

Editör  
Prof. Dr. Dilşad MUNGAN

# ASTIM ve RİNİT BİRLİKTELİĞİ



  
poyraz

# ASTIM ve RİNİT BİRLİKTELİĞİ

*Editör*

*Prof. Dr. Dilşad MUNGAN*

Astım ve Rinit Birlikteliği

Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd. Şti. Tarafından Desteklenmiştir.



**MERCK SHARP&DOHME**

"Bu kitap sağlık mesleği mensuplarına yöneliktir; yazarların deneyim ve görüşlerini yansıtmaktadır. İçerik açısından Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd. Şti.'nin herhangi bir rolü ve katkısı yoktur"

**Genel Koordinatör:** Uzm. Dr. Barış M. POYRAZ

**Bilimsel Koordinatör:** Doç. Dr. Akın KAYA

**Görsel Editör:** Cihad ÖZÖNAL

**Dizgi ve Baskı:** Poyraz Tıbbi Yayıncılık San. ve Tic. Ltd. Şti.

**Baskı:** Başak Matbacılık

“Astım ve Rinit Birlikteliği” kitabının basım ve yayın hakları Poyraz Tıbbi Yayıncılık’a aittir. Bu kitabın hiçbir bölümünü yayıncının yazılı izni olmadan basılamaz, fotokopi, kayıt, tekrar çoğaltma gibi elektronik ve mekanik bir şekilde çoğaltılamaz, kaynak gösterilerek kısa alıntılar yapılabilir.

Ankara, 2007

ISBN: 9944-5824-0-9



**POYRAZ TIBBİ YAYINCILIK**

17. Sokak No: 96/3 Bahçelievler/ANKARA

**Tel:** (0312) 221 08 35 • **Faks:** (0312) 221 08 92

**e-mail:** drpoyraz@yahoo.com

# Yazarlar



**Prof. Dr. Bilun GEMİCİOĞLU**

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı  
İSTANBUL



**Prof. Dr. Dilşad MUNGAN**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerji Bilim Dalı  
ANKARA



**Prof. Dr. Arzu YORGANCIOĞLU**

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı  
MANİSA

# İçindekiler

---

Astım ve Allerjik Rinit Birlikteliğinde Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri .....	7
<i>Prof. Dr. Bilun GEMİCİOĞLU</i>	
Allerjik Rinit ve Astım İmmünpatogenez .....	27
<i>Prof. Dr. Arzu YORGANCIOĞLU</i>	
Allerjik Rinit ve Astım: Ortak Tedavi Yaklaşımı.....	53
<i>Prof. Dr. Dilşad MUNGAN</i>	

# Önsöz

*Astım ve rinit toplumda yaygın olarak karşılaşılan ve sıklıkla bir arada görülen hastalıklardır. Epidemiyolojik araştırmalarda saptanan bu birliktelik üst ve alt solunum yollarını tutan ortak immünopatolojik mekanizmalarla açıklanmaktadır. Her iki sistemde de altta yatan inflamatuvar değişikliklerin benzer oluşu bu iki sisteme yönelik ortak tedavi yaklaşımlarını gündeme getirmiştir. Ayrıca, tedavi edilmeyen rinitin astım kontrolünü olumsuz etkilediği de bilinmektedir.*

*Astımlı hastalarımızın daha iyi kontrol altına alınmasında öncelikle rinit birlikteliğinin araştırılması ve saptanması durumunda uygun tedavisinin önemi açıktır. Bu nedenlerle rinit ve astım birlikteliğinin önemine dair güncel bilgiler içeren bir kitaba gereksinim duyulmuştur. Bu kitapta astım ve rinit birlikteliğine ait; epidemiyolojik, immünopatolojik veriler ve iki hastalığa yönelik ortak tedavi yaklaşımları yer almaktadır. Bu konudaki birikimlerini bizlerle paylaşan can dostlarım Prof. Dr. Bilun Gemicioğlu ve Prof. Dr. Arzu Yorgancıoğlu'na değerli katkılarından ötürü sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.*

*Ayrıca, kitabın hazırlanmasındaki titiz ve kaliteli çalışmaları nedeniyle Poyraz Yayınevi'nin başta Bilimsel Koordinatör Doç. Dr. Akın Kaya olmak üzere, değerli yönetici ve çalışanlarına ayrıca kitabın oluşturulmasındaki koşulsuz desteği nedeniyle Merck Sharp Dohme İlaçları'na teşekkür ediyorum.*

*Faydalı olması dileğiyle...*

**Prof. Dr. Dilşad MUNGAN**

**e-mail:** mungan@medicine.ankara.edu.tr



# Astım ve Allerjik Rinit Birlikteliğinde Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

*Prof. Dr. Bilun GEMİCİOĞLU*

*Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,  
İSTANBUL*

**A**stım alt hava yollarının kronik inflamasyonu ve hiperreaktivitesi ile seyreden genellikle reversibl bronş obstrüksiyonu olarak tarif edilir. Allerjik rinit ise üst hava yollarının artmış IgE'ye bağlı olarak gelişen kronik inflamasyondur. Her iki tanımda da ortak terminoloji hava yollarındaki kronik inflamasyondur. Bu nedenle astım ve rinit, solunum yolunda aslında tek bir hastalığın farklı evrelerdeki belirtileri olarak kabul edilmektedir. Astımda kronik inflamasyonun tetiklediği alt hava yoluna ait öksürük, dispne, göğüste baskı hissi ve hışıltılı solunum yakınmaları görülür. Bunu tetikleyen nedene bağlı olarak astım, farklı fenotiplerde (allerjik, allerjik olmayan, aspirine bağlı gibi) ve farklı hastalık şiddetinde (hafif intermittant, hafif persistan, orta persistan, ağır persistan) stabil veya atakta olgular şeklinde görülebilir. Allerjik rinitte tetikleyen nedenin mevsimsel veya yıl boyu (perennial) sürmesine göre ayrılıp üst hava yolu inflamasyonunun yarattığı aksırık, burunda ödem, akıntı ve kaşıntı görülebilir.

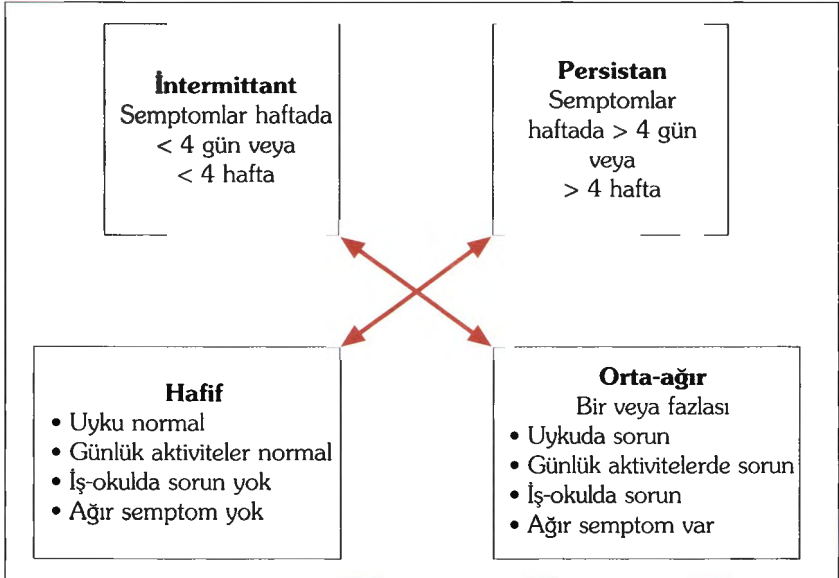
Çok sık görülen astım ve rinit birlikteliği çoğu zaman “tek hava yolu hastalığı” veya birleşik hava yolu hastalığı gibi tanımlanır. Bu şekilde adlandırmaların nedenleri arasında benzer epidemiyolojik veriler ve risk faktörlerinin saptanması yine gözlenen benzer patogeneze ve tedavi verileri kadar önemli kanıtlardır. Bu durumu birlikte değerlendirmeye yönelik astım varlığında rinit

tanı ve tedavisi rehberi “Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA)” da ortaya konmuştur (1). Bu rehberde allerjik rinit sınıflamasına semptomların süresi ve şiddetine bağlı olarak astıma benzer farklı bir tanımlama getirilmiştir (Şekil 1).

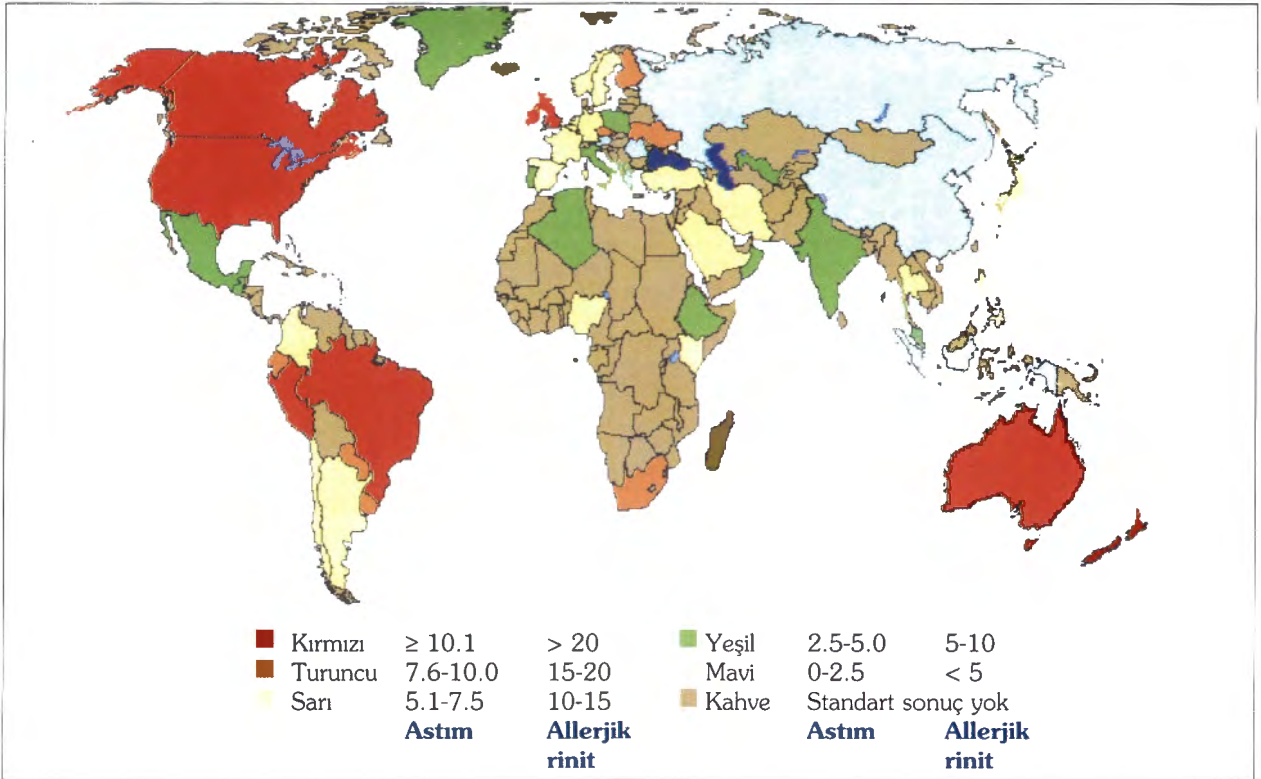
## BENZER ÜLKELERDE ASTIM ve ALLERJİK RİNİT ORANLARININ YÜKSEKLİĞİ

Gerek astım gerekse allerjik rinit endüstrileşmeyle birlikte 20. yüzyılda belirgin artış görülen hastalıklardır. Bu her iki hastalığın tanınmasındaki gelişmeye de bağlı olabilir. Dünyada ortalama %10-25 erişkinde allerjik rinit, %2-10 erişkinde astım olduğu bildirilmektedir (1). Dünyadaki bu oranlar ülkeden ülkeye değişiklik göstermektedir, bu oranlar ülkelerin ortalamasına göre Şekil 2’de verilmiştir (2).

Astım ve rinit ile ilgili epidemiyolojik araştırmaların çoğu anket çalışmalarına dayanmaktadır. Bu amaçla en çok kullanılanlar, ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Children) ve ECRHS (Europe-



Şekil 1. Kliniğe göre allerjik rinit sınıflaması (1).



Şekil 2. Dünyada astım ve allerjik rinit oranları.

an Community Respiratory Health Survey), NHANES II (National Health and Nutrition Examination Survey), SAPALDIA (Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults), SCRAPOL (Swiss Study on Childhood Allergy and Respiratory Symptoms with Respect to Air Pollution, Climate and Pollen) sorgu formları veya bunların modifiye edilmiş şekilleridir (3-5).

Her iki hastalığın insidans (şimdiki veya son yıldaki prevalans) ve yaşam boyu (kümülatif) prevalanslarına bakıldığında ülkelere göre benzer oranlar gözlenir. Genel olarak astıma göre allerjik rinit oranının iki-üç kat daha çok olduğu söylenebilir. Örneğin; ISAAC çalışması, Faz I bölümünde 1992-1996 yıllarında çeşitli ülkelerde astım, allerjik rinokonjunktivit ve egzema prevalansları araştırılmıştır (3,6). Araştırma dünyanın 56 ülkesinde, 155 merkezde 13-14 yaşlarındaki 463.801 çocuk üzerinde ve 38 ülkede 91 merkezde altı-yedi yaş çocukların ebeveynleri ile yapılmıştır. Prevalans hem astım hem de allerjik rinit için, gelenekselden batı tipi yaşam stiline geçen toplumlarda daha yüksek bulunmuştur (Şekil 3).

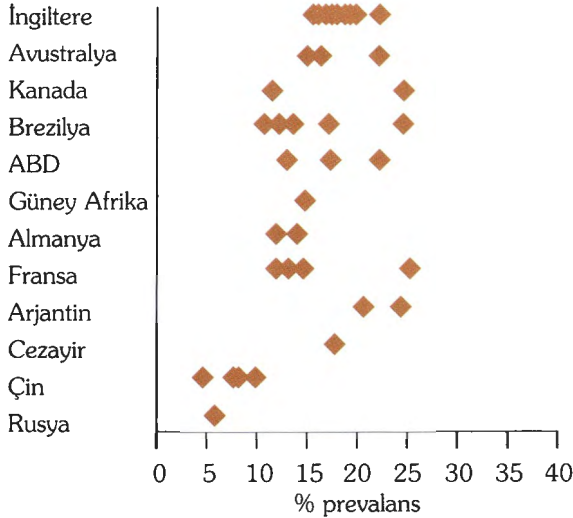
- Prevalansının en yüksek bulunduğu ülkeler İngiltere, Yeni Zelanda, Avustralya, İrlanda Cumhuriyeti'dir; bunları Kuzey, Orta ve Güney Amerika ülkeleri [Kanada, Peru, Kosta Rika, Brezilya, Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Paraguay, Uruguay, Panama] izlemektedir.

- Prevalansın en düşük olduğu ülkeler ise Doğu Avrupa ülkeleri (Arnavutluk, Romanya, Gürcistan, Rusya), Endonezya, Yunanistan, Çin, Tayvan, Özbekistan'dır.

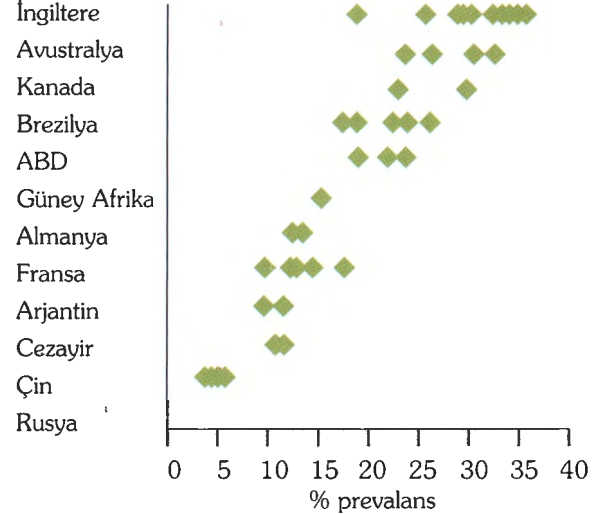
- Astım prevalansı, genel olarak aynı ülkenin değişik merkezlerinde birbirine yakın olarak bulunmuş; Hindistan, Etiyopya, İtalya ve İspanya'da ise merkezler arasında büyük farklılıklar belirlenmiştir.

ISAAC Faz III çalışması 2002-2003 yıllarında yapılmış Faz I çalışmasının tekrarlanarak prevalans değişimlerini ortaya koymuştur. Araştırma 56 ülkede, 106 merkezde 13-14 yaşlarındaki 304.679 çocuk üzerinde ve 37 ülkede 66 merkezde 193.404 adet altı-yedi yaş çocuğun ebeveynleri ile yapılmıştır (7). Faz III Faz I'den ortalama yedi yıl sonra gerçekleştirilmiştir. Çoğu merkezde en az bir hastalıkta bir veya daha yüksek standart sapma değişikliği gözlenmiştir. Bu değişim 13-14 yaş grubundan çok özellikle altı-yedi yaş grubunda ortalama

### Allerjik rinit



### Astım



Şekil 3. Ülkelere göre astım ve rinit prevalansları.

malara yansıyan bir artış şeklinde saptanmıştır. Bazı merkezlerde 13-14 yaş grubu yüksek astım oranlarında şaşırtıcı bir düşüş gözlenirken bazılarında her üç hastalık da artmış, bazılarında karışık değişimler gözlenmiştir (7).

## **TÜRKİYE'DE BÖLGELERDE ASTIM ve ALLERJİK RİNİTTE BENZER ORANLAR**

Türkiye'deki farklı coğrafi yapı ve çevresel etkenler gerek astım gerekse allerjik rinitin sıklığını bölgeden bölgeye değiştirmektedir. Bunun yanında prevalanslarda yıllara göre değişen sonuçlar gözlenmektedir. Bu sonuçlarda Ankara gibi bazı bölgelerde azalma saptanırken, İzmir yöresinde artış gözlenmektedir. Bu durumun farklı çevresel maruziyetlerin yıllar içindeki değişimden olması muhtemeldir. Bu yazıda özellikle her iki hastalığın birlikte ele alındığı ve yurt dışı yayın olmuş bazı çalışmalarla Türkiye'deki durum ortaya konmak istenmiştir.

Ankara'da 1992 yılında 6-13 yaş arası yaşam boyu (kümülatif) astım prevalansı %17.4, allerjik rinit %28 olarak saptanırken son 12 aya bakıldığında (şimdiki) astım oranı %8.3, allerjik rinit %15.4 olarak bulunmuştur (8). Aynı çalışma 1997 yılında Ankara ilkokullarında tekrarlanmış ve yaşam boyu astım prevalansı %16.8, allerjik rinit %18.7 olarak saptanırken son 12 aya bakıldığında astım oranı %9.8, allerjik rinit %14.1 olarak bulunmuştur (8). 2002 yılında aynı çalışma tekrarlandığında şimdiki astım prevalansı %6.4, allerjik rinit %7.2 saptanmıştır (9). Ankara'da üniversite öğrencilerinde 1999 yılında ECRHS soru formu kullanılarak yapılan çalışmada ise erkek öğrencilerde astımlı oranı %2.1, kızlarda %2.5 saptanmış, allerjik rinit ise erkeklerde %12.7, kızlarda %14.5 bulunmuştur (10).

İstanbul'da 1996-1997 yıllarında ISAAC soru formları ile 6-15 yaş çocuklarda yapılan çalışmada kümülatif astım prevalansı %13.7, şimdiki yıl oranı ise %7.2 saptanmış, allerjik rinit için kümülatif prevalans %17.6 olarak bulunmuştur (11).

Ege Bölgesi'nde yapılan araştırmada 1993-1994 yıllarında 5-18 yaş arasındaki olgularda astım prevalansı %3.8, allerjik rinit %4.6 saptanırken, 2004 yılında astım için %6.4, allerjik rinit için %13.6 şeklinde değişmiştir (12).

Edirne'de 7-12 yaş çocuklarda yapılan çalışmada kümülatif astım prevalansı %16.4 allerjik rinit %12.3, şimdiki prevalanslar %5.6 ve %4.5 olarak saptanmıştır (13).

Adana yöresinde yapılan Faz I ISAAC çalışmasında 6-18 yaş arası yaşam boyu astım prevalansı %12.6, allerjik rinit %13.6 bulunmuştur (14).

Antalya'da ECRHS sorgulama formu ile yapılan çalışmada şimdiki astım prevalansı %9.4, allerjik rinit ise %27.7 olarak saptanmıştır (15).

Zonguldak gibi polutanların yoğun olduğu bir yörede 6-16 yaş çocuklarda astım prevalansı %4.9, allerjik rinit %37.7 bulunmuştur (16).

Diyarbakır'da ISAAC protokolü ile 6-15 yaş arası çocuklarda yapılan çalışmada yaşam boyu astım prevalansı %14.1, allerjik rinit %12.9 olarak saptanırken, son 12 aya bakıldığında allerjik rinit %39.9 olarak bulunmuştur (17).

Genel olarak bölgelere göre prevalanslar değişse de allerjik rinit oranlarının astıma eşdeğer veya birkaç katı olduğu söylenebilir.

### **ASTİM ve ALLERJİK RİNİTİN GÖRÜLME YAŞI ve CİNSİYETE GÖRE DAĞILIMI**

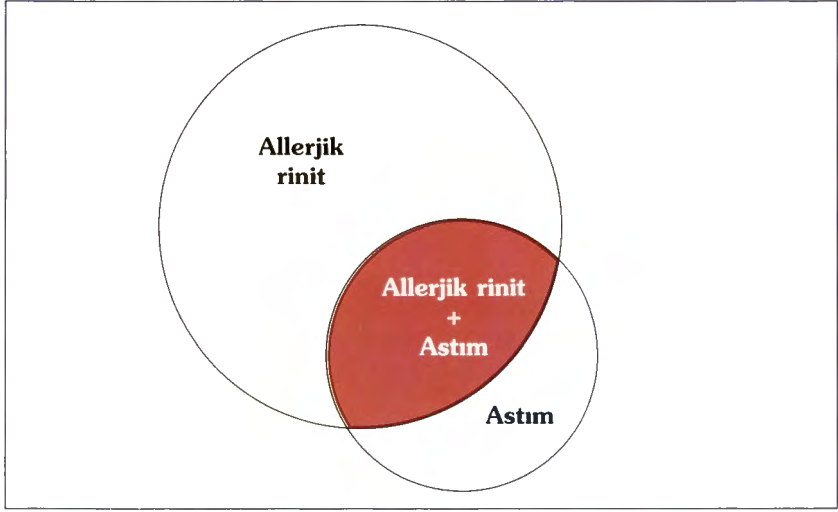
Astım ve perennial allerjik rinit yenidoğan döneminden itibaren başlayabilir. Ancak genellikle belli bir dönem allerjen maruziyeti sonrası özellikle mevsimsel astım ve rinit beş-dokuz yaşlarda artar (18). Rinitteki artış adölesans sonrası daha belirginleşirken, astımın bu dönemde azaldığı gözlenir (18). Ardından belki de rinit sonrası genç erişkinde yeni astım olgularının ortaya çıktığı görülür (18).

Cinsiyet olarak çocukluk döneminde erkek/kız oranı 2/1 iken, adölesans sonrası erkeklerde azalır bir dengelenme hatta kadın oranında her iki hastalık içinde artış gözlenir (5,18).

Ankara bölgesinde yapılan çalışmalara bakıldığında genç erişkin üniversite öğrencileri aynı yöre çocuk sonuçları ile karşılaştırıldığında yaşla allerjik rinit oranının daha arttığı, astımın azaldığı buna karşın çocuklukta erkeklerle eşit kız oranlarının erişkinde kadında artışa kaydığı gözlenebilir (8-10).

### **ASTİM ve ALLERJİK RİNİT BİRLİKTELİĞİ ORANLARI**

Astım olgularının ortalama %75'inde allerjik rinit, %80'inde rinit gözlendiği bildirilmektedir (Şekil 4) (1). Allerjik rinit olgularının %60-70'inde bronş hiperreaktivitesi gözlenirken, astımın %40 oranında saptandığı bildirilmektedir (1).



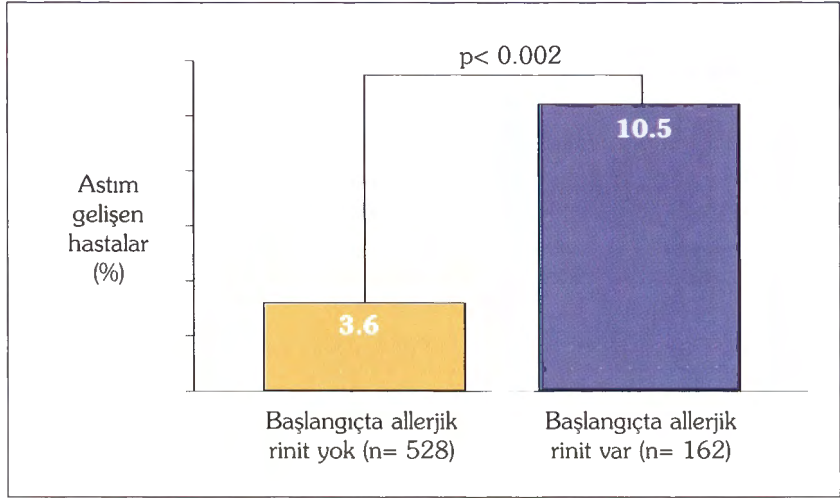
**Şekil 4.** Astım olgularının %75'inde allerjik rinit vardır (1).

