

ARAŞTIRMALAR / RESEARCH ARTICLES

Topikal Mometazon Furoat Nazal Sprey Tedavisinin Alerjik Rinit Kliniği, IL-4 ve IL-8 Düzeyleri Üzerine Etkisi*

S. Başak, H. Eyigör, M. Eyigör, D. Kozacı

The Effects of Topical Mometasone Furoate Nasal Spray Therapy on Allergic Rhinitis Symptoms, IL-4, and IL-8 Levels

Objectives: We investigated the effects of mometasone furoate nasal spray (MFNS) on cytokine levels of patients with allergic rhinitis and compared interleukin (IL)-4 and IL-8 levels before (BT) and after therapy (AT).

Materials and Methods: Twenty-two patients with symptoms of allergic rhinitis were included in the study. Total rhinitis scores and physical examination findings were recorded, IL-4 and IL-8 levels were measured in serum and nasal lavage. After patients received 100 mcg MFNS daily (Nasonex®) for a month, symptoms scores and physical examination findings were recorded on weeks one and four, and IL-4 and IL-8 levels measured at the end of the fourth week.

Results: The mean nasal lavage levels of IL-8 and IL-4 were 460.35±41.82 pg/ml and 10.16±0.75 pg/ml BT, and 396.84±43.23 pg/ml and 9.84±0.27 pg/ml AT, respectively (p>0.05). Symptom scores BT, after one week of therapy and at the end of fourth week were 17.18 (±3.97), 10.36 (±2.85) and 9.45 (±3.22), respectively ($\chi^2=32.95$, p<0.001). Serosal secretions significantly decreased during fourth week compared to BT (p=0.035). The oedema of nasal turbinates decreased significantly at the end of fourth week (p<0.001).

Conclusion: MFNS therapy significantly reduced the symptoms of rhinitis starting from the first week of treatment and were effective at the end of 4th week. There was a significant decrease in nasal oedema following the treatment. However, clinical improvement was independent from the changes in IL-4 and IL-8 levels suggesting that other mechanisms might be involved in anti-inflammatory activity of mometasone furoate.

Key Words: Allergic rhinitis, interleukin-4, interleukin-8, mometasone furoate.

Türk Arch Otolaryngol, 2003; 41(2): 75-80

Dr. Sema Başak
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı

Dr. Hülya Eyigör
Aydın Devlet Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği

Dr. Mete Eyigör
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Dr. Didem Kozacı
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı

* Bu çalışma Schering Plough firması tarafından desteklenmiştir.

Özet

Amaç: Bu çalışmada mometazon furoat nazal sprej (MFNS) tedavisinin alerjik rinitli hastaların semptomları ile muayene bulguları üzerine etkinliği ve tedavi öncesi (TÖ) / tedavi sonrası (TS) serumda ve nazal lavaj sıvılarında interlökin (IL)-4 ve IL-8 düzeylerine etkisi araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: İlk muayene sırasında alerjik rinit yakınmalarının en az ikisine sahip olan 22 hastanın semptomları skorlandı, muayene bulguları kaydedildi; serumda ve nazal lavaj sıvısında IL-4 ve IL-8 değerleri saptandı. Hastalara günde bir kez 100 mcg MFNS (Nasonex®) başlandı. TS birinci ve dördüncü haftada semptomlar ve muayene bulguları yeniden değerlendirildi. TS dördüncü hafta nazal lavaj/serum IL-4 ve IL-8 değerleri ölçüldü.

Bulgular: TÖ/TS nazal lavaj IL-8 ortalaması (sırasıyla 460.35±41.82 pg/ml, 396.84±43.23 pg/ml) ve IL-4 ortalaması (sırasıyla 10.16±0.75 pg/ml, 9.84±0.27 pg/ml) istatistiksel olarak anlamlı fark göstermedi (p>0.05). Semptom skorları ortalaması TÖ 17.18 (±3.97), tedavinin birinci haftasında 10.36 (±2.85) ve tedavinin dördüncü haftasında 9.45 (±3.22) idi. Skor ortalamalarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($\chi^2=32.95$, p<0.001). Seröz akıntı TS dördüncü haftada anlamlı olarak azaldı (p=0.035). Konka ödeminde TÖ ile TS dördüncü hafta arasında ve TS birinci hafta ile TS dördüncü hafta arasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma meydana geldi (sırasıyla p<0.001, p=0.002).

