştür. Ancak bunda hangi mekanizmanın rol oynadığı bilinmemekle birlikte, genetik olmayan faktörler üzerinde de durulmaktadır (26).

Çevresel Etkenler

Kalıtıma ek olarak çevrenin de alerji gelişiminde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Tek yumurta ikizleri ile ilgili çalışmalar, genetik olmayan faktörlerin güçlü rolünü ortaya koymaktadır. Genetik yapıları aynı olmasına rağmen tek yumurta ikizlerinin sadece %25-50'sinde aynı alerjenlere karşı duyarlılık görülmektedir. Bu farkların esas olarak değişik çevresel faktörlerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Belli bir zaman süresince, belli bir alerjenle yüksek düzeyde karşılaşan kişinin o alerjene karşı duyarlılık kazanma şansı daha az karşılaşan kişiye oranla fazladır (29). Çevresel etkenler hastalığın ortaya çıkmasında önemli rol oynayabilir. Çevresel etkenler arasında inhale edilen aeroalerjenler (ev tozu, ot ve ağaç polenleri, küf mantarı sporları, hayvan deri, tüy ve döküntüleri); besinsel alerjenler; viral, bakteriyel, fungal enfeksiyonlar; sigara, hava kirliliği, egzersiz, soğuk hava, ilaçlar ve böcek zehirleri sayılabilir. Bunlara özellikle yaşamın ilk yıllarında maruz kalınması alerji gelişme riskini arttırmaktadır. Henüz mekanizmaları tam olarak bilinmemekle beraber artan hava kirliliğinin, allerjik hastalık sıklığını arttırdığı düşünülmektedir (30).

Hava kirliliğine neden olan endüstriyel artıklar; sülfürdioksit, ozon, nitrojen dioksit ve havadaki partikül yoğunluğudur. Çevresel hava kirliliğinin önemi, kirliliğe neden olan partiküllerin burun mukozasına yapışmasıdır. Bu partiküller önemli bir alerjen taşıyıcı görevi görürler. Kapalı ortamda geçirilen süre arttıkça sigara dumanına olan maruziyet de artar. Sigara dumanı bir başka çevresel kirletici ve allerjik rinit artışına neden olabilecek etkidir. Sigara içimi IgE düzeyini arttırıcı rol oynayabilir (31,32).

ALERJENLER

Alerjenler spesifik IgE antikor oluşumunu uyaran ve bu antikor ile reaksiyona giren antijenlerdir. Alerjenler genelde protein ya da glikoprotein yapısında olup 5-50 kDa molekül ağırlığındadır. Bir alerjen ekstraktının içinde çok sayıda antijen bulunmaktadır. Alerjenler major ve minör alerjenler olarak ikiye ayrılabilir. Bu antijenlerin tümü duyarlılığa neden olmaz. Az sayıda hastada duyarlanmaya yol açan alerjenler minör alerjenler olarak adlandırılır. Hastaların yarısından fazlasında duyarlanmaya neden olan alerjenler ise major alerjenler olarak adlandırılır ve ekstraktın toplam ağırlığının sadece %1'ini oluşturur. Genelde bir alerjen ekstraktı içinde 1 ile 4 arasında majör alerjen bulunur. Alerjenin immün duyarlanmaya neden olan, özel bir aminoasit dizilimi gösteren bölgesi “epitop” veya “antijenik determinant” olarak adlandırılır. Duyarlı kişilerde aynı alerjen molekülünün farklı

epitopları yanıt oluşturabilmektedir. Bu durum genetik olarak major histokompatibilite kompleksi (MHC) Class II genlerinin kontrolü altındadır (33,34).

Alerjenler vücuda solunum yolu ile, sindirim yolu ile, direk temas ile ve enjeksiyonla alınabilir. Pratikte en sık karşılaşılan inhalan alerjenlerdir. İnhalan alerjenler alerjik rinite sebep olan önemli alerjen grubudur. İnhalan alerjenler ev içi ve ev dışı alerjenler olarak 2 alt gruba ayrılır. Polen ve funguslar ev dışı alerjilere sebep olurken, funguslar, hayvanlar, ev tozu akarları ve hamam böceği alerjeni ev içi alerjiye sebep olurlar. Besin ve mesleki alerjenler alerjik rinitin nadir sebepleridir (35).

Bir partikülün inhalan alerjisi yapabilmesi için bazı özellikleri olması lazımdır. Bunlar Thommen'in kuralları olarak bilinir. Buna göre;

1. Polen alerjenik olmalıdır.
2. Polen rüzgarla taşınabilmelidir.
3. Polen çok fazla miktarda olmalıdır.
4. Uzak mesafelere taşınabilmesi için 10-50 mikron boyutunda olmalıdır.
5. Bitki insan çevresinde yayılabilme özelliğinde olmalıdır.

Alerjik rinitin en önemli ve en sık nedeni polenlerdir (Ot, ağaç ve çiçek polenleri). Polenler genellikle sabahları salınır ve özellikle rüzgarlı günlerde miktarları fazladır. Yağmur sırasında genellikle yere düşerler ve miktarları azalır. Polenler mevsimsel varyasyon gösterirler. Ağaç polenleri erken bahar döneminde, otlar geç bahar ayları ve yaz boyu, çayır polenleri ise geç yaz ve sonbaharda sorun oluştururlar. Ayrıca alerjen tipleri iklim farklılıkları nedeni ile jeografik dağılım ayrıcalığı da gösterirler. Kuzey yarıkürede polen sezonu Şubat-Mart aylarında başlayabilir (ardıç Akçaağaç, fındık). Mayıs ayında en önemli alerjen huş ağacıdır. Haziran-Temmuz aylarında ot polenleri hüküm sürer. Sonbaharda kuru ot polenleri ağırlıklıdır. Ev tozu ve ev tozu akarları, yıl boyu etkindir. Bunlar insan ve hayvan epitel döküntüleri ile beslenirler. Bu nedenle yatak odalarında, yatak içlerinde, yastıklarda ve mobilyalarda sıklıkla bulunurlar. Majör alerjeni fekal partiküllerdir. Yüksek rakımdaki evlerde ev tozu akarlarının sayısı az bulunmuştur. Bu muhtemelen yüksek yerlerdeki nem ve ısı oranı ile ilişkilidir (36).

Polenler

Tohumlu bitkiler tarafından üretilen bir vejetatif iki generatif olmak üzere toplam 3 çekirdek içeren, erkek üreme organlarından serbest kalarak etrafa saçılan hücrelerdir. Bu saçılmalar genellikle tek, bazen de dördümlü gruplar (tetrat) veya küme şeklinde (poliyad) olabilmektedir. Şekil renk ve içerik bakımından farklılıklar gösteren polenler genellikle elipsoittirler. Havada uçarak polen bulutunu toprağa dökülerek de polen yağmurunu oluştururlar (37).

Genellikle sarı renkte olan polenlerin siyah, kırmızı, mor, eflatun vs renklerine de rastlanmaktadır. Polenler bitkilerin erkek gametleridir. Genelde protein ya da glikoprotein yapısında olup 5-50kDa molekül ağırlığında, büyüklükleri 5-200µm arasında değişmektedir. Polenler sporoderm adı verilen bir kabuk ile sarmalanmıştır. Sporoderm dışta eksin içte ise intin olmak üzere iki tabakadan oluşur. Eksin tabakası palinolojik araştırmalarda en büyük öneme sahip tabaka olup dayanıklı organik bileşiklerden oluşur. Eksin tabakası karotinoid esterlerin oksidatif polimerlerini içeren sporopolenin maddesinden oluşmaktadır. Bu madde yüksek sıcaklık ve basınçtan etkilenmediği gibi aynı zamanda asitlere ve enzimlerin yol açacağı bozulmalara karşı da oldukça dirençlidir. Erdthman'a göre seksin ve neksin, Faegri-Iversene göre ise ekteksin ve endeksin olmak üzere iki kısımdan oluşan eksin tabakasının hemen altında intin adı verilen ikinci bir tabaka bulunur. Bu tabaka selüloz ve pektin yapıdadır ve fazla dayanıklı olmayıp kolay bozulmaktadır. Yapılan son çalışmalar sporodermin dış kısmının mantol adı verilen bir örtü ile kaplı olduğunu göstermiştir. Döllenmede önemli işlevleri olduğu düşünülen bu örtü protein yağ ve karbonhidratlardan oluşmaktadır (38).

Rüzgarda tozlaşan bitkiler, döllenmeyi güvence altına almak için çok fazla miktarda polen üretirler. Örneğin: *pinus sp* (Çam)' ta bir erkek kozalak yılda 5 milyon civarında, ağacın kendisi ise 12,5 milyara yakın polen üretebilmekte ve şiddetli rüzgarda 300 km'ye kadar uçuşabilmektedirler. *Fagus sp* 'ta bir çiçek durumu ürettiği polen sayısı 12 bin iken, tek bir ağaçta bu miktar 2 milyara kadar çıkmaktadır. Yine *juglans regia* 'nın 2 milyon, *corylus sp*'un ise 5 milyon civarında polen meydana getirebilmektedir (39). Hava polenleri çalışmalarında polenlerin ait oldukları bitki grupları temel olarak 3 grup altında toplanır. Bunlar; odunsu bitkiler, çimenler ve otsu bitkiler olmak üzere gruplandırılırlar. Genellikle atmosferde tespiti yapılan polen grubu odunsu bitki polenleridir. Sebebi odunsu bitkilerin otsu bitkilere oranla daha fazla polen üretmelerinden kaynaklanmaktadır.

POLEN ALERJİSİ

Alerjik polenler spesifik IgE antikorunu oluşturan ve bu antikor ile reaksiyona giren antijenlerdir. Polenler vücuda solunum yolu, sindirim yolu ve direk temas ile alınabilir. Pratikte en sık karşılaşılan inhalasyon yoludur.

Polenlerin mevsimsel olarak atmosferde bulunmalarını coğrafik ve iklim özellikleri belirler bu nedenle değişik ülkelerde, bu ülkelerin değişik bölgelerinde polenlerin farklı klinik önemleri vardır. Belli bir bölgede ise polenizasyon sezonu yıldan yıla çok az değişir. Ancak atmosferdeki polen miktarı yıldan yıla farklılık gösterebilir. Atmosferdeki polen miktarı sıcak ve kuru günlerde fazla iken yağışlı günlerde daha azdır. Bu nedenle polen yayılımı ilkbahar sonunda ve yaz boyunca yüksek seviyeye ulaşır. Duyarlı kişilerde belirtilerin ortaya çıkması için gerekli polen tanesi sayısı tam olarak bilinmemekte birlikte metreküp de 10 – 50 polen tanesi eşik değer olarak kabul edilmektedir.

ALERJİK RİNİT TANI ve FİZİK MUAYENE BULGULARI

Alerjik Rinitli Hastalar için 2001 ARIA (Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma) Uzlaşma Raporu Kriterlerine göre (20):

1. Öyküde tipik alerjik rinit semptomlarının varlığı (burun akıntısı, hapşırık, burun tıkanıklığı ve burun kaşınması şikayetlerinden en az ikisinin hemen hergün ve 1 saatten uzun süre olması)
2. Alerjik deri testinde pozitiflik saptanması
3. Semptomların genellikle gündüz artış gösterip gece azalması (diurnal ritim)
4. Endoskopik nazal muayenede seröz ve/veya muköz akıntı; soluk, mavimsi renkte ve ödemli mukoz, nazal pasajda daralma, konkalarda hipertrofi ve/veya polipoid görünüm saptanması
5. Serum total ve/veya spesifik IgE yüksekliği.

İlk iki maddenin pozitif olması alerjik rinit olarak tanımlanır. Diğerleri ayırıcı tanı ve ilave hastalık bakımından tanıyı desteklemek için kullanılır.

Fizik Muayene; Burun Belirtileri ve Bulguları

- 1- Kaşınma
- 2- Alerjik selam: Alerji hastası, el ayası ile burun ucunu yukarı kaldırarak, hem burun kaşınmasını gidermeye çalışır, hem de bu hareket sayesinde nazal valv açısını genişleterek burun solunumunun rahatlamasını sağlar. Burun supratipinde çizginin oluşması için bu hareketin en az 2 yıldır yapıyor olması gerekir.
- 3- Burun solunumunda güçlük
- 4- Burun ucunda maserasyon, nazal kavitede seröz sekresyon

5- Refleks olarak, yüz ve burun buruşturmak(40).

Fizik Muayene; Göz belirtileri ve Bulguları

1. Uzun, ipek gibi kirpikler
2. Dennie – Morgan çizgileri: Alt göz kapağında venöz staza bağlı olarak oluşan horizontal çizgiler
3. Konjonktivit, gözlerde yanma, kaşınma, sulanma
4. Alerjik şiner: Alt göz kapağının altındaki derinin renginin koyulaşmasıdır. Alt göz kapağında görülen bu koyulaşmanın nedeni kronik venöz staza sekonder epidermiste hemosiderin toplanmasıdır (40).

Fizik Muayene; Ağız Belirtileri ve Bulguları

- 1- Damak ve genizde kaşıntı
- 2- Dental ark ve damakta gelişim hataları
- 3- Ağız solunumu ve ağız açıklığı (Adenoid yüz)
- 4- Ağız açıklığına bağlı olarak tükürük asiditesinin artmasına bağlı diş çürümeleri (40).

ALERJİ İLE İLGİLİ TANI TESTLERİ

Nazal Smear

Nazal yayma, alerjik ve nonalerjik rinitlerin ayırıcı tanısında önerilen bir tanı yöntemidir. Burun akıntısı bir lam üzerine yayılarak giemza boyası ile boyanır ve ışık mikroskopu ile incelenir. Eozinofil sayısı sayılan hücrelerin %15'inden fazla ise nazal eozinofiliden bahsedilir. Sensitivitesi düşük fakat spesifitesi yüksek bir testtir. Eozinofili görülmemesi alerjik riniti ekarte ettirmez. Klinik olarak alerjik rinit tanısı konulan hastaların hepsinde nazal yayma yapmaya gerek yoktur (41).

In-Vivo Testler

Cilt testleri alerji pratiğinde önemli yeri olan testlerdir. Bu testlerin temeli, derideki duyarlanmış mast hücrelerinin lokal bir alerjik cevabı başlatmak için spesifik bir alerjen ile indüklenmesine dayanmaktadır. Alerjenin cilt altına uygulanmasıyla oluşacak kabarıklık ve eritem reaksiyonunu gözlemeye dayanmaktadır ve bu teknik spesifik antijene karşı IgE antikör varlığında etkilidir (42).

Oluşan bu reaksiyonun spesifikliğı ve duyarlılığı uygulanan alerjenin konsantrasyonuna ve kullanılan cilt testi metoduna bağlıdır. Pozitif deri testi sonuçları o kişide her zaman

hastalık bulunduğu anlamına gelmez. Toplumda birçok kişinin deri testinde birçok alerjene karşı duyarlılık saptandığı (spesifik IgE bulunduğu) halde bu kişilerde herhangi bir alerjik hastalık olmadığı görülmektedir. Böyle kişiler “asemptomatik atopik” olarak tanımlanır. Negatif test sonuçları da (spesifik IgE bulunmaması) hastalık olmadığı anlamına gelmemektedir (43).

Cilt Testleri

Cilt testleri hasta cildinde spesifik alerjenle reaksiyona girecek IgE antikorların olup olmadığını tespit etmek amacıyla kullanılır. Eğer IgE antikorları varsa antijen antikor birleşmesi sonucu mast hücrelerinden histamin açığa çıkar ve test bölgesinde endürasyon ve hiperemi oluşur. Yapılan test hastada IgE antikorlarının seviyesini de dolaylı olarak verir. Birçok çalışmada cilt testleri ile klinik semptomlar ve serumda spesifik IgE ve total IgE arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Klinikte en çok kullanılan deri testleri epikütan (Prick, Stratch) ve intradermal testlerdir (44).

Prick Test

Prick test özellikle alerjik rinite sebep olan çeşitli alerjenlerin ortaya konulmasında en güvenilir ve yaygın olarak kullanılan testlerden biridir. Prick test basittir, kolay uygulanır, hastaya az acı verir ve ucuzdur. Test solüsyonları stabildir. Sonuçları semptomlar ile çok iyi korelasyon gösterir. Komplikasyonları azdır. Sensitivite düşüklüğüne bağlı olarak ortaya çıkan yanlış negatif reaksiyon en önemli dezavantajıdır. Tüm prick test yöntemleri yanlış negatif sonuçlar verebilir. Prick testin sensitivitesi % 73.2- 82.5 arasında değişmektedir (44).

İntradermal Testler

Antijen ekstreleri küçük miktarlarda deri içine enjekte edilir. İntradermal test, spesifik alerjik duyarlılığın tespitinde, scratch ve prick testlere oranla daha kesin sonuçlar verir (45). Test sonuçları 15-20 dakika içinde, endürasyonun çapına göre değerlendirilir. Sensitivitesi daha yüksektir, fakat daha fazla zaman alır, ağrı verir, yalancı pozitif reaksiyon riski ve anaflaksi riski fazladır. Bronş hiperreaktivitesi olan hastalarda, çok düşük dozlar bile astım atağını başlatabilir.

Hedef Organa Provokasyon Testleri

Nazal provokasyon testi: Özellikle mesleksel rinit tanısında ve araştırma amaçlı kullanılır.

Nazal mukosilier klirens ölçümü: Araştırma amaçlı kullanılır.

Nazal havayolunun değerlendirilmesi: Rinomanometri ve akustik rinometri alerjik rinitli hastalarda havayolunun objektif olarak değerlendirilmesi için kullanılan metodlardır. Görüntüleme yöntemleri AR tanısı için genellikle gerekli değildir. Ancak eşlik edebilecek üst solunum yolu patolojilerinin belirlenmesinde yardımcıdır(44).

Alerjen spesifik IgE: Serum içindeki alerjen spesifik Ig E'nin tespitinde immünoradiometrik metodlar (RAST, F/N mRAST, ELISA, Chemiluminometrik analiz vb.) kullanılır. RAST (Radio Allergo Sorbent Test) bu metodlar içinde en iyi bilinenidir. Testte kullanılan alerjen ekstraları bir protein antijeni karışımıdır. Bu karışımlar içinde 20 ile 50 arasında antijen bulunur. Antijen spesifik IgE'nin tespitinde kullanılan metodların duyarlılığı, kullanılan ekstralara bağlı olarak değişkendir. İnhalan alerjiler için RAST sisteminin duyarlılığı %60-80 ve spesivitesi % 90'dan fazladır. RAST testi pozitif ise, hastaların büyük bir çoğunluğu Ig E sensitiftir(40).

ALERJİK RİNİTİN TEDAVİSİ

Alerjik rinitte tedavi alerjiden korunma ve çevre kontrolü; medikal tedavi; immünoterapi olmak üzere 3 başlıkta incelenebilir.