Türkiye'de Diyarbakır'da astımlı çocuklarda yapılan çalışmada allerjik rinit oranı %60 olarak saptanmıştır (19).

Ankara'da 3-16 yaş astımlı çocuklarda yapılan bir çalışmada rapor edilmiş rinit oranı %23.8 iken, olgular tekrar sorgulandıklarında oran %58.8 olarak bulunmuştur (20).

Kopenhag halkında yedi yıllık bir izlem ile yapılan bir çalışmada, polen allerjisi olan astımlıların tümünün polenlere bağlı rinitlerinin de olduğu ortaya çıkmıştır (21).

Olguların pek çoğunda önce rinitin başladığı, sonra astım geliştiği gözlenir. Greisner ve arkadaşları 23 yıl izlenen kolej öğrencilerindeki çalışmalarında %44.8 olguda önce rinitin başladığını, %34.5 olguda ise önce astımın görüldüğünü, olguların %20.7'sinde her iki hastalığın birlikte ortaya çıktığını gözlemişlerdir (22). Başlangıçta riniti olmayan olgulara göre riniti olan olgularda astım gelişme riskinin ortalama üç-dört kat arttığını belirtmişlerdir (Şekil 5) (22).



**Şekil 5.** Riniti olan olgularda astım gelişme riski üç-dört kat artmıştır (22).

## RİSK FAKTÖRLERİ

### 1. Astım ve Allerjik Rinit Oluşumuna Neden Olan Faktörler

ISAAC Faz II araştırması özellikle çevresel faktörlerin allerjik hastalıkların prevalansına etkilerinin araştırılması amacıyla yapılmıştır (23). Çalışma 30 merkezde 22 ülkede tamamlanmıştır (23).

Bu ülkelerde benzer maruziyet ve yaşam biçimlerinin bulunduğu gözlenmiştir. Bu durum batılılaşma paketi olarak adlandırılmıştır. Bu paket içinde; küçük aile yaşantısı, beslenme tipinde değişiklikler, aşı ve antibiyotik kullanımı, daha hijyenik ortamlar, yapıların fiziksel özelliklerinin değişmesi ve allerjen maruziyetinde artış sayılmaktadır. Tabii bunlar kişisel faktörlerle birlikte etkileşerek risk oluşturabilir. Astım ve allerjik rinit gelişiminde rol oynayan risk faktörleri öncelikle kişisel ve çevresel olarak ikiye ayrılır:

#### a. Kişisel risk faktörleri:

- **Genetik yatkınlık:** Ebeveynlerden birisinde atopik bir hastalık bulunması halinde doğacak çocukta atopi riski %20-30 arasındadır. Her iki ebeveynde varsa risk %60-70 kadardır. Genetik yatkınlıkta multifaktöriyel poligenik

kontrol söz konusudur. Özellikle bugün sorumlu tutulan kromozomlar; 5. kromozom, 11. kromozom, 6. kromozom, 14. kromozom, 16. kromozom'dur. Bu kromozomlar astım ve rinit patogeneziindeki önemli sitokin ve reseptörlerin kodlandığı bölgeleri bulundurur. Ancak daha az oranda diğer kromozomlarda da çeşitli patolojiler bildirilmiştir (2,5,24-26).

• **Atopi:** Kalıtsal olarak çevresel allerjenlere karşı spesifik IgE yanıtının oluşmasıdır. Erişkin astımlıların yaklaşık %50'si atopiktir, bu oran çocuk için %90'lara varmaktadır. Herhangi bir yaşta astımın ve allerjik rinitin ortaya çıkma ihtimali serum IgE düzeyi ve deri testi reaktivitesi ile korelasyon gösterir. Astım ve allerjik rinit prevalansı serum IgE düzeyi fazla olan kişilerde yüksektir (26).

• **Bronş hiperreaktivitesi (BHR):** BHR'nin ortaya çıkmasında genetik faktörlerin (kromozom 5q) rolü vardır (2,24-26). BHR'nin genel popülasyondaki prevalansının %20 civarında olduğu gösterilmiştir (24-26). Yani, pek çok insan BHR'leri olmakla birlikte astım semptomları göstermemektedir. BHR, astım için bir risk faktörüdür, bir çalışmada BHR olan çocuk ve erişkinlerde astımın ortaya çıkma riski iki-üç kat, bir başkasında ise dört-beş kat yüksek bulunmuştur (2,24-26). Allerjik rinitlilerde ise astımdan çok daha fazla oranda ve astım ortaya çıkmadan önce BHR gözlenir (1).

• **İrk ve etnik köken:** ABD'de astım ve allerjik rinit prevalansı düşük sosyo-ekonomik tabakada daha yüksektir. Bunun nedenleri olarak, bina içi hava kirliliği, annenin daha çok sigara içiyor olması, daha fazla allerjene maruz kalma ve tıbbi yardıma ulaşmadaki güçlükler ileri sürülmüştür (2,25). Ancak atopik hastalıkların düşük sosyo-ekonomik tabakada ve çiftçilerde daha az görüldüğünü saptayan araştırmalar da vardır (25,26). Krämer ve arkadaşları, ebeveynlerin eğitim durumları ile atopik hastalıklar arasında bir ilişki saptayarak, eğitim düzeyi ne kadar yüksekse çocuktaki atopi riskinin de o kadar yüksek olduğunu ileri sürmüşlerdir (25,27). Tüm bu karmaşa nedeniyle farklılığın sadece ırk veya etnik köken değil çevresel etkenlere değişik maruziyetlerden de kaynaklandığı bugün için varsayılmaktadır (25,26).

Ülkemizde Saraçlar ve arkadaşlarının Ankara bölgesinde yaptığı Faz II çalışmada 8-11 yaş arası 3041 öğrencide anket, epidermal deri testi ve 333 olguda hipertonic tuzlu su ile bronş brovakasyon testi (BPT) yapılmıştır (28).

Doktor tanıli astım %6.9 oranındayken, deri testi ile atopi %20.6 ve BHR oranı %21.8 olarak saptanmıştır (28).

1996 yılında 46.813 çocuğun katılımı ile 27 ilde ülkemizde gerçekleştirilen bir çalışmada ise en önemli risk faktörleri kişisel ve ailesel atopi olarak görülmektedir (29). Yine kıyı kesimlerde oturmak da etkileyen önemli faktörlerdendir (29). Bu araştırmadaki risk faktörlerinin odds ratio'su ve %95 güven aralıkları Tablo 1'de verilmektedir (29).

### s. Çevresel risk faktörleri:

• **Prenatal çevre:** Allerjen, ilaç (parasetamol, antibiyotik), sigara maruziyetlerinin kolaylaştırıcı, annenin beslenmesinde probiyotik ve omega-3 varlığının koruyucu etkisi olduğu öne sürülmektedir (25,26). Demir ve arkadaş-

**Tablo 1.** 1996 yılında ülkemizde astım epidemiyolojisi konusunda yapılan bir araştırmada risk faktörlerinin odds ratio'su ve %95 güven aralıkları.

Risk faktörleri	Yaşam boyu prevalans	Son yıldaki prevalans
Yaş	0.99 (0.99-0.99)	0.97 (0.96-0.98)
Cinsiyet (erkek)	1.26 (1.19-1.34)	1.39 (1.23-1.58)
Şehirde yaşama	1.14 (1.04-1.23)	1.06 (0.89-1.28)
Kıyı kesimde yaşama	2.11 (1.85-2.42)	2.31 (1.72-3.12)
Bölgesel farklılık		
Batı	1.08 (0.97-1.21)	1.26 (1.03-1.55)
Akdeniz	1.23 (1.07-1.42)	1.50 (1.10-2.04)
İç Anadolu	0.72 (0.65-0.80)	0.35 (0.26-0.46)
Karadeniz	1.62 (1.42-1.86)	1.10 (0.80-1.50)
Evde sigara içilmesi	1.19 (1.09-1.30)	1.24 (1.02-1.50)
Kişisel atopi	3.78 (2.69-5.33)	8.52 (5.62-12.92)
Ailesel atopi	1.66 (1.40-1.98)	1.85 (1.35-2.53)
Sosyoekonomik durum		
Yüksek	0.99 (0.91-1.07)	0.85 (0.71-1.02)
Orta	0.93 (0.86-1.01)	0.76 (0.64-0.90)

larının çalışmasında ayrıntılı bakılan risk faktörleri incelemesinde; süt ve kırmızı et tüketiminin astım ve allerjik rinit gelişiminde koruyucu olabileceği gösterilmiştir (9).

- **Perinatal çevre:** Otuz yaş üstünde doğum yapma, sezaryen ile doğum, prematürite, büyük kafa çapı astım ve allerji gelişimi için riski artırmaktadır (26). Anne sütü ilk dört ay koruyucu iken uzun sürdürülürse atopik annelerin bebeklerinde riski artıcı bulunmuştur (25,26).

- **Postnatal çevre:**

**Hijyen hipotezi:** Allerji ve astım artışının, insanlar ve bunların ekosistemlerinin mikropları arasındaki ilişkilerdeki değişikliklerden kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür. Strachan, allerjik rinit ile kardeş sayısı arasında ters bir ilişki olduğunu saptayarak, çok kardeşi olan çocukların daha fazla infeksiyon geçirdiklerini ve bunun da atopik hastalıklara karşı koruyucu bir etkisi olabileceğini ileri sürmüştür (30). Ardından bunu destekleyen pek çok kohort çalışma yayınlanmıştır. Th2 tipi sitokin profili ile dünyaya gelen yenidoğanın bunu normalde Th1'e çevirerek dengelemesi gerekir. Ancak değişen yaşantı şekli ile fazla hijyenik şartlar bunu engeller. Bu engellemede ailelerin küçülmesi, mikrobiyal maruziyetin değişmesi, kırsal yaşantının azalması, antibiyotik kullanımı ve aşılar, gastrointestinal flora değişikliği rol oynar.

**Allerjen maruziyeti:** Allerjenin cinsi ve yoğunluğuna hangi dönemde hangi şartlar altında maruz kalındığına göre çelişkili sonuçlar gözlenmektedir. Genel olarak ev tozu akarlarına maruziyetin çocukluk döneminde wheezing riskini arttırdığı gözlenmiştir. Kedi-köpekte bu ilişki daha karmaşıktır. Astım riski riniti olmayanda %2 ise polene maruziyette %6.7'ye, ev hayvanlarına maruziyette %11.9'a, her ikisi birlikte ise %18.8'e ulaşmaktadır (31):

- Sigaraya ve hava kirliliğine maruziyetin astım ve allerjik rinit riskini arttırdığı gözlenmiştir. Yine bulunan yerin yüksekliği, yıllık sıcaklık değişimlerinin ve rölatif humiditenin astım ve atopik egzema prevalansında etkili olduğu ISAAC Faz II çalışmasında saptanmıştır (32).

Bugün tüm bu hipotezlerin karşıtı çalışmalar sunulmakta olduğundan gelecekte farklı yönelimler gözlenebilir.

## 2. Astım ve Allerjik Rinit Yakınmalarını Tetikleyen Risk Faktörleri

a. Allerjenler (akarlar, polenler, ev hayvanları, hamam böceği, mantar sporları),

b. Mesleksel etkenler,

c. Sigara,

d. Ev içi ve dışı hava kirliliği,

e. Enfeksiyonlar,

f. İlaçlar,

g. Besinler,

h. Psikolojik faktörler,

1. Birbirini tetikleme olarak sıralanabilir.

### a. Allerjenler:

• **Akarlar:** Özellikle ılıman ve subtropik iklimin hakim olduğu bölgelerde allerjik semptomlara neden olmaktadır. Ev tozundaki en önemli allerjen kaynağının *Dermatofagoides* genusundan akarlar olduğu öne sürülmüştür. Astımlı veya allerjik rinitli hastaların evlerinden, akar düzeyi düşük olan hastaneye geldiklerinde semptomlarının düzeldiği görülmüş ve bunu izleyen kontrol-lü çalışmalarda akar allerjenlerinin azaltılmasından sonra semptomlarının hafiflediği gösterilmiştir (33).

Allerjenleri akarların sindirim sistemindeki enzimler oluşturmaktadır ve akarların dışkılarında yüksek oranda bulunmaktadır. Akar allerjenleri oldukça büyük partiküllerdir ( $> 10 \mu$ ), yere çökmüş haldedirler, bu nedenle yüzeyde süpürme, çırpma gibi toz kaldıran işlemler yapılmadıkça havada asılı hale geçmezler (33). Türkiye'de yapılan çok merkezli bir çalışmada astım olgularında en yüksek oranda saptanan allerjen ev tozu akarları olarak saptanmıştır (34).

• **Ev hayvanları:** Pek çok ülkede evlerin %50'sinde kedi/köpek beslendiği ve atopik kişilerin %15-40'ında kedi veya köpeğe karşı duyarlılık saptandığı bildirilmektedir. Majör kedi allerjeni Fel d 1 kedinin sebace bezleri ve cilt

epitelinden sentezlenmektedir. Kedi allerjenleri akarlardan farklı olarak küçük partiküllerdir ve %20'si 5 µ'dan küçük oldukları için havada asılı kalabilmektedir. Kedi olan tüm evlerde yüksek allerjen düzeyleri saptanmaktadır. Kedi allerjenlerinin halılara, kumaş kaplı mobilyalara, duvarlara ve giysilere yapışma ve taşınma özellikleri vardır. Okullarda, kreşlerde, kedi olmayan evlerde de duyarlanma ve semptom oluşturabilecek düzeyde allerjen saptandığı bildirilmektedir (33). Hem astım hem de allerjik rinit için tetikleyici olabileceği bilinmektedir.

• **Hamam böceği:** Allerjenler feçes, tükürük, deri döküntülerinden kaynaklanmakta ve 10 µ'dan büyük partiküllerle taşınmaktadır. Yine hem astım hem de allerjik rinit için tetikleyici olabileceği bilinen bir allerjendir.

• **Küf mantarları:** Soğuk, karanlık ve nemli bodrum katı, banyo gibi iyi havalandırılmayan yerler mantar gelişmesi için en uygun ortamlardır. Mantarlar oda nemlendiricilerinin içinde de çok iyi üreyebilir. Her iki hastalık içinde tetikleyici rol oynarlar.

• **Ot ve ağaç polenleri:** Polen konsantrasyonları mevsimlere ve iklime bağlı olarak değişiklik gösterdiğinden değişik coğrafi bölgelerde dağılımları ve mevsimsel özellikleri farklılık göstermektedir. Polenlerin en yoğun olduğu dönemler genellikle ilkbahar ve erken yaz mevsimleridir. Her iki hastalıkta da özellikle de rinitte mevsimsel semptomların oluşmasına neden olurlar.

**b. Meslek:** Daha önceden astım veya allerjik rinit olduğu bilinen kişi riskli işlerde (boyacılık, marangozluk, fırıncılık, kuaförlük vb.) çalıştığında her iki hastalık semptomlarında veya biri varsa diğerinin gelişiminde artış saptanır. Ülkemizde özellikle oto ve mobilya boyacılarında, bayan kuaförlerinde, halıcılıkta, mobilya ve marangoz işçilerinde yapılan çalışmalarda astım ve allerjik hastalıklar için mesleki risk faktörü olduğu bildirilmiştir (35).

**c. Ev dışı hava kirliliği ve hava değişimleri:** Hava kirliliği yoğun günlerde veya ani değişimlerinde her iki hastalık semptomlarında da tetiklenmeye rastlanır.

**d. Sigara, ev içi hava kirliliği:** Kesitsel çalışmalarda sigara dumanı maruziyetinin solunum sistemi semptomlarında artış ile ilişkili olduğu ve astımı olan çocuklarda semptomlarda artışa yol açtığı gösterilmiştir. Yaşamın ilk

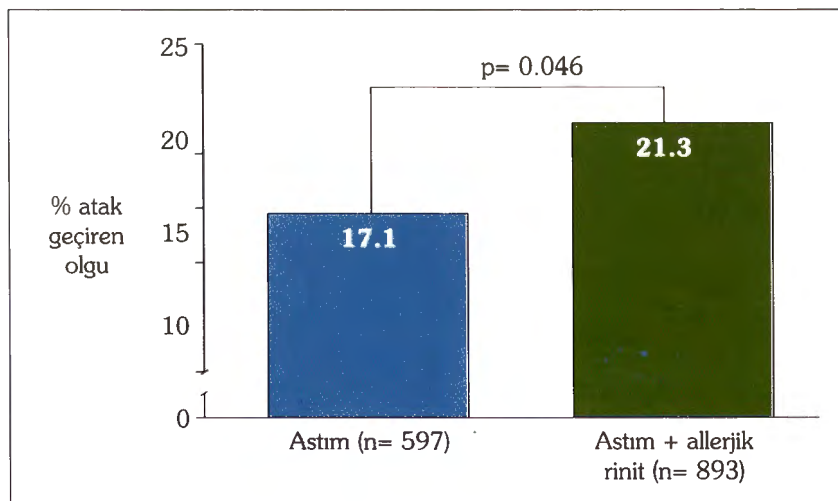
yıllarında anne ve babanın içtiği sigaraya maruz kalan çocuklarda hava yolu hastalığı oranı maruz kalmayanlara göre çok daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca, sigara dumanı allerjenlerin hava yollarındaki etkileri üzerinde de adjuvan rol oynamaktadır (33).

Soba, fırın yakıtları, kızarmış yağlar, oda spreyleri, boya ve ciladan kaynaklanan formaldehid, CO, CO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub> gibi gazlar ve iç ortamda iritan maddelerle temizlik yapılamaması astım veya rinit semptomlarında artışa neden olabilir.

**e. İnfeksiyonlar:** Solunum yolu infeksiyonlarının çoğu viral nedenlidir. Daha az oranda pnömokok, mikoplazma ve diğerlerine rastlanır. Bu etkenler gerek astım gerekse rinit semptomlarının alevlenmesine neden olur.

**f. İlaçlar:** Aspirin ve diğer nonsteroid antiinflamatuarlar hem astım hem de allerjik rinit için önemli tetikleyicilerdendir.

**g. Besinler:** Erişkinde nadirdir rinit veya astım semptomlarına neden olur. Daha çok çocukta görülür. Bazı besinlere eklenen sülfite, tartarazin, benzoat ve monosodyum glutamata bağlı ortaya çıkar.



**Şekil 6.** Astım ile birlikte allerjik rinit varlığının acil birimine başvuruyu iki kat artırır (36).

**h.** Psikolojik faktörler de astım ve allerjik rinit semptomlarını alevlenmesine katkıda bulunabilir.

**ı.** Astım olguları için rinitin bulunması ve rinit olguları için de astımın bulunması her iki hastalığın kontrolünü ve maliyetini artırır. Astım ile birlikte allerjik rinit varlığının acil birimine başvuruyu iki kat ve hastaneye yatışları %50 artırdığı gözlenmiştir (Şekil 6) (36,37). Astımla birlikte allerjik rinit varlığı yıllık kısa etkili beta-agonist kullanımını %75 artırır (37). Her iki hastalık birliğinde yıllık tedavi maliyeti %34 daha fazladır (38). Rinitli ve astımlı olgularda tek başına riniti olanlara göre fiziksel engellenme ve yaşam kalitesinin daha düşük olduğu gözlenmiştir (39).

## KAYNAKLAR

1. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Aria Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108 (Suppl): 147-334.
2. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO workshop report. National Institute of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. Publication No: 02-3659, Revised 2002 and update 2005 in [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
3. ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) Steering Committee: Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema. *Lancet* 1998; 351: 1225-32.
4. ERCHS (European Community Respiratory Health Survey) Variation in the prevalence of respiratory symptoms, self reported asthma attacks and use of asthma medication in European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1996; 9: 687-95.
5. Küçükusta AR. Epidemiyoloji. Gemicioğlu B (editör). Tanımdan Tedaviye Astım. 1. Baskı. İstanbul: Turgut Yayıncılık ve Ticaret A.Ş., 2004: 5-26.
6. Strachan D, Sibbald B, Weiland S, et al. Worldwide variation in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Allergy Immunol* 1997; 8: 161-76.
7. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, et al. ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006; 368: 733-43.

8. Kalyoncu AF, Selcuk ZT, Enunlu T, et al. Prevalence of asthma and allergic diseases in primary school children in Ankara, Turkey: Two cross-sectional studies, five years apart. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2001; 29: 264-71.
9. Demir AU, Karakaya G, Bozkurt B, Sekerel BE, Kalyoncu AF. Asthma and allergic diseases in schoolchildren: Third cross-sectional survey in the same primary school in Ankara, Turkey. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15: 531-8.
10. Kalyoncu AF, Demir AU, Ozcakar B, Bozkurt B, Artvinli M. Asthma and allergy in Turkish university students: Two cross-sectional surveys 5 years apart. *Allergol Immunopathol* 2001; 29: 264-71.
11. Akcakaya N, Kulak K, Hassanzadeh A, Camcioglu Y, Cokugras H. Prevalence of bronchial asthma and allergic rhinitis in Istanbul school children. *Eur J Epidemiol* 2000; 16: 693-9.
12. Demir E, Tanac R, Can D, Gulen F, Yenigun A, Aksakal K. Is there an increase in the prevalence of allergic diseases among schoolchildren from the Aegean region of Turkey? *Turkey. Allergy Asthma Proc* 2005; 26: 410-4.
13. Selcuk ZT, Caglar T, Enunlu T, Topal T. The prevalence of allergic diseases in primary school children in Edirne. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 262-9.
14. Bayram I, Guneser-Kendirli S, Yilmaz M, et al. The prevalence of asthma and allergic diseases in children of school age in Adana in southern Turkey. *Turk J Pediatr* 2004; 46: 221-5.
15. Dinmezel S, Ogus C, Erengin H, et al. The prevalence of asthma, allergic rhinitis, and atopy in Antalya, Turkey. *Allergy Asthma Proc* 2005; 26: 403-9.
16. Tomac N, Demirel F, Acun C, Ayoglu F. Prevalence and risk factors for childhood asthma in Zonguldak, Turkey. *Allergy Asthma Proc* 2005; 26: 397-402.
17. Ece A, Ceylan A, Saraclar Y, et al. Prevalence of asthma and other allergic disorders among schoolchildren in Diyarbakir, Turkey. *Turk J Pediatr* 2001; 43: 286-92.
18. Sibbald B, Strachan DP. Epidemiology of rhinitis. In: Buse WW, Holgate ST (eds). *Asthma and Rhinitis*. Inc. 1<sup>st</sup> ed. Massachusetts: Blackwell Science, 1995: 32-43.
19. Gurkan F, Davutoglu M, Bilici M, Dagli A, Haspolat K. Asthmatic children and risk factors at a province in the southeast of Turkey. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2002; 30: 25-9.
20. Kocabas CN, Civelek E, Sackesen C, et al. Burden of rhinitis in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2005; 40: 235-40.

21. Linneberg A, Henrik Nielsen N, Frolund L, et al. The link between allergic rhinitis and allergic asthma: A prospective population based study. *Allergy* 2002; 57: 1048-52.
22. Greisner WA III, Settupane RJ, Settupane GA, et al. Co-existence of asthma and allergic rhinitis: A 23 year follow-up study of college students. *Allergy Asthma Proc* 1998; 19: 185-8.
23. Weiland SK, Bjorksten B, Brunekreef B, Cookson WO, von Mutius E, Strachan DP. Phase II of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC II): rationale and methods. *Eur Respir J* 2004; 24: 406-12.
24. Mungan D. Genetik. Gemicioğlu B (editör). Tanımdan Tedaviye Astım. 1. Baskı. İstanbul: Turgut Yayıncılık ve Ticaret A.Ş., 2004: 27-36.
25. Çelik GE. Astım epidemiyolojisi ve risk faktörleri. Demirel YS (editör). Astım Tanı ve Tedavi. 1. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2004: 9-37.
26. Braun-Fahrländer C, Gassner M, Grize I, et al. Prevalence of hay fever and allergic sensitization in farmer's children and their peers living in the same rural community. SCARPOL team. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 28-34.
27. Krämer U, Altmann L, Behrendt H, et al. Comparison of the influence of socio-economic factors on air pollution health effects in West and East Germany. In: Jantunen H (ed). Socio-economic and cultural factors in air pollution epidemiology. Air pollution epidemiology report series. Nr. 8, Brussels: EU, 1997: 41-9.
28. Saraçlar Y, Kuyucu S, Tuncer A, et al. Prevalence of asthmatic phenotypes and bronchial hyperresponsiveness in Turkish schoolchildren: An International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase 2 study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003; 91: 477-84. Erratum in: *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92: 87.
29. Turktas I, Selcuk ZT, Kalyoncu AF. Prevalence of asthma-associated symptoms in Turkish children. *Turk J Pediatr* 2001; 43: 1-11.
30. Strachan DP. Hay fever, hygiene and household size. *Br Med J* 1989; 299: 1259-60.
31. Leynaert B, Neukirch C, Kony S, et al. Association between asthma and rhinitis according to atopic sensitization in a population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 86-93.
32. Weiland SK, Husing A, Strachan DP, Rzehak P, Pearce N. ISAAC Phase One Study Group. Climate and the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinitis, and atopic eczema in children. *Occup Environ Med* 2004; 61: 609-15.
33. Mungan D. Korunma. Gemicioğlu B (editör). Tanımdan Tedaviye Astım. 1. Baskı. İstanbul: Turgut Yayıncılık ve Ticaret A.Ş., 2004: 439-52.