Sonuç: Hastalarımızda MFNS tedavisi ilk haftadan itibaren anlamlı klinik bir düzelmeye meydana getirmiş ve bu iyileşme dördüncü haftada da artarak devam etmiştir. Muayene ile dört haftalık TS konka ödeminde belirgin bir azalma saptanmıştır. Ancak IL-4 ve IL-8 düzeylerindeki değişim bu klinik düzelmeyi açıklayacak biçimde olmamıştır. Hastalarımızda dört haftalık MFNS ile elde edilen klinik düzelmelerin, bu araştırmanın kapsamı dışındaki mekanizmalara bağlı olarak ortaya çıktığını düşünmekteyiz.

Anahtar Sözcükler: Alerjik rinit, interlökin-4, interlökin-8, mometazon furoat.

Türk Otolarengoloji Arşivi, 2003; 41(2): 75-80

Giriş

Alerji, enfeksiyon, iritasyon gibi nedenlerle üst ve alt solunum yollarında oluşan enflamasyon, solunum yolu epitelinde üretilen enflamatuar mediatörler aracılığı ile ortaya çıkmaktadır. Son yıllarda enflamasyonda rol oynayan çok sayıda yeni proenflamatuar sitokinlerin bulunması alerjik rinit üzerine yapılan araştırmaların yönünü bu mediatörlere doğru çevirmiştir.¹ İlk kez 1960'lı yıllarda tanımlanan sitokinler yakın ve/veya uzak hücre ve dokuların büyüme, farklılaşma ve aktivasyonlarında rol oynayan proteinlerdir. İlk tanımlandığı yıllarda bu proteinlerin kaynağının lenfositler ve makrofajlar olduğu düşünülmüş ve bu nedenle 'lenfokin ve monokin' tanımı kullanılmıştır.² Sonraki yıllarda immün ve enflamatuar hücrelerden başka hücrelerin de bu proteinleri üretebilme yeteneği olduğu anlaşılmış ve sitokin ailesi içinde interferonlar, interlökinler (IL), kemokinler, koloni stimüle eden faktör, diferansiyasyon ve büyüme faktörleri ve tümör nekrotizan faktör-alfa (TNF- α) vardır.¹ Alerjik enflamasyonda eozinofillerin dokuya infiltrasyonu, mast hücrelerinin ve T lenfositlerin aktivasyonu ile gerçekleşmektedir. Alerjik rinitli hastaların serumlarında, nazal sekresyonlarında veya nazal doku biyopsilerinde IL-1, IL-4, IL-5, IL-8 ve TNF- α gibi proenflamatuar sitokinlerin yanı sıra eozinofil ve nötrofil gibi enflamatuar hücrelerin durumu bir çok kez araştırılarak alerjik enflamasyonu ortaya çıkaran mekanizmalara yanıt aranmıştır.³⁻⁸

Topikal kortikosteroidler (TKS) erken ve geç fazın her ikisine de etki ederek alerji semptomları üzerine etkilidirler.⁹ Enflamatuar yolun hücre trafiğini değiştirme, enflamatuar hücrelerden mediatör serbestleştirilmesini bloke etme, sitokinlerin üretim veya aktivitesini inhibe etme gibi birçok rolü gösterilmekle birlikte etki mekanizmaları hala tam olarak bilinmemektedir.⁹ TKS diğer alerjik rinit semptomlarının yanı sıra özellikle burun tıkanıklığı üzerine etkilidirler. Mometazon furoat yeni, etkin bir sentetik glukokortikoiddir; inhale preparatları astımda, nazal topikal spreyi alerjik rinitli hastaların tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır.¹⁰ Bu çalışmada alerjik rinitli hastaların nazal lavaj sıvılarında ve se-

