

# Persistan Allerjik Riniti Olan Bireylerde Nazal ve Bronşial Semptomlar Arasındaki İlişki

## ASSOCIATION BETWEEN NASAL AND BRONCHIAL SYMPTOMS IN SUBJECTS WITH PERSISTENT ALLERGIC RHINITIS

S.R. DOWNIE,<sup>a</sup> M. ANDERSSON,<sup>b</sup> J. RIMMER,<sup>a</sup> J.D. LEUPPI,<sup>c</sup> W. XUAN,<sup>a</sup> A. AKERLUND,<sup>d</sup> J.K. PEAT,<sup>e</sup> C.M. SALOME<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Woolcock Institute of Medical Research, Camperdown, Sydney, AUSTRALIA

<sup>b</sup>Department of Otorhinolaryngology, University Hospital, Lund, SWEDEN

<sup>c</sup>Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, University Hospital, Basel, SWITZERLAND

<sup>d</sup>AstraZeneca, Research and Development, Lund, SWEDEN

<sup>e</sup>School of Paediatrics and Child Health, University of Sydney, NSW, AUSTRALIA

© Downie SR, Andersson M, Rimmer J, Leuppi JD, Xuan W, Akerlund A, Peat JK, Salome CM. Association Between Nasal and Bronchial Symptoms in Subjects with Persistent Allergic Rhinitis. *Allergy* 2004;59(3):320-326.

### Özet

**Giriş:** Ev kurtlarına karşı duyarlı persistan rinitte nazal ve bronşial semptomlar arasındaki ilişki ile uzun bir zaman sürecinde ortaya çıkan bronşial yanıtılık ile havayolu inflamasyonu ayrıntılı şekilde araştırılmamıştır.

**Amaç:** Persistan riniti olan bireylerde nazal semptomların bronşial semptomlar ile ilişkisinin araştırılması ve bu bireylerde bronşial yanıtılık ile havayolu inflamasyonunun riniti olmayan non-atopik kontroller ile karşılaştırılarak değerlendirilmesi. Riniti olan bireylerde polen duyarlılığının alt havayolları üzerinde eklenen etkisinin de üzerinde durulmaktadır.

**Yöntemler:** Riniti olan bireyler ile kontroller 1 yıl süre ile her iki haftada bir kez telefon ile semptom anketine yanıt verdiler. Her 3 ayda bir kez ekshale edilen nitrik oksit (eNO) ve histamine karşı bronşial duyarlılık ölçüldü.

**Bulgular:** Riniti olan 37 birey ile 19 kontrol çalışmayı tamamladı. Riniti olan bireylerde yüksek nazal semptom skorları bronşial semptomlar ile ilişkiliydi (OR= 1.7, %95 güven aralığı 1.2 ile 2.5). Bronşial aşırı duyarlılık riniti olan bireylerin %32.4'ünde yıl içinde en az bir klinik ziyarette mevcuttu. Polen allerjisi eNO'da mevsimsel değişikliklere neden olmaktadır (p= 0.03).

**Sonuç:** Persistan riniti olan bireylerde yüksek nazal semptom skorları bronşial semptomlar ile ilişkili idi ve bireylerin çoğu yıl içinde bronşial aşırı duyarlılık ile karşılaştı. Persistan riniti olan bireyler, astma için olası risk faktörleri olan bronşial semptomlar ve havayolu inflamasyonu açısından sağlıklı erişkinler ile karşılaştırıldığında daha fazla risk altındaydı.

**Anahtar Kelimeler:** Bronşial aşırı duyarlılık, bronşial semptomlar, ev kurtları, nazal semptomlar, persistan rinit

### Abstract

**Background:** The association between nasal and bronchial symptoms and the course of bronchial responsiveness and airway inflammation in house dust mite sensitive persistent rhinitis over a prolonged time period has not been thoroughly explored.

**Objective:** To determine if nasal symptoms were associated with bronchial symptoms in persistent rhinitic subjects, and to assess their bronchial responsiveness and airway inflammation in comparison to nonrhinitic, nonatopic controls. The additional impact of pollen sensitivity on the lower airways in rhinitic subjects was also addressed.

**Methods:** Rhinitics and controls answered telephone symptom questionnaires once every 2 weeks for 1 year. Every 3 months, exhaled nitric oxide (eNO) and bronchial responsiveness to histamine were measured.

**Results:** Thirty-seven rhinitics and 19 controls completed the study. High nasal symptom scores in rhinitic subjects were associated with bronchial symptoms (OR= 1.7, 95% CI 1.2-2.5). Bronchial hyper-responsiveness was present in 32.4% of rhinitic subjects on at least one clinical visit during the year. Pollen allergy caused seasonal variation in eNO (p= 0.03).

**Conclusion:** In persistent rhinitic subjects, high nasal symptom scores were associated with bronchial symptoms, and many subjects experienced bronchial hyper-responsiveness during the year. Persistent rhinitic subjects were more at risk than healthy adults of bronchial symptoms and airway inflammation, which are likely risk factors for asthma.

**Key Words:** Bronchial hyper-responsiveness, bronchial symptoms, house dust mite, nasal symptoms, persistent rhinitis

Türkiye Klinikleri J Allergy-Asthma 2004, 6: 59-68

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Ms Sue DOWNIE  
Woolcock Institute of Medical Research  
PO Box M77  
Camperdown, NSW 2050  
AUSTRALIA

Ev tozu kurtlarına (ETK) karşı allerji özellikle Sydney'de rinit ve astım yönünden en önemli risk faktörlerinden biridir.<sup>1,2</sup> Yıl boyu allerjik rinit ve

mevsimsel allerjik rinit günümüzde sırası ile “persistan” ve “aralıklı” allerjik rinit olarak adlandırılmaktadır.<sup>3,4</sup> Persistan allerjik rinit aynı şekilde iyi araştırılmamıştır ve aralıklı allerjik rinit ile karşılaştırıldığında pratisyen hekimler tarafından daha az tanınmaktadır.<sup>5</sup> Literatürde rinit ve astım benzeri üst ve alt havayolu hastalıklarının tek bir organın, solunum yolunun, hastalıkları gibi tedavi edilip edilmemeleri konusunda devam eden bir tartışma bulunmaktadır. Üst ve alt havayollarını ilişkilendiren bir nazo-bronşial refleks tanımlanmıştır ve astmatik bireylerde rinitin tedavi edilmesinin astımın kontrolünü arttıracacağı konusunda kanıtlar bulunmaktadır.<sup>6,7</sup> Riniti olan bireylerde, normal bireyler ile karşılaştırıldığında, astmatik bireylerde görülen düzeyde olmamakla birlikte daha fazla havayolu inflamasyonu ve daha fazla wheezing durumu gözlenmektedir.<sup>8-10</sup> Bununla birlikte, allerjenlere karşı sürekli yüksek maruz kalmanın yaşandığı bir ortamda ciddi nazal semptomların ortaya çıkmasının bronşial semptomların gelişmesine yol açıp açmadığı bilinmemektedir.