34. Kalyoncu AF, Coplu L, Selcuk ZT, et al. Survey of the allergic status of patients with bronchial asthma in Turkey: A multicenter study. *Allergy* 1995; 50: 451-5.
35. Kalyoncu AF. *Epidemiyoloji*. Kalyoncu AF, Türkteş H (editörler). *Ulusal Verilerle Astma*. 1. Baskı. Ankara: Kent Matbaası, 1999: 8-19.
36. Bousquet J, Gaugris S, Kocevar VS, et al. Increased risk of asthma attacks and emergency visits among asthma patients with allergic rhinitis: A subgroup analysis of the improving asthma control trial. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 723-7.
37. Price DB, Zhang Q, Kocevar VS, et al. Effects of concomitant diagnosis of allergic rhinitis on asthma related health care use by adults. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 282-7.
38. Yawn BP, Yunginger JW, Wollan PC, et al. Allergic rhinitis in Rochester, Minnesota residents with asthma: Frequency and impact on health care charges. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 54-9.
39. Leynaert B, Neukirch C, Liard R, Bousquet J, Neukirch F. Quality of life in allergic rhinitis and asthma. A population-based study of young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1391-6.



# Allerjik Rinit ve Astım: İmmünopatogenez

*Prof. Dr. Arzu YORGANCIOĞLU*

*Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, MANİSA*

**A**lt ve üst hava yolları arasındaki bağlantı ilk olarak 1800'lü yıllarda dikkati çekmeye başlamıştır. 1873 yılında Blackey çim poleni maruziyeti sonrasında nazal ve bronşiyal semptomların birarada geliştiğini belirtmiş, "Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA)" çalışmasından sonra da bu konuda elimizde yeterli veri olduğu anlaşılmış ve bu alanda giderek daha fazla çalışma yapılmaya başlanmıştır.

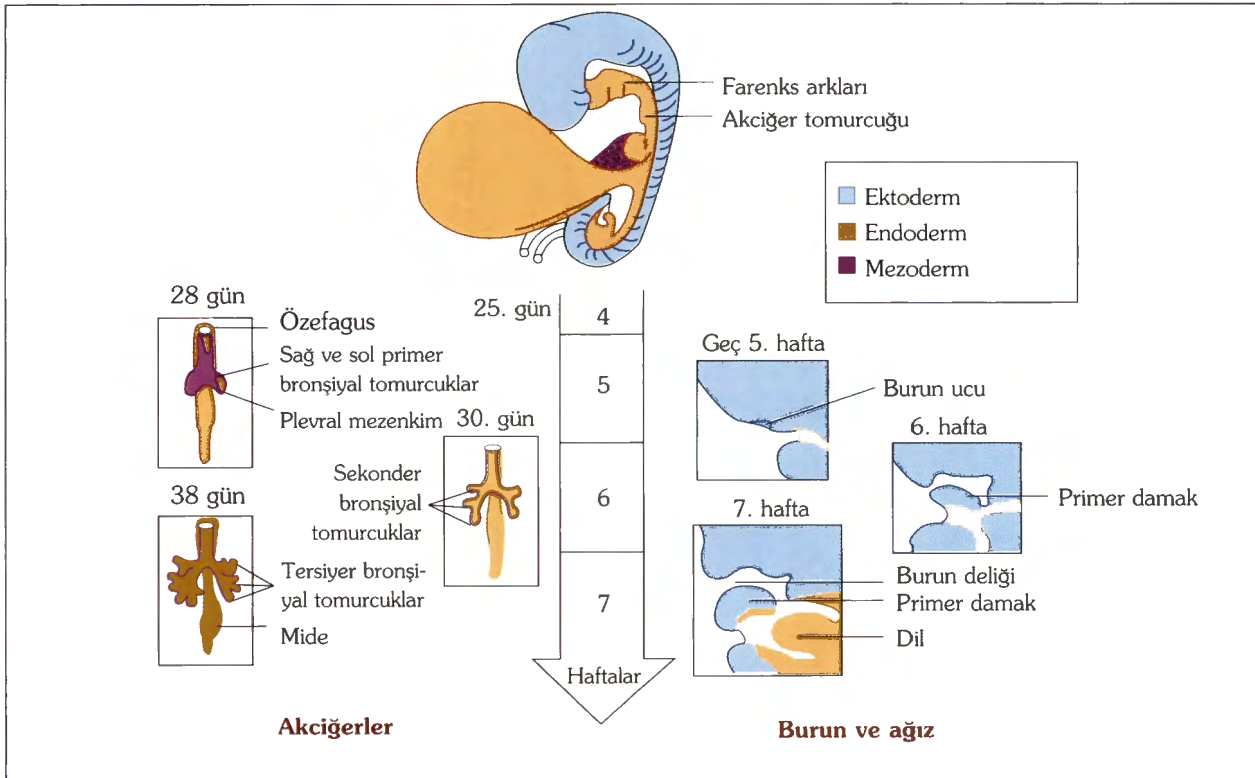
Bu başlık altında alt ve üst hava yollarının benzerlik ve farklılıkları anatomik, fizyolojik ve immünopatogenetik olarak ele alınacak, tek hava yolu hipotezine açıklık getirilmeye çalışılacaktır.

## **ANATOMİK BENZERLİKLER ve FARKLILIKLAR**

Üst ve alt hava yollarının embriyolojik gelişimi kronolojik olarak benzerdir. Gestasyonun dört haftasından başlayarak nazal plaka ve çıkıntılardan burun, primitif farenksin ventral duvarında larengotrakeal oluktan ise larenks, trakea, bronşlar ve akciğerler gelişir (Şekil 1).

Doğum sırasında her iki hava yolunun da gelişimi tam olarak tamamlanmamıştır, daha sonraki yıllarda tamamlanır.

Nazal vestibüldeki keratinize ve nonkeratinize stratifiye skuamöz epitel ve değişici epitel dışında tüm üst (nazal fossa ve nazofarenks) ve alt hava yolları

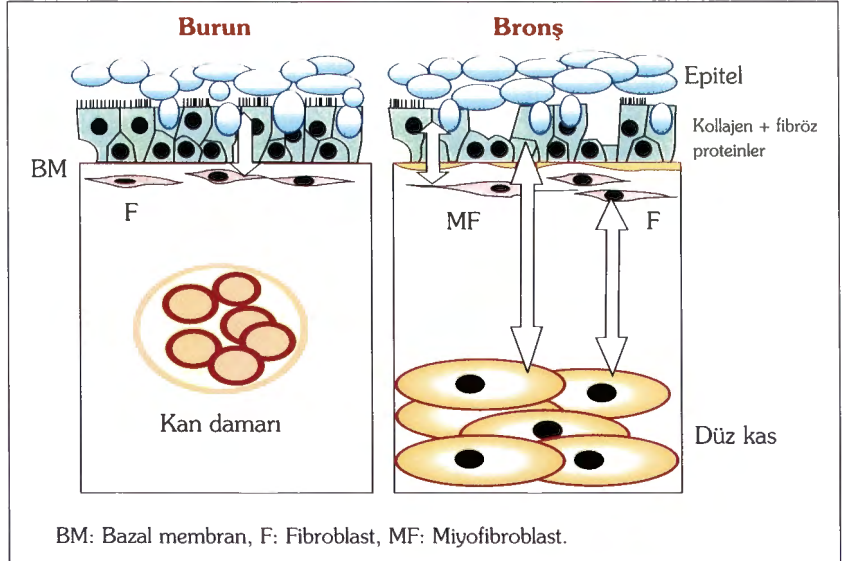


**Şekil 1.** Hava yollarının embriyolojik gelişimi (6 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır).

aynı solunum epiteli ile döşenmiştir. Goblet hücreleriyle birlikte olan bu silli psödostratifiye silindirik epitelin alveoler kanallara yaklaştıkça giderek yüksekliği, goblet hücre sayısı ve siller azalır. Bu benzerliklerin dışında anatomik olarak bazı farklılıklar da söz konusudur.

Nazal fossanın lamina propria kavernöz sinüzoidlerle karakterize zengin vaskülarizasyonu ile hava yollarının diğer bölümlerindeki lamina propria farklılık gösterir. Burunda subepitelyal kapillerler, arteryel sistem ve venöz kavernöz sinüzoidlerle karakterize çok zengin bir vaskülarizasyon vardır. Bu alt hava yollarından oldukça farklı bir özelliktir ve bu nedenle klinikte de farklı semptomlara neden olur.

Kıkırdak doku nazal fossadan bronşlara kadar yer alır. Nazal kavitede kas yoktur. Nazofarenkste ve larenkste çizgili kas vardır oysa trakea, bronş ve bronşiyollerde düz kas bulunur. Düz kas iki hava yolu arasındaki en önemli farkı yaratan yapıdır. İki hava yolu arasındaki bu temel benzerlik ve farklılıklar Şekil 2'de görülmektedir.



**Şekil 2.** Burun ve bronşta epitelyal-mezenşimal yapılar ve ilişkiler (6 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır).

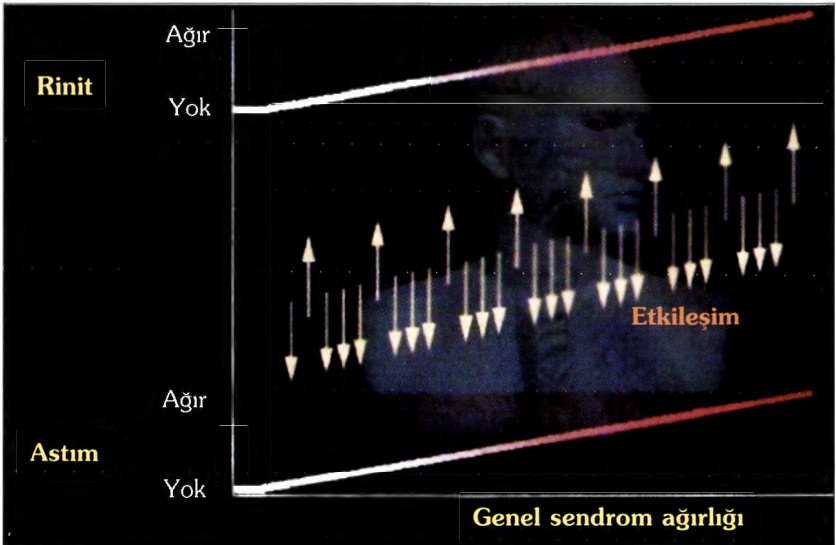
Bu anatomik farkların klinikte yansımaları önemlidir. Alt hava yollarında obstrüksiyonun en önemli komponenti düz kas kontraksiyonu iken, üst hava yollarında vasküler dolgunluktur.

### FİZYOLOJİK BENZERLİKLER ve FARKLILIKLAR

Alt ve üst hava yolu arasındaki fizyolojik bağlantıları değerlendirirken “kronik allerjik inflamatuvar hava yolu sendromu” tanımını incelemek gerekir. Togias tarafından önerilen bu tanımlamada spektrumun bir ucunda tek başına allerjik rinit (AR) vardır, diğer ucunda ise her ikisi de şiddetli bir rinit ve astım birlikteliği söz konusudur. AR'nin tek başına görüldüğü başlangıç döneminde, semptom olmamasına rağmen alt hava yollarında da patolojik bozukluklar söz konusudur. Bundan sonraki gelişim döneminde alt ve üst hava yolları dikey ve yatay olarak bir etkileşim içindedir (Şekil 3).

Astımlı kişilerde %85 oranında rinit görülür ve astım gelişiminde çok güçlü bir risk faktörüdür.

Bir kez ortaya çıktıktan sonra her iki hava yolundaki hastalıklar yıllar içinde paralel bir seyir izler. Birinin şiddeti artarsa diğerinin de ağırlığı artar. Sa-

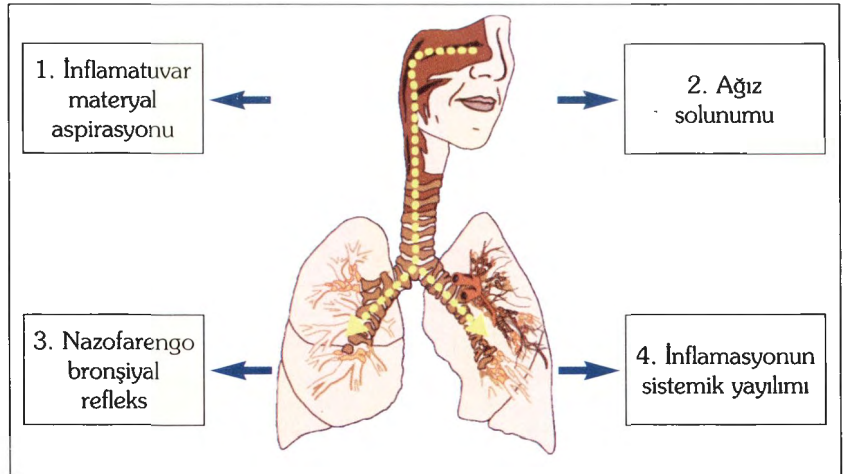


Şekil 3. Allerjik rinit-astım ilişkisi (33 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır).

dece riniti olan hastaların üst hava yolu inflamasyonunun AR + A birlikte olanlara göre daha hafif olduğu, yine astım + AR birlikte olan kişilerde kedi allerjeni veya soğuk hava maruziyeti sonrası nazal semptomların sadece rinitlere göre daha şiddetli olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu yatay yöndeki etkileşimin ya da diğer bir deyişle her iki hastalığın klinik seyrinin paralellik göstermesinin nedeni alt ve üst hava yolu arasındaki dikey etkileşimlerdir. Bu etkileşimde Şekil 3'te de oklarla tanımlandığı gibi üst hava yollarının alt hava yolları üzerindeki etkisi çok daha belirgindir.

Üst hava yolları aeroallerjenlere ve çevresel irritanlara alt hava yollarına göre daha sık ve daha yoğun olarak maruz kalır. Bu, AR prevalansının astıma göre daha yüksek olmasına ve AR'nin sıklıkla astımdan önce ortaya çıkmasına bir açıklama olabilir. Bu nedenle sadece rinit veya sadece astım semptomu olan hastaları hastalığın hafif formu olarak değerlendirmek uygun olacaktır.

Dikey etkileşimleri açıklayacak dört hipotez ortaya atılmıştır (Şekil 4). Bu hipotezlerin her biri değişik bireylerde değişik oranlarda geçerli olabilir. Bu konuda yapılan çalışmalardan elde edilen verileri değerlendirmek gerekirse dört başlık altında incelemek uygun olacaktır.



**Şekil 4.** Hava yolları arasındaki etkileşim mekanizmaları (33 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır).

## 1. İnflamatuvar Materyal Aspirasyonu

Üst hava yolları inhale allerjenlerin ilk durağıdır. Allerjenle temas sonrasında, üst hava yolu mukozası veya paranazal sinüsler tarafından salınan inflamatuvar maddelerin akciğerlere aspire edilmesinin astıma neden olabileceği düşünülmüştür. Ancak bu konuda elde destekleyici veri yoktur. Bu şekilde bir aspirasyon sadece bilinci kapalı, öksürük refleksi olmayan mekanik ventilasyon altında olan hastalar için geçerli olabilir.

Tavşan modelinde desteklenen bu hipotez bu konuda yapılan tek insan çalışmasıyla açıklanamamıştır. Üst hava yollarından alt hava yollarına postnazal akıntının aspirasyonunu incelemek üzere Bardin akut sinüzitli olgularda maksiller sinüslere radyoaktif madde Tc99m enjekte etmiş, ancak alt hava yollarında depozisyon gösterememiştir.

Bu nedenle normal koşullar altında bu mekanizmanın nazobronşiyal etkileşim üzerinde etkisi olmadığı düşünülmektedir.

## 2. Ağız Solunumuna Geçiş

Üst hava yolları tüm solunum sisteminde homeostatik ve koruyucu rol oynar. Solunan havanın ısıtılması, nemlendirilmesi ve filtre edilmesi burunda gerçekleşir. AR'deki nazal konjesyonda olduğu gibi üst hava yolunun fonksiyon bozukluğu veya by-pass edilerek ağız solunumuna geçilmesiyle alt hava yolları bu koruyucu etkenlerden uzak kalarak olumsuz olarak etkilenir ve böylece tüm hava yolunun homeostazı bozulur.

Bu konuda çok önemli bir çalışmada, egzersize bağlı bronkospazmı olan hastalarda nazal solunumun obstrüktif hava yolu yanıtını azalttığı, oysa ağız solunumunun bu yanıtı güçlendirdiği gösterilmiştir. Trakeostomili hastalarda olduğu gibi üst hava yolunun kronik olarak by-pass edilmesi alt hava yolunda yapısal değişikliklere ve kronik bronşite benzer klinik tabloya neden olmaktadır.

Bu bireysel olarak geçerliliği olabilecek bir hipotez olarak kabul edilebilir.

## 3. Nazofarengobronşiyal Refleks

Anatomik olarak da söz edildiği gibi ufak bronşiyollere kadar tüm hava yolu aynı silli epitel ile örtülüdür ve üst hava yolu mukozasının uyarılmasının bronşlarda da bir kontraksiyon yanıtına veya aşırı duyarlılığına neden olması beklenecektir.

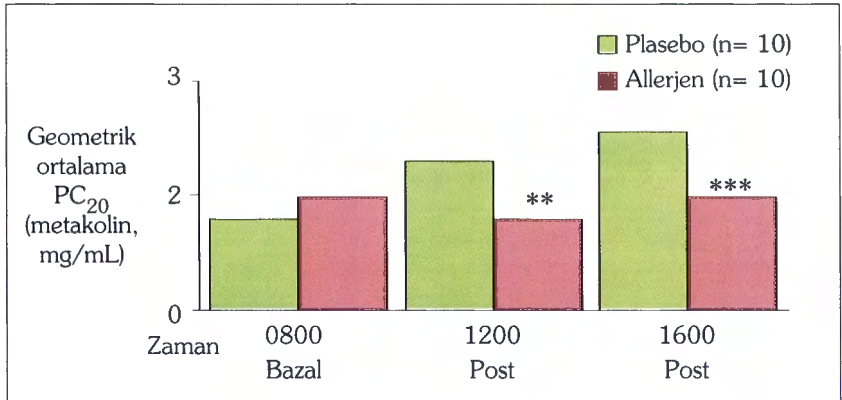
Nazal mukozanın duyuşal sinirlerinin irritasyonu sonrasında nazobronşiyal refleks yoluyla bronkokonstrüksiyon gelişebilir. Riniti ve astım olan hastalarda nonspesifik bronş aşırı duyarlılığı (BHR) ile nonspesifik nazal yanıtın derecesi arasında bir korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.

Sağlıklı bireylerde soğuk kuru havayla nazal uyarı sonucunda bronkokonstrüksiyon gelişimi gösterilmiştir. Soğuk hava sadece ağız boşluğuna verildiğinde ise bu yanıt görülmemektedir. Aynı şekilde havanın ılıtılması, burna lokal anestezi veya alt hava yollarına antikolinerjik uygulanması ile de bu yanıt ortadan kaldırılabilmektedir.

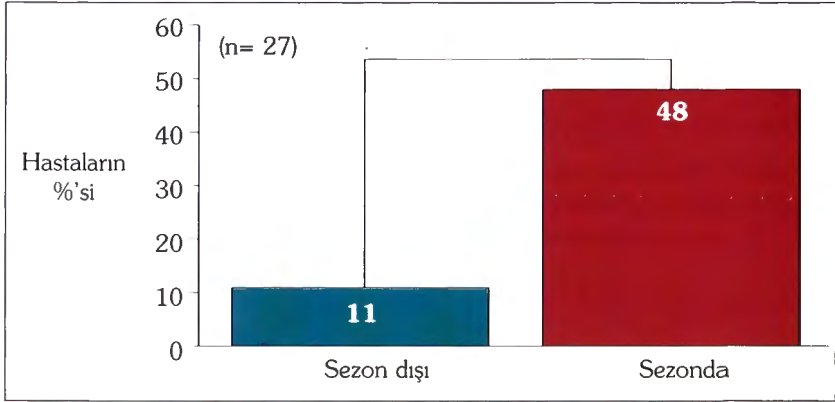
Kronik veya akut olarak inflamasyonun olduğu rinitli hastalarda nazal mukozada sensoröral aşırı duyarlılık vardır ve söz edilen nazobronşiyal refleks bu kişilerde potansiyalize olur.

AR olup astım tanısı olmayan hastalarda egzersiz, soğuk, kuru hava gibi doğal veya metakolin, histamin gibi kimyasal uyananlarla bronş aşırı duyarlılığı söz konusudur. Bu hastalarda daha önce hiç semptom olmayabilir.

AR'li hastalarda %54 gibi oranlarda BHR bildirilmekte ve bu her zaman solunum fonksiyonlarına ve kliniğe yansımamaktadır. BHR ile allerjen maruziyeti yakın ilişkilidir. Allerjen dozu arttıkça duyarlılık artmaktadır (Şekil 5). BHR özellikle sezonda allerjen maruziyetiyle ilişkili olarak artmaktadır (Şekil 6).



**Şekil 5.** Nazal provokasyondan sonra PC<sub>20</sub>'de başlangıca göre değişim (19 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır).



**Şekil 6.** Sezon ve sezon dışı dönemde bronş aşırı duyarlılığı prevalansı (26 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır).

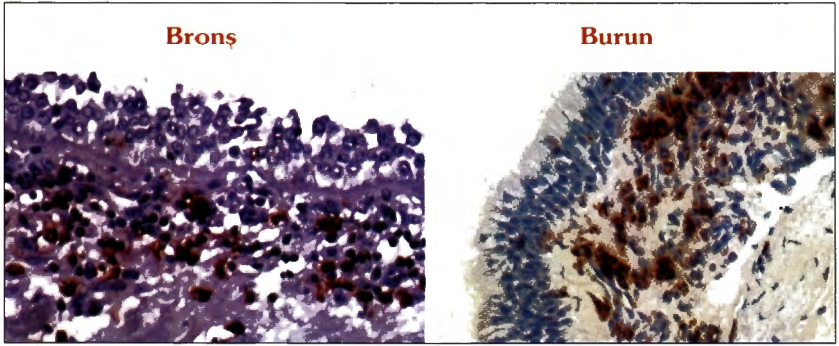
Ancak BHR'nin nazal irritasyondan 4.5 saat sonra hala devam etmesi mekanizmayı sadece bu refleksle açıklamayı mümkün kılmamaktadır.

#### 4. İnflamasyonun Sistemik Yayılımı

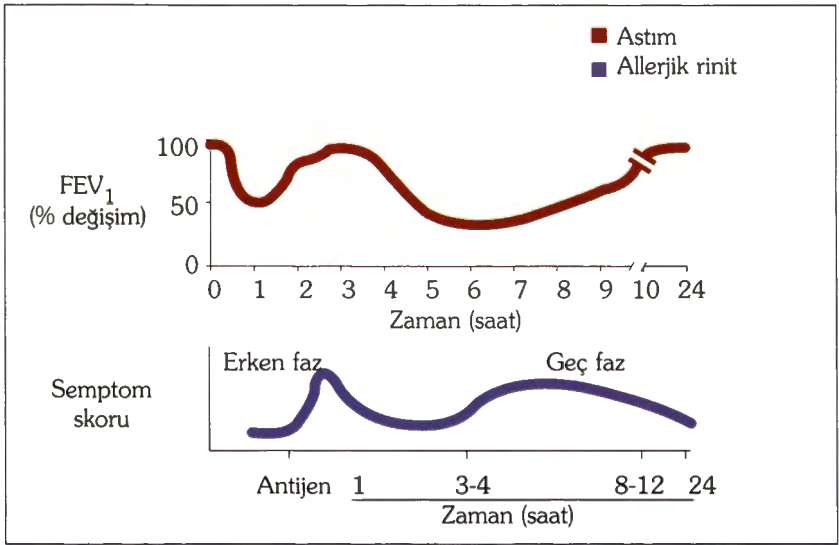
Son yıllarda yapılan çalışmalarla çarpıcı bir şekilde desteklenen son hipotezde ise üst veya alt hava yollarının herhangi birindeki allerjen maruziyeti ve sonucunda gelişen inflamasyonun sistemik inflamasyona neden olup, sonuçta her ikisinin ortak etkilendiği öne sürülmektedir. Yapılan çalışmaların sonuçları ve bu verilere dayanılarak düzenlenen tedavi yaklaşımları da hipotezi desteklemektedir.