Alerjiden Korunma ve Çevre Kontrolü

Alerjik rinit tedavisinde başarı için ilk koşul alerjiden korunmaktır (46). Genel bir kural olarak polenler ve mantar sporları gibi dış ortam alerjenleri ile temasın kontrolü, ev içi alerjenlerin kontrolünden daha güçtür. Ne yapılırsa yapılsın bazı karşılaşmaları önlemek mümkün olmayabilir. Ancak temas miktarının azaltılması bile hastanın yaşam konforunda ve ek ilaç kullanma gereksiniminde önemli iyileşmeler sağlayabilir. Özetle hastaların polen oluşturan kaynaklardan uzak durmaları (polen mevsiminde pikniğe ve açık havaya çıkmaktan sakınılması gibi), evde veya arabada kapı ve pencerelerin polen mevsimi boyunca kapalı tutulması, gerekirse maske takılması önerilebilir. Özellikle kuru ve rüzgarlı havalarda havadaki polen yükünün en yüksek seviyeye çıktığı, yağışlı havada polenlerin yere ineceği mutlaka hastalara anlatılmalıdır. Ev içi alerjenlerden korunma da ise evlerin yeterince havalandırılması ve yeterince güneş görmesi, nem ve rutubetten korunması, geçirgen olmayan yatak örtüleri, yıkanabilir yatak, yorgan ve yastık kullanılması, evde hayvan beslenmemesi ve hayvansal ürünlerden yapılmış eşyaların kullanılmaması, tozların ortadan kaldırılması gerekir. Örtü, yastık, yatak dipleri ve battaniyeler her hafta vakumlanmalı, yatak takımları sentetik olmalı, haftada bir 60 derecede yıkanmalıdır. Mobilya, pencere kenarları, perde tozları haftada bir ıslak bezle silinmelidir. Akarasitler mite sayısını azaltmada faydalı olabilir (47).

İlaç Tedavisi

Antihistaminikler

Antihistaminikler H1 reseptörlerini bloke ederek histaminin neden olduğu düz adele kontraksiyonu, vasküler permeabilite artışı, sekresyon artışı ve kaşıntı gibi reaksiyonların oluşmasını önler. Etki mekanizmaları dikkate alındığında antihistaminikler alerjenle karşılaşmadan önce verildiğinde maksimum ölçüde etkindirler. Klasik olarak antihistaminikler sedatif ve non-sedatifler olarak gruplandırılırlar. Antihistaminikler sistemik kullanımın yanısıra nazal mukozaya topikal olarak da kullanılabilirler. Antihistaminikler alerjik rinit olgularının burun akıntısı, geniz akıntısı, hapşırma, kaşıntı hissi gibi semptomlarının düzeltilmesine oldukça etkilidir. Nazal konjesyona fazla etkisi yoktur (48).

Kortikosteroidler

Alerjik rinitin tedavisinde en sık kullanılan ajan topikal nazal steroidlerdir. Kortikosteroidler güçlü anti-enflamatuar ajanlardır. Sistemik olarak verilen kortikosteroidler primer olarak geç faz reaksiyonları etkilerken topikal kortikosteroidler birkaç haftalık bir ön tedaviden sonra erken faz reaksiyonlarını da inhibe ederler. Sistemik kortikosteroidlerin alerjik hastalıklar tedavisindeki etkinliği uzun yıllardır bilinmesine karşın yan etkileri nedeni ile yaygın kullanıma girmemişlerdir. Topikal kortikosteroid preparatları uygulandıkları bölgede sistemik kullarımdakinden daha iyi bir etkinlik gösterirken dar yan etki profilleri ile de büyük avantaj sağlamaktadırlar. Mevsimsel alerjik rinitlilerde steroid tedaviye alerjen mevsimi başlamadan günler önce başlanması ve tedavinin alerjen mevsimi boyunca sürdürülmesi önerilmektedir (49).

Dekonjestanlar

Dekonjestanlar alfa adrenerjik reseptörlere etki ederek nazal mukozada vazokonstriksiyon oluştururlar ve geçici olarak konka ve mukozadaki şişliği azaltırlar. Dekonjestanlar burun tıkanıklığı semptomunun düzelmesini sağlarlar, buna karşılık alerjik hastalardaki burun akıntısı, kaşıntı ve hapşırma şikayetlerine etkileri yoktur(48).

Mast Hücre Stabilizörleri

Mast hücre stabilizörleri (kromolin sodyum ve nedokromil sodyum) sensitize olmuş mast hücreleri ile reaksiyona girerek degranülasyonu inhibe eder ve histamin, lökotrien gibi enflamatuar mediatörlerin salımmına engel olurlar. Antijenle temastan önce kullanıldığında hastanın erken ve geç dönem alerjik reaksiyonlarını önler (48).

Lökotrien Antagonistleri

Lökotrienler alerjik reaksiyonun önemli mediatörlerindedir. Lökotrienler üzerinde etkisi olan bu ilaçlar tek başına ya da antihistaminiklerle kombine şekilde kullanılan preparatları bulunmaktadır. Bu amaçla kullanılan ajanlar zafirlukast ve montelukasttır. Mevsimsel alerjik rinitli hastaların %10'unda AR medikal tedavisine montelukast eklenmesi gerektiğini gösterilmiştir (91).

Antikolinergik Ajanlar

Alerjik rinitte başlıca semptomun burun akıntısı olduğu durumlarda tercih edilebilirler. Burun mukozasındaki salgı bezlerinin uyarılması parasempatik sinir sistemi ile sağlandığından topikal etkili parasempatolitik ipratropium bromide methacoline'i inhibe ederek 6 saat süreyle nazal hipersekresyonu azaltır (49).

İmmünoterapi

Alerjik semptomlara yol açan antijenlerin düşük dozdan başlanarak giderek artan dozlarda verilmesi ile alerjenlere karşı oluşan immün yanıtların değiştirilmesi işlemidir. İmmünoterapi ile spesifik IgE artışı engellenmekte ve IgG antikorlarının sentezlenmesi sağlanmaktadır. En iyi sonuç çayır polenlerine karşı alınmaktadır. İmmünoterapi ilaçlarla semptomların kontrol altına alınmadığı, ilaç tedavisini kabul etmeyen ya da ilaçların istenmeyen reaksiyonlara neden olduğu hastalarda uygulanabilir. İmmünoterapi ciddi immün yetmezlikte, malignitelerde, ciddi psikiyatrik bozukluklarda, beta bloker kullananlarda, ağır astımlarda, anafilaksi durumunda epinefrin verildiğinde ciddi kardiovasküler problemi olacaklarda, 5 yaşın altında ve gebelerde yapılmaz. Ancak immünoterapiye başlanmışsa gebelerde tedaviye devam edilir. Genellikle subkutan enjeksiyon ile bazı merkezlerde ise sublingual, oral ya da nazal yoldan uygulanmaktadır. Dört-altı ay sonra sonuç alınmaya başlanırsa da asıl sonuç 3 sene sonra alınır. Sonuç alındığı takdirde bu süre 5 seneye çıkarılabilir. Etki süresinin ise uzun yıllar devam ettiği bildirilmiştir (50).

JUNIPERUS L. (ARDIÇ)

Cupressaceae familyasına ait olan *Juniperus* cinsi kozalaklı bitkiler içerisinde yer almaktadır. Yaklaşık olarak 60 taksona sahip olan *Juniperus* cinsi Kuzey Yarımkürede geniş bir coğrafik yayılışa sahiptir.

Bir veya iki evcikli, herdem yeşil ağaç ve çalılardır. Yaprakları bazı taksonlarda üçlü çevresel dizilmiş olup, iğne yaprak şeklindedir veya bazı taksonlarda ise karşılıklı çapraz

diziliş gösterir ve pul şeklindedir. Pul yapraklara sahip olan ardıç türlerinde gençlik dönemimde sürgünlerde yapraklar iğne şeklinde ve üçlü çevresel dizilişlidir. İğne yaprakların üst yüzeyinde belirgin tek veya çift stoma bandı görülür ve enine kesitlerinde iletim demetinin altında tek bir reçine kanalı yer alır. Erkek ve dişi çiçekler terminal veya yan durumludur. Her bir erkek çiçek çok sayıda peltat veya ovat biçimli etamin pulundan oluşur. Her bir etamin pulunun altında 2-6 adet çiçek tozu (polen) torbaları yer almaktadır.

Dişi çiçek karşılıklı veya çevresel dizilmiş 3-8 puldan oluşur ve küre şeklindedir. Pulların hepsi veya bazıları üreyimlidir. Üreyimli pulların iç tarafında 1 ya da 2 adet tohum tomurcuğu yer almıştır. Üzümü kozalak pulları birbirleriyle kaynaşmıştır, etlidir ve açılmazlar. 1-3 yılda olgunlaşırlar. Olgunlaşmadan önce yeşil olan kozalaklar olgunlaştığında vişneçürüğü kırmızı, kırmızı kahverengi, mavi, mavi siyah gibi renkler alırlar ve üzerleri çoğunlukla dumanlı gibidir. Her bir kozalakta 1-12 adet yumurtamsı veya köşeli ve kanatsız tohum bulunur. Tohumlarında çimlenme engeli vardır. Çimlenebilmek için toprakta iki veya daha fazla yıl bekler. Kabukları genellikle ince, uzunlamasına şeritler halinde çatlaklı ve liflidir (51).

Ülkemizde *Juniperus* cinsinin doğal olarak yayılış gösteren 8 türü bulunmaktadır. Bunlar;

1. *Juniperus durupacea* Lab. (Andız, Enek)

2. *Juniperus communis* L. (Ardıç)

Bu türünde iki varyetesi vardır.

Juniperus communis var. *communis*

Juniperus communis var. *saxatilis*

3. *Juniperus oblonga* Bieb.

4. *Juniperus oxycedrus* L. (Katran ardıcı)

Bu türünde kozalak büyüklüğü ve yaprak enine göre iki alttürü vardır.

Juniperus oxycedrus subsp. *oxycedrus* (Katran ardıcı)

Juniperus oxycedrus subsp. *macrocarpa* (Deniz ardıcı)

5. *Juniperus phoenicia* L. (Finike ardıcı)

6. *Juniperus foetidissima* Willd. (Kokar ardıç)

7. *Juniperus sabina* L. (Saçağacı)

8. *Juniperus excelsa* Bieb. (Boz ardıç, Boylu ardıç)

Bu türünde iki alttürü bulunmaktadır.

Juniperus excelsa subsp. *excelsa*, *Juniperus excelsa* subsp. *polycarpus*

Bu türlerden *Juniperus communis*, *Juniperus oxycedrus*, *Juniperus foetidissima* ve *Juniperus excelsa* Denizli ve çevresinde doğal olarak yayılış göstermektedir.



Şekil 1: *Juniperus communis*



Şekil 2: *Juniperus oxycedrus*



Şekil 3: *Juniperus foetidissima*



Şekil 4: *Juniperus excelsa*

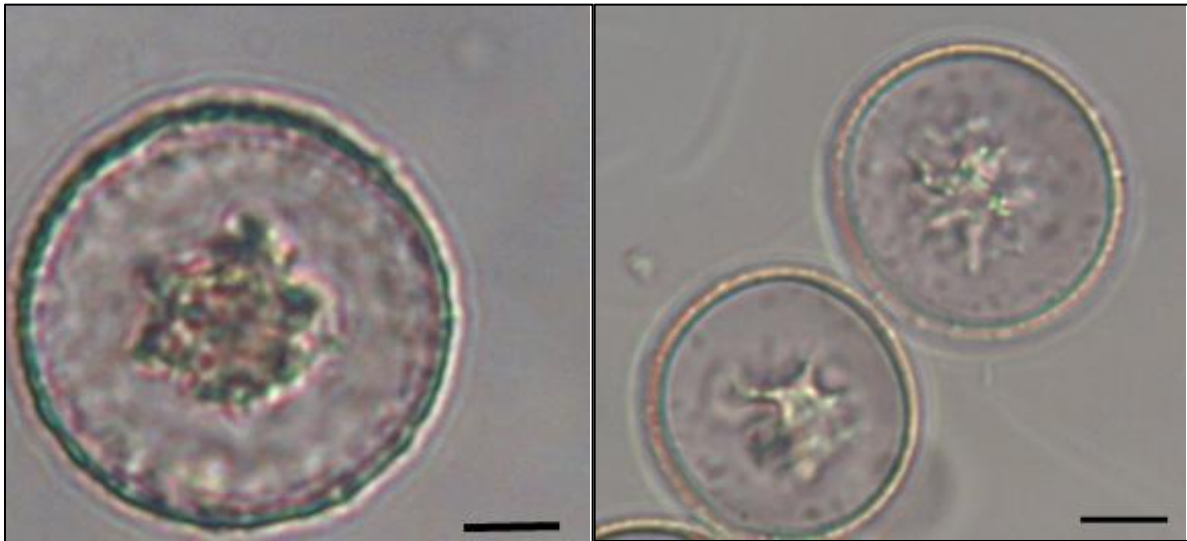
*Juniperus*lar anemogam bitkiler olduğu için çok sayıda polen üretirler. Denizli florasında *Cupressaceae* familyasına ait *Cupressus*, *Cupressocyparis*, *Juniperus* ve *Thuja* cinsine ait türler bulunmakta ve bunlardan bir kısmı park, bahçelerde ve mezarlıklarda süs bitkisi olarak değerlendirilmektedir.

Bousquet, *Cupressus* polenlerinin deri testlerinde pozitif etki gösterdiğini ve saman nezlesine neden olduğunu belirtmiştir (52). Ramirez, *Juniperus*'un özellikle kış aylarında şiddetli solunum yolu hastalıklarına neden olduğunu söylemiştir (53). Guardia ve ark. ise *Cupressaceae* familyası polenlerinin son yıllarda Akdeniz ülkeleri atmosferinde görülen en önemli allerjenler arasında yer aldığını ifade etmişlerdir (54). Sin, *Cupressaceae* familyası polenlerinin allerjitesinin en yüksek taksonlar arasında olduğu bildirilmiştir (55,56).

Juniperus polenleri polen şekli olarak sferoid olup inaperturattır. Granüllü bir ornemantasyona sahiptirler.

Tablo 2: Ardıç polen özellikleri

| | |
|-----------------|-------------|
| Polen şekli | Sferoid |
| Apertür tipi | İnaperturat |
| Ornemantasyon | Granüllü |
| Eksin kalınlığı | 0,5-1,1 µm |
| İntin kalınlığı | 0,1-0,7µm |
| Çapı | 20-30 µm |



Şekil 5: Cupressaceae familyası polenleri (Bicakci, A, 2009)

POLEN MARUZİYET ODALARI

Polen maruziyet odaları yüksek ölçüde standardize edilmiş çevre koşulları altında, hastaların stabil ve yeniden üretilebilir bir allerjene maruz bırakıldığı kapalı bir sistemdir. Değişken süre (3-4 saat) ve günlerde (3-4 gün) belirli sayıdaki hastaya çalışılmak istenen alerjen cinsinin sabit konsantrasyonda hastaların direkt temasının sağlandığı 30 dakikalık periyotlarda hasta semptom skorlarının toplanıp oda içerisindeki polen konsantrasyon ölçümlerin yapıldığı bir sistemdir (9,10).

Başlangıçta mesleki maruziyetleri araştırmak için kullanılan polen maruziyet odaları daha sonra antihistaminikler, nazal kortikosteroidler, lökotrien antagonistleri ve immünoterapi tedavi etkinliği, farmakolojik ajan doz aralığı, farmakodinamik çalışmalarda ilaç etkilerinin değerlendirildiği faz 3 çalışmalarında ve AR patofizyolojisi çalışmalarında kullanılmıştır (6).

Birçok ülkede farklı polen maruziyet odaları bulunmaktadır. Environmental Exposur Unit (EEU), Vienna Challenge Chamber (VCC), Fraunhofer Institute Environmental Challenge Chamber, Atlanta Allergen Exposure Unit, Biogenics Research Chamber, Allergen BioCube, Chiba and Osaka Environmental Challenge Chamber (6,8).

Çalışma prensipleri açısından standardize olmayan bu birimlerin fiziksel ve mühendislik özellikleri farklılıklar göstermektedir. Bu farklılıklar alerjen dağılımının izlenimi (lazer partikül sayacı, durham, burkard cihazları) hava kalite ve kontrollerin değerlendirilmesi (hepa filtre vs) için farklı teknolojiler kullanılmasından kaynaklanmaktadır. Farklı merkezlerdeki polen maruziyet odalarının 3 ortak paydası polen sezonuna uygun meteorolojik sabit bir ortam oluşturmak, sabit alerjen konsantrasyonu ve semptom skorlarının veya çalışma yapılan konu hakkında çok iyi bir dökümantasyon sağlamaktır (6,8).

Avantajları

Polen maruziyet odalarının önemli avantajı havadaki potansiyel alerjenlerin (örn. küf sporları) ve çevresel faktörler gibi değişkenlerin ortadan kaldırılmasıdır. Bir diğer avantaj polen maruziyet odalarında yeterli alerjen pozlama sağlamak için kontrollü bir atmosferik ortamı oluşturmaktadır. PMO çalışmaları yüksek duyarlılık ve özgüllük değerlerine sahip tekrarlanabilir bir testir (6,9).

Dezavantajları

Polen maruziyet odalarının önemli dezavantajları doğal ortam faktörlerinin sınırlandırılması, mevsimsel semptom alevlenmelerinin yokluğu, gerçek hayattaki alerjen maruz kalımına göre daha kısa maruz kalım süresi, deney ortamı (suni çevre, katılımcıların normal yaşam aktivitelerinin azlığı, diğer gönüllülere yakınlık), katılımcıların demografilerinin PMO bölgesine kısıtlı olması (özellikle birçok PMO seanslı deneylerde) Yapılan çalışmaların mevcut tesislerin mühendislik ve fiziksel özelliklerindeki farklılıklardan dolayı standardize olamaması yapılan çalışmaların kontrol ihtiyacı duymasına neden olmaktadır. FDA onayının olmaması da PMO yaklaşımının bir diğer kısıtlılığıdır (6-10).

GEREÇ VE YÖNTEM

ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ BİLGİLER

Bu çalışma Polen maruziyet odalarında yapılan temel ve klinik bilimsel çalışmaların doğruluğunun araştırılması ve karşılaştırılmasında etkin bir doğal ortam modeli (izole ardıç polen duyarlılığı) olabilir mi sorusuna yanıt bulmak amacıyla 01.01.2014-31.12.2014 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi KBB Hastalıkları ve Pamukkale Üniversitesi Biyoloji Ana Bilim Dalı tarafından Denizli/Türkiye’de yapılmıştır.

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan 05.11.2013 tarihli 2013/14 sayılı etik kurul onayı alındı. Araştırmamız prospektif klinik bir çalışma olarak yürütüldü.