Sydney, Avustralya’da ETK allerjen konsantrasyonunun, diğer ülkeler ile karşılaştırıldığında, daha az mevsimsel değişiklik ile birlikte daha yüksek [ortalama (%95 güven aralığı) 38.9 (güven aralığı 31.8 ile 47.5) µg/gr ince toz] olması nedeni ile sürekli şekilde yüksek oranda allerjene maruz kalan bir çevrede yaşayan bir kesit üzerinde çalışma şansına sahip olduk.<sup>11</sup> Nazal ve bronşial semptomlar arasındaki ilişki açısından ETK duyarlı persistan riniti olan bireylerdeki doğal seyir ile uzun bir süre olan 1 yıl boyunca bronşial yanıtılık ve inflamasyon konusunda çok az bilgi bulunmaktadır.

Çalışmanın başlıca amacı persistan riniti olan bireylerde nazal ve bronşial semptomların ortaya çıkması arasında bir ilişki olup olmadığının belirlenmesi idi. Aynı zamanda persistan riniti olan bireylerde, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, yıl boyunca belirli aralıklarda bronşial yanıtılık ve inflamasyon derecesini değerlendirmek istedik. Ayrıca, polenin yarattığı ek allerjen yükünün ETK

duyarlı persistan riniti olan bireylerin aynı zamanda polene karşı duyarlı olan bir alt grubu için sonuçları üzerinde etkisinin olup olmadığını değerlendirdik.

## Yöntemler

### Bireyler

Persistan riniti olan ETK duyarlı bireyler ile sağlıklı non-allerjik kontroller üzerinde, her bireyin bir takvim yılı süresince izlendiği, bir paralel prospektif çalışma gerçekleştirdik. Bireyler ETK için allerjik olduklarını düşünen ve nazal semptomları olan bireyleri arayan ilanlar yolu ile toplandı. İlanlar Sydney Üniversitesi kampüsü içinde ve bölgesel gazetelerde yayınlandı. Tüm bireylerden yazılı olur alındı ve çalışma Merkezi Sydney Bölge Sağlık Hizmetleri Etik Değerlendirme Komitesi tarafından onaylandı.

Persistan riniti olan bireyler için çalışmaya alınma kriterleri ETK olan Dermatophagoides farinae ve Dermatophagoides pteronyssinus için uygulanan deri testlerinde pozitif sonuç (4 mm ve üzerinde) ve en az geçmiş 2 yıl boyunca yılın çoğunda rinit semptomlarının bulunması temeline dayandırıldı. Bireyler, altta yatan persistan semptomlarına ek olarak rinit semptomlarının aralıklı olarak alevlenmesi durumunda çalışma dışında bırakılmadılar. Sık gözlenen aeroallerjenler için deri testleri ilk ziyarette uygulandı. çalışma dışında bırakma kriterleri arasında sigara içilmesi, rinit semptomlarının sadece yılın bir tek bölümünde ortaya çıkması, düzenli olarak akciğer ilaçlarının kullanılması, nazal polipler, majör septal deviasyon ya da astım dahil allerjik hastalıkları dışında kalan herhangi bir kronik hastalık varlığı idi. Bireylerin hiçbiri için tedavide değişiklik yapılmadı. İlaçların düzenlenmesi çalışma süresince tümü ile bireye bırakıldı.

Kontroller için çalışma dışında bırakılma kriterleri arasında yakın zamanlı olarak rinit semptomlarının varlığı öyküsü, kronik hastalık, düzenli ilaç kullanılması ya da sigara içilmesi ve deri testi panelinde yer alan allerjenlerden herhangi birine karşı 4 mm ya da üzerinde büyüklükte reaksiyon gelişmesi idi.

**Kısaltmalar:** DYO: Doz yanıt oranı; eNO: Ekshale edilen nitrik oksit; FEV1: Bir saniyedeki zorlanan ekspiratuvar hacim; GTD: Genellenmiş tahmin denklemleri; ETK: Ev tozu kurtları; TNSS: Toplam nazal semptom skoru.

### Çalışma düzeni

Çalışma gerçek yaşam içinde gerçekleştirilen bir prospektif kesit çalışması idi. Çalışma protokolü bireylerden hiçbirinin tedavisi açısından herhangi bir değişiklik önermemekte idi. Çalışma süresi boyunca ilaçların düzenlenmesi tümü ile bireye ve bireye düzenli olarak sağlık hizmeti sunan profesyonellere bırakıldı. Bireyler laboratuvarımıza yapılan ilk ziyaret sırasında bir deri testi, bir hekim tarafından ayrıntılı burun ve boğaz incelemesi ve semptom öyküsü ile tarandılar. Bir yıl süre ile her 2 haftada bir kez kontrol ve persistan rinit gruplarında bulunan her bireye telefon ile ulaşıldı ve bireylerden son 1 hafta içinde burun, boğaz ve göğüs semptomları ile ilaç kullanımına ilişkin standart bir soru setini yanıtlamaları istendi.

İlk laboratuvar ziyaretinin ardından bireylere izleyen yıl içinde her 3 ayda bir kez olmak üzere 4 klinik ziyaret uygulandı. İlk ziyaret dahil olmak üzere her laboratuvar ziyaretinde bireylere bir bronşial histamin zorlama testi uygulandı ve ekshale edilen nitrik oksit (eNO) ölçüldü.

