

Topikal İntranazal Steroid ile Tedavi Edilmiş Alerjik Rinitli Hastalarda Hücresel İmmünite ve Serum Sitokin Düzeylerindeki Değişiklikler

T. Karlıdağ, A. Gödekmerdan, İ. Kaygusuz, E. Keleş, Ş. Yalçın, H. Çetiner

Changes in cellular immunity and levels of serum cytokines in patients with allergic rhinitis who were treated with topical intranasal steroids

Objectives: Topical intranasal steroids are commonly used in the treatment of allergic rhinitis, because these agents are effective and well-tolerated. The aim of this study was to investigate the changes in serum cytokine levels and in cellular immunity in patients with allergic rhinitis after usage of intranasal steroids.

Methods: 22 patients (13 female and 9 male) with allergic rhinitis were included in the study and the ages range from 18 to 49 (mean age 29.6±10.3). Mometasone furoate (200 mcg/day) was administered intranasal to all patients once a day. The symptoms like sneezing, nasal obstruction, nasal discharge, eye and nose itching and smell disorders were examined in controls and before the treatment. Serum samples were taken from patients before treatment, after one-week treatment and after one-month treatment, and the serum levels of interleukin 1 and 4 (IL-1 and IL-4), interferon- γ (INF- γ), tumor necrosis factor- α (TNF- α), total IgE, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺ and CD16⁺ + CD56⁺ were measured.

Results: It was observed that the symptoms decreased partially after one-week and decreased significantly after one-month usage of topical intranasal steroids. When compared to the pretreatment term, the increase in the levels of INF- γ and decrease in the levels of IL-4 and total IgE, and slight increase in the levels of TNF- α were determined. There were no statistically significant differences in the levels of serum cytokines at the pretreatment term and after one-week treatment. The increase ($p<0.05$) in the levels of INF- γ and the decrease ($p<0.001$) in the levels of IL-4 and total IgE after one-month treatment were statistically significant, when compared to the pretreatment term. No changes were observed in the subgroup of serum lymphocytes.

Conclusion: Topical nasal steroids, which are commonly used in patients with allergic rhinitis, had effects on serum levels of INF- γ and IL-4 but had not cause changes in cellular immunity.

Key Words: Allergic rhinitis, nasal steroid, cytokine, cellular immunity.

Turk Arch Otolaryngol, 2005; 43(2): 96-100

Dr. Turgut Karlıdağ, Dr. İrfan Kaygusuz, Dr. Erol Keleş, Dr. Şinasi Yalçın, Dr. Hasan Çetiner
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Elazığ

Dr. Ahmet Gödekmerdan
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmunoloji Anabilim Dalı, Elazığ

Özet

Amaç: Topikal intranasal steroidler iyi tolere edildiklerinden ve etkili olduklarından allerjik rinit tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Bu çalışma ile allerjik rinitli hastaların topikal intranasal steroid kullanımı sonrası erken dönemdeki hücresel immünite ve serum sitokin düzeylerinde oluşan değişikliklerin araştırılması amaçlandı.

Yöntem: Kliniğimizde allerjik rinit tanısı alan yaşları 18-49 (ortalama yaş: 29.6±10.3; 13 kadın, 9 erkekten) arasında değişen toplam 22 hasta çalışmaya alındı. Tüm hastalara intranasal olarak günde bir kez mometason furoat sprey (200 mcg/gün) tedavisi uygulandı. Tedavi öncesi ve kontrollerde tüm hastalarda hapşırık, burun tıkanıklığı, burun akıntısı, burun kaşıntısı, gözde kaşıntı ve koku alma bozukluğu gibi semptomlar sorgulandı. Tedavi öncesi, tedavinin birinci haftası ve birinci ayında serum interlökin 1 ve 4 (IL-1 ve IL-4), interferon- γ (INF- γ), tümör nekrotizan faktör- α (TNF- α), total IgE, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺ ve CD16⁺ + CD56⁺ düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: Topikal intranasal steroid kullanımı sonrasında semptomların birinci hafta sonunda kısmen, birinci ayın sonunda ise belirgin bir şekilde azaldığı gözlemlendi. Tedavi öncesine göre tedavi sonrası serum sitokin düzeyleri değerlendirildiğinde INF- γ düzeyinde yükselme, IL-4 ve total IgE düzeyinde ise azalma saptandı. TNF- α 'da ise hafif bir yükselme vardı. Tedavi öncesi ile tedavinin birinci haftasındaki serum sitokin düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı. Tedavi öncesine göre tedavinin birinci ayındaki INF- γ düzeyindeki yükselme ($p<0.05$), IL-4 ve total IgE düzeylerindeki azalma ($p<0.01$) istatistiksel olarak anlamlı idi. Serum lenfosit alt grupları arasında ise herhangi bir değişiklik görülmedi.