HASTA SEÇİMİ

Pamukkale Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Alerji Polikliniği (Denizli/Türkiye) 2004-2014 yılları arasında deri prick test yapılan 2578 hastanın bilgilerinin saklandığı veri bankası retrospektif olarak tarandı. Prick testi pozitif olarak değerlendirilen 1288 hasta içerisinde izole ardıç poleni duyarlılığı olan 22 hasta tespit edildi. Hastalar ile iletişime geçilerek Pamukkale Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Alerji Polikliniğine kontrole çağrıldı. 6 hastanın şehir değişikliği yapmış olduğu ve 2 hastanın ailesel nedenlerle kontrole gelmek istememesi nedeniyle 14 hasta alerji poliklinik kontrolüne geldi.

Kontrole gelen 14 hastanın tablo 4 deki ayrıntılı alerji polikliniği anamnez ve değerlendirme formu doldurulup nazal endoskopik muayeneleri dahil KBB bakısı yapıldı. Kontrole gelen 14 hastaya deri prick testi uygulanarak hastaların tamamında izole ardıç ağaç duyarlılığı teyit edildi.

Çalışmaya dahil etme kriterleri:

- 1-cilt prick test tekrarı sonrası izole ardıç polen duyarlılığı saptanmış olması
 - 2-ardıç polen sezonuna uygun alerjik semptomların var olması
 - 3- alerjik rinit semptom skorlarını not edecek düzeyde sosyokültürel mental yeterlilik
- Yukarıdaki kriterlere uygun olan 14 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların 01.01.2014 tarihinden itibaren tablo 5’te verilen Alerjik Rinit semptom skorlama cetvelini düzenli olarak doldurmaları istendi.

Semptom Skorlama :

0: Semptom yok

1:Hafif şiddette semptom (hafif burun tıkanıklığı, hafif burun akıntısı, ara sıra hapşırma gözde kaşıntı)

2: Orta şiddette semptom (orta derece burun tıkanıklığı, akıntı, hapşırık, göz kaşıntısı)

3: Şiddetli semptomlar (ileri derece burun tıkanıklığı, genellikle tüm gün devam eden burun akıntısı, sık hapşırma, sık göz kaşıntısı)

Tablo 4: Pamukkale Üniversite Hastanesi KBB Anabilim Dalı Allerji Polikliniği
Anamnez ve Değerlendirme Formu

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK ARAŞTIRMA VE UYGULAMA MERKEZİ
KBB ABD. ALERJİ POLİKLİNİĞİ DEĞERLENDİRME FORMU

Adı-Soyadı: Tarih:
Cinsiyeti: Kayıt No:
Yaş: Dosya No:
Doğum yeri:
Yaşanan yer:
Telefon. No:
Meslek:
KLİNİK:

| | |
|-----------------------------|------------------------------------------|
| Hapşurma: | Dispne: |
| Burun tıkanıklığı: | Anjionörotik ödem: |
| Burun akıntısı: | Parazitoz: |
| Burun kaşıntısı: | Sinüzit: |
| Geniz-damak kaşıntısı: | Baş dönmesi: |
| Göz şikayeti: | İşyeri ortamı: |
| Öksürük: | Ailede alerjik rinit: |
| Lokal reaksiyon: | Ailede astım: |
| Ürtiker: | İlaç alerjisi: |
| Koku alamama: | Atopi: |
| Banyodan çıkarken hapşurma: | Gıda alerjisi: |
| Kaç yıl: | İrritasyon: deterjan, parfüm, sigara, vs |
| Mevsim: | Evde hayvan: |
| Ev içi: | Sigara (paket/yıl): |
| Ev dışı: | Sistemik hastalık: |
| Anaflaksi: | İlaç kullanımı: |
| Dispne: | Uyku bozukluğu: |

FİZİK MUAYENE:

| | |
|---------------------------|--|
| Kulak Muayenesi: | |
| Burun Muayenesi: | |
| Boğaz Muayenesi: | |
| Endoskopik Nazal Muayene: | |

SONUÇ:

| | | | | | | | |
|-------|--|----------|--|-------|--|--------------|--|
| Rinit | | Smear | | Astım | | Dermografizm | |
| Test | | Spesifik | | BHR | | Nazal polip | |

Tablo 5: : Pamukkale Üniversite Hastanesi KBB Anabilim Dalı Allerji Polikliniği
AR semptom skorlama cetveli

Hasta Adı Soyadı:
Dr. Adı Soyadı :

Hasta No:

HASTA TAKİP FORMU

TEDAVİNİZİN SAĞLIKLI TAKİP EDİLEBİLMESİ İÇİN LÜTFEN BU FORMU
HERGÜN İŞARETLEYİNİZ

| | | | | | | | | | |
|-------|-------------------|-----|--------------------------|----|--------------------------|------|--------------------------|----------|--------------------------|
| 1.GÜN | Burun tıkanıklığı | Yok | <input type="checkbox"/> | Az | <input type="checkbox"/> | Orta | <input type="checkbox"/> | Şiddetli | <input type="checkbox"/> |
| | Burun akıntısı | Yok | <input type="checkbox"/> | Az | <input type="checkbox"/> | Orta | <input type="checkbox"/> | Şiddetli | <input type="checkbox"/> |
| | Baş ağrısı | Yok | <input type="checkbox"/> | Az | <input type="checkbox"/> | Orta | <input type="checkbox"/> | Şiddetli | <input type="checkbox"/> |
| | Geniz akıntısı | Yok | <input type="checkbox"/> | Az | <input type="checkbox"/> | Orta | <input type="checkbox"/> | Şiddetli | <input type="checkbox"/> |
| | Hapşırma | Yok | <input type="checkbox"/> | Az | <input type="checkbox"/> | Orta | <input type="checkbox"/> | Şiddetli | <input type="checkbox"/> |
| | Burun kaşıntısı | Yok | <input type="checkbox"/> | Az | <input type="checkbox"/> | Orta | <input type="checkbox"/> | Şiddetli | <input type="checkbox"/> |
| 2.GÜN | Burun tıkanıklığı | Yok | <input type="checkbox"/> | Az | <input type="checkbox"/> | Orta | <input type="checkbox"/> | Şiddetli | <input type="checkbox"/> |
| | Burun akıntısı | Yok | <input type="checkbox"/> | Az | <input type="checkbox"/> | Orta | <input type="checkbox"/> | Şiddetli | <input type="checkbox"/> |
| | Baş ağrısı | Yok | <input type="checkbox"/> | Az | <input type="checkbox"/> | Orta | <input type="checkbox"/> | Şiddetli | <input type="checkbox"/> |
| | Geniz akıntısı | Yok | <input type="checkbox"/> | Az | <input type="checkbox"/> | Orta | <input type="checkbox"/> | Şiddetli | <input type="checkbox"/> |
| | Hapşırma | Yok | <input type="checkbox"/> | Az | <input type="checkbox"/> | Orta | <input type="checkbox"/> | Şiddetli | <input type="checkbox"/> |
| | Burun kaşıntısı | Yok | <input type="checkbox"/> | Az | <input type="checkbox"/> | Orta | <input type="checkbox"/> | Şiddetli | <input type="checkbox"/> |
| 3.GÜN | Burun tıkanıklığı | Yok | <input type="checkbox"/> | Az | <input type="checkbox"/> | Orta | <input type="checkbox"/> | Şiddetli | <input type="checkbox"/> |
| | Burun akıntısı | Yok | <input type="checkbox"/> | Az | <input type="checkbox"/> | Orta | <input type="checkbox"/> | Şiddetli | <input type="checkbox"/> |
| | Baş ağrısı | Yok | <input type="checkbox"/> | Az | <input type="checkbox"/> | Orta | <input type="checkbox"/> | Şiddetli | <input type="checkbox"/> |
| | Geniz akıntısı | Yok | <input type="checkbox"/> | Az | <input type="checkbox"/> | Orta | <input type="checkbox"/> | Şiddetli | <input type="checkbox"/> |
| | Hapşırma | Yok | <input type="checkbox"/> | Az | <input type="checkbox"/> | Orta | <input type="checkbox"/> | Şiddetli | <input type="checkbox"/> |
| | Burun kaşıntısı | Yok | <input type="checkbox"/> | Az | <input type="checkbox"/> | Orta | <input type="checkbox"/> | Şiddetli | <input type="checkbox"/> |
| 4.GÜN | Burun tıkanıklığı | Yok | <input type="checkbox"/> | Az | <input type="checkbox"/> | Orta | <input type="checkbox"/> | Şiddetli | <input type="checkbox"/> |
| | Burun akıntısı | Yok | <input type="checkbox"/> | Az | <input type="checkbox"/> | Orta | <input type="checkbox"/> | Şiddetli | <input type="checkbox"/> |
| | Baş ağrısı | Yok | <input type="checkbox"/> | Az | <input type="checkbox"/> | Orta | <input type="checkbox"/> | Şiddetli | <input type="checkbox"/> |
| | Geniz akıntısı | Yok | <input type="checkbox"/> | Az | <input type="checkbox"/> | Orta | <input type="checkbox"/> | Şiddetli | <input type="checkbox"/> |
| | Hapşırma | Yok | <input type="checkbox"/> | Az | <input type="checkbox"/> | Orta | <input type="checkbox"/> | Şiddetli | <input type="checkbox"/> |
| | Burun kaşıntısı | Yok | <input type="checkbox"/> | Az | <input type="checkbox"/> | Orta | <input type="checkbox"/> | Şiddetli | <input type="checkbox"/> |
| 5.GÜN | Burun tıkanıklığı | Yok | <input type="checkbox"/> | Az | <input type="checkbox"/> | Orta | <input type="checkbox"/> | Şiddetli | <input type="checkbox"/> |
| | Burun akıntısı | Yok | <input type="checkbox"/> | Az | <input type="checkbox"/> | Orta | <input type="checkbox"/> | Şiddetli | <input type="checkbox"/> |
| | Baş ağrısı | Yok | <input type="checkbox"/> | Az | <input type="checkbox"/> | Orta | <input type="checkbox"/> | Şiddetli | <input type="checkbox"/> |
| | Geniz akıntısı | Yok | <input type="checkbox"/> | Az | <input type="checkbox"/> | Orta | <input type="checkbox"/> | Şiddetli | <input type="checkbox"/> |
| | Hapşırma | Yok | <input type="checkbox"/> | Az | <input type="checkbox"/> | Orta | <input type="checkbox"/> | Şiddetli | <input type="checkbox"/> |
| | Burun kaşıntısı | Yok | <input type="checkbox"/> | Az | <input type="checkbox"/> | Orta | <input type="checkbox"/> | Şiddetli | <input type="checkbox"/> |

AEROPALİNOLOJİK ÇALIŞMA AŞAMALARI

- 1-Lanzoni cihazı kullanarak Cupressaceae familyasına ait *Juniperus* cinsine yönelik Denizli ili merkez atmosferindeki polenlerin analizi ve referans preparatların hazırlanması
- 2- Polenlerin mikrofotoğrafları, tanımlamaları ve sayımı
- 3- Yıllık bu familyaya ait polen haritasının oluşturulması.

POLEN TOPLAMA YÖNTEMİ

Volümetrik yöntem

Atmosferik polen ve sporların m³ havadaki miktarları volümetrik yöntemle tespit edilmektedir. Bu yöntemde çalışma sistemi aynı olan Lanzoni ve Burkard cihazları kullanılmaktadır.

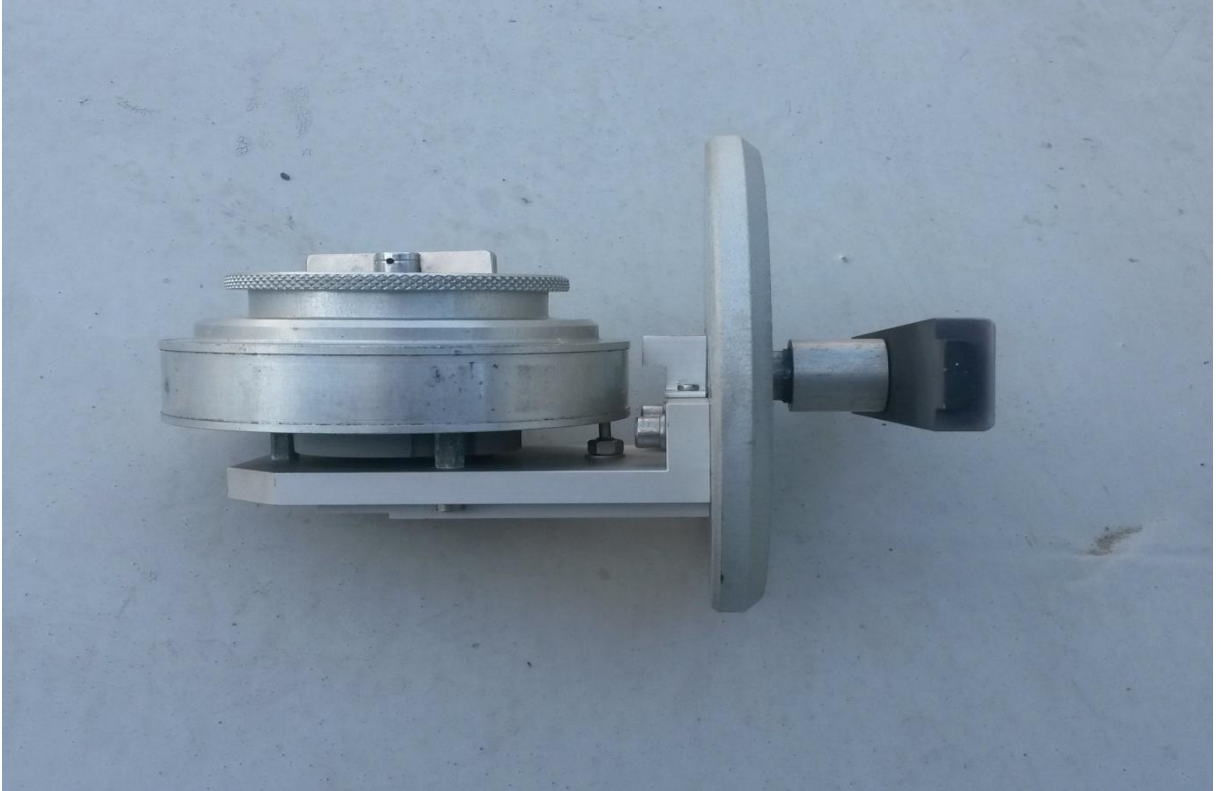
Lanzoni cihazı

Araştırmamızda kullandığımız lanzoni cihazı yaklaşık 12 kg ağırlığında elektrikle çalışmakta olup, 24 saatte 14.4 m³ (dakikada 10 Litre) hava emme kapasitesine sahiptir. Emilen hava 14 mm eninde, 2 mm genişliğinde dikdörtgen şeklindeki bir delikten cihazın içine girmektedir. Cihaz üzerinde bulunan kanat, hava giriş deliğinin rüzgar yönüne doğru gelmesini sağlar. Ayrıca cihazda hava girişinden yağmurun girmesini engelleyen koruma bulunmaktadır. (Şekil 6)



Şekil 6: Lanzoni Cihazı. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi çatı katından görünüm.

Cihazın ana gövdesi içerisinde bu deliğin önünde döner bir çark (tekerlek) bulunmaktadır (Şekil 7). Bu çark saatte 2 mm, bir günde 48 mm yol kat eder. Tam devrini bir haftada tamamlar. Çarkın çevresi 336 mm, eni 20 mm'dir. Hareket kurularak sağlanır. Çark üzerine 336 mm uzunluğunda şeffaf bir bant (teyp) yapıştırılır ve üzerine silikon yağı solüsyonu 20 mm genişliğinde bir fırça ile sürülür. Üzerinde silikon sürülmüş bant bulunan çark, cihazın içerisine yerleştirilir ve bir hafta süre ile cihaz içerisinde kalır. Böylece bir hafta boyunca cihazın emdiği hava içindeki polenlerin bant üzerine yapışması sağlanır. Hafta sonunda devrini tamamlamış şeffaf bant çark ile birlikte cihazdan çıkarılır ve yerine silikon yağı sürülmüş yedek çark konur. Bu işlem her hafta tekrarlanır. Yedek çark cihazı içine yerleştirildikten sonra, cihazın yanından ayrılmadan önce flovmetre ile hava giriş miktarının kontrol edilmesi gerekmektedir. Flovmetre ile ölçümde işaret topunun 10 üzerinde olması gerekir. Ayarlama gövde üzerindeki vida ayar düğmesinden yapılır.



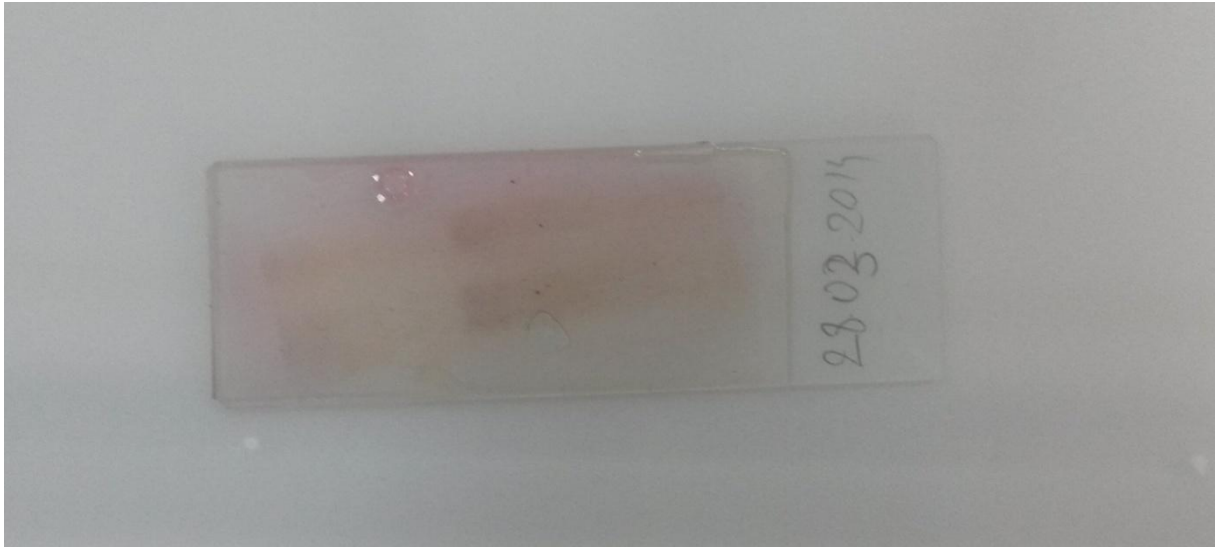
Şekil 7: Lanzoni cihazı iç aparat döner çark üzerinde silikon bant görülmekte

Cihazdan alınan ve laboratuvar ortamına getirilen çark üzerinden bant çıkarılır. Bir hafta boyunca emilen hava içindeki polenler, 19 mm enindeki bant üzerine 14 mm'lik bir şerit boyunca yapışır (Şekil 8).