### Deri testi

İlk ziyaret sırasında Pepys tarafından tanımlanan yöntemler kullanılarak aralarında bir pozitif ve bir negatif kontrol, hamamböceği, ev tozu, iki ETK (D. Farinae ve D. pteronyssinus), kedi tüyü, köpek tüyü, at kılı, tüyler, saman, muz otu, çayır çimi, çavdar çimi, Aspergillus ve Alternaria'nın bulunduğu standart bir aeroallerjen setine karşı deri testi uygulandı.<sup>12</sup> Bireylerden deri testinden önceki 48 saat süresince antihistaminikleri kullanmalarını istendi. Negatif kontrol boyutu çıkartıldıktan sonra geride kalan 4 mm ve üzeri büyüklükte reaksiyon varlığında sonuç pozitif olarak değerlendirildi.

### Telefon görüşmesi ve anket

Bu anket özgün olarak bizim çalışmamız için geliştirildi, yanıtlar telefonda anında kaydedildi ve bilgisayar ortamında bulunan bir veri tabanına aktarıldı.

Burun tıkanıklığı, kaşınma ve hapşırma ile sekresyon ve akan burun benzeri rinit semptomları

0 ile 3 arasında değişen (0= Yok, 1= Hafif, 2= Orta şiddette, 3= Şiddetli) bir şiddet skalasında ayrı ayrı skorlandı. Bu üç semptom skoru, maksimum skurun 9 olduğu bir toplam nazal semptom skoru (TNSS) oluşturmak üzere biraraya getirildi. Bu birleşik skor ya da TNSS analizlerimizde kullanıldı. TNSS için "normal aralık" kontrol grubu üzerinden hesaplandı (ortalama + 2 standart sapma). "Yüksek" nazal semptom skorları normal aralığın üzerindeki skorlar şeklinde tanımlandı.

TNSS'yi oluşturan ve telefonda sorulan sorular şunlardı:

Geçtiğimiz hafta içinde izleyen semptomu değerlendirin:

Burun tıkanıklığı;

0= Semptom yok,

1= Hafif, farkında ancak sıkıntı yaşamıyor,

2= Orta şiddette, sıkıntı yaşıyor ancak normal günlük aktiviteler ile ya da uyku ile etkileşmiyor,

3= Şiddetli, normal günlük aktiviteler ile ya da uyku ile etkileşiyor.

Aynı soru formatı aynı zamanda "kaşını ya da hapşırma" ile "sekresyon (akan burun)" için de soruldu.

Telefon sorgulamasında bireyin şu semptomlardan birini yaşadığını doğrulaması durumunda bronşial semptomların var olduğu tanımı yapıldı: öksürük, nefes darlığı, balgam, wheezing ya da göğüste dolgunluk.

Her bireye her telefon görüşmesinde son 2 hafta içinde allerjileri ile ilgili olmayan üst solunum yolu enfeksiyonu benzeri herhangi bir sağlık sorunu yaşayıp yaşamadıkları özel olarak soruldu. Bireyin son 2 hafta içinde üst solunum yolu enfeksiyonu yaşamış olması durumunda bu görüşmeden elde edilen verilerin tümü analizimizin dışında bırakıldı.

Haftanın akciğer ilaçlarının kullanıldığı günlerinin sayısı kaydedildi. Akciğer ilaçları inhale edilen bronkodilatörler, inhale edilen glukokortikoidler, oral bronkodilatörler, antibiyotikler, alternatif ilaçlar ya da diğer ilaçlar şeklinde kategorize edildi. Akciğer ilaçlarının kullanımı bizim çalışmamızı

za alınmak açısından bir dışarıda bırakma kriteri idi. Bir ya da daha fazla durumda akciğer ilaçlarının düzenli olarak kullanıldığının birey tarafından bildirilmesi durumunda bu bireyler "aralıklı" kullanıcı olarak değerlendirildi; akciğer ilaçlarının hiç kullanılmadığının birey tarafından bildirilmesi durumunda bu bireyler "hiçbir zaman" kullanıcı olarak değerlendirildi.

### **Bronşial histamin zorlama testi**

Oral olarak inhale edilen histamin hızlı yöntem yolu ile, el ile kullanılan De Vilbiss nebulizörleri yolu ile 0.0625 ile 3.9 µmol arasında değişen dozlarda uygulandı.<sup>13</sup> Bireylere zorlamadan 4 ile 6 saat önce kısa etkili bronkodilatörlerin kullanılmasından kaçınılması istendi. Bireylerden hiçbiri uzun etkili β2 agonistlerini kullanmamaktaydı. Akciğer fonksiyonu Microloop II spirometre (Micro Medical Ltd, Birleşik Krallık) kullanılarak ölçüldü ve spirometreye programlanan tahmin edilen değerler Avrupa Kömür ve Çelik Topluluğu için belirlenen değerlerdi.<sup>14</sup> Bir saniyedeki zorlanan ekspiratuvar hacmin (FEV1) %20 ya da üzerinde azalması durumunda ya da 3.9 µmol'lük son histamin dozuna ulaşılması durumunda zorlama sonlandırıldı. Zorlamanın sonuna doğru FEV1'in %10 ya da üzerinde azalması durumunda düzelmeye yardımcı olunması amacı ile bronkodilatör aerosol verildi.

Her zorlama testi için son doz sonrasında FEV1'de gözlenen azalmanın mikromol olarak histamin dozuna bölünmesi yolu (% azalma/µmol) ile doz yanıt oranını hesapladık. Doz yanıt oranının yanıtılığın bir göstergesi olduğu öne sürülmektedir ve deneklerimizin çoğunun PD20 değerine ulaşmasının beklenmemesi nedeni ile doz yanıt oranını analizimizde kullanmayı tercih ettik.<sup>15-17</sup> Bronşial aşırı yanıtılık zorlama testi sırasında FEV1'de %20 ya da üzerinde azalma olarak tanımlandı.