rumlarında mometazon furoat nazal sprey (MFNS) tedavisi öncesi ve sonrası iki proenflamatuar sitokin düzeyi araştırıldı. Bunlardan biri CD4 T hücrelerinin Th2 hücrelerine farklılaşmasının ana tetikleyicisi olan IL-4, diğeri esas olarak alerjinin geç fazında rol oynadığı düşünülen IL-8'dir.² Ayrıca MFNS tedavisinin alerjik rinit semptomları ve muayene bulguları üzerine etkisi irdelendi.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Mayıs-Haziran 2001 tarihleri arasında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Polikliniği'ne başvuran hastalar arasında yapıldı. Hastaların tümüne çalışma öncesi 'gönüllü bilgilendirilmiş onam formu' dolduruldu. İlk muayenede ardışık hapşırık-aksırık, burun akıntısı, burun tıkanıklığı, gözde, burunda ve damakta yanma-kaşıntı yakınmalarının en az ikisine sahip olan semptomatik 22 hasta çalışmaya alındı. Hastalardan bu 6 semptomu derecelendirmeleri istendi (1=yok, 2=hafif, 3=orta, 4=şiddetli; en yüksek skor 24, en düşük 6). Yakınmaların, yıl boyu riniti olan hastalarda en az altı aydır, mevsimsel riniti olan hastalarda ise en az iki mevsimdir sürmesi şartı arandı. Hastalar en az 15 gündür hiçbir antialerjik tedavi kullanmamışlardı ve hiçbirinde akut enfeksiyon bulgusu yoktu. Tedavi öncesi tek hekim tarafından nazal endoskopiye içeren bir KBB muayenesi yapıldı ve konkaların rengi (1=normal, 2=soluk), konka ödemi (1=normal, 2=ödemli) ve seröz akıntı miktarı (1=yok, 2=var) değerlendirilerek kaydedildi. Takiben 11 karışıklı cilt prick testi uygulandı. On beş dakika sonunda 5 mm ve üstü kızarıklık pozitif olarak kabul edildi. Tedavi öncesi hastaların nazal lavaj sıvıları toplanıp kan örnekleri alınarak IL-4 ve IL-8 değerleri saptandı. Tedavi için hastalara sabahları günde bir kez 100 μ g MFNS (Nazonex®) başlandı. Dört hafta sonra yeniden nazal lavaj ve serum IL-4 ve IL-8 değerleri ölçüldü. Tedavinin başlangıcından sonra birinci ve dördüncü haftalarda hastalar semptomlarını yeniden skorladılar ve muayene bulguları aynı hekim tarafından tekrar kaydedildi. Hem semptom skorları hem de muayene bulguları tedavi öncesi, tedaviden sonra birinci hafta ve tedavi sonrası dördüncü haftada karşılaştırıldı.

Nazal lavaj sıvısının toplanması

Hastalar oturur pozisyonda ve başları geriye doğru yatay düzlemle 30 derece açıda olacak şekilde bükülü iken her bir burun deliğine önceden 30°C sıcaklığa getirilmiş 5 ml serum fizyolojik solüsyonu verildi. Bu sırada hastadan yutkunmaması ve soluğunu tutması söylendi. On saniye sonra hastadan sıvıyı polipropilen bir kabın içine basınçlı bir şekilde boşaltması istendi. Toplanan lavaj sıvısı hemen buz kabına alındı. Mukus parçacıkları pipetleme ile homojenize edildikten sonra sıvı 4°C and 1800 g'de 10 dakika santrifüj edildi. Süpernatant ayrılarak -70°C'de saklandı. Süpernatant daha sonra IL-4 and IL-8 yönünden incelendi.¹¹

IL-4 ve IL-8 değerlendirilmesi

Örnekler çalışılincaya kadar -70°C'de saklandı. Örneklerden human IL-4 (BMS225 Bender MedSystems), human IL-8/NAP-1 (BMS204 Bender MedSystems) ELISA yöntemiyle firmanın önerileri doğrultusunda çalışıldı. Sonuçta standart ve örnekler 450 nm'de okutulup, lineer regresyon analizi ile hesaplandı.

İstatistiksel değerlendirmeler bağımlı gruplarda Student' t testi, McNemar, Friedman varyans analizi ve Wilcoxon testleri ile yapıldı ve anlamlılık düzeyi 0.05 olarak kabul edildi.

Bulgular

Hastalar 17-68 yaş (ortalama yaş 46±12.88) arasındaydı. Kadın/erkek oranı 14/8 idi. Hastaların 11'i yıl boyu, 11'i mevsimsel yakınmalar tanımlıyordu. Mevsimsel yakınma tanımlayan hastaların 10'unun, yıl boyu yakınmaları olan hastaların ise 6'sının cilt prick testleri pozitif. Üç hastaya daha önce bron-

şiyal astım tanısı konulmuştu. Hastaların beşinin ailesinde alerji öyküsü vardı.