Sonuç: Alerjik rinitli hastalarda yaygın olarak kullanılan topikal nazal steroidlerin, topikal etkilerinin yanı sıra serum INF- γ , IL-4 düzeyleri üzerine de etkili olduğu ve hücresel immünitede değişikliğe yol açtığı görüldü.

Anahtar Sözcükler: Alerjik rinit, nazal steroid, sitokin, hücresel immünite.

Türk Otolarengoloji Arşivi, 2005; 43(2): 96-100

Giriş

Alerjik rinit, son yıllarda sıklığı giderek artan, Ig E'nin aracılık ettiği, çocukların %10'undan, adolesan ve erişkinlerin ise %20'sinden fazlasını etkileyen immüno-lojik bir hastalıktır.¹

Uyarılan CD4+ T hücreleri, Th1 ve Th2 olmak üzere iki alt sınıfa ayrılır ve birbirinden farklı sitokin salgı-larlar. Th1'e farklılaşma durumunda, bu hücrelerden inter-feron-gama (INF- γ), interlökin-2 ve tümör nekrotizan faktör-alfa (TNF- α) gibi sitokinler salınır. INF- γ yapımı IL-4'ü inhibe eder ve dolayısı ile IgE sentezini engeller. Th2'ye farklılaşma sonucu bu alt sınıfın sitokinleri olan IL-4, IL-5, IL-6 ve IL-13 salınır. IL-4, IgE izotip çevrimi için gerekli sinyalleri oluştururken, IL-5 eozinofillerin farklılaşmasına ve proliferasyonuna yol açar.²⁻⁶ Th1 hücreler gecikmiş tip hipersensitivite yanıtının ve mak-rofaj aktivasyonunun oluşmasından, Th2 hücreler ise immünooglobulin sentezinden, özellikle IgE izotip çevri-minden sorumlu tutulmaktadır. Th1 ve Th2 arasında bir denge vardır. Bu dengenin Th2 lehine bozulmasının alerjik hastalıklara, Th1 lehine bozulmasının ise otoim-mün hastalıklara yol açtığı kabul edilmektedir.^{6,7}

İntranazal kortikosteroidler alerjik rinite bağlı burun belirtilerini tedavi etmede etkili olduklarından ve iyi to-lere edildiklerinden, alerjik rinit tedavisinde yaygın ola-rak kullanılmaktadır. Çalışmalarda, alerjik inflamasyo-nun topikal steroid tedavisi ile iyileştiği ve steroidlerin Th2 sitokinleri azaltarak geç faz reaksiyonları inhibe et-tiği gösterilmiştir.^{8,9} Topikal kortikosteroid ile tedavi edilmiş alerjik sinüzitlerde IL-4 ve IL-13 yapımının azal-dığı bildirilmiştir.¹⁰ Perennial alerjik rinitli hastalarda, to-pikal nazal steroid kullanımı sonrasında nazal mukozada T lenfosit alt grup düzeylerinin değiştiği bildirilmiş-tir.^{11,12}

Bu çalışma ile alerjik rinitli hastaların topikal intra-nazal steroid kullanımı sonrasında erken dönemdeki hücresel immünite ve serum sitokin düzeylerinde olu-şan değişikliklerin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Nisan 2002 - Haziran 2003 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Poliklini-ği'ne başvuran, alerjik rinit semptomları gösteren hasta-ların içerisinde çalışma grubu oluşturuldu. Alerjik rinit

semptomları gösteren, fizik muayene bulguları alerjik riniti destekleyen ve kanda spesifik IgE düzeyleri yük-sek olan perennial alerjik rinitli 22 hasta (13 kadın, 9 er-kek) çalışmaya alındı. Çalışma hakkında tüm hastalar bilgilendirilerek sözlü ve yazılı olarak onayları alındı. Çalışmadan 4 hafta önce, antihistaminik, antibiyotik, to-pikal veya oral steroid kullanma hikayesi olanlar, siga-ra ve alkol kullanımı, nazal polipozis veya immün bo-zukluğu olan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmanın içeriği hakkında hastalar bilgilendirilerek onayları alın-dı.