Şekil 8: 1 haftalık periyodu tamamlayan bant

Yedi günde değişen bant, her biri bir güne karşılık gelen 48 mm boyunda, yedi eşit parçaya bölünür. Temiz bir lam üzerine gliserin- jelatin sürülür. Bir güne karşılık gelen 48 mm boyudaki bant parçası gliserin-jelatin üzerine konur. Bant üzerine eritilmiş bazik-fuksinli gliserin-jelatin konarak, 5 cm boyundaki lamel ile kapatılır. Böylece polenlerin bazik-fuksinle boyanması sağlanır. Preparatlar hazırlandıktan sonra, lam kenarına yapıştırılan etikete günün tarihi yazılır. Böylece preparat mikroskopta incelenecek hale getirilmiş olur (Şekil 9).



Şekil 9: 28.03.2014 tarihine ait lam lamel arasına yayılmış preparat.



Şekil 10: 01.01.2014-31.12.2014 tarihleri arası polen preparatları

1 m³ havadaki polen ve spor miktarlarının sayımı değişik şekillerde yapılabilmektedir. Birincisi, polen ve sporların her ikisi için preparat mikroskopta dikey yönde 4 mm aralıklarla 12 sıra alanın, mikroskopta 10×40 büyütmede incelenerek sayılmasıdır. İkincisi, polenler için yatay yönde 4 sıralık alanın incelenmesidir. Üçüncüsü, sporlar için yatay yönde bir sıra alanın incelenmesidir. Polenler ve sporlar teşhis edilip, 1 m³ havadaki günlük miktarları hesaplanıp yoğunlukları günlük olarak rapor şeklinde sunulur. Preparatların raporlanması Pamukkale Üniversitesi Biyoloji Ana Bilim Dalı tarafından yapılmıştır.

METEOROLOJİK VERİLER

Meteoroloji İl Müdürlüğünden 29.06 boylam 37.46 enlem 219 metre deniz seviyesinden yükseklikteki Denizli ili 01.01.2014 -31.12.2014 tarihleri arası meteorolojik verileri; ortalama sıcaklık, yağış, nem ve rüzgar hızı ayrıntılı günlük, haftalık ve aylık ortalamalar şeklinde alındı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler SPSS 21.0 paket programıyla analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson Korelasyon Analizi kullanıldı. Skalası ve aralığı farklı olan değişkenlerin birlikte incelenmesinde için standartlaştırma yapılarak (standart z skorları) incelendi. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

HASTALAR

Araştırmamıza katılan Allerji Polikliniği takibindeki 14 hasta (7 erkek, 7 kadın) ortalama yaş: 43.64±10,37 olarak saptandı. 14 hastanın Pamukkale Üniversite Hastanesi KBB Anabilim Dalı Allerji Polikliniğinde ilk defa AR tanısı konduktan sonra bu çalışmaya kadar olan ortalama takip süresi: 26.42±15.57 ay olarak bulundu. Deri prick test tekrarı yapılan bu hastaların tamamında farklı bir alerjene karşı duyarlık gelişmediği görüldü.

Pamukkale Üniversite Hastanesi KBB Anabilim Dalı Allerji Polikliniği Anamnez ve Değerlendirme Formu verileri (tablo 4) esas alınarak izole ardıç polen alerjisi olan 14 hastanın tamamında Rinit ve konjunktivit semptomları bulunurken, sadece 4 hastamızda % 28,6 astım semptomları da mevcuttu. 14 hastanın tamamında ARIA klavuzuna göre persistan orta- ağır AR semptomları mevcuttu. 3 hastanın AR semptomlarının medikal tedaviye rağmen rahatlama sağlamadığı, 11 hastanın medikal tedavi ile AR semptomlarında belirgin düzelme olduğu görüldü (Tablo: 6)

Tablo 6: izole ardıç alerjisi olan 14 hastanın karakteristik özellikleri

| Hasta no | Yaş | Cinsiyet | Semptomlar | Semptom Dereceleri |
|----------|---------------------|----------|------------|--------------------|
| 1 | 37 | E | R,K | +++ |
| 2 | 48 | E | R,K,A | ++ |
| 3 | 40 | K | R,K | ++ |
| 4 | 43 | K | R,K,A | ++ |
| 5 | 33 | K | R,K,A | ++ |
| 6 | 34 | E | R,K | +++ |
| 7 | 31 | K | R,K | ++ |
| 8 | 47 | K | R,K | ++ |
| 9 | 42 | K | R,K | ++ |
| 10 | 61 | E | R,K | ++ |
| 11 | 70 | E | R,K | ++ |
| 12 | 42 | K | R,K,A | ++ |
| 13 | 37 | E | R,K | +++ |
| 14 | 46 | E | R,K | ++ |
| 14 hasta | ort yaş:43.64±10,37 | 7 E-7 K | | |

Kısaltmalar: cinsiyet: E – Erkek , K- Kadın. Semptomlar: R- Rinit, K- Konjunktivit, A-Astım.

Semptom dereceleri: + hafif derecedeşikayet mevcut medikal tedavi gereksinimi yok ++ ilaç kullanmayı gerektirecek kadar şiddetli +++ hasta semptomları medikal tedaviden fayda görmüyor

Tablo 7: POLEN SAYIM VERİLERİ

| OCAK | HAFTALAR | | | | | TOPLAM |
|------|----------|----|-----|----|---|--------|
| | I | II | III | IV | V | |
| | - | - | - | 2 | | 2 |

| ŞUBAT | HAFTALAR | | | | TOPLAM |
|-------|----------|----|-----|----|--------|
| | I | II | III | IV | |
| | 36 | 45 | 72 | 96 | 249 |

| MART | HAFTALAR | | | | | TOPLAM |
|------|----------|-----|-----|-----|-----|--------|
| | I | II | III | IV | V | |
| | 105 | 119 | 216 | 228 | 175 | 843 |

| NİSAN | HAFTALAR | | | | TOPLAM |
|-------|----------|-----|-----|-----|--------|
| | I | II | III | IV | |
| | 203 | 195 | 120 | 124 | 642 |

| MAYIS | HAFTALAR | | | | TOPLAM |
|-------|----------|----|-----|----|--------|
| | I | II | III | IV | |
| | 31 | 38 | 45 | 17 | 131 |

| HAZİRAN | HAFTALAR | | | | TOPLAM |
|---------|----------|----|-----|----|--------|
| | I | II | III | IV | |
| | 8 | 5 | 9 | 8 | 30 |

| TEMMUZ | HAFTALAR | | | | | TOPLAM |
|--------|----------|----|-----|----|---|--------|
| | I | II | III | IV | V | |
| | 4 | 3 | 1 | - | 1 | 9 |

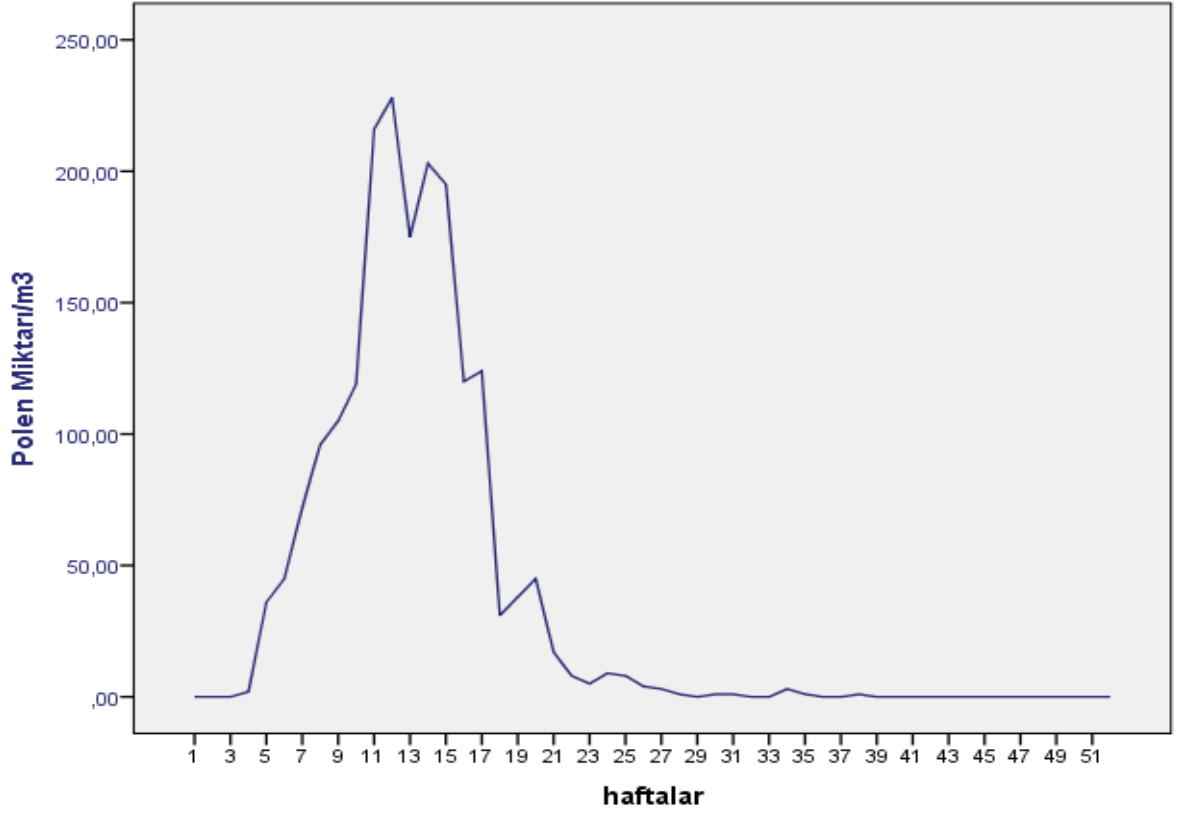
| AĞUSTOS | HAFTALAR | | | | TOPLAM |
|---------|----------|----|-----|----|--------|
| | I | II | III | IV | |
| | 1 | - | - | 3 | 4 |

| EYLÜL | HAFTALAR | | | | | TOPLAM |
|-------|----------|----|-----|----|---|--------|
| | I | II | III | IV | V | |
| | 1 | - | - | 1 | - | 2 |

| EKİM | HAFTALAR | | | | TOPLAM |
|------|----------|----|-----|----|--------|
| | I | II | III | IV | |
| | - | - | - | - | - |

| KASIM | HAFTALAR | | | | TOPLAM |
|-------|----------|----|-----|----|--------|
| | I | II | III | IV | |
| | - | - | - | - | - |

| ARALIK | HAFTALAR | | | | | TOPLAM |
|--------|----------|----|-----|----|---|--------|
| | I | II | III | IV | V | |
| | - | - | - | - | - | - |



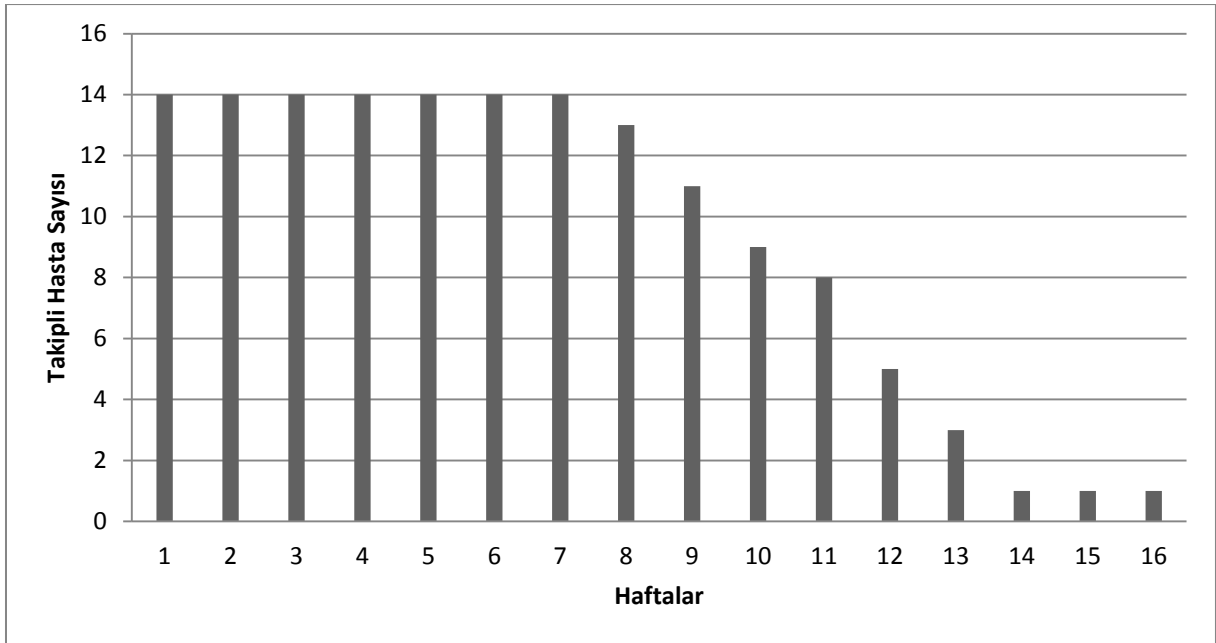
Şekil 11:Denizli ili 01.01.2014- 31.12.2014 tarihleri arasındaki ardıç polen miktarı/m³ haftalara göre dağılımı

Ardıç (*Juniperus*) polenizasyonu Ocak 4. haftasında başlayıp Eylül 4. haftasına kadar oldukça uzun bir süreç devam etmiştir. Denizli ili 01.01.2014- 31.12.2014 tarihleri arasında toplam atmosferik ardıç polen miktarı 1912 polen tanesi/m³ olarak ölçüldü. 2014 Ocak ayı 4. haftasında polenizasyon başlamış olup atmosferik polen miktarı 2 polen tanesi /m³ olarak ölçüldü. Mart 4. Haftada 228 polen tanesi /m³ ile haftalık bazda pik polen salınımının olduğu izlendi. Nisan, Mayıs aylarında polen miktarının azalmaya başlayıp Eylül ayında total polen miktarı 2 polen tanesi /m³ olarak sayılmıştır. Ekim, Kasım, Aralık ve Ocak ilk 3 haftasında Denizli ili merkez atmosferinde ardıç poleni izlenmemiştir.

HASTA TAKİP ve MEDİKASYON

İzole ardıç alerjisi olan 14 hastanın takipleri için 2 haftalık düzenli kontrol planlaması yapıldı. Hastalardan AR şikayetleri olmasa dahi 2 haftalık düzenli kontrol periyotlarında semptom skorlama cetveli verileri toplandı. AR semptomları tedavi gerektirecek şekilde artış gösteren hastaların 2 haftalık süreyi beklemeden poliklinik kontrollerine gelmesi istendi. Medikal tedavide standart tedavi olarak Mometazon Furoat 1*2, lüzum halinde Azelastin sprey düzenlendi.

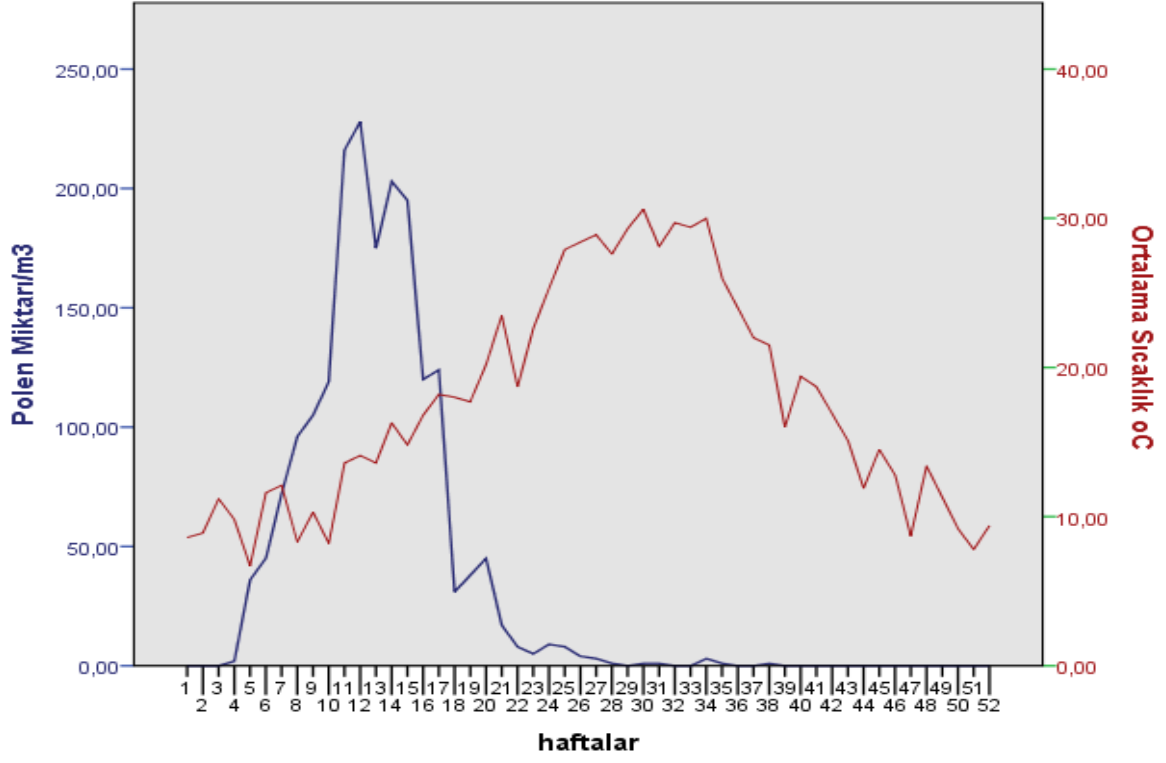
Kontroller Ocak ilk haftasından itibaren başlanmış olup minimum 7, maksimum 16 hafta olarak geri bildirimler toplandı. Ortalama takip süresi: $10,71 \pm 2,43$ hafta olarak bulundu. Şubat 3. haftasına kadar 14 hastanın tamamında geri bildirimler düzenli olarak alındı (Tablo12).