IL-4 ve IL-8'in tedavi öncesi ve sonrası serum ve nazal lavaj sıvısı ortalama değerleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Serumda tedavi sonrası IL-8 ortalaması azalırken IL-4 ortalaması artmıştı. Ancak bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (p>0.05). Tedavi sonrası nazal lavaj sıvısında hem IL-4 hem de IL-8 ortalama değerleri düşmüştü. Bu değişiklikler de istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05). Tablo 2'de mevsimsel ve yıl boyu yakınmaları olan grupların ayrı ayrı serum ve nazal lavaj sıvısı ortalama IL-4 ve IL-8 değerleri gösterilmektedir. IL-8 ortalaması her iki rinit grubunda hem serum hem de nazal lavajda tedavi ile düşüş göstermişti. IL-4 ise serumda her iki grupta tedaviye rağmen artmıştı, nazal lavajda sıvısında ise artış mevsimsel rinitli hastalarda görülürken yıl boyu rinitte ortalama değerler düşmüştü. Her iki rinit grubunda tedavi öncesi ve sonrası değerler arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0.05).

Semptom skorları ortalaması tedavi öncesi 17.18 (±3.97), tedavinin birinci haftasında 10.36 (±2.85) ve tedavinin dördüncü haftasında 9.45 (±3.22) idi (Tablo 3). Skor ortalamalarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($\chi^2=32.95$, p=0.001). Anlamlılık tedaviden sonraki birinci ve dördüncü hafta skorları ile tedavi öncesi skorları arasındaki farktan kaynaklanıyordu (p=0.001).

Tedavi öncesi, tedaviden sonra birinci ve dördüncü haftada saptanan muayene bulguları Tablo 4'de gösterilmiştir. Konka renginde değerlendirme yapılan dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Seröz akıntı varlığı açısından tedavi öncesi ile tedavi sonrası dördüncü hafta arasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma mev-

Tablo 1. Serumda ve nazal lavajda IL-4 ve IL-8 ortalama değerleri (pg/ml).

	Serum ortalamaları (pg/ml)*			Nazal lavaj ortalamaları (pg/ml)*		
	TÖ (±SEM)	TS (±SEM)	p	TÖ (±SEM)	TS (±SEM)	p
IL-4	7.84 (±0.36)	9.14 (±0.84)	p>0.05	10.16 (±0.75)	9.84 (±0.27)	p>0.05
IL-8	58.30 (±36.66)	49.20 (±29.67)	p>0.05	460.35 (±41.82)	396.84 (±43.23)	p>0.05

* Bağımlı gruplarda Student' t testi, olgu sayısı = 22; TÖ = Tedavi öncesi; TS = Tedavi sonrası

Tablo 2. Yıl boyu ve mevsimsel rinitli hastalarda tedavi öncesi ve sonrası serum ve nazal lavaj IL-4 ve IL-8 ortalama değerleri (pg/ml).

		Serum ortalamaları (pg/ml)*			Nazal lavaj ortalamaları (pg/ml)*		
		TÖ (±SEM)	TS (±SEM)	p	TÖ (±SEM)	TS (±SEM)	p
IL-4	Yıl boyu (n=11)	8.94 (±0.84)	9.16 (±1.00)	p>0.05	10.99 (±0.80)	9.74 (±0.33)	p>0.05
	Mevsimsel (n=11)	7.53 (±0.33)	8.82 (±1.06)	p>0.05	9.34 (±1.08)	10.31 (±0.40)	p>0.05
IL-8	Yıl boyu (n=11)	37.47 (±29.39)	34.85 (±26.40)	p>0.05	480.97 (±56.29)	452.87 (±74.16)	p>0.05
	Mevsimsel (n=11)	79.13 (±68.51)	63.55 (±54.41)	p>0.05	439.73 (±63.97)	340.80 (±41.50)	p>0.05

* Wilcoxon testi; TÖ = Tedavi öncesi; TS = Tedavi sonrası

cuttu (p=0.035). Tedavi öncesi ile tedaviden sonra birinci hafta (p>0.05) ve tedavi sonrası birinci hafta ile tedaviden sonra dördüncü hafta arasında seröz akıntı varlığı açısından anlamlı fark yoktu (p>0.05). Konka ödeminde ise tedavi öncesine göre tedavi sonrası birinci haftada fark saptanamazken (p>0.05), birinci hafta ile dördüncü hafta arasında ve tedavi öncesi ile dördüncü hafta arasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma meydana gelmişti (sırasıyla p=0.002, p<0.001).