Hastaların tamamına intranazal olarak günde bir kez mometazon furoat sprey (Nasonex®) (200 mcg/gün) te-davisi uygulandı. Tedavi öncesi ve kontrollerde tüm hastalarda hapsirik, burun tıkanıklığı, burun akıntısı, burun kaşıntısı, gözlerde kaşıntı ve koku alma bozuk-luğu gibi belirtiler sorgulandı. Her şikayete göre "şid-detli, orta, hafif ve olmamasına" göre sırasıyla 3, 2, 1 ve 0 şeklinde puan verildi. Tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. hafta ve 1. aydaki bu altı semptomun kişi başına düşen matematiksel ortalaması hesaplandı ve tedavi öncesine göre tedavi sonrası sonuçlar karşılaştırıldı.

Sitokin ve total IgE düzeylerinin ölçülmesi için has-talardan tedavi öncesi, tedavinin birinci haftası ve birin-ci ayındaki kontrollerinin her birinde 5 ml venöz kan alınarak serumları ayrıldı ve ölçümler yapılan kadar serumlar -80°C'de saklandı. Tüm hastalardan benzer şekilde EDTA'lı tüpe 2 ml venöz kan alınarak zaman kaybetmeden lenfosit alt gruplarının tayini yapıldı.

Serum total IgE düzeyleri N-latex IgE (Almanya) ki-ti kullanılarak Behring Nephelometer 100 Analyzer ci-hazında nefelometrik yöntemle çalışıldı. Serum IL-1, IL-4, INF- γ , TNF- α düzeyleri Bender MedSystems (Avus-turya) kiti kullanılarak ELISA yöntemi ile ölçüldü. CD3+, CD4+ (T helper), CD8+ (T sitotoksik), CD4+/CD8+, CD19+ ve CD16+ + CD56+ düzeyleri ise bu lenfosit alt gruplarına karşı hazırlanmış "Beckman Coulter Immu-notech monoklonal" antikorları kullanılarak Coulter Epics XL-MLC (Beckman-Coulter, Miami, USA) flow- si-tometri cihazında ölçümler yapıldı.

İstatistiksel analiz

Semptom skorlarının karşılaştırılmasında ki-kare (χ^2) testi kullanıldı. Tedavi öncesi ve sonrası sitokin, IgE ve lenfosit alt grupları düzeylerinin değerlendirilmesinde tek yönlü Kruskal Wallis varyans analizi kullanıldı.

Gruplar arasında fark tespit edildiğinde, hangi gruplar arasında fark olduğunun tespiti için post ANOVA olarak Tukey HSD ve Dunnett-t test kullanıldı.

Bulgular

Hastaların yaşları 18-49 yıl (ortalama yaş: 29.6±10.3) arasında idi. Hastaların hiçbiri alerjik rinit nedeni ile daha önce düzenli bir tedavi almamıştı. Alerjik rinitin başlangıcından tedavi öncesine kadar semptomların ortalama süresi 2.4±1.1 yıl (dağılım: 1.5-4 yıl) idi.

Topikal intranazal steroid kullanımı sonrasında semptomların birinci hafta sonunda kısmen ($p>0.05$), birinci ayın sonunda ise istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı gözlemlendi ($p<0.01$). Tedavi öncesi değerlendirilen tüm alerjik rinit semptomlarının kişi başına düşen semptom skoru ortalaması 14.37±0.95 idi. Tedavinin birinci haftasında 9.56±0.83, birinci ayının sonunda ise 3.01±0.18 olarak saptandı.

Tedavi sonrası IL-1 ve IL-4 düzeyinde hafif bir düşme, IFN- γ ve TNF- α düzeyinde ise yükselme olduğu saptandı (Tablo 1). Tedavi öncesine göre tedavinin birinci haftasındaki serum sitokin düzeyinde oluşan değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tedavinin birinci ayındaki IL-1 ve TNF- α düzeyindeki değişikliklerde istatistiksel olarak anlamlı değilken; INF- γ düzeyindeki yükselme ($p<0.05$) ve IL-4 düzeyindeki azalma ($p<0.001$) istatistiksel olarak anlamlı idi.

Tablo 1. Topikal nazal steroid ile tedavi edilmiş alerjik rinitli hastalarda serum sitokin düzeyleri.