### **Oral olarak ekshale edilen nitrik oksit**

Bronşial histamin zorlama testi öncesinde oral olarak ekshale edilen havadan elde edilen iki ayrı nefes örneği rezervuar torbalarında toplandı. Bu testler her ziyarette aynı sıra ile tekrar edildi. Karışık ekspire edilen nitrik oksit (NO) Massaro ve arkadaşları ile Salome ve arkadaşları tarafından

tanımlanan yöntemin bir modifikasyonu kullanılarak ölçüldü.<sup>18,19</sup> Ölçüm birey ayakta dururken ve burun klipsi takılmıyorken gerçekleştirildi. Hasta derin bir nefes aldıktan sonra bu nefesi rezidüel hacme ulaşacak şekilde bir NO geçirmeyen polietilen torba (Scholle Industries Pty Ltd, Elizabeth West, Avustralya) içine 5 ile 15 saniye süre ile ekshale etmekteydi. Bir rotametre (Dwyer Flowmetre, Model VFASS-25, AMBIT Instruments Pty Ltd, Parramatta, Avustralya) kullanılarak ölçülen ekshale edilen akım ağız basıncı 20 cm H<sub>2</sub>O üzerinde iken 10 litre + dakika idi. Bu ekshalasyon basıncı ekshalasyon sırasında yumuşak damağı kapanmaya zorlayarak ekshale edilen havanın burunda bulunan daha yüksek NO konsantrasyondan korunmasını sağlamaktadır.<sup>20</sup> Tek bir nefesten elde edilen ekshale gaz, saptama için alt sınırı 1 ppb olan bir kemoluminesans analizörü (Thermo Environmental Instruments, Model 42C) kullanılarak 1 saat içinde analiz edildi. Bizim laboratuvarımızdan elde edilen bir referans hava örneği için bireyin her ziyaretinde ölçüm yapıldı.

### **Polen sayımları**

Sydney'deki polen sezonunu doğrulamak amacı ile çalışma süresi boyunca polen sayımları izlendi. Polen sayımı verileri Klinik İmmunoloji ve Allerji Bölümü ile Sydney'deki Westmead Hastanesi'nde bulunan Westmead Milenyum Enstitüsü'nden elde edildi. Mayıs ile Kasım arasında Sydney bölgesinde merkezi bir nokta olan Homebush'da bulunan bir bölgede spor parçacıklarının yakalanması amacı ile 7 günlük volümetrik spor tuzakları kullanıldı. Polen sayım yöntemleri konusunda ayrıntılar başka yerlerde tam olarak tanımlanmıştır.<sup>21</sup>

### **İstatistiksel analiz**

Veriler SAS istatistiksel analiz paketi kullanılarak analiz edildi (SAS Institute Inc, Carry, NC). Normalite Shapiro-Wilk testi kullanılarak test edildi. Geometrik ortalamalar ve %95 güven aralıkları sunulmaktadır. Rinit grubu ile kontrol grubu arasında ortalama semptom skorunun karşılaştırılması amacı ile iki örneklili t-testi kullanıldı. İki grup arasında ikili çıktı değişkenlerinin ortalama yüzdele-

rinin karşılaştırılması amacı ile ki-kare testi (ve gereksinim duyulması durumunda Fisher kesin testi) kullanıldı. Nazal ve bronşial semptomların arasında bir ilişki olup olmadığının araştırılması amacı ile, her birey için tekrar edilen ölçümler arasındaki seri korelasyon da göz önünde bulundurularak, genellenmiş tahmin denklemleri kullanıldı.

### Sonuçlar

ETK ile duyarlılaştırılmış persistan riniti olan 40 denek ile 23 kontrolü bir araya getirdik. Persistan rinitli bireylerin üçü ve dört kontrol Sydney bölgesinin dışına taşınmaları (n= 3), iletişim kurulacak bir adres bırakmadan taşınmaları (n= 2) ya da çalışmaya katılmak için yeterli zamanı bulamadıkları için çalışmayı bırakmak istemeleri (n= 2) nedeni ile çalışmayı bıraktı. Toplam 37 persistan riniti olan birey ile 19 kontrol çalışmayı tamamladı. Persistan riniti olan 37 bireyden tümü *D. farinae*'ya ya da *D. pteronyssinus*'a karşı duyarlılaştırılmıştı. Bunlar arasından 21 (%57)'i aynı zamanda saman, muz otu, çayır çimi ya da çavdar çimi polenlerinden birine ya da birden fazlasına duyarlılaştırılmıştı. İlk ziyarette deneklerin özellikleri Tablo 1'de sunulmaktadır. Persistan riniti olan bireyler 2 gruba ayrıldı (polen allerjisinin varlığına ya da yokluğuna göre). Üç denek grubu yaş ve tahmin edilen FEV1 yüzdesi açısından başlangıç verilerine göre benzerlik göstermekte idi, ancak eNO düzeyleri ve DRR riniti olan bireylerde, kontroller ile karşılaştırıldığında, belirgin şekilde yükseldi (sırası ile p= 0.0002 ve p< 0.0001).

### Nazal semptomlar

Kontrol grubu ve persistan riniti olan bireyler için 1 yıl boyunca ortalama TNSS Tablo 2'de (i)

gösterilmektedir. Toplam nazal semptom skorları 3 ya da üzerinde olmaları durumunda "yüksek" olarak bildirildi (kontroller için ortalama artı 2 standart sapma). Bildirilen yüksek nazal semptom skorlarının sıklığı Tablo 2'de (ii) gösterilmektedir ve persistan riniti olan bireyler için yıl boyunca tutarlılık göstermiştir (p= 0.15), bildirilen yüksek nazal semptom skorlarının sıklığında mevsimsel bir farklılık bulunmamaktadır.

### İlaç kullanımı

Akciğer ilaçlarının aralıklı kullanımı 2 haftada bir yapılan telefon görüşmelerinde kaydedilmiştir ve Tablo 2'de (iii) sunulmaktadır. Kullanılan akciğer ilaçları arasında antibiyotikler, soğuk algınlığı ve nezle tabletleri, inhale edilen kortikosteroidler, inhale edilen bronkodilatörler, oral bronkodilatörler, Tilade, öksürük baskılayıcıları ve alternatif ilaçlar yer almaktadır.