Tartışma

Glukokortikoidler hücre içine alındıktan sonra sitoplazmada reseptörlerine bağlanırlar. Glukokorti-

koid-glukokortikoid reseptör kompleksi bir transkripsiyon faktörü gibi hareket ederek DNA üzerindeki spesifik noktalarına bağlanır. Bu kompleks ayrıca diğer transkripsiyon faktörlerinin DNA'ya bağlanmalarını engelleyerek bir çok proenflamatuar sitokin ve kemokinin salınımını inhibe eder.¹² Glukokortikoidler kendi içlerinde reseptöre bağlanma afiniteleri, yağda çözünürlükleri ve diğer bir çok konuda farklılıklar gösterirler. Mometazonun glukokortikoid reseptörüne bağlanma afinitesi deksametazona göre yaklaşık 12 kat daha fazladır.¹³ MFNS tedavisinin yıl boyu ve mevsimsel rinitli hastaların klinik semptomları üzerine olan etkinliği daha önceki çalışmalarda bildirmiştir.^{14,15} Bizim hastalarımızda da MFNS tedavisi ilk haftadan itibaren an-

Tablo 3. Tedavi öncesi ile tedaviden sonra birinci ve dördüncü hafta saptanan semptom skorlarının ortalamaları.

	Tedavi öncesi (±SEM)	Tedavi sonrası 1. hafta (±SEM)	Tedavi sonrası 4. hafta (±SEM)	p değeri
Semptom skorları ortalaması*	17.18 (±3.97)**	10.36 (±2.85)	9.45 (±3.22)	p>0.001

* Friedman varyans analizi ; $\chi^2=32.95$; ** Wilcoxon testi. Anlamlılık tedavi öncesi skor ortalaması ile tedavi sonrası 1. ve 4. hafta skor ortalamaları arasındaki farktan kaynaklanmaktadır.**Tablo 4.** Tedavi öncesi ile tedaviden sonra birinci ve dördüncü haftada saptanan muayene bulguları. Nor=Normal; Pat=Patolojik

Muayene bulguları	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası 1. hafta		Tedavi sonrası 4. hafta	
	Nor.	Pat.	Nor.	Pat.	Nor.	Pat.
Konka rengi	7	15	3	19	8	14
Seröz akıntı*	8	14	12	10	17	5
Konka ödemi**	4	18	6	16	18	4

* McNemar testi; tedavi öncesi ile tedavi sonrası dördüncü hafta arasındaki fark anlamlı (p=0.035).

** McNemar testi; tedavi sonrası dördüncü hafta ile tedavi sonrası birinci hafta ve tedavi öncesi arasındaki fark anlamlı (sırasıyla p=0.02 ve p<0.001).

lamalı klinik bir düzelme meydana getirmiş ve bu iyileşme dördüncü haftada artarak devam etmiştir. Muayenede de dört haftalık tedavi sonrası konka ödeminde ve seröz akıntı varlığında belirgin bir azalma saptanmıştır.

Araştırdığımız iki sitokinden biri olan IL-4 bugünkü bilgilerimize göre CD4 T hücrelerinin Th2 hücrelerine farklılaşmasındaki ana tetikleyicidir.² Dolayısıyla bu sitokin lokal ve genel IgE üretimi için gerekli temel moleküllerden biridir. Alerjik rinitli hastaların nazal sekresyonlarında ve mukozalarında IL-4'ün yanı sıra IL-1, IL-5, IL-8 ve TNF- α gibi proenflamatuar sitokinlerin mevcudiyeti gösterilmiş ve alerjik enflamasyonda proenflamatuar sitokinlerin anahtar rol oynayabileceği düşünülerek yeni tedavi stratejilerinin ana hedefinin bu mekanizmalar olması gerektiği bildirilmiştir.^{3,4,16,17} Bu nedenle son yıllarda alerjik rinit tedavisinde kullanılan TKS'nin, oral antihistaminiklerin ya da immunoterapinin proenflamatuar sitokinler üzerine olan etkileri geniş biçimde araştırılmaya başlanmıştır.^{14,16,18-21} TKS'nin alerjik rinit klinik semptomları üzerine olan etkilerinin enflamatuar hücrelerin nazal mukozaya göçünün önlenmesi, lokal sitokin üretiminin selektif olarak baskılanması, mediatör salınımının inhibe edilmesi, nazal mukozanın onarılması gibi bir ya da birden çok faktöre bağlı olabileceği düşünülmektedir.^{9,16} MFNS'nin in vitro IL-4 ve IL-5 üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir.^{19,20} Barton ve ark.²¹ MFNS'nin IL-1, IL-6 ve TNF- α 'nın nazal mukozadan salınımını baskıladığı bildirmiştir. Ayrıca mometazonun konsantrasyona bağımlı olarak insan eozinofillerinde apoptoza neden olurken nötrofillerde izlenen apoptoza inhibe ettiği ortaya konmuştur.¹⁰ Bizim hastalarımızın tümü dikkate alındığında tedaviden sonra nazal lavaj sıvısında IL-4 ve IL-8 düzeyleri anlamlı olmamakla birlikte azalmıştır. Serum IL-8 düzeyi azalırken IL-4 düzeyinde anlamlı olmayan bir artış söz konusudur. Mevsimsel rinitli grup ayrı olarak ele alındığında IL-4 ortalamasının hem serumda hem de nazal lavaj sıvısında anlamlı olamamakla birlikte arttığı görülmüştür. Çalışmanın yapıldığı dönemin aktif polen mevsimine rastlaması mevsimsel rinitli hastalardaki IL-4 ortalamasının yükselmesini