Sitokinler	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	
		1. hafta	1. ay
İnterlökin-1 (pg/ml)	139.65±19.48	138.45±21.51	133.16±17.63
İnterlökin-4 (pg/ml)*	16.63±4.29	13.63± 2.85	9.40± 0.76†
İnterferon- γ (pg/ml)*	2.84±0.76	3.16± 0.56	4.66± 0.59‡
Tümör nekrotizan faktör- α (pg/ml)	19.40± 2.22	21.31±1.24	22.36±1.44

Tüm değerler ortalama ± SD olarak verilmiştir.

* $p<0.05$ (tek yönlü ANOVA)

† $p<0.05$ Tedavi öncesi ile 1. ay (Dunnett- t)

‡ $p<0.001$ Tedavi öncesi ile 1. ay (Dunnett-t)

Tedavi sonrası serum total IgE düzeyinde ise azalma saptandı. Tedavinin birinci haftasında serum IgE düzeyindeki belirgin bir değişiklik izlenmezken; tedavinin birinci ayındaki serum total IgE düzeyindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.01$).

Tedavi sonrasındaki birinci hafta ve aydaki CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD16+ + CD56+ ve CD4+/CD8+ düzeyinde belirgin bir değişiklik saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 2).

Tablo 2. Topikal nazal steroid ile tedavi edilmiş alerjik rinitli hastalarda serum lenfosit alt grup düzeyleri.

Sitokinler	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	
		1. hafta	1. ay
CD3+	70.41±7.53*	70.23±9.06	70.00±7.99
CD4+	42.57±7.45*	44.54±6.0	42.70±6.91
CD8+	31.98±6.50*	30.02±6.68	29.67±6.31
CD19+	12.33±4.60*	12.73±4.30	10.22±2.68
CD16+ + CD56+	16.71±7.17*	16.13±6.30	16.12±9.74
CD4+/CD8+	1.43±0.44*	1.61±0.54	1.54±0.65

Tüm değerler (%) ortalama ± SD olarak verilmiştir

* $p>0.05$ (tedavi öncesi ile 1. hafta), $p>0.05$ (tedavi öncesi ile 1. ay)

Tartışma

İmmün cevabın düzenlenmesi (humoral ve hücrel immünite), esas olarak immün hücrelerden salınan sitokinler tarafından sağlanmaktadır. Th2'den salınan sitokinlerin humoral cevabın oluşumunda ve tip I alerjik reaksiyonların patogeneğinde görev aldığı bilinmektedir.⁷ T lenfositlerinden salınan sitokinler alerjik hastalıklar üzerinde önemli rol oynamaktadır. Alerjik cevabın geç safhalarında sıklıkla IL-4 ve IL-5 gibi sitokin düzeyleri artar. Th2 alt sınıfının sitokinlerinden IL-4, IgE sentezini artırırken; Th1 alt sınıfı sitokinlerinden olan INF- γ ise IgE sentezini inhibe etmektedir.^{3,13,14}

Nakai ve ark.¹⁵ mevsimsel alerjik rinitli hastalarda alerjenle temas sonrasında tüm hastalarda IL-4 düzeyinin arttığını, IL-5 düzeyinin ise sadece semptomatik hastalarda arttığını ve INF- γ düzeyinin ise değişmediğini bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada ise alerjik rinitli hastalarda total IgE ile birlikte IL-4 düzeyinin de yüksek olduğu ve INF- γ düzeyinin düşük olduğu tespit edilmiştir.¹⁶

Alerjik rinitli hastalarda bozulmuş olan Th1 ve Th2 dengesinin yeniden temini için çalışmalar sürmektedir. Bu konuda Cavallo ve ark.'nın¹⁷ çalışmasında, alerjik rinitli hastalara hücrel immünite için bir stimulus olan BCG aşısı yapılmış, dört ay sonra spesifik ve total IgE düzeylerinde düşme, INF- γ düzeyinde artma saptanmış ve BCG aşısının önemli şekilde Th2 cevabını azalttığı ileri sürülmüştür.