Her iki hava yolunda da immünopatogenez ortaktır. T-hücresi, mast hücresi, eozinofiller, bazofiller, salınan kemokin ve sitokinler benzerdir. Resim 1'de allerjen maruziyeti sonrasında bronş ve nazal mukozada eozinofil infiltrasyonunu gözlenmektedir.

Allerjen uyarılmasıyla duyarlı mast hücrelerinden dakikalar içinde salınan histamin, proteinaz ve sisteinil lökotrienler, prostaglandinler ve sitokinlerden bir kısmı tipik erken faz yanıtına neden olurken, diğerleri de eozinofil, bazofil ve T-hücrelerinin nazal ve bronşiyal mukozayı infiltrasyonuna ve bunların içindeki mediatörlerin deşarjı ile geç faz yanıtına neden olur. Lokal ve sistemik IgE regülasyonu kemik iliği ve immün sistem aracılığıyla gelişen erken ve geç yanıtta burun ve akciğerlerde ayırdır (Şekil 7).



**Resim 1.** Burun ve bronş mukozasında eozinofil infiltrasyonu (4 ve 16 no'lu kaynaklardan uyarlanmıştır).



**Şekil 7.** Erken ve geç yanıtta her iki hava yolunda benzerlik (34 ve 37 no'lu kaynaklardan uyarlanmıştır).

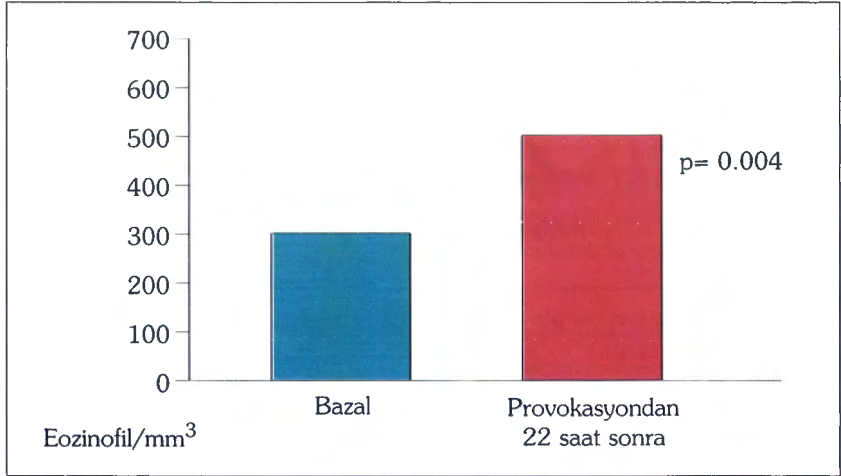
Tek hava yolundaki inflamasyonun diğer hava yolu üzerindeki etkilerini araştırmak üzere yapılan çalışmalardan en önemlileri Braunstahl'a aittir. Bu çalışmaların ışığında öncelikle üst hava yolunun alt hava yolu üzerine etkilerine göz atacağız.

## ÜST HAVA YOLU PROVOKASYONU ve SONUÇLARI

Nazal mukozada başlayan allerjik inflamasyon sistemik inflamatuvar olaylara ve sonuçta da alt hava yolu etkilenimine neden olmaktadır. Sistemik inflamasyon konusundaki en önemli kanıt nazal allerjen provokasyonundan sonra periferik kanda gözlenen eozinofilidir (Şekil 8).

Yine bir başka çalışmada nazal provokasyon sonrasında periferik lökositlerden spontan sitokin deşarjının arttığı gösterilmiştir. Bu konuda Braunstahl'ın çalışmasında AR'li olgulara nazal mukozaya lokal allerjen provokasyonu yapılmış ve provokasyondan önce ve 24 saat sonra nazal ve bronşiyal biyopsiler alınmış ve provokasyondan sonra nazal eozinofilik ve periferik kanda eozinofil artışı gösterilmiştir. Ancak aynı zamanda bronşiyal eozinofili de saptanmıştır.

Braunstahl'ın dokuz AR'li, dokuz sağlıklı kontrol olguya nazal provokasyon yaptığı bir başka çalışmasında, bazal, yarım, 12 ve 24 saat sonra semptom skorları vizüel analog skora (VAS) ile, solunum fonksiyonları ise üst hava yolu için pik nazal inspiratuar akım (PNIF) ve alt hava yolları için pik ekspiratuar akım (PERF) ile değerlendirilmiş, bazal ve 24 saat sonra kan örnekle-



**Şekil 8.** Nazal allerjen provokasyonu sonrası periferik kana eozinofil artışı. (Togias A. JACI 2000; 106: 247-50'den alınmıştır).

ri, nazal ve bronşiyal biyopsiler alınmıştır. Kanda IL-5 düzeyi, dokuda hücre sayımı, ICAM-1, VCAM-1, E-selektin gibi adezyon molekülleri bakılmıştır.

Çalışmanın sonunda provokasyondan sonraki ilk yarım saatte ve 12. saatte nazal ve pulmoner semptom skorlarında artış ve alt-üst hava yollarında obstrüksiyon görülmüştür (Şekil 9).

Yirmidört saat sonra ise kanda eozinofil ve IL-5 artışı, nazal ve bronşiyal eozinofili ve IL-5 artışı, nazal ve bronşiyal mukozada endotel adezyon molekülleri saptanmıştır.

Nazal allerjen provokasyonu sonunda alt solunum yollarında eozinofil sayısında ve adezyon moleküllerinde artış Şekil 10'da görülmektedir.

Provokasyondan 24 saat sonra alınan nazal biyopsilerde adezyon molekülleri ICAM-1, VCAM-1, E-selektin, CD31 artışı Resim 2'de görülmektedir. Resim 3'te ise bronş biyopsilerinde adezyon molekülleri görülmektedir.

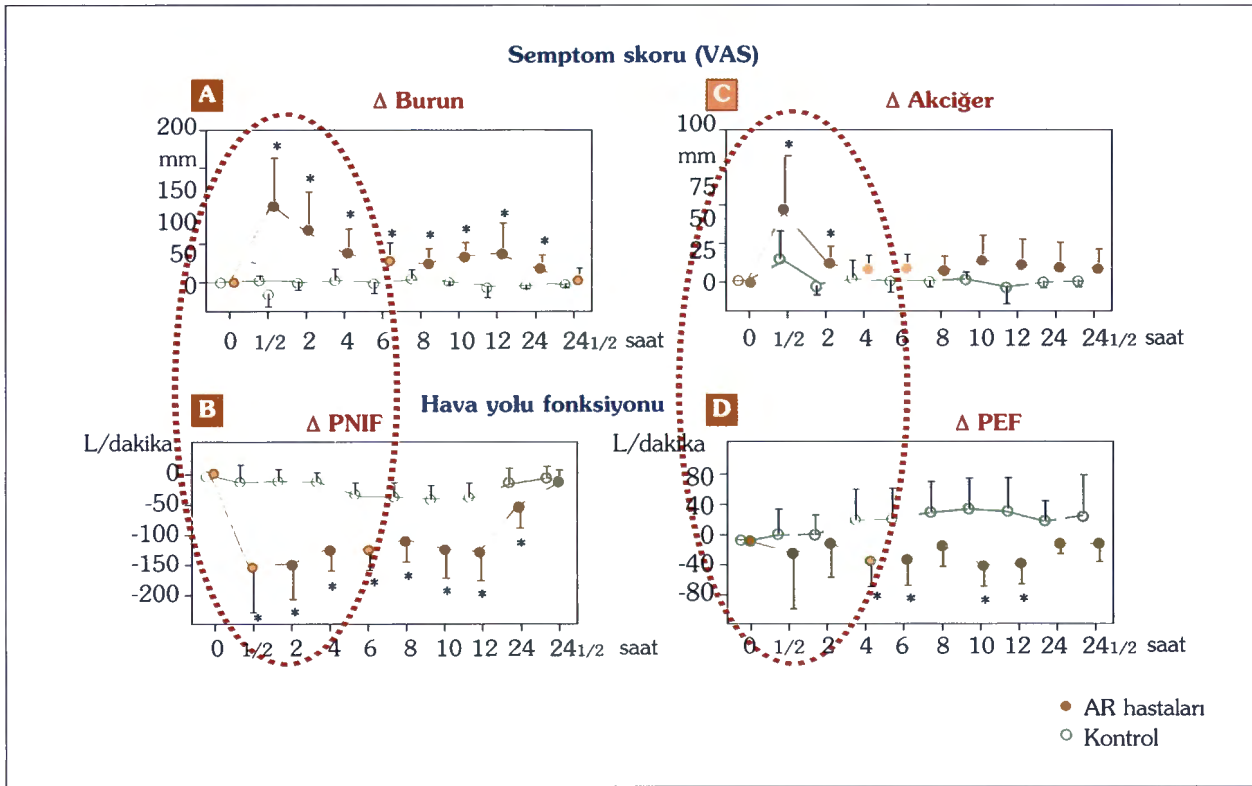
Nazal uygulanan allerjenin alt solunum yollarına da ulaşabileceği ve alt solunum yollarında da bir inflamasyon başlatabileceği düşünülse de Corren'in radyoaktif işaretli Ag ile yaptığı inhalasyon çalışmasında nazal uygulamadan sonra akciğerlerde depozisyon gösterilmemiştir.

### **ALT HAVA YOLU PROVOKASYONU ve SONUÇLARI**

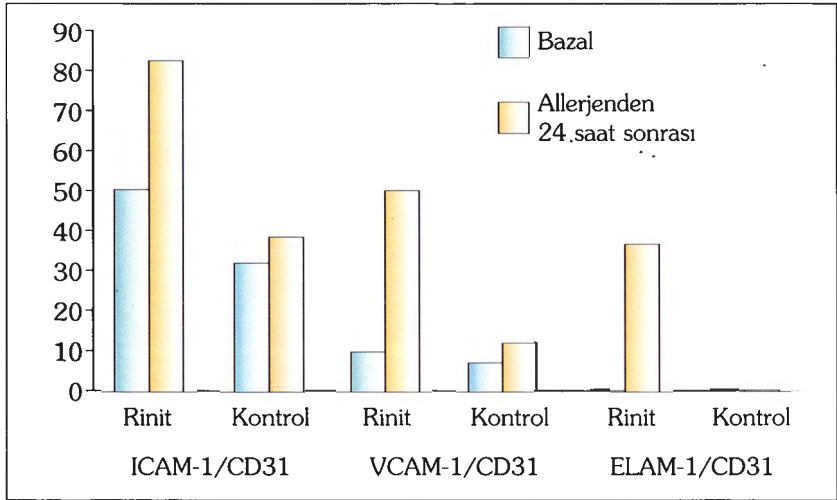
Sadece alt hava yolunun uyarıldığı durumda üst hava yolunda gelişen değişikliklere bakan çalışmalardan birinde yine Braunstahl AR'li hastalarda segmental bronş provokasyonu yapmış ve provokasyondan 24 saat sonra kanda eozinofil, nazal ve bronşiyal mukozada eozinofil, IL-5 ve eotaksin pozitif hücre artışını göstermiştir. Segmental allerjen provokasyonundan 24 saat sonra (T24) provokasyon yapılan tarafta (B) ve karşı tarafta (A) bronşlarda eozinofili gözlenmiştir (Şekil 11).

Alınan bronş biyopsi kesitlerinde eozinofil artışı Resim 4'te görülmektedir. Yani sadece alt hava yolunun uyarılması hem alt hem de üst hava yolunda generalize bir inflamasyona neden olmaktadır.

Bir diğer çalışmasında nonastmatik AR'li hastalarda segmental bronş provokasyonu yapmış ve 24 saat sonra nazal mukozada mast hücrelerinde azalma ve bazofillerde artış gözlemiş ve bunu degranülasyona bağlamış, ayrıca periferik kanda gözlediği bazofil düşüşünü ise migrasyonla açıklamıştır. Aynı



**Şekil 9.** Nazal provokasyon sonrası semptom ve solunum fonksiyonları (19 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır).



**Şekil 10.** Nazal provokasyon sonrası adezyon molekülü artışı (9 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır).

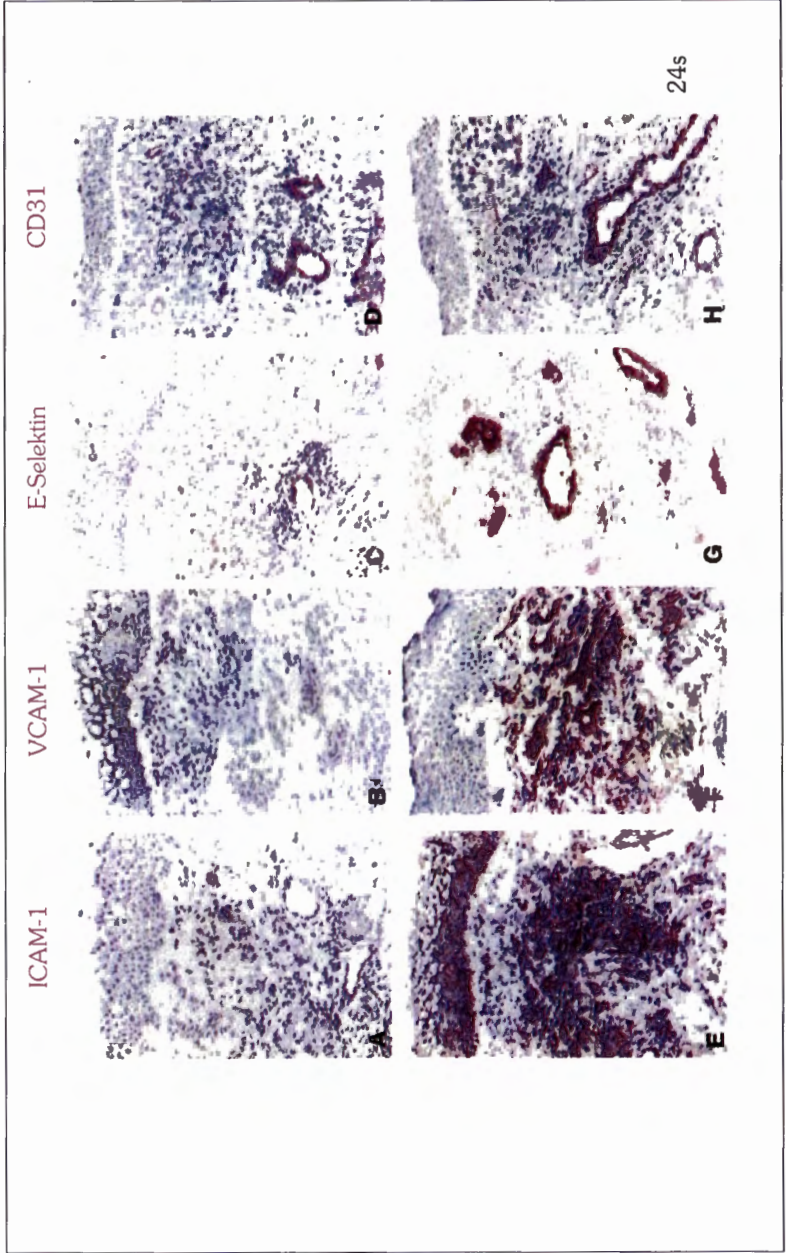
çalışmada alt ve üst hava yollarında eozinofil, IL-5 ve eotaksin pozitif hücreler gösterilmiştir.

Kelly'nin dokuz atopik astımlı, dokuz nonastmatik AR'li hastada segmental bronş provokasyonu yaptığı çalışmasında ise provokasyondan sonra bronkoalveoler lavaj sıvısında hücre sayımı ve dağılımı ayrıca histamin, matriksmetalloproteinaz 9 (MMP-9), IL-5, IL-10, interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) düzeylerini incelenmiş ve antijen provokasyonun her iki grupta benzer hücre, mediatör ve sitokin oluşumuna neden olduğu gösterilmiştir. Ancak hava yolunda anlamlı yanıt değişikliği yapan provokatif antijen dozu astımlılarda beş kat daha düşük bulmuştur. Bu durumun varolan hava yolu duyarlılığına veya remodeling özelliklerine bağlanabileceği düşünülmüştür.

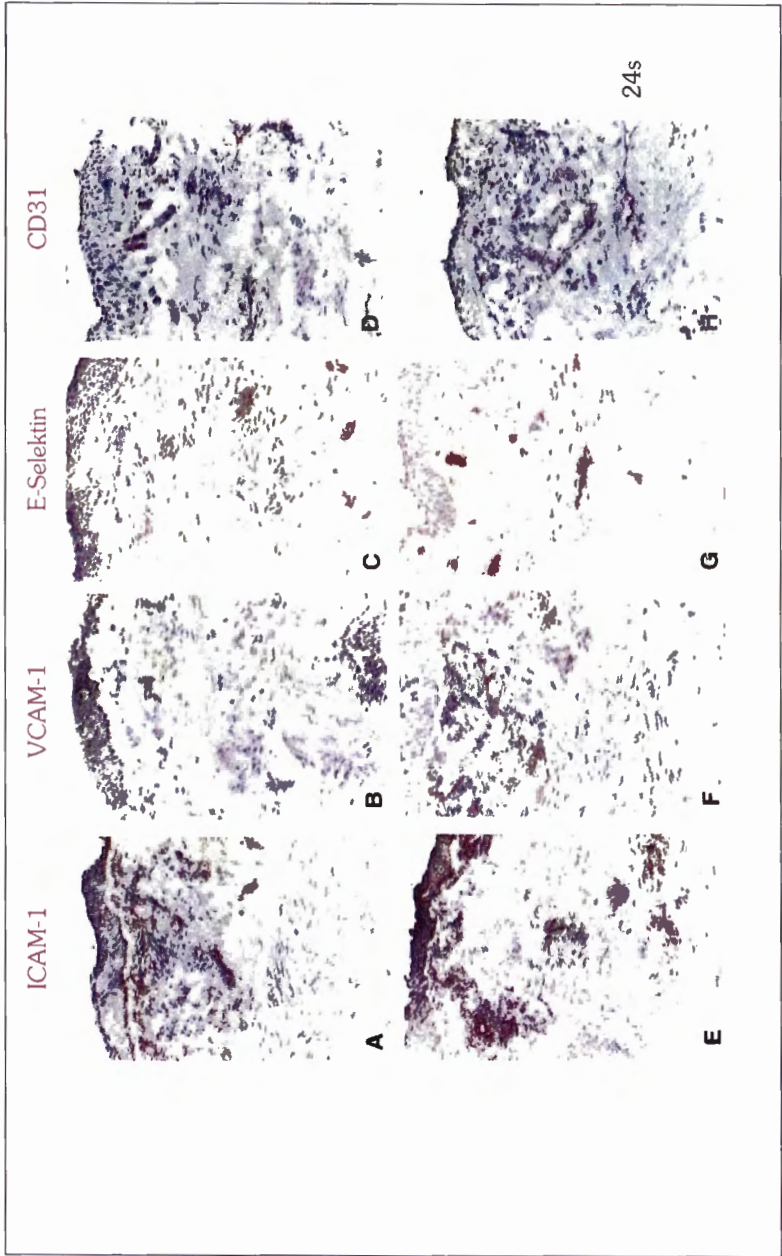
Yine Gaga astımlı hastalarda AR eşlik etmese de nazal mukozada eozinofil infiltrasyonunun olduğunu göstermiştir (Şekil 12).

Türkiye'de yapılan bir çalışmada Bavbek, rinitli, ancak astımı olmayanların hava yollarında astımlı hastalardakine benzer değişiklikler saptamıştır.

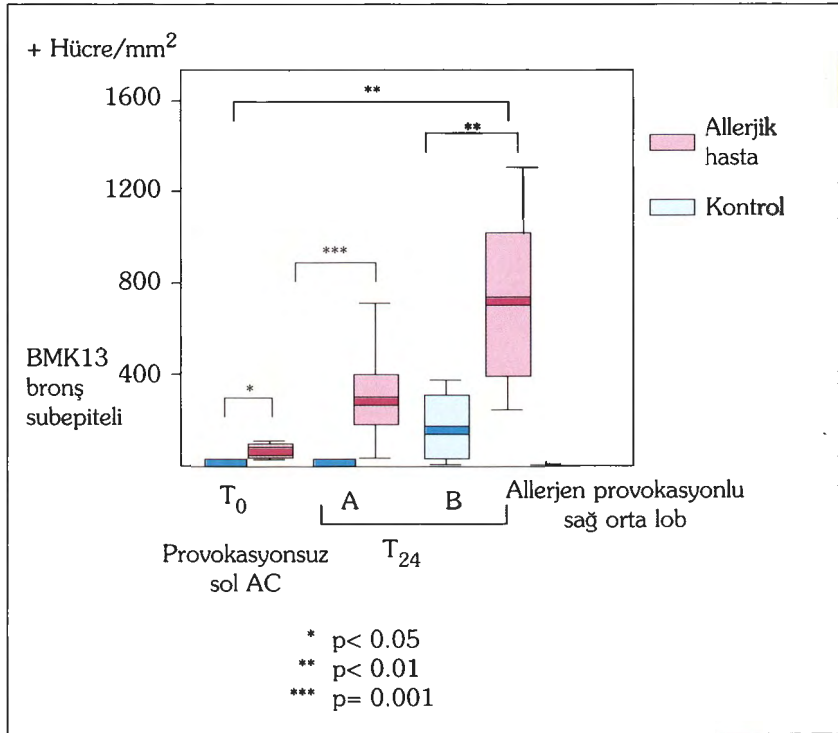
Sistemik inflamasyon yanıtı için son yıllarda pek çok hayvan ve insan çalışmasında destekleyici kanıtlar gelmiştir. Bu çalışmalar, kandan dokuya eozin-



**Resim 2.** Nazal biyopsilerde adezyon molekülleri (9 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır)



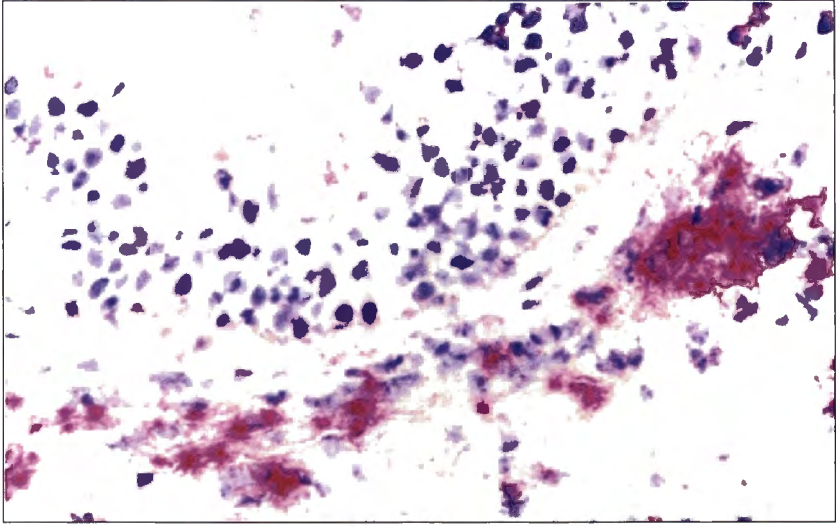
**Resim 3.** Bronşiyal biyopsilerde adezyon molekülleri (9 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır)



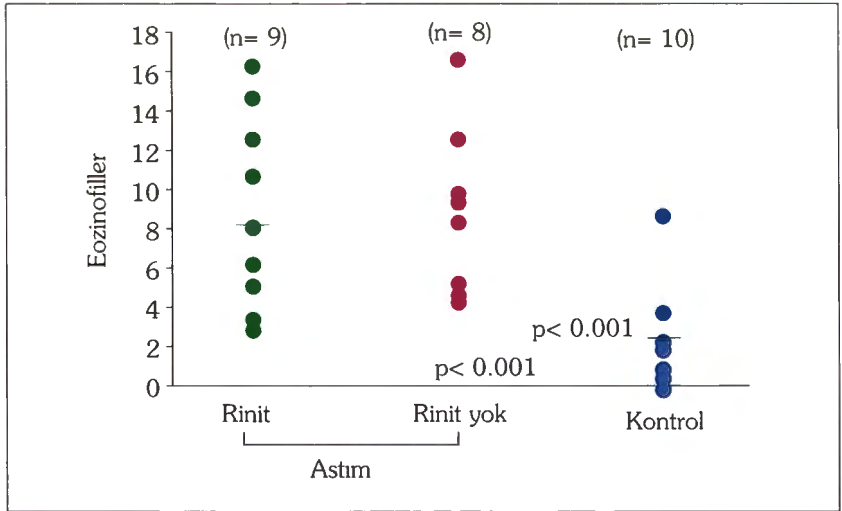
**Şekil 11.** Segmental bronş provokasyonu sonrasında bronşiyal eozinofil artışı (13 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır).

nofil göçünde IL-5 ve eotaksin ve adezyon moleküllerinin önemini göstermiştir. Bu moleküllerdeki artış Braunstahl'ın çalışmalarında her iki hava yolunun stimülasyonunda da gösterilmiştir. Çalışmalarda kesin olarak artışı kanıtlanan bu mediatörlerle sistemik inflamasyonu açıklayabilmek mümkün hale gelmiştir.