### Bronşial semptomlar, doz yanıt oranı ve ekshale edilen nitrik oksit

Bronşial semptomların görülme sıklığı yüzde-leri Tablo 2'de (iv) gösterilmektedir. Persistan riniti olan bireylerde yüksek nazal semptom skorlarının bildirilmesi durumunda bronşial semptomların daha sık şekilde ortaya çıkıp çıkmadığını telefon görüşmesi anketlerinden elde edilen yüksek nazal semptom skorları dönemleri sırasında mevcut olan bronşial semptomların oranını hesaplayarak belirledik (Tablo 2, v).

Dört mevsim için ayarlama yapıldıktan sonra, yüksek nazal semptom skorlarının mevcut olması durumunda, persistan riniti olan bireylerin bronşial semptomlarının mevcut olma olasılığı belirgin şekilde artmaktaydı (OR= 1.7, %95 güven aralığı 1.2–2.5). Persistan riniti olan bireylerin bronşial

**Tablo 1.** İlk vizitte katılanların özellikleri.

	Kontroller	Rinitikler (ETK)	Rinitikler (ETK + polen)	p değeri*
Sayı	19	16	21	
Yaş ortalaması (dağılım)	36.8 (18-60)	33.4 (18-51)	33.9 (18-64)	0.65
Ortalama % tahmini FEV1 (SD)	104.7 (14.8)	106.2 (12.1)	102.5 (15.6)	0.74
Ortalama eNO (ppb) (%95 CI)	9.3 (7.4-11.8)	17.1 (13.5-21.7)	20.1 (15.4-26.2)	0.0002
Ortalama DYO (% artış/μmol) (%95 CI)	1.0 (0.5-1.5)	1.9 (0.7-3.5)	2.9 (1.8-4.3)	<0.0001

\* Üç grup arasındaki tek-yönlü varyans analizi (anova).

**Table 2.** 12 aylık çalışma periyodunda ekshale edilen nitrik oksit (%95 CI), bronşial zorlama testi 15 günlük anket sonuçlarının özeti.

	Kontroller	Rinitikler (ETK)	p değeri
(i) Ortalama TNSS	0.7 (0.5-0.8)	3.7 (3.4-4.0)	< 0.0001
(ii) 15 günlük anket sonuçlarında 'yüksek' nazal semptom skorunun oluş oranı	%9 (4-14)	%65 (59-71)	< 0.0001
(iii) Akciğer ilaçlarının aralıklı kullanım oranı	%26.3 (6.5-46.1)	%37.8 (22.2-53.4)	0.6*
(iv) Bronşial semptomların oluş oranı	%9 (4-14)	%33.8 (28.1-39.5)	< 0.0001
(v) Yüksek TNSS varlığında bronşial semptomların oluşum oranı	%5.7 (0.4-28.7)	%46.5 (38.5-54.5)	< 0.0001
(vi) Yıl boyunca ortalama DYÖ	0.7 (0.4-1.1)	2.2 (1.5-3.0)	0.004
(vii) En azından bir klinik vizitte bronşial aşırı duyarlılık oluşum oranı	%5.3 (0.3-28.1)	%32.4 (17.3-47.5)	0.04 <sup>†</sup>
(viii) Yıl boyunca ortalama eNO (ppb)	9.7 (8-11.9)	17.2 (15.1-19.7)	< 0.0001

\* Chi-squared testinden.

<sup>†</sup> Fisher exact testinden.

semptomlarının mevcut olma olasılığı, düşük nazal semptom skorlarının mevcut olması durumu ile karşılaştırıldığında, yüksek nazal semptom skorlarının mevcut olması durumunda daha fazla idi (OR= 1.81, %95 güven aralığı 1.2-2.6). Persistan riniti olan bireylerde yaz ile karşılaştırıldığında, kış için bronşial semptomların görülme sıklığının daha yüksek olması yönünde, istatistiksel olarak sınırda anlamlılık düzeyinde olan bir eğilim bulunmakta idi (p= 0.05).

Hem histamine karşı bronşial yanıtılık (DRR), hem de havayolu inflamasyonu (eNO) persistan riniti olan bireylerde, kontrol ile karşılaştırıldığında, daha fazla idi (Tablo 2, vi, viii). Yıl boyunca en az bir klinik ziyarette bronşial aşırı yanıtılığın mevcut olması sıklığı persistan riniti olan bireylerde, kontrol ile karşılaştırıldığında, daha fazla idi (Tablo 2, vii). Ne kontroller için (p= 0.8), ne de riniti olan bireyler için (p= 0.4) DRR değerlerinde belirgin bir mevsimsel farklılık bulunmamakta idi. Persistan riniti olan bireyler için (p= 0.002), ancak kontroller için değil (p = 0.88), eNO düzeylerinde belirgin bir mevsimel farklılık mevcut idi. En yüksek ortalama eNO düzeyleri kış için 18.8 ppb idi (%95 güven aralığı 15.2 ile 23.2) ve en düşük ortalama eNO düzeyleri yaz için 12.3 ppb idi (%95 güven aralığı 9.5 ile 16.0). Sonbahar için ortalama eNO düzeyleri 16.4 ppb (%95 güven aralığı 12.7 ile 21.1) ve ilkbahar için 14.8 ppb idi (%95 güven aralığı 11.4 ile 19.0).

İki semptom grubu arasında eNO düzeyi (inflamasyon) ile DRR düzeyi (bronşial yanıtılık) açısından farklılık bulunup bulunmadığını belirlemek amacı ile persistan riniti olan bireyleri hiçbir

zaman bronşial semptomların varlığını bildirmemiş olanlar ve bir ya da birden fazla durumda bronşial semptomların varlığını bildirmiş olan şeklinde sınıflandırdık. Bronşial semptomların varlığı persistan riniti olan 37 bireyden 31 (%83.8)'inde, kontrol grubunda yer alan 19 bireyden ise sadece 5 (%26.3)'inde bildirilmişti. Persistan riniti olan bireylerden bronşial semptomların varlığını bildirenler ve bildirmeyenler arasında eNO açısından (18.0 (güven aralığı 15.5 ile 20.9) ppb karşısında 13.6 (güven aralığı 10.7 ile 17.3) ppb, p= 0.13) ya da (DRR 2.2 (güven aralığı 1.4 ile 3.2) % azalma/μmol karşısında 2.3 (güven aralığı 1.2 ile 3.5) % azalma/μmol, p= 0.98) açısından belirgin bir fark bulunmamakta idi.