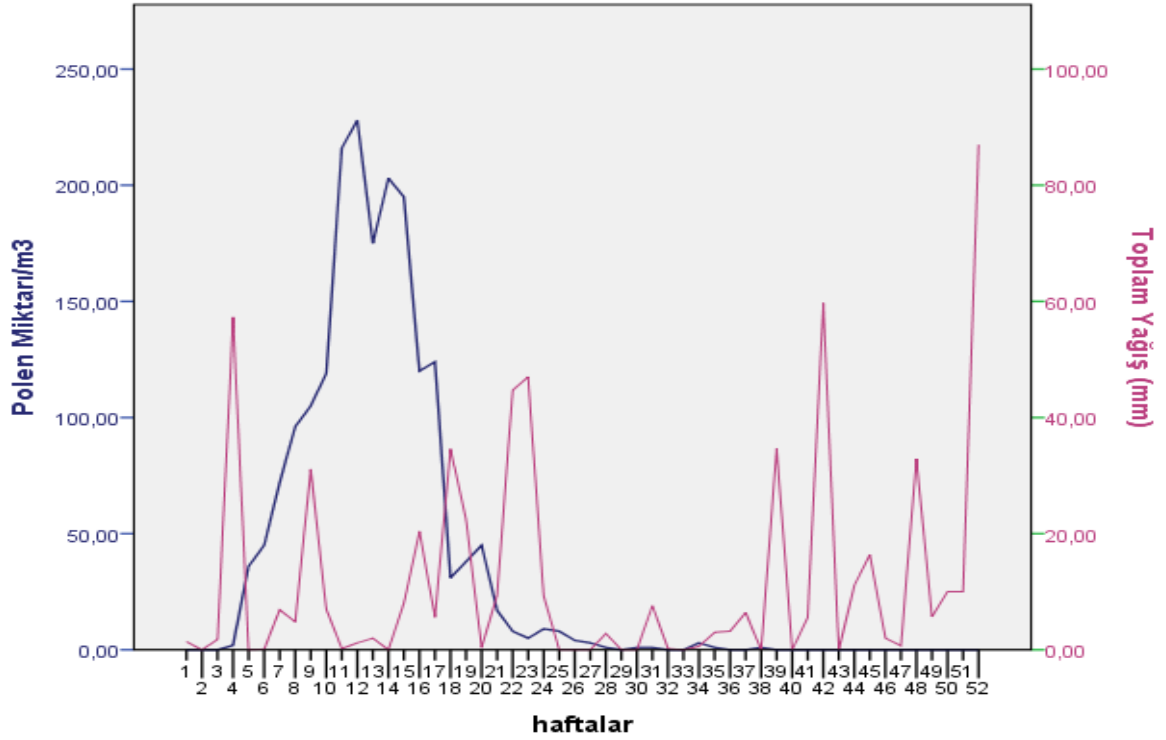
Şekil 12: Hasta takipleri (01.01.2014 tarihinden itibaren yapılmıştır)

METEOROLOJİK VERİLER ve POLEN MİKTAR İLİŞKİSİ

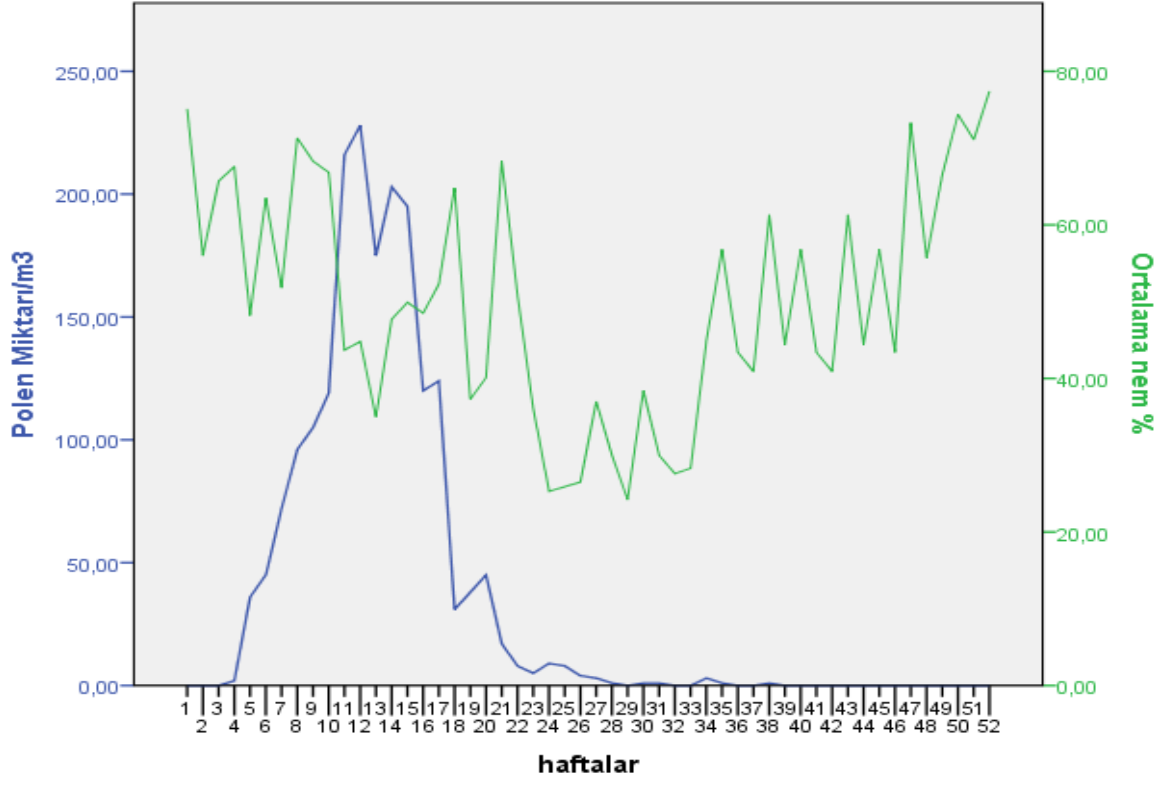
Ardıç polenizasyonun başladığı ve pik düzeye ulaştığı dönemdeki ortalama sıcaklık değerlerinde meydana gelen artışla arasındaki pozitif ilişki şekil 13 deki meteorolojik veri grafiğinde görülmektedir. Nem ve yağış miktarının yüksek olması da polenizasyon sürecini olumsuz yönde etkilediği şekil 14-15 deki meteorolojik veri grafiğinde görülmektedir. Rüzgar hızının tüm yıl boyunca belirgin dalgalanma göstermediği 1.2 m/s ile 1.7 m/s arasında değişkenlik gösterdiği izlendi.



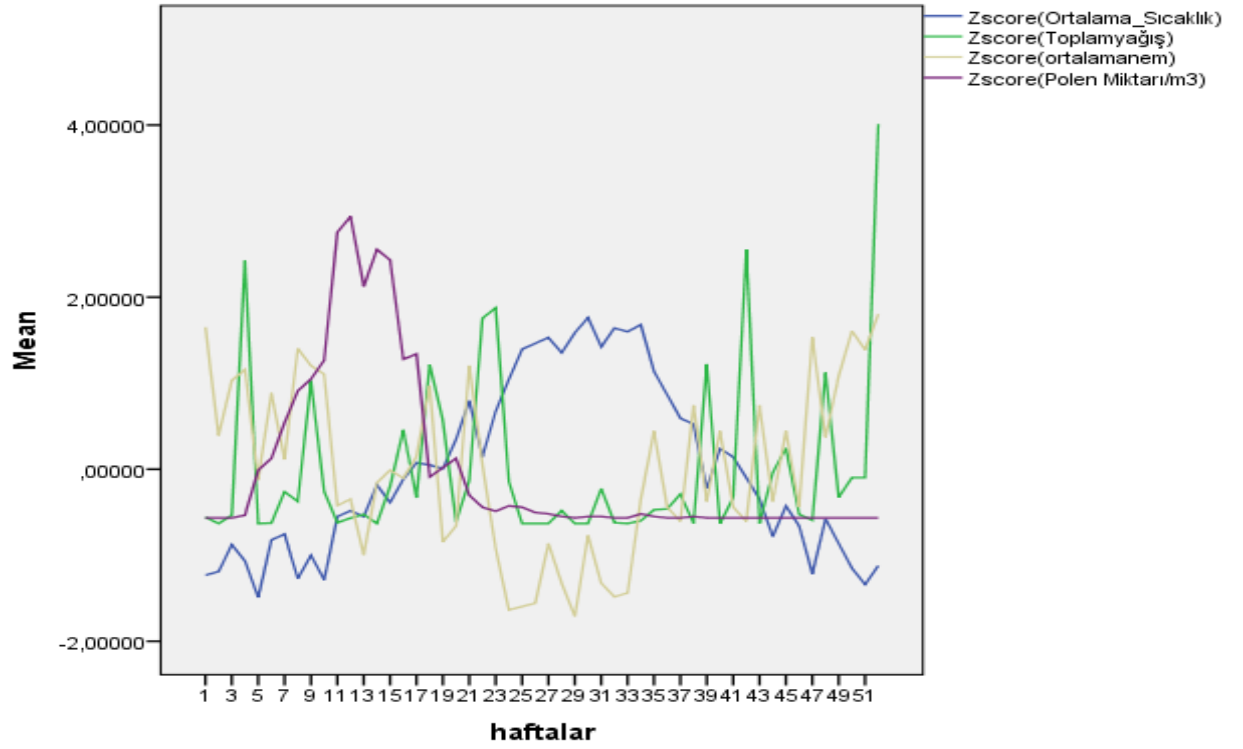
Şekil 13: Denizli ili 01.01.2014- 31.12.2014 tarihleri arası ardıç polen miktarı/m³-ortalama sıcaklık değerleri haftalara göre dağılımı



Şekil 14: Denizli ili 01.01.2014- 31.12.2014 tarihleri arası Ardıç polen miktarı/m³- Toplam Yağış mm haftalara göre dağılımı



Şekil 15: Denizli ili 01.01.2014- 31.12.2014 tarihleri arası Ardıç polen miktarı/m³– Ortalama Nem % haftalara göre dağılımı



Şekil 16: Denizli ili 01.01.2014- 31.12.2014 Polen miktarı/m³ - Ortalama nem %- Ortalama sıcaklık - Yağış(mm) haftalara göre dağılımı (zskoru)

Tablo 8: meteorolojik veri istatistikleri

| | N | Minimum | Maximum | Mean | Std. Deviation |
|-------------------|----|---------|---------|---------|----------------|
| Ortalama Sıcaklık | 52 | 6,70 | 30,60 | 17,6462 | 7,34971 |
| Toplam yağış | 52 | ,00 | 87,00 | 11,8308 | 18,73507 |
| Ortalama nem | 52 | 24,20 | 77,40 | 50,0731 | 15,14460 |
| Polen miktarı | 52 | ,00 | 228,00 | 36,7692 | 65,06034 |

Meteoroloji İl Müdürlüğünden 29.06 boylam 37.46 enlem 219 metre deniz seviyesinden yükseklikteki Denizli ili 01.01.2014 -31.12.2014 tarihleri arası haftalık meteorolojik verilerine göre yukardaki tabloda maksimum –minimum toplam yağış (mm), ortalama sıcaklık(°C), ortalama nem (%) değerleri verilmiştir.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tablo 9: istatistiksel analiz

| | | Ortalama sıcaklık | Ortalama Semptom Skoru | Polen Miktarı | Nem | Yağış | Rüzgar |
|------------------------|---|-------------------|------------------------|---------------|---------------|--------|--------|
| Ortalama sıcaklık | r | - | 0,280 | 0,739 | -0,619 | -0,166 | 0,407 |
| | p | - | 0,312 | 0,002* | 0,014* | 0,554 | 0,133 |
| Ortalama Semptom Skoru | r | - | - | 0,670 | -0,337 | -0,098 | 0,289 |
| | p | - | - | 0,006* | 0,219 | 0,729 | 0,295 |
| Polen miktarı | r | - | - | - | -0,653 | -0,249 | 0,345 |
| | p | - | - | - | 0,008* | 0,370 | 0,208 |
| Nem | r | - | - | - | - | 0,369 | -0,136 |
| | p | - | - | - | - | 0,176 | 0,630 |
| Yağış | r | - | - | - | - | - | 0,475 |
| | p | - | - | - | - | - | 0,074 |
| Rüzgar | r | - | - | - | - | - | - |
| | p | - | - | - | - | - | - |

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı ilişki

1-Haftalık ortalama sıcaklık değerleri ile haftalık polen miktarı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde güçlü ilişki görülmüştür.(p=0,002;r=0,739)

2-Haftalık ortalama semptom skorları ile haftalık polen miktarı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde orta düzeyin üzerinde ilişki görülmüştür.(p=0,006;r=0,67).

3-Haftalık ortalama semptom skoru ile haftalık ortalama sıcaklık değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir.(p=0,312;r=0,28)

4-Haftalık ortalama nem oranı ile haftalık ortalama sıcaklık değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde orta düzeyin üzerinde ilişki görülmüştür.(p=0,014; r= -0,619).

5-Haftalık ortalama nem oranı ile haftalık polen miktarı arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde orta düzeyin üzerinde ilişki görülmüştür.(p=0,008;r= -0,653).

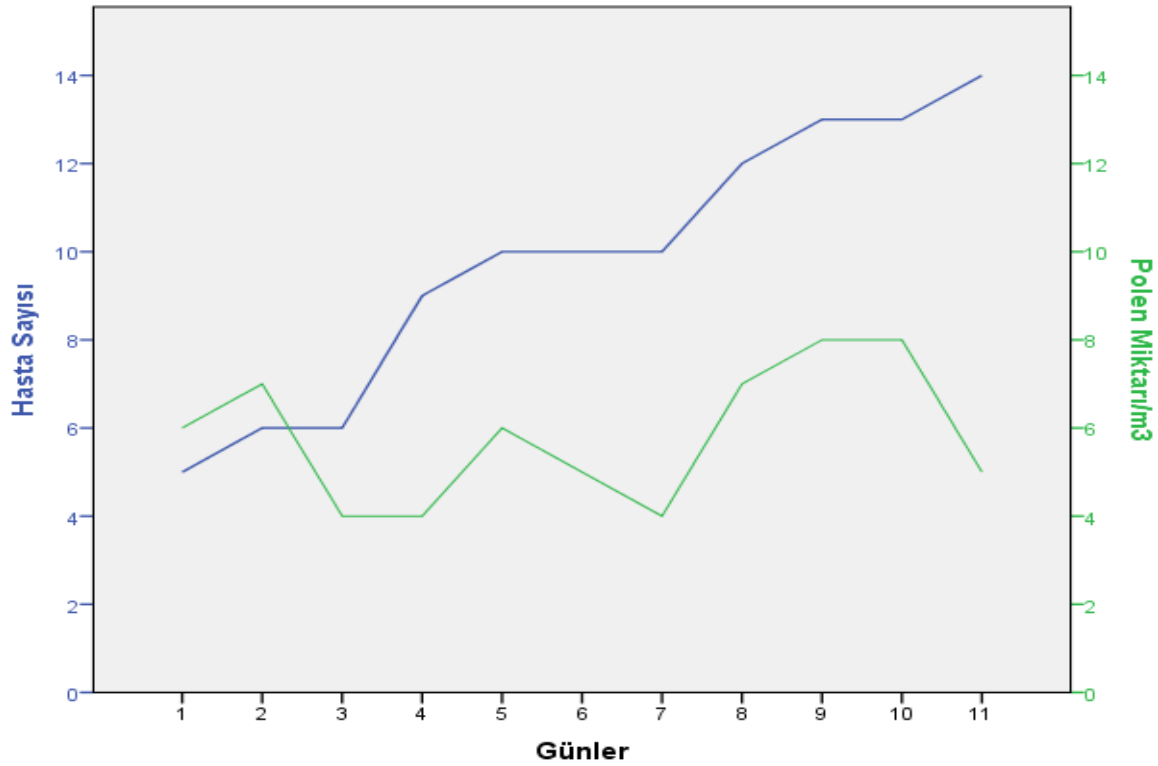
6-Haftalık ortalama semptom skorları ile haftalık ortalama nem arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmemiştir.

7-Rüzgar hızı ile polen miktarı, ortalama semptom skorları, ortalama sıcaklık, nem ve yağış arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmemiştir.

8-Yağış miktarı ile polen miktarı, ortalama semptom skorları, rüzgar hızı, ortalama sıcaklık ve nem arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmemiştir.

POLEN EŞİK DEĞER

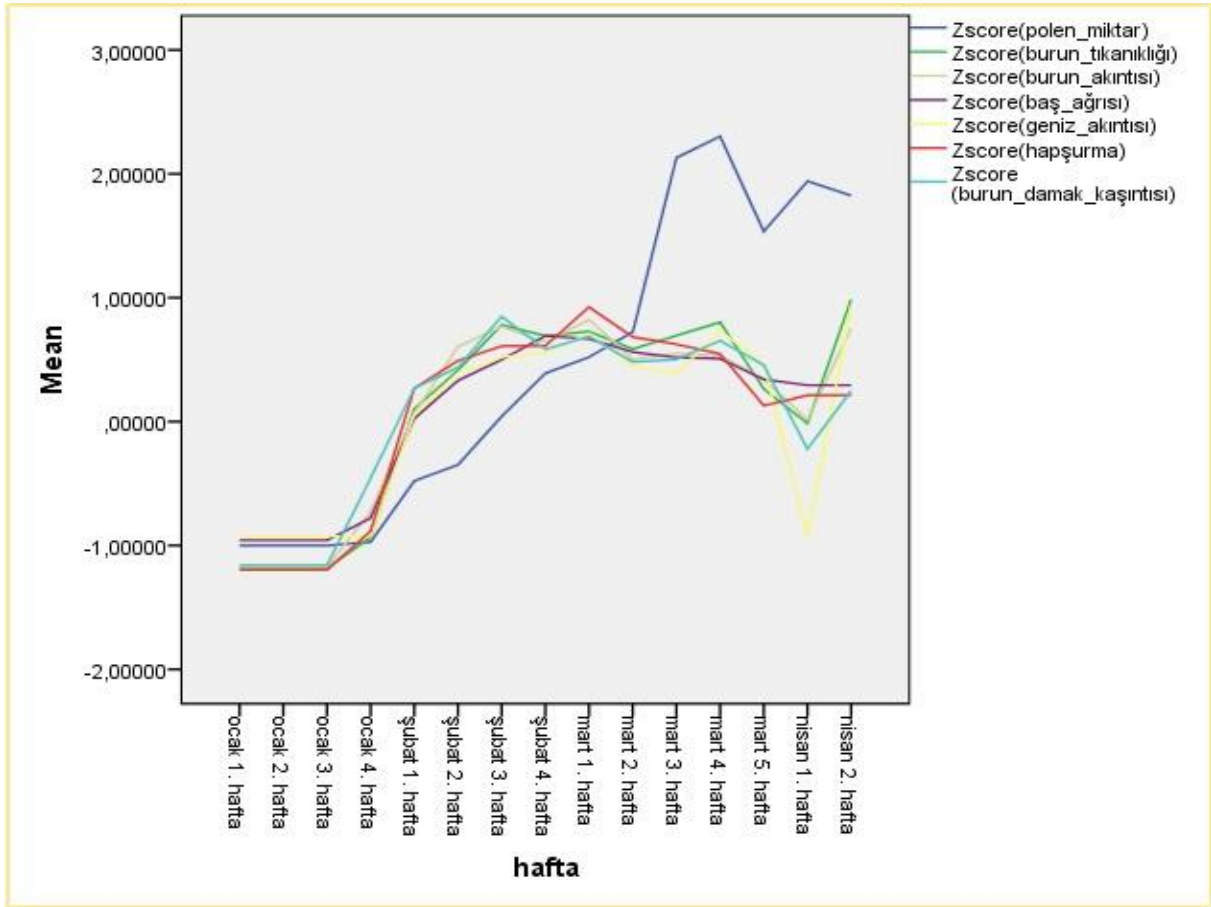
Semptom skor cetvel verileri incelenerek hastaların tümünde AR semptomlarının oluşması için gerekli olan atmosferik polen miktarı polen eşik değeri olarak tanımlanır. Şekil 17’de tüm hastalarda orta şiddette AR semptomlarının başladığı 1 Şubat 2014 tarihinden itibaren günlük polen miktarı ve semptom oluşan hasta sayısı arasındaki ilişki gösterildi. Hastaların tümünde semptom oluşturan ardıc polen eşik değeri 6-8 polen tanesi/m³ bulundu.