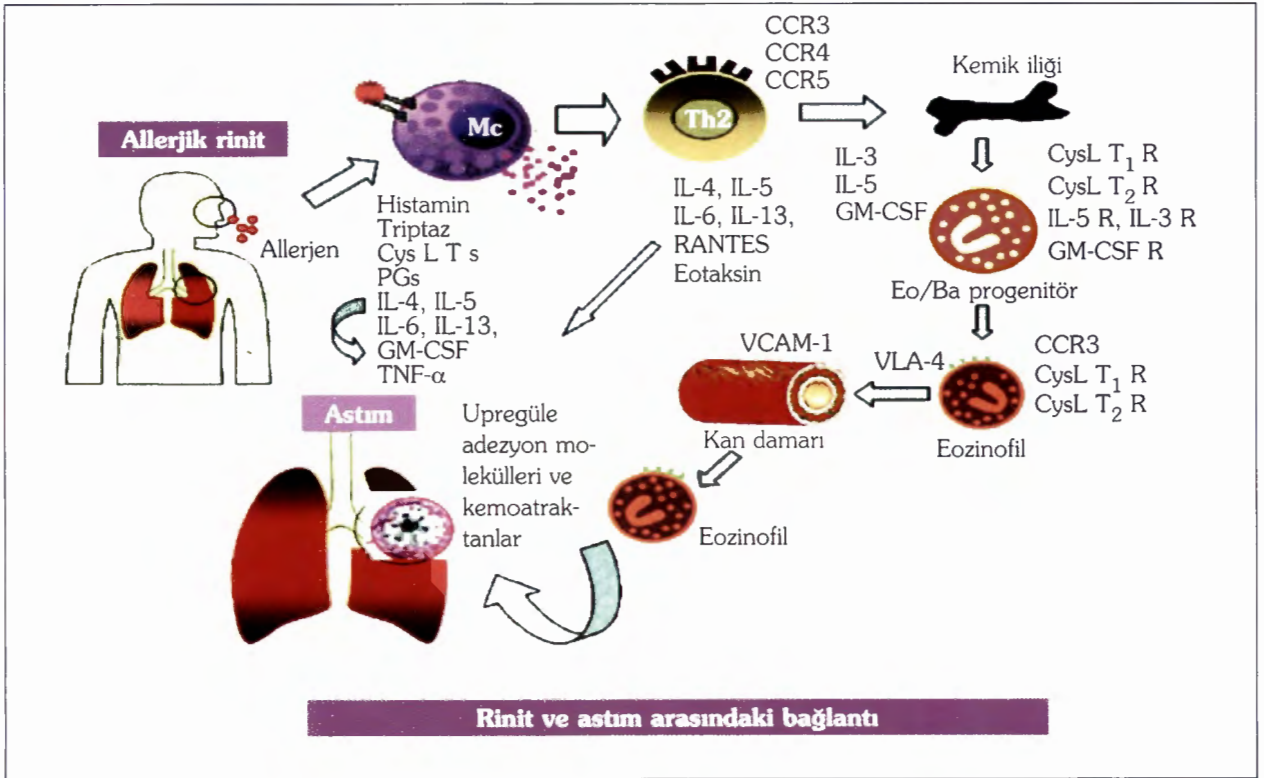
Allergen provokasyonu sonrasında mast hücreleri ve T-Helper-2 hücrelerinden Şekil 13'te gösterilen pek çok mediatör, sitokin ve kemokin salınmaktadır. TH<sub>2</sub> hücreleri buradan kemik iliğine göç etmekte ve kemik iliğinden mast hücresi, eozinofil ve bazofillerin CD34+ progenitörlerinin salınımı artmakta ve bu salınımı takiben progenitörler ortamdaki artmış adezyon molekülleri ve kemoatraktanların (eotaksin, RANTES) da etkisiyle hem alt hem de üst



**Resim 4.** Provokasyon sonrasında bronşiyal dokuda eozinofil (13 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır).



**Şekil 12.** Astımlı hastalarda nazal eozinofili (23 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır).



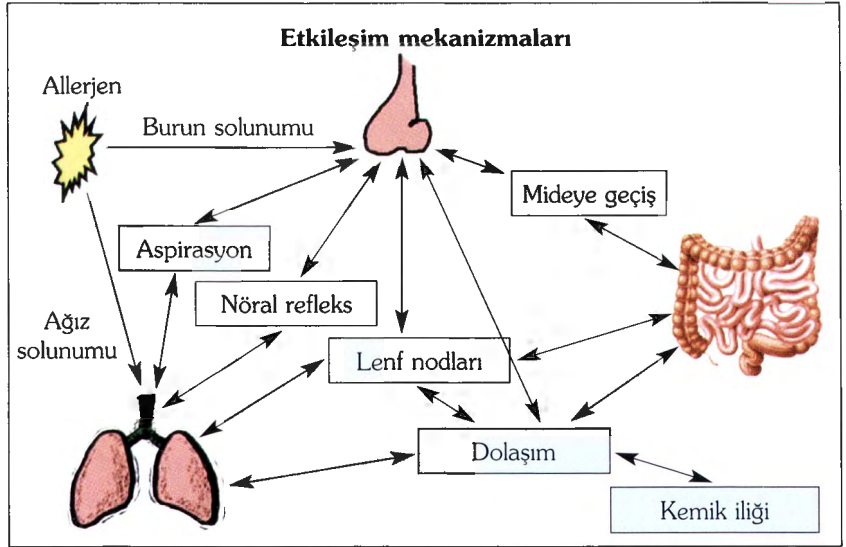
**Şekil 13.** Lokal hava yolu provokasyonu sonrasında sistemik inflamasyonu (29 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır).

hava yoluna göç etmekte ve diferansiasyon ve aktivasyon olmaktadır. Burada IL-5, GM-CSF ve eotaksin'in etkileri çok belirgindir (Şekil 13).

Sonuç olarak AR-astım ilişkisi **iki yönlüdür**. Herhangi bir tarafa lokal alerjen maruziyeti tüm hava yolunda IL-5'e bağlı **sistemik** inflamasyonuna neden olmaktadır.

O nedenle hava yolu inflamasyonunu sistemik olarak düşünmek ve tedavi yaklaşımını da bu yönde kurgulamak önemlidir.

Son yıllarda bu etkileşim mekanizmalarına Şekil 14'te de belirtildiği gibi gastrointestinal tutulum da eklenmiştir. Alerjik hava yolu hastalıklarında gastrointestinal sistemde de eozinofilik inflamasyon özefagus, mide ve ince bağırsaklarda gösterilmiştir. Atopik kişilerin bağırsak mukozasında nonatopiklerden farklı olarak lenfosit ve eozinofil artışı mevcuttur. Burada olası mekanizmalar inhale allerjenin gastrointestinal sisteme ingestionu, mukoza-associated lenfoid doku aracılığıyla bronştan bağırsaklara inflamatuvar hücre akışı ve mukozal immün sistemin primer disfonksiyonu olabilir. Tek başına atopinin mukozal inflamasyona neden olabilmesi sistemik etkileşimi öne çıkarmaktadır.



**Şekil 14.** Nazobronşiyal etkileşim mekanizmaları (14 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır).

## REMODELING

Sistemik yanıt konusunda yapılan çalışmalarda elde edilen alt ve üst solunum yolu biyopsilerinin incelenmesi sırasında immünolojik süreç bu kadar benzer olmasına karşın hedef organ yanıtında bazı değişiklikler gözlenmiştir. Astımlı hastalarda sıklıkla gözlenen remodeling değişiklikleri ortamdaki inflamatuvar hücreler ve sitokinler benzer olmasına karşın burunda aynı derecede görülmemiştir.

Astım ve AR'li hastalardan alınan mukoza biyopsilerinde hava yolu epitelindeki hasar ve remodelingin astıma özgü olduğu düşünülmüştür.

Bu da hedef organın intrinsek özelliklerine bağlanmaktadır.

Biyopsi çalışmalarında hava yolu epitel değişiklikleri incelendiğinde epitel dökülmesinin daha çok astımlılarda olduğu görülmüştür (Resim 5).

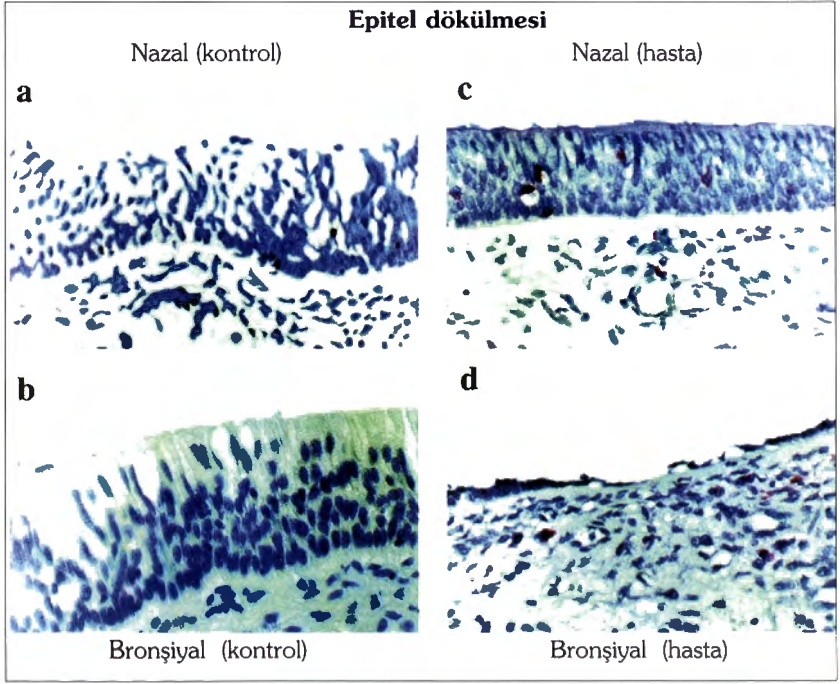
Epitel dökülmesi bronşlarda daha belirgin, bu fark astımın ve inflamasyonun şiddeti ile orantılı olarak bulunmuştur. Nazal mukozada daha az görülmesi, eozinofilik inflamasyonun burunda daha az olmasıyla açıklanmaya çalışılmış, ancak her iki hava yolundaki eozinofil sayısının pek çok çalışmada benzer olduğu görülmüştür.

Nazal mukozanın yüksek klerens hızı, hasara dayanıklılık, growth faktör ile epitel rejenerasyonunun fazla olması, MMP'ye korunma gibi özelliklerinin de etkili olabileceği düşünülmüştür.

Eozinofil dışı bir nedenle açıklama getirilmeye çalışılmış ve bronş epiteli tarafından salınan antiadezyon molekülü Episialin'in bronşlarda anlamlı fazla olmasına bağlanabileceği öne sürülmüştür. Resim 6'da nazal ve bronşiyal dokuda Episialin immünreaktivitesi görülmektedir. Bu aktivitenin bronşlarda belirgin arttığı gösterilmiştir.

Her iki dokudaki bazal membran kalınlığına bakılan çalışmalarda yıl boyu rinitte bazal membran kalınlığı mevsimsel rinitten ve kontrol grubundan fazla, mevsimsel AR'de bazal membran kalınlığı kontrol grubundan fazla olmasına karşın bronş biyopsilerinde anlamlı daha fazla bulunmuştur.

Tablo 1'de de görüldüğü gibi üst hava yolu yanıtı daha az remodelinge neden olmaktadır.

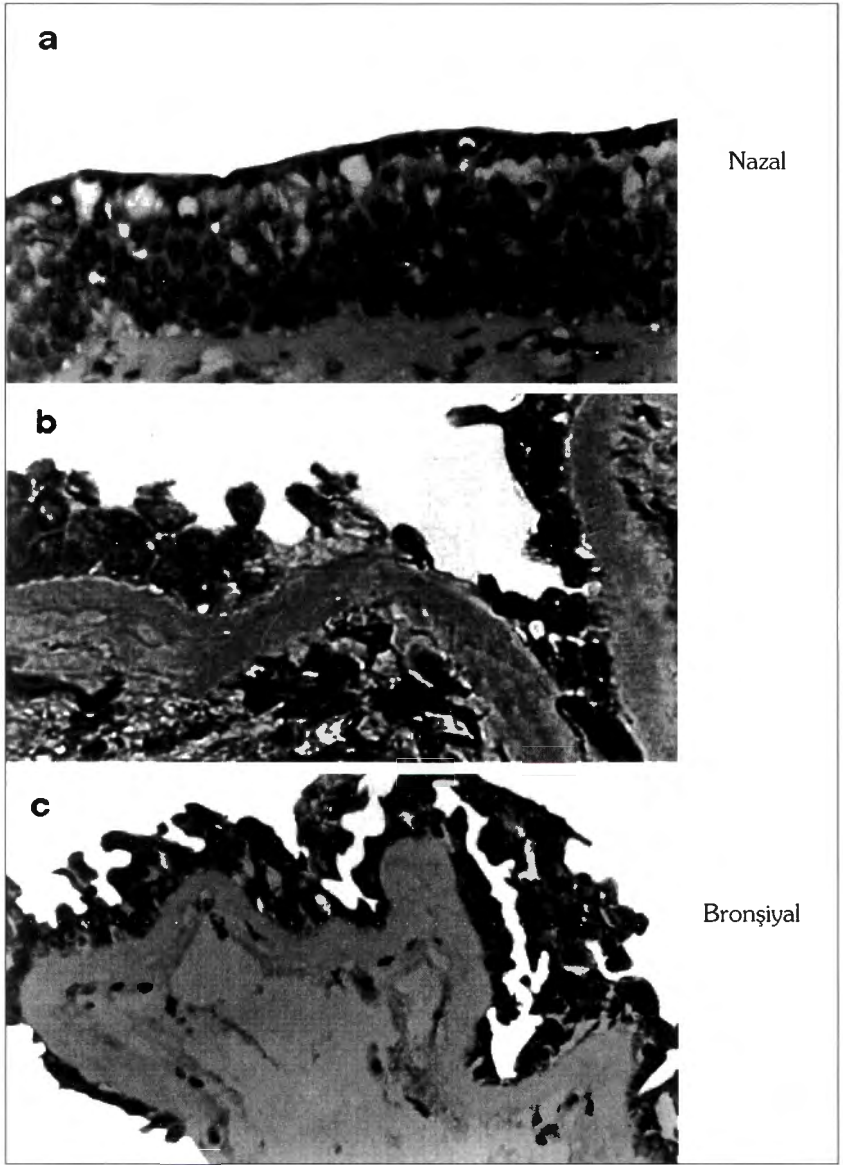


**Resim 5.** Hava yolunda epitel dökülmesi (16 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır).

Bronşlarda BM kalınlaşmasına neden olan başka bir faktörün olabileceği, bunun fibroblast, miyofibroblast veya proteaz-antiproteaz dengesi olabileceği düşünülmüş, ancak alt ve üst hava yolu arasında farkı yaratan en önemli yapının düz kas hücresi olduğu çalışmalarla gösterilmiştir. Düz kas hücresinin epitel ve diğer mezensimal hücrelerle bizzat etkileşimi söz konusudur. Epitel dökülmesi, BM kalınlaşması düz kas hücresinin sekretuar aktivitesi ile ilişkilidir. Düz kas hücresi salgılanan sitokinlerden etkilendiği gibi kendisinin de sekretuar özelliği vardır.

Bir diğer açıklama da embriyolojik diferansiasyonda genetik defekt olarak öne sürülmüştür. Remodelingi yönlendiren genlerin embriyolojik diferansiasyon sırasında farklılaşabileceği de hipotezler arasındadır.

Sonuç olarak remodeling farklılığını açıklayabilmek elimizdeki verilerle henüz çok mümkün görünmemektedir ve bu konuda yapılacak çok daha kapsamlı çalışmalar sonucunda konuya açıklık getirilebilecektir.



**Resim 6.** Nazal ve bronşiyal dokuda Episialin immünreaktivitesi (16 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır).

**Tablo 1.** Remodeling özellikleri.

	<b>Nazal mukoza</b>	<b>Bronş mukozası</b>
Epitel dökülmesi	Sıklıkla minimal	Sık (özellikle ağır hastalarda)
BM kalınlaşması	Nadir, sınırlı	Sık
Eozinofiller	+++	+++
CD4+ T-hücre	Artmış	Artmış
CD8+ T-hücre	Az	Az
CD68+ hücre	Bazen	Sık
Kollajen	(+-)	++
Fibroblast	Artabilir	+++
Miyofibroblast	?	+++
Düz kas	-	Metaplazi, hiperplazi

Bousquet. J JACI 2004; 113'ten uyarlanmıştır.

### KAYNAKLAR

1. ARIA. Allergic rhinitis and its impact on asthma. J Allergy Clin Immunol 2001; 108: 147-333.
2. Bavbek S, Sencer H, Mısırlıgil Z, et al. Light and electron microscope study in allergic rhinitis patients (ARP) with or without bronchial hyperreactivity (BHR). J Invest Allergol Clin Immunol 1996; 6: 172-82.
3. Borish L. Allergic rhinitis: Systemic inflammation and implications for management. J Allergy Clin Immunol 2003; 112: 1021-31.
4. Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, et al. Eosinophilic inflammation in asthma. N Engl J Med 1990; 323: 1033-9.
5. Bousquet J, Boushey A, Buse WW, et al. Characteristics of patients with seasonal allergic rhinitis and concomitant asthma. Clin Exp All 2004; 34: 897-903.
6. Bousquet J, Jacquot W, Vignola AM, et al. Allergic rhinitis: A disease remodelling the upper airways? J Allergy Clin Immunol 2004; 113: 43-9.
7. Bousquet J, Vignola AM, Demoly P. Links between rhinitis and asthma. Allergy 2003; 58: 691-706.
8. Braunstahl GJ, Overbeek SE, Fokkens WJ, et al. Segmental bronchoprovocation in allergic rhinitis patients affects mast cell and basophil numbers in nasal and bronchial mucosa. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 858-65.

9. Braunstahl GJ, Overbeek SE, Jan AK, et al. Nasal allergen provocation induces adhesion molecule expression and tissue eosinophilia in upper and lower airways. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 469-76.
10. Braunstahl GJ, Fokkens WJ, Overbeek SE, et al. Mucosal and systemic inflammatory changes in allergic rhinitis and asthma: A comparison between upper and lower airways. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 579-87.
11. Braunstahl GJ, Hellings PW. Allergic rhinitis and asthma: The link further unraveled. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9: 46-51.
12. Braunstahl GJ, Fokkens W. Nasal involvement in allergic asthma. *Allergy* 2003; 58: 1235-43.
13. Braunstahl GJ, Kleinjan A, Overbeek SE, et al. Segmental bronchial provocation induces nasal inflammation in allergic rhinitis patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 2051-7.
14. Braunstahl GJ. The unified immune system: Respiratory tract-nasobronchial interaction mechanisms in allergic airway disease. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 142-8.
15. Braunstahl GJ, Hellings PW. Nasobronchial interaction mechanisms in allergic airway disease. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 14: 176-82.
16. Chané P, Vignola AM, Vic P, et al. Comparison between nasal and bronchial inflammation in asthmatic and control subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 588-95.
17. Ciprandi G, Cirillo I, Vizzaccaro A, et al. Airway function and nasal inflammation in seasonal allergic rhinitis and asthma. *Clin Exp All* 2004; 34: 891-6.
18. Corren J. Nasal response to natural cat allergen exposure is significantly greater in patients with rhinitis and asthma than in patients with rhinitis alone. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 202-3.
19. Corren J, Adinoff AD, Irwin JG. Changes in bronchial responsiveness following nasal provocation with allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 611-8.
20. Demoly P, Bousquet J. The relation between asthma and allergic rhinitis. *The Lancet* 2006; 368: 711-13.
21. Dixon AE, Kaminsky DA, Holbrook JT, et al. Allergic rhinitis and sinusitis in asthma. *Chest* 2006; 130: 429-35.
22. Fokkens WJ, Braunstahl GJ. One airway, one disease? *Clin Exp All Rev* 2005; 5: 16-20.
23. Gaga M, Lambrou P, Papatheodorou N, et al. Eosinophils are a feature of upper and lower airway pathology in nonatopic asthma, irrespective of the presence of rhinitis. *Clin Exp All* 2000; 30: 663-9.

24. Hanes LS, Issa E, Proud D, Togias A. Stronger nasal responsiveness to cold air in individuals with rhinitis and asthma compared with rhinitis alone. *Clin Exp All* 2006; 36: 26-31.
25. Kelly EA, Buse W, Jarjour NN. A comparison of the airway response to segmental antigen provocation in atopic asthma and allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 79-86.
26. Madonini E, Briatico Vangosa G, Ppacoda A, et al. Seasonal increase of bronchial reactivity in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79: 358-63.
27. Passalacqua G, Canonica GW. Impact of rhinitis on airway inflammation: Biological and therapeutic implications. *Respir Res* 2001; 2: 320-3.
28. Passalacqua G, Ciprandi G, Pasquali M, et al. An up-date on the asthma-rhinitis link. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4: 177-83.
29. Pawankar R. Allergic rhinitis and asthma: Are they manifestations of one syndrome? *Clin Exp All* 2006; 36: 1-4.
30. Salib RJ, Howarth PH. Remodelling of the upper airways in allergic rhinitis: Is it a feature of the disease? *Clin Exp All* 2003; 33: 1629-33.
31. Simons FER. What's in a name? The allergic rhinitis-asthma connection. *Clin Exp All Rev* 2003; 17: 3-9.
32. Togias A. Rhinitis and asthma: Evidence for respiratory system integration. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 1171-83.
33. Togias A. Mechanisms of nose-lung interaction. *Allergy* 1999; 54 (Suppl 57): 94-105.
34. Togias A. Unique mechanistic features of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 599-604.
35. Togias A, Bieneman A, Bloom D, et al. Changes in blood leukocyte expression following repeated nasal allergen provocation: Evidence for systemic manifestation. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 262 (abstract).
37. Varner AE, Lemanske RF Jr. *Asthma and Rhinitis 2<sup>nd</sup> ed.* Oxford: Blackwell Science, 2000.
36. Togias A. Functional relationships between allergic rhinitis and asthma. *Clin Exp All Rev* 2003; 22: 3-18.
38. Vignola AM, Chanez P, Bousquet J. The relationship between asthma and allergic rhinitis: Exploring the basis for a common pathophysiology. *Clin Exp All Rev* 2003; 3: 63-8.



# Allerjik Rinit ve Astım: Ortak Tedavi Yaklaşımı

*Prof. Dr. Dilşad MUNGAN*

*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Allerjik Hastalıklar Bilim Dalı, ANKARA*

**A**stım ve rinit toplumda yaygın olarak karşılaşılan ve sıklıkla birarada görülen hastalıklardır. Son yıllarda allerjik inflamasyonun tek bir hedef organla sınırlı kalmadığı, tüm solunum sistemini içine alan bir klinik tablo şeklinde seyrettiği görüşü giderek yaygınlık kazanmakta ve “birleşik hava yolları” kavramı kabul görmektedir. Buna bağlı olarak astım ve rinit için “tek hava yolu hastalığı” terimi kullanılır hale gelmiştir. Allerjik rinitin birleşik hava yolu hastalığının erken bir evresini oluşturduğu, ardından astım gelişiminin hastalığın seyri içinde beklenen bir durum olduğu görüşü daha geçerlilik kazanmaktadır. Allerjik rinit ve astımın sistemik inflamatuvar bir hastalığın iki uzantısı olduğu hipotezi ile birlikte bu iki sisteme yönelik ortak tedavi yaklaşımlarından söz edilir olmuştur.