### Polen sayımları ve polen duyarlılığının etkisi

Mayıs ile Kasım arasında polen sayımları kaydedildi ve 1998, 1999 ve 2000 yılları için ortalamaları alındı. En yüksek polen dönemleri, ortalama haftalık sayım 207 tohum/m<sup>3</sup> olmak üzere, Eylül ve Ekim idi ve en düşük sayımlar, ortalama haftalık sayım 10 tohum/m<sup>3</sup> olmak üzere, Mayıs ve Haziran'da saptanmakta idi.

Polen allerjisi olan ve olmayan denekler arasında bronşial semptomların bildirilmesi (p = 0.1), histamine karşı ortalama DRR (p = 0.7) ya da ortalama eNO düzeyi (p= 0.89) açısından belirgin bir farklılık bulunmamakta idi. Persistan riniti olan bireylerin aynı zamanda polen allerjilerinin mevcut olması durumunda nazal semptomlar ile bronşial semptomlar arasında daha güçlü bir ilişkinin bulunması söz konusu değildi (p= 0.15). Polen

allerjisi olan deneklerde bronşiyal semptomlar ( $p=0.07$ ) ya da DRR ( $p=0.8$ ) açısından belirgin bir mevsimsel farklılık mevcut olmamakla birlikte eNO kış için daha yüksek idi ( $p=0.03$ ). Polen allerjisi olmayan deneklerde bronşiyal semptomlar ( $p=0.66$ ), DRR ( $p=0.4$ ) ya da eNO ( $p=0.11$ ) açısından belirgin bir mevsimsel farklılık mevcut değildi.

### Tartışma

Bu çalışma persistan riniti olan, ETK'na karşı allerjik olan ve allerjen düzeylerinin sürekli şekilde yüksek olduğunun bilindiği bir çevrede yaşayan bireylerde yüksek nazal semptom skorlarının mevcut olmasının bronşiyal semptomlar ile belirgin şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir. Persistan riniti olan bireyler için nazal semptom skorları, riniti olmayan kontroller ile karşılaştırıldığında, daha yüksek idi ve persistan riniti olan bireyler çalışmada değerlendirilen zamanların %65'inde daha yüksek nazal semptom skorları bildirmektedirler. Bronşiyal yanıtılık ve inflamasyon (DRR ve eNO) persistan riniti olan bireylerde, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, artmış olmakla birlikte bu değerler persistan riniti olan bireylerden bronşiyal semptomları olanlar ve olmayanlar arasında farklılık göstermemektedir. Hem ETK'na karşı allerjisi, hem de polen allerjisi olan bireylerde ise ilkbaharda eklenen allerjen yükü sadece eNO düzeylerinde bir kısım mevsimsel farklılık ile ilişkili idi.

Yüksek nazal semptom skorlarının varlığı bronşiyal semptomlar ile ilişkiliydi. Bu durum üst ve alt havayollarında eşlik eden bir inflamasyona işaret edebilir. Bazı çalışmalarda tartışıldığı şekilde rinit ve astım arasında karmaşık bir ilişki bulunmaktadır.<sup>10,22-24</sup> Rinit hem atopik bireylerde, hem de non-atopik bireylerde erişkin başlangıçlı astım için belirgin bir risk faktörüdür.<sup>25</sup> Rinitik bireyler için astım görülme sıklığı, non-rinitik bireyler ile karşılaştırıldığında, atopi için düzeltme yapıldıktan sonra, daha yüksektir ve bronşiyal aşırı yanıtılık allerjik riniti olan bireyler için sık bir bulgudur.<sup>26,27</sup> Bizim çalışmamızda bulunan persistan riniti olan bireylerden %32.4'ünde yıl içinde en az bir klinik ziyaret sırasında histamine karşı bronşiyal aşırı duyarlılık mevcut idi. Persistan riniti olan bireylerde,

non-allerjik kontroller ile karşılaştırıldığında, histamine karşı DRR'nin daha yüksek olduğu bulgumuz üst ve alt havayollarında eşlik eden bir inflamasyonun bulunabileceği görüşünü desteklemektedir. Bununla birlikte bizim çalışmamızda bulunan persistan riniti olan bireyler için 2.2 olan ortalama DRR normal aralık içinde yer almaktadır ve bronşiyal aşırı duyarlılığa işaret etmemektedir. Ancak, bu değer bizim çalışmamızda bulunan kontrol grubu için ortalama DRR ile karşılaştırıldığında belirgin şekilde yüksektir ve bu durum klinik açıdan önemli olabilir. Aynı zamanda rinit ve astım semptomları arasında bulunan ilişkinin hayvan ve kurt allerjisi için, polen allerjisi ile karşılaştırıldığında, daha güçlü olduğu da bildirilmiştir.<sup>28</sup> Bu durum büyük olasılık ile hayvan ve kurt allerjenlerinin, polen ile karşılaştırıldığında, daha küçük partikül büyüklüğüne sahip olmalarından, bu nedenle bu allerjenlerin solunum yolundaki yolculuklarının daha derine doğru gerçekleşmesinden ve persistan allerjenlere maruz kalma süresinin, aralıklı allerjenlere maruz kalma süresi ile karşılaştırıldığında, belirgin şekilde daha uzun olmasından kaynaklanmaktadır.