Şekil 17: 1 Şubat 2014 tarihi itibariyle polen miktarı – orta şiddette semptomu olan hasta sayısı günlere göre dağılımı

SEMPATOM SKORLARI İLE POLEN MİKTARI ARASINDAKİ İLİŞKİ

2014 Ocak 4. haftada atmosferik polen miktarının Denizli merkezde 2 polen tanesi/m³ olarak ölçülmüş olup 14 hastamızın 2 sinde hafif şiddette AR semptomları başlamıştır. Şubat 1. haftada polen miktarı 36 polen tanesi/m³ iken, tüm hastalarda AR semptomların başladığı görüldü. Mart 1. haftada atmosferik polen miktarı 105 polen tanesi/m³ iken tüm hastaların semptom skor düzeyleri en yüksek düzeye ulaştığı izlendi. İlerleyen haftalarda polen miktarı artışına rağmen hasta semptom skorlarında belirgin artış izlenmediği görüldü (Tablo 18).



Şekil 18: semptom skorları polen miktarı ilişkisi (zskoru)

Mart 4. haftadaki takipli hasta sayısı 6 iken, mart 5. haftadaki takipli hasta sayısı 3 idi. Nisan ilk iki haftasında ise sadece 1 hastanın takipleri devam etmekte idi. Mart 4. haftadan sonraki semptom skorları takipli hasta sayısındaki anlamlı azalma nedeniyle değerlendirme dışı bırakıldı.

AR semptom skorlama cetvelindeki hastalar tarafından skorlanmasını istediğimiz altı AR semptomu; Burun akıntısı, burun tıkanıklığı, baş ağrısı, geniz akıntısı, hapşırma, burun- damak kaşıntısıdır.

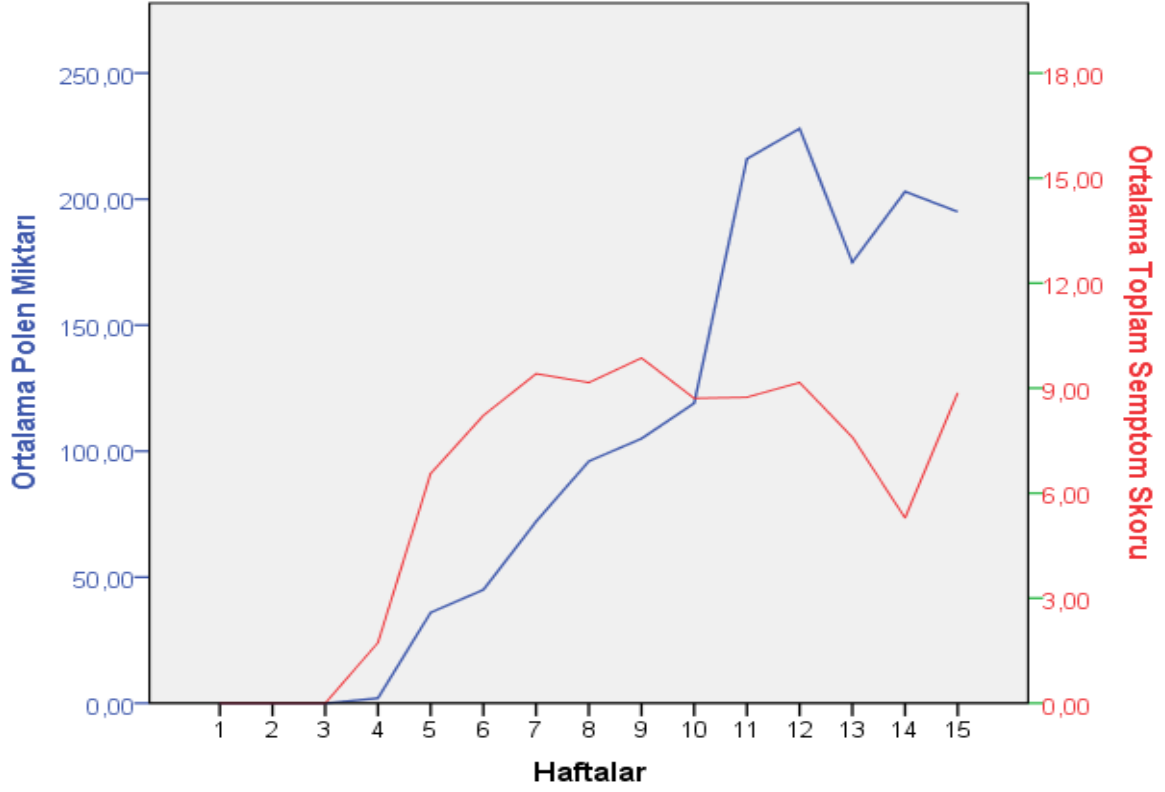
Tablo 10: 2014 yılı Denizli, tüm hastalarda ardıç polen alerji semptomlarının başladığı Şubat 1. hafta ve semptom skorlarının en üst düzeye ulaştığı Mart 1. haftadaki ortalama semptom skorları

| Semptomlar | Semptom Skor Ortalamaları | Takipli Hasta Sayısı | Ortalama Semptom Skor Aralığı |
|-----------------------------|---------------------------|----------------------|-------------------------------|
| <i>Şubat 1. Hafta</i> | | 14 | |
| Burun Akıntısı | 1.64 | | 0-3 |
| Burun Tıkanıklığı | 1.64 | | 0-3 |
| Baş Ağrısı | 1.35 | | 0-3 |
| Geniz Akıntısı | 1.21 | | 0-3 |
| Hapşırma | 1.64 | | 0-3 |
| Burun- Damak Kaşıntısı | 1.64 | | 0-3 |
| Toplam Semptom Skoru | 9.12 | | 0-18 |
| <i>Mart 1. Hafta</i> | | 11 | |
| Burun Akıntısı | 2.18 | | 0-3 |
| Burun Tıkanıklığı | 2 | | 0-3 |
| Baş Ağrısı | 1.54 | | 0-3 |
| Geniz Akıntısı | 1.9 | | 0-3 |
| Hapşırma | 2.27 | | 0-3 |
| Burun- Damak Kaşıntısı | 2.09 | | 0-3 |
| Toplam Semptom Skoru | 11.98 | | 0-18 |

Ortalama Semptom Skor: 0: Semptom yok, 1: Hafif şiddette semptom (hafif burun tıkanıklığı, hafif burun akıntısı, ara sıra hapşırma gözde kaşıntı) 2: Orta şiddette semptom (orta derece burun tıkanıklığı, akıntı, hapşırık, göz kaşıntısı) 3: Şiddetli semptomlar: ileri derece burun tıkanıklığı genellikle tüm gün devam eden burun akıntısı, sık hapşırma, sık göz kaşıntısı

Çalışmamıza katılan 14 hastanın tamamında semptomlarının başladığı Şubat 1. haftasında ortalama toplam semptom skoru (TSS) 9.12 olarak bulundu. Burun akıntısı, burun tıkanıklığı, hapşırma ve burun damak kaşıntısı şikayetleri 1.64 ortalama semptom skoru ile en yüksek skor ortalamasına sahip semptomlardı. Geniz akıntısı 1.21 semptom skor ortalaması ile en düşük skora sahip semptomdu.

Ortalama semptom skorlarının en yüksek olduğu Mart 1. Haftasında, hapşırma 2.27 ile en yüksek ortalama semptom skoruna sahip semptom olarak görüldü. Baş ağrısı, 1.54 ile en düşük ortalama semptom skoruna sahip semptom olarak izlendi. Mart 1. haftada TSS 11.98 ortalama ile takip süresi boyunca ulaşılan en yüksek değer olarak görüldü. Şekil 18’de ortalama toplam semptom skorları ile polen miktarı arasındaki ilişki görülmektedir.



Şekil 19: Ortalama toplam semptom skorları ile polen miktarı ilişkisi

Ocak 4. haftada 14 hasta içerisinde semptomları başlayan 2 hastamızın TSS 1.71 olarak bulundu. Şubat 1. haftasında 14 hastanın tamamında semptomların başlaması ile oluşan TSS ortalaması 9.12 ve takipli 11 hastanın bulunduğu toplam semptom skor ortalamasının en yüksek düzeyde olduğu Mart 1. haftada 11.98 ortalama izlendi. Mart 1. Haftadan (9. hafta), Mart 4. haftaya (12. hafta) kadarki toplam üç haftada ortalama TSS larında minimal dalgalanma olsa da sabit kaldığı görüldü.

TARTIŞMA

Akdeniz ülkelerinde (Türkiye, İspanya, Fransa, İtalya, İsrail) geniş bir coğrafik yayılışa sahip olan *Cupressaceae* familyasına ait ardıç (*Juniperus*) cinsi odunsu bitki polenleri rinit, astım, konjunktivit gibi alerjik semptomlara neden olmaktadır.

Tüm Akdeniz ülkelerinde olduğu gibi, ardıç ağacı ülkemiz Denizli ili ve çevre illerde yoğun şekilde bulunmakta ve polen mevsimindeki yüksek atmosferik konsantrasyonu nedeniyle çok sayıda duyarlı kişide sensitizasyona neden olmaktadır. 2004-2014 yılları arasında Pamukkale Üniversitesi KBB Hastalıkları Alerji Kliniği verilerine göre alerji polikliniğine başvurmuş pozitif prick test sonuçlu AR tanılı 1288 hasta içerisinde izole ardıç polen duyarlılığı %1.7 oranında izlendi. Yaygın polen alerjisi olan hastalarla birlikte ardıç polen duyarlılığı %13 oranında izlendi.

Ülkemiz farklı şehirlerinde yapılan ardıç polen duyarlılığı ile ilgili çalışmalarda; Sin AZ ve ark, İzmir’de 455 hastada yapılan çalışmada %14.1 servi ve/veya ardıç polenlerine pozitiflik saptanmıştır (59). Ceylan E ve ark, Şanlıurfa’da 93 olgu üzerinde yapılan çalışmada, ardıç polen duyarlılığı %16.1 olarak saptanmıştır.(60)

B Sposato ve ark, 1998-2000 ve 2010-2012 yılları arasında İtalya’da çok merkezli 2258 hastada yapılan cupressaceae (servi ve ardıç) duyarlılığı çalışmasında kuzey İtalya’da %16.1 güney İtalya’da %32.7 ve merkez İtalya’da %62.9 oranlarında bulunmuştur(61). Bu çalışma verilerinin yüksek oranda olması dikkat çekicidir, bu çalışmanın verileri başkaca bir çalışmada tekrarlanmamıştır. Ardıç polen alerjisi için yapılan birçok prevalans çalışmalarında Akdeniz ülkelerinde geniş yüzde aralığı göze çarpmaktadır. Prevalans değerleri %0,6 ile %35,5 oranında dağılımı izlenmektedir(62-64).

Yaygın polen alerjisi olan bireylerde ardıç pozitifliğinin yüksek oranda görülmesinin nedeni, ardıç poleni alerjik proteinlerinin (Cup a 1 ve Cry j 1) farklı polen aileleri ile benzerlik göstermesinden kaynaklanmaktadır(65).

Ardıç (*juniperus*) poleni ile aynı veya farklı zamanlarda polinizasyona sahip *Cupressaceae* familyası üyeleri arasında yer alan servi (*cupressus*) poleni ve *Taxaceae* familyası üyeleri arasında yüksek çapraz reaksiyon olduğu tespit edilmiştir (66-69) .

Guerra F ve ark, Cordoba İspanya’da yaptıkları araştırmada *Cupressaceae* polen duyarlılığı olan hastaların %77’sinde zeytin pozitifliği saptanmıştır. *Cupressaceae* sezonundaki şiddetli AR semptomlarını zeytin ile çapraz reaksiyona girmesine bağlamıştır (70). AZ Sin ve ark, 2003-2004 tarihleri arasında İzmir’de yaptıkları çalışmada servi ile birlikte yaygın polen duyarlılığı bulunan 64 hastaya nazal provakasyon testi yapmışlar sadece

1 hastada izole servi duyarlılığı saptamışlardır. Yaygın alerjisi olan hastalarda servi duyarlılığına, % 86 çimen ve % 72 zeytin ağacı polen duyarlılığı neden olduğu saptanmıştır. (P <.001) (59).

Çapraz reaksiyon bu tür çalışmalarda büyük bir karışıklığa neden olmaktadır. Denizli polen takviminde *Oleaceae* familyasından zeytin polen mevsimi Nisan ilk haftalarında başlayıp Temmuz ortalarına kadar devam etmektedir(71). *Gramineae* familyasında yer alan çimen polen mevsimi Mart ilk haftasında başlayıp Eylül ayına kadar devam etmektedir(72). Dişbudak ağacı Denizli ilinde dağılım gösteren bir polen değildir.

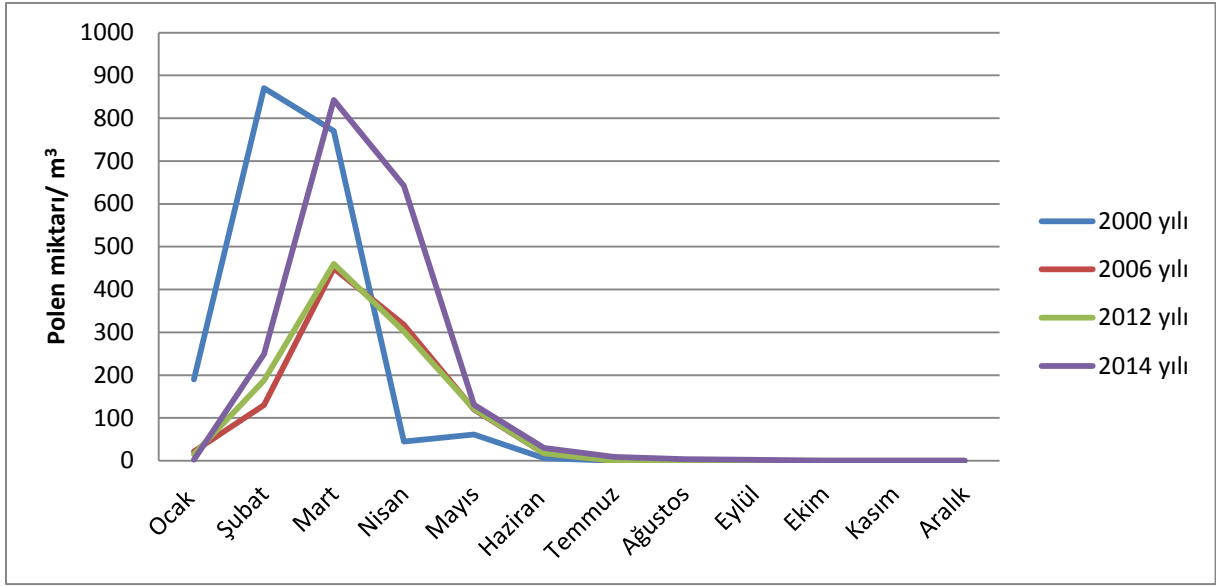
Bu nedenle polenizasyonun başladığı Ocak ayından Şubat sonuna kadarki sürede eşlik eden polen birlikteliği olmayan ardıç ağacı, izole bir polen mevsimi özelliği taşımaktadır.

Cupressaceae familyasına ait olan ardıç (juniperus) cinsi bitki 2014 yılı Denizli polen mevsimi % 98 metodu kullanarak belirledik. Bu metotta polen miktarının %1 kısmının salınımının başladığı zaman ile %99 tamamlandığı dönem, polen mevsimi olarak değerlendirilmektedir.

Çalışmamızda Denizli ili 2014 yılı polen mevsimi Şubat ayı ilk haftasında başlayıp Haziran sonuna kadar devam etmektedir. 2014 yılı içerisinde toplam 1912 polen tanesi/m³ ardıç poleni tespit edilmiştir. En yüksek polen miktarına Mart ve Nisan aylarında rastlandı. Polen miktarının pik yaptığı Mart ayının 4. haftasında 228 polen tanesi/m³ ardıç poleni izlendi.

Celik(73) ve ark, Güvensen(71) ve ark, Denizli ili 2000, 2006, 2012 yıllarına ait *Cupressaceae* familyası polen tanecik sayısını değerlendirdiği çalışmalarla 2014 yılındaki bizim çalışmamızda *Cupressaceae* polen sezonu yıllara göre değişiklik gösterdiği görülmektedir. *Cupressaceae* familyası pik konsantrasyonu 2000 yılında Şubat ayında izlenmişken, 2006, 2012 ve bizim çalışmamız olan 2014 yılında pik dönemi Mart ayında izlenmektedir (Tablo: 11). Yıllara göre polen sayılarında oluşan dalgalanmaların en büyük nedeni iklimatik faktörlerdir.

Şekil 20: Denizli *Cupressaceae* familyası Atmosferik Polen Miktarı Yıllara Göre Değişim



İklimsel benzerlik gösteren Akdeniz ülkeleri arasında; B Sposato ve ark, 1998-2000 ve 2010-2012 yılları arasında İtalya'da çok merkezli *cupressaceae* duyarlılığı çalışmasında atmosferik polen miktarının 1998-2000 yıllarında pik zamanı Şubat iken 2010-2012 yılları arasında Mart olarak değerlendirilmiştir(61). Türkiye ve İtalya, Akdeniz iklim özelliklerine sahip iki ülke olması nedeniyle polen takvimlerindeki yıllara göre ortaya çıkan değişiklikler aynıdır.