## **Rinit ve Astım İçin Ortak Tedavi Planlanmasını Gündeme Getiren Bazı Gerekçeler Vardır**

**1.** Epidemiyolojik verilere göre allerjik rinitli hastaların %20-40'ında aynı zamanda astım olduğu bilinmektedir. Ayrıca, astımlı hastaların %60-80'inde üst solunum yollarına ait semptomlar bulunmaktadır. Hatta rinit açısından sorgulama biraz daha kapsamlı yapıldığında allerjik astımlı olguların %98'inde rinit varlığı saptanmıştır. Rinitli hastalarda rastlanılan bir başka özellik ise astım semptomları olmadığı halde nonspesifik hava yolu duyarlılığı oranının

yüksek oluşudur. Rinitli olgularda astım gelişme riskinin riniti olmayanlardan yaklaşık üç kat daha fazla olduğu öne sürülmekte ve rinit astım için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

**2.** Üst ve alt solunum yolları anatomik olarak farklı yerler olmalarına karşın, patofizyolojik benzerlikler gösterir. Yapılan araştırmalar allerjen provokasyonu-na sistemik inflamatuvar bir yanıt oluştuğunu göstermektedir. Allerjik rinit ve astımlı olguların doku örnekleri nazal mukoza ile bronş mukozasında inflamasyonun benzer olduğunu göstermektedir. Bunun yanı sıra riniti olup astım semptomları tanımlamayan hastaların bronş biyopsilerinde astımlı hastalardakine benzer değişiklikler saptanmıştır. Ayrıca, astımı olup rinit semptomları tanımlamayan olgularda nazal mukozanın allerjenle uyarılması astım semptomlarında alevlenmeye yol açarken, rinitli ancak astım semptomu olmayan hastalarda segmental bronşiyal allerjen uyarısı nazal inflamasyona ve rinit semptomlarına yol açmaktadır. Bu veriler doğrultusunda allerjik rinit ve astımın sistemik bir hastalığın farklı hedef organlardaki uzantıları olduğu düşünülmektedir.

**3.** Rinitin eşlik ettiği astım olgularında; tedavi edilmeyen rinitin astım kontrolünü de olumsuz etkilediği öne sürülmektedir. Kontrol edilmeyen allerjik rinit astım üzerindeki olumsuz etkilerinin yanı sıra astım nedeni maliyeti de arttırmaktadır. Riniti olan astımlı hastalarda atak sıklığının, hastaneye yatışların, kısa etkili  $\beta_2$ -agonist gereksiniminin ve oral kortikosteroid kullanım süresinin rinitin eşlik etmediği astımlı olgulardan anlamlı derecede fazla olduğu saptanmıştır. Rinitin nazal steroid veya antihistaminiklerle tedavisinin ise astım nedeni acil başvurularını ve hastaneye yatış oranlarını azalttığı ortaya konmuştur.

Retrospektif bir analizde 27.303 astımlı hasta incelendiğinde allerjik riniti olan astımlılarda hastaneye yatış oranının (%0.76) allerjik rinitin eşlik etmediği astımlılardan (%0.45) daha fazla olduğu saptanmıştır. Ayrıca, rinitin eşlik ettiği astımlı olgularda astım ilaçları için daha fazla harcama yapıldığı görülmüştür. Günde 200  $\mu\text{g}$  flutikazon almakta olan kronik astımlı 1490 olgunun bir grubuna flutikazona ilave olarak 10 mg montelukast, diğerine 2 x 50  $\mu\text{g}$  salmeterol verilerek astım kontrolü üzerindeki etkileri karşılaştırılmıştır (IMPACT çalışması). Bu çalışmanın verileri allerjik rinitin astıma etkisini araştırmak amacıyla incelendiğinde; tüm grubun %60'ında astıma rinitin eşlik ettiği saptanmış, allerjik rinitin eşlik ettiği astımlı olgularda astım nedeniyle hastaneye başvuruların ve astım atağı gelişme sıklığının tek başına astımı olan olgulardan daha fazla olduğu gözlenmiştir.

Öte yandan rinitli olgularda astım varlığının nazal mukozayı uyaranlara daha duyarlı hale getirdiği öne sürülmektedir. Kedi allerjisi nedeniyle riniti olan olgularla kediye bağlı rinite astımın eşlik ettiği olgulara kedi olan ortamda provokasyon uygulandığında, rinitle birlikte astımı olanlarda sadece rinitlere göre çok daha yoğun nazal semptomlar olduğu gözlenmiştir. Benzer bir çalışmada; sadece riniti olan olgulara ve rinite astımın eşlik ettiği olgulara nazal soğuk hava ile provokasyon uygulandığında, rinit ve astımı birarada olanlarda provokasyon sonrası nazal semptomların çok daha yoğun olduğu, nazal sıvıda histamin ve lizozim düzeylerinin sadece riniti olan gruptan anlamlı derecede fazla olduğu saptanmıştır. Bu bulgular da rinitle birlikte astımın varlığının tüm hava yolunu daha duyarlı ve semptomatik hale getirdiği görüşünü desteklemektedir.

**Astıma sıklıkla rinitin eşlik etmesi, olayın sistemik bir inflamasyon oluşu ve rinit ve astımın bir diğeri üzerinde olumsuz etkiler göstermesi allerjik rinit ve astımın tedavisine ortak yaklaşımı düşündüren gerekçeler olmuştur (Tablo 1).**

Ortak yaklaşım mantığıyla hareket edildiğinde aşağıdaki tedavi yaklaşımları geçerlilik kazanmaktadır:

1. Her iki sistemin de lokal tedavisi: Nazal steroid, inhaler steroid
2. Oral ilaçlar: Sistemik steroidler, antihistaminikler, lökotrien reseptör antagonistleri
3. Parentral uygulama: Anti-IgE
4. Allerjen spesifik immünoterapi.

**Tablo 1.** Rinit ve astıma ortak tedavi yaklaşım gerekçeleri.

1. Astım ve rinit sıklıkla birbirlerine eşlik eder
2. Sistemik inflamasyon varlığı
3. Rinit ve astımın varlığı, birlikte olmaları durumunda bir diğeri için seyrini olumsuz etkiler

## LOKAL STEROİD UYGULAMASI

### Nazal Steroidlerin Rinit ve Astım Birlikteliğinde Astım Kontrolü Üzerine Etkileri

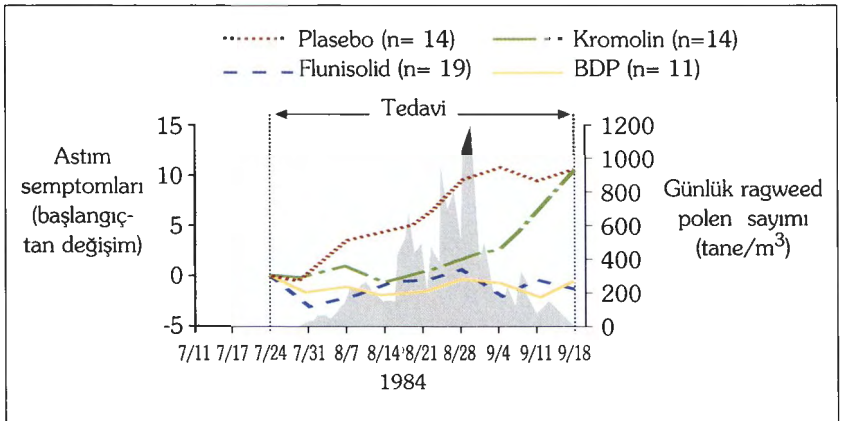
Allerjik rinit ve astımın birlikte görüldüğü olgularda rinitin yeterince tedavi edilmesinin astımın kontrol altına alınmasında yararlı olduğu öne sürülmektedir. Allerjik rinitin astım üzerindeki etkisi ile ilgili olarak hazırlanan ARIA rehberinde de rinitin optimal tedavisinin eşlik eden astım üzerinde olumlu etkisi olduğu belirtilmektedir.

Bu konuda yapılmış retrospektif bir kohort çalışmada, astım tanısı alan 13.844 olgu üç yıl boyunca acil servis başvuru sıklığı açısından izlenmiştir. Çalışmaya katılan olguların %52'sinde rinit, sinüzit ve otitis media gibi üst solunum yollarına ait sorun olduğu bildirilmiş ve bu grubun astım nedeniyle acil başvuruları incelendiğinde; üst solunum yolu şikayetlerine yönelik nazal steroid veya oral antihistaminik kullananların acil başvuru oranlarının hiç tedavi almayanlardan anlamlı derecede düşük olduğu rapor edilmiştir. Bir diğer retrospektif kohort analizde 4944 allerjik astımlı hasta incelemeye alınmış ve olguların %73'ünün allerjik rinitleri nedeniyle tedavi aldıkları belirlenmiştir. Astım nedeniyle acil başvuru sıklığı ve hastaneye yatış oranları rinit tedavisi almayanlarda (%6.6) tedavi alanlardan (%1.3) anlamlı derecede fazla bulunmuştur. Bu bulgular doğrultusunda rinit ve astımın birlikte olduğu olgularda rinite yönelik tedavinin astım nedeni acil başvuru ve hastaneye yatış riskini azalttığı sonucuna varılmıştır.

Rinite yönelik tedavinin astım morbiditesi üzerindeki sözü edilen etkileri ile birlikte üst hava yollarına uygulanan tedavinin astımlı olgularda semptomlar ve solunum fonksiyon parametrelerine etkisi de araştırmaların yoğun olduğu konulardandır. Perennial allerjik riniti ve astımı olan 21 olguya nazal beklometazon dipropionat (400 µg/gün) uygulandığında rinit semptomlarında belirgin düzelme olurken, astım semptomlarında anlamlı bir iyileşme gözlenmemiştir. Ancak aynı grup hastada metakoline bronş aşırı duyarlılığı nazal steroid alan grupta plaseboya göre anlamlı derecede düzelmıştır. Aynı zamanda radyoaktif madde ile işaretlenen beklometazonun büyük kısmının nazal kavitede biriktiği ve yutulduğu saptanmış, total radyoaktivitenin %2'den azının akciğerlerde biriktiği gözlenmiştir. Bu araştırma sonucunda nazal uygulanan beklometazonun doğrudan hava yolları üzerinde antiinflamatuvar bir

etkisi olmadığı, olgularda alt hava yolları ile ilgili gözlenen olumlu değişikliklerin nazal inflamasyonun azalmasına bağlı olabileceği yorumu yapılmıştır.

Allerjik rinit ve astımı olan olgularda nazal kortikosteroid kullanıldığında astım semptomları ve/veya bronş aşırı duyarlılığında düzelleme saptanan bazı araştırmalar mevcuttur. Bunların bazılarında mevsimsel ve perennial allerjik rinit ve astımı olan olgularda intranasal budesonid, beklometazon dipropionat ve flutikazon ile metakolin bronş aşırı duyarlılığında plasebo ile karşılaştırıldığına düzelleme gösterilmiştir. Ancak bu çalışmalarda hava yolu aşırı duyarlılığındaki düzelmeye karşın FEV<sub>1</sub> veya PEF değerlerinde bir değişiklik gözlenmemiştir. Bir diğer araştırmada mevsimsel allerjik rinit ve astımı olan olgularda polen mevsiminde nazal beklometazon, flutikazon ve kromalinin astım semptomları üzerindeki etkileri plasebo ile karşılaştırılmış ve her iki nazal steroidin de kromalin ve plaseboya göre astım semptomlarını daha fazla baskıladığı gösterilmiştir (Şekil 1). Stelmach ve arkadaşları astım ve riniti olan olgular üç paralel gruba ayrılarak; bir gruba nazal beklometazon, diğerine inhaler beklometazon, üçüncü gruba ise nazal ve inhaler steroid birlikte verilmiştir. Onaltı haftalık tedavi sonucunda her üç grupta da astım ve rinit semptomlarında benzer baskılanma olmuş, FEV<sub>1</sub>'de belirgin artış, ancak inhaler + nazal steroid kullanan grupta gözlenmiştir. Sadece nazal steroid kullanımı ile diğer gruplarla benzer semptom baskılanması olması hafif astımın kontrolünde nazal steroidlerin yeri olabileceği şeklinde yorumlanmıştır.



**Şekil 1.** Allerjik rinit tedavisinin astım semptomları üzerindeki etkisi.

Rinit ve astımın birlikte görüldüğü olgularda nazal steroidler ile tedavinin eşlik eden astım kontrolüne önemli bir katkısı olmadığını gösteren bazı araştırmalara da rastlamak mümkündür. Nathan ve arkadaşları, mevsimsel allerjik rinit ve persistan astımı olan ve flutikazon propionat/salmeterol 100/50 µg, günde iki kez kullanan 863 hastayı üç gruba ayırarak; flutikazon nazal spray, montelukast ve plasebo vermişler ve rinit/astım semptomları üzerindeki etkilerini karşılaştırmışlardır. Tedaviye nazal steroid veya montelukast eklenmesinin astım kontrolü üzerine ek bir fayda sağlamadığı sonucuna varmışlardır. Dahl ve arkadaşlarının bir çalışmasında, polen allerjisi ve buna bağlı rinit ve astımı olan hastalar dört gruba ayrılarak; nazal flutikazon, inhaler flutikazon, nazal + inhaler flutikazon ve nazal veya inhaler plasebo polen mevsiminden iki hafta önce başlanmış ve altı hafta boyunca tedavi sürdürülmüştür. İntranazal flutikazonun rinit semptomlarını inhaler flutikazon ve plasebodan fazla baskıladığı görülürken, sadece inhaler flutikazon alan gruplarda PEF, FEV<sub>1</sub> değerlerinde yükselme, bronş aşırı duyarlılığında düzelme ve balgam eozinofil sayısında azalma olduğu saptanmıştır. İntranazal steroidlerin astım semptomları üzerine etkisi gözlenmediği gibi, inhaler steroidlerin de rinit semptomlarını etkilemediği izlenmiştir. Bu veriler doğrultusunda mevsimsel rinit ve astımı olan olgularda; rinit ve astım semptomlarını kontrol altına almak için intranazal ve inhaler steroidlerin birlikte kullanılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

Allerjik rinit ve astım birlikteliğinde intranazal steroidlerin astım üzerindeki etkileri ile ilgili 12 çalışma sonucunun değerlendirildiği bir meta-analizde; intranazal kortikosteroid kullanımından sonra astım semptom skorlarında, FEV<sub>1</sub> ve sabah PEF değerlerinde hafif düzelme saptanmasına karşın bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. İntranazal steroidlerin metakolinle ölçülen hava yolu hiperreaktivitesi üzerinde ise bir etkisi saptanmamıştır. Bu değerlendirme çerçevesinde intranazal kortikosteroidlerin, ancak allerjik rinite hafif astımın eşlik ettiği olgularda monoterapi olarak bir yeri olabileceği, ancak bu konunun daha fazla veri ile desteklenmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

### **Astım ve Rinit Birlikteliğinde İnhaler Steroidlerin Rinit Semptomları Üzerindeki Etkileri**

Astıma yönelik kullanılan inhaler steroidlerin üst solunum yoluna ait semptomlar üzerindeki etkilerine ait az sayıda çalışma vardır. Greiff ve arkadaşları astım nedeniyle inhaler steroid verdikleri hastalarda eşlik eden rinite

yönelik herhangi bir tedavi uygulamayarak inhaler steroidlerin rinit semptomları üzerindeki etkilerini incelemişler ve rinit semptomlarında baskılanma saptamışlardır. Stelmach ve arkadaşları, allerjik rinit ve astımı olan olguları üç gruba ayırıp; gruplara nazal beklometazon, inhaler beklometazon ve her ikisini birden vererek astım ve rinit semptomları üzerindeki etkilerini karşılaştırmışlardır. Nazal steroid kullanan grupta astım semptomlarında anlamlı baskılanma görülmesinin yanı sıra, sadece inhaler steroid verilen grupta burun kaşınması, akıntı ve hapşırma gibi semptomlarda gerileme olduğunu bildirmişlerdir. Yazarlar bu verilerin üst solunum yollarındaki inflamasyon nedeniyle uyandırılan ekstratorasik reseptörlerin hem rinit hem de astım semptomlarını tetikleyebileceği hipotezini desteklediğini belirtmektedir. Ayrıca, astım ve rinitli olgularda bronş aşırı duyarlılığı ve ekstratorasik hava yolu aşırı duyarlılığının birlikte bulunması ve birinin tedavisinin diğerinde olumlu etki yaratmasına ilişkin verilerin varlığının da sistemik inflamasyon görüşünü destekleyen bulgular olduğu öne sürülmektedir.

**Kombine nazobronşiyal steroidler:** Allerjik rinit ve astımın birlikte görüldüğü olgularda spacer aracılığıyla uygulanan nazal steroidin hem nazal hem de bronşiyal etki oluşturduğu gösterilmiştir. Bu özel teknikle sadece nazal uygulama ile rinit semptomlarındaki baskılanmanın yanı sıra astım semptomlarında da düzelme olduğu saptanmıştır. Astım semptomları üzerindeki etkinin bu yöntemle uygulanan günlük 800-1292 µg gibi yüksek budesonid dozu ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. İtici gaz olarak hidroflorekarbon içeren aerosol formundaki kortikosteroidlerin spacer aracılığıyla nazal uygulanmasının üst ve alt hava yollarında yeterli bir dağılım gösterebileceği bildirilmektedir. Ancak bu olumlu sonuçlara rağmen bu uygulama ile alt hava yollarında steroid birikimine dair yeterince veri olmadığı gibi kombine nazobronşiyal birikim için gereken optimal steroid dozu da bilinmemektedir. Bu konuda radyoaktif işaretli kortikosteroidler ile alt hava yollarındaki birikim hakkında bilgi verecek çalışmalara ve bu yöntemin alt ve üst hava yollarının ayrı ayrı steroid ile tedavi edilmesine ne derece üstün olduğunu ortaya koyacak geniş randomize kontrollü araştırmalara gereksinim vardır.

Allerjik rinit ve astımın sistemik bir hastalığın farklı uzantıları olduğuna dair kanıtların varlığı nazal kortikosteroidlerin tüm solunum sistemi üzerinde etkisi olacağı görüşünü doğurmuştur. Yapılan araştırmalar çelişkili sonuçlar

içermekle birlikte, nazal steroidlerle monoterapinin rinite hafif astımın eşlik ettiği durumlarda bir seçenek olabileceği, ancak bu konunun araştırmalarla kanıtlanması gerektiği sonucuna varılmıştır. Astım semptomlarının daha belirgin olduğu olgularda ise nazal ve inhaler steroidlerin birlikte kullanılmasının astım kontrolü açısından daha iyi sonuç verdiği dair görüş birliği oluşmuştur. Rinit ve astım birlikteliğinde nazal steroidlerin kullanımının daha sağlam kanıtlarla desteklenmesine gereksinim vardır, ekshale nitrik oksit, indükte balgam çalışmaları ve indirekt bronş provokasyon testleri ile bu tedavinin bronş inflamasyonu üzerindeki etkilerinin ortaya konması gerekmektedir. Ayrıca, inhaler steroid ile tedavi edilmekte olan astımlı olgularda eşlik eden rinite yönelik nazal steroid uygulanmasının astım kontrolü üzerindeki etkilerinin uzun süreli izlem çalışmalarıyla daha kesinlik kazanması gerekmektedir. Özel bir teknikle intranazal uygulanan steroidin nazal ve bronşiyal birimi yine gelecekte umut vadeden ve daha fazla kanıta gereksinim olan noktalar arasındadır.

## ORAL UYGULANAN İLAÇLAR

Oral yolla uygulanan ilaçlar her iki sistem üzerinde etkili olabilecekleri için rinit ve astım birlikteliğinde tercih edilebilir. Bu kapsamda sistemik steroidler, antihistaminikler ve lökotrien reseptör antagonistleri öncelikle akla gelmektedir.

## SİSTEMİK STEROİDLER

Sistemik steroid uygulaması ağır astımlı olgularda ve atakta gerek olduğunda kaçınılmaz olmaktadır, allerjik rinitte ise yaygın topikal steroid uygulanmasına karşın, sistemik kortikosteroid kullanımı oldukça nadirdir. Sistemik steroidlerin rinitte kullanımına dair oldukça az veri bulunmaktadır. Ancak allerjik rinit tedavisinde asla ilk seçenek ilaçlar arasında yer almamaktadırlar ve diğer tedavi yöntemlerinin etkisiz kaldığı olgularda son seçenek olarak kullanılmalıdırlar. Sistemik steroidlerin nazal steroidlerle karşılaştırıldıklarında burun ve paranazal sinüslere daha fazla ve eşit oranda ulaştıkları bilinmektedir. Bu nedenle ağır semptomları olan yıl boyu rinitli hastalarda ve nazal polipozisi olan olgularda, kısa süreli olarak semptomları baskılamak için kullanılmaları söz konusudur. Bu durumda ağır astım ve rinit birlikteliği olan olgularda kısa süreli oral steroid uygulamalarının yeri olabileceği açıktır.

## ANTİHİSTAMİNİKLER

Antihistaminikler nazal damarlar ve mukus bezler üzerindeki histamin reseptörlerini bloke ederek rinitteki burun akıntısı, kaşıntı ve hapşırma semptomlarını baskılar. Böylece mast hücrelerinden salınan histaminin erken faz allerjik reaksiyondaki etkilerini antagonize etmiş olur. Histamin geç faz allerjik yanıtta rol alan bir mediatör olmadığından, antihistaminikler geç faz nazal obstrüksiyonu engelleyemez. Antihistaminik ilaçlar allerjik rinit tedavisinde ilk seçenek olarak yer alır, ancak astım tedavisinde kullanılmaları önerilmez. Astıma eşlik eden rinit varlığında rinit semptomlarına yönelik olarak uygulanabilirler. İkinci jenerasyon antihistaminiklerin antiinflamatuvar özellikleri nedeniyle rinit ve astımlı olgulardaki astım semptomları üzerindeki etkilerine ilişkin birtakım çalışmalara rastlamak mümkündür. Plasebo kontrollü bir çalışmada allerjik rinit ve astımlı 186 hastada setirizin (günde 10 mg) ile altı haftalık tedavi ardından üst solunum yolu semptomlarının baskılanmasının yanı sıra astım semptomlarında da düzelme olduğu gözlenmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında solunum fonksiyon testleri üzerinde bir farklılık oluşmadığı, ancak setirizin alan hastaların salbutamol gereksinimlerinde plasebo grubuna göre anlamlı derecede azalma olduğu saptanmıştır. Corren ve arkadaşları mevsimsel allerjik rinit ve astımı olan 184 olguda plasebo kontrollü bir çalışma yürütmüşler ve loratadin (5 mg/gün) + psödoefedrin (120 mg/gün) ile altı haftalık bir uygulama sonunda rinit ve astım semptomlarındaki değişikliği araştırmışlardır. Aktif tedavi alan grupta rinit ve astım semptom skorlarında plaseboya göre anlamlı azalma olmasının yanı sıra, PEF ve FEV<sub>1</sub> değerlerinin de aktif ilaç alan grupta plasebodan farklı olarak düzeldiğini bildirmişlerdir. Bir başka çalışmada rinit ve astımlı hastalarda desloratadine ve montelukastın astım semptomları üzerindeki etkisi benzer bulunmuştur. Bu veriler oral antihistaminiklerin rinit ve astım semptomları üzerinde olumlu etkileri olduğunu göstermekle birlikte, günümüzdeki tedavi rehberlerine göre astıma yönelik tedavi planında antihistaminikler yer almaz.

## LÖKOTRIEN RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ

Lökotrien reseptör antagonistleri astımda etkinlikleri bilinen ve tedavi rehberlerinde yer alan ilaçlar olarak astım tedavisinde oldukça uzun bir süreden beri kullanılmaktadır. Son zamanlarda allerjik rinit semptomları üzerinde de olumlu etkileri olduğuna dair veriler oluşmuş, allerjik rinit tedavisinde yer almaya başlamışlardır. Böylece rinit ve astımın birlikte olduğu olgularda tek ilaç olarak iyi bir seçenek oldukları öne sürülmektedir.

## Lökotrien Reseptör Antagonistlerinin Astımda Kullanımları

Sisteinil lökotrienler hücre duvarındaki fosfolipid kökenli araşidonik asitten sentezlenmekte ve etkilerini ilgili dokulardaki reseptörleri (Cys-LT res 1 ve 2) aracılığıyla göstermektedir. Eozinofiller, mast hücreleri, monositler, makrofajlar ve bazofiller lökotrien sentezleme yeteneğine sahip hücrelerdir. Lökotrienlerin potent biyolojik etkileri bronkokonstrüksiyon, damar geçirgenliğinde artış, mukoza ödemi ve mukus hipersekresyonu olup bunlar astım için bilinen semptomlardır. İn vitro koşullarda lökotrienlerin bronş spazmı yapıcı etkilerinin histaminden 1000 kat daha fazla olduğu saptanmıştır. Ayrıca, sisteinil lökotrien eozinofillerin dokuya göçüne yol açmakta, burada toplanan eozinofillerden sentezlenen lökotrienler olayı daha da yoğunlaştırmakta, epitel bütünlüğü bozulmakta ve ortamdaki inflamasyon giderek daha artmaktadır. Lökotrienlerin astım patogenezindeki rollerinin bununla kalmadığı ayrıca remodeling sürecine de katkıları olduğu öne sürülmektedir. Özellikle kronik astımda düz kas hiperplazisine yol açmak yoluyla bronş düz kaslarındaki kitlesel artışta rolleri olduğu düşünülmektedir. Lökotrienlerin bilinen bu biyolojik fonksiyonlarıyla astım patogenezinde önemli yerleri olduğu astımlı hastalarda yapılan araştırmalarla da desteklenmiştir. Astımlı olguların bronkoalveoler lavaj (BAL) örneklerinde sisteinil lökotrienler saptanmış, astım atağı sırasında, allerjen inhalasyonundan sonra ve aspirin alımını izleyen dönemlerde de BAL lökotrien düzeylerinde artma olduğu gözlenmiştir. Ayrıca, egzersize bağlı ve aspirin ile indüklenen astımda lökotrienlerin önemli araçlar olduğu çeşitli çalışmalarla kanıtlanmıştır.