Kondo ve ark.⁸ topikal nazal steroid ile tedavi edilmiş alerjik ve alerjik olmayan kronik sinüzitli hastaların mukozalarında topikal nazal steroidlerin güçlü bir anti-inflamatuar etki gösterdiğini bildirmişlerdir. Özellikle alerjik hastaların mukozalarındaki IL-4 ve IL-5 düzeylerinin önemli derecede azaldığını saptamışlardır. Kronik rinosinüzitli hastalarda, klaritromisin ve prednizolon kullanımı sonrasında mukozal kültür spesmenlerinde IL-5, IL-8 ve granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör gibi sitokinlerin üretiminin azaldığı gösterilmiştir.¹⁸

Önceki çalışmalar, topikal kortikosteroidlerin, alerjenlerin indüklediği geç nazal yanıtta kullanılması durumunda ortaya çıkan inflammatuar hücre infiltrasyonu inhibisyonunun, kısmen Th2 tip sitokinleri azaltması üzerinden gerçekleştiğini düşündürmektedir.⁹ Mometazon furoat, duyarlılaştırılmış sıçan akciğerinde ve insan periferik CD4⁺ T kültür hücrelerinde IL-4 ve IL-5 üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir.^{19,20} Ciprandi ve ark.²¹ alerjik rinitli hastalarda iki haftalık intranazal mometazon furoat tedavisi sonrasında, plasebo uygulanan kontrol grubuna göre klinik semptomların anlamlı düzeyde düzeldiğini, mukozadaki eozinofil ve nötrofil infiltrasyonunun azaldığını, TNF- α düzeyinin arttığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda, topikal nazal steroid tedavisinin birinci haftasında semptomların kısmen düzeldiği, birinci ayın sonunda ise anlamlı olarak ($p < 0.01$) düzeldiğini saptadık.

Topikal nazal steroid ile tedavi edilmiş alerjik rinitli hastaların burun sıvılarında yapılan bir çalışmada ise tedavi sonrasında Th2 sitokin (IL-4, IL-6 ve IL-10) düzeylerinin azaldığı; buna karşı INF- γ , IL-1 beta ve TNF- α düzeylerinde önemli bir değişikliğin oluşmadığı gösterilmiştir.²² Bizim çalışmamızda topikal nazal steroid tedavisi sonrasında klinik semptomların düzelmesine paralel olarak periferik kanda birinci ayın sonunda IgE düzeyinin de düştüğü ($p < 0.01$) dikkati çekmektedir. IgE sentezinden sorumlu olan IL-4 düzeyindeki düşme ($p < 0.05$) ile birlikte dolaylı olarak IgE sentez inhibisyonu yapan INF- γ düzeyinde de yükselme ($p < 0.001$) saptadık. IL-1 düzeyinde ise bir değişiklik saptanmadı.

Perennial alerjik rinitli hastalarda, CD4⁺ ve CD25⁺ T lenfosit düzeylerinde göreceli olarak yükselme olduğu gösterilmiştir.¹¹ Holm ve ark.¹² perennial alerjik rinitli hastalarda uzun süreli topikal nazal steroid kullanımı sonrasında kontrol grubuna göre semptomların düzel-

diğini rapor etmişlerdir. Bununla birlikte bu hastalarda tedaviden bir yıl sonraki dönemde epitelde CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ T lenfositleri, mast hücreleri ve eozinofil sayısının önemli düzeyde düştüğünü bildirmişlerdir. Çalışmamızda topikal nazal steroid kullanımı sonrasında, tedavinin birinci hafta ve ayında periferik kandaki CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺, CD16⁺ + CD56⁺ ve CD4⁺/CD8⁺ düzeylerinin herhangi birinde değişiklik izlenmedi.