C. Diaz de la Guardia ve ark, İspanya Granada şehrinde volumetrik yöntemle 1996-2003 yılları arasında *Cupressaceae* poleni çalışmasında Ekim ayından itibaren polen mevsiminin başladığını, ortalama en yüksek polen miktarının Şubat ve Mart aylarında olduğu saptanmıştır (74). Robert L. Jacobs ve ark, San Antonio, Texas/Amerika'da *Cupressaceae* familya üyesi dağ sediri (*Juniperus ashei*) polenin doğal polen mevsimi ile mevsim dışı kofaktör karıştırıcıların etkisini araştırdığı (Polen maruziyet odası) çalışmasında dağ sediri polen mevsimi Kasım sonlarında başladığı, Mart ortalarında sonlandığını göstermiştir (90).

Ardıç polen mevsiminin farklı ülkelerde ve yıllara göre değişkenlikler gösterdiği görülmektedir. Bu nedenle ardıç polen ile ilgili her çalışmada, polen mevsimi ve polen miktarı değişkenliği göz önüne alınarak klinik çalışmaların polen sayımı ile eş zamanlı yapılması gerekir.

2014 Ocak 4. Haftada atmosferik polen miktarının Denizli merkezde 2 polen tanesi /m³ olarak ölçülmüş olup, 14 hastamızın sadece 2'sinde hafif şiddette semptomlar başlamıştır. Bu 2 hastanın kırsalda yaşayan hastalar olması kırsaldaki polen yükünün, polen toplama cihazımızın bulunduğu Denizli merkezdeki polen yükünden daha yüksek konsantrasyonda olduğunu düşündürmektedir.

Denizli merkezde 2014 Şubat ayı 1. haftasında günlük ardıç polen miktarı 6-8 polen tanesi/m³ düzeye ulaştığında 14 hastanın tümünde alerjik rinit semptomları başlamıştı. Ancak atmosferik polen miktarı bu eşik değere ulaştığında tüm hastalarda semptomlar aynı anda başlamadığı 24 saat ile 10 gün arasında değişen sürede kronik alerjen uyarımının AR semptomların oluşumunda belirgin bir etken olduğu görüldü. İlerleyen yıllarda kişiye özel alerji tedavileri sunulurken kişilere özgü değişkenlikler de dikkate alınarak tedavi modelleri belirlenecektir. Tüm hastalarda AR semptomlarının başlamasına neden olan ardıç (*Juniperus*) poleni eşik değeri 6-8 polen tanesi/m³ olarak bulundu. Waisel ve ark, 2004 yılında Tel Aviv/İsrail’de yaptığı çalışmada; *Cupressaceae* familyasına ait servi (cypress) ağacı aeroalerjen eşik değerini 50–60 pollen/ m³ olarak bulmuş(75).

Alerjenler için alerjik semptom oluşturan eşik değerler farklılıklar göstermektedir. F Feo Brito ve ark, 2004 yılında Ciudad Real/İspanya’da izole zeytin polenine duyarlı 20 hastada zeytin aeroalerjen derecesi ölçmek için yaptıkları çalışmada tüm hastalarda semptom oluşturan zeytin polen eşik değeri 162 polen tanesi/m³olarak bulunmuş(76). F Feo Brito ve ark, çimen poleni aeroalerjen derecesi ölçmek için yaptıkları çalışmada hastaların tamamında alerjik semptom oluşturan çimen polen eşik değeri 35 polen tanesi/m³ olarak bulunmuştur(77).

Doğadaki tüm alerjenlerin farklı aeroalerjen eşik değeri bulunmaktadır. Bu karakteristik özellik, polenlerin alerjen gücünü göstermektedir. Ardıç poleni atmosferik polen yükü düşük konsantrasyonda olmasına rağmen tüm hastalarda oluşturduğu duyarlılık, alerjenitesinin yüksek olduğunu göstermektedir.

Polen miktarı 105 polen tanesi/m³ düzeyine Mart 1. haftasında ulaşmış olup takiplere devam 11 hastanın ortalama semptom skorları polen miktarı artışına paralel olarak artmıştır. İlerleyen haftalarda polen miktarı artışı devam etmesine rağmen hastaların ortalama semptom skorlarında artış olmamaktadır. Hasta semptom skorlarının dağılım aralığı olan 0-3 puanlık skor ortalaması, takipli 11 hastanın Mart ayı 1. haftasında; burun akıntısı 2.18, burun tıkanıklığı 2, baş ağrısı 1.54, geniz akıntısı 1.9, hapşırma 2.27, burun damak kaşıntısı 2.09 olarak değerlendirilmiştir. Medikal tedavi etkisi, her hastanın alerjik semptom düzeylerinin farklı olması, atmosferik polen miktarının belli bir düzeyin üzerinde ne kadar artarsa artsın semptom skor ortalamalarında maksimum düzeye çıkamamasına neden olmaktadır.

Çalışmamızda ortalama semptom skorlarının maksimal düzeye ulaştığı dönemdeki ardıç polen miktarı 105 polen tanesi/m³ olarak bulunmuştur.

Bu çalışmada atmosferik ardıç polen miktarı ile ortalama semptom skorları arasında pozitif yönde güçlü korelasyon bulundu (p=0,006; r=0,67). İzole ardıç polen duyarlı hastalarla polenizasyon ve klinik semptomlar arasında doğrudan ilişki olması; tanı, tedavi ve takip

çalışmalarında çok değerli bir doğal model niteliğindedir.

Sıcaklık değerleri ile polen miktarı arasında istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı ilişki görüldü ($p=0,002$; $r=0,739$). Nem oranı ile polen miktarı arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde orta düzeyin üzerinde ilişki görülmüştür ($p=0,008$; $r=-0,653$). Yağış ve rüzgar hızı ile polen miktarı ve hasta semptom skorları arasında ilişki görülmemiştir.

Meteorolojik faktörlerin polen miktarını doyasıyla hasta semptom skorlarını etkilediği bilinen bir gerçektir (78).

Polen maruziyet odaları son yıllarda AR patofizyolojisinin aydınlatılmasında, yeni medikal tedavi etkenlerinin etki ve doz aralığının belirlenmesinde, immünoterapi ile ilgili tedavi ve sonuçlarının değerlendirildiği klinik çalışmalarda duyarlılık, özgülük ve tekrarlanabilirlik gibi birçok avantajlar sunmaktadır (6). Buna rağmen Polen maruziyet odalarının birçok da dezavantajı bulunmaktadır. Bu dezavantajlar doğal ortam faktörlerinin sınırlandırması, mevsimsel semptom alevlenmelerinin yokluğu, gerçek hayattaki alerjen maruziyetine göre daha kısa ve yoğun maruz kalım, deney ortamı (suni çevre, katılımcıların normal yaşam aktivitelerinin azlığı, diğer gönüllülere yakınlık), katılımcıların demografilerinin PMO bölgesine kısıtlı olması PMO yaklaşımının kısıtlılıkları arasında sayılır (6,7,9,10). Dolayısıyla doğal sezonda görülen AR semptomlarını etkileyen karmaşıklığı bu yapay ortam tam olarak sağlayamamakta ve taklit edememektedir.

Bu eksikliklerin ışığında, polen maruziyet odası çalışmalarında alınan verinin geçerliliğini teyit etmek için, deneysel ortamda oluşan klinik semptomlar ile doğal ortamda oluşan semptomların karşılaştırılması önerilmektedir (8-12).

Mevsimsel polen maruziyeti ile mevsim dışı polen maruziyet odalarında yapılan AR semptomlarının karşılaştırıldığı sınırlı sayıda çalışma vardır.

Jacobs ve ark, aynı hasta grubunda doğal yakup otu sezonunda kaydedilen semptom skorları ile sezon dışı yakup otu PMO testi sonucu semptom skorları arasında güçlü bir ilişki göstermişlerdir. PMO ortamında, duyarlı hasta semptomların ortaya çıkışı ve ağırlığına göre yavaş/düşük yanıt ve hızlı/yüksek yanıt hasta fenotiplerinin olduğu gösterilmiştir. Lojistik regresyon analizinde, PMO 'da kaydedilen semptom seviyelerinin, doğal alerji mevsiminde ulaşılan semptom seviyelerinin güçlü bir belirteçi olarak saptanmıştır (9). Buna karşılık, PMO ve doğal polen mevsimindeki maruziyet sırasında oluşan semptom şiddetleri ile cilt prick test yanıtının büyüklüğü arasında bir ilişki olmadığı görülmüştür. Bu veri önceki çalışmalarla uyumlu olarak bulunmuştur (79,80).

Hohlfeld ve ark, sezon dışı çimen poleni PMO çalışmasında, 4 saatlik çimen poleni testi sonucundaki total nazal semptom skorları (TNSS) ile, aynı hastaların doğal çimen polen mevsiminde kaydedilen TNSS arasında korelasyon olmadığını göstermiştir ($r=0.25$). Ancak, PMO testinden 24 saat sonraki TNSS, mevsim içi TNSS ile anlamlı bir şekilde korele çıkmıştır ($r=0.41$). Dört saat sonrasında pozitif korelasyon yokluğunun sebebi doğal mevsim ile oda atmosferi arasındaki farklı polen konsantrasyonlarına ve PMO ortamındaki erken faz reaksiyon olmasına karşın, doğal ortamdaki geç-faz reaksiyon için yetersiz test süresine bağlanmıştır. Hohlfeld ve ark, testten 24 saat sonra oluşan semptomların, aslında geç-faz reaksiyonları yansıttığını, dolayısıyla doğal sezondaki maruziyet sonucu oluşan semptomlarla daha korele olacağı hipotezini savundular. Yazarlar, sezon içi PMO ölçümlerinin devam eden kronik inflamasyonu daha iyi yansıtacağı ve doğal maruziyet ile daha iyi korele olacağını da kabul etmişlerdir (81).

Doğal polen sezonu sırasında sürekli alerjen maruziyeti kronik enflamatuvar ve geç fazlı yanıtların oluşmasına neden olmaktadır. Bu mevsimsel alevlenmeler daha güçlü bir alerjik reaksiyon ile sonuçlanır ve antialerjik tedavi tepkisindeki değişimlere neden olur (12,82-84). Sık sık PMO modellerinin bu özellikten yoksun olduğu tartışılmaktadır. Bu nedenle PMO verilerinin gerçek hayata aktarılabilirliği sınırlıdır (6,12, 82,85).

Yuki ve ark, *Cupressaceae* familyasına ait Japon sediri duyarlılığı olan 32 hastada, doğal polen mevsimi bitiminden hemen sonra ve sezon dışı yapılan PMO çalışmalarında nazal ve oküler semptomların, doğal mevsim dışı PMO maruziyetine göre, doğal polen mevsimi bitiminden hemen sonra PMO'da test yapılanlarda daha hızlı ortaya çıktığı ve daha güçlü olduğunu saptamışlardır. Sezon dışı dönemde yaptıkları 3 ardışık PMO çalışmasının ilk gününde anlamlı semptomlar ortaya çıkmamış. Ancak maruz kalım günlerinin artmasıyla semptomlar artmıştır. Bu da deneysel bir alevlenme etkisini göstermektedir. Doğal polen mevsimi bitiminde yapılan PMO testlerinde alerjen maruziyetinin başlangıcından hemen sonra (15 dakika içerisinde) anlamlı semptomlar meydana gelmiş. Yuki ve ark, doğal polenizasyon kaynaklı alevlenme olmadan, kronik allerjik inflamasyonu yansıtmak için PMO çalışmalarında daha uzun maruziyet süresinin gerekli olduğu sonucunu çıkarmışlardır. Ancak bu çalışmanın gücü, 2 farklı hasta grubunun kullanılması (sadece 2 hasta çalışmanın ikisine katılmış) sebebiyle kısıtlıdır (85).

PMO deneylerinde sınırlayıcı faktörlerden birisi de hastaların günlük değişim gösteren kan kortizol düzeylerinin ve diğer hormonal, immünolojik parametrelerin deney süresinin kısalığından dolayı AR semptomları üzerine etkileri net olarak bilinmemektedir. Deney yapım zamanı ile hormonal ve immünolojik değişikliklerin oluşum zamanları arasındaki ilişki

hasta semptomlarını belirgin düzeyde etkileyeceğini düşünmekteyiz.

AR semptomlarını etkileyen bir diğer faktör alerjik polen yüküdür. Polen yükü doğal polen mevsiminde yüksek seviyede değişkendir, buna karşın PMO sistemi bu değişkenleri dar bir aralıkta kontrol etmeye çalışmaktadır.

PMO ortamında elde edilen tedavi sonuçlarının doğal maruziyet sonucu oluşan etkilerle korele olduğunun kanıtı halen ortaya konamamıştır (7,10,12,86,87). PMO çalışmaları mevsimsel polen dağılımını etkileyen yukarıda saydığımız birçok faktörü ortadan kaldırdığı için klinik verilerin doğruluğu ve güvenilirliği kontrol edilmesi gerekmektedir.

Doğal polen sezonunda, gerek yaygın alerjenite gerekse çapraz reaksiyon nedeniyle, özellikle immünoterapi çalışmalarında tedavi ile alerjen ve klinik arasında doğrudan ilişkilendirme gücü ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle immünoterapi gibi spesifik tedavi çalışmalarının gerek takvim, gerekse hastalar bakımından izolasyon gösterme özelliği olması bakımından, izole ardıç poleni duyarlı hastalarda yapılmasının daha uygun olacağını düşünüyoruz.

Ardıç polenlerinin polen takvimine göre en erken salınan polen olması, Ocak ayından Şubat sonuna kadar ki sürede mevsimsel birliktelik gösteren başkaca polen olmayışı, ardıç polenlerin toplanabilmesi ve sayısal verilerle gösterilebilmesi, toplumda anlamlı sayıda izole ardıç poleni duyarlı hasta olması, semptomlar ile polen sayıları arasında güçlü bir korelasyon oluşu, ardıç poleni ile çapraz reaksiyon yapan zeytin, dişbudak ve çimen polen gruplarının mevsimsel olarak daha geç polenizasyon yapıyor olması nedeniyle doğal ortamla bire bir ilişkili olarak AR tanısı, tedavi ve takiplerinde özellikle immünoterapide doğal bir model oluşturmaktadır.

Bu çalışmadaki bizim kısıtlılıklarımız hastaların polene maruz kaldığı ortam ile polen sayımının yapıldığı lokalizasyon farklılıkları, semptom skorlamasını araştırmacı kontrolü dışında hasta tarafından yapılıyor olması, çevresel kirlenmelerin varlığı (hava kirliliği, sigara), takip sürelerindeki enfektif ajanların neden olduğu semptom değişiklikleri olarak sıralanabilir. Sonuçta AR hastaları çevresel maruziyetlerin etkilediği doğal bir ortamda hayatlarını sürdürmektedir. Hastaların beklentisi de yaşadığı doğal ortamda AR şikayetlerinin düzelmesidir. Bu nedenle doğal ortamda yapılan çalışmaları daha değerli buluyor ve PMO çalışmalarına olmazsa olmaz bir tamamlayıcı olarak düşünüyoruz.

SONUÇLAR

Cupressaceae familyasına ait ardıç ağacı (*Juniperus communis*, *Juniperus oxycedrus*, *Juniperus foetidissima* ve *Juniperus excelsa*) Denizli ve çevresinde doğal olarak yayılış göstermektedir.

Akdeniz ülkeleri atmosferinde görülen en önemli allerjenler arasında yer alan *Cupressaceae* familyasına ait ardıç polen miktarı ve polen mevsimi ülkelerde, aynı ülkelerdeki farklı şehirlerde ve hatta aynı şehirdeki farklı yıllarda farklılıklar göstermektedir. Bu nedenle doğal sezonda alerjik rinit çalışması yapılmak istenen her bölge kendi polen takvimini yıllık olarak çıkartmalıdır.

Çalışmamızda 2014 yılı Denizli ardıç polen mevsimi Şubat – Haziran ayları olarak bulundu. Maksimum polen konsantrasyonuna Mart ayında rastlandı.

İzole ardıç polen duyarlılığı olan hastalarda atmosferik polen yükü ile alerjik rinit semptom skorları arasında pozitif yönde ilişki görülmüştür. ($p=0,006$; $r=0,67$). Ortalama sıcaklık değerleri ile polen miktarı arasında pozitif yönde ($p=0,002$; $r=0,739$), ortalama nem oranı ile polen miktarı arasında negatif yönde ($p=0,008$; $r= -0,653$) anlamlı ilişki görüldü. Yağış miktarı ve rüzgar hızının bu çalışmada polen miktarı ve semptom skorları arasında anlamlı ilişki görülmemiştir.

İzole ardıç ağacı duyarlılığı olan hastalarda alerjik rinit semptomlarının ortaya çıktığı ardıç polen eşik değer miktarı 6-8 polen tanesi/m³ olarak bulundu. Tüm hastalarda semptomların aynı zaman diliminde başlamadığı, semptomların başlamasında 1-10 gün arasında farklar olduğu görüldü. Bu fark hastalarda AR semptom oluşumunda kronik polen uyasının da belirleyici bir etken olduğunu gösterdi.

Ardıç polenlerin mevsimsel olarak polen takvimine göre en erken salınan polen olması, Ocak ayından Şubat sonuna kadarki sürede mevsimsel birliktelik gösteren polen olmayışı, ardıç polenlerin toplanabilmesi ve sayısal verilerle gösterilebilmesi, toplumda anlamlı sayıda izole ardıç poleni duyarlı hasta olması, semptomlar ile polen sayıları arasında güçlü bir korelasyon oluşu, ardıç poleni ile çapraz reaksiyon yapan zeytin, dişbudak ve çimen polen gruplarının mevsimsel olarak daha geç polenizasyon yapıyor olması nedeniyle polen maruziyet odası çalışmalarının doğal ortam çalışmaları ile desteklenebilmesi için uygun bir model oluşturmaktadır. PMO çalışmalarının en önemli özelliği olan kısa sürede çalışmaların tekrarlanabilir olması önümüzdeki yıllarda daha çok çalışmanın yapılacağını göstermekte ve bu çalışmaların doğruluğunu kontrol etmek için doğal ortamla bire bir ilişkili olarak izole ardıç polen duyarlılığı çalışma modelinin kullanılması gerektiğini öneriyoruz.