Astımda lökotrien reseptör antagonistleri ile tedavi sonucunda periferik kanda ve balgamda eozinofil konsantrasyonunda azalma olmaktadır. Bu ilaçların allerjenle uyarılan bronkospazmı önlediklerini, astım semptomlarını baskıladıklarını, solunum fonksiyonlarını düzelttiklerini gösteren çalışmalar vardır. Özetle lökotrien reseptör antagonistleri antiinflamatuvar etkileri ile astımdaki kronik eozinofilik inflamasyonu baskılayarak klinik etkilerini göstermektedir. Astım tanısı ve tedavi rehberlerinde (GINA 2005) hafif persistan astımda düşük doz inhaler steroidlere alternatif olarak, orta persistan astımda ise inhaler steroidlere eklenmek üzere lökotrien reseptör antagonistleri önerilmektedir. Ağır astımlı olgularda yüksek doz inhaler steroid + uzun etkili  $\beta_2$ -reseptör agonisti kombinasyonuna ilave edilebilecek seçenekler arasında yer almaktadırlar.

## Lökotrien Reseptör Antagonistlerinin Allerjik Rinit Tedavisindeki Yeri

Sisteinil lökotrienlerin astım patogenezinde bilinen bu rolleri ve reseptör antagonistlerinin astım tedavisindeki kullanımlarının yanı sıra sisteinil lökotrienlerin allerjik rinitte de önemli mediatörler olduğu çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur. Allerjik rinit ve astımın sıklıkla birarada bulunuşu, benzer patofizyolojiye sahip oluşları lökotrien reseptör antagonistlerinin allerjik rinit tedavisinde kullanımları ile ilgili beklentiler oluşmasına yol açmıştır.

Atopik kişilerde nazal allerjen ile provokasyon nazal sıvıda sisteinil lökotrienlerde artışa yol açmaktadır. Allerjik rinitli olgularda doğal allerjen maruziyetindeki artış, nazal sıvıda sisteinil lökotrien düzeylerindeki artışla korele bulunmuştur. Sisteinil lökotrienler nazal permeabilityyi artırmak ve vazodilatasyon yapmak yoluyla mukozada ödem ve konjesyon ve buna bağlı burun tıkanıklığına neden olmaktadır. Lökotrienlerin nazal uygulanması konjesyon ve rinoreye neden olmaktadır. Aynı zamanda nazal allerjen ile uyandıktan sonra gelişen sisteinil lökotrien salınımı rinit semptomları ile korele bulunmuştur. Yıl boyu ve mevsimsel allerjik riniti olan olgularda allerjen provokasyonu sonrası antilökotrien ilaçlar nazal sıvıdaki LTD4 düzeylerinde düşmeye ve konjesyonda azalmaya neden olmuşlardır, ancak histamin salınımı ve hapşırık semptomu üzerinde etkileri görülmemiştir. Akar duyarlılığına bağlı yıl boyu riniti olan olgularda allerjen provokasyonu sonrası oluşan hapşırma ve burun akıntısı antihistaminikle baskılanırken, nazal obstrüksiyonun lökotrien reseptör antagonistleriyle azaltılabildiği gözlenmiştir. Kedi allerjisi ve buna bağlı rinit ve astımı olan olgulara iki hafta boyunca montelukast (10 mg/gün) veya plasebo verildikten sonra kedi allerjisi ile provokasyon uygulandığında, montelukastın rinit ve astım semptomlarının oluşumuna karşı koruyucu etkisinin plasebodan üstün olduğu saptanmıştır.

Allerjik rinit tedavisinde nazal steroidler ve sedasyon yapmayan antihistaminikler ilk seçeneği oluşturmaktadır. Çok sayıda plasebo kontrollü çalışma ile nazal steroidlerin ve antihistaminiklerin rinit semptomları üzerinde etkili oldukları ve hastaların yaşam kalitesini düzelttikleri ortaya konmuştur. Bu konuda yapılan bir meta-analizde 16 randomize kontrollü çalışmanın sonuçları incelenmiş ve nazal kortikosteroidlerin rinit semptomlarını baskılama açısından antihistaminiklerden daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır. Bu iki ilaç

grubunun kombine edilmesine ait verilere bakıldığında, kombinasyon tedavisinin tek başına nazal steroidlerden daha üstün olmadığı sonucuna varılmıştır. Nazal steroidlerin allerjik rinit tedavisindeki önemleri hem 1998 yılında yayınlanan rinit rehberinde hem de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün katkısıyla hazırlanan ARIA konulu çalışmada vurgulanmıştır (Tablo 2, Şekil 2).

Rinit tedavisinde nazal steroidlerin ve antihistaminiklerin ilk seçenek ilaçlar olmalarına karşın, rinit patogeneğinde astımda olduğu gibi sisteinil lökotrienlerin önemli rollerinin gösterilmesi ile lökotrien reseptör antagonistlerinin tedavideki yeri araştırılmaya başlanmıştır. Lökotrien reseptör antagonistlerinin özellikle mevsimsel allerjik rinit üzerindeki etkinliklerini araştıran birçok çalışmaya rastlamak mümkündür. Son zamanlarda ise bu ilaçların yıl boyu allerjik rinitte de etkinlikleri araştırılmaya başlanmıştır.

**Tablo 2.** ARIA' ya göre rinit tedavisinde kullanılan ilaçlar ve etkileri.

	Tedavilerin allerjik rinit semptomlarına etkisi			
	Hapşırma	Rinore	Nazal obstrüksiyon	Göz semptomları
<b>H<sub>1</sub> antihistaminikler</b>				
Oral	++	++	++	++
Intranazal	++	++	++	0
Intraoküler	0	0	0	+++
<b>Kortikosteroidler</b>				
Intranazal	+++	+++	+++	++
<b>Kromonal</b>				
Intranazal	+	+	+	0
Intraoküler	0	0	0	++
<b>Dekonjestanlar</b>				
Intranazal	0	0	++++	0
Oral	0	0	+	0
<b>Antikolinergikler</b>	0	++	0	0
<b>Antilökotrienler</b>	0	+	++	++

			<b>Orta-ağır persistan</b>
	<b>Orta-ağır intermittant</b>	<b>Hafif persistan</b>	
<b>Hafif intermittant</b>	İntranazal steroid		
	Lokal kromon		
	LTRA (astım varsa tercih)		
Oral veya lokal nonsedatif H <sub>1</sub> -bloker			
Nazal salin ile nazal lavaj			
İntranazal dekonjestan (< 10 gün) veya oral dekonjestan			
Allergen ve/veya iritandan korunma			
			İmmünoterapi

**Şekil 2.** Allerjik rinit tedavisi (9).

### **Mevsimsel Allerjik Rinitle Lökotrien Reseptör Antagonistleri ile Plasebo Sonuçlarının Karşılaştırılması**

Lökotrien reseptör antagonistlerinin rinitteki etkileri iki çalışmada plasebo ile karşılaştırılmıştır. İlkinde 12 hastaya montelukast (10 mg/gün) verilmiş ve montelukast burun akıntısı, burun tıkanıklığı ve hışırık gibi yakınmaları düzeltmede plasebodan daha etkili bulunmamıştır. Diğerinde allerjik rinitli olgularda zafirlukast semptomları baskılamada plasebodan daha etkili bulunmuştur.

### **Allerjik Rinitle Lökotrien Reseptör Antagonistleri ile Antihistaminik Sonuçlarının Karşılaştırılması**

Mevsimsel allerjik rinitli olgularda montelukast (10 mg/gün) ve loratadin (10 mg/gün) uygulaması plasebo ile karşılaştırıldığında semptomları baskılamada her iki aktif tedavi de plasebodan üstün bulunmuştur. Bir diğer çalışmada pranlukast (150 mg/günde iki defa) tedavinin bir, üç ve dördüncü haftala-

rında plaseboda daha etkili olmuş, pranlukast (300 mg/günde iki defa) ve loratadin (10 mg/gün) tedavilerinin her ikisi de plaseboda üstün bulunmuştur.

### **Allerjik Rinitte Lökotrien Reseptör Antagonistleri ile Nazal Steroid Sonuçlarının Karşılaştırılması**

Bir çift-kör plasebo kontrollü çalışmada nazal flutikazon propionat ile montelukast tedavi öncesi allerjen provokasyon değerleri ile karşılaştırıldığında semptomlarda benzer baskılanmaya neden olmuşlardır. Ancak geç faz nazal semptomlara bakıldığında flutikazonun montelukasttan daha etkili olduğu görülmüştür. Bir diğer araştırmada zafirlukastın polen allerjisine bağlı mevsimsel rinit semptomları üzerindeki etkisi nazal beklometazon ile karşılaştırıldığında, beklometazonun semptom skorlarını zafirlukast ve plaseboda daha fazla baskıladığı saptanmıştır.

### **Lökotrien Reseptör Antagonistlerin Antihistaminiklerle Kombinasyonu**

**Lökotrien reseptör antagonisti + antihistaminik kombinasyonunun plasebo ile karşılaştırılması:** Bu amaçla yapılmış çalışmalardan ilkinde; mevsimsel allerjik rinitli olgulara montelukast, loratadin, montelukast + loratadin ve plasebo verilerek iki hafta boyunca izlenmişlerdir. Lökotrien reseptör antagonisti + antihistaminik kombinasyonunun gündüz semptom skorlarını baskılamada her iki ilacın tek başına uygulanmasından ve plaseboda daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır. Aynı çalışma planı ile yürütülen benzer bir çalışmada mevsimsel allerjik rinitli olgulara montelukast, loretadin, montelukast + loretadin ve plasebo verilmiş, ancak sonuçların diğerinden daha farklı olduğu görülmüştür. Her iki aktif tedavi ve kombinasyon tedavisi gündüz semptomlarını baskılamada plaseboda üstünlük göstermiş, iki ilacın birlikte kullanılması tek tek uygulamadan farklı bulunmamıştır. Bu çalışmada, ayrıca "rinit yaşam kalitesi" ölçeği değerlendirilmiş hem montelukast hem de loratadin ile yaşam kalitesinde plaseboya göre anlamlı düzelme kaydedilmiş, iki ilacın kombinasyonu ile ise yaşam kalitesi açısından ek bir fayda gözlenmemiştir.

**Lökotrien reseptör antagonisti + antihistaminik kombinasyonunun nazal steroid ile karşılaştırılması:** Çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada; mevsimsel allerjik rinitli olgulara polen mevsimi başlamadan iki hafta önce nazal flutikazon, montelukast, montelukast + loratadin ve plasebo verilmeye başlanmış ve tedavi 50 gün sürdürülmüştür. Nazal flutikazon semp-

tomların baskılanmasında hem tek başına montelukasta hem de montelukast ve loratadin kombinasyonuna üstün bulunmuştur. Bir başka mevsimsel allerjik rinit çalışmasında ise; setirizin ile montelukast kombinasyonunun etkileri, nazal mometazon ve plasebo ile karşılaştırıldığında hem setirizin-montelukast kombinasyonunun hem de nazal mometazonun total nazal semptom skorlarını ve nazal konjesyon skorunu plasebodan daha fazla baskıladıkları gözlenmiş, bu iki tedavi seçeneği arasında ise semptomları baskılama açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Lökotrien reseptör antagonistlerinin mevsimsel allerjik rinitte kullanılmalarını farklı bir boyutta ele alan bir diğer prospektif çalışmada; rinitli olgulardan burun akıntısı ön planda olanlara loratadin, tıkanıklık tanımlayanlara mometazon başlanmış ve olgular 15 günlük aralıklarla semptomlar açısından değerlendirilmişlerdir. Her iki gruptan da tedaviye rağmen şikayetleri devam edenlere; bir diğer ilaç eklenmiştir (loratadin almakta olanlara mometazon, mometazon almakta olanlara loratadin). İkili tedaviye rağmen semptomatik olan olgulara montelukast eklenmiş, %10 hastanın lökotrien reseptör antagonisti ilavesiyle semptomlarında baskılanma olduğu bildirilmiştir.

### **Lökotrien reseptör antagonistlerinin yıl boyu rinitteki etkileri:**

Lökotrien reseptör antagonistlerinin yıl boyu rinitteki etkinlikleri ile ilgili daha az sayıda çalışma olmasına karşın son zamanlarda bu konuda da verilere rastlamak mümkündür. Patel ve arkadaşları, perennial allerjik riniti olan olguları iki gruba ayırarak altı hafta boyunca plasebo ve montelukast uygulamışlardır. Hem gündüz hem de gece semptomlarında montelukast alan grupta plaseboya göre anlamlı düzelme saptanmıştır. Bir başka çalışmada yıl boyu riniti olan olgulara; zafirlukast, loratadin veya loratadin-psödoefedrin kombinasyonu verilmiş ve 14 günlük izlem süresinin sonunda; semptom skorları, akustik rinometri ve rinomanometri sonuçları karşılaştırılmıştır. Akustik rinometri ve rinomanometri sonuçları üç grup arasında farklılık göstermezken, tüm ilaç gruplarında semptomlarda anlamlı baskılanma olmuş, zafirlukast ile nazal obstrüksiyon skorundaki azalmanın diğer tedavi gruplarından daha fazla olduğu gözlenmiştir. Yazarlar perennial allerjik rinitli olgularda nazal obstrüksiyon üzerinde zafirlukast ile diğer ilaçlardan daha iyi sonuç aldıklarını, ancak bu etkinin mekanizmasının açıklığa kavuşması için ileri araştırmalara gerek olduğunu vurgulamışlardır. Pediatrik yaş grubunda (iki-altı yaş) yapılan bir başka çalışmada akar duyarlılığı olan yıl boyu rinitli 60 çocuk çalışmaya dahil edil-

miş ve montelukast, setirizin ve plasebo almak üzere üç grup oluşturulmuştur. Oniki haftalık tedavi sonunda total semptom skorlarında, nazal rezistansta, nazal yayma eozinofil yoğunluğunda montelukast ve setirizin alan grupta plaseboya göre anlamlı düşme saptanmış, yaşam kalitesi testleri aktif tedavi alan iki grupta da plasebodan farklı olarak düzelme göstermiştir.

Sonuç olarak lökotrien reseptör antagonistleri allerjik rinitte çalışmaların çoğunda plasebodan üstün, antihistaminiklere bazen yakın etkide bazen onlardan etkisiz bulunmuşlardır. Nazal steroidlerle başa baş karşılaştırıldıklarında steroidlerin semptomları baskılamada daha etkili oldukları gözlenmiştir. Allerjik rinit tedavisinde monoterapi olarak özetlenen bu konularına karşılık, antihistaminiklerle kombine edilmeleri etkilerini arttırmaktadır. Bu kombinasyonun etkinliği eklenen antihistamininin gücüne ve rinit şiddetine bağlı olarak değişebilir. Mevsimsel allerjik rinitli olgularda lökotrien reseptör antagonisti ve antihistaminik kombinasyonu nazal steroidlere alternatif olarak tercih edilebilir. Ayrıca, nazal steroid ve antihistaminik birlikte kullanılmasına rağmen semptomların baskılanmadığı olgularda tedaviye eklenmesi uygun olabilir. Mevsimsel allerjik rinitli olgularda lökotrien reseptör antagonist ile yapılan çalışmalar Tablo 3'te özetlenmiştir. Yıl boyu allerjik riniti olan olgularda bu konudaki verilerin giderek artmasıyla lökotrien reseptör antagonistlerinin yeri daha önem kazanmaktadır. Özellikle sürekli nazal steroid kullanmak istemeyen veya kullanamayan hastalarda, antihistaminiklerle kombinasyonu nazal steroide alternatif oluşturabilir.

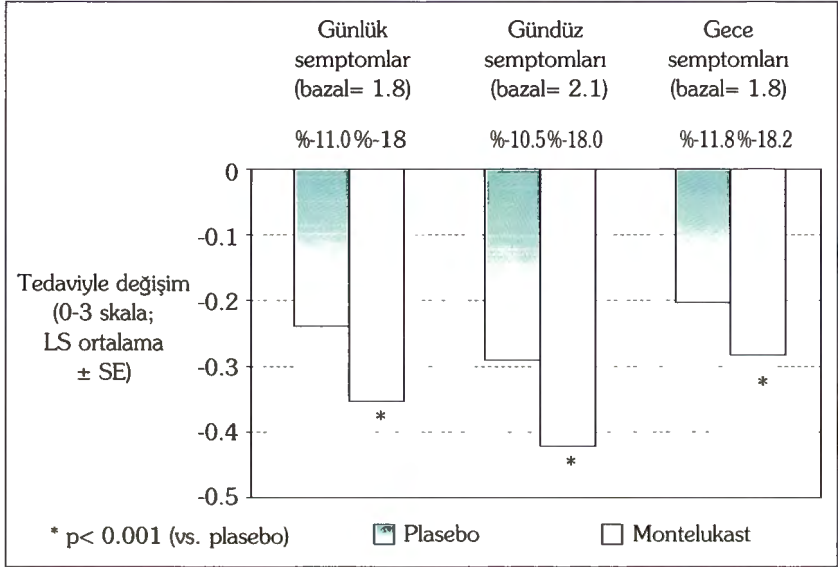
### **Allerjik Rinit ve Astım Birlikteliğinde Lökotrien Reseptör Antagonistlerinin Kullanımı**

Lökotrien reseptör antagonistlerinin astımda ve ardından rinitte etkinliklerinin gösterilmesiyle sıklıkla birarada bulunan bu iki hastalığın tedavisinde tek ilaç olarak uygun bir seçenek olabilecekleri öne sürülmüştür. Lökotrien reseptör antagonistlerinin allerjik rinitte etkinliğine dair araştırmaları rinit ve astım birlikteliğinde etkilerini değerlendiren çalışmalar izlemiştir. Astımı olan hastalarda montelukastın rinit semptomları üzerindeki etkisini araştırmak amacıyla planlanan bir çalışmada, allerjik rinit ve aktif astımlı olgular montelukast ve plasebo almak üzere iki gruba ayrılarak 15 gün tedavi almışlardır. Montelukast ile gündüz ve gece rinit semptomlarında anlamlı baskılanma olmuş, hastalar astımın bazı özelliklerine göre gruplandırıldıklarında; inhaler steroid gereksinimi

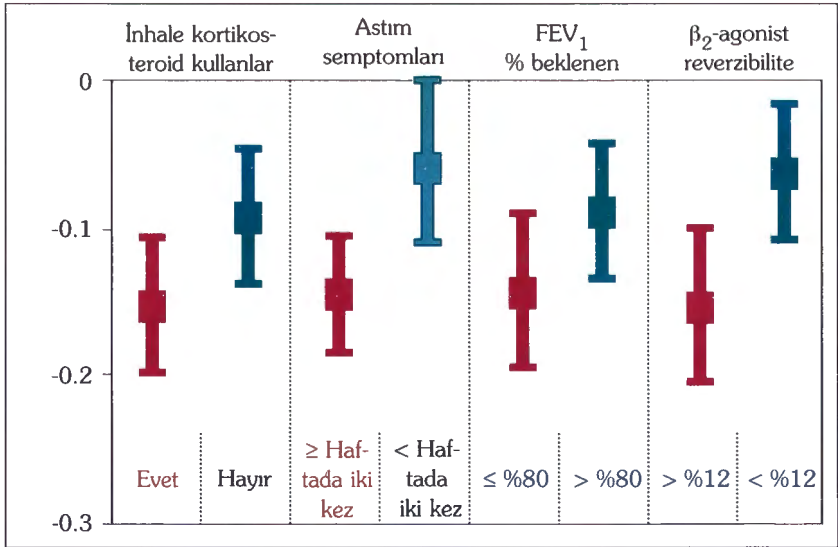
**Tablo 3.** Mevsimsel allerjik rinitli olgularda LTRA'nin etkinliğine yönelik çalışmalar.

<b>Karşılaştırılan ilaçlar</b>	<b>Karşılaştırılan parametre</b>	<b>Kaynak no</b>
<b>LTRA-plasebo</b>		
Zafirlukast > plasebo	Semptom	22
Montelukast= plasebo	Semptom	25
<b>LTRA-antihistaminik</b>		
Montelukast= loratadin > plasebo	Semptom	49
Pranlukast= loratadin > plasebo	Semptom	29
<b>LTRA-nazal steroid</b>		
Beklametazon > zafirlukast= plasebo	Semptom	55
Montelukast= flutikazon	Allerjene yanıt	34
Flutikazon > montelukast	Geç faz yanıt	34
<b>LTRA + antihistaminik-plasebo</b>		
Montelukast + loratadin > montelukast= loratadin > plasebo	Semptom	36
Montelukast + loratadin= montelukast= loratadin > plasebo	Semptom	41
<b>LTRA + antihistaminik-nazal steroid</b>		
Flutikazon > montelukast + loratadin= montelukast > plasebo	Semptom	54
Mometazon= montelukast + setirizin > plasebo	Semptom	68

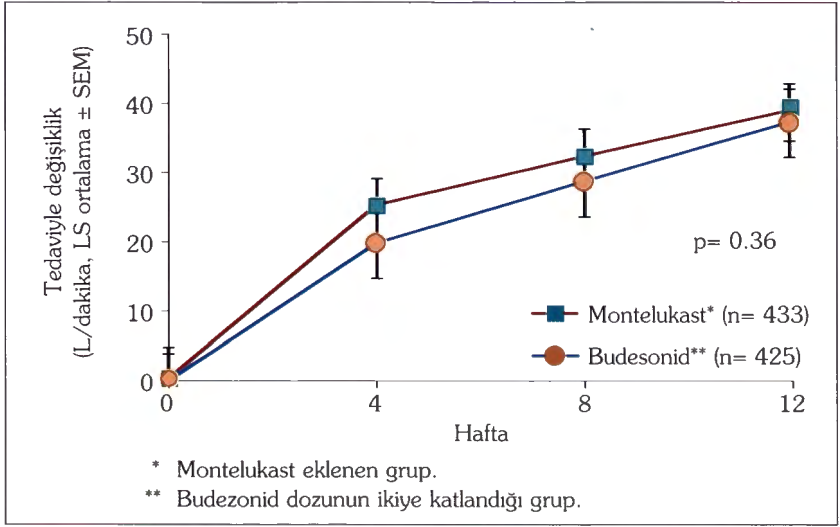
olanlar, haftada ikiden fazla astım semptomu olanlar, FEV<sub>1</sub> değeri %80'in altında kaydedilenler ve reversibilitesi %12'den fazla bulunanlarda rinit semptomlarındaki düzelmelerin daha belirgin olduğu gözlenmiştir (Şekil 3, 4). Yazarlar aktif astımı olan olgularda montelukast ile mevsimsel allerjik rinit semptomlarında belirgin düzelmeye olmasını lökotrien reseptör antagonistlerinin bu iki hastalığın zeminindeki sistemik inflamasyona etkilerine bağlamışlardır. Price ve arkadaşları, düşük-orta doz inhaler kortikosteroide rağmen astımları kontrol altında olmayan olgularda inhaler steroid dozunun ikiye katlanmasıyla montelukast eklenmesinin sabah PEF değerleri üzerinde benzer düzelmeye neden ol-



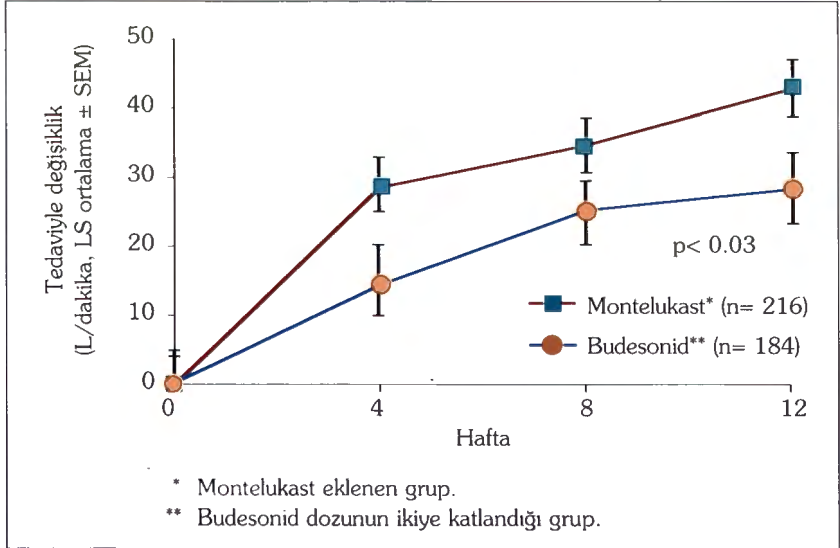
Şekil 3. Montelukastın rinit semptomlarına etkisi (50 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır).



Şekil 4. Farklı astım alt gruplarında montelukastın rinit semptomlarına etkisi (50 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır).