Alerjik rinitli hastalarda yaygın olarak kullanılan topikal nazal steroidler, topikal etkilerinin yanı sıra serum INF- γ düzeyinde yükselmeye ve IL-4 düzeyinde ise azalmaya neden olmaktadır. Sonuç olarak, alerjik rinit tedavisinde kullanılan topikal nazal steroidlerin, kısmen immüniteyi Th1 lehine değiştirerek etki ettikleri söylenebilir. Fakat topikal steroidlerin kan sitokinleri üzerine olan etkilerinin daha ayrıntılı olarak ortaya konulabilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Schenkel EJ, Skoner DP, Bronsky EA, et al. Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis after one year of treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray. *Pediatrics* 2000; 105: E22.
2. Bahçeciler NN, Barlan IB, Başaran MM. İmmünglobulin E sentezinin regülasyonu. *Aktüel Tıp Dergisi* 1999; 4: 491-3.
3. Maggi E, Parronchi P, Manetti R, et al. Reciprocal regulatory effects of IFN-gamma and IL-4 on the in vitro development of human Th1 and Th2 clones. *J Immunol* 1992; 148: 2142-7.
4. Seder RA, Paul WE. Acquisition of lymphokine-producing phenotype by CD4⁺ T cells. *Annu Rev Immunol* 1994; 12: 635-73
5. Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunol Today* 1996; 17: 138-46.
6. Umetsu DT, DeKruyff RH. TH1 and TH2 CD4⁺ cells in human allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 1-6.
7. Soderlund A, Gabrielsson S, Paulie S, Hammarstrom ML, Rak S, Troye-Blomberg M. Allergen induced cytokine profiles in type I allergic individuals before and after immunotherapy. *Immunol Lett* 1997; 57: 177-81.
8. Kondo H, Nachtigal D, Frenkiel S, Schotman E, Hamid Q. Effect of steroids on nasal inflammatory cells and cytokine profile. *Laryngoscope* 1999; 109: 91-7.
9. Masuyama K, Jacobson MR, Rak S, et al. Topical glucocorticosteroid (fluticasone propionate) inhibits cells expressing cytokine mRNA for interleukin-4 in the nasal mucosa in allergen-induced rhinitis. *Immunology* 1994; 82: 192-9.
10. al Ghamdi K, Ghaffar O, Small P, Frenkiel S, Hamid Q. IL-4 and IL-13 expression in chronic sinusitis: relationship with cellular infiltrate and effect of topical corticosteroid treatment. *J Otolaryngol* 1997; 26: 160-6.
11. Peroni DG, Feather IH, Wilson SJ, Holgate ST, Howarth PH. Comparative study of three T-lymphocyte subsets in the nasal mucosa of perennial and seasonal rhinitics [Abstract]. *Eur Respir J* 1994; 7: 240S

12. Holm AF, Godthelp T, Fokkens WJ, et al. Long-term effects of corticosteroid nasal spray on nasal inflammatory cells in patients with perennial allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 1356-66.
13. Kay AB. T lymphocytes and their products in atopic allergy and asthma. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1991; 94: 189-93.
14. Pene J, Rousset F, Briere F, et al. IgE production by normal human B cells induced by alloreactive T cell clones is mediated by IL-4 and suppressed by IFN-gamma. *J Immunol* 1988; 141: 1218-24.
15. Nakai Y, Ohashi Y, et al. Allergen-induced mRNA expression of IL-5, but not of IL-4 and IFN-gamma, in peripheral blood mononuclear cells is a key feature of clinical manifestation of seasonal allergic rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126: 992-6.
16. Rousset F, Robert J, Andary M, et al. Shifts in interleukin-4 and interferon-gamma production by T cells of patients with elevated serum IgE levels and the modulatory effects of these lymphokines on spontaneous IgE synthesis. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 58-69.
17. Cavallo GP, Elia M, Giordano D, Baldi C, Cammarota R. Decrease of specific and total IgE levels in allergic patients after BCG vaccination: preliminary report. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128: 1058-60.
18. Wallwork B, Coman W, Feron F, Mackay-Sim A, Cervin A. Clarithromycin and prednisolone inhibit cytokine production in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2002; 112: 1827-30.
19. Chapman RW, Schring BS, Garlisi GG. Effect of inhaled mometasone furoate on inflammatory cell influx and cytokine levels in the lungs of allergic mice [Abstract]. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 354.
20. Umland SP, Nahrebne DK, Razac S, Billah MM, Egan RW. Effects of mometasone furoate and other glucocorticoids on cytokine production from cultured peripheral blood CD4+ cells [Abstract]. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 288.
21. Ciprandi G, Tosca MA, Passalacqua G, Canonica GW. Intranasal mometasone furoate reduces late-phase inflammation after allergen challenge. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86: 433-8.
22. Benson M, Strannegard IL, Strannegard O, Wennergren G. Topical steroid treatment of allergic rhinitis decreases nasal fluid TH2 cytokines, eosinophils, eosinophil cationic protein, and IgE but has no significant effect on IFN-gamma, IL-1beta, TNF-alpha, or neutrophils. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 307-12.

İletişim Adresi: Dr. Turgut Karlıdağ
Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi
Kulak Burun Boğaz Kliniği
23119 ELAZIĞ
Tel: (0424) 233 35 35 / 1598
Faks: (0424) 238 80 96
e-posta: turgut_karlidag@yahoo.com