KAYNAKLAR

- 1- Durham SR (1997) Mechanisms and treatment of allergic rhinitis. In: Scott-Brown's otolaryngology, Ed.KERR AG vol. 4, 6 th ed, London: Butterworth Co, s:1-15 .
- 2- Strachan D, Sibbald B, Weiland S, Ait-Khaled N, Anabwanı G, Anderson Hr, Asher Mı, Beasley R, Björkstén B, et al.(1997) Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the International Study on Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Allergy Immunol*, 8, 161-176.).
- 3- Cemal Cingi, Bulent Topuz, Murat Songu, Cuneyt Orhan Kara, Ahmet Ural, Aytekin Yaz, Muzeyyen Yıldırım, Murat Cem Miman & Cengiz Bal (2010) Prevalence of allergic rhinitis among the adult population in Turkey, *Acta Oto-Laryngologica*, 130:5, 600-606, DOI: 10.3109/00016480903311880)
- 4- Topuz B, Kara CO, Ardiç N, Zercir M, Kadıköylü S, Tümkaya F The prevalence of allergic rhinitis in the adult urban population of DenizliKulak Burun Bogaz Ihtis Derg. 2005;14(5-6):106-9.
- 5- Sapan N. Polenlerin alerjik hastalıklardaki önemi. *Türkiye Klinikleri J Allergy-Special Topics* 2011; 4(1): 1-4
- 6- Day JH, Horak F, Briscoe MP, Canonica GW, Fineman SM, Krug N, et al. The role of allergen challenge chambers in the evaluation of anti-allergic medication: an international consensus paper. *Clin Exp Allergy Rev*. 2006;6:31–59. A consensus paper on CACF models in allergic rhinitis research.
- 7- Devillier P, Le Gall M, Horak F. The allergen challenge chamber: a valuable tool for optimizing the clinical development of pollen immunotherapy. *Allergy* 2011; 66:163-9.
- 8- Jacobs RL, Ramirez DA, Andrews CP. Validation of the biogenics research chamber for *Juniperus ashei* (mountain cedar) pollen. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107:133-8.
- 9- Jacobs RL, Harper N, He W, Andrews CP, Rather CG, Ramirez DA, et al. Responses to ragweed pollen in a pollen challenge chamber versus seasonal exposure identify allergic rhinoconjunctivitis endotypes. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:122-7
- 10- Bernstein JA. Correlation between a pollen challenge chamber and a natural allergen exposure study design for eliciting ocular and nasal symptoms: early evidence supporting a paradigm shift in drug investigation? *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:128-9.
- 11- Day JH, Ellis AK, Rafeiro E, Ratz JD, Briscoe MP. Experimental models for the evaluation of treatment of allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96:263-77.
- 12-Zieglmayer PU. Are results of environmental exposure units transferable to reallife exposure? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;13:244-8.
- 13- Meltzer EO (1994) Is successful control of perennial rhinitis achievable. *Eur Respir Rev*, 20, 266-70.).
- 14-Önk G (2007) Çocukluk Çağı Alerjik Rinit Tedavisinde Budesonid, Levosetrisin ve Montelukastın Nazal Hava Akımı ve Semptom Skorlarına Etkileri. *Uzmanlık Tezi*. Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
- 15- Mossman RT, Coffman LR (1989) Th1 and Th2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu. Rev. Immunol*, 7,145–173.

- 16- Bousquet J, Jacot W, Vignola AM, Bachert C, Van Cauwenberge P (2004), Allergic rhinitis: A disease remodeling the upper airways. *J. Allergy Clin. Immunol*, 113, 43-49.)
- 17- Bousquet J, Neukirch F, Bousquet Pj, Gehano P, Klossek JM, Le Gam M, Allaf B (2006) Severity and impairment of allergic rhinitis in patients consulting in primary care. *J. Allergy Clin. Immunol*, 117, 158-162
- 18- Skoner Dp (2001) Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection and diagnosis. *J Allergy Clin Immunol*, 108, 2-8.).
- 19- Ciprandi G, Cirillo I, Vizzaccaro A. Seasonal and perennial allergic rhinitis: is this classification adherent to real life? *Allergy*. 2005; 60, 882-887.).
- 20- Bousquet J, P. Van Cauwenberge, N. Khaltaev (2001) Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA). *J Allergy Clin Immunol*, 108(5 Suppl), S147-334.
- 21- Von Mutius E, Weiland Sk, Fritzsck C, Duhme H, Keil U (1998) Increasing prevalence of hay fever and atopy among children in Leipzig. *Lancet*, 351,862-866.).
- 22- D'amato G, Ruffilì A, Sacerdoti G, Bonini, S. (1992) Parieteria pollinosis: a review. *Allergy*, 47, 443-449.).
- 23- Salib Rj, Drake-Lee A, Howarth Ph (2003), Allergic rhinitis: past, present and the future. *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 28, 291-303.
- 24- Kalyoncu AF, Demir AU, Özçakar B, Bozkurt B, Artvinli M. Asthma and allergy in Turkish university students: Two cross-sectional surveys 5 years apart. *Allergol Immunopathol (Madr.)*, 2001 Nov-Dec;29(6):26471.
- 25-O'connell Ej (2004) The burden of atopy and asthma in children. *Allergy*, 59, 7–11.
- 26-D'alonzo Ge Jr (2002) Scope and impact of allergic rhinitis. *J Am Osteopath Assoc*,- 102, 2-6.).
- 27-Kalner Ma (1993) Allergic rhinitis. In: Mygind N, Neclario RM, eds. *Allergic and Non-allergic Rhinitis*, Ist ed. Copenhagen: Munksgaard,153-8.).
- 28- Dold S, Wjst M, Von Mutius E, Reitmeir P, Stiepel E (1992) Genetic risk for asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis. *Arch Dis Child*, 67, 1018-1022).
- 29- Edfors-Lubs MI (1974) Allergy in 7,000 twin pairs. *Acta Allergologica*, 26:249- 28).
- 30- Lee Cs, Tang Rb, Chung Rl (2000) The evaluation of allergens and allergic diseases. *J Microbiol Immunol Infect*, 33, 227-232.).
- 31-Johanning E (2004) Indoor moisture and mold related health problems. *Allergy Immunol*, 36, 182-185.
- 32-Wallace La (2001) Human exposure to volatile organic pollutants: implications for indoor air studies. *Annu Rev Energy Environ*, 26, 269-301).
- 33-Meltzer Eo, Malmstrom K, Lu S, Prenner Bm, Wei Lx, Weinstein Sf, Wolfe Jd, Reiss Tf (2000) Concomitant montelukast and loratadine as treatment forseasonal allergic rhinitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Allergy Clin Immunol*, 105(5), 917-22.,
- 34-Mygind N, Dahl R, Pederson S, Pedersen Kt (1996) *Allergens: Characteristics and determination*. Second edition Blackwell Science limited in *Essential Allergy*, 81-99.).
- 35- Carrer P, Maroni M, Alcinı D, Cavallo D (2001) Allergens in indoor air: environmental assessment and health effects. *Sci. Total Environ*, 270, 33-42.).
- 36-Lund VJ (1994) International consensus report on the diagnosis and management of rhinitis. *Allergy*, 19(49), 5-34.).

- 37- Gemici, Y. 1991. İzmir Yöresi Ballarında Polen Analizi, Doğa Tr. J. of Botany, 15, 291–296.
- 38- Mondal, A. K., Mondal, S. & Mandal, S. (1998). Pollen production in some plant taxa with a supposed role in allergy in Eastern India. *Aerobiologia*, 14, 397–403.
- 39- Gemici, Y., Güven, A., Gemici, M., Kabakçı, T., “Polenler”, *Bilim ve Teknik Dergisi.*, Sayı 330, 1995
- 40- Şahin F, Şahin A. Alerjik rinitte tanı In: Önerci M. Alerjik rinosinüzitler. Ankara 2002:62-107).
- 41-Crobach M, Hermans J, Kaptein A, Ridderikhoff J, Mulder J (1996) Nasal smear eosinophilia fort the diagnosis of allergic rhinitis and eosinophilic non-allergic rhinitis. *Scand J Prim Health Care*, 14(2), 116-21.).
- 42-Demoly P, Piette V, Bousquet J. Invivo methods for study of allergy. Skin tests, techiques, and interpretation. In: Adkinson SF, et al. Middleton’s Allergy Principles&Practice. (6th ed) Philadelphia, Mosby 2003; 631-43).
- 43- Yaşar H, Sarıkahya İ. Alerjik rinitli hastalarda Prick test ile Multi-Test cilt testinin karşılaştırılması. *Türk Otolarengoloji Arşivi* 2000; 38 (2): 87- 90).
- 44-Topuz B. Alerjik rinit tanısında kullanılan testler; *Kulak Burun Bogaz Hastalıklarında Alerji*.2001: 25-41.).
- 45-Onerci M (2005) Alerjik Rinosinüzitler, Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi’nde Güncel Yaklaşım Ed. ÖNERCİ M, Konuk ed. ÇANAKÇIOĞLU S, Ankara cilt 1, sayı 1.).
- 46-Agre P, Sasaki S, Chrispeels MJ. Aquaporins: a family water channel proteins. *Am J Physiol Renal Physiol*. 265: F461).
- 47-Mabry RL, Allergic rhinitis. In: Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE (Eds.). *Otolaryngology head and neck surgery*. 3 th ed.V01.2, St. Louis: Mosby Year Book, 1998:902-909.).
- 48- Ünlü H. Antihistaminikler, dekonjestanlar, mast hucre stabilizorleri. Önerci M.(Editor). *Rinitler'de*. Ankara: Kutsan Ofset, 1999: 181-190).
- 49-Akmer M: Rinitlerde topikal, sistemik kortikosteroidler ve antikolinergik ajanların kullanımı. Önerci M.(Editör). *Rinitler'de*. Ankara: Kutsan Ofset, 1999: 195 197.).
- 50-Kalaycı CO: Alerjik rinit tedavisinde immunoterapi. Önerci M.(Editör). *Rinitler'de*. Ankara: Kutsan Ofset, 1999: 199-207.)
- 51-Yaltırık F. Dendroloji Ders Kitabı 1: Gymnospermae. İstanbul: İstanbul Üniversitesi yayın No: 3443,1993
- 52-Bousquet, Y.J.,Cour,P.,Guerin, B. ve Michel, F.B.1984. Allergy in the Mediterranean area, I pollen counts and pollinosis of Montpellier, *Clinical Allergy*, 14,249-258.
- 53-Ramirez DA. The natural history of mountain cedar pollinosis. *JAllergy Clin Immunol* 1984:73:88-93
- 54-Guardia, C., Alba, F., Linares, C. ve Lugilde, D. 2006. Aerobiologicaland and allergenic analys of Cupressaceae Pollen in Granada (Southern Spain), *J.Investig. Allergol.Clin. Immunol.*, 16(1),24-33
- 55- Sin, B., Pınar, N.M., Mısıllgil, Z., Çeter, T. ve Alan, ğ. 2007. Polen alerjisi: Türkiye alerjik bitkilerine genel bir bakış. Engin yayınevi, Ankara
- 56- Ogren, T.L. 2000. Allergy-Free Gardening. The revolutionary guide to healthylandscaping. Ten speed press, Berkeley Toronto

- 57- Michelle L. North & Mena Soliman & Terry Walker & Lisa M. Steacy & Anne K. Ellis Controlled Allergen Challenge Facilities and Their Unique Contributions to Allergic Rhinitis Research *Curr Allergy Asthma Rep* (2015) 15: 11DOI 10.1007/s11882-015-0514-4
- 58- Hohlfeld JM, Holland-Letz T, Larbig M, Lavae-Mokhtari M, Wierenga E, Kapsenberg M, et al. Diagnostic value of outcome measures following allergen exposure in an environmental challenge EEC compared with natural conditions. *Clin Exp Allergy* 2010;40: 998-1006)
- 59-Sin AZ, Ersoy R, Gulbahar O, Ardeniz O, Gokmen NM, Kokuludag A. Prevalence of Cypress pollen sensitization and its clinical importance in Izmir, Turkey, with Cypress allergy assessed by nasal provocation. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2008;18: 46-51
- 60-Ceylan E, Gencer M, Sak ZHA, Şentürk Z, Bayat A. Harran Üniversitesinde İzlenen Astımlı Olgularda Ağaç Polen Duyarlılığı. *Asthma Allergy Immunol* 2006;4: 67-74
- 61- B Sposato Italian Association of Aerobiology. An epidemiological study of Cupressaceae pollinosis in Italy. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2002;12: 287-92.
- 62-Galan G, Fuillerat MJ, Comtois P, Dominguez-Vilches E. A predictive study of Cupressaceae pollen season onset, severity, maximum value and maximum value date. *Aerobiologia*.
- 63- Charpin D, Hugues B, Mallea M, Sutra JP, Balansard G, Vervloet D. Seasonal allergic symptoms and their relation to pollen exposure in South-east France. *Clin Exp Allergy*. 1993;23:435-9.
- 64- Papa G, Romano A, Quarantino D, Di Fonso M, Viola M, Artesani MC, Sernia S, Di Gioacchino M, Venuti A. Prevalence of sensitization to *Cupressus sempervirens*: a 4-year retrospective study. *Sci Total Environ*. 2001;10: 83-7.) 1998;4:195-9.
- 65- Suárez-Cervera M, Takahashi Y, Vega-Maray A, Seoane JA. Immunocytochemical localization of Cry j 1, the major allergen of *Cryptomeria japonica* (Taxodiaceae) in *Cupressus arizonica* and *Cupressus sempervirens* (Cupressaceae) pollen grains. *Sex plant Reprod*.2003;16: 9-15.
- 66- Mari A, Di Felice G, Afferni C, Barletta B, Tinghino R, Sallusto F, et al. Assessment of skin prick test and serum specific IgE detection in the diagnosis of Cupressaceae pollinosis. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98: 21-31
- 67- Charpin D. Allergy to cypress pollen. *Allergy* 2005;60: 293-301
- 68- Caballero T, Romualdo L, Crespo JF, Pascual C, Muñoz-Pereira M, Martín- Esteban M. Cupressaceae pollinosis in the Madrid area. *Clin Exp Allergy* 1996;26: 197-201
- 69- Panzani R, Zerboni R, Ariano R. Allergenic significance of Cupressaceae pollen in some parts of the Mediterranean area. In: D'Amato G, Spiekma F, ThM, Bonini S (eds). *Allergenic Pollen and Pollinosis in Europe*. Blackwell Scientific Publications, 1991: 81-4.)
- 70- Guerra F, Daza JC, Miguel R, Moreno C, Galan C, Dominguez E, et al. Sensitivity *Cupressus*: Allergenic significance in Cordoba (Spain). *J Invest Allergol Clin Immunol* 1996;6:117-20.
- 71- Aykut Güvensen, Ali Çelik, Bülent Topuz, Münir Öztürk Analysis of airborne pollen grains in Denizli Turkish Journal of Botany *Turk J Bot*(2013) 37: 74-84 © TÜBİTAK doi:10.3906/bot-1201-4
- 72- Adem Bıçakçı, Sevcan Çelenk, Mustafa Kemal Altunoğlu, Aycan Bilişik, Yakup Canitez, Hulusi Malyer, Nihat Sapan Allergenic airborne Gramineae (Grass) pollen concentrations in Turkey *Asthma Allergy Immunol* 2009;7:90-99

- 73- Celik, A., A. Guvensen, I. Uysal and M. Ozturk, ‘ Differences in Concentrations of Allergenic Pollens At Different Heights in DENIZLI, Turkey’ *Pak. J. Bot.*, 37(3): 519-530, 2005.
- 74-C. Díaz de la Guardia, F. Alba, C. de Linares, D. Nieto-Lugilde, J. López Caballero. Aerobiological and allergenic analysis of Cupressaceae pollen in Granada (Southern Spain). *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006; Vol. 16(1): 24-33).
- 75-Yoav Waisel, Zvia Mienis, Evsey Kosman, Carmi Geller-Bernstein The partial contribution of specific airborne pollen to pollen induced allergy *Aerobiologia* September 2004, Volume 20, Issue 4, pp 197-208.
- 76- F Feo Brito, P Mur Gimeno, J Carnés, R Martin, E Fernández-Caldas, P Lara, AM Alonso, et al. Olea europaea pollen counts and aeroallergen levels predict clinical symptoms in patients allergic to olive pollen. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2011; Vol.106: 146-152)
- 77- Feo Brito f, Mur Gimeno P, Carnes J. et al. Grass polen, aeroallergens, and clinical symptoms in Ciudad Real (Spain). *J Invest allergol Clin Immunol*.2010;4:295-302.
- 78- M Puc. Threat of allergenic airborne grass pollen in Szczecin, NW Poland: the dynamics of pollen seasons, effect of meteorological variables and air pollution. *Aerobiologia* (2011); 27: 191–202)
- 79-Ellis AK, Ratz JD, Day AG, Day JH. Factors that affect the allergic rhinitis response to ragweed allergen exposure. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 104:293-8.
- 80- Radcliffe MJ, Lewith GT, Prescott P, Church MK, Holgate ST. Do skin prick and conjunctival provocation tests predict symptom severity in seasonal allergic rhinoconjunctivitis? *Clin Exp Allergy* 2006;36: 1488-93.
- 81-Hohlfeld JM, Holland-Letz T, Larbig M, Lavae-Mokhtari M, Wierenga E, Kapsenberg M, et al. Diagnostic value of outcome measures following allergen exposure in an environmental challenge chamber compared with natural conditions. *Clin Exp Allergy* 2010;40: 998-1006.)
- 82- Badorrek P, Dick M, Hecker H, Schaumann F, Sousa AR, Murdoch R, et al. Antiallergic drug testing in an environmental challenge chamber is suitable both in and out of the relevant pollen season. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;106: 336-41.
- 83-Toth J, Schultze-Werninghaus C, Marks B, Temmel AF, Stubner P, Jager S, et al. Environmental priming influences allergen-specific nasal reactivity. *Allergy* 1998; 53:1172-7.
- 84- Connell JT. Quantitative intranasal pollen challenges. 3. The priming effect in allergic rhinitis. *J Allergy* 1969;43: 33-44.
- 85- Yuki A, Terada T, Ichihara T, Fujii K, Hyo S, Kawata R, et al. Evaluating the effects of testing period on pollinosis symptoms using an allergen challenge chamber. *Allergol Int* 2011;60: 533-9.
- 86- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases. London: European Medicines Agency; 2008. CHMP/EWP/18504/2006.
- 87-Krug N, Hohlfeld JM, Larbig M, Buckendahl A, Badorrek P, Geldmacher H, et al. Validation of an environmental exposure unit for controlled human inhalation studies with grass pollen in patients with seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2003;33: 1667-74.

- 89- Karen Rösner-Friese, Susanne Kaul, Stefan Vieths and Oliver Pfaar,. Environmental exposure chambers in allergen immunotherapy trials: Current status and clinical validation needs *Journal of Allergy and Clinical Immunology* Volume 135, Issue 3, March 2015, Pages 636–643
- 90- Jacobs RL, Harper N, He W, Andrews CP, Rather CG, Ramirez DA, and Ahuja SK. Effect of confounding cofactors on responses to pollens during natural season versus pollen challenge chamber. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 May;133(5):1340-6, 1346.e1-7. doi: 10.1016/j.jaci.2013.09.051. Epub 2013 Dec 9
- 91-Topuz B, Ogmen GG. Montelukast as an adjuvant to mainstay therapies in patients with seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2003 Jun;33(6):823-6. PMID:12801319)