**Şekil 5.** Sabah PEF değerlerinde değişiklik (tüm grup) (54 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır).



**Şekil 6.** Sabah PEF değerlerinde değişiklik (astım + allerjik rinit hasta alt grubu) (54 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır).

duğunu göstermişlerdir. Montelukastın astım üzerindeki etkilerini araştıran bu çalışmanın verileri astımla birlikte riniti olan olgularda, budesonide montelukast eklenmesinin, budesonid dozunun ikiye katlandığı gruba göre astım kontrolü açısından bir farklılık oluşturup oluşturmadığını gözlemek amacıyla değerlendirilmiştir. Budesonid dozunun ikiye katlandığı 216 olguda ve budesonide montelukast eklenen 184 olguda astıma rinit eşlik ettiği saptanmış, bu iki grup sabah PEF değerleri açısından karşılaştırıldığında; montelukast eklenen grupta başlangıca göre %9.2, budesonid dozunun ikiye katlandığı grupta ise %6 oranında artış olduğu görülmüştür (Şekil 5, 6). Bu bulguların hava yolu inflamasyonuna ortak yaklaşımın allerjik riniti olan astımlı olgularda olumlu etki oluşturduğunu desteklediği sonucuna varılmıştır.

### **ANTI-IgE TEDAVİSİ (OMALİZUMAB)**

Allerjik hava yolu hastalıklarında IgE molekülü önemli bir role sahiptir. Mast hücresi, bazofil, eozinofil ve Langerhans hücrelerindeki yüksek afiniteli IgE reseptörü ve T ve B-lenfositler, monositler ve eozinofillerde bulunan düşük afiniteli IgE reseptörleri aracılığıyla bu efektör hücrelerin aktivasyonuna yol açarak hava yollarında kronik inflamasyona neden olur. IgE antikorlarının tanımlanmasıyla allerjik hastalıkların patogenezinin dair bilgilerimizde artış olmuş, tedaviye ilişkin gelişmeler kaydedilmiştir. Allerjik inflamasyonu baskılamaya yönelik IgE antikorunu bloke edecek monoklonal antikorlar geliştirilmiştir. Humanize edilen bu molekül, IgE'yi bloke ederek reseptörüne bağlanmasını engellemekte, böylece reseptör-IgE bağlanması gerçekleşmediğinden efektör hücrelerde degranülasyon olmamaktadır. Bu mekanizma ile etkinliği gözlenen rekombinant insan monoklonal anti-IgE antikoruna, huMAb-E25 (omalizumab) geliştirilerek allerjik hastalıkların tedavisinde yeni bir seçenek oluşturulmuştur.

Omalizumab etkisini farklı mekanizmalarla göstermektedir. Öncelikle dolaşımdaki serbest halde bulunan IgE antikorunun reseptörü ile bağlanma bölgesine bağlanarak IgE-anti-IgE molekülleri oluşturmaktadır. Yeterli dozda verildiğinde serbest IgE'nin yaklaşık %95'i bloke edilmiş olmaktadır. Böylece IgE'nin efektör hücreler yüzeyindeki reseptörü ile bağlanma kapasitesini yitirmesi ve allerjik inflamasyonun baskılanması beklenmektedir. Bir diğer etkisi ise serbest IgE düzeyindeki azalma sonucu B-lenfositler tarafından IgE sentezinin de baskılanmış olmasıdır ki, bu dolaşımdaki IgE seviyesinin düşmesine

ek bir katkı sağlamaktadır. Bir diğer etkisi ise bazofil ve mast hücre yüzeyindeki IgE reseptörlerinde azalmaya yol açmasıdır. Tüm bu mekanizmalarla IgE aracılı allerjik inflamasyon baskılanmış olmaktadır. Humanize anti-IgE moleküllü efektör hücre yüzeyindeki IgE molekülüne bağlanmayarak, sadece serbest IgE ile kompleks oluşturduğu için mast hücre veya bazofillerden mediatör salınımına neden olmaz.

Allerjik astımlı hastalarda omalizumabın allerjen provokasyonu sonrası bronkokonstrüksiyonu engellediği ve serum IgE düzeylerinde düşmeye yol açtığı gözlenmiştir. Birçok klinik araştırmada omalizumab ile astım semptomlarında baskılanma, steroid gereksiniminde azalma ve yaşam kalitesinde artış gösterilmiştir. Özellikle optimal ilaçlarla tedaviye rağmen kontrol altına alınmayan ağır astımlı olgularda tedaviye eklenmesinin atak sıklığını azalttığı ve steroid dozunun düşürülmesine imkan sağladığı gösterilmiştir.

Çeşitli araştırmalarda omalizumabın mevsimsel ve perennial allerjik rinitli olgularda da etkinliği gösterilmiştir. Çok merkezli, çift-kör, randomize, paralel gruplu bir çalışmada ragweed duyarlı allerjik rinitli olgularda omalizumabın semptomlar üzerindeki etkisi incelenmiştir. Çalışmaya IgE düzeyi 30-700 arasında olan 536 hasta alınmış, olgulara polen sezonu boyunca üç haftada bir subkütan 50, 150 ve 300 mg omalizumab ve plasebo uygulanmıştır. Günde 300 mg omalizumab alanlarda diğer dozlara ve plaseboya göre; nazal semptomlarda ve antihistaminik gereksiniminde azalma, rinit yaşam kalitesi skorlarında anlamlı artış görülmüştür. Birch polen duyarlı 251 allerjik rinitli hastaya çok merkezli, çift-kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada polen mevsimi boyunca 300 mg omalizumab iki-üç haftada bir subkütan olarak uygulanmıştır. Aktif tedavi alan grupta antihistaminik gereksiniminde azalma, nazal ve oküler semptomlarda düzelme ve rinit ve konjunktivite bağlı yaşam kalitesinde artma olduğu gözlenmiştir. Perennial allerjenlerden birine veya birkaçına duyarlı yıl boyu rinitli 289 hastaya 16 hafta boyunca omalizumab uygulanmış, tedavi ile antihistaminik ilaç kullanımında azalma, nazal semptomlarda iyileşme saptanmıştır.

Dolaşımdaki IgE antikoruna yönelik bu molekülün allerjik rinit ve astımın birarada görüldüğü olgularda ortak fayda sağlayacağı düşünülmektedir. Orta-ağır perennial allerjik riniti ve eşlik eden astımı olan 405 olguda omalizumab uygulandığında; plaseboya göre anlamlı derecede astım atak sıklığında

baskılanma ve rinit ve astım yaşam kalite testlerinde düzelme sağladığı gözlenmiştir. Bu çalışma sistemik bir antiallerjik ilaç olan omalizumabın birden fazla allerjik hastalığı olan olgularda iyi bir seçenek olabileceğine işaret etmektedir.

## SPESİFİK İMMÜNÖTERAPİ

Allerjik rinit ve astımın sistemik inflamatuvar bir olayın iki farklı organda ortaya çıkışı olarak yorumlanmasıyla, her iki hastalığa yönelik ayrı tedavi yaklaşımları yerine sistemik allerjiye yönelik ortak tedaviler giderek daha fazla önemsenmeye başlamıştır. Allerjen spesifik immünoterapi bu yüzyılın başlarından beri allerjik solunum hastalıklarının tedavisinde uygulanan bir yöntemdir. Yıllar içinde kullanılan allerjenler daha standardize hale gelmiş, kullanımın daha iyi anlaşılması ve uygulamanın doğru yapılabilmesi için uluslararası uzlaşma raporları yayınlanmıştır. Bu raporlarda immünoterapi endikasyonları rinit ve astım için ayrı olarak ele alınmış, allerjik reaksiyonun sistemik bir hastalık olduğu göz ardı edilmiştir. Ancak yukarıda da değinildiği gibi rinit ve astımın sıklıkla birarada bulunmaları ve sistemik bir allerjik hastalığın iki ayrı uzantısı olarak ele alınışlarıyla allerjen spesifik immünoterapinin bu hastalıklardaki yeri de yeni bir boyut kazanmıştır.

Allerjik rinitli olgularda bronş aşırı duyarlılığı oranı yüksektir. Ayrıca, rinit astım için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bu epidemiyolojik veriler doğrultusunda rinitli bir olguda ileride astım gelişmesinin engellenmesi önem kazanmaktadır. Son yıllarda yapılan araştırmalar rinitten astıma gidişi engellemede bugün için en umut vadeden tedavi seçeneğinin allerjen spesifik immünoterapi olduğunu düşündürmektedir. İmmünoterapi uygulanan olgularda immünoterapi yapılmayanlarla karşılaştırıldıklarında yeni duyarlılıklar gelişmesinin engellendiği gösterilmiştir. Sadece allerjik rinokonjunktiviti olan olgularda ise immünoterapi ile astım gelişiminin engellenebileceğine dair veriler bulunmaktadır. “Preventive Allergy Treatment (PAT)” adı verilen bir çalışmada; çayır ve/veya birc polen duyarlılığı ve buna bağlı allerjik rinokonjunktiviti olan, astım semptomları tanımlamayan 205 çocuktan bir grubuna immünoterapi uygulanmış, diğer grup ise ilaçla tedavi edilmiştir. Üç yıl sonra her iki grup astım gelişimi açısından değerlendirildiğinde immünoterapi alan grupta astım oranının ilaçla tedavi edilen gruptan anlamlı derecede düşük olduğu gözlenmiştir. Bir başka araştırmada polen duyarlı

allerjik rinitli çocuklara mevsim öncesi immünoterapi uygulanmış ve immünoterapi ile yeni duyarlılık gelişmesinin engellendiği, hastalığın doğal seyri üzerinde de etki oluştuğu bildirilmiştir.

## SONUÇ

Allerjik rinit ve astımın sistemik bir allerjik hastalığın iki ayrı uzantısı olduğuna dair veriler giderek artmaktadır. DSÖ ile işbirliği içinde yürütülen ARIA başlıklı rapor bu kavramın yaygınlaşmasına yol açmıştır (Tablo 4). *ARIA'ya göre; allerjik rinit astım için bir risk faktörü olarak kabul edilmelidir. Allerjik riniti olan olgular; anamnez, fizik muayene ve gerekirse solunum fonksiyon testleri ve reversibilite testleri ile astım açısından araştırılmalıdır. Astımlı olgularda rinit semptomları sorgulanmalıdır. İki hastalığın birarada bulunması durumunda üst ve alt hava yollarına yönelik ortak tedavi stratejileri planlanmalıdır. Bu doğrultuda; astım tedavisi uluslararası tanı ve tedavi rehberleri esas alınarak yapılmalı, bazı ilaçların hem astım hem de rinitte etkili (steroidler ve lökotrien reseptör antagonistleri) oldukları, bazılarının sadece astımda (beta-adrenerjik reseptör agonistleri) veya sadece rinitte (alfa-adrenerjik agonistler) kullanıldıkları göz önünde bulundurulmalıdır. Rinit tedavisinin astımı olumlu etkileyebileceği ve rinitin erken tedavisinin astım gelişimini engellebileceği bilinmelidir.*

**Tablo 4.** Rinit ve astım birlikteliğinde ARIA'nın önerileri.

Astım tedavisi GINA doğrultusunda olmalı

Bazı ilaçlar hem astım hem de rinitte etkilidir (steroidler ve LTRA)

Bazıları sadece astım ya da sadece rinitte etkilidir ( $\alpha$  ve  $\beta$  adrenerjik agonistler)

Bazı ilaçlar rinit üzerinde daha etkilidir (antihistaminikler)

Rinitin tedavisi astımı olumlu etkiler

Oral ilaçlar hem nazal hem de bronşiyal semptomlara yönelik olabilir

Dual lokal steroidler yan etki bakımından sorun yaratabilirler

Rinitin erken tedavisinin astım gelişimini önleyebileceği düşünülmektedir

LTRA: Lökotrien reseptör antagonisti.

Üst ve alt solunum yollarındaki inflamasyonun birlikteliğine dair epidemiyolojik, immünpatolojik ve klinik kanıtlar doğrultusunda rinit ve astımın ortak tedavisine özel bir yaklaşım gerektiği kuşkusuzdur. Bu konuda öne sürülen birçok seçenek arasında hastalığın şiddetine, eşlik eden diğer durumlara, hastanın sosyal koşullarına göre o hasta için en uygun olanı seçmek ideal yaklaşımı oluşturacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Adams RJ, Fuhlbrigge AL, Finkelstein JA, et al. Intranasal steroids and the risk of emergency department visits for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 636-42.
2. Baena-Cagnani CE, Berger WE, DuBuske LM, et al. Comparative effects of desloratadine versus montelukast on asthma symptoms and use of  $\beta_2$ -agonists in patients with seasonal allergic rhinitis and asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2003; 130: 307-13.
3. Bavbek S. Allerjik rinit. Güncel Akciğer Hastalıkları Serisi No: 5. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003.
4. Berger WE. Treatment of allergic rhinitis and other immunoglobulin E-mediated diseases with antiimmunoglobulin E antibody. *Allergy Asthma Proc* 2006; 27 (Suppl 1): 29-32.
5. Bjermer L, Bisgaard H, Bousquet J, et al. Montelukast and fluticasone compared with salmeterol and fluticasone in protecting against asthma exacerbation in adults: One year, double-blind, randomised, comparative trial. *British Med J* 2003; 327: 1-6.
6. Bousquet J, Gaugris S, Sazonov V, et al. Increased risk of asthma attacks and emergency visits among asthma patients with allergic rhinitis: A subgroup analysis of the improving asthma control trial. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 723-7.
7. Bousquet J, Jacquot W, Vignola MA, et al. Allergic rhinitis: A disease remodelling the upper airways? *JACI* 2004; 113: 43-9.
8. Bousquet J, Neukirch F, Bousquet PJ, et al. Severity and impairment of allergic rhinitis patients consulting in primary care. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 158-62.
9. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA). *JACI* 2001; 108 (5 Part 2): 147-334.
10. Bousquet J, Vignola MA, Demoly P. Links between rhinitis and asthma. *Allergy* 2003; 58: 691-706.
11. Braunstahl G, Klein-Jan A, Overbeek SE, et al. Segmental bronchial provocation induces nasal inflammation in allergic rhinitis patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 2051-7.

12. Braunstahl G, Overbeek SE, Klein-Jan A, et al. Nasal allergen provocation induces adhesion molecule expression and tissue eosinophilia in upper and lower airways. *JACI* 2001; 107: 469-76.
13. Busse WW, Casale TB, Dykewicz MS, et al. Efficacy of montelukast during the allergy season in patients with chronic asthma and seasonal aeroallergen sensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96: 60-8.
14. Chen ST, Lu KH, Sun HL, et al. Randomized placebo-controlled trial comparing montelukast and cetirizine for treating perennial allergic rhinitis in children aged 2-6 yr. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17: 49-54.
15. Corren J, Fish H, Gumarange J. Nasal response to natural cat allergen exposure is significantly greater in patients with rhinitis and asthma than in patients with rhinitis alone. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 202-3.
16. Corren J, Harris A, Aaronson D, et al. Efficacy and safety of loratadine plus pseudoephedrine in patients with seasonal allergic rhinitis and mild asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 781-8.
17. Cruz AA. The United airways require an holistic approach to management. *Allergy* 2005; 60: 871-4.
18. Crystal-Peters J, Neslusan C, Crown WH, et al. Treating allergic rhinitis in patients with comorbid asthma: The risk of asthma-related hospitalizations and emergency department visits. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 57-62.
19. D'Amato G. Role of anti-IgE monoclonal antibody (omalizumab) in the treatment of bronchial asthma and allergic respiratory diseases. *Eur J Pharmacol* 2006; 533: 302-7.
20. Dahl R, Nielsen LP, Kips J, et al. Intranasal and inhaled fluticasone propionate for pollen-induced rhinitis and asthma. *Allergy* 2005; 60: 875-81.
21. Dixon AE, Kaminsky DA, Holbrook JT, et al. Allergic rhinitis and sinusitis in asthma. *Chest* 2006; 130: 429-35.
22. Donnelly AL, Glass M, Inkwitz MC, et al. The leukotriene D4 receptor antagonist, ICI 204, 219, relieves symptoms of acute seasonal allergic rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1734-9.
23. Dykewicz MS, Fineman S. Executive summary of joint task force practice parameters on diagnosis and management of rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81: 463-8.
24. Failla M, Biondi G, Providenza Pistorio M, et al. Intranasal steroid reduces exhaled bronchial cysteinyl leukotrienes in allergic patients. *Clin Exp Allergy* 2006; 36: 325-30.
25. Flowers BK, Proud D, Kagey Sobotka A, et al. The effect of a leukotrien antagonist on the early response to antigen. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 26: 868-79.

26. Gaugris S, Sazonov-Kocevar V, Thomas M. Burden of concomitant allergic rhinitis in adults with asthma. *J Asthma* 2006; 43: 1-7.
27. Grant JA, Nicodemus CF, Findlay SR, et al. Cetirizine in patients with seasonal rhinitis and concomitant asthma: Prospective, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 923-32.
28. Greiff L, Andersson M, Svensson C, et al. Effects of orally inhaled budesonide in seasonal allergic rhinitis. *Eur Respir J* 1998; 11: 1268-73.
29. Grossman J, Ratner PH, Nathan R, et al. Pranlukast, an oral leukotriene receptor antagonist, relieves symptoms in patients with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 443.
30. Hanes LS, Issa E, Proud D, et al. Stronger nasal responsiveness to cold air in individuals with rhinitis and asthma, compared with rhinitis alone. *Clin Exp Allergy* 2006; 36: 26-31.
31. Janssens H, Jongste J, Hop W, et al. Extra-fine particles improve lung delivery of inhaled steroids in infants-a study in an upper airway model. *Chest* 2003; 123: 2083-8.
32. Jiang RS. Efficacy of a leukotriene receptor antagonist in the treatment of perennial allergic rhinitis. *J Otolaryngol* 2006; 35: 117-21.
33. Lipworth BJ. Emerging role of antileukotriene therapy in allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1813-21.
34. Llanes SJ, Sur S, Grant JA, et al. Comparison of the effects of fluticasone and montelukast on early and late phase nasal allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 312.
35. Mankad VS, Burks AW. Omalizumab: Other indications and unanswered questions. *Clin Rev Allergy Immunol* 2005; 29: 17-30.
36. Meltzer EO, Malmstrom K, Lu S, et al. Concomitant montelukast and loratadine as treatment for seasonal allergic rhinitis: A randomized placebo controlled clinical trial. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 917-22.
37. Meltzer EO. The relationships of rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Proc* 2005; 26: 336-40.
38. Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA, et al. Polen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT study). *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 251-6.
39. Nathan RA, Yancey SW, Waitkus-Edwards K, et al. Fluticasone propionate nasal spray is superior to montelukast for allergic rhinitis while neither affects overall asthma control. *Chest* 2005; 128: 1910-20.
40. Nathan RA. Pharmacotherapy for allergic rhinitis: A critical review of leukotriene receptor antagonists compared with other treatments. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90: 182-91.

41. Nayak AS, Philip G, Lu S, et al. Efficacy and tolerability of montelukast alone or in combination with loratadine in seasonal allergic rhinitis: A multicenter, randomized double-blind, placebo controlled trial performed in the fall. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 88: 592-600.
42. Nelson HS. Advances in upper airway diseases and allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 635-42.
43. Passalacqua G, Ciprandi G, Pasquali M, et al. An update on the asthma-rhinitis link. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4: 177-83.
44. Patel P, Philip G, Yang W, et al. Randomized double-blind, placebo-controlled study of montelukast for treating perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95: 551-7.
45. Pawankar R. Allergic rhinitis and asthma: Are they manifestations of one syndrome? *Clin Exp Allergy* 2006; 36: 1-4.
46. Pedersen W, Hjuler I, Bisgaard H, et al. Nasal inhalation of budesonide from a spacer in children with perennial rhinitis and asthma. *Allergy* 1998; 53: 383-7.
47. Perry TT, Corren J, Philip G, et al. Protective effect of montelukast on lower and upper respiratory tract responses to short-term cat allergen exposure. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93: 431-8.
48. Peters-Golden M, Henderson WR Jr. The role of leukotrienes in allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94: 609-18.
49. Philip G, Malmstrom K, Hampel FC, et al. Montelukast for treating seasonal allergic rhinitis: A randomized, double blind, placebo controlled trial performed in the spring. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 1020-8.
50. Philip G, Nayak AS, Berger WE, et al. The effect of montelukast on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 1549-58.
51. Polosa R, Al-Delaimy WK, Russo C, et al. Greater risk of incident asthma cases in adults with allergic rhinitis and effect of allergen immunotherapy: A retrospective cohort study. *Respir Res* 2005; 28: 153.
52. Price DB, Hernandez D, magyar P, et al. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. *Thorax* 2003; 58: 211-6.
53. Price DB, Swern A, Tozzi CA, et al. Effect of montelukast on lung function in asthma patients with allergic rhinitis: Analysis from the COMPACT trial. *Allergy* 2006; 61: 737-42.
54. Pullerits T, praks L, Ristioja V, et al. Comparison of a nasal glucocorticoid, antileukotriene, and a combination of antileukotriene and antihistamine in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 949-55.

55. Pullerits T, Praks L, Skoogh BE, et al. Randomized placebo controlled study comparing a leukotriene receptor antagonist and a nasal glucocorticoid in seasonal allergic rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1814-8.
56. Rachelefsky GS. National Guidelines needed to manage rhinitis and prevent complications. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82: 296-305.
57. Sandström T. Astım tedavisinde bir yenilik olarak immünglobulin E'nin hedef alınması. *Curr Allergy Asthma Reports* 2005; 5: 109-15.
58. Simons FER. Advances in H1-antihistamines. *N Engl J Med* 2004; 351: 2203-17.
59. Stelmach R, Nunes MPT, Ribeiro M, et al. Effect of treating allergic rhinitis with corticosteroids in patients with mild-to-moderate persistent asthma. *Chest* 2005; 128: 3140-7.
60. Storms WW. Pharmacologic approaches to daytime and nighttime symptoms of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 146-53.
61. Taramarcaz T, Gibson G. The effectiveness of intranasal corticosteroids in combined allergic rhinitis and asthma syndrome. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 1883-9.
62. Togias A. Rhinitis and asthma: Evidence for respiratory system integration. *JACI* 2003; 111: 1171-83.
63. Topuz G, Ogmen MM. Montelukast as an adjuvant to mainstay therapies in patients with seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 823-6.
64. Vaquerizo MJ, Casan P, Castillo J, et al. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma. *Thorax* 2003; 58: 204-11.
65. Vignola AM, Chanez P, Godard P, Bousquet J. Relationships between rhinitis and asthma. *Allergy* 1998; 53: 833-9.
66. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, et al. Efficacy and tolerability of antiimmunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy* 2004; 59: 709-17.
67. Watson PW, Becker AB, Simons BE. Treatment of allergic rhinitis with intranasal corticosteroids in patients with mild asthma: Effect on lower airway responsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 97-101.
68. Wilson AM, Orr LC, Sims EJ, et al. Effects of monotherapy with intranasal corticosteroid or combined oral histamin and leukotriene receptor antagonists in seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 61-8.

**Alerjik rinit astıma eşlik ettiğinde,  
astım atakları anlamlı şekilde artar.<sup>3</sup>**



**SINGULAIR® benzersiz\* anti-inflamatuvar etkisiyle  
hem astımda hem de alerjik rinitin eşlik ettiği astımda etkin  
semptom kontrolü sağlar.<sup>1,4</sup>**

➡ **Tek Havayolu<sup>2</sup>**

➡ **Tek Hastalık<sup>2</sup>**

➡ **Ortak Strateji<sup>2</sup>**

**Referanslar:**  
1. SINGULAIR® 10 mg ürün bilgisi. 2. Bousquet J. et al, The ARIA Workshop group. Allergic Rhinitis and its impact on asthma (ARIA). J Allergy Clin Immunol 2001;108 (5) (Suppl): S147-S334. 3. Bousquet J. et al, Increased risk of asthma attacks and emergency visits among asthma patients with allergic rhinitis. Clin. Exp. Allergy 2005;35:723-727. 4. Virchow JC. et al, Efficacy and safety of montelukast in adults with asthma and allergic rhinitis; Respiratory Medicine 2006;100 (11): 1952-1959.

Reçetelemeden önce lütfen tam reçeteleme başvurunuz.

\*Lökotrien reseptör blokajı ile gösterilen anti-inflamatuvar etki.



**MERCK SHARP & DOHME**

Copyright © MERCK & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A., 2006.  
Tüm hakları saklıdır. Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd. Şti.  
Balabandere Caddesi No:2-4 34460 İstinye / İSTANBUL  
Tel: (90-212) 365 53 00 Faks: (90-212) 277 87 70  
www.msd.com.tr

07-11-SGA-2006-TR-0018-J

GÜNDE\* TABLET

**SINGULAIR®\***  
(montelukast sodyum, MSD)

\*MERCK & Co., Inc., Whitehouse Station, N. J., U.S.A.'nın tescilli markasıdır