Bu çalışmadan elde edilen önemli bir bulgu persistan riniti olan bireylerde bronşiyal ve nazal semptomlar arasında var olan ilişkinin bu bireyleri astmatik semptomların ortaya çıkması yönünden daha fazla risk altına sokmasıdır. Aynı zamanda, persistan riniti olan bireylerin, aralıklı riniti olan bireyler ile karşılaştırıldığında, mevsimsel allerjenler için görüldüğü gibi yılın kısa bir bölümünde değil, yıl boyu mevcut olan allerjenlere sürekli olarak maruz kalmaları nedeni ile bronşiyal semptomların ortaya çıkması açısından daha fazla risk altında oldukları da düşünülebilir. Riniti olan bu bireylerin tanı konulmamış olan çok hafif astımlıların olduğu ve bu hafif astımın, riniti olan bireylerde inflamasyonun ve semptomların optimal şekilde tedavi edilmemesi durumunda, kötüleşme yönünden risk altında olduğu düşünülebilir.

eNO astım ve rinit benzeri atopik hastalıklarda havayolu inflamasyonunun dolaylı bir belirteçidir.<sup>8,9,29</sup> Henriksen'in grubunun persistan ve aralıklı allerjik rinitin eNO düzeyleri üzerindeki etkisini

araştırdığı bir çalışmada eNO düzeyinin allerjik riniti olan bireylerde, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, 1.5 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir.<sup>30</sup> Bizim çalışmamızda eNO düzeyinin allerjik riniti olan bireylerde, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, 1.8 kat daha yüksek olduğu bulundu. Aynı zamanda Henriksen'in çalışmasında da başlangıç eNO konsantrasyonunun, sadece aralıklı sensitizasyonu olan bireyler ile karşılaştırıldığında, hem aralıklı (mevsimsel) sensitizasyonu, hem de persistan (yıl boyu) sensitizasyonu olan bireylerde belirgin şekilde daha yüksek olduğu bulundu. Persistan riniti olan bireylerde, aralıklı riniti olan bireyler ile karşılaştırıldığında, eNO ölçümü yapılarak saptanan havayolu inflamasyonunda artışın, aralıklı riniti olan bireylerin göreceli olarak kısa süre ile allerjenlere maruz kalmasına karşın persistan riniti olan bireylerin yıl boyunca allerjenlerine maruz kalmalarından kaynaklanması olasıdır. Bizim çalışmamızda persistan riniti olan bireylerde havayolu inflamasyonunun belirleyicileri olarak saptanan bronşial aşırı duyarlılık ve eNO artışı burun ile akciğer arasında bir bağlantı açısından kanıtlara katkıda bulunmaktadır. Ancak, bizim çalışmamızda tüm bronşial semptomların yaklaşık olarak yarısı nazal semptom skorları normal aralıkta bulunduğu durumda ortaya çıkmıştır. Bu durum persistan riniti olan bireylerde bronşial semptomların yüksek nazal semptom skorlarının eşlik etmemesi durumunda da sık şekilde yaşanabileceğini düşündürmektedir. Buna karşılık, yüksek nazal semptom skorlarının açık şekilde bronşial semptomlar ile ilişkili olduğu bulunmuştur (OR= 1.7). Bizim çalışmamızda bulunan persistan riniti olan bireylerden bronşial semptomların görülme sıklığı en yüksek olanlarda aynı zamanda eNO düzeyleri de daha yüksek idi. Bu durum, istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine erişmemiş olmakla birlikte, karşılaştırma grubumuzda yer alan persistan riniti olan bireylerin çok az sayıda olması ve bronşial semptomların düşük görülme sıklığı ile mevcut olmasına bağlı olabilir. Sayıca daha fazla olan persistan riniti olan bireylerden bronşial semptomların mevcut olduğunu bildirenler ancak astımın mevcut olduğunu inkar edenlerin bulunması, bu bireylere tanı konulmamış olması durumunda uy-

gun tedavinin uygulanması olasılığının çok düşük olması nedeni ile düşündürücüdür.

Çalışma bölgemizde polenlerin izlenmesi en yüksek polen döneminin güney yarım kürede ilkbahar ayları olan Eylül ve Ekim olduğunu doğruladı. Persistan riniti olan bireylerden polene karşı duyarlı olan alt grupta polen allerjisi olan bireyler ile olmayan bireyler arasında bronşial yanıtılık, ortalama eNO düzeyi ya da bronşial semptomları yönünden farklılık yoktu. Alt grup analizi diğer farklılıkların saptanması açısından yeterli istatistiksel güce sahip olmamış olabilir. Polen allerjisi olan bireylerde kış için en yüksek olacak şekilde ortalama eNO düzeyinde mevsimsel bir farklılık bulunmaktaydı.

Solunum yolu enfeksiyonlarının bildirildiği tüm verilerin analizden çıkarmış olmamıza karşın bireylerin sinüs semptomlarının nedeninin allerji ya da üst solunum yolu enfeksiyonu olduğunu belirlemek konusunda güçlük yaşamış olmaları olasıdır. Ancak, üst solunum yolu enfeksiyonlarının görülme sıklığı riniti olan bireyler ile kontrol grubu arasında benzerlik göstermekte idi ve bu bulgu aynı zamanda benzer bir çalışmada da bildirilmiştir.<sup>31</sup>

Özet olarak, gerçek yaşam durumunda, persistan riniti olan bireylerde 1 yıl boyunca persistan nazal semptomların mevcut olduğunu, yüksek nazal semptom skorlarının bronşial semptomlar ile ilişkili olduğunu ve bronşial yanıtılığın ve eNO düzeyinin artmış olduğunu gösterdik. Bu bireylerden bazılarında, astımın dışarıda bırakılması açısından yapılabilecek olanların en iyisini yapmış olmakla birlikte, tanı konmamış çok hafif düzeyde astım olması olasılığını dışarıda bırakamayız. Kış boyunca, ancak ilkbahar boyunca değil, persistan riniti olan bireylerden polene karşı duyarlı olan alt grupta eNO düzeyinin ek olarak arttığı gözlemlendi. Ancak, polenlerin neden olduğu ek allerjen yükü ETK'na karşı yüksek oranda maruz kalma durumunda hastalık üzerinde sadece marjinal etkiye sahipti.

Yüksek nazal semptom skorları persistan riniti olan bireylerde bronşial semptomlar ile güçlü bir



ilişki içinde idi. Bu bulgular üst ve alt havayolları arasında semptomlar ile inflamasyon arasında bir bağlantı var olduğu tartışmasına katkıda bulunmaktadır. Persistan riniti olan bireyler ile bu bireyler ile ilgilenen hekimler, özellikle artmış nazal semptomların varlığında, bronşial semptomların ortaya çıkabilme riskleri konusunda hazırlıklı olmalıdır ve tedavilerini ve hastalığın idaresini bu duruma uygun şekilde ayarlamalıdır.