açıklayabilir. Ohashi ve ark.²² polen mevsimi boyunca oral antihistaminik tedavisi alan mevsimsel alerjik rinitli hastalarda tedaviye rağmen serum IL-4 düzeylerinin arttığını bildirmişlerdir. TKS tedavisinin mevsimsel rinitli kişilerde semptomatik düzelme sağladığı, doğal alerjen aktivasyonu döneminde IL-5 ve eozinofil aktivasyonunu baskıladığı ancak IL-4, IL-6 ve IgE üretimini etkilemediği gösterilmiştir.²³ Bu nedenle alerjik rinit semptomlarının ortaya çıkışında eozinofilik enflamasyonun kritik rol oynadığı ve glukokortikoidlerin etkilerinden birinin bu enflamasyonu baskılamak olduğu düşünülmektedir.²³

Primer olarak mononükleer fagositlerden ve endotelial hücrelerden köken alan IL-8 CXC kemokin ailesindedir ve alerjik yanıtın geç fazında rol oynadığı öne sürülmektedir.² IL-8 primer olarak makrofajlar ve dolaşımdaki lökositler için kemoatraktandır ancak bazofil ve mast hücrelerinden histamin serbestleşmesi ve eozinofillerin aktivasyonu gibi enflamatuar etkilerinin olduğu da düşünülmektedir.² Frieri ve ark.¹⁴ iki haftalık MFNS tedavi sonrasında nazal semptom skorlarının ve IL-6, IL-8 ve eozinofil miktarının azaldığını, buna karşın IL-1, IL-4, IL-5, lökotrien B₄ ve diğer nazal sitoloji parametrelerinde anlamlı değişiklik olmadığını bildirmişlerdir. Bu sonuçlara göre mevsimsel alerjik rinitte MFNS'nin klinik aktivitesinin erken fazda histamin düzeyinde, geç fazda ise IL-6 ve IL-8 ve eozinofil azalmasına bağlı olarak ortaya çıktığı sonucuna varmışlardır. Hastalarımızda IL-8 ortalamasının, araştırdığımız tüm dönemlerde hem serum hem de nazal lavaj sıvılarında anlamlı olmamakla birlikte azalması Frieri ve ark.'nın bulgularını desteklemektedir.