### KAYNAKLAR

- Jalaludin B, Xuan W, Mahmic A, Peat J, Tovey E, Leeder S. Association between Der p 1 concentration and peak expiratory flow rate in children with wheeze: a longitudinal analysis. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:382-6.
- Gergen PJ, Turkeltaub PC. The association of individual allergen reactivity with respiratory disease in a national sample: data from the second national health and nutrition examination survey, 1976-80 (NHANES II). *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:579-88.
- Johansson SGO, Hourihane JOB, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001;56:813-24.
- Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N, The Workshop Expert Panel. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA). In collaboration with the World Health Organization. Executive Summary of the Workshop Report, 7-10 December 1999, Geneva, Switzerland. *Allergy* 2002;57:841-55.
- Rose A. Chronic illness in general practice. *Fam Pract* 1984;1:441-8.
- Yan K, Salome CM. The response of the airways to nasal stimulation in asthmatics with rhinitis. *Eur J Respir Dis* 1983;64(Suppl 128):105-8.
- Corren J, Adinoff AD, Buchmeier AD, Irvin CG. Nasal beclomethasone prevents the seasonal increase in bronchial responsiveness in patients with allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:250-6.
- Martin U, Bryden K, Devoy M, Howarth P. Increased levels of exhaled nitric oxide during nasal and oral breathing in subjects with seasonal rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:768-72.
- Kharitonov SA, Yates D, Robbins RA, Logan-Sinclair R, Shinebourne EA. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet* 1994;343:133-5.
- Braman SS, Barrows AA, DeCotiis BA, Settipane GA, Corrao WM. Airway hyperresponsiveness in allergic rhinitis. A risk factor for asthma. *Chest* 1987;91:671-4.
- Marks GBM, Tovey ER, Toelle BG, Wachinger S, Peat JK, Woolcock AJ. Mite allergen (Der p I) concentration in houses and its relation to the presence and severity of asthma in a population of Sydney schoolchildren. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:441-8.
- Pepys J. Skin testing. *Br J Hosp Med* 1975;14:412-7.
- Yan K, Salome CM, Woolcock AJ. Rapid method for the measurement of bronchial responsiveness. *Thorax* 1983;38:760-5.
- Quanjer PH, Dalhuijsen A, Van Zomeren BC. Summary equations of reference values. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1983;19(Suppl 5):45-51.
- O'Connor G, Sparrow D, Taylor D, Segal M, Weiss S. Analysis of dose response curves to methacholine. An approach suitable for population studies. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:1412-7.
- Peat JK, Salome CM, Bauman A, Toelle BG, Wachinger SL, Woolcock AJ. Repeatability of histamine bronchial challenge and comparability with methacholine bronchial challenge in a population of Australian schoolchildren. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:338-43.
- Peat JK, Salome CM, Berry G, Woolcock AJ. Relation of dose-response slope to respiratory symptoms and lung function in a population study of adults living in Busselton, Western Australia. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:860-5.
- Massaro AF, Gaston B, Kita D, Fanta C, Stamler JS, Drazen JM. Exhaled nitric oxide levels during treatment of acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:800-3.
- Salome CM, Roberts AM, Brown NJ, Dermand J, Marks GB, Woolcock AJ. Exhaled nitric oxide measurements in a population sample of young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159: 911-6.
- Kharitonov S, Alving K, Barnes PJ. Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations. *Eur Respir J* 1997;10:1683-93.
- Katellaris CH, Carrozzi FM, Burke TV, Byth K. A springtime Olympics demands special consideration for allergic athletes. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:260-6.
- Settipane R, Hagg G, Settipane GA. Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. *Allergy Proc* 2000;15:21-5.
- Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C, Liard R, Neukirch F. Perennial rhinitis: an independent risk factor for asthma in nonatopic subjects: results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:301-4.
- Bousquet J, Vignola AM, Demoly P. Links between rhinitis and asthma. *Allergy* 2003;58:691-706.
- Guerra S, Sherrill DL, Martinez FD, Barbee RA. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:419-25.
- Sibbald B, Rink E. Epidemiology of seasonal and perennial rhinitis: clinical presentation and medical history. *Thorax* 1991;46:895-901.

27. Townley RG, Ryo UY, Kolotkin BM, Kang B. Bronchial sensitivity to methacholine in current and former asthmatic and allergic rhinitis patients and control subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1975;56:429-42.
28. Linneberg A, Nielsen A, Frolund H, Madsen L, Dirksen F, Joergensen T. The link between allergic rhinitis and allergic asthma: a prospective population-based study. *The Copenhagen Allergy Study (Short Communication). Allergy* 2002;57:1048-52.
29. Gratziau C, Rovina N, Lignos M, Vogiatzis I, Roussos CH. Exhaled nitric oxide in seasonal allergic rhinitis: influence of pollen season and therapy. *Clin Exp Allergy* 2001;31:409-16.
30. Henriksen AH, Sue-Chu M, Lingaas Holmen T, Langhammer A, Bjermer L. Exhaled and nasal NO levels in allergic rhinitis: relation to sensitization, pollen season

and bronchial hyperresponsiveness. *Eur Respir J* 1999;13:301-6.

31. Hinrikssdottir I, Melen I. Allergic rhinitis and upper respiratory tract infections. *Acta Otolaryngol Suppl* 1994;515:30-2.

---

*Orijinal İngilizce şeklinden Türkiye Klinikleri tarafından tercüme edilmiştir. Türkçeye tercümesinin doğruluğundan Türkiye Klinikleri sorumludur, Blackwell Publishing Ltd. sorumluluk kabul etmemektedir.*

*Translated by Türkiye Klinikleri Publishing House from the original English language version. Responsibility for the accuracy of the translation in the Turkish language rests solely with Türkiye Klinikleri Publishing House and is not the responsibility of Blackwell Publishing Ltd.*

*To cite any of the material contained in this translation, in English or in translation, please use the full English reference at the beginning of each article. To reuse any of the material, please contact the original copyright holder, Blackwell Publishing.*