Sonuç olarak, dört haftalık MFNS tedavisi ile yıl boyu ve mevsimsel rinitli hastalarımızda anlamlı klinik bir düzelenin yanı sıra fizik muayenede konka ödeminde ve seröz akıntı varlığında düzelme saptanmıştır. Ancak IL-4 ve IL-8 serum ve nazal lavaj düzeylerindeki değişim bu klinik düzelmeyi açıklayacak biçimde olmamıştır. Hastalarımızda dört haftalık MFNS ile elde edilen klinik düzelenin, bu araştırmanın kapsamı dışındaki mekanizmalara bağlı olarak ortaya çıktığını düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. **Whicher JT, Evans SW.** Cytokines in disease. *Clin Chem* 1990; 36: 1269-81.
2. **Rosenwasser IJ, Borish L.** Cytokines. Interleukins and growth factors. In: Kaplan AP, editor. Allergy. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1997. p. 53-71.
3. **Bachert C, Hauser U, Prem B, Rudack C, Ganzer U.** Proinflammatory cytokines in allergic rhinitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1995; 252: S44-9.
4. **Gosset P, Tillie-Leblond I, Malaquin F, Durieu J, Wallaert B, Tonnel AB.** Interleukin-8 secretion in patients with allergic rhinitis after an allergen challenge: interleukin-8 is not the main chemotactic factor present in nasal lavages. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 379-88.
5. **Besancon-Watelet C, Bene MC, Montagne P, Faure GC, Janowski R.** Eosinophilia and cell activation mediators in nasal secretions. *Laryngoscope* 2002; 112: 43-6.
6. **Calderon MA, Devalia JL, Prior AJ, Sapsford RJ, Davies RJ.** A comparison of cytokine release from epithelial cells cultured from nasal biopsy specimens of atopic patients with and without rhinitis and nonatopic subjects without rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 65-76.
7. **Ohashi Y, Nakai Y, Okamoto H, et al.** Serum level of interleukin-4 in patients with perennial allergic rhinitis during allergen specific immunotherapy. *Scand J Immunol* 1996; 43: 680-86.
8. **Kramer MF, Ostertag P, Pfrogner E, Rasp G.** Nasal interleukin-5, immunoglobulin E, eosinophilic cationic protein, and soluble intercellular adhesion molecule-1 in chronic sinusitis, allergic rhinitis, and nasal polyposis. *Laryngoscope* 2000; 110: 1056-62.
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. **Zhang X, Moilanen E, Adcock IM, Lindsay MA, Kankaanranta H.** Divergent effect of mometasone on human eosinophil and neutrophil apoptosis. *Life Sci* 2002; 71: 1523-34.
11. **Jacobi HH, Skov PS, Poulsen LK, Malling HJ, Mygind N.** Histamine and tryptase in nasal lavage fluid after allergen challenge: effect of 1 week of pretreatment with intranasal azelastine or systemic cetirizine. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 768-72.
12. **Umland SP, Schleimer RP, Johnston SL.** Review of the molecular and cellular mechanisms of action of glucocorticoids for use in asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2002; 15: 35-50.
13. **Smith CL, Kreutner W.** In vitro glucocorticoid receptor binding and transcriptional activation by topically active glucocorticoids. *Arzneimittelforschung* 1998; 48: 956-60.
14. **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.
15. **Frieri M, Therattil J, Chavarria V, et al.** Effect of mometasone furoate on early and late phase inflammation in patients with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81: 431-7.
16. **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-alfa, or neutrophils. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 307-12.
17. **Stirling RG, Chung KF.** Future treatments of allergic diseases and asthma. *Br Med Bull* 2000; 56: 1037-53.
18. **Minshall E, Ghaffar O, Cameron L, et al.** Assessment by nasal biopsy of long-term use of mometasone furoate aqueous nasal spray (Nasonex) in the treatment of perennial rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 118: 648-54.
19. **Chapman RW, Schering BS, Garlisi CG, et al.** Anti-inflammatory activity of inhaled mometasone furoate in allergic mice. *Arzneimittelforschung* 1998; 48: 384-91.
20. **Umland SP, Nahrebne DK, Razac S, et al.** The inhibitory effects of topically active glucocorticoids on IL-4, IL-5, and interferon-gamma production by cultured primary CD4+ T cells. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 511-9.
21. **Barton BE, Jakway JP, Smith SR, Siegel MI.** Cytokine inhibition by a novel steroid mometasone furoate. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 1991; 13: 251-61.
22. **Ohashi Y, Nakai Y, Kakinoki Y, et al.** Immunotherapy affects the seasonal increase in specific IgE and interleukin-4 in serum of patients with seasonal allergic rhinitis. *Scand J Immunol* 1997; 46: 67-77.
23. **Kita H, Jorgensen RK, Reed CE, et al.** Mechanism of topical glucocorticoid treatment of hay fever: IL-5 and eosinophil activation during natural allergen exposure are suppressed, but IL-4, IL-6, and IgE antibody production are unaffected. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 521-9.

İletişim Adresi: Dr. Sema Başak
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı
09100 AYDIN
Tel: (0256) 212 00 20
e-posta: hsbasak@adu.edu